

Universidade do Minho
Escola de Ciências

SÍNTESE E INVESTIGAÇÃO DA REACTIVIDADE DE N,α,α -TRIALQUILGLICINAS E O SEU
COMPORTAMENTO PERANTE NUCLEÓFILOS, INCLUINDO A SÍNTESE DE TRI- E
PENTAPÉPTIDOS DESTES AMINOÁCIDOS

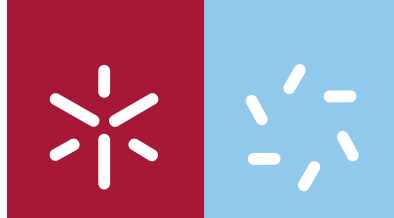
Filipa Caetano Santos Costa Pinto

UMinho|2008

Filipa Caetano Santos Costa Pinto

**SÍNTESE E INVESTIGAÇÃO DA REACTIVIDADE
DE N,α,α -TRIALQUILGLICINAS E O SEU
COMPORTAMENTO PERANTE NUCLEÓFILOS,
INCLUINDO A SÍNTESE DE TRI- E
PENTAPÉPTIDOS DESTES AMINOÁCIDOS**

Junho de 2008



Universidade do Minho

Escola de Ciências

Filipa Caetano Santos Costa Pinto

**SÍNTESE E INVESTIGAÇÃO DA REACTIVIDADE
DE N, α , α -TRIALQUILGLICINAS E O SEU
COMPORTAMENTO PERANTE NUCLEÓFILOS,
INCLUINDO A SÍNTESE DE TRI- E
PENTAPÉPTIDOS DESTES AMINOÁCIDOS**

Dissertação de Doutoramento em Ciências
Área de Especialização em Química Orgânica

Trabalho efectuado sob a orientação do
Professor Doutor Hernâni Lopes da Silva Maia

Junho de 2008

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE , APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Ao meu marido e aos meus filhos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar endereço os meus agradecimentos ao Professor Doutor Hernâni Maia, orientador deste projecto, pelos conhecimentos que me transmitiu e pelo grau de confiança demonstrado o que tornou possível a realização aquietada deste trabalho de investigação.

À Doutora Sílvia Pereira Lima, co-orientadora deste projecto expresso os meus agradecimentos pela dedicação, amizade e incentivos académicos invariavelmente demonstrados.

Igualmente, os meus agradecimentos também são extensivos à Professora Doutora Raquel Gonçalves-Maia e seus colaboradores do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências de Lisboa, pela simpatia e apoio académico e pela participação e enriquecimento desta tese formulados nos ensaios e experiências no âmbito do estudo cinético das reacções propostas.

Aos colegas do Departamento de Química, em particular aos do grupo de Péptidos, agradeço o apoio, estima e camaradagem demonstrados e um especial agradecimento à Doutora Susana Costa, pela disponibilidade na resolução de problemas inerentes a actividade académica.

Os meus agradecimentos também vão para a Dr^a Elisa Pinto pela total disponibilidade na execução dos espectros de ^1H e ^{13}C -NMR, NOE, HMBC e HMQC, e realização das análises elementares dos compostos estudados.

Agradeço ao Departamento de Química da Universidade do Minho, pela aceitação da minha candidatura à graduação, de me permitir realizar o trabalho experimental e a respectiva tese de doutoramento e pelo acolhimento dispensado durante todo o tempo de investigação.

O meu profundo reconhecimento é dirigido à “FCT”, por me ter proporcionado esta outra oportunidade de elevar ainda mais o nível da minha formação científico-profissional.

Um agradecimento gracioso à minha família pela tolerância à minha ausência decorrente do meu empenho, porventura além dos limites justos, neste trabalho de investigação; nela reconheci a paciência generosa e os incentivos à conclusão deste trabalho científico.

RESUMO

Este trabalho teve como objectivos (i) completar estudos realizados anteriormente sobre estabilidade aos ácidos de uma das ligações amida em derivados de *N*-alquil (ou aril)- α,α -dialquilglicinas e (ii) investigar as condições experimentais para a síntese de péptidos de α,α -dialquilglicinas e de *N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dialquilglicinas a partir de compostos obtidos por clivagem selectiva do produto de reacções de Ugi-Passerini.

Em relação ao primeiro objectivo, foi sintetizada uma série de vinte e um compostos pela reacção de Ugi-Passerini, destinados às investigações cinéticas, e uma outra série com outros tantos obtidos por acidólise selectiva dos primeiros, para referência em técnicas de HPLC. Treze dos compostos de cada série eram derivados da α,α -dimetilglicina e os oito restantes da α,α -dibenzilglicina e, em cada série, diferiam entre si essencialmente por conterem, cada um, no grupo *N*-alquilo (ou *N*-arilo), um grupo polarizador da seguinte lista: OCH₃, CH₃, F, Cl, OCF₃, CF₃, CN, NO₂.

Os resultados das medições cinéticas obtidos por HPLC foram submetidos a tratamentos de Hammett, com vista interpretá-los em termos de estrutura/reactividade, racionalizando deste modo a contribuição do substituinte no átomo de azoto com a fragilidade da ligação amida C-terminal e confirmando o mecanismo anteriormente proposto para esta acidólise. A reactividade destes compostos mostrou-se fortemente dependente não só do volume dos substituintes em C ^{α} , mas também duma não menos importante contribuição indutiva/de campo. Os resultados daqui obtidos permitiram também constatar pela primeira vez que esta ligação amida, que é intrinsecamente frágil nestes aminoácidos, pode ser estabilizada por um grupo electrorretirador no átomo de azoto, como 4-nitrofenilo ou 4-cianofenilo. Foi ainda possível concluir que, de todos os grupos substituintes no átomo de azoto investigados, apenas o 4-metoxibenzilo é clivável, o que deste modo confirma a lista dos reagentes de partida a utilizar na estratégia de síntese inicialmente proposta e cuja comprovação iria ser explorada na segunda parte deste trabalho.

Em relação a este segundo objectivo, foi sintetizada uma série de cinco *N*-benziloxycarbonil-L-fenilalanil-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dialquilglicinamidas simétricas pela reacção de Ugi-Passerini, cujos grupos alquilo eram metilo, etilo, propilo, isobutilo

e benzilo; foi também sintetizado um sexto composto, derivado do ácido 1-aminociclohexilcarboxílico, em que o átomo de carbono α está inserido num anel de ciclo-hexano. Estes seis dipéptidos foram sujeitos a acidólise total e parcial para gerar os doze correspondentes ácidos dipeptídicos, que foram de seguida acoplados com o éster *tert*-butílico da L-fenilalanina. Este acoplamento foi promovido por hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio no caso dos seis tripéptidos derivados de *N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dialquilglicinas e pela associação de diciclo-hexilcarbodiimida com *N*-hidroxibenzotriazole no caso dos seis restantes sem o grupo metoxibenzilo. De seguida, usando uma estratégia de três passos idêntica à anterior, foi sintetizado o éster *tert*-butílico dos dois pentapéptidos *N*-benziloxycarbonil-L-fenilalanilglicil-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dialquilglicil-L-fenilalanilglicina em que os grupos alquilo eram etilo e benzilo, respectivamente.

Os rendimentos globais na síntese destes catorze péptidos, calculados a partir dos reagentes do primeiro passo, variaram entre 95% e 7%, sendo fortemente condicionados pelo impedimento estereoquímico associado com o volume das cadeias laterais dos aminoácidos que, nos casos mais extremos, conduziu à formação competitiva duma imidazolona no último passo das sínteses.

ABSTRACT

The present work had the following two aims: (i) to complete the studies previously carried out on the stability to acid of one of the amide bonds of *N*-alkyl (or aryl)- α,α -dialkylglycine derivatives and (ii) to investigate the experimental conditions for the synthesis of α,α -dialkylglycine and *N*-(4-methoxybenzyl)- α,α -dialkylglycine peptides from compounds obtained by selective cleavage of the Ugi-Passerini reaction.

With respect to the former aim, a series of twenty one compounds was synthesized by the Ugi-Passerini reaction, with the purpose to be used in collecting kinetic information, and another series of as many as these as obtained by selective acidolysis of the former, for reference in HPLC techniques. Thirteen of the compounds of each series were α,α -dimethylglycine derivatives, while the remaining eight were derivatives of α,α -dibenzylglycine; within each series, they differed from each other essentially in having in their *N*-alkyl (or *N*-aryl) group a polarizing group of the following list: OCH₃, CH₃, F, Cl, OCF₃, CF₃, CN, NO₂.

The results of the kinetic measurements obtained by HPLC were submitted to Hammett treatments, having in mind to interpret them in terms of structure/activity relationships, thus rationalizing the contribution of the substituent at the nitrogen atom with the lability of the C-terminal amide bond, and to confirm the mechanism previously proposed for this acidolysis. The reactivity of these compounds has shown to be largely dependant not only on the volume of the substituent at C ^{α} , but also on a no less important inductive/field contribution. The results obtained hereof allowed also to find for the first time that this amide bond, which is intrinsically labile in these amino acids, can be stabilized by an electron withdrawing group at the nitrogen atom, like 4-nitrophenyl or 4-cyanophenyl. It was still possible to conclude that, of all the substituents at the nitrogen atom that were investigated, only the 4-methoxybenzyl group is cleavable, which thus confirmed the list of starting reagents to be used in the initially proposed strategy of synthesis and whose confirmation was to be explored in the second part of this work.

With respect this second aim, a series of five symmetric *N*-benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-*N*-(4-methoxybenzyl)- α,α -dialkylglycinamides was synthesized by the

Ugi-Passerini reaction, whose alkyl groups were methyl, ethyl, propyl, isobutyl and benzyl; another such compound was also synthesized, a derivative of the 1-aminocyclohexyl carboxylic acid, in which the α -carbon atom is inserted in a cyclohexane ring. These six dipeptides were subjected to total and partial acydolysis to generate the twelve corresponding dipeptide acids, which were then coupled with L-phenylalanine *tert*-butyl ester. This coupling was promoted by *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate in the case of the six *N*-(4-methoxybenzyl)- α,α -dialkylglycine tripeptides and by the association of dicyclohexylcarbodi-imide with *N*-hydroxybenzotriazole in the case of the remaining six with no methoxybenzyl group. Next, using a three-step strategy identical to the above, the two *N*-benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-glycyl- α,α -dialkylglycyl-L-phenylalanyl-glycine *tert*-butyl ester pentapeptides were synthesized in which the alkyl groups were ethyl and benzyl, respectively.

The overall yields obtained in the synthesis of these fourteen peptides, as calculated from the reagents of its first step, varied from 95% to 7%, and were highly conditioned by the steric hindrance associated with the volume of the amino acid side chains, which in the most extreme cases lead to competitive formation of an imidazolone in the last step of the syntheses.

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract.....	iii
Índice	v
Índice de figuras.....	ix
Índice esquemas	x
Índice de tabelas.....	xii
Abreviaturas.....	xiv
I-Introdução	1
1.1 Glicinas α,α -dissubstituídas	3
1.2 Preferências conformacionais dos péptidos contendo resíduos de glicinas α,α - dissubstituídas	5
1.3 Síntese de glicinas α,α -dissubstituídas assimétricas.....	7
1.3.1 Auto regeneração de estereocentros	8
1.3.2. Alquilação diastereosselectiva	12
1.4 Síntese de glicinas α,α -dissubstituídas simétricas	14
1.5 Reacção de Ugi-Passerini	16
1.5.1 Reacção de Passerini.....	16
1.5.2 Desenvolvimento da reacção de Ugi-Passerini	18
1.5.3 Isonitrilos	21
1.5.3.1 Métodos de preparação de isonitrilos	23
1.5.3.2. Química dos isonitrilos	25
1.5.4 Variação do componente ácido	26
1.6 Aplicação da reacção de Ugi-Passerini à síntese de péptidos e peptóides	30
1.6.1 Clivagem da ligação amida C-terminal	35
1.6.2 Clivagem selectiva dos produtos da reacção de Ugi-Passerini	37
1.7 Métodos de acoplamento de glicinas α,α -dissubstituídas em péptidos	38
II-Discussão dos resultados	43
Objectivos do presente trabalho.....	44
2.1 Efeito do grupo N-substituinte na clivagem selectiva de resíduos de N,α,α - dialquilglicinas.....	45
2.1.1 Planificação das metodologias destinadas à investigação cinética e tratamento dos respectivos resultados	46
2.1.2 Síntese e caracterização de N -fenilacetil- α,α -dialquil-glicil- N' -ciclo- hexilamidas N -substituídas (1-21)	48
2.1.2.1 N -benzil- α,α -dialquilglicil- N' -ciclo-hexilamidas (3 e 11) e N -fenil- α,α - dimetilglicil- N' -ciclo-hexilamida (18)	50
2.1.2.2 N -(4-metoxibenzil)- α,α -dialquilglicil- N' -ciclo-hexilamidas (1 e 9) e N - (4-metoxifenil)- α,α -dimetilglicil- N' -ciclo-hexilamida (17)	58
2.1.2.3 N -(4-metilbenzil)- α,α -dialquilglicil- N' -ciclo-hexilamidas (2 e 10).....	60
2.1.2.4 N -(4-fluorobenzil)- (4 e 12), N -(4-clorobenzil)- (5 e 13), N -(4- trifluorometoxibenzil)- (6 e 14) e N -(4-trifluorometilbenzil)- α,α - dial- quiliglicil-	

<i>N</i> '-ciclo-hexilamidas (7 e 15), e <i>N</i> -(4-clorofenil)- α,α - dialquil-glicil- <i>N</i> '-ciclo-hexilamida (19)	61
2.1.2.5 <i>N</i> -(4-nitrobenzil)- α,α -dialquilglicil- <i>N</i> '-ciclo-hexilamidas (8 e 16), e <i>N</i> -(4-cianofenil)- (20) e <i>N</i> -(4-nitrofenil)- α,α -dimetilglicil- <i>N</i> '-ciclo-hexilamida (21)	63
2.1.3 Acidólise dos produtos das reacções de Ugi-Passerini com TFA	64
2.1.4. Estudo cinético dos compostos 1-21 sintetizados pela reacção de Ugi-Passerini.....	68
2.1.5 Reacção de metilação de α,α -dimetilglicinas	78
2.1.5.1 Síntese de <i>N</i> -fenilacetil- α,α -dimetilglicina (22) e <i>N</i> -fenilacetil- α,α -dimetilglicil- <i>N</i> '-ciclo-hexilamida (23)	79
2.1.5.2 Metilação dos compostos 22 e 23	80
2.1.5.2.1 Reacções de metilação do composto 22.....	81
2.1.5.2.2 Reacções de metilação dos compostos 23	84
2.2 Síntese de péptidos derivados de α,α -dialquil- e <i>N</i> , α,α -trialquilglicinas pela reacção de Ugi-Passerini	86
2.2.1 Síntese de amidas dipeptídicas (compostos 30-37).....	86
2.2.1.1 Síntese de 1-[<i>N</i> -acetil- <i>N</i> -(4-metoxibenzil)-amino]-ciclo-hexilcarboxil-(<i>N</i> '-ciclo-hexil)-amida (30).....	87
2.2.1.2 Síntese de <i>N</i> -(<i>N</i> '-benziloxycarbonilglicil)- <i>N</i> -(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicil- <i>N</i> '-ciclo-hexilamida (31)	88
2.2.1.3 Síntese das <i>N</i> -(<i>N</i> '-benziloxycarbonil- <i>L</i> -fenilalanil)- <i>N</i> -(4-metoxi-benzil)- α,α -dialquilglicil- <i>N</i> '-ciclo-hexilamidas 32-34	89
2.2.2 Reacções de acidólise	92
2.2.2.1 Acidólise total para obtenção das α,α -dialquilglicinas 38-44.....	92
2.2.2.2 Acidólise parcial para síntese das <i>N</i> , α,α -trialquilglicinas 45-50	94
2.2.3 Reacções de acoplamento para obtenção de tripéptidos contendo um resíduo central dum α,α -dialquilglicina (51-55, 57 e 58) e dum <i>N</i> , α,α -trialquilglicina (59-65).....	95
2.2.3.1 Síntese de dipéptidos e tripéptidos das α,α -dialquilglicinas 51-55, 57 e 58.....	96
2.2.3.1.1 Síntese do dipéptido 51	97
2.2.3.1.2 Síntese dos tripéptidos 52-55, 57 e 58	98
2.2.3.2 Síntese de tripéptidos de <i>N</i> , α,α -trialquilglicinas (59-65)	100
2.2.3.2.1 Síntese de tripéptidos por acoplamento com H-Gly- <i>O</i> <i>t</i> Bu usando DCC/HOBt.....	101
2.2.3.2.2 Tentativa de síntese de fluoretos de acilo.....	102
2.2.3.2.3 Síntese de tripéptidos por acoplamento com H-Phe- <i>O</i> <i>t</i> Bu usando HBTU	103
2.2.4 Síntese de pentapéptidos de α,α -dialquilglicinas.....	106
2.2.4.1 Preparação de dipéptidos de fenilalanina e de glicina (67 e 68)	106
2.2.4.2. Síntese dos compostos 70 e 71 por reacções de Ugi-Passerini	106
2.2.4.3 Acidólise total dos tripéptidos 70 e 71.....	109

2.2.4.3	Reacções de acoplamento dos tripéptidos 72 e 73 com H-Phe-Gly-OtBu (69) para obtenção de Z-Phe-Gly-Deg-Phe-Gly-OtBu (74) e Z-Phe-Gly-Db _{ng} -Phe-Gly-OtBu (75).....	110
2.3	Conclusões	112
III-Parte	Experimental.....	118
3.1	Instrumentação e técnicas gerais.....	119
3.2	Materiais, solventes e reagentes.....	120
3.3	Síntese e caracterização dos compostos sintetizados	121
3.3.1	Síntese de <i>N</i> -fenilacetil- <i>N</i> , α , α -trialquilglicilamidas pela reacção de Ugi-Passerini.....	121
3.3.1.1	Derivados <i>para</i> -substituídos de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -fenilacetil- α , α -dimetilglicilamidas	122
3.3.1.2	Derivados <i>para</i> -substituídos de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -fenilacetil- α , α -dibenzilglicilamidas	130
3.3.1.3	Derivados <i>p</i> -substituídos de <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -fenilacetil- α , α -dimetilglicilamidas	139
3.3.1.4	Derivados <i>para</i> -substituídos de <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -fenilacetil- α , α -dibenzilglicilamidas	144
3.3.2	Reacções de acidólise dos compostos de Ugi-Passerini com ácido trifluoroacético	144
3.3.3	Estudo da cinética das reacções de acidólise	166
3.3.3.1	“Curvas” de calibração.....	166
3.3.3.2	Obtenção de informação cinética.....	166
3.3.4	Síntese e metilação de derivados de α , α -dimetilglicina.....	167
3.3.4.1	Reacção de acidólise do composto 1	167
3.3.4.2	Acoplamento de <i>N</i> -fenilacetil- α , α -dimetilglicina (22) com ciclohexilamina.....	168
3.3.4.3	<i>N</i> -Metilação de <i>N</i> -fenilacetil- α , α -dimetilglicina e seu éster metílico ..	169
3.3.4.3.1	Metilação com Ag ₂ O (segundo Olsen ⁶²).....	169
3.3.4.3.2	Metilação com HNa ou HLi (segundo McDermott e Benoiton ⁶³).....	171
3.3.4.3.2.1	<i>N</i> -Metilação do do éster metílico da <i>N</i> -fenilacetil- α , α -dimetilglicina (24) com HNa.....	173
3.3.4.3.3	Metilação com HNa em THF/DMF (segundo Coggins <i>et al.</i> ⁶⁴).....	173
3.3.4.3.4	<i>N</i> -Metilação da <i>N</i> -fenilacetil- α , α -dimetilglicil- <i>N'</i> -ciclo-hexil-amida (23)	175
3.3.5	Síntese de péptidos de α , α -dialquilglicinas pela reacção de Ugi-Passerini	177
3.3.5.1	Derivado do ácido 1-[<i>N</i> -acetil- <i>N</i> -(4-metoxibenzil)-amino]-ciclohexilcarboxílico.....	177
3.3.5.2	Derivado de <i>N</i> -Benziloxicarbonilglicil- α , α -dimetilglicilamida.....	178
3.3.5.3	Derivados de <i>N</i> -Benziloxicarbonil- <i>L</i> -fenilalanil- α , α -dialquilglicilamidas	179
3.3.6	Reacções de clivagem com ácido trifluoroacético	183
3.3.6.1	Reacções de acidólise total.....	184

3.3.6.2 Reacções de Acidólise Parcial.....	191
3.3.7 Síntese de di- e tripéptidos de α,α -dialquilglicinas por acoplamento com éster <i>tert</i> -butílicos	199
3.3.7.1 Acoplamento de α,α -dialquilglicinas com o éster <i>tert</i> -butílico da glicina	199
3.3.7.2 Tentativas de síntese de fluoretos de <i>N</i> -(<i>N</i> '-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)- <i>N</i> -(4-metoxibenzil)- α,α -dialquilglicinas (46 e 47) para posterior acoplamento	210
3.3.7.3 Acoplamento de <i>N,\alpha,\alpha</i> -trialquilglicinas com o éster <i>tert</i> -butílico da L-fenilalanina.....	212
3.3.8 Síntese de pentapéptidos	220
3.3.8.1 Preparação de dipéptidos para a síntese de pentapéptidos	220
3.3.8.1.1 Síntese da Z-L-fenilalanilglicina e do seu éster metílico	220
3.3.8.1.2 Síntese do éster <i>tert</i> -butílico de Fmoc-L-fenilalanilglicina e clivagem do seu grupo N-protector	222
3.3.8.2 Síntese de péptidos de Z-L-fenilalanilglicil- α,α -dialquilglicinas pela reacção de Ugi-Passerini.....	225
3.3.8.3 Acidólise total dos tripéptidos sintetizados pela reacção de Ugi-Passerini	228
3.3.8.4 Síntese de pentapéptidos por acoplamento dos tripéptidos com o éster <i>tert</i> -butílico da L-fenilalanilglicina.....	230
IV-Referências Bibliográficas	234

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	4
Figura 2 - Alguns exemplos de glicinas α,α -dissubstituídas acíclicas e cíclicas.....	5
Figura 3	39
Figura 4 - Carbodiimidas e aditivos de acoplamento.....	40
Figura 5 - Sais de urónio e fosfónio baseados em HOBt e HOAt.....	40
Figura 6 - Agente de fluoração.....	41
Figura 7 - Reagentes alternativos utilizados no acoplamento de péptidos.....	42
Figura 8 - Área do pico do composto 11 vs. concentração.....	70
Figura 9 - Variação de $\ln A$ em ordem ao tempo para experiências com os compostos 1-8	71
Figura 10 - Variação de $\ln A$ em ordem ao tempo para experiências com os compostos 17-21	71
Figura 11 - Variação de $\ln A$ em ordem ao tempo para experiências com os compostos 9-16	74
Figura 12 - Gráfico de Hammett ($\log k$ vs. σ_p) para as reacções de acidólise dos compostos 1-21 a 25,00 °C e para os compostos 1-7 a diferentes temperaturas.....	76
Figura 13	87

ÍNDICE ESQUEMAS

Esquema 1	8
Esquema 2	9
Esquema 3	10
Esquema 4	11
Esquema 5	11
Esquema 6	12
Esquema 7	13
Esquema 8	14
Esquema 9	14
Esquema 10	15
Esquema 11	15
Esquema 12	16
Esquema 13 - Mecanismo resumido sugerido para reacção de Passerini de três componentes (P-3CR).....	17
Esquema 14 - Exemplos clássicos de compostos que podem ser obtidos por reacção de Passerini.	18
Esquema 15 - Mecanismo simplificado da U-MCR utilizando um ácido carboxílico como componente ácido.....	19
Esquema 16	23
Esquema 17 - Diversidade de estruturas obtidas por U-MCRs variando o componente ácido. Nas estruturas 2 e 5, N=N-N e (R ¹) ₂ N respectivamente resultam dos ácidos HN ₃ e H ₂ N(R ¹) ₂ Cl; a estrutura 6 resulta do ácido R ¹ OCO ₂ H e inclui CO ₂ (azul) e R ¹ OH (azul claro).	26
Esquema 18	35
Esquema 19 - Mecanismo proposto, para a clivagem de péptidos contendo um resíduo NMeAib, via formação de um ião oxazolónio.....	36
Esquema 20 - Reacção de Ugi-Passerini.....	45
Esquema 21 - Acidólise dos produtos da reacção de Ugi-Passerini.	46
Esquema 22	78
Esquema 23	79
Esquema 24 - Representação esquemática das reacções de metilação de 22 e 23	82
Esquema 25 - Reacções de síntese dos diferentes derivados de α,α -dialquilglicinas e N, α,α -trialquilglicinas.....	95

Esquema 26 - Acoplamento de α,α -dialquilglicinas com H-Gly-O t Bu, via oxazolona..	96
Esquema 27 - Representação esquemática dos produtos do ataque nucleofílico competitivo ao sal de oxazolónio.....	96
Esquema 28 - Formação do fluoreto de acilo usando fluoreto de cianurilo ¹⁴	102
Esquema 29 - Processo de acoplamento “one pot” usando HBTU.	103
Esquema 30 - Reacção de acoplamento dos tripéptidos 72 e 73 com H-Phe-Gly-O t Bu promovido por DCC/HOBt, com formação dos correspondentes pentapéptidos 74 e 75	110

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Métodos alternativos de síntese de isonitrilos.	24
Tabela 2: Compostos sintetizados.	48
Tabela 3: Rendimentos η obtidos na síntese dos compostos 1-16 pela reacção de Ugi-Passerini.	49
Tabela 4: Rendimentos η obtidos na síntese dos compostos 17-21 pela reacção de Ugi-Passerini.	49
Tabela 5: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos 1-8 que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.	51
Tabela 6: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos 1-16 para o grupo <i>N</i> -(4-X-benzilo).	52
Tabela 7: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos 9-16 que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.	53
Tabela 8: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos 17-21 que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.	54
Tabela 9: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos 17-21 para os átomos de hidrogénio aromáticos do grupo <i>N</i> -(4-X-fenilo).	54
Tabela 10: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^{13}\text{C-NMR}$ dos compostos 1-8 e 17-21 que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.	55
Tabela 11: Desvios químicos (em ppm) dos sinais relevantes observados para os átomos de carbono aromáticos nos espectros de $^{13}\text{C-NMR}$ dos compostos 1-16 para o seu grupo <i>N</i> -(4-alquilbenzilo).	56
Tabela 12: Desvios químicos (em ppm) dos sinais relevantes observados nos espectros de $^{13}\text{C-NMR}$ dos compostos 9-16 que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.	57
Tabela 13: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^{13}\text{C-NMR}$ dos compostos 17-21 para o seu grupo <i>N</i> -(4-alquilfenilo).	58
Tabela 14: Rendimentos das sínteses dos compostos $\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)\text{C}(\text{R}^1)_2\text{CO}_2\text{H}$ (1a-16a) obtidos por reacção de acidólise com TFA 5% em acetonitrilo à temperatura ambiente.	65
Tabela 15: Rendimentos das sínteses dos compostos $\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4)\text{C}(\text{R}^1)_2\text{CO}_2\text{H}$ (17a-21a), obtidos por reacção de acidólise com TFA 5% em acetonitrilo à temperatura ambiente, excepto nos casos indicados.	65
Tabela 16: Rendimentos das reacções de acidólise dos compostos 17-21 em TFA 5% em ACN e em TFA concentrado.	67
Tabela 17: Condições utilizadas em HPLC para a obtenção das áreas dos picos dos compostos 1-8 ($\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2)\text{CMe}_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$) e 17-21 ($\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4)\text{CMe}_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$), a sete concentrações no intervalo 0,005-0,035 mol dm^{-3}	69
Tabela 18: Condições utilizadas em HPLC para a obtenção das áreas dos picos dos compostos 9-16 ($\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2)\text{CBn}_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$) a seis concentrações no intervalo 0,002-0,007 mol dm^{-3}	69
Tabela 19: Dados relacionados com a variação de $\ln A$ vs. t obtidos nas experiências de acidólise com os compostos 1-21	72

Tabela 20: Constantes de velocidade, k , e desvios médios, dk , para a reacção de acidólise a 25,00 °C de $\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)\text{C}(\text{R}^1)_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$ (1-8 e 9-16) e de $\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4)\text{C}(\text{R}^1)_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$ (17-21).....	74
Tabela 21: Constantes de velocidade, k , e desvios médios, dk , para a reacção de acidólise de $\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)\text{CMe}_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$ (1-7) a diferentes temperaturas.	75
Tabela 22: Constantes de Hammett (σ_p) e as contribuições de ressonância (σ_R) e indutiva e de campo (σ_I) que as constituem.	75
Tabela 23: Aplicação da equação de Hammett $\log k = a_0 + a_1\sigma_p$	76
Tabela 24: Aplicação da equação biparamétrica de Hammett, $\log k = a_0 + a_1\sigma_R + a_2\sigma_I$, a 25,00 °C (N = 8 pontos).	77
Tabela 25: Dados espectroscópicos de $^1\text{H-NMR}$ (desvios químicos em ppm e J em Hz) relevantes para confirmar a estrutura dos compostos 22 , 24 , 25 , 26 e 27	83
Tabela 26: Dados espectroscópicos relevantes de $^1\text{H-NMR}$ (desvios químicos em ppm) dos compostos 28 e 29 em comparação com os do composto 23	85
Tabela 27: Dados espectroscópicos relevantes de $^{13}\text{C-NMR}$ (desvios químicos em ppm) dos compostos 28 e 29 em comparação com os do composto 23	85
Tabela 28: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ do composto 30 que confirmam a composição da sua molécula.	87
Tabela 29: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados no espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ do composto 30 que confirmam a composição da sua molécula.	87
Tabela 30: Dados espectroscópicos de $^1\text{H-NMR}$ (em ppm; J em Hz) do composto 31 que confirmam a sua estrutura.....	88
Tabela 31: Dados espectroscópicos de $^{13}\text{C-NMR}$ (em ppm) do composto 31 que confirmam a sua estrutura.	88
Tabela 32: Dados espectroscópicos de $^1\text{H-NMR}$ (em ppm; J em Hz) do esqueleto comum aos compostos 32-34	90
Tabela 33: Dados espectroscópicos de $^{13}\text{C-NMR}$ (em ppm) do esqueleto comum aos compostos 32-34	91
Tabela 34: Dados espectroscópicos de $^1\text{H-NMR}$ (em ppm; J em Hz), referentes ao grupo Gly- <i>Or</i> Bu dos compostos 52-58	99
Tabela 35: Dados dos espectros de $^{13}\text{C-NMR}$ (em ppm) referentes ao grupo Gly- <i>Or</i> Bu dos compostos 52-58	100
Tabela 36: Dados dos espectros de $^1\text{H-NMR}$ (em ppm; J em Hz), relevantes que confirmam a presença do grupo Phe- <i>Or</i> Bu na estrutura dos compostos 60-65	105
Tabela 37: Dados espectroscópicos de $^1\text{H-NMR}$ (em ppm; J em Hz), referentes ao esqueleto comum dos compostos 70 e 71	107
Tabela 38: Dados espectroscópicos de $^{13}\text{C-NMR}$ (em ppm) referentes ao esqueleto comum dos compostos 70 e 71	108
Tabela 39: Rendimentos observados nas reacções de síntese de péptidos com derivados de α,α -dialquiglicinas e N,α,α -trialquiglicinas e respectivos rendimentos globais.	112

ABREVIATURAS

Abs.	Absorvância
Ac	Acetilo
Ac ₃ c	Ácido 1-aminociclopropanocarboxílico
Ac ₅ c	Ácido 1-aminociclopentanocarboxílico
Ac ₆ c	Ácido 1-aminociclo-hexanocarboxílico
Ac ₇ c	Ácido 1-aminociclo-heptanocarboxílico
Ac ₈ c	Ácido 1-aminociclooctanoanocarboxílico
ACN	Acetonitrilo
Aib	Ácido α -aminoisobutírico
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Alloc	Aliloxicarbonilo
AOP	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-tris-(dimetilamino)fosfônio
Aten.	Atenuação
Bip	Ácido 2',1':1,2;1'',2'':3,4-dibenzociclo-heptano-1,3-dieno-6-amino-6-carboxílico
Bn	benzilo
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfônio
c	concentração
Cbz ou Z	Benziloxicarbonilo
¹³ C-NMR	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
Comp.	Composto
Conc.	Concentrado
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DAST	Trifluoreto de dietilaminoxofre
Dbg	α,α -dibutilglicina
Db _n g	α,α -dibenzilglicina
DCC	Diclo-hexilcarbodi-imida
DCM	Diclorometano
Dcp	Diciclopropilglicina
DCU	Diciclo-hexilureia
de	Excesso diastereomérico
Deg	α,α -dietilglicina
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
D ϕ g	α,α -difenilglicina
D _i bg	α,α -diisobutilglicina
DIC	Diisopropilcarbodiimida
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona

DMSO	Dimetilsulfóxido
DSGs	Glicinas α,α -disubstituídas
ee	Excesso enantiomérico
EDC	Cloreto de 1-etil-3'-(dimetilamino)carbodiimida
EDDQ	2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-di-hidroquinolina
eq.	Equivalente
Et	Etilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
Gly	Glicina
h	Horas
HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio
HBTU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametilurônio
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMPA	Hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
¹ H-NMR	Ressonância magnética nuclear de próton
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazole
HOBt	<i>N</i> -Hidroxibenzotriazole
<i>i</i> Bu	Isobutilo
<i>J</i>	Constante de acoplamento
KHMDS	Hexametildisililamideto de potássio
LDA	Diisopropilamideto de lítio
LiHMDS	Hexametildisililamideto de lítio
lit.	Literatura
Me	Metilo
(α -Me)Asp	Ácido α -metilaspártico
(α -Me)Leu	α -metilileucina
(α -Me)Phe	α -metilfenilalanina
(α -Me)Phg	α -metilfenilglicina
(α -Me)Ser	α -metilserina
(α -Me)Trip	α -metiltriptofano
(α -Me)Val	α -metilvalina
Moc	Metoxicarbonilo
N	Número de pontos
NCA	<i>N</i> -carboxianidrido
NOE	Nuclear Overhauser Effect
pp	Página
ppm	Parte por milhão
P-3CR	Reacção de Passerini de três componentes

Ph	Fenilo
Phe	Fenilalanina
Pip	Ácido 4-aminopiperidina-4-carboxílico
PLC	cromatografia preparativa em camada fina
Pmb	<i>para</i> -metoxibenzilo
ppm	Partes por milhão
Pr	Propilo
Py	Piridina
PyAOP	Hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-pirrolidino-fosfónio
PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-pirrolidino-fosfónio
r	Coefficiente de correlação
s	Desvio padrão
SRS	Princípio de auto-regeneração de estereocentros
T	Temperatura
t	Tempo
t. a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
terc	Terciário
TFA	Ácido trifluoroacético
TFFH	Fluoroformamidínio
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografia em camada fina
TMS	Tetrametilsilano
TMSCN	Cianeto de trimetilsililo
TOAC	Ácido 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil-4-carboxílico
TOSMIC	Tosilmetilisonitrilo
T.R.	Tempo de retenção
t. reac.	Tempo de reacção
U-4CR	Reacção de Ugi de quatro componentes
U-5CR	Reacção de Ugi de cinco componentes
U-5C-4-CR	Reacção de Ugi de cinco centros com quatro componentes
U-MCR	Reacção de Ugi multicomponentes
UNCA	<i>N</i> -carboxianidrido protegido com uretano
UV	Espectroscopia de ultravioleta
λ	Comprimento de onda
η	Rendimento
δ	Desvio químico em relação ao tetrametilsilano

O trabalho aqui descrito foi apresentado em vários encontros sob a forma de comunicação em painel ou comunicação oral e publicado numa revista científica internacional, que se descrevem a seguir:

Comunicações

- F.C.S.C. Pinto, S.M.M.A. Pereira-Lima, H.L.S. Maia, R. Gonçalves-Maia, “Efeito do Grupo N-Alquilo na Acidólise Selectiva de *N*-Acil-*N*, α , α -trialquilglicil-amidas”, 6º Encontro Nacional de Química Orgânica, Braga, Julho de 2005.
- F.C.S.C. Pinto, R. Gonçalves-Maia, H.L.S. Maia, S.M.M.A. Pereira-Lima Selective acidolysis of *N*-Acyil-*N*, α , α -Tryalkyl Glycine Amides, X Iberian Peptide Meeting, from 1 to 4 February, 2006, Zaragoza, Espanha.
- Wei-Qun Jiang, Filipa C.S.C. Pinto, Cristina Ventura, Lúdia Albuquerque, Sílvia M.M.A. Pereira-Lima, Raquel Gonçalves-Maia and Hernani L.S. Maia, Mechanistic investigation of the acidolysis of the C-terminal amide bond of *N*-Acyil-*N*, α , α -tryalkyl glycine amides, 8th Conference “Medical Chemistry: Drug Discovery and Design” from 15 to 17 March, 2007, Patras, Greece.
- Filipa C.S.C. Pinto, Sílvia M.M.A. Pereira-Lima and Hernani L.S. Maia, “Synthesis of peptides of α , α -dialkyl glycines by a Ugi-Passerini reaction”, 8th Conference “Medical Chemistry: Drug Discovery and Design” from 15 to 17 March, 2007, Patras, Greece.
- Filipa C.S.C. Pinto, Sílvia M.M.A. Pereira-Lima and Hernani L.S. Maia, “Synthesis of peptides with α , α -dialkyl glycines and *N*, α , α -trialkyl glycines”, 7th Portuguese National Meeting of Organic Chemistry, from 16 to 18 July, 2007, Lisboa.
- Sílvia M.M.A. Pereira-Lima, Filipa C.S.C. Pinto and Hernani L.S. Maia, “ α , α -Dialkyl and *N*, α , α -trialkyl glycines peptides obtained from Ugi reaction adducts”, XI Encuentro Peptídico Ibérico, from 6/7 to March 2008, Santiago de Compostela.

Revista científica internacional

- F.C.S.C. Pinto, S.M.M.A. Pereira-Lima, C. Ventura, L. Albuquerque, R. Gonçalves-Maia and H.L.S. Maia, “Synthesis and kinetic investigation of the selective acidolysis of para-substitued *N*-benzyl or *N*-phenyl-*N*-phenylacetyl-alpha,alpha-dialkylglycine cyclohexylamides”, *Tetrahedron*, 2006, 8184-8198.

INTRODUÇÃO

Os péptidos são polímeros de aminoácidos de baixo peso molecular, e podem ter existência própria nos seres vivos, resultar da hidrólise parcial de proteínas ou ter origem sintética. A natureza química, ordem sequencial dos aminoácidos nos péptidos e o comprimento da cadeia peptídica determinam a estrutura de uma proteína e de um péptido, e nelas se baseiam as suas funções biológicas.

Os péptidos lineares são moléculas altamente flexíveis que podem adoptar uma multiplicidade de conformações em solução, mas destas muito poucas são responsáveis pelas actividades biológicas que eles apresentam. Como consequência, a construção de novas sequências peptídicas com conformações constringidas é uma das vias de acesso ao desenvolvimento de péptidos bioactivos com elevada actividade e selectividade para um receptor específico. Esta rigidez conformacional pode ser obtida por incorporação na cadeia peptídica de um ou mais resíduos de aminoácidos estereoquimicamente constringidos, contribuindo assim para aumentar os potenciais bioactivo e selectivo e melhorar a biodisponibilidade e a resistência destes péptidos.^{1,2} Estes factos têm sido alvo do interesse da comunidade científica mundial relacionada com esta matéria.

Entre os aminoácidos estereoquimicamente constringidos, contam-se as glicinas α,α -dissubstituídas, que constituem presentemente uma classe de compostos de reconhecida importância e são caracterizadas por possuírem um átomo de carbono quaternário em posição α . Em particular, a identificação em péptidos naturais da presença de α,α -dimetilglicina (ácido α -aminoisobutírico, Aib ou Dmg) e seus homólogos maiores e a descoberta da predizibilidade da influência da estrutura tridimensional dos péptidos nas suas propriedades, geraram um elevado interesse no desenvolvimento de novos métodos de síntese para a obtenção de aminoácidos α,α -dissubstituídos, destinados a satisfazer o aumento da procura destes compostos especialmente com vista a estudos biológicos.³

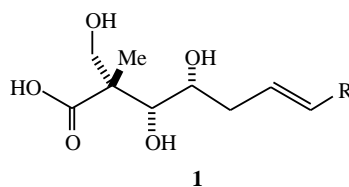
A síntese de péptidos contendo glicinas α,α -dissubstituídas representa um desafio, devido aos problemas que lhes são associados e resultam do impedimento estereoquímico que envolve o átomo de carbono α , quaternário, e dificulta a utilização de métodos convencionais de síntese.

Contudo, a reacção de condensação de quatro componentes, correntemente designada reacção de Ugi-Passerini, é relativamente insensível ao impedimento estereoquímico e constitui um

método de eleição não só para a síntese de glicinas α,α -dissubstituídas simétricas como para a sua incorporação em péptidos.⁴

1.1 GLICINAS α,α -DISSUBSTITUÍDAS

Os compostos com átomos de carbono quaternários revelam uma grande variedade de propriedades biológicas relevantes,⁵ por exemplo, a (+)-miriocina (**1**) é um imunossupressor. Nesta classe de compostos estão incluídos os α -aminoácidos quaternários, isto é, aminoácidos cujo átomo de carbono em posição α é quaternário (Figura 1). Assim, as glicinas α,α -dissubstituídas são aminoácidos não-proteinogénicos que atraem a atenção de muitos grupos ligados com a síntese de péptidos, frequentemente da área da medicina, em virtude das suas propriedades. Com efeito, algumas apresentam actividade antibiótica ou imunológica e todas, em virtude do seu constrangimento conformacional, conferem estabilidade à estrutura secundária dos péptidos dela derivados, pelo que favorecem o seu uso na construção de peptidomiméticos.^{6,7}



A α,α -dimetilglicina é a mais simples das glicinas α,α -dissubstituídas; embora encontrado na natureza, é um aminoácido não codificado que forma os canais das membranas peptídicas de origem microbiana. A presença do grupo metilo adicional em C^α restringe drasticamente o espaço conformacional na vizinhança deste aminoácido e força a cadeia do péptido a assumir uma conformação helicoidal esquerda (hélice com um sentido de rotação contrário ao dos ponteiros do relógio), ou direita (hélice com rotação segundo os ponteiros do relógio). Devido ao rigor da exigência estereoquímica, bem como à elevada estabilidade e cristalizabilidade dos seus péptidos, este aminoácido tem sido usado com frequência para a investigação das relações entre estrutura, estabilidade e função em péptidos bioactivos, cadeias peptídicas longas e até mesmo proteínas.⁸

De acordo com a sua estrutura, as glicinas α,α -dissubstituídas estão agrupadas em duas classes, (i) as simétricas, isto é, com $R_1 = R_2$, e que incluem o Aib e os seus análogos com dois grupos alquilo iguais em C^α ; e (ii) as assimétricas, com $R_1 \neq R_2$, a que pertencem, entre outros, os aminoácidos comuns α -metilados.

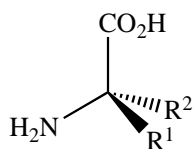


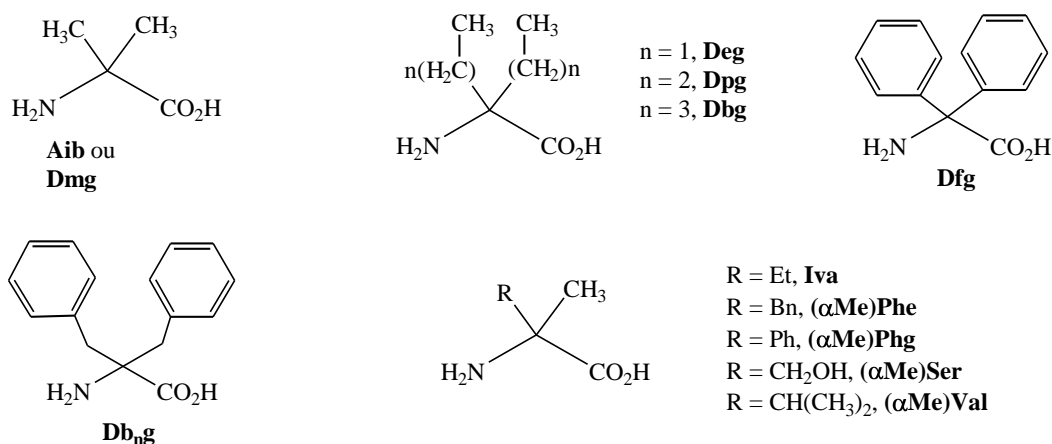
Figura 1

Os aminoácidos comuns α -alquilados são conhecidos por serem inibidores enzimáticos poderosos. A evidência desta propriedade é dada, por exemplo, (i) pela inibição da descarboxilase de ácido aromático por α -metildopa, (ii) o facto de α -metiltriptofano [$(\alpha$ -Me)Trp] ser um substrato da hidrolase de triptofano e de o seu derivado 5-hidroxilado ser um potente inibidor, *in vivo*, da hidrolase da tirosina ou (iii) pela inibição competitiva da aminotransferase de aspartato pelo ácido α -metilaspártico [$(\alpha$ -Me)Asp].⁹ Recentemente, foi constatado que alguns derivados de α -alquilfenilglicina são antagonistas selectivos do receptor glutamato metabotrópico.¹⁰

Estes aminoácidos simétricos e assimétricos podem ser acíclicos, como é o caso do Aib e dos seus análogos de cadeia lateral linear, ou cíclicos (ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos, Ac_nc), em que a cadeia do aminoácido tem a forma de um anel de cicloalcano (Figura 2).

Entre as glicinas α,α -dissubstituídas cíclicas, o ácido 4-aminopiperidina-4-carboxílico (Pip), é um aminoácido aquiral que incorpora um átomo de azoto em posição δ e se torna interessante por causa da actividade microbiana de seus péptidos helicoidais.⁶

A. Glicinas α,α -dissubstituídas acíclicas



B. Glicinas α,α -dissubstituídas cíclicas

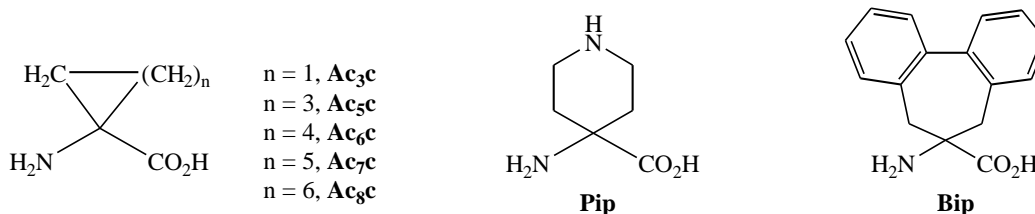


Figura 2

Alguns exemplos de glicinas α,α -dissubstituídas acíclicas e cíclicas.

1.2 PREFERÊNCIAS CONFORMACIONAIS DOS PÉPTIDOS CONTENDO RESÍDUOS DE GLICINAS α,α -DISSUBSTITUÍDAS

As seqüências conformacionalmente constringidas são uma das principais vias usadas para o desenvolvimento de péptidos com elevada bioatividade e selectividade para um receptor específico.^{11,12,13} Geralmente os péptidos adoptam apenas um número restrito de conformações de entre as muitas que podem assumir em solução e, portanto, a identificação do confórmero bioactivo é, frequentemente, um problema difícil de resolver.

As glicinas α,α -dissubstituídas representam um instrumento eficiente para forçar a conformação do esqueleto dos péptidos a assumirem uma estrutura secundária bem definida. As preferências conformacionais de várias glicinas α,α -dissubstituídas têm sido investigadas exaustivamente, quer em solução, quer no estado sólido.^{11,14} No caso da α,α -dimetilglicina, a

presença de dois grupos metilo em C^α provoca sérias restrições na sua liberdade conformacional. Portanto, para este aminoácido, as estruturas dobradas em hélice- 3_{10} e em hélice- α são mais estáveis do que a estendida.^{8,11,15,16}

Algumas glicinas α,α -dissubstituídas são sintetizadas com a finalidade de investigar o efeito do comprimento da cadeia lateral na promoção da conformação preferencial. A α,α -dietilglicina, a α,α -dipropilglicina e a α,α -dibutilglicina são exemplos de congêneres de Aib, com substituintes em C^β , estes aminoácidos pareciam estabilizar a conformação estendida, embora, recentemente, também tenham sido detectados em conformação dobrada.^{11,17,18,19} Quando os substituintes em C^β estão interligados num sistema cíclico, como é o caso dos aminoácidos ciclo-alifáticos de fórmula geral Ac_nC , com $n = 5-7$, a conformação dobrada (dobra- β e hélice- 3_{10}) é estabilizada.^{11,20,21,22}

De Simone *et al.*,¹¹ realizaram um estudo sobre o comportamento conformacional da estrutura do cristal de um dipéptido protegido contendo resíduos de α,α -díciclopropilglicina (Z-Dcp-Dcp-OCH₃). Os autores concluíram que ambos os resíduos Dcp, se encontram numa conformação dobrada; porém, a organização estrutural global do péptido corresponde a uma conformação em folha α -pregueada, semelhante à observada em péptidos lineares formados por uma alternância de resíduos D e L e também em Z-Aib-Aib-OCH₃. Estes estudos mostraram que o resíduo Dcp pode representar uma alternativa como instrumento molecular para estabilizar conformações dobradas.

Estudos recentes,¹⁴ sobre a preferência conformacional de péptidos com resíduos de D ϕ g (α,α -difetilglicina), mostraram que estas glicinas α,α -dissubstituídas possuem versatilidade estrutural. De facto, dependendo na natureza do resíduo seguinte ou precedente, a D ϕ g pode assumir qualquer uma das duas conformações, dobrada ou estendida, mas apenas uma. Assim, a análise da preferência conformacional de resíduos D ϕ g em tripéptidos contendo resíduos consecutivos de D ϕ g (Z-D ϕ g-D ϕ g-D ϕ g-OMe, Z-Aib-D ϕ g-D ϕ g-OMe e Z-Ac₃C-D ϕ g-D ϕ g-OMe), mostrou que estes tripéptidos adoptam uma conformação completamente estendida.

Entre as glicinas α,α -dissubstituídas assimétricas contam-se os aminoácidos α -metilados, que apresentam um constrangimento conformacional bem definido; foi demonstrado, por exemplo, que a isovalina (Iva) quiral parece ser versátil, sendo capaz de formar conformações estendidas além de apresentar um comportamento similar ao dos resíduos α -metilalanina

(Aib).⁹ Os resíduos de α -metilvalina [$(\alpha\text{-Me})\text{Val}$] geram dobras- β fortes e confórmeros em hélice cujo sentido de rotação é dirigido para a direita (orientação dextrógera), sendo capazes de induzir uma helicidade semelhante à das proteínas. A α -metilfenilalanina [$(\alpha\text{-Me})\text{Phe}$] gera uma hélice em dobra- β , eficiente como a precedente, muito mais forte do que no caso dos seus parentes não metilados, isto é, compostos de fenilalanina. Em geral, a relação entre a quiralidade da α -metilfenilalanina e o sentido de rotação da hélice é oposta à exibida pelos aminoácidos das proteínas (orientação levógera), o mesmo é verdadeiro para a α -metilleucina [$(\alpha\text{-Me})\text{Leu}$]. A α -metilserina [$(\alpha\text{-Me})\text{Ser}$] parece ser um aminoácido promissor no “design” de péptidos com uma conformação bem definida e específica.⁹

1.3 SÍNTESE DE GLICINAS α,α -DISSUBSTITUÍDAS ASSIMÉTRICAS

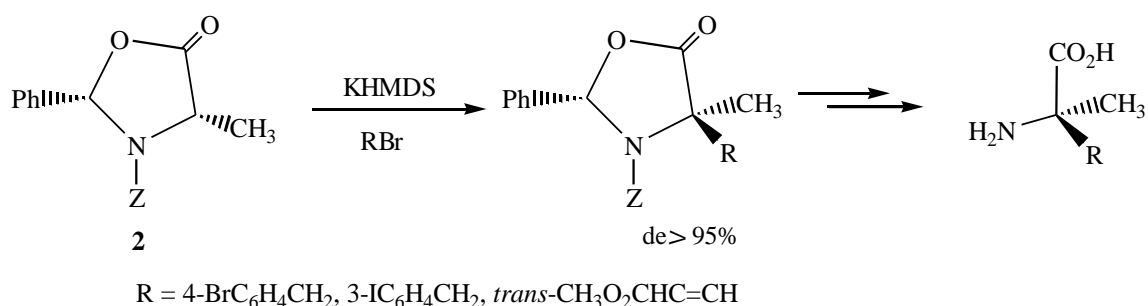
O progresso verificado no desenvolvimento de metodologias para a síntese de α,α -dialquilaminoácidos, revisto recentemente por Cativiela *et al.*,¹ tem permitido seleccionar a mais adequada via para sintetizar as α,α -dialquilglicinas desejadas na forma enantiomericamente pura, quer em escala laboratorial quer em grande escala. As metodologias actuais para alquilação diastereosselectiva de enolatos, auto-regeneração de estereocentros, reprodução e localização de quiralidade, e alquilação de substratos quirais têm sido larga e eficientemente aplicadas na síntese de α,α -dialquilglicinas com cadeias laterais muito diferentes. A adição de nucleófilos a ligações C=N tem provado ser eficiente para a preparação de vários compostos. Uma preparação cuidadosa e conveniente de sintões quirais versáteis tem emergido como uma estratégia útil para a estruturação de moléculas alvo. A síntese enantiosselectiva mediada por agentes catalíticos quirais também revela ser um instrumento poderoso para a construção de centros estereogénicos quaternários. A seguir apresentam-se alguns exemplos das metodologias utilizadas para a síntese assimétrica de glicinas α,α -dissubstituídas.

1.3.1 AUTO REGENERAÇÃO DE ESTEREOCENTROS

O princípio da auto-regeneração de estereocentros (SRS), baseia-se na capacidade de um centro estereogénico de uma molécula quiral criar um centro temporário de quiralidade, que, por sua vez, é utilizado para introduzir diastereosselectivamente um novo ligando no centro estereogénico original. Esta estratégia tem sido aplicada na síntese de diversos aminoácidos quaternários acíclicos. Os aminoácidos são geralmente convertidos em intermediários heterocíclicos quirais a partir dos quais são formados enolatos heterocíclicos quirais com faces diastereotópicas, e em seguida alquilados diastereosselectivamente. A estrutura do intermediário heterocíclico formado varia de acordo com os reagentes de partida e pode ser: oxazolidinona, imidazolidinona, tetra-hidropirimidinona, oxazolidina, oxazolina ou tetra-hidropirrolindole.¹

A - Via oxazolidinonas

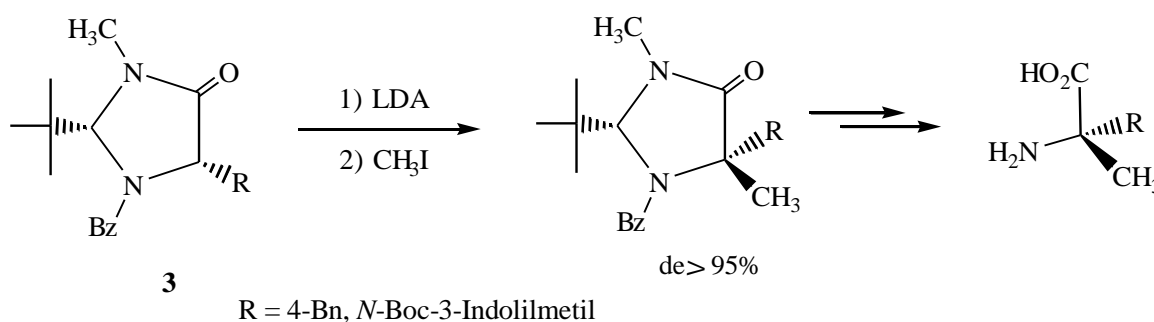
As oxazolidinonas são intermediários comuns nesta metodologia e nalgumas variantes, elas diferem na natureza dos substituintes no anel oxazolidinona e/ou nas suas configurações relativas. A formação do isómero *cis* tem sido otimizada usando cloreto de tionilo na presença de cloreto de zinco anidro para promover a ciclização do derivado do aminoácido e do aldeído intermediário, usando THF como solvente. Uma via alternativa envolve a combinação da formação do padrão quiral com uma transformação assimétrica induzida por cristalização. A alquilação da *cis*-oxazolidinona **2** (Esquema 1), obtida a partir da *N*-benziloxicarbonil-L-alanina, ocorre do lado oposto ao do anel fenilo. Em alguns casos é necessário produzir o enolato na presença do agente alquilante para que o produto se forme com bom rendimento; posteriormente, por hidrólise, forma-se o correspondente aminoácido.¹



Esquema 1.

B - Via imidazolidinonas

Os enolatos de lítio derivados de imidazolidinonas são extremamente úteis na α -alquilação de aminoácidos, uma via que utiliza a auto regeneração de estereocentros. Neste contexto, as *cis*-imidazolidinonas **3** (Esquema 2), obtidas por reacção de bases de Schiff de pivaldeído com *N*-metil-L-fenilalanina ou com *N*-metil-L-1-*tert*-butiloxicarboniltriptofano, são convertidos nos correspondentes α -metilaminoácidos. Em ambos os casos a diastereosselectividade no ataque electrofílico foi total e a hidrólise subsequente, sob condições adequadas, conduziu ao aminoácido na forma enantiomericamente pura.¹



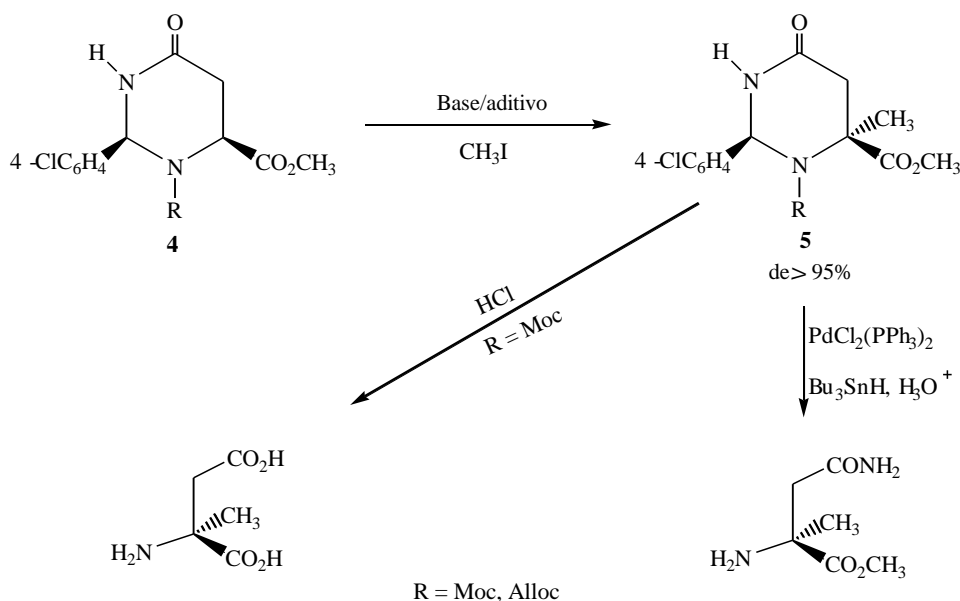
Esquema 2

C - Via tetra-hidropirimidinonas

As *cis*-tetra-hidropirimidinonas **4** (Esquema 3), cujo reagente de partida na sua síntese foi L-asparagina, são uma nova classe de sistemas heterocíclicos a partir dos quais os α,α -dialquilaminoácidos podem ser obtidos por meio do conceito SRS. O centro quiral em C² com o substituinte aromático dirige o processo de alquilação e o electrofílo entra em posição *trans*. O principal problema na etapa de alquilação é a escolha quer de uma base adequada quer das condições de reacção para realizar a monoalquilação.

O uso de LDA e de um excesso de cloreto de lítio na presença de DMPU produz o composto monoalquilado **5** como único diastereoisómero com alto rendimento e um tempo de reacção razoável. Quando R = CO₂CH₃, a subsequente hidrólise gera o ácido (S)- α -metilaspartico na forma enantiomericamente pura. A *N*-Alloc-tetra-hidropirimidinona mostrou ser um intermediário apropriado para a síntese de (S)- α -metilasparagina. Neste caso, as condições óptimas de alquilação com CH₃I envolvem um pré-tratamento com *tert*-butóxido de potássio

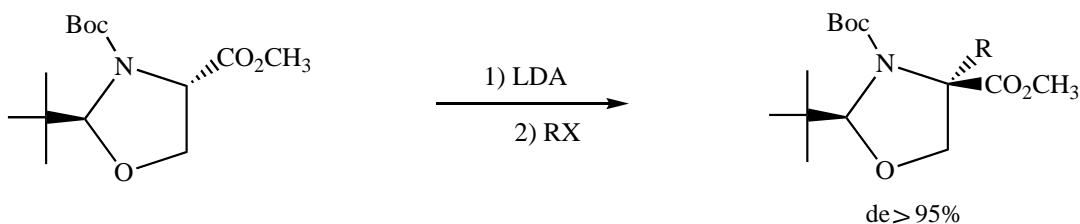
a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; a subsequente desprotecção do carbamato e hidrólise ácida permitem isolar o éster metílico da (S)- α -metilasparagina.¹

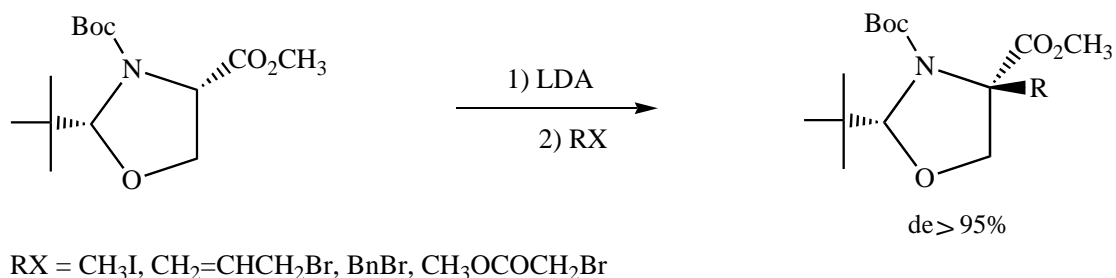


Esquema 3

D - Via oxazolidinas

Os aminoácidos β -hetero-substituídos são convertidos em valiosos intermediários heterocíclicos para a síntese de α -alquilaminoácidos usando o princípio SRS. Neste contexto, as *cis* e *trans*-oxazolidinas obtidas a partir da serina são usadas como substratos na reacção de alquilação (Esquema 4). Em cada caso a alquilação realiza-se com uma diastereoselectividade total em posição oposta à do grupo *tert*-butilo, embora sejam necessários 2 equivalentes de base para se obterem bons rendimentos. Os compostos alquilados derivados da reacção da *cis*-oxazolidina foram obtidos sistematicamente com rendimentos mais altos do que aqueles obtidos na reacção da *trans*-oxazolidina.¹

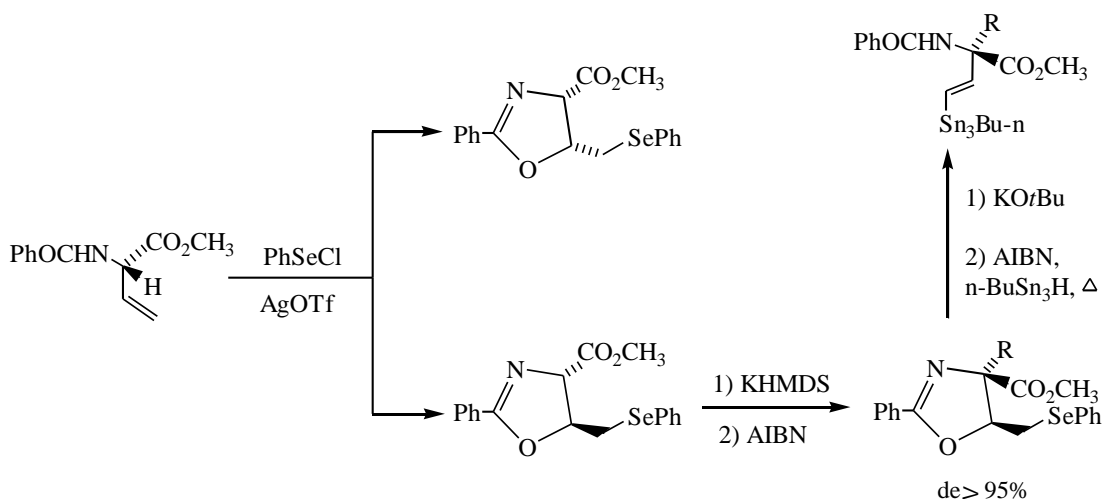




Esquema 4

E - Via oxazolininas

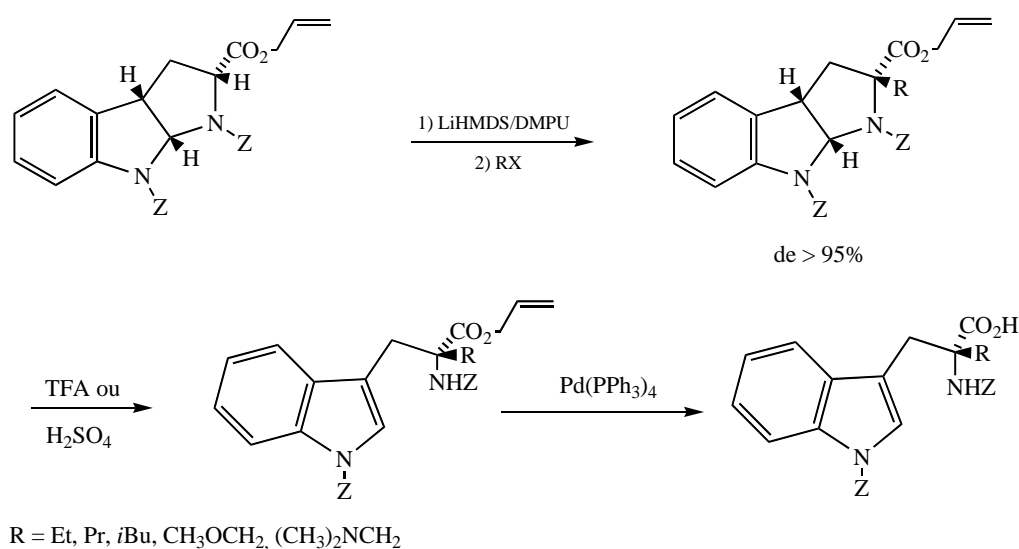
Por uma via que pode ser considerada similar ao princípio de SRS, o éster metílico da *N*-benzoil-L-vinilglicina foi convertido numa mistura de *cis* e *trans*-oxazolininas que, após separação, serve como precursor sintético de vinilaminoácidos α -substituídos. Cada oxazolinina reage com haletos de alquila para formar o correspondente composto α -alquilado, em que o electrófilo entra do outro lado do grupo fenilselenometilo com diastereosseletividade total. O grupo α -vinilo original foi recuperado em três etapas: hidrólise básica da oxazolinina, substituição estereosseletiva do grupo fenilselenilo por um grupo tributilestanilo e protodesestanição final. Nesta via, representada no Esquema 5, a sequência total para uma *trans*-oxazolinina leva à formação do correspondente α -alquilvinilaminoácido.¹



Esquema 5

F - Via tetra-hidropirrolóindoles

O triptofano pode ser alquilado diastereosseletivamente usando um tetrahidro-pirrolóindole como um intermediário quiral num processo SRS (Esquema 6). A síntese deste intermediário quiral foi realizada por ciclização do (R)-triptofano convenientemente protegido e pela subsequente *N*-benziloxicarbonilação do átomo de azoto do indole. A alquilação no átomo de carbono α do aminoácido original dá um bom rendimento com diastereosseletividade completa à temperatura ambiente, usando LiHMDS como base e DMPU como co-solvente. Os tetra-hidropirrolóindoles alquilados foram facilmente convertidos nos correspondentes *N*-benziloxicarbonil- α,α -dialquilaminoácidos por tratamento, em primeiro lugar, com ácido trifluoroacético ou sulfúrico, para recuperação do anel índole, e, em seguida, com tetraquis(trifenil-fosfina)paládio(0), para remover o grupo protector alilo do éster carboxílico.¹



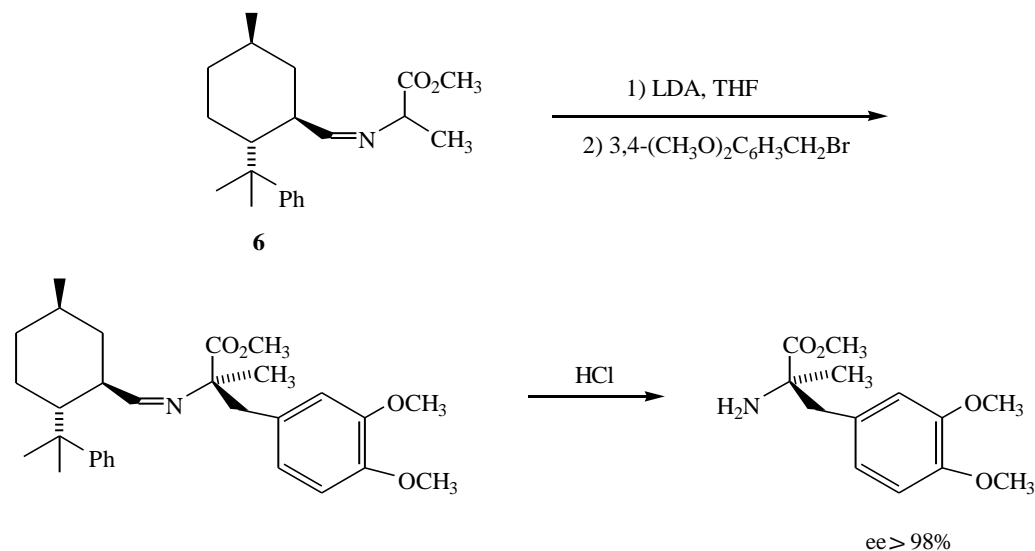
Esquema 6

1.3.2. ALQUILAÇÃO DIASTEREOSSELECTIVA

A síntese diastereosseletiva envolve o uso de equivalentes sintéticos adequados incorporando um auxiliar quiral ligado covalentemente. A este respeito, a dialquilação de equivalentes de glicinas quirais ou alquilação de equivalentes de aminoácidos quirais é uma das metodologias mais úteis e versáteis para a síntese assimétrica de α,α -dialquilglicinas. Com esta finalidade têm sido muito usados tanto compostos acíclicos como cíclicos.

A - Por via de enolatos equivalentes de aminoácido acíclicos quirais

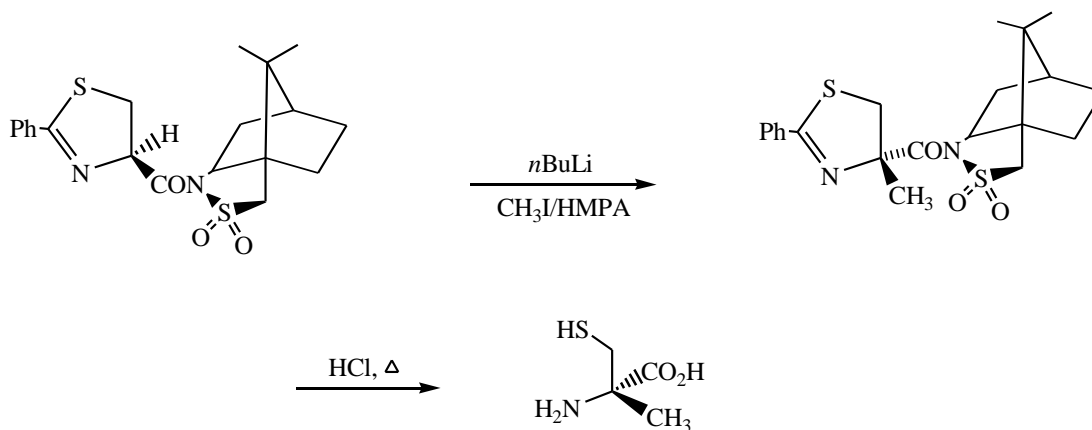
Os derivados imina de aminoácidos e aldeídos são substratos reactivos para alquilação e o uso de aldeídos quirais possibilita a realização diastereosselectiva desta reacção. Neste contexto, a (R)- α -metildopa enantiomericamente pura tem sido obtida por alquilação de um enolato derivado do iminoalalinato **6** e sua subsequente hidrólise, de acordo com o Esquema 7.



Esquema 7

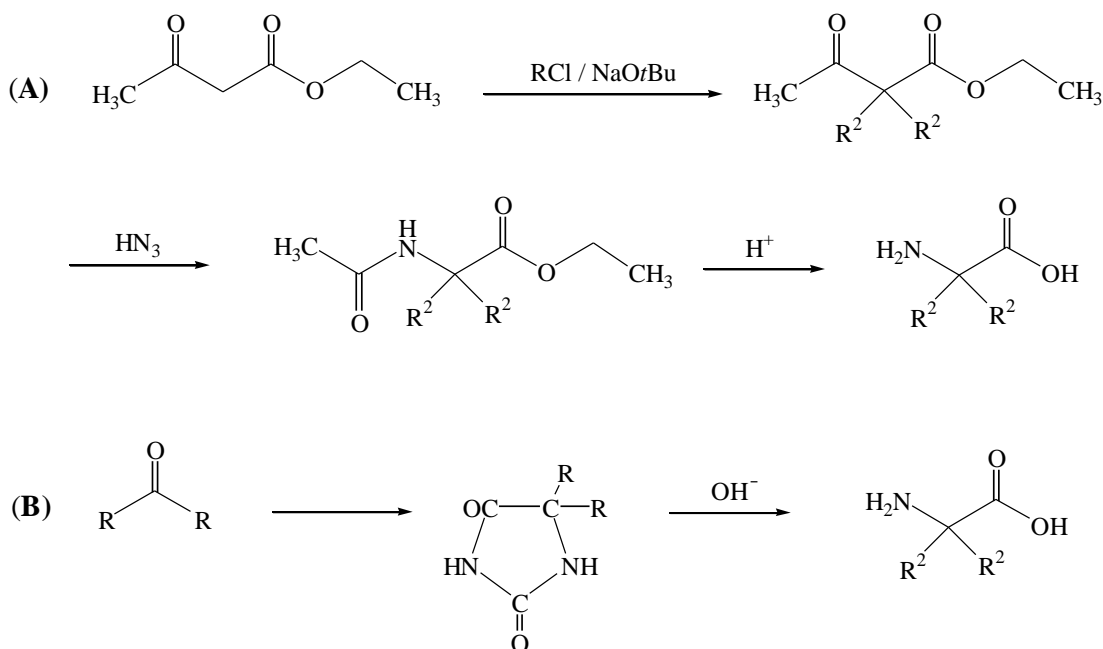
B - Por via, de enolatos equivalentes de aminoácidos cíclicos quirais

Nos últimos anos, tem sido usada grande variedade de equivalentes de aminoácidos sintéticos para a obtenção de α,α -dialquilglicinas na forma enantiomericamente pura em processos de alquilação diastereosselectiva. Nalgumas vias, o auxiliar quiral presente no equivalente do aminoácido cíclico sintético é um anexo exocíclico quiral de maneira que o enolato produzido por tratamento com uma base possa ser alquilado diastereosselectivamente. Numa destas vias, a 2,10-canforsultama foi usada como um auxiliar quiral na síntese de α -metilcisteína a partir da cisteína, tendo o aminoácido sido convertido em 2-feniltiazolina, que possui um próton ácido lábil para facilitar a alquilação. Os melhores resultados foram obtidos quando o enolato, produzido previamente a -78 °C usando *n*BuLi como base, foi capturado com iodeto de metilo na presença de HMPA (Esquema 8). Contra toda a expectativa, a alquilação e a subsequente hidrólise da 2-feniltiazolinil-(R)-canforsultama conduziram à (S)- α -metilcisteína, enquanto a alquilação de 2-feniltiazolinil-(S)-canforsultama seguida de hidrólise ácida conduziu à (R)- α -metilcisteína.

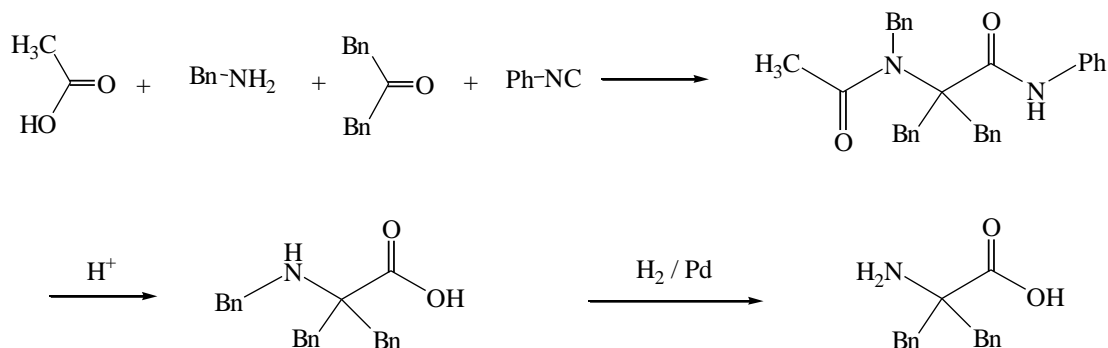


1.4 SÍNTESE DE GLICINAS α,α -DISSUBSTITUÍDAS SIMÉTRICAS

Classicamente existiam essencialmente dois métodos para a síntese de glicinas α,α -dissubstituídas simétricas: (i) dialquilação de acetoacetato seguida de reacção com ácido hidrazóico e hidrólise²³ (Esquema 9–A) e (ii) conversão duma dialquilcetona na correspondente hidantoína, seguida de hidrólise (Esquema 9–B).²⁴

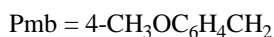
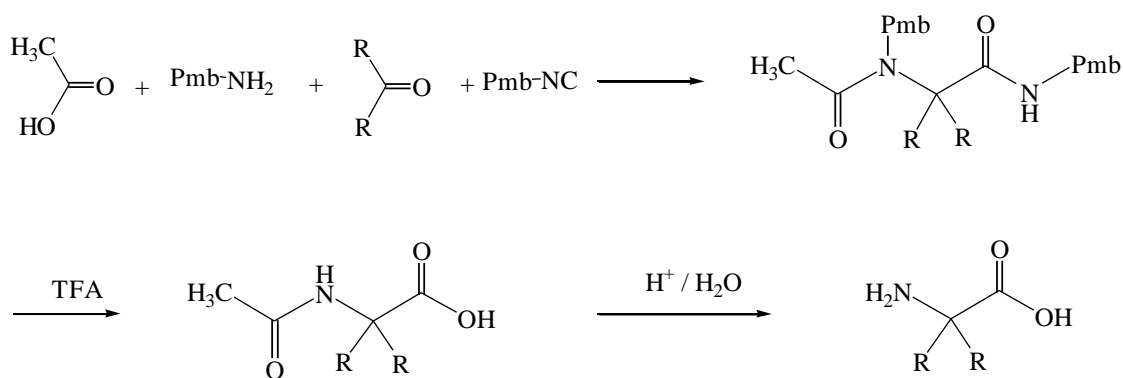


Porém, Maia *et al.*²⁵ obtiveram excelentes resultados na síntese de α,α -dibenzilglicina a partir de dibenzilcetona, quando para o efeito usaram pela primeira vez uma reacção de Ugi-Passerini seguida de hidrólise ácida e hidrogenação (Esquema 10).



Esquema 10

Recentemente, Maia e seus colaboradores²⁶ utilizaram este mesmo método para sintetizar diversas glicinas α,α -disubstituídas, com rendimentos elevados. Tendo usado desta vez 4-metoxibenzilamina em conjugação com diversos metoxifenil e metoxibenzilisonitrilos, puderam evitar o passo final de hidrogenação, sendo as clivagens efectuadas por acidólise, igualmente em dois passos (Esquema 11). Os autores verificaram que esta clivagem não é afectada pelo volume do substituinte no átomo de carbono α .



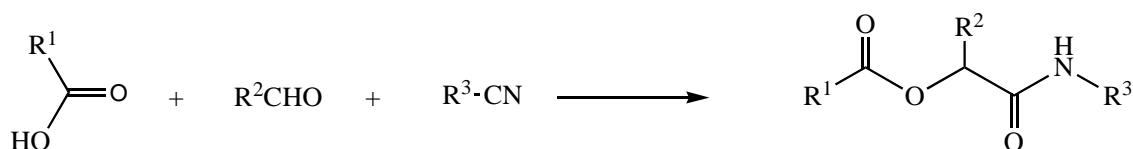
Esquema 11

1.5 REACÇÃO DE UGI-PASSERINI

Como será a seguir descrito, a reacção de Ugi-Passerini foi desenvolvida por Ivar Ugi no fim da década de 1950 por meio de uma modificação da reacção de Passerini.

1.5.1 REACÇÃO DE PASSERINI

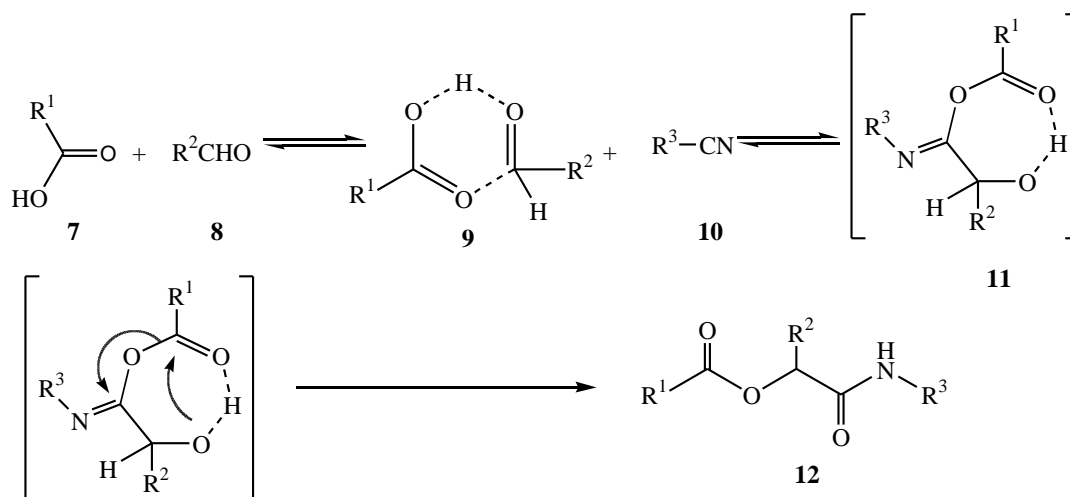
A reacção clássica entre ácidos carboxílicos, aldeídos (ou cetonas) e isonitrilos, descrita por Passerini em 1921 e que mais tarde tomou o seu nome, deu início à síntese de α -aciloxicarboxamidas, em apenas uma etapa (Esquema 12).²⁷



Esquema 12

O mecanismo desta reacção tem sido frequentemente debatido. A investigação da cinética e do método preparativo leva a sugerir diferentes mecanismos. Esta reacção é acelerada em solventes apróticos, o que é indicativo de um mecanismo não iónico.²⁷

Um mecanismo plausível concordante com os dados experimentais consiste na formação do aducto **9** resultante do aldeído **8** e do ácido carboxílico **7** (Esquema 13), seguida de uma α -adição ao átomo de carbono do isonitrilo **10**, por acção do átomo de carbono electrofílico do grupo carbonilo aldeídico e do átomo de oxigénio nucleofílico do ácido carboxílico, com a formação de um estado de transição cíclico que inclui os três componentes de origem. O α -aducto **11**, que não pode ser isolado, rearranja-se para dar a α -aciloxicarboxamida **12** por transacilação intramolecular.²⁷



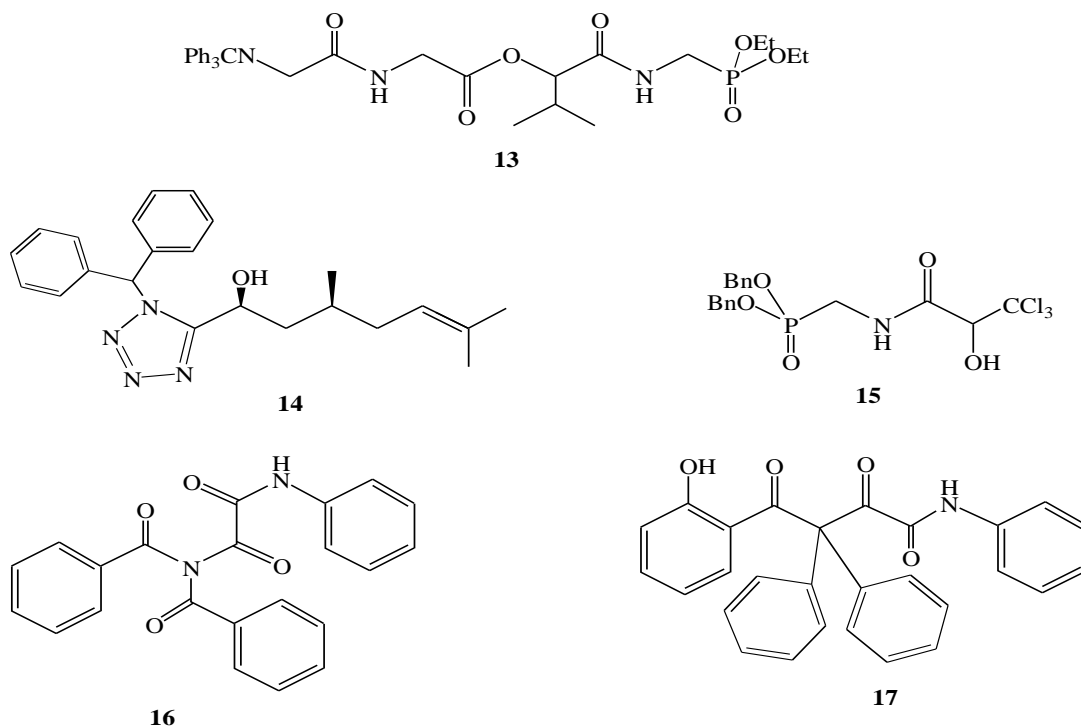
Esquema 13

Mecanismo resumido sugerido para reacção de Passerini de três componentes (P-3CR).

A reacção de Passerini é realizada com elevadas concentrações dos reagentes de partida, em solvente inerte e à temperatura ambiente ou abaixo desta. Raramente há restrições relativamente ao componente carbonílico; por exemplo, as cetonas e os aldeídos perfluorados reagem nestas condições. Algumas cetonas α,β -insaturadas e estereoquímicamente impedidas não são substratos adequados para a reacção de Passerini de três componentes (P-3CR).²⁷

O grupo α -aciloxicarboxamida é um motivo frequentemente recorrente em muitos produtos naturais como, por exemplo, é o caso dos depsipéptidos. Deste modo, a P-3CR é particularmente apropriada para a síntese de muitos compostos desta classe e seus derivados. Como exemplo, a síntese do complexo derivado do ácido fosfónico **13** (Esquema 14), foi realizada com 60% de rendimento, numa só etapa a partir de reagentes disponíveis comercialmente.²⁷

Os ácidos de Lewis e Brønsted catalisam a formação de α -hidroxitetrazoles como **14** (Esquema 14), a partir de isonitrilos, ácido hidrazóico (HN_3) e compostos carbonílicos. Os compostos carbonílicos altamente clorados são convertidos em α -hidroxicarboxamidas como **15**, mesmo sem catalisador. Uma variante pouco conhecida da P-3CR é a reacção de isocianatos de arilo com ácidos carboxílicos e isonitrilos, que conduz à formação de *N*-alquil ou *N*-aril-*N',N'*-diaciloxamidas como **16**. A reacção de cetenos com isonitrilos e ácidos carboxílicos para formar amidas α,γ -dioxocarboxílicas como **17** também se insere nas P-3CRs.



Esquema 14

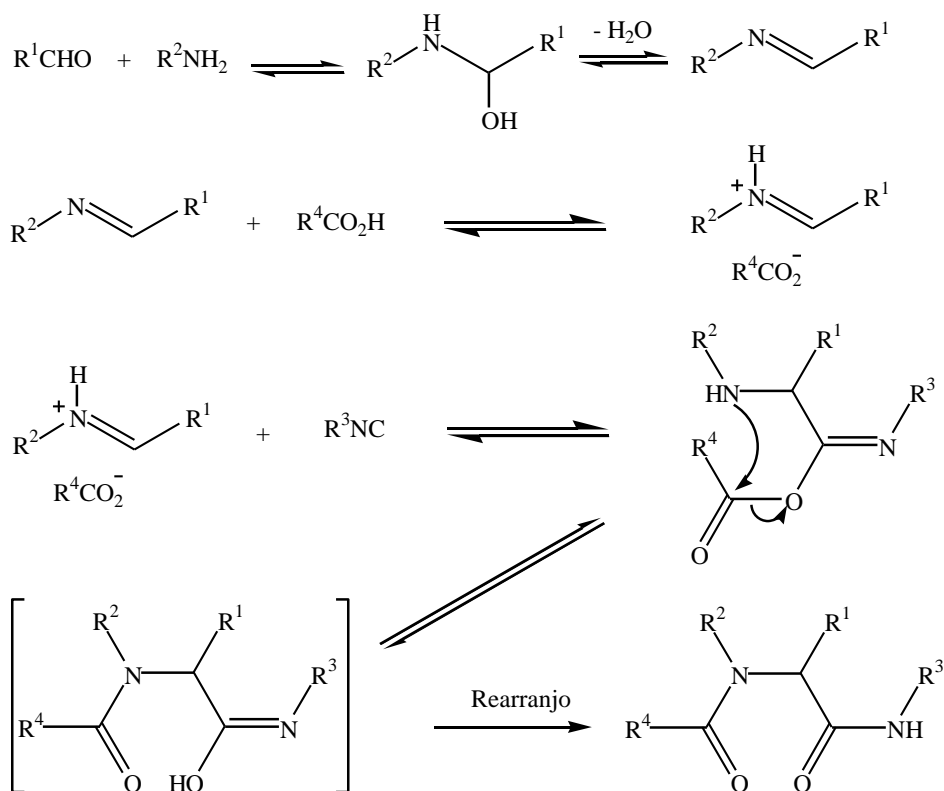
Exemplos clássicos de compostos que podem ser obtidos por reacção de Passerini.

O interesse pela reacção de Passerini tem renascido nos últimos anos. No entanto, é modesto o número de diferentes tipos de componentes ácidos adequados, se se comparar com o que se passa com a reacção de Ugi-Passerini, que será descrita a seguir. É possível que um grande número das variantes possíveis para a reacção de Ugi-Passerini também seja aceite pela reacção de Passerini, desde que sejam respeitadas as condições da reacção modificada. Finalmente, ainda há muitas vias desconhecidas por investigar, para aceder a novas estruturas básicas, partindo de compostos bifuncionais e utilizando reacções secundárias.²⁷

1.5.2 DESENVOLVIMENTO DA REACÇÃO DE UGI-PASSERINI

O grupo carbonilo das cetonas e aldeídos é isoelectrónico do grupo imino das iminas. Baseando-se neste facto, em 1959 Ugi *et al.* descreveram as mais importantes variantes duma reacção de condensação de quatro componentes, a U-4CR, derivada da reacção de Passerini. Em poucas semanas, foi descoberta a maior parte dos tipos de condensação actualmente conhecidas. Como componente ácido das U-4CRs são usados ácidos carboxílicos, ácido hidrazónico, cianatos, tiocianatos, monoésteres do ácido carbónico, sais de aminas secundárias, água, sais de tiosulfito de hidrogénio como $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e selenito de hidrogénio. Este

componente que reage com um componente carbonílico como cetona ou aldeído e com um componente amina, como uma amina primária ou secundárias, uma hidrazina ou uma hidroxilamina, e com um isonitrilo. O mecanismo de reacção com ácidos carboxílicos como componentes ácido é apresentado de forma muito simplificada no Esquema 15.²⁷



Mecanismo simplificado da U-MCR utilizando um ácido carboxílico como componente ácido.

Na primeira etapa o componente carbonílico e a amina condensam numa imina, (base de Schiff), via hidroxiaminal. Também é possível que, sob certas condições, o hidroxiaminal possa ser transformado directamente no decurso da reacção sem a formação da base de Schiff. Como foi atrás referido, as iminas podem ser entendidas como análogos de compostos de carbonilo. À semelhança da maioria das reacções das iminas, a U-4CR corre melhor sob activação da base de Schiff. Para isso, a componente ácida protona o átomo de azoto da base de Schiff aumentando a electrofilia da ligação C=N. Uma outra via para aumentar a electrofilia das iminas é a adição de ácidos de Lewis, como TiCl_4 ou $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Dependendo do solvente, os iões podem estar presentes como um sal, separados entre si ou não. O íon imínio electrofilico, e o anião ácido nucleofilico, ligam-se ao átomo de carbono do isonitrilo. O α -aducto, então formado, pode ser visto como um hetero-análogo de um anidrido de ácido em que um átomo de oxigénio tenha sido substituído por um grupo N-R. Os anidridos de

ácido são agentes de acilação fortes, tal como o são os seus hetero-análogos formados aqui, que reagem rapidamente com o átomo acilante mais próximo: o átomo de azoto da amina de partida. Após esta acilação intramolecular e o subsequente rearranjo, hidroxilimina \rightarrow amida, é obtido o produto de Ugi estável (Esquema 15).²⁷

Este tipo de acilação intramolecular foi descrito pela primeira vez em 1910 por Mumm e foi posteriormente chamado de rearranjo de Mumm. Todas as etapas elementares desta sequência reaccional menos a última estão em equilíbrio; a irreversibilidade da etapa do rearranjo para a α -acilaminoamida estável evita a formação de produtos co-laterais. A força directiva desta sequência de reacções é a oxidação do átomo de carbono do isonitrilo (C^{2+}) para o átomo de carbono da amida (C^{4+}).²⁷

É instrutivo seguir as trocas nas nucleofilia e electrofilia das componentes durante a U-4CR. No decurso das etapas individuais os centros reactivos da componente ácida e das iminas trocam o sinal das suas reactividades por algum tempo. No início, a ligação $C=N$ da imina comporta-se como uma base moderada para com a componente ácida. Então, a base de Schiff protonada funciona como electrófilo e o anião do ácido como componente nucleofílico da α -adição. Devido à α -adição do isonitrilo, o átomo de azoto da amina torna-se num centro nucleofílico associado ao centro electrofílico presente no sistema amida do ácido *O*-acilcarboxílico do α -aducto. No decurso das cicloadição e eliminação, os centros de reacção trocam, novamente, os seus sinais.

No seguimento da U-4CR são formadas novamente algumas ligações heteroátomo-carbono e uma ligação carbono-carbono.²⁷

A reactividade é principalmente influenciada pelos efeitos indutivo e mesomérico e com muito menos importância, pelo efeito estereoquímico. A concentração dos reagentes é muito mais importante para a reactividade do que as propriedades do solvente.

A diversidade das estruturas básicas da U-4CR representadas na Tabela 1 é, principalmente devida à variedade dos componentes ácidos e das suas oportunidades de rearranjo, mas é-o também tanto das estruturas das aminas como das suas inúmeras variantes intramoleculares. A U-4CR clássica pode ser realizada quer em solução quer em fase sólida. Em oposição à reacção de Passerini, a reacção de Ugi-Passerini ocorre com vantagem em solvente polar. As experiências feitas ao longo de 40 anos são válidas para reacções em solução: são usados

como solventes os álcoois de baixo peso molecular, tais como metanol, etanol e trifluoroetanol. Os solventes polares apróticos são também descritos como vantajosos, como DMF, clorofórmio, diclorometano, THF ou dioxano. Além disso, a U-4CR pode ocorrer em sistemas difásicos, aquosos e em misturas de solventes. Frequentemente a U-4CR é exotérmica e rápida, ocorre em segundos ou em poucos minutos, à temperatura ambiente ou abaixo desta. Por isso, é recomendado o arrefecimento externo para ensaios com grandes quantidades. Genericamente, as reacções ocorrem melhor quando os reagentes estão presentes em elevadas concentrações, no intervalo entre 0,5 a 2 molar. Geralmente a pré-condensação da amina com o composto carbonílico tem um efeito positivo no rendimento. A adição de ácidos de Lewis pode ser vantajosa, o que é compreensível, de acordo com o mecanismo da U-4CR, descrito acima. Isto é especialmente devido a abundância de electrões da base de Schiff, que é debilmente electrofílica.²⁷ Recentemente, foi descrito o efeito do grau de aceleração por microondas na U-4CR.^{27,28}

1.5.3 ISONITRILOS

Os isonitrilos são compostos com um grupo funcional extraordinário, estrutura, valência e reactividade excepcionais que foram debatidas por mais de século e meio. Os isonitrilos são a única classe de compostos orgânicos estáveis com um átomo de carbono formalmente bivalente. Em reacções exotérmicas o átomo C^{2+} é oxidado para C^{4+} . Este pormenor foi apresentado já em 1982 por Nef. Devido à sua reactividade o grupo isonitrilo difere, fundamentalmente, de outros grupos funcionais.²⁷

Foram isolados muitos produtos naturais contendo o grupo isonitrilo, dos quais os maioritários eram originários de espécies marinhas. A investigação de isonitrilos de fontes marinhas foi realizada por Scheurer. A maioria destes isonitrilos apresenta um elevado efeito antibiótico, fungicida e antineoplástico.²⁷

No início dos anos 60 do século passado, foi descoberto o potencial dos isonitrilos como possíveis agentes protectores de grupos e como agentes bioactivos, cujas vias de aplicação, disponibilizadas na literatura patenteada, referem simultaneamente as actividades antibiótica, acaricida, fungicida e insecticida e também a sua baixa toxicidade para animais de sangue quente.²⁷

Muitos produtos naturais são isolados sob a forma de *N*-formamidas. Estas podem ser consideradas tanto como precursores quanto como produtos da hidrólise de isonitrilos; presumivelmente há muito mais isonitrilos de ocorrência natural, do que é geralmente suposto.²⁷

Os isonitrilos foram sintetizados pela primeira vez em 1859 por Lieke, que não os reconheceu como tal, acreditando inicialmente tratar-se de nitrilos. Liecke tentou transformá-los por hidrólise nos correspondentes ácidos carboxílicos, mas em vez disso obteve formamidas. Nessa época, os isonitrilos foram produzidos em reacções de substituição de haletos de alquilo reactivos com cianeto de prata. Devido à falta de domínio de substratos para estas reacções, é reduzido o número de isonitrilos disponíveis comercialmente. A produção de isonitrilos era rejeitada devido aos seus odores desagradáveis, que obrigavam os químicos a trabalhar em ambientes abertos. Quase todos os isonitrilos comercialmente disponíveis são voláteis e têm odor repulsivo, “que é, algumas vezes, remanescente de alcachofra e fósforo”.^{27,29}

Porém, em 1960, foram realizados pela companhia Bayer AG, exames toxicológicos a centenas de isonitrilos; de acordo com os resultados, exceptuando algumas poucas excepções, esta classe de composto é apenas ligeiramente tóxica.²⁷

Foi Gautier quem primeiro descobriu a natureza isomérica da relação entre os isonitrilos e nitrilos. Na mesma época, Hoffmann criou uma nova via de acesso aos isonitrilos com a reacção de aminas primárias com carbonato de potássio e clorofórmio. Todos os métodos de preparação de isonitrilos conhecidos nessa época eram, todavia, complicados, pouco generalizáveis e formavam os produtos desejados com baixos rendimentos. Frequentemente, os isonitrilos não podiam ser separados dos nitrilos seus acompanhantes. A baixa disponibilidade de métodos de obtenção e os seus maus odores podem ter sido a razão pela qual, durante 100 anos, a química dos isonitrilos fosse investigada apenas esporadicamente e não exaustivamente.²⁷

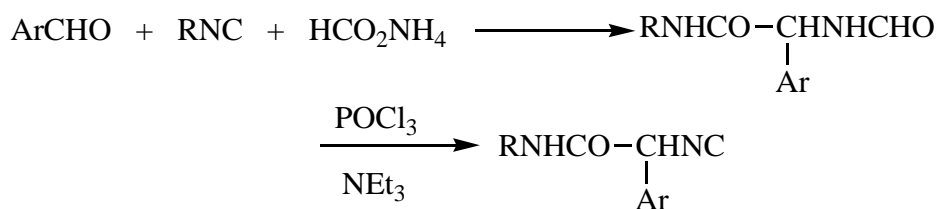
1.5.3.1 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE ISONITRILOS

Embora tenha sido descrita uma dúzia de métodos de preparação de isonitrilos, do ponto de vista económico, de rendimento e de execução a reacção de formamidas com fosgénio ou seus sucedâneos, como difosgénio e trifosgénio, ou outro desidratante inorgânico na presença de bases apropriadas é, na maioria dos casos, o melhor. Outro método vantajoso e conveniente de preparação de isonitrilos é a desidratação de formamidas com POCl_3 . Podem ser usadas várias bases orgânicas como trietilamina, piridina, quinolina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), ou diisopropilamina.

Dependendo do tipo de funcionalidades adicionais presentes, podem ser utilizados muitos métodos alternativos de produção de isonitrilos (Tabela 1).²⁷

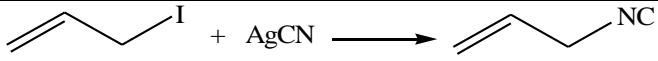
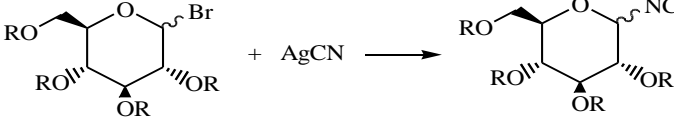
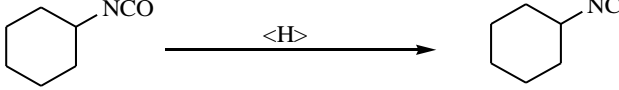
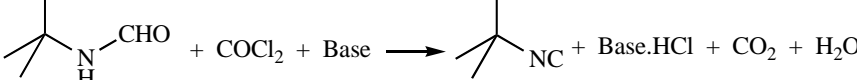
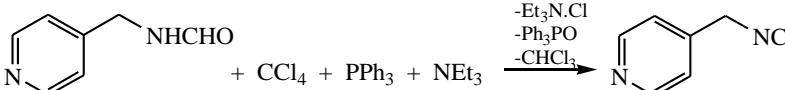
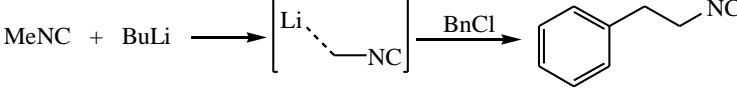
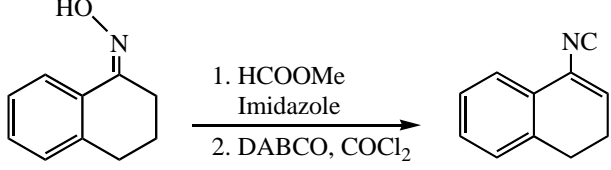
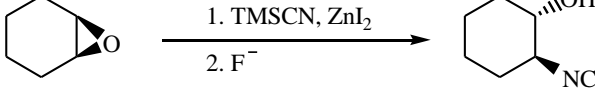
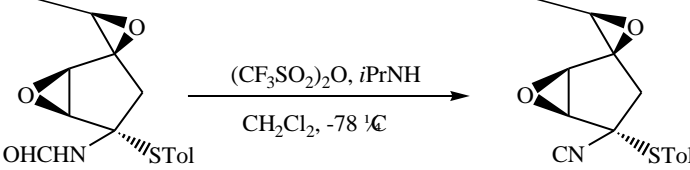
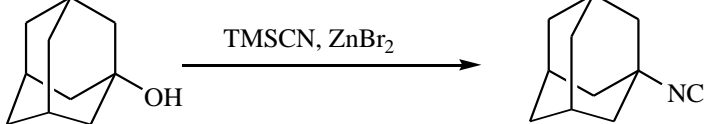
Comercialmente, existem poucos isonitrilos disponíveis, apesar da aparente facilidade da sua preparação, em conformidade com a variedade de precursores.

Bossio *et al.*, descreveram a síntese de isonitrilos em duas etapas, por meio de uma U-4CR com formiato de amónio e desidratação subsequente (Esquema 16). Este método permite a produção combinada de isonitrilos a partir de outros isonitrilos e aldeídos.²⁷



Esquema 16

Tabela 1: Métodos alternativos de síntese de isonitrilos.

Método	Exemplo
Lieke, 1859	
Meyer, 1866	
Gautier, 1867	O método de cianeto de prata, frequentemente referido como método de Gautier, foi descrito pela primeira vez por Lieke e Meyer.
Hoffmann, 1867	$\text{PhNH}_2 + 3\text{KOH} + \text{CHCl}_3 \longrightarrow \text{PhCN} + 3\text{KCl} + \text{H}_2\text{O}$
Hoffmann, 1870	
Ugi, 1958	
Ugi, Weber, Gockel, 1972	Método carbilamina de Hoffmann melhorado, com catalisador de transferência de fase, em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$
Appel, 1972	
Schöllkopf, 1971	
Barton, 1988	
Gassman, 1982	
Baldwin, 1990	
Kitano, 1998	

DABCO = 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, TMS = Me_3Si , Tol = toluo

Armstrong *et al.*,³⁰ desenvolveram um método no qual os isonitrilos são obtidos *in situ*, por α -alquilação e utilizados nas reacções de multicomponentes (MCRs) sem o isolamento habitual. Os diferentes benzilisonitrilos são inicialmente tratados com BuLi e reagente de alquilação e depois com aldeído, ácido carboxílico e amina. Por esta via, o número limitado de isonitrilos disponíveis comercialmente, pode ser aumentado significativamente, com pouco dispêndio na metodologia de obtenção.²⁷

Finalmente, a questão da diversidade e disponibilidade de isonitrilos pode ser também alargada por ligação do grupo isonitrilo a uma fase sólida.^{27,31}

1.5.3.2. QUÍMICA DOS ISONITRILLOS

A química dos isonitrilos é caracterizada por três propriedades: a α -acidez, a α -adição e a fácil formação de radicais. Os isonitrilos e especialmente os fenilisonitrilos são substratos apropriados para ciclizações via radicais-induzidos.²⁷

A α -acidez é uma característica determinante da reactividade dos isonitrilos, e pode ser aumentada pela inserção de substituintes com electrões deslocalizados na posição α , como no caso de ésteres carboxílicos, nitrilos, ésteres fosfóricos ou grupos sulfonilo. Estes isonitrilos quando metalados na posição α , são reagentes de partida versáteis para a síntese de isonitrilos α,β -insaturados, compostos heterocíclicos ou aminoácidos.²⁷

A propriedade mais importante na síntese com isonitrilos é a reacção com nucleófilos e electrófilos no átomo de carbono do isonitrilo. A α -adição de nucleófilos e de electrófilos produz α -aductos.²⁷

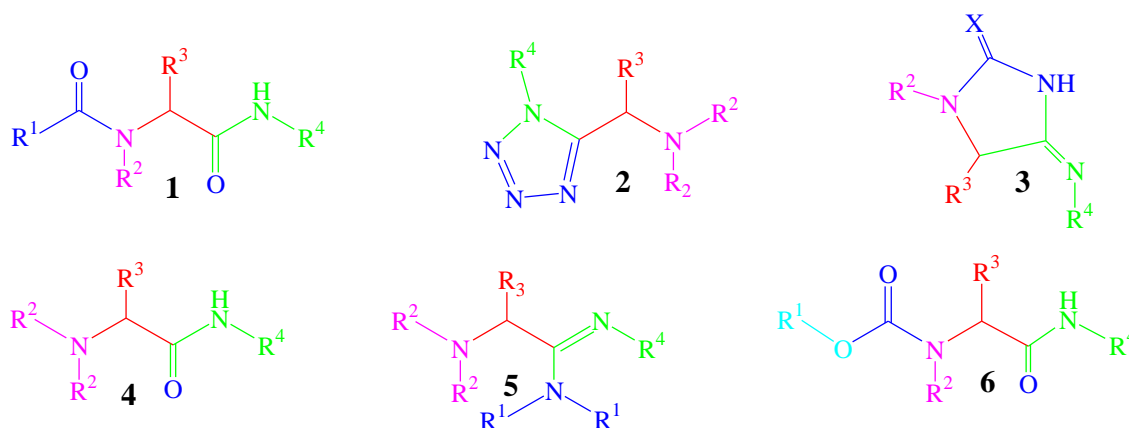
Uma comparação qualitativa das orbitais de fronteira dos isonitrilos ($R-N\equiv C$) e nitrilos ($R-C\equiv N$) mostra as diferenças de reactividade dos dois grupos funcionais isoméricos. Comparando com os nitrilos, o coeficiente orbital dos isonitrilos na orbital π^* do átomo de carbono é maior, o que governa o ataque nucleofílico do átomo de carbono. Os compostos electrofílicos reagem com a orbital σ do HOMO-1 e, para o mesmo fim, também com o átomo de carbono. Os nitrilos, por outro lado, são atacados no átomo de carbono por nucleófilos (maior coeficiente orbital π^*) e por electrófilos, no átomo de azoto (maior coeficiente orbital π).²⁷

Em química orgânica, a maioria de outros grupos funcionais reagem com nucleófilos e electrófilos em diferentes centros reactivos. Apenas os carbenos, isto é, o monóxido de carbono e os isonitrilos, apresentam esta propriedade. Portanto, podem ser estabelecidos paralelos na química desta classe de compostos.²⁷

1.5.4 VARIAÇÃO DO COMPONENTE ÁCIDO

A grande variedade estrutural das U-MCRs é devida principalmente à diversidade de componentes ácido que podem ser usados (Esquema 17). Os ácidos minerais aquosos reagem com aminas, componentes carbonílicos e isonitrilos para darem α -aminoalquilaminas. Nestas reacções a água reage formalmente como componente ácido.

Enquanto o sulfureto de hidrogénio pode ser convertido em α -aminotioamidas com o componente ácido na forma de tiosulfato, o seleneto de hidrogénio reage suavemente formando α -aminosselenoamidas.²⁷

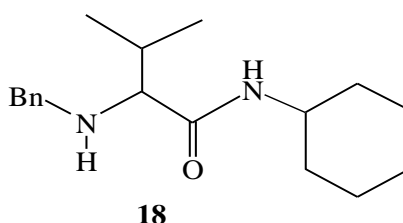


Componentes: ácido, azul; carbonílico, vermelho; amina, púrpura; e isonitrilo, verde

Esquema 17

Diversidade de estruturas obtidas por U-MCRs variando o componente ácido. Nas estruturas **2** e **5**, N=N-N e (R¹)₂N respectivamente resultam dos ácidos HN₃ e H₂N(R¹)₂Cl; a estrutura **6** resulta do ácido R¹OCO₂H e inclui CO₂ (azul) e R¹OH (azul claro).

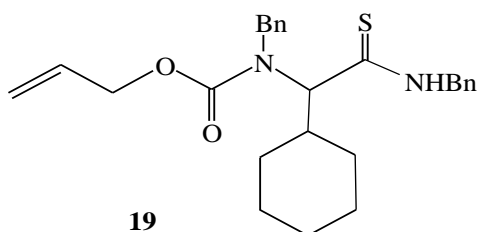
Um método alternativo e complementar para a preparação de α -aminoamidas semelhantes a **18** é a reacção, sob pressão elevada, de isonitrilos com uma amina, um componente carbonílico e CO₂. O ácido formado intermediariamente é hidrolisado após abertura do reactor.²⁷



Numa atmosfera de CO_2 , os álcoois estão em equilíbrio com os seus carbonatos monoalquílicos; estes podem desempenhar a função da componente ácida nas U-MCRs. Como o ácido carbónico é formado *in situ*, estas reacções correspondem a uma U-5CR. Embora os rendimentos com álcoois líquidos sejam bons com moléculas de baixo peso molecular, nos álcoois sólidos eles decrescem rapidamente com o aumento dos pesos moleculares. Ainda assim, o 9-fluorenilmetanol pode servir de componente alcoólico para a introdução do metoxi-carbonil-9-fluorenilo (Fmoc), o grupo protector das aminas.²⁷

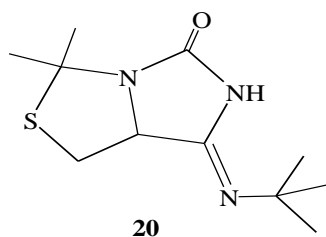
Weber *et al.*, descreveram a síntese de inibidores de trombinas muito potentes, com água no lugar do componente ácido. Para tal, usaram uma nova técnica para descobrir novas substâncias activas, designada por Algoritmo Genético. Por esta via, pôde ser descoberta, num curto espaço de tempo, a maior parte das substâncias potentes de um grande grupo de compostos. A biblioteca virtual formada comportava 160 000 compostos.²⁷

Também foi investigado se os ácidos ditiocarbónico e tiocarbónico podem ser usados como componente ácido nas U-4CR em lugar dos ácidos carbónicos. Em analogia com a formação do ácido carbónico a partir do dióxido de carbono e álcool, o CS_2 e o COS foram tratados com álcoois. Com o CS_2 formaram-se misturas de α -aminotioamidas, tioureias e α -tioacilamidatioureias. Os autores discutem alguns mecanismos para a sua formação. No caso do sulfureto de óxido de carbono (COS), foi isolado o produto expectável **19** e também a α -tioacilamidureia e a correspondente α -aminotioamida. No caso da ureia, um segundo equivalente da amina, reage com o α -aducto. A reacção parece ser útil para a síntese de α -aminotioamidas e α -aminotioacilcarbamatos.²⁷

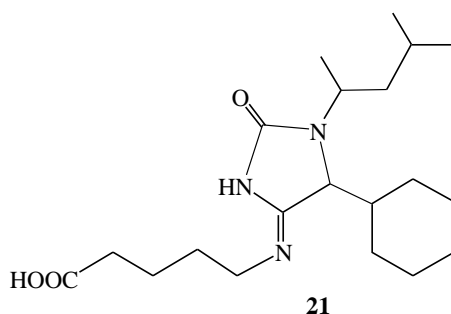


Os ácidos ciânico e o tiociânico reagem como componentes ácido com aminas primárias, componentes carbonílicos e isonitrilos, formando imino-hidantoínas e tioimino-hidantoínas, respectivamente. A reacção é, geralmente, realizada com cloretos de amónio e sais cianato ou tiocianato, respectivamente; alternativamente, com as aminas podem também ser usados os

sais cianato (KOCN) ou tiocianato (KSCN), respectivamente, e o cloreto de piridínio. Com aminas cíclicas são formadas hidantoínas cíclicas como **20**.²⁷

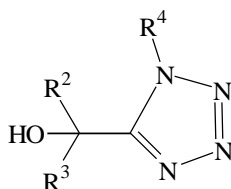


As sínteses de hidantoínas como **21** a partir de reacções de quatro componentes também estão descritas em fase sólida, com isonitrilo, amina, aldeído e cianato. O isonitrilo, ligado à resina de Wang, é tratado com cloreto de piridínio e cianato de potássio à temperatura ambiente. Depois da remoção do produto com TFA 20% em diclorometano, as hidantoínas são isoladas com rendimentos no intervalo 41-81%. As sínteses das tio-hidantoínas análogas em resinas de Wang conduzem a resultados insatisfatórios, comparados com os das sínteses em solução.²⁷



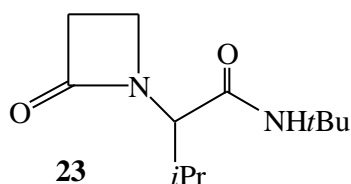
O ácido hidrazóico reage como componente ácido com aminas primárias ou secundárias, compostos carbonílicos e isonitrilos, originando tetrazoles 1,5-dissubstituídos (**22**). O formaldeído e uma amina primária podem reagir duplamente um com o outro e formar bistetrazolilaminas.

São obtidas por síntese em fase sólida (resina Wang) de tetrazoles e α -alquilaminoamidas com rendimentos moderados, mas as correspondentes sínteses em solução ocorrem com muito melhores rendimentos.²⁷



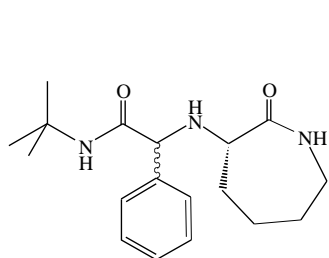
22

A conversão de β -aminoácidos em β -lactamas por meio de reacções U-4CR realiza-se facilmente e com bons rendimentos.^{29,32} Na síntese de β -lactamas forma-se um α -aducto cíclico de sete membros; por transferência transanular de acilo do α -aducto resulta o sistema β -lactama, como **23**. Como consequência, a reacção de Ugi-Passerini tem sido utilizada em numerosas síntese de antibióticos de β -lactamas e compostos similares.²⁹

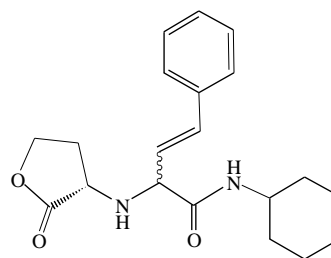


23

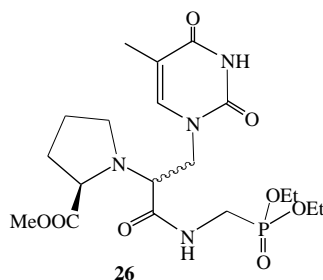
Os aminoácidos que contêm grupos nucleofílicos, como a ornitina e lisina, reagem intermolecularmente, formando a correspondente α -aminolactama de seis ou de sete membros (**24**), respectivamente. Mas, a serina e a treonina são transformadas intermolecularmente nos correspondentes derivados do ácido iminodicarboxílico, sem a participação da função hidroxilo. A homoserina, em trifluoroetanol como solvente, conduz à α -amino- γ -lactama **25**. Centenas de potenciais virostáticos, por exemplo **26**, foram sintetizados com derivados de bases nucleicas, aldeídos, aminoácidos e isonitrilos e examinadas as suas bio-actividades.²⁷



24

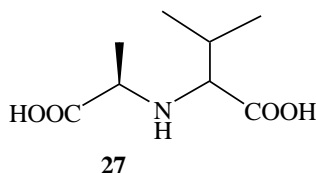


25

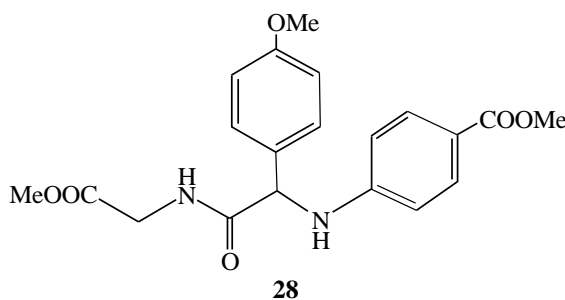


26

As opinas são constituintes de muitos fungicidas venenosos, são isoladas a partir de vírus-induzidos por plantas rústicas. Muitos esforços têm sido feitos para a sua síntese, devido à sua importância farmacológica. Foi descrita por um grupo de japoneses uma alternativa de síntese da opina **27** por multietapas, usando uma U-4CR clássica com L-alanina protegida com benziloxicarbonilo (Z) e tosilmetilisonitrilo (TOSMIC) e subsequente transformação secundária.²⁷



O ácido 4-aminobenzóico reage com compostos carbonílicos e isonitrilos em metanol, dando *p*-aminobenzoatos de *N*-carbamoilmetilo, como o aminoácido **28** ($\eta = 37\%$).²⁷



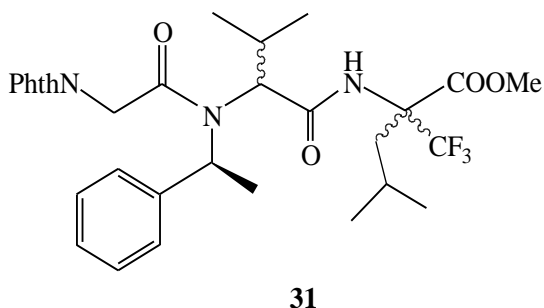
1.6 APLICAÇÃO DA REACÇÃO DE UGI-PASSERINI À SÍNTESE DE PÉPTIDOS E PEPTÓIDES

A versão clássica da U-4CR descrita em muitos livros consiste na reacção de uma amina primária, um componente carbonílico (aldeído ou cetona), um isonitrilo e um ácido carboxílico para dar uma α -aminoacilamida. No decurso da reacção são formadas duas ligações amida. A possibilidade de síntese de um péptido por uma U-4CR foi há muito debatida e reconhecida e discutida por Ugi.²⁷

Também há muito tempo que foi reconhecido o potencial da reacção de Ugi-Passerini para a produção laboratorial de α -aminoácidos; por exemplo, Joullié *et al.*, descreveram a síntese de ácidos α -amino-heterocíclicos, enantiopuros, usando feniletilamina quiral.²⁷

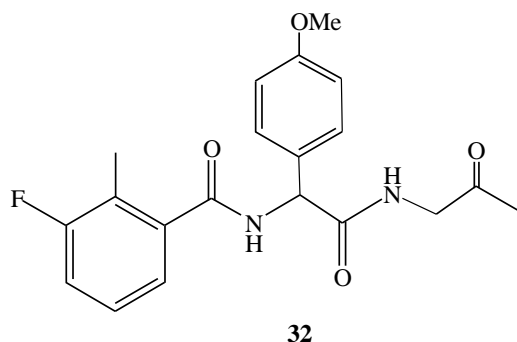
Os α -aminoácidos N-protegidos reagem com tiazolidinas cíclicas, 2H-1,3-oxazinas e 2H-1,3-benzoxazinas do tipo Asinger para dar fragmentos peptídicos raros contendo α -aminoácidos não-proteinogénicos. A reacção de bases de Schiff pré-condensadas, por exemplo de heterociclos de Asinger, com aminoácidos não protegidos e di- ou tripéptidos é adequada para a síntese, numa só etapa, de oligopéptidos não protegidos.²⁷

Os, farmacologicamente interessantes, derivados fluorados de α -aminoácidos, são geralmente difíceis de sintetizar e podem ser obtidos a partir de compostos carbonílicos total ou parcialmente fluorados. Os α -aminoácidos trifluorometil-substituídos, como **31**, foram inseridos nos átomos de carbono e de azoto terminais de péptidos, por uma U-4CR.²⁷ Burger *et al.*³³ estabeleceram uma metodologia para inserir aminoácidos α -trifluorometilssubstituídos nos ditos átomos terminais de péptidos e péptidos miméticos, via reacções multicomponentes do tipo de Passerini e Ugi-Passerini. Por esta metodologia, usando aminoácidos estereoquimicamente impedidos, como por exemplo glicinas α,α -dissubstituídas, é possível obter péptidos farmacologicamente activos, estabilizados conformacional e metabolicamente.³³

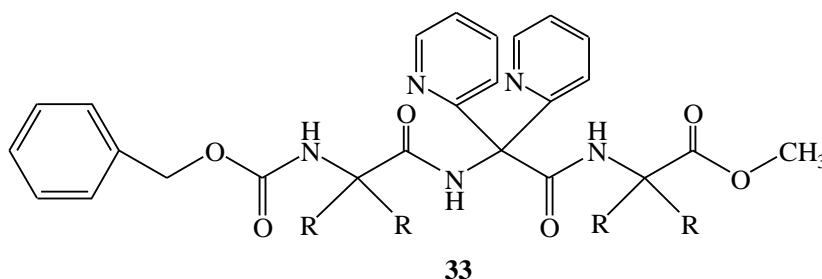


A construção rápida e diversificada de bibliotecas de glicopéptidos é realizada com glicosilisonitrilos como componentes da U-4CR. Como fora previsto, a diastereosselectividade dos glicopéptidos resultantes é muito baixa. Por outro lado, numa só etapa foram obtidos fragmentos glicopeptídicos altamente complexos, com rendimentos satisfatórios, se considerarmos a complexidade, o tempo gasto e o percurso por muitas etapas que seriam necessários numa síntese convencional.²⁷

A construção do composto **32**, semelhante aos inibidores da serina protease é realizada por introdução de amido-isonitrilo de Weinreb numa biblioteca U-4CR e da subsequente derivatização, com reagentes de Grignard em resina amida de Rink. Este tipo de fármaco tem interesse como anticonvulsante.²⁷

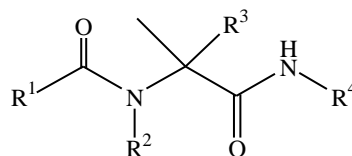


Por reacção de Ugi-Passerini em fase sólida modificada, foram sintetizados tripéptidos contendo uma nova glicina α,α -disubstituída com dois anéis piridínio [α,α -di(2-piridil)glicina], como o composto **33**, usando di(2-piridil)metanimina directamente ligada à resina amida de Rink. Os rendimentos dos tripéptidos obtidos por este método foram claramente melhores do que os correspondentes rendimentos obtidos pelo método em solução. Este método pode abrir novas vias de preparação de péptidos estereoquimicamente impedidos que incorporem glicinas α,α -disubstituídas (DSGs) com anéis piridínio.³⁴



Por meio da reacção de condensação de quatro componentes de Ugi-Passerini (4CC), quer seja em solução quer seja em fase sólida, a partir de ácidos, aminas, isonitrilos e cetonas podem ser produzidas bibliotecas combinatórias de peptidomiméticos contendo aminoácidos α -metilados. Esta metodologia “one-pot” geralmente dá rendimentos razoáveis ou bons, comparados com os das sínteses por multi-etapas.³⁵

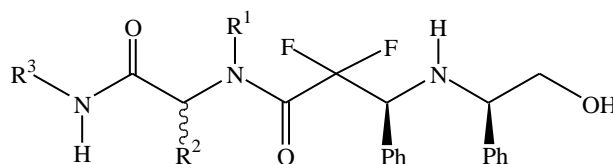
Em muitos péptidos, são incorporados vários aminoácidos constringidos para obrigar a estabilizar a conformação desejada. Como já foi atrás referido, entre eles são bem conhecidos os aminoácidos α -metilados, destinados tanto a estabilizar a dobra- β ou a hélice- 3_{10} em tripéptidos, como a alongar os péptidos. Estas estruturas secundárias estão muito frequentemente presentes em conformações bioactivas de vários péptidos. Portanto, as bibliotecas de peptidomiméticos contendo aminoácidos α -metilados como **34** são úteis na formação expedita de fármacos.³⁵



34

Também está descrita a síntese de β -aminoácidos bicíclicos a nível da formação de enantiómeros puros e das suas aplicações como centros auxiliares quirais nas reacções multicomponentes de Ugi, na versão intramolecular (U-5C-4CR), para preparar derivados de α -aminoácidos das séries D e L duma maneira directa e muito estereosselectiva. Este método torna-se muito atractivo para preparar uma grande variedade de derivados de α -aminoácidos *N*-alquilados e não-alquilados, diferentemente estruturados, pelas condições suaves do meio reaccional e pela fácil remoção do centro quiral auxiliar.^{36,37}

O α,α -difluoro- β -aminoácido, obtido por uma reacção do tipo Reformatsky com bromodifluoroacetato de etilo e (4*R*)-2,4-difeniloxazolidina, foi usado como um ácido carboxílico clássico numa reacção de Ugi, para formar vários pseudopéptidos difluorados (35). Estes compostos foram depois desprotegidos por hidrogenólise para, no final formarem os pseudopéptidos difluorados, com rendimentos moderados ou elevados.³⁸



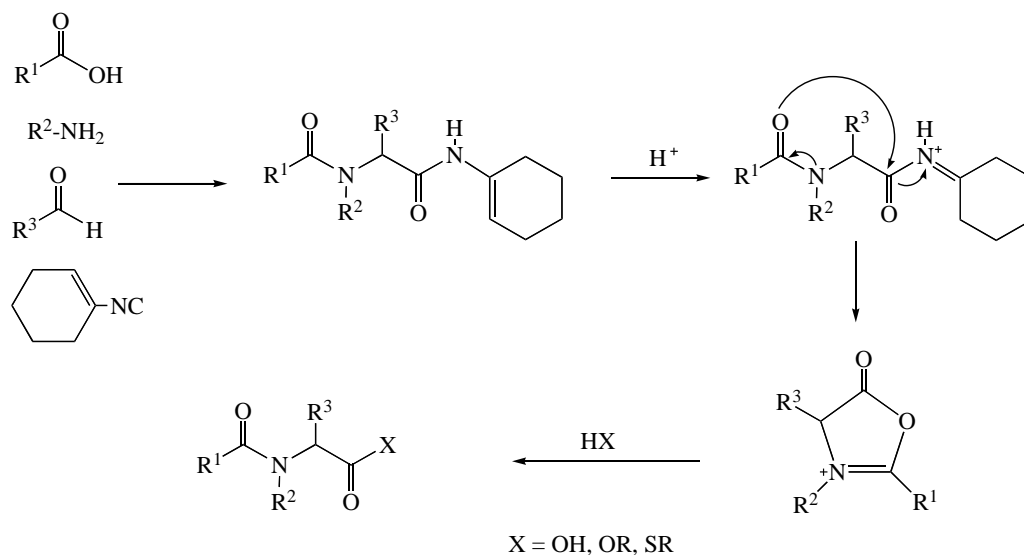
35

Maia e seus colaboradores²⁶ mostraram que a reacção de Ugi-Passerini é útil para a síntese de péptidos incorporando um resíduo de uma *N*, α,α -trialquilglicina, desde que seja usado um aminoácido (ou péptido) *N*-protegido como componente ácido e um isonitrilo dum aminoácido (ou péptido) previamente preparado a partir do correspondente *N*-formilaminoácido (ou péptido). Porém, também mostraram que o facto de os isonitrilos dos aminoácidos quirais serem racémicos às temperaturas normais limita fortemente o uso deste método; com efeito, a sua utilidade restringir-se-ia apenas aos casos em que o resíduo da *N*, α,α -trialquilglicina fosse seguido de um resíduo de glicina ou de outro aminoácido não quiral.

1.6.1 CLIVAGEM DA LIGAÇÃO AMIDA C-TERMINAL

Conforme foi acima referido, o facto de os isonitrilos obtidos de *N*-formilaminoácidos quirais serem racémicos limita o uso da reacção U-4CR para a síntese de péptidos.^{4,18} Esta dificuldade pode ser evitada se estes isonitrilos forem produzidos e utilizados a temperaturas inferiores a -20 °C. Porém, como as reacções de Ugi-Passerini que envolvem a formação de α,α -dialquilglicinas já são lentas à temperatura ambiente em resultado do impedimento estereoquímico com elas associado, deixa neste caso de ser apropriado operar a temperaturas abaixo da temperatura ambiente. Armstrong e seus colaboradores conceberam o conceito de isonitrilo “convertível”, um reagente que deveria permitir a funcionalização em condições suaves do terminal carboxílico do resíduo do aminoácido formado na reacção de Ugi-Passerini. Os autores constataram que o ciclo-hexenilisonitrilo satisfazia este requisito e era adequado para converter esta amida num ácido, num éster ou num tioéster, via um intermediário “munchnona”, (Esquema 18). Contudo, este isonitrilo é difícil de preparar e de manipular e, ainda, extremamente instável.^{39,40}

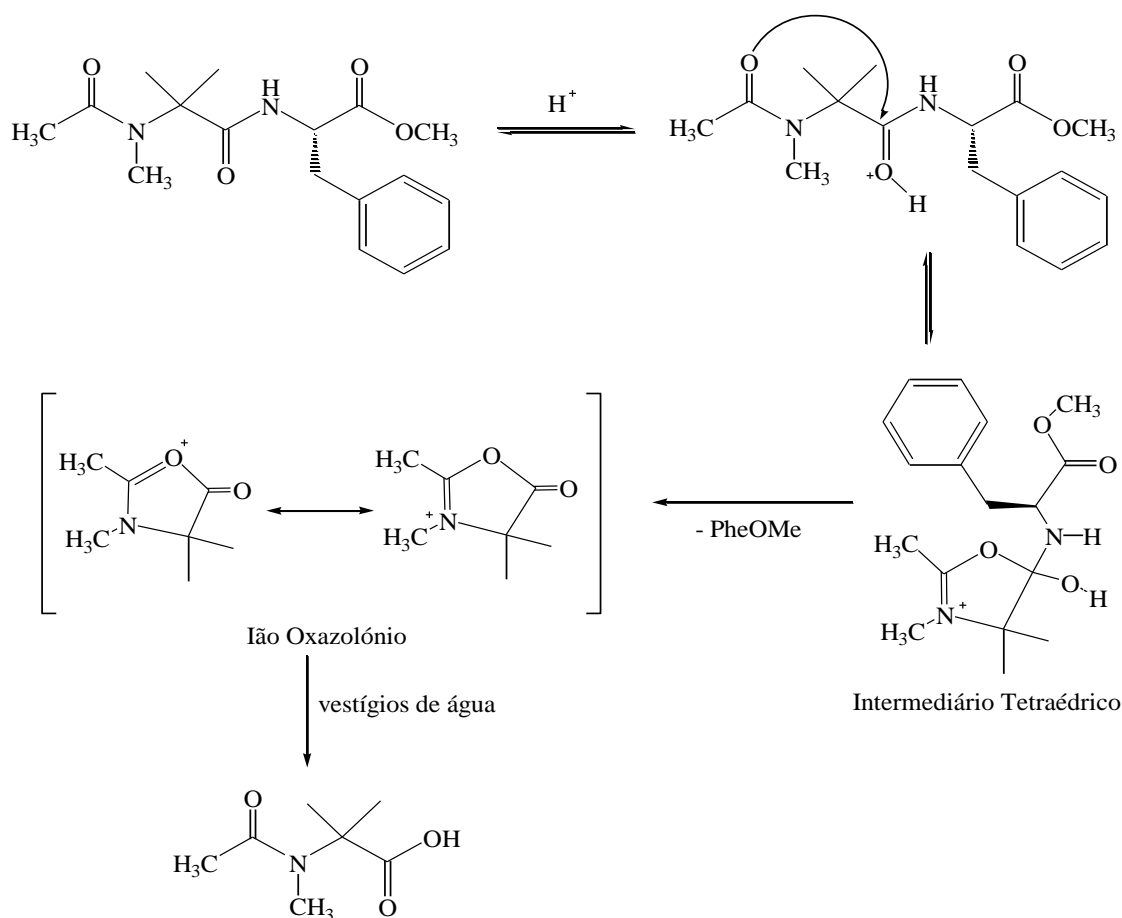
Em virtude desta dificuldade, Linderman e colaboradores desenvolveram um novo isonitrilo “convertível”, um derivado sililado de fenilisonitrilo que, embora parecesse estável, envolvia uma preparação mais complicada, com três etapas.³⁹



Esquema 18

Entretanto, Goodman e seus colaboradores⁴¹ demonstraram que, em péptidos contendo um resíduo de *N*, α,α -trimetilglicina, *NMeAib*, a ligação amida que se segue a este resíduo é lábil

na presença de ácido trifluoroacético (TFA). Posteriormente, por estudos de difracção de raio X de péptidos contendo *NMeAib*, mostraram que o átomo de oxigénio carbonilo do resíduo precedente está na proximidade do carbono carbonílico do resíduo *NMeAib*. Então, postularam que nestas condições o oxigénio actuaría como um centro nucleófilo interno, o que conduziria à reacção de clivagem por via de um ião oxazolónio (Esquema 19). Estes resultados sugeriram que, nestes casos, não seria exigido um isonitrilo específico para assegurar a clivagem selectiva desta ligação amida.

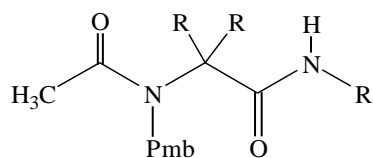


Esquema 19

Mecanismo proposto, para a clivagem de péptidos contendo um resíduo *NMeAib*, via formação de um ião oxazolónio.

A seguir Maia e seus colaboradores²⁶ propuseram uma estratégia simples e geral para sínteses de rotina de péptidos com α,α -dialquilglicinas, baseada na reacção de Ugi-Passerini de quatro componentes baseada na labilidade desta ligação amida e na facilidade com que o grupo 4-metoxibenzilo pode ser clivado do átomo de azoto destas α,α -dialquilglicinas. Para tanto usaram ácido acético, quatro bases de Schiff, obtidas da condensação de 4-metoxibenzilamina

com 3-pentanona, 4-heptanona, 2,6-dimetil-4-heptanona e 1,3-difenilpropanona, e cinco isonitrilos também diferentes, simples e de grande labilidade. Deste modo sintetizaram uma série de catorze derivados de várias α,α -dialquilglicinas (**36**), verificando que em todos os casos tanto a ligação amida como grupo Pmb eram clivados rápida e simultaneamente com TFA concentrado.

**36**

1.6.2 CLIVAGEM SELECTIVA DOS PRODUTOS DA REACÇÃO DE UGI-PASSERINI

Maia e seus colaboradores⁴² usaram ácido acético e ácido fenilacético, 4-metoxibenzilamina, acetona e dibenzilcetona e 4-metoxibenzil e ciclohexilisonitrilo em reacções U-4CR, obtiveram um conjunto de compostos que lhes permitiram confirmar o que fora postulado por Goodman e seus colaboradores no que se refere à clivagem da ligação amida ocorrer pela via de um intermediário oxazolónico, que, reunidas as condições apropriadas, puderam mesmo isolar sob a forma de uma oxazolona.

Também constataram que, se for usado TFA diluído em acetonitrilo, a clivagem da ligação amida C-terminal é mais rápida do que a perda do grupo 4-metoxibenzilo no átomo de nitrogénio do aminoácido; isto permitiu realizar clivagens com maior selectividade e, assim, além de diferentes *N*-acil- α,α -dialquilglicinas foram isoladas com bons rendimentos as correspondentes *N*-acil-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dialquilglicinas.^{42,43}

A seguir, os mesmos autores levaram a efeito um conjunto de estudos cinéticos e termodinâmicos com vista não só a reconfirmarem os mecanismos de clivagem, como a esclarecerem o efeito, na sua reactividade e selectividade, do volume dos diversos substituintes tanto em C^α , como nas duas ligações amida geradas na reacção de Ugi-Passerini.^{44,45} Em termos gerais, os autores verificaram que as reacções são fortemente dependentes de efeitos estereoquímicos, embora inesperadamente os efeitos polares tenham uma contribuição mais preponderante nas reactividades. Na síntese dos compostos destinados

a estes estudos foi sempre utilizada 4-metoxibenzilamina como componente amina, tendo os autores concluído que, pelas suas propriedades e facilidade de aquisição no mercado, o ciclohexilisonitrilo é o melhor reagente para síntese de rotina.

1.7 MÉTODOS DE ACOPLAMENTO DE GLICINAS α,α -DISSUBSTITUÍDAS EM PÉPTIDOS

A incorporação de glicinas α,α -dissubstituídas (DSGs) em péptidos, é um método reconhecido para induzir estruturas secundárias nos péptidos. As glicinas α,α -dissubstituídas com pequenas cadeias laterais como o Aib, Deg e Dpg podem ser incorporadas nos péptidos por uma variedade de métodos, incluindo o protocolo padrão com carbodiimidas, *N*-carboxianidridos, uretanos, oxazolonas activadas, fluoretos de aminoácidos, sais de urónio baseados em 1-hidroxi-7-azabenzotriazole (HOAt) [por ex. HATU – hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,13,3-tetrametilurónio, e sais de fosfónio [por ex. PyAOP – hexafluorofosfato de 1*H*-7-azabenzotriazol-1-iloxi)tris(pirrolidino)fosfónio].^{46,47} A incorporação de α,α -dialquilglicinas estereoquimicamente mais impedidas como Db_ng, Dibg e TOAC em péptidos é mais problemática. Por exemplo, a incorporação de Db_ng ou TOAC para o alongamento de uma cadeia peptídica foi facilmente conseguida por meio de oxazolonas activadas ou com o tradicional reagente HBTU. Em contraste, a acilação N-terminal de Db_ng ou TOAC com DCC/HOBt, anidridos mistos ou HATU dá rendimentos baixos a moderados. Portanto, as dificuldades na incorporação de α,α -dialquilglicinas estereoquimicamente impedidas em posições internas das cadeias de péptido é causada sobretudo pela ineficiente acilação N-terminal destes compostos.^{46,48}

De entre os métodos acima mencionados para incorporar glicinas α,α -dissubstituídas em cadeias peptídicas, apenas diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), DCC/HOBt, fluoretos de aminoácidos e sais de urónio baseados em HOBt (HBTU) foram usados nos trabalhos descritos nesta tese.

Nos anos 60 do século passado, Leplawy, Jones, Kenner e Sheppard, reconhecendo a elevada reactividade potencial dos cloretos de aminoácidos N-protégidos procuraram usar estes compostos para solucionar o difícil problema de acoplamento de aminoácidos estereoquimicamente muito impedidos, como o Aib. Contudo, nas tentativas para converter

Z-Aib-OH (**37**) no respectivo cloreto de ácido, obtiveram a oxazolona (**38**) (Figura 3). Tais ciclizações são extremamente facilitadas pela presença de dois substituintes metilo em posição α (“efeito *gem*-dimetil”).⁴⁹

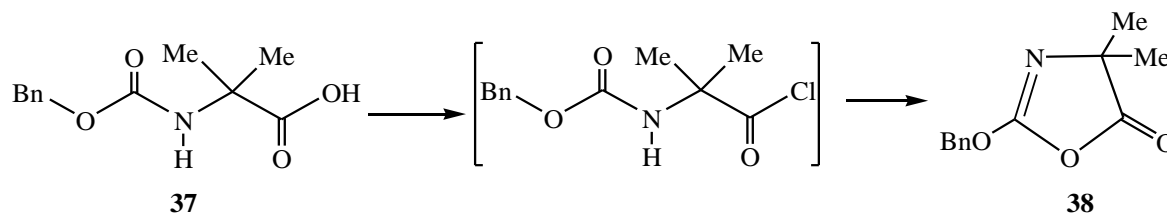


Figura 3

Kenner *et al.*⁵⁰ publicaram o desenvolvimento do método das oxazolonas para a síntese de péptidos com glicinas α,α -disubstituídas. Este método envolve a formação prévia de um intermediário activado que é a oxazolona, para o qual usaram diciclo-hexilcarbodiimida em alguns *N*-acilaminoácidos; por adição do éster de aminoácido apropriado foi directamente obtido o dipéptido pretendido. Os autores mostraram que pelo uso do método das oxazolonas, como intermediários activados, é possível obter bons rendimentos na síntese de péptidos com estes aminoácidos.

As carbodiimidas, como a diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) e cloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDC ou WSC.HCl) (Figura 4) são frequentemente usadas para a formação da ligação amida. Na presença de uma carbodiimida, um aminoácido *N*-protegido forma uma *O*-acilisourea que sofre aminólise para formar uma ligação peptídica e diciclo-hexilureia (DCU). A EDC é uma carbodiimida solúvel em água, e forma uma ureia que pode ser facilmente removida na etapa de lavagem aquosa. O acoplamento mediado pela carbodiimida pode ser melhorado pela presença de um aditivo de acoplamento, tal como *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), *N*-hidroxibenzotriazole (HOBt) e 1-hidroxi-7-azabenzotriazole (HOAt). Tais aditivos, são nucleófilos que, em competição, reagem mais rapidamente do que ocorre a transferência de acilo e produzem um intermediário bastante activo para acoplar com a amina, o que evita reacções colaterais e eventual racemização do aminoácido activado envolvido no acoplamento.^{47,51,52}

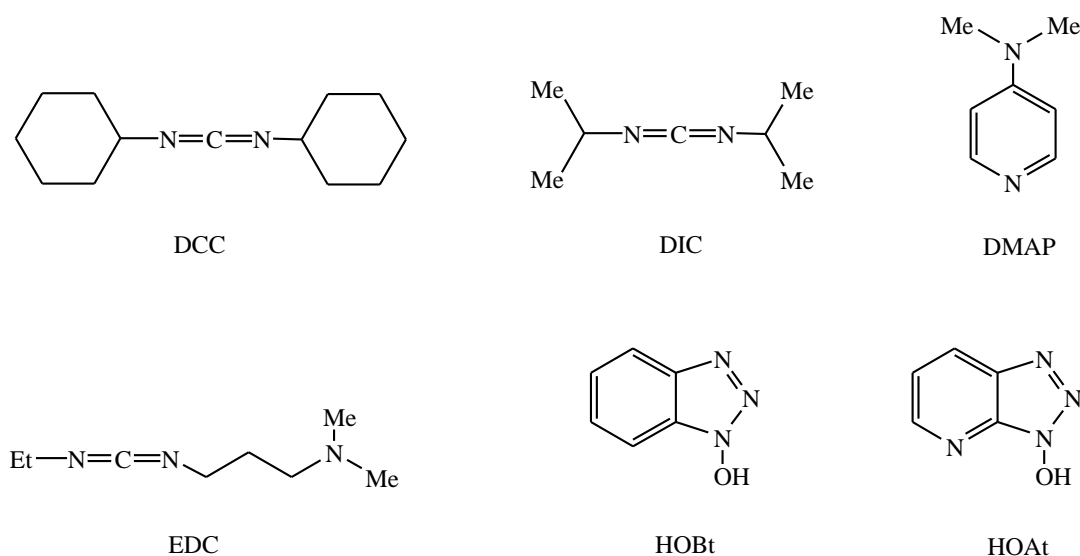


Figura 4

Carbodiimidas e aditivos de acoplamento.

Recentemente, foram propostos, como soluções elegantes para acoplamentos peptídicos, catalisadores eficientes contendo já o fenol. Também tem sido desenvolvida, para o mesmo fim, uma série de sais de urônio e fosfônio baseados em HOBt e HOAt; entre eles estão incluídos, hexafluorofosfato de *O*-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HBTU),⁵³ hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,13,3-tetrametilurônio (HATU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-tris-(dimetilamino)fosfônio (AOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-pirrolidino-fosfônio (PyBOP)⁵⁴ e hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-pirrolidino-fosfônio (PyAOP) (Figura 5). Normalmente, estes reagentes são usados na presença de uma quantidade equimolar do ácido, com uma amina terciária em solventes como acetonitrilo e DMF. Em geral, foi constatado que estes reagentes são altamente eficientes em acoplamentos tipicamente peptídicos, isentos de qualquer racemização apreciável ou de formação de produtos colaterais.^{47,51}

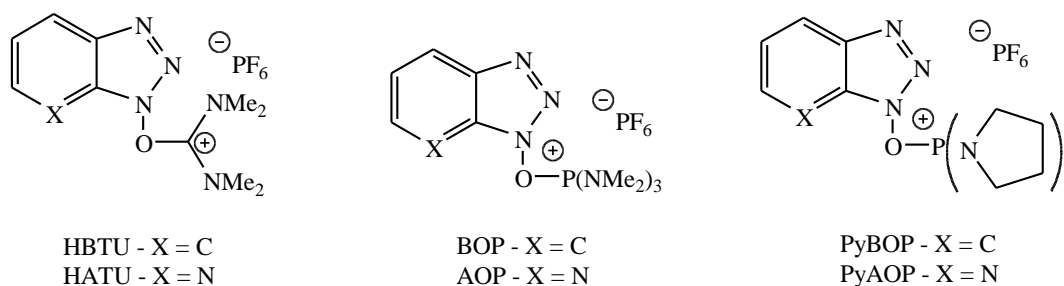


Figura 5

Sais de urônio e fosfônio baseados em HOBt e HOAt.

Os fluoretos de aminoácidos situam-se entre os reagentes mais eficientes para formação da ligação peptídica com α,α -dialquilglicinas. Portanto, o seu uso como intermediários activos na síntese de péptidos pode algumas vezes evitar problemas como racemização e reacções colaterais.^{47,55,56} Os fluoretos de acilo são menos sensíveis à humidade do que os cloretos de acilo e são mais reactivos com as aminas. Estes reagentes são compatíveis com os grupos protectores Fmoc e Cbz (Z), e ainda com ésteres (*Or*Bu e outros grupos éster lábeis em meio ácido).^{46,55,57} Os fluoretos de aminoácidos são geralmente preparados por reacção de um derivado de aminoácido conveniente com fluoreto cianúrico na presença de piridina.^{47,58} Recentemente, o sal fluoroformamidínio (TFFH) tem sido usado como alternativa actuando como um reagente de acoplamento que actua via conversão *in situ* no fluoreto de acilo (Figura 6).⁵⁵ Outros agentes de fluoração usados como o trifluoreto de dietilaminoxofre (DAST) e trifluoreto de bis(2-metoxietilamino)enxofre [(MeOEt)₂NSF₃], têm a vantagem de reagir na ausência de base.⁴⁷

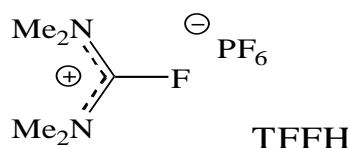


Figura 6

Agente de fluoração.

Os protocolos de activação de anidridos mistos são outra alternativa comum para a formação da ligação peptídica. Este método envolve a aminólise de um anidrido formado entre um aminoácido N-prottegido e outro resíduo ácido, como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EDDQ). Outra alternativa é o uso de anidridos cíclicos, que consiste na reacção do aminoácido N-prottegido com cloreto de tionilo e DMF, para formar o *N*-carboxianidrido (NCA). Mais recentemente, foi introduzido o *N*-carboxianidrido protegido com uretano (UNCA), que envolve a formação de um intermediário NCA, seguida pela *N*-protecção por acilação na presença de uma base não nucleofílica como a *N*-metilmorfolina (Figura 7).^{47,51}

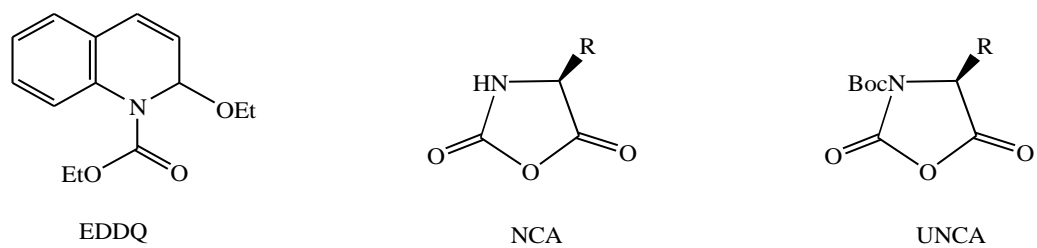


Figura 7

Reagentes alternativos utilizados no acoplamento de péptidos

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

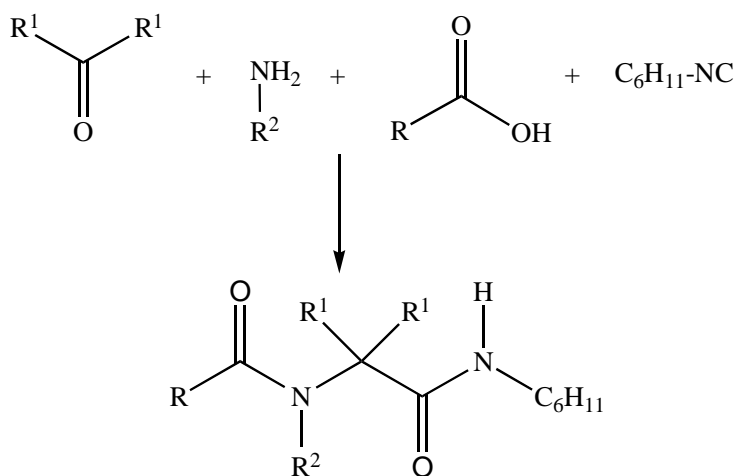
OBJECTIVOS DO PRESENTE TRABALHO

O presente trabalho teve como objectivos (i) completar os estudos atrás descritos^{26,42,43,45} relativos à estabilidade das ligações amida em derivados de *N,α,α*-trialquilglicinas e (ii) investigar as condições experimentais para a síntese de péptidos incorporando um resíduo duma *N,α,α*-trialquilglicina e duma *α,α*-dialquilglicina a partir de compostos resultantes da clivagem selectiva do produto de reacções de Ugi-Passerini.

NOTA: Doravante a numeração atribuída a todos os compostos é independente daquela usada no capítulo anterior, é iniciada a partir do número 1 e refere-se exclusivamente aos compostos preparados ou utilizados no âmbito deste trabalho.

2.1 EFEITO DO GRUPO N-SUBSTITUINTE NA CLIVAGEM SELECTIVA DE RESÍDUOS DE *N*, α , α -DIALQUILGLICINAS

Conforme foi atrás referido, Maia e seus co-autores⁴³⁻⁴⁵ publicaram uma série de artigos em que foram descritos resultados de medições cinéticas e termodinâmicas relativos à clivagem selectiva da ligação amida C-terminal em *N*-acil-*N*-(4-metoxibenzil)- α , α -dialquilglicinamidas sintetizadas por reacções de Ugi-Passerini. Partindo dos produtos obtidos de diferentes ácidos carboxílicos, diferentes cetonas e diferentes isonitrilos, com essas medições os autores puderam avaliar o efeito da estrutura (i) do acilo (RCO, Esquema 20), (ii) das cadeias laterais R¹ em C ^{α} , e do grupo amida C-terminal, respectivamente. Como todos os compostos usados nestas medições eram derivados da 4-metoxibenzilamina, o primeiro objectivo do presente trabalho consistiu em investigar comparativamente a reactividade, em reacções de clivagem selectiva da ligação amida C-terminal, dos produtos da reacção de Ugi-Passerini obtidos a partir de diferentes aminas, isto é, fazendo variar R² (Esquema 20).



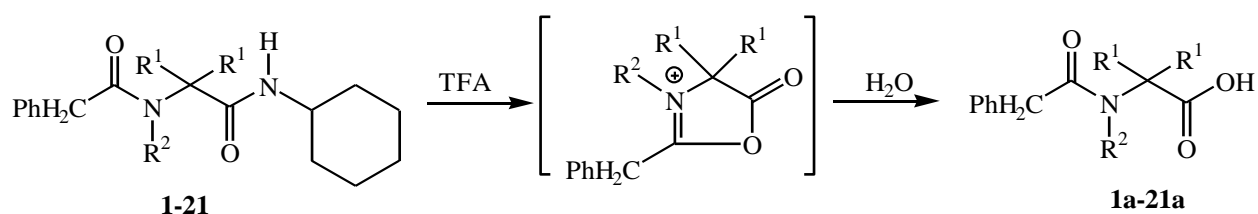
Esquema 20

Reacção de Ugi-Passerini

Desta investigação esperava-se obter informação adicional sobre eventuais mudanças a nível do mecanismo da reacção de acidólise da ligação amida C-terminal causadas por alterações na estrutura do substituinte daqui resultante no átomo de azoto N-terminal.

2.1.1 PLANIFICAÇÃO DAS METODOLOGIAS DESTINADAS À INVESTIGAÇÃO CINÉTICA E TRATAMENTO DOS RESPECTIVOS RESULTADOS

Segundo o mecanismo estabelecido para esta clivagem, o mesmo envolve a formação duma estrutura oxazolónica intermédia por ataque nucleofílico intramolecular do átomo de oxigénio do grupo acilo N-terminal no átomo de carbono do grupo acilo C-terminal. Foi então entendido comparar o comportamento de *N*-alquil-substituintes com o de *N*-fenil-substituintes. A participação dos primeiros seria apenas de natureza indutiva no sentido de alterar a carga eléctrica daquele átomo de oxigénio; porém, a participação dos segundos seria muito mais efectiva, por o anel aromático ficar neste caso conjugado não só com a ligação dupla do grupo carbonilo atacante como também com o anel oxazolónio do intermediário. Para se poder avaliar até que ponto o volume das cadeias laterais em C^α poderia intervir nos resultados que se pretendia obter, de todas as α,α-dialquilglicinas investigadas anteriormente foram escolhidas a mais e a menos estereoquimicamente impedidas, isto é, a α,α-dibenzilglicina e a α,α-dimetilglicina, respectivamente. Assim, teriam de ser obtidas duas séries de compostos homólogos, uma para cada um destes aminoácidos, e duas sub-séries para cada uma destas séries, obtidas a partir de benzilaminas X-C₆H₅CH₂NH₂ e de anilinas X-C₆H₅NH₂ substituídas em posição 4.



Esquema 21

Acidólise dos produtos da reacção de Ugi-Passerini.

Uma vez que a investigação a realizar se referia à variação do substituinte num anel aromático, a análise dos resultados cinéticos provenientes da clivagem selectiva da ligação amida pode ser feita segundo o tratamento de Hammett,⁵⁹ que relaciona a constante de velocidade de reacções de compostos que contêm grupos fenilo substituídos. Pode ser expressa pela seguinte relação uniparamétrica:

$$\log (k/k_0) = \sigma\rho$$

onde k_0 é a constante de velocidade duma reacção tomada como termo de comparação (ausência de substituinte) e k é a constante de velocidade de substratos aromáticos substituídos em posição *meta* ou *para*. A grandeza σ é designada constante de substituinte de Hammett, enquanto ρ é chamada constante de reacção e representa um coeficiente de sensibilidade da velocidade das reacções ao efeito electrónico total dos substituintes resultantes da estrutura de cada um dos substratos envolvidos. Na prática ρ é determinado medindo o declive da recta definida pela equação descrita acima. Quando os resultados assim o permitem, pode-se ir mais longe e utilizar uma extensão apropriada da equação de Hammett que torna viável quantificar separadamente os efeitos de substituinte de carácter de ressonância daqueles que são de carácter indutivo e de campo. A correspondente expressão biparamétrica é a seguinte:

$$\log k = a_0 + a_1\sigma_R + a_2\sigma_I$$

onde σ_R e σ_I são, respectivamente, as constantes de ressonância e indutiva (e de campo).⁶⁰

Para a estrutura do substituinte X foi escolhido um conjunto de grupos que permitissem envolver uma variação tão grande quanto possível no valor de σ , por forma a permitir o máximo rigor na medição de ρ , desde os electrodadores CH_3O e CH_3 , até aos electrorretiradores F, Cl, CF_3O , CF_3 , e NO_2 , passando, naturalmente, por $\text{X} = \text{H}$. Posto isto, para as reacções de Ugi-Passerini de síntese dos compostos destinados a acidólise foi decidido usar o ácido fenilacético, cujo grupo fenilo asseguraria uma detecção espectroscópica expedita dos produtos das clivagens, que seriam seguidas por cromatografia líquida (HPLC), em associação com o ciclo-hexilisonitrilo, por ter sido provado anteriormente recair nele a melhor escolha.

Durante a fase de síntese dos compostos destinados às medições cinéticas verificou-se que as reacções que envolviam anilinas em conjugação com dibenzilcetona foram mal sucedidas. A razão desta inesperada dificuldade não pôde ser esclarecida, mas tudo indica ter resultado do impedimento estereoquímico produzido pelos volumosos grupos benzilo gerados pela dibenzilcetona aqui empolada pela associação com a diminuída nucleofilia das anilinas. Assim, foi abandonada a possibilidade de comparação entre os derivados de *N*-benzil- α,α -dibenzilglicinas com os de *N*-fenil- α,α -dibenzilglicinas. Também na obtenção das menos problemáticas *N*-fenil- α,α -dimetilglicinas foram encontradas dificuldades, o que levou a reduzir o número de compostos a investigar nesta série e, ainda assim, para se

conseguir um mínimo de cinco compostos foi necessário recorrer, embora apenas neste caso, ao composto com $X = \text{CN}$.

2.1.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE *N*-FENILACETIL- α,α -DIALQUIL-GLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDAS *N*-SUBSTITUÍDAS (1-21)

Seguindo os pressupostos descritos acima, foram sintetizadas duas séries (1 e 2) de derivados de *N*-fenilacetil-*N,\alpha,\alpha*-trialquilglicil-*N'*-ciclo-hexilamidas, por reacção de Ugi, utilizando cetonas com $R^1 = \text{Me}$ ou Bn (Tabela 2). Estas séries eram constituídas por oito compostos cada, resultantes do uso de diferentes aminas $R^2\text{-NH}_2$, com $R^2 = 4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, em que $X = \text{MeO}, \text{Me}, \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{CF}_3\text{O}, \text{CF}_3$ e NO_2 .

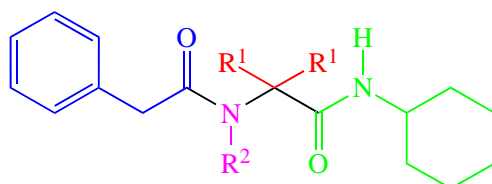


Tabela 2: Compostos sintetizados.

SÉRIE 1		SÉRIE 2	
1	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	9	$R^1 = \text{Bn}, R^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
2	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	10	$R^1 = \text{Bn}, R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
3	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	11	$R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
4	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	12	$R^1 = \text{Bn}, R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
5	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	13	$R^1 = \text{Bn}, R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
6	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-CF}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	14	$R^1 = \text{Bn}, R^2 = 4\text{-CF}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
7	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	15	$R^1 = \text{Bn}, R^2 = 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
8	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	16	$R^1 = \text{Bn}, R^2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
SÉRIE 3			
17	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$		
18	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$		
19	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$		
20	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-CNC}_6\text{H}_4$		
21	$R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$		

Os compostos (**1-8**) da primeira destas séries eram caracterizados por serem derivados da α,α -dimetilglicina ($R^1 = \text{Me}$), enquanto os da segunda (**9-16**) eram derivados da α,α -dibenzilglicina ($R^1 = \text{Bn}$). Foi também sintetizada uma terceira série análoga da primeira, isto é, para $R^1 = \text{Me}$, mas de apenas cinco compostos (**17-21**) obtidos a partir de diferentes anilinas $R^2\text{-NH}_2$, com $R^2 = 4\text{-X-C}_6\text{H}_4$ (**17-21**), em que $X = \text{MeO}, \text{H}, \text{Cl}, \text{CN}$ e NO_2 .

Depois de purificados, os produtos foram submetidos a acidólise selectiva, quase sempre com TFA 5% em acetonitrilo, sendo o desenvolvimento da reacção seguido por HPLC.

Os compostos **1-21** (Tabela 2) foram sintetizados de acordo com as metodologias descritas na literatura,^{26,42} a partir de ácido fenilacético, ciclo-hexilisonitrilo, acetona (compostos **1-8** e **17** a **21**) ou dibenzilcetona (compostos **9-16**) e aminas apropriadas, todos adquiridos comercialmente. Os rendimentos obtidos e os pontos de fusão destes compostos estão listados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Rendimentos η obtidos na síntese dos compostos **1-16** pela reacção de Ugi-Passerini.

X	Composto		η (%)	p.f. (°C)	Composto		η (%)	p.f. (°C)
	N.º	R ¹			N.º	R ¹		
CH ₃ O	1	Me	90,8	168,9-169,9	9	Bn	81,8	129,0-130,1
CH ₃	2	Me	90,4	157,5-158,7	10	Bn	60,2	201,8-202,9
H	3	Me	71,4	161,1-162,0	11	Bn	44,0	206,5-207,4
F	4	Me	94,6	162,5-163,5	12	Bn	85,2	190,9-192,2
Cl	5	Me	86,1	140,4-141,5	13	Bn	75,5	180,6-181,5
CF ₃ O	6	Me	91,3	143,2-144,0	14	Bn	63,4	169,0-170,0
CF ₃	7	Me	97,8	126,9-128,0	15	Bn	78,1	213,5-214,5
NO ₂	8	Me	50,0	141,8-143,0	16	Bn	47,4	211,8-212,8

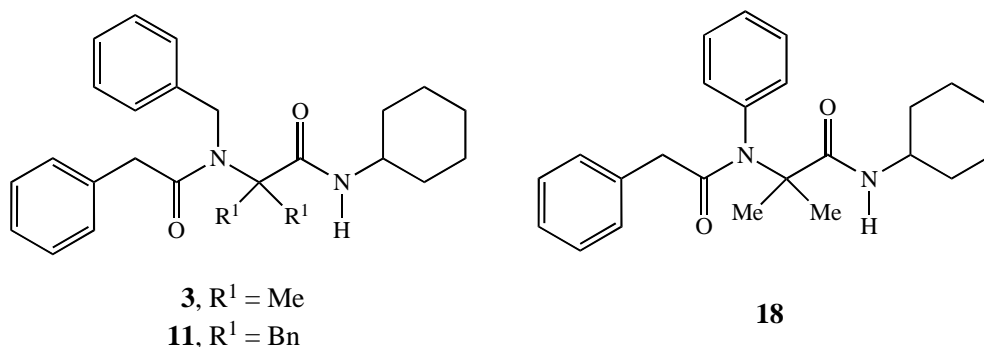
Tabela 4: Rendimentos η obtidos na síntese dos compostos **17-21** pela reacção de Ugi-Passerini.

X	Composto		η (%)	p.f. (°C)
	N.º	R ¹		
CH ₃ O	17	Me	92,2	105,7-106,8
H	18	Me	86,4	127,2-128,3
Cl	19	Me	71,0	118,9-119,7
CN	20	Me	23,7	166,0-167,1
NO ₂	21	Me	8,7	100,9-101,9

De modo a simplificar uma análise comparativa, na discussão dos resultados obtidos nos processos laboratoriais de síntese dos compostos **1-21**, nas análises espectroscópicas de ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC e HMQC, e em análises elementares com vista a elucidar as composições estruturais respectivas, optou-se pela adopção duma metodologia que consistiu em usar como referência o fragmento molecular *N*-fenilacetil- α,α -dialquilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida, comum a todos os compostos em estudo. Do mesmo modo, para as séries **1-16** e **17-21**, foram usados como referências os fragmentos aminogénicos *N*-(4-X-benzil) e *N*-(4-X-fenil), respectivamente (Tabela 5).

2.1.2.1 *N*-BENZIL- α , α -DIALQUILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDAS (**3** E **11**) E *N*-FENIL- α , α -DIMETILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDA (**18**)

Para simplificar a exposição, por não possuírem substituinte nos seus anéis *N*-benzílico ou *N*-fenílico (X= H), os compostos **3**, **11** e **18** foram usados como padrão nas análises espectroscópicas comparativas das respectivas séries. Inicialmente, foi feito o estudo comparativo destes compostos entre si.



Os compostos, *N*-fenilacetil-*N*-benzil- α , α -dimetilglícil-*N'*-ciclo-hexilamida (**3**), *N*-fenilacetil-*N*-benzil- α , α -dibenzilglícil-*N'*-ciclo-hexilamida (**11**) e *N*-fenilacetil-*N*-fenil- α , α -dimetilglícil-*N'*-ciclo-hexilamida (**18**), foram sintetizados por meio da reacção de Ugi-Passerini, usando os reagentes já indicados, particularmente a benzilamina para os compostos **3** e **11** e a anilina para o composto **18**.

Inicialmente o composto **11** foi sintetizado a partir da base de Schiff preformada entre a benzilamina e a dibenzilcetona, conforme está descrito na literatura^{26,42} mas obteve-se um rendimento muito baixo (15 %), provavelmente devido ao facto de sua purificação ser geralmente muito difícil, ou a impedimentos estereoquímicos introduzidos pelos grupos benzilo da cetona. Contudo, verificou-se melhoria no rendimento quando se fez a reacção “one-pot” (44 %, Tabela 3); os compostos **3** e **18** foram obtidos com bons rendimentos (71,4 % e 86,4 %, Tabelas 3 e 4). Após purificação por cromatografia em coluna, os resultados experimentais obtidos nas análises elementares eram concordantes com os valores teóricos calculados.

Tabela 5: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos **1-8** que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.

Composto n.º	X	<i>N</i> -fenilacetilo	α, α -dimetilo	<i>N'</i> -ciclo-hexilamida
1	MeO	3,68 (s) CH_2CO ; 7,21-7,31 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,42 (s) $2 \times \text{CH}_3$	1,08-1,21 (m), 1,64-1,73 (m), 1,93-1,98 (m), 3,71-3,80 (m) C_6H_{11} ; 5,50 (d, $J = 8,1$ Hz) NH
2	Me	3,67 (s) CH_2CO ; 7,19-7,44 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,42 (s) $2 \times \text{CH}_3$	1,03-1,21 (m), 1,29-1,39 (m), 1,57-1,72 (m), 1,92-1,97 (m), 3,70-3,81 (m) C_6H_{11} ; 5,52 (d, $J = 8,1$ Hz) NH
3	H	3,67 (s) CH_2CO ; 7,21-7,34 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,43 (s) $2 \times \text{CH}_3$	1,04-1,22 (m), 1,29-1,42 (m), 1,67-1,74 (m), 1,94-1,99 (m), 3,72-3,82 (m) C_6H_{11} ; 5,52 (d, $J = 7,8$ Hz) NH
4	F	3,61 (s) CH_2CO ; 7,18-7,32 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,42 (s) $2 \times \text{CH}_3$	1,06-1,22 (m), 1,28-1,40 (m), 1,58-1,74 (m), 1,95-2,00 (m), 3,71-3,84 (m) C_6H_{11} ; 5,51 (d, $J = 8,1$ Hz) NH
5	Cl	3,60 (s) CH_2CO ; 7,17-7,29 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,41 (s) $2 \times \text{CH}_3$	1,07-1,22 (m), 1,30-1,39 (m), 1,59-1,74 (m), 1,96-1,99 (m), 3,75-3,80 (m) C_6H_{11} ; 5,51 (d, $J = 7,8$ Hz) NH
6	CF_3O	3,61 (s) CH_2CO ; 7,17-7,32 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,43 (s) $2 \times \text{CH}_3$	1,08-1,23 (m), 1,32-1,36 (m), 1,60-1,74 (m), 1,96-2,00 (m), 3,74-3,84 (m) C_6H_{11} ; 5,52 (d, $J = 8,1$ Hz) NH
7	CF_3	3,58 (s) CH_2CO ; 7,17-7,32 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,43 (s) $2 \times \text{CH}_3$	1,09-1,23 (m), 1,31-1,40 (m), 1,59-1,75 (m), 1,96-2,01 (m), 3,73-3,85 (m) C_6H_{11} ; 5,53 (d, $J = 8,1$ Hz) NH
8	NO_2	3,55 (s) CH_2CO ; 7,22-7,28 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,42 (s) $2 \times \text{CH}_3$	1,10-1,24 (m), 1,31-1,40 (m), 1,60-1,75 (m), 1,96-2,03 (m), 3,77-3,80 (m) C_6H_{11} ; 5,55 (d, $J = 7,8$ Hz) NH

No espectro de $^1\text{H-NMR}$ do composto **3** (Tabela 5), o sinal devido a dois prótons encontrado a 3,67 ppm (singleto) e um multipletto de cinco prótons observado no intervalo 7,21-7,34 ppm os grupos metileno e fenilo, respectivamente, do grupo fenilacetilo na molécula. Por outro lado, o sinal dos prótons dos dois grupos metilo em C^α é evidenciado por um singleto a 1,43 ppm. No espectro foi também possível identificar os sinais de 11 prótons correspondentes ao anel ciclo-hexilo, que deram origem a multiplettos característicos, com desvios químicos nos intervalos 1,04-1,22, 1,29-1,42, 1,67-1,74 e 1,94-1,99 ppm, e ainda identificar o sinal típico do próton em C^1 do anel ciclo-hexílico, a campos mais baixos, no intervalo 3,72-3,82 ppm, e o sinal do próton amídico a 5,52 ppm, com uma constante de acoplamento de 7,8 Hz; em conjunto, estes resultados confirmam a presença do grupo ciclo-hexilamida na molécula.

Tabela 6: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos **1-16** para o grupo N -(4- X -benzilo).

Composto n.º	X	N- CH_2	Ph- H^3/H^5	Ph- H^4	Ph- H^2/H^6
1	MeO	4,53 (s)	6,94 (d, $J = 8,7$ Hz)	–	7,38 (d, $J = 9,0$ Hz)
2	Me	4,55 (s)	7,19-7,44 (m)	–	7,19-7,44 (m)
3	H	4,59 (s)	7,41 (t, $J = 7,5$ Hz)	7-21-7,34 (m)	7,48 (d, $J = 7,5$ Hz)
4	F	4,53 (s)	7,07 (t, $J = 8,7$ Hz)	–	7,49 (dd, $J = 5,4, 9,0$ Hz)
5	Cl	4,52 (s)	7,35 (d, $J = 8,4$ Hz)	–	7,47 (d, $J = 8,4$ Hz)
6	CF_3O	4,56 (s)	7,17-7,32 (m)	–	7,59 (d, $J = 8,4$ Hz)
7	CF_3	4,60 (s)	7,67 (dt, $J = 8,4, 14,4$ Hz)	–	7,67 (dt, $J = 8,4, 14,4$ Hz)
8	NO_2	4,62 (s)	8,22 (d, $J = 9,0$ Hz)	–	7,80 (d, $J = 8,7$ Hz)
9	MeO	3,68 (br s)	6,93 (d, $J = 8,7$ Hz)	–	7,65 (d, $J = 8,4$ Hz)
10	Me	3,72 (br s)	7,16-7,26 (m)	–	7,62 (d, $J = 7,8$ Hz)
11	H	3,74 (br s)	7,35-7,42 (m)	7-12-7,23 (m)	7,75 (d, $J = 9,0$ Hz)
12	F	3,72 (br s)	7,08 (t, $J = 8,7$ Hz)	–	7,75 (dd, $J = 5,4, 8,7$ Hz)
13	Cl	3,69 (br s)	7,30-7,37 (m)	–	7,72 (d, $J = 8,4$ Hz)
14	CF_3O	3,75 (br s)	7,14-7,23 (m)	–	7,81 (d, $J = 9,0$ Hz)
15	CF_3	3,80 (br s)	7,65 (d, $J = 8,1$ Hz)	–	7,92 (d, $J = 8,1$ Hz)
16	NO_2	3,82 (br s)	8,24 (d, $J = 8,7$ Hz)	–	8,00 (d, $J = 8,1$ Hz)

Ainda para o composto **3**, a presença do grupo N -benzilo (Tabela 6) manifesta-se (i) por um tripleto para as posições C^3 e C^5 a 7,41 ppm com constante de acoplamento $J_{\text{H}3,5} = 7,5$ Hz, (ii) por um duplete para as posições em C^2 e C^6 a 7,48 ppm com constante de acoplamento $J_{\text{H}2,6} = 7,5$ Hz, (iii) pelo sinal característico dos prótons do grupo metileno, que consiste num singlete a 4,59 ppm e (iv) pelo sinal do próton em C^4 do anel aromático sobreposto ao sinal do multiplete do outro anel aromático da molécula (Tabela 5). Assim, se completou a identificação do conjunto dos grupos constituintes da molécula e se confirmou a estrutura do produto da condensação pretendida.

Tabela 7: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos **9-16** que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.

Composto n.º	X	<i>N</i> -fenilacetil-	α, α -dibenzilo-	<i>N'</i> -ciclo-hexilamida
9	MeO	3,55 (s) CH_2CO ; 7,32-7,38 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	2,93 (d, $J = 12,0$ Hz), 3,34 (d, $J = 10,8$ Hz) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$; 7,12-7,25 (m) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$ C_6H_5	0,84-1,07 (m), 1,19-1,29 (m), 1,57- 1,61 (m), 3,48-3,52 (m) C_6H_{11} ; 5,05 (d, $J = 7,8$ Hz) NH
10	Me	3,56 (s) CH_2CO ; 7,33-7,40 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	2,94 (d, $J = 12,0$ Hz), 3,35 (d, $J = 11,7$ Hz) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$; 7,16-7,26 (m) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$ C_6H_5	0,86-1,12 (m), 1,27-1,35 (m), 1,54- 1,63 (m), 3,52-3,56 (m) C_6H_{11} ; 5,07 (d, $J = 7,5$ Hz) NH
11	H	3,54 (s) CH_2CO ; 7,35-7,42 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	2,94 (d, $J = 11,7$ Hz), 3,34 (d, $J = 10,8$ Hz) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$; 7,12-7,23 (m) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$ C_6H_5	0,66-1,16 (m), 1,21-1,42 (m), 1,50- 1,82 (m), 3,54 (s) C_6H_{11} ; 5,07 (d, J $= 7,5$ Hz) NH
12	F	3,51 (s) CH_2CO ; 7,33-7,37 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	2,91 (d, $J = 12,0$ Hz), 3,34 (d, $J = 10,5$ Hz) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$; 7,13-7,29 (m) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$ C_6H_5	0,85-1,11 (m), 1,22-1,35 (m), 1,53- 1,62 (m), 3,49-3,58 (m) C_6H_{11} ; 5,04 (d, $J = 7,5$ Hz) NH
13	Cl	3,50 (s) CH_2CO ; 7,30-7,37 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	2,90 (d, $J = 12,0$ Hz), 3,33 (d, $J = 10,8$ Hz) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$; 7,13-7,26 (m) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$ C_6H_5	0,84-1,07 (m), 1,20-1,30 (m), 1,53- 1,62 (m), 3,48-3,55 (m) C_6H_{11} ; 5,02 (d, $J = 7,5$ Hz) NH
14	CF_3O	3,51 (s) CH_2CO ; 7,31-7,38 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	2,91 (d, $J = 11,7$ Hz), 3,35 (d, $J = 10,8$ Hz) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$; 7,14-7,27 (m) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$ C_6H_5	0,85-1,11 (m), 1,22-1,35 (m), 1,54- 1,63 (m), 3,48-3,59 (m) C_6H_{11} ; 5,04 (d, $J = 7,5$ Hz) NH
15	CF_3	3,50 (s) CH_2CO ; 7,31-7,38 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	2,89 (d, $J = 11,7$ Hz), 3,34 (br s) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$; 7,14-7,30 (m) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$ C_6H_5	0,87-1,12 (m), 1,24-1,36 (m), 1,59 (m), 3,52-3,60 (m) C_6H_{11} ; 5,05 (d, J $= 7,5$ Hz) NH
16	NO_2	3,48 (s) CH_2CO ; 7,30-7,38 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	2,87 (d, $J = 11,7$ Hz), 3,34 (br s) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$; 7,17-7,25 (m) $\text{C}^\alpha\text{CH}_2$ C_6H_5	0,88-1,11 (m), 1,24-1,35 (m), 1,53- 1,63 (m), 3,52-3,58 (m) C_6H_{11} ; 5,04 (d, $J = 7,8$ Hz) NH

Para além das semelhanças com o composto **3**, verifica-se que o composto **11** inclui os dois grupos benzilo em C^α , identificados por dois dupletos a 2,94 ppm ($J = 11,7$ Hz) e 3,34 ppm ($J = 10,8$ Hz), atribuídos aos dois grupos metileno e ainda por um multipletto detectado a 7,12-7,23 ppm que se atribuiu aos dez protões aromáticos (Tabela 7).

Tabela 8: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos **17-21** que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.

Composto n.º	X	<i>N</i> -fenilacetilo	α, α -dimetilo	<i>N'</i> -ciclo-hexilamida
17	MeO	3,33 (s) CH_2CO ; 6,98-7,01 (m), 7,16-7,22 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,31 (s) $2\times\text{CH}_3$	1,06-1,21 (m), 1,37-1,39 (m), 1,58-1,72 (m), 1,93 (m), 3,68-3,81 (m) C_6H_{11} ; 5,64 (d, $J = 8,1$ Hz) NH
18	H	3,33 (s) CH_2CO ; 6,96-6,89 (m), 7,16-7,22 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,34 (s) $2\times\text{CH}_3$	1,03-1,23 (m), 1,35-1,40 (m), 1,66-1,71 (m), 1,94 (m), 3,70-3,83 (m) C_6H_{11} ; 5,66 (d, $J = 7,5$ Hz) NH
19	Cl	3,32 (s) CH_2CO ; 6,95-6,98 (m), 7,18-7,21 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,31 (s) $2\times\text{CH}_3$	1,05-1,22 (m), 1,34-1,43 (m), 1,57-1,73 (m), 1,95 (m), 3,71-3,80 (m) C_6H_{11} ; 5,63 (d, $J = 7,8$ Hz) NH
20	CN	3,29 (s) CH_2CO ; 6,90-6,93 (m), 7,16-7,20 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,32 (s) $2\times\text{CH}_3$	1,08-1,21 (m), 1,34-1,42 (m), 1,59-1,74 (m), 1,96 (m), 3,70-3,82 (m) C_6H_{11} ; 5,65 (d, $J = 7,8$ Hz) NH
21	NO_2	3,33 (s) CH_2CO ; 6,91-6,94 (m), 7,20-7,22 (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$	1,36 (s) $2\times\text{CH}_3$	1,11-1,24 (m), 1,42-1,46 (m), 1,58-1,76 (m), 2,00 (m), 3,74-3,85 (m) C_6H_{11} ; 5,64 (d, $J = 7,8$ Hz) NH

Para o composto **18**, há concordância na leitura dos grupos estruturais no espectro de $^1\text{H-NMR}$, com a do espectro do composto **3** (Tabela 8). Porém, a ressonância do próton em C^4 do grupo *N*-fenilo surge sobreposta com as dos prótons em C^3 e C^5 do mesmo grupo como um multiplete a 7,34-7,40 ppm e os prótons em C^2 e C^6 como um multiplete a 7,16-7,22 ppm, uma frequência menor do que a correspondente do composto **3** em virtude do grupo fenilo estar directamente ligado ao átomo de azoto (Tabela 9).

Tabela 9: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos **17-21** para os átomos de hidrogénio aromáticos do grupo *N*-(4-X-fenilo).

Composto n.º	X	Ph- H^3/H^5	Ph- H^4	Ph- H^2/H^6
17	MeO	6,86 (d, $J = 9,0$ Hz)	–	7,06 (d, $J = 8,7$ Hz)
18	H	7,34-7,40 (m)	7,34-7,40 (m)	7,16-7,22 (m)
19	Cl	7,31 (d, $J = 8,4$ Hz)	–	7,11 (d, $J = 8,7$ Hz)
20	CN	7,62 (d, $J = 8,4$ Hz)	–	7,34 (d, $J = 8,1$ Hz)
21	NO_2	8,20 (d, $J = 9,0$ Hz)	–	7,41 (d, $J = 9,0$ Hz)

A análise do espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ do composto **3** confirma também a presença dos sinais esperados de acordo com a estrutura deste composto, constatando-se o aparecimento do sinal dos grupos metilo em C^α a 24,22 ppm e do sinal a 62,39 ppm referente ao átomo C^α (Tabela 10). O conjunto de sinais a 24,84 ppm foi atribuído aos átomos de carbono C^3 e C^5 do grupo ciclo-hexilo; o sinal a 25,56 ppm foi atribuído a C^4 , aquele a 32,90 ppm foi atribuído a C^2 e C^6 , e o sinal a 48,29 ppm atribuído a C^1 , todos do grupo ciclo-hexilo.

Tabela 10: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de ^{13}C -NMR dos compostos **1-8** e **17-21** que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.

Composto n.º	<i>N</i> -fenilacetilo	α,α -dimetilo	<i>N</i> ⁷ -ciclo-hexilamida
1	42,05 (CH_2CO); 126,71 (Ph-C^4), 128,39 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,62 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,86 (Ph-C^1); 171,74 (COCH_2)	24,21 ($2\times\text{CH}_3$); 62,36 C^α	24,81 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,56 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,87 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,25 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 172,65 (CONH)
2	42,06 (CH_2CO); 126,71 (Ph-C^4), 128,39 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,62 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,82 (Ph-C^1); 171,77 (COCH_2)	24,22 ($2\times\text{CH}_3$); 62,40 C^α	24,80 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,56 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,85 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,22 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,75 (CONH)
3	42,07 (CH_2CO); 126,76 (Ph-C^4), 128,39 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,67 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,77 (Ph-C^1); 171,78 (COCH_2)	24,22 ($2\times\text{CH}_3$); 62,39 C^α	24,84 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,56 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,90 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,29 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,78 (CONH)
4	42,06 (CH_2CO); 126,81 (Ph-C^4), 128,39 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,33 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,70 (Ph-C^1); 171,77 (COCH_2)	24,17 ($2\times\text{CH}_3$); 62,29 C^α	24,88 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,57 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,94 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,39 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,80 (CONH)
5	42,05 (CH_2CO); 126,82 (Ph-C^4), 128,30 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,72 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,60 (Ph-C^1); 171,76 (COCH_2)	24,14 ($2\times\text{CH}_3$); 62,26 C^α	24,86 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,54 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,82 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,39 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,73 (CONH)
6	42,06 (CH_2CO); 126,82 (Ph-C^4), 128,30 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,72 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,57 (Ph-C^1); 171,76 (COCH_2)	24,14 ($2\times\text{CH}_3$); 62,26 C^α	24,86 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,54 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,93 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,42 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,77 (CONH)
7	42,13 (CH_2CO); 126,90 (Ph-C^4), 128,30 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,79 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,49 (Ph-C^1); 171,80 (COCH_2)	24,16 ($2\times\text{CH}_3$); 62,29 C^α	24,90 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,57 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,97 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,48 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,73 (CONH)
8	42,13 (CH_2CO); 126,91 (Ph-C^4), 128,20 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,81 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,22 (Ph-C^1); 171,65 (COCH_2)	24,08 ($2\times\text{CH}_3$); 62,23 C^α	24,88 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,52 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,94 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,54 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,68 (CONH)
17	42,59 (CH_2CO); 126,35 (Ph-C^4), 128,11 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,83 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 135,23 (Ph-C^1); 171,23 (COCH_2)	25,29 ($2\times\text{CH}_3$); 62,61 C^α	24,75 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,51 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,75 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,30 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,71 (CONH)
18	42,69 (CH_2CO); 126,41 (Ph-C^4), 128,16 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,84 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 135,16 (Ph-C^1); 170,83 (COCH_2)	25,37 ($2\times\text{CH}_3$); 62,56 C^α	24,78 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,55 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,79 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,36 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,62 (CONH)
19	42,83 (CH_2CO); 126,54 (Ph-C^4), 128,28 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,76 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,93 (Ph-C^1) CH_2Ph ; 170,74 (COCH_2)	25,48 ($2\times\text{CH}_3$); 62,54 C^α	24,82 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,56 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,85 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,54 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,50 (CONH)
20	43,09 (CH_2CO); 126,68 (Ph-C^4), 128,37 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,55 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,46 (Ph-C^1); 170,15 (COCH_2)	25,49 ($2\times\text{CH}_3$); 62,60 C^α	24,79 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,54 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,81 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,68 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,22 (CONH)
21	43,19 (CH_2CO); 126,80 (Ph-C^4), 128,47 ($\text{Ph-C}^2/\text{Ph-C}^6$), 128,62 ($\text{Ph-C}^3/\text{Ph-C}^5$), 134,45 (Ph-C^1); 170,14 (COCH_2)	25,64 ($2\times\text{CH}_3$); 62,68 C^α	24,86 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^5$), 25,56 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$), 32,90 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^6$), 48,79 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$); 173,27 (CONH)

O sinal a 42,07 ppm do átomo de carbono metilénico de CH_2CO e o conjunto de sinais dos átomos de carbono aromáticos foram atribuídos com o auxílio do espectro de HMQC, que permitiu identificar os sinais dos átomos C^2/C^6 , C^3/C^5 e C^4 aromáticos pela correlação que apresentaram com os sinais dos prótons aromáticos em C^2/C^6 , C^3/C^5 e C^4 e que surgiram como um multipeto no intervalo 7,21-7,34 ppm. O espectro de HMBC confirmou as atribuições previstas permitindo atribuir inequivocamente os seguintes sinais:

- 128,39 ppm atribuído aos átomos de carbono aromáticos C² e C⁶, por terem correlações com os prótons do grupo CH₂CO e com o próton aromático em C⁴.
- 126,76 ppm foi atribuído ao átomo de carbono aromático C⁴, uma vez que apresenta correlação com os prótons aromáticos em C² e C⁶.
- 128,67 ppm atribuído aos átomos de carbono aromático C³ e C⁵, por apresentarem correlações com os prótons aromáticos em C², C⁴ e C⁶.
- 134,77 ppm foi atribuído ao átomo de carbono aromático C¹, devido a estar correlacionado com os prótons do grupo CH₂CO.

Também com o auxílio dos espectros de HMBC, o sinal a 171,77 ppm pôde ser atribuído ao grupo carbonilo de CH₂CO, em virtude da sua correlação com os prótons deste grupo, que já tinham sido identificados; o sinal a 173,75 ppm foi atribuído ao grupo carbonilo de CONH, por apresentar correlações com os prótons de N-H e de C¹ do grupo ciclo-hexilo. O conjunto destas atribuições confirmou a presença do grupo N-fenilacetilo.

Tabela 11: Desvios químicos (em ppm) dos sinais relevantes observados para os átomos de carbono aromáticos nos espectros de ¹³C-NMR dos compostos **1-16** para o seu grupo N-(4-alkuilbenzilo).

Composto n.º	N-CH ₂	Ph-C ³ /C ⁵	Ph-C ² /C ⁶	Ph-C ¹	Ph-C ⁴
1	47,06	127,08	114,21	130,23	158,74
2	47,45	129,50	125,84	135,29	136,88
3	47,60	128,86	125,91	138,40	127,23
4	46,80	115,70	127,56	134,13	161,93
5	46,87	d ($J_{C-F} = 21,3$ Hz)	d ($J_{C-F} = 8,1$ Hz)	d ($J_{C-F} = 3,2$ Hz)	d ($J_{C-F} = 245,6$ Hz)
6	46,75	128,96	127,36	137,03	132,95
7	47,11	121,31	127,35	137,25	148,25
8	46,95	125,81	126,34	142,79	q ($J_{C-F} = 1,8$ Hz)
9	47,25	q ($J_{C-F} = 3,7$ Hz)	126,91	146,32	129,55
10	47,60	124,03	126,91	146,32	q ($J_{C-F} = 32,5$ Hz)
11	47,73	114,17	127,07	130,97	147,17
12	47,12	129,48	125,84	136,00	158,47
13	47,19	128,56	125,92	139,05	136,37
14	47,16	115,58	127,58	134,70	126,83, 126,09
15	47,45	d ($J_{C-F} = 21,3$ Hz)	d ($J_{C-F} = 7,8$ Hz)	d ($J_{C-F} = 2,9$ Hz)	d ($J_{C-F} = 245,0$ Hz)
16	47,46	128,61	127,45	132,66	137,66
		121,12	128,44	137,79	148,11
		125,68	126,39	143,32	q ($J_{C-F} = 1,8$ Hz)
		q ($J_{C-F} = 3,8$ Hz)			129,20
		124,01	127,02, 127,12	147,06	q ($J_{C-F} = 32,5$ Hz)
					146,85

Os sinais a 47,60 ppm do grupo N-CH₂ e o conjunto de desvios relativos ao anel aromático foram atribuídos com o auxílio do espectro de HMQC, que permitiu identificar os sinais de cada um dos átomos de carbono aromáticos C²/C⁶, C³/C⁵ e C⁴ pela correlação que apresentam

com os sinais dos prótons em C^2/C^6 e C^3/C^5 e C^4 , respectivamente, que se apresentam como um tripleto, um duplete e um multiplete a 7,41 ppm, a 7,48 ppm e no intervalo 7,21-7,34 ppm, respectivamente. O espectro de HMBC permitiu confirmar algumas das atribuições previstas e atribuir inequivocamente:

- O sinal a 125,91 ppm, que, por correlação com os prótons de N-CH₂, corresponde ao par de átomos de carbono aromáticos C² e C⁶;
- Os sinais a 127,23 ppm e 128,86 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono aromáticos C⁴ e ao par C³/C⁵, pois apresentam-se correlacionados com os prótons aromáticos em C², C⁴ e C⁶.
- O sinal a 138,40 ppm foi atribuído ao átomo de carbono aromático C¹, pela correlação com os prótons aromáticos em C² e C⁶ e com os do grupo N-CH₂.

Tabela 12: Desvios químicos (em ppm) dos sinais relevantes observados nos espectros de ¹³C-NMR dos compostos **9-16** que confirmam a presença dos grupos estruturais que lhes são comuns.

Composto n.º	N-fenilacetilo	α,α-dibenzilo	N'-ciclo-hexilamida
9	42,08 (CH ₂ CO); 126,85, 126,88 (Ph-C ⁴), 128,54 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 129,49 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 134,71 (Ph-C ¹); 172,64 (COCH ₂)	36,05 (C ^α CH ₂); 126,85, 126,88 (Ph-C ⁴), 128,11 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 130,97 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 135,33 (Ph-C ¹)	24,60 (C ₆ H ₁₁ -C ³ /C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,56 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,76 (C ₆ H ₁₁ -C ² /C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,39 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 170,86 (CONH)
10	42,08 (CH ₂ CO); 126,85 (Ph-C ⁴), 128,52 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 129,48 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 134,68 (Ph-C ¹); 172,63 (COCH ₂)	36,07 (C ^α CH ₂); 126,85 (Ph-C ⁴), 128,08 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 130,95 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 135,33 (Ph-C ¹)	24,84 (C ₆ H ₁₁ -C ³ /C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,55 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,56 (C ₆ H ₁₁ -C ² /C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,35 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 170,78 (CONH)
11	42,09 (CH ₂ CO); 126,83, 126,89 (Ph-C ⁴), 128,79 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 129,46 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 134,58 (Ph-C ¹); 172,65 (COCH ₂)	36,12 (C ^α CH ₂); 126,83, 126,89 (Ph-C ⁴), 128,12 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 130,94 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 135,25 (Ph-C ¹)	24,85 (C ₆ H ₁₁ -C ³ /C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,54 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,55 (C ₆ H ₁₁ -C ² /C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,38 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 170,79 (CONH)
12	42,07 (CH ₂ CO); 126,90, 126,94 (Ph-C ⁴), 128,56 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 129,40 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 134,47 (Ph-C ¹); 172,51 (COCH ₂)	36,00 (C ^α CH ₂); 126,90, 126,894 (Ph-C ⁴), 128,14 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 130,91 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 135,15 (Ph-C ¹)	24,81 (C ₆ H ₁₁ -C ³ /C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,52 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,52 (C ₆ H ₁₁ -C ² /C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,23 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 170,84 (CONH)
13	42,11 (CH ₂ CO); 126,95, 127,00 (Ph-C ⁴), 128,91 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 129,39 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 134,38 (Ph-C ¹); 172,49 (COCH ₂)	35,97 (C ^α CH ₂); 126,95, 127,00 (Ph-C ⁴), 128,17 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 130,91 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 135,08 (Ph-C ¹)	24,83 (C ₆ H ₁₁ -C ³ /C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,52 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,53 (C ₆ H ₁₁ -C ² /C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,44 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 170,821 (CONH)
14	42,07 (CH ₂ CO); 126,98, 127,00 (C ⁴), 128,62 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 129,40 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 134,33 (Ph-C ¹); 172,50 (COCH ₂)	36,08 (C ^α CH ₂); 126,98, 127,01 (Ph-C ⁴), 128,19 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 130,92 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 135,07 (Ph-C ¹)	24,84 (C ₆ H ₁₁ -C ³ /C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,53 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,53 (C ₆ H ₁₁ -C ² /C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,49 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 170,86 (CONH)
15	42,15 (CH ₂ CO); 126,98, 127,01 (Ph-C ⁴), 128,61 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 129,33 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 134,17 (Ph-C ¹); 172,41 (COCH ₂)	36,01 (C ^α CH ₂); 126,98, 127,01 (Ph-C ⁴), 128,17 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 130,87 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 134,96 (Ph-C ¹)	24,81 (C ₆ H ₁₁ -C ³ /C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,48 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,49 (C ₆ H ₁₁ -C ² /Ph- ⁶), 48,46 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 170,79 (CONH)
16	42,22 (CH ₂ CO); 127,02, 127,12 (Ph-C ⁴), 128,70 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 129,28 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 133,91 (Ph-C ¹); 172,27 (COCH ₂)	35,93 (C ^α CH ₂); 127,02, 127,12 (Ph-C ⁴), 128,25 (Ph-C ³ /Ph-C ⁵), 130,85 (Ph-C ² /Ph-C ⁶), 134,80 (Ph-C ¹)	24,80 (C ₆ H ₁₁ -C ³ /C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,49 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,48 (C ₆ H ₁₁ -C ² /C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,54 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 170,78 (CONH)

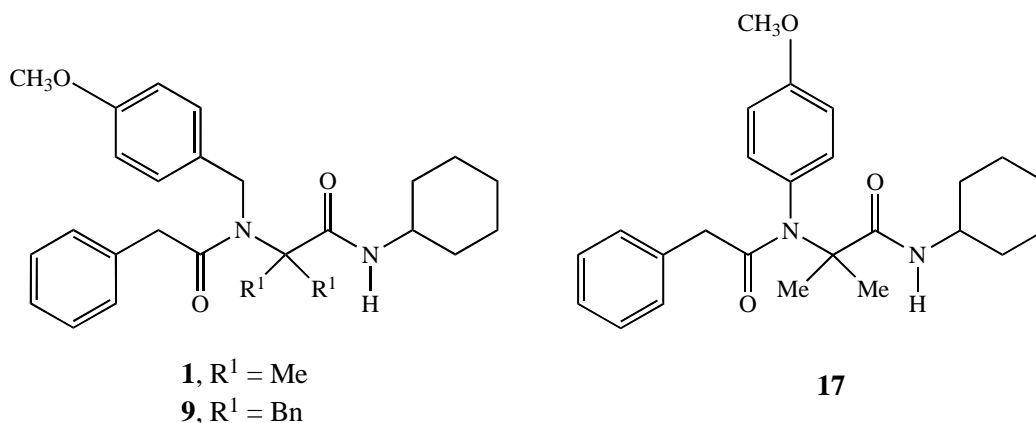
À semelhança do composto **3**, verifica-se que o espectro de ^{13}C -NMR do composto **11** (Tabela 12) apresenta um sinal a 36,12 ppm, que foi atribuído aos dois átomos de carbono metilénicos em C^α ; os sinais a 126,83 ppm e 126,89 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono aromáticos C^4 , enquanto os sinais a 128,12 ppm, 130,94 ppm e 135,25 ppm foram atribuídos aos átomos nas posições C^3/C^5 , C^2/C^6 e C^1 , respectivamente.

Tabela 13: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de ^{13}C -NMR dos compostos **17-21** para o seu grupo *N*-(4-alkilfenilo).

Composto n.º	Ph- C^3/C^5	Ph- C^2/C^6	Ph- C^1	Ph- C^4
17	113,99	131,27	132,33	159,21
18	129,03	130,34	139,67	128,46
19	129,17	131,87	138,35	134,42
20	132,76	131,77	143,99	112,46
21	124,14	131,93	147,41	145,82

O espectro de ^{13}C -NMR do composto **18**, na generalidade, é análogo ao espectro de **3**, salvo no que se refere ao grupo fenilo ligado ao átomo de azoto aminogénico que origina o conjunto de desvios, dos átomos de carbono aromáticos a 128,46 ppm para C^4 , 129,03 ppm para C^3 e C^5 , 130,34 ppm para C^2 e C^6 , 139,67 ppm para C^1 , são consistentes com as correlações observadas nos respectivos espectros de HMBC e HMQC.

2.1.2.2 *N*-(4-METOXIBENZIL)- α,α -DIALQUILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDAS (**1** E **9**) E *N*-(4-METOXIFENIL)- α,α -DIMETILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDA (**17**)



Os compostos *N*-fenilacetil-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**1**) e *N*-fenilacetil-*N*-(4-metoxifenil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**17**), foram sintetizados

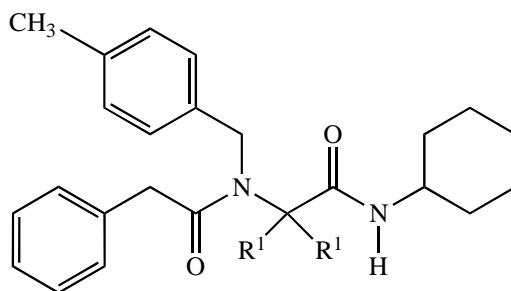
pela reacção de Ugi-Passerini em regime “one-pot” a partir dos quatro componentes respectivos, enquanto a *N*-fenilacetil-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N*'-ciclohexilamida (**9**) foi obtida com síntese prévia da base de Schiff. Para os compostos **1** e **9** foi usada a 4-metoxibenzilamina, enquanto para **17** se usou a 4-metoxianilina (*p*-anisidina), tendo sido conseguidos bons rendimentos, isto é, 90,8%, 81,8% e 92,2% para **1**, **9** e **17**, respectivamente (Tabelas 3 e 4). Os resultados obtidos nas análises elementares são concordantes com os valores teóricos calculados.

A análise dos espectros de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ no que se refere ao esqueleto comum dos compostos **1**, **9** e **17** estão de harmonia com os correspondentes espectros de **3**, **11** e **18**.

A imagem espectral resultante do grupo 4-metoxibenzilo do composto **1** é consistente com a estrutura esperada e distingue-se pelo singlete a 3,82 ppm típico do grupo OCH_3 , que desloca para campos mais altos os dois sinais dos protões aromáticos em C^3 e C^5 do grupo fenilo, surgindo assim como dupletos a 6,94 ppm ($J_{\text{H}3,5} = 8,7$ Hz), enquanto os sinais dos protões em C^2 e C^6 foram detectados a 7,38 ppm ($J_{\text{H}2,6} = 9,0$ Hz). O espectro do composto **9** difere apenas ligeiramente no singlete a 3,80 ppm associado com o seu grupo OCH_3 . O espectro de **17** é consistente com a estrutura prevista, mostrando um singlete a 3,84 ppm para o grupo OCH_3 e os sinais correspondentes aos protões em C^3 e C^5 , e C^2 e C^6 surgem como dupletos a 6,86 ppm ($J_{\text{H}3,5} = 8,7$ Hz) e 7,06 ppm ($J_{\text{H}2,6} = 9,0$ Hz), respectivamente (Tabelas 6 e 9).

Como complemento da análise espectroscópica, com vista a confirmar a presença do respectivo grupo substituinte em posição 4 do anel aromático, constatou-se que no espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ do composto **1**, a presença da componente 4-metoxibenzilo é evidenciada por um sinal a 55,18 ppm devido ao átomo de carbono do grupo OCH_3 e pelo desvio químico do átomo de carbono aromático C^4 a 158,74 ppm, deslocado para campo mais baixo. Igualmente, no composto **9**, a presença do grupo OCH_3 é evidenciada pelo sinal a 55,17 ppm e confirmada pelo desvio químico do átomo de carbono aromático C^4 . Para o composto **17**, foi encontrado um sinal a 55,33 ppm devido ao grupo OCH_3 e outro, a campo mais baixo, para o átomo aromático C^4 a 159,21 ppm (Tabela 11 e 13).

2.1.2.3 *N*-(4-METILBENZIL)- α, α -DIALQUILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDAS (**2** E **10**)



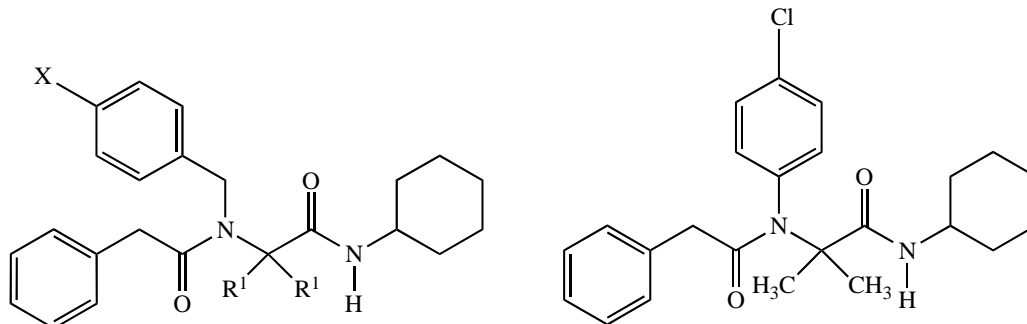
2, R¹ = Me

10, R¹ = Bn

A síntese de *N*-fenilacetil-*N*-(4-metilbenzil)- α, α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**2**) e de *N*-fenilacetil-*N*-(4-metilbenzil)- α, α -dibenzilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**10**) foi realizada em reacções “one-pot”, usando 4-metilbenzilamina e os demais reagentes atrás indicados. Estes compostos foram obtidos com rendimentos de 90,4% e 60,2%, respectivamente (Tabela 3). O rendimento mais baixo de **10** deve-se, provavelmente, aos efeitos estereoquímicos originados pelo volume de dois grupos benzilo em C ^{α} . Os resultados experimentais obtidos nas análises elementares são concordantes com os valores teóricos calculados.

Os resultados da análise espectroscópica de ¹H-NMR e ¹³C-NMR dos compostos **2** e **10** são concordantes com os dos correspondentes espectros dos congêneres **3** e **11** (Tabelas 5, 7, 10 e 12). Nos espectros dos compostos **2** e **10** detectaram-se singletos a 2,36 ppm e a 2,35 ppm, respectivamente, que confirmam as presenças do grupo CH₃ e o caracterizam, ligado ao átomo C⁴ dos respectivos anéis aromáticos. Os espectros de ¹³C-NMR dos compostos **2** e **10** apresentam sinais a 20,93 ppm e a 20,99 ppm, respectivamente, que foram atribuídos ao átomo de carbono do grupo CH₃ ligado directamente a C⁴ dos correspondentes anéis aromáticos (Tabelas 6 e 11).

2.1.2.4 *N*-(4-FLUOROBENZIL)- (4 E 12), *N*-(4-CLOROBENZIL)- (5 E 13), *N*-(4-TRIFLUOROMETOXIBENZIL)- (6 E 14) E *N*-(4-TRIFLUOROMETILBENZIL)- α,α -DIALQUILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDAS (7 E 15), E *N*-(4-CLOROFENIL)- α,α -DIMETILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDA (19)



- | | |
|---|--|
| 4 , R ¹ = Me, X = F | 12 , R ¹ = Bn, X = F |
| 5 , R ¹ = Me, X = Cl | 13 , R ¹ = Bn, X = Cl |
| 6 , R ¹ = Me, X = CF ₃ O | 14 , R ¹ = Bn, X = CF ₃ O |
| 7 , R ¹ = Me, X = CF ₃ | 15 , R ¹ = Bn, X = CF ₃ |

19

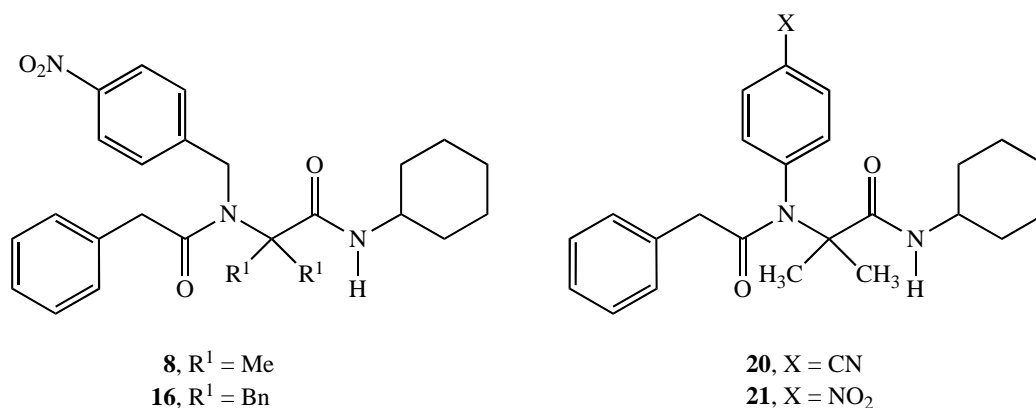
Os compostos **4-7** e seus análogos **12-15** foram sintetizados em reacções em “one-pot” a partir de 4-fluorobenzilamina, 4-clorobenzilamina, 4-trifluorometoxibenzilamina e 4-trifluorometilbenzilamina, respectivamente, usando acetona para o primeiro grupo de compostos e dibenzilcetona para o segundo; o composto **19** foi obtido a partir de 4-cloroanilina e acetona. Para todos eles foram usados o ácido e o isonitrilo indicados anteriormente. Os compostos do conjunto **4-7** foram obtidos com muito bom rendimento (94,6%, 86,1%, 91,3% e 97,8% respectivamente, Tabela 3), sendo ligeiramente inferiores os rendimentos obtidos para os compostos do conjunto **12-15** e para o composto **19** (85,2%, 75,5%, 63,4, 78,1% e 71,0%, respectivamente, Tabelas 3 e 4). Os resultados experimentais obtidos nas análises elementares são concordantes com os valores teóricos calculados.

A análise espectroscópica de ¹H-NMR e ¹³C-NMR dos conjuntos **4-7**, **12-15** e **19**, no que diz respeito à estrutura comum a todos eles, são concordantes com os correspondentes espectros de **3**, **11** e **18** (Tabelas 5, 7, 8, 10 e 12). Por os grupos substituintes X em C⁴ do anel aromático do grupo ligado ao átomo de azoto destes compostos serem electronegativos, convertem-no num centro electrodeficiente; isto vem influenciar os acoplamentos, desvios químicos e multiplicidade dos sinais de ressonância, o mesmo se aplicando aos átomos de carbono ligados directamente a flúor (OCF₃, CF₃).

Assim, os espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos 4-halogenados **4**, **5**, **12**, **13** e **19** permitem deduzir a presença dos respectivos substituintes pela influência que estes exercem sobre os anéis fenilo, deslocando para campo mais alto principalmente os valores dos sinais dos respectivos prótons aromáticos vicinais (em C^3 e C^5). A presença do grupo 4-fluorobenzilo dos compostos **4** e **12** é revelada nos respectivos espectros pelo sinal do desvio químico dos prótons vicinais em C^3 e C^5 , que surgem como tripletos a 7,07 ppm ($J = 8,7$ Hz) e 7,08 ppm ($J = 8,7$ Hz). Como seria de esperar, o efeito electrorretirador do cloro é especialmente acentuado no caso dos compostos **5**, **13** e **19**. Nos espectros de **5** e **13**, o desvio químico dos prótons em C^3 e C^5 que surgem como um duplete a 7,35 ppm ($J = 8,4$ Hz) e um multiplete a 7,30-7,37 ppm, respectivamente. No composto **19** os sinais para os prótons em C^3 e C^5 surgem a 7,31 ppm ($J = 8,4$ Hz), enquanto os que se referem a C^2 e C^6 são encontrados a 7,11 ppm ($J = 8,7$ Hz). Efeito semelhante foi encontrado no caso dos compostos **6**, **7**, **14** e **15**, sendo porém mais acentuado no caso de **6** e **14** (Tabelas 6 e 9).

Nos espectros de $^{13}\text{C-NMR}$, a presença do grupo 4-fluorobenzilo no composto **4** é revelada pelo aparecimento de quatro dupletos, como se segue: 115,70 ppm ($J_{\text{C-F}} = 21,3$ Hz), 127,56 ppm ($J_{\text{C-F}} = 8,1$ Hz), 134,13 ppm ($J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz) e 161,93 ppm ($J_{\text{C-F}} = 245,6$ Hz), que foram atribuídos aos átomos de carbono aromáticos C^3 e C^5 , C^2 e C^6 , C^1 e C^4 , respectivamente. Para o composto **12** foram encontrados resultados semelhantes (Tabela 11). Nos espectros dos compostos **6** e **14** a presença do grupo 4-trifluorometoxibenzilo é evidenciada pelo surgimento de dois quartetos; em **6** são registados os sinais a 120,37 ppm ($J_{\text{C-F}} = 257,3$ Hz) devidos ao grupo OCF_3 e a 148,25 ($J_{\text{C-F}} = 1,8$ Hz) atribuídos ao átomo de carbono aromático C^4 , enquanto em **14** os correspondentes valores são 120,41 ppm ($J_{\text{C-F}} = 257,1$ Hz) e 148,11 ppm ($J_{\text{C-F}} = 1,8$ Hz). Para o composto **7** registaram-se espectros onde foram encontrados três quartetos, que se atribuíram ao grupo 4-trifluorometilbenzilo, como se segue: 124,02 ppm ($J_{\text{C-F}} = 127,1$ Hz), 125,81 ppm ($J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz) e 129,55 ppm ($J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz), correspondendo ao átomo de carbono em CF_3 , aos átomos aromáticos C^3 e C^5 , e ao átomo C^4 , respectivamente. Um comportamento semelhante foi encontrado para o composto **15**, com as correspondentes linhas espectrais a 124,07 ($J_{\text{C-F}} = 272,0$ Hz), 125,68 ppm ($J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz) e 129,20 ppm ($J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz), respectivamente (Tabelas 11 e 13).

2.1.2.5 *N*-(4-NITROBENZIL)- α,α -DIALQUILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDAS (8 E 16), E *N*-(4-CIANOFENIL)- (20) E *N*-(4-NITROFENIL)- α,α -DIMETILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDA (21)



Os compostos, *N*-fenilacetil-*N*-(4-nitrobenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**8**), *N*-fenilacetil-*N*-(4-nitrobenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**16**), *N*-fenilacetil-*N*-(4-cianofenil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**20**) e *N*-fenilacetil-*N*-(4-nitrofenil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**21**) foram sintetizados por reacções em “one-pot” a partir de 4-nitrobenzilamina (obtida comercialmente sob a forma estável de cloridrato, mas neutralizada antes da utilização) para os compostos **8** e **16**, de 4-cianoanilina para **20** e 4-nitroanilina para **21**. Foi usada acetona para os compostos **8**, **20** e **21**, e dibenzilcetona para **16**. Os rendimentos obtidos foram 50% e 47,4% para os compostos **8** e **16**, respectivamente (Tabela 3), e muito mais baixos para **20** e **21** (23,7% e 8,7% respectivamente Tabela 4). Tornou-se claro que substituintes fortemente electreretiradores na posição 4 do anel aromático da amina dificultam a reacção de Ugi-Passerini, provavelmente por diminuírem o carácter nucleófilo do átomo de azoto, o que é naturalmente mais acentuado, e esperado, no caso das anilinas. É ainda de notar que a síntese do composto **21** só foi possível quando se utilizou excesso de ácido e de isonitrilo. Os resultados experimentais obtidos nas análises elementares são concordantes com os valores teóricos calculados.

A análise espectroscópica de ¹H-NMR e ¹³C-NMR dos compostos **8**, **16**, **20** e **21**, no que diz respeito às partes comuns, são concordantes com os correspondentes espectros de **3**, **11** e **18** (Tabelas 5, 7, 8, 10 e 12). Os espectros dos compostos **8** e **16** confirmaram a presença do grupo NO₂ na posição C⁴ do anel aromático, pelo aparecimento, em ambos os casos, de dupletos a 8,22 ppm e 7,80 ppm, que foram atribuídos aos prótons aromáticos ligados aos

pares C^3/C^5 e C^2/C^6 , respectivamente. Os espectros dos compostos **20** e **21** mostram características semelhantes aos anteriores (Tabelas 6 e 9)

O espectro de ^{13}C -NMR do composto **8** confirmou a presença do grupo NO_2 pelo aparecimento dos sinais a 147,17 ppm e 124,03 ppm, que foram atribuídos a C^4 e ao par C^3/C^5 , respectivamente. As correspondentes linhas para o composto **16** foram registadas a 146,85 ppm e 124,01 ppm, respectivamente. A presença do grupo 4-cianofenilo no composto **20** foi evidenciada pelas ressonâncias a campos altos do átomo de carbono do substituinte CN, cujo sinal surge a 117,82 ppm, e do átomo de carbono aromático C^4 absorvendo a 112,46 ppm. Para o composto **21** a presença do grupo 4-nitrofenilo foi evidenciada pelo aparecimento do sinal a 145,82 ppm, atribuído ao átomo aromático C^4 , e a 124,14 ppm para o par C^3/C^5 , enquanto o sinal para C^1 apareceu a 147,41 ppm (Tabelas 11 e 13).

2.1.3 ACIDÓLISE DOS PRODUTOS DAS REACÇÕES DE UGI-PASSERINI COM TFA

Com vista à preparação de padrões para posteriormente se poder seguir por HPLC o andamento das clivagens durante as medições de natureza cinética, após purificação, os produtos da reacção de Ugi-Passerini (**1-21**), foram submetidos a reacções de acidólise. Com apenas duas excepções, estas acidólises foram realizadas com uma solução a 5% de ácido trifluoroacético (TFA) em acetonitrilo (ACN), dando origem a três novas séries de compostos, nomeadamente **1a-8a**, **9a-16a** e **17a-21a**. Nas Tabelas 14 e 15 são apresentados os rendimentos obtidos nestas reacções após purificação por cromatografia em coluna.

Na análise dos espectros de 1H -NMR dos compostos **1a-21a**, foi possível constatar o desaparecimento dos multipletos correspondentes ao anel ciclo-hexilo, bem como o sinal resultante do protão do grupo NH amídico. A presença do grupo OH ácido foi detectada pelo surgimento de um singlete largo no intervalo 8,22-12,47, característico do protão deste grupo. Estes dados espectrais permitiram confirmar que, conforme se esperava, ocorreu a clivagem da ligação amida C-terminal.

Tabela 14: Rendimentos das sínteses dos compostos $\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^1)_2\text{CO}_2\text{H}$ (**1a-16a**) obtidos por reacção de acidólise com TFA 5% em acetonitrilo à temperatura ambiente.

X	Composto		t. reac. (h)	η (%)	p.f. (°C)	Composto		t. reac. (h)	η (%)	p.f. (°C)
	N°	R ¹				N°	R ¹			
CH ₃ O	1a	Me	2,5	83,8	168,9-169,8	9a	Bn	16,5	78,8	129,0-130,1
CH ₃	2a	Me	3	88,4	157,5-158,7	10a	Bn	24	93,0	201,8-202,9
H	3a	Me	2,5	76,1	161,1-162,0	11a	Bn	24	97,2	206,5-207,4
F	4a	Me	2	96,5	162,5-163,5	12a	Bn	25	87,6	190,9-192,2
Cl	5a	Me	5	89,0	140,4-141,5	13a	Bn	26	84,9	180,6-181,5
CF ₃ O	6a	Me	2	89,5	143,2-144,0	14a	Bn	48	91,8	169,0-170,0
CF ₃	7a	Me	2	91,5	126,9-128,0	15a	Bn	48	95,0	213,5-214,5
NO ₂	8a	Me	26	89,0	141,8-143,0	16a	Bn	48	62,4	211,8-212,8

Tabela 15: Rendimentos das sínteses dos compostos $\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{R}^1)_2\text{CO}_2\text{H}$ (**17a-21a**), obtidos por reacção de acidólise com TFA 5% em acetonitrilo à temperatura ambiente, excepto nos casos indicados.

X	Composto		t. reac. (h)	η (%)	p.f. (°C)
	N°	R ¹			
CH ₃ O	17a	Me	4 ^a	97,5 ^a	105,7-106,8
H	18a	Me	2 ^a	76,5	127,2-128,3
Cl	19a	Me	119	65,7	118,9-119,7
CN	20a	Me	168	55,9	166,0-167,1
NO ₂	21a	Me	1,05 ^b	49,5 ^b	100,9-101,9

^a Tratamento com TFA concentrado à t.a. ^b Tratamento com TFA concentrado sob refluxo.

A análise dos espectros de ¹³C-NMR dos compostos **1a-21a** confirma também a ausência quer do conjunto de sinais que caracterizam o anel ciclo-hexilo, quer do sinal correspondente ao grupo CONH. Entretanto, surgiram nos espectros sinais que revelam a presença do grupo CO₂H, que foram detectados no intervalo 175,20-179,08 ppm para o conjunto dos compostos **1a-8a** e **17a-21a** e no intervalo 172,28-175,62 ppm para o dos compostos **9a-16a**.

Em trabalhos anteriores,² foi mostrado que o volume da cadeia lateral do aminoácido pode afectar seriamente, não apenas a velocidade de acidólise, mas também a trajectória das reacções envolvidas. Os compostos com grupos metilo na cadeia lateral reagem rapidamente e comportam-se melhor face às condições reaccionais impostas, quando comparados com os análogos de grupos benzilo onde é esperado um impedimento estereoquímico assinalável. Assim, relativamente aos tempos e rendimentos das reacções (Tabelas 14 e 15) observados na presente investigação, os resultados registados são concordantes com os da literatura. Com efeito, observou-se que o tempo necessário para a acidólise com TFA 5% em ACN dos compostos **1-7** derivados da α,α -dimetilglicina foi apenas 2-5 horas, enquanto que no caso dos correspondentes derivados **9-13** da α,α -dibenzilglicina foram necessárias 16-26 horas e 48 horas para os restantes compostos **14-16**; Excepcionalmente o composto **8** requereu 26

horas para completar a acidólise. Considera-se que os rendimentos obtidos nas acidólises dos compostos **1-8** e **9-16** foram bons ou muito bons, conforme é mostrado na Tabela 14.

Segundo o que é relatado na literatura,² (i) quando é usado TFA diluído e à t.a., o grupo 4-metoxibenzilo não é clivado; (ii) pode ocorrer a clivagem parcial deste grupo, se for prolongado o tratamento com TFA 5%; e (iii) em regra, ocorre clivagem total deste grupo quando é usado TFA concentrado, sob refluxo, durante 5 minutos.

Por outro lado era sabido²⁵ que o grupo *N*-benzilo de *N,α,α*-tribenzilglicina resiste por algumas horas à ebulição em HBr_{aq} , concentrado e que a sua clivagem pode ser efectuada por hidrogenação em butanol, mas a quente e por 12 horas. Tendo isto em consideração, nesta fase do trabalho, considerou-se apropriado verificar até que ponto o grupo *N*-benzilo destes compostos poderiam ser removidos com TFA sob condições rigorosas. Então, o composto **2** foi tratado durante 20 minutos com TFA concentrado sob refluxo, mas o produto obtido foi a correspondente *N*-fenilacetiltrialquilglicina, mostrando que nestas condições o grupo *N*-benzilo não é clivado. Foi obtido resultado semelhante com o composto **4**, mostrando assim que a clivagem só ocorre quando o anel aromático é polarizado com um grupo fortemente electrodador como é o caso do grupo 4-metoxibenzilo. Este facto tem a maior relevância se se pretender preparar *N,α,α*-trialquilglicinas e/ou manipular derivados destes aminoácidos em meio fortemente ácido, pois nesse caso qualquer grupo alquilo poderá ser utilizado desde que não seja metoxibenzilo.

As reacções dos *N*-fenil-derivados **17-21** com TFA 5% à t.a. foram muito lentas (Tabela 15), requerendo entre 27 e 168 horas, e na maioria dos casos foi constatada decomposição parcial do produto à medida que se formava, contribuindo assim para a obtenção dos tão baixos rendimentos apurados. Porém, a acidólise dos compostos **17** e **18** foi suficientemente rápida quando foram tratados com TFA concentrado, evitando assim a decomposição de molde a permitir aumentar os rendimentos (Tabela 16). No entanto, com os outros substratos deste conjunto de compostos, as suas reacções com TFA concentrado continuavam lentas e também apresentavam elevada decomposição do produto final tendo-se constatado que os resultados obtidos com TFA 5% à t.a. eram melhores; no caso do derivado nitrofenílico **21**, só foi possível obter um rendimento aceitável por tratamento com TFA concentrado sob refluxo por mais de 1 hora e, ainda assim o seu valor foi apenas 49,5%.

Tabela 16: Rendimentos das reacções de acidólise dos compostos **17-21** em TFA 5% em ACN e em TFA concentrado.

Composto n.º	17a	18a	19a	20a	21a
η (%) ¹	47,2	66,3	65,7	55,9	13,7
η (%) ²	97,5	76,9	62,3 ³	54,3	49,5 ³

¹ Acidólise em TFA 5% em ACN à t.a. ² Acidólise em TFA concentrado à t.a. ³ Acidólise em TFA concentrado sob refluxo.

Destes resultados concluiu-se que os compostos **17 e 18**, só reagiram em tempos considerados bons, quando, à temperatura ambiente, se alterou a concentração do ácido; também o composto **21**, melhorou, substancialmente, para muito bom tempo, com TFA concentrado, sob refluxo; em ambos os casos, possivelmente, o TFA 5% à t.a. não era suficientemente concentrado para protonar com rapidez e extensão convenientes os grupos carbonilo de **17, 18 e 21**. Por outro lado, o contra-íão $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{COO}^-$ poderia possuir nucleofilia suficiente para competir com H_2O na intercepção do intermediário oxazolónio, dificultando o rearranjo do estado de transição por forma a balancear favoravelmente o sentido da reacção (Esquema 21). Haverá outros factores, uns intrínsecos às moléculas a clivar, outros induzidos pelas condições reaccionais e pelo solvente usado, que poderão ter interferido com a probabilidade da formação dos acoplamentos intermoleculares do estado de transição desejados, como por exemplo:

- Condições selectivas não ideais impostas nos meios reaccionais.
- Existência de impedimento dos graus de liberdade rotacional e/ou de inversão das moléculas no estado de transição com vista a alcançar as pré-orientações favoráveis.
- Presença, nos centros de interacção, de efeitos estereoquímicos impeditivos e/ou insuficiências do grau de nucleofilia/electrofilia conveniente;
- Existência de baixo grau de propensão à aproximação aos centros activos do estado de transição, com vista à formação de confórmeros de energia global mínima e de entropia conveniente.

Em alguns casos, quando se utilizavam condições reaccionais mais drásticas, obtiveram-se melhores tempos de reacção e rendimentos. Contudo, para o caso dos compostos **19 e 20**, embora tenham sido sujeitos a experiências mais drásticas, os seus tempos de reacção não melhoraram, pelo que se optou por prosseguir usando o método mais suave, ainda que pouco rentável.

2.1.4. ESTUDO CINÉTICO DOS COMPOSTOS 1-21 SINTETIZADOS PELA REACÇÃO DE UGI-PASSERINI

Alguns trabalhos publicados^{26,42-45} nos últimos anos pelo grupo de trabalho em que nos inserimos envolveram a investigação da reacção de acidólise selectiva de *N*-acil-*N*, α , α -trialquilglicinas, e relacionaram o efeito dos substituintes α -alquilo^{26,43} e *N*-acilo^{42,45} com a sua reactividade. A investigação desenvolvida nesta fase do presente trabalho envolveu o estudo do efeito do substituinte *N*-alquilo na reactividade da ligação amida em derivados de *N*, α , α -trialquilglicinas.

Uma vez que o andamento das reacções de acidólise ia ser monitorizado por HPLC, tanto os produtos das reacções de Ugi-Passerini como os padrões obtidos por acidólise destes compostos foram previamente caracterizados pelo seu tempo de retenção (T.R.) na coluna cromatográfica seleccionada para o efeito e pela área dos respectivos picos cromatográficos em função da concentração em soluções em acetonitrilo. Dado que tanto os reagentes como os produtos possuíam pelo menos um anel aromático, o andamento das reacções de acidólise podia ser seguido, em princípio, quer pela diminuição da concentração do reagente quer pelo aumento da concentração do produto; porém, tendo sido adoptado obter a informação cinética pretendida a partir dos picos do reagente pela sua boa definição e ausência de sobreposições, foram efectuadas curvas de calibração para todos os compostos **1-21**. Para este efeito, foram inicialmente medidas as áreas dos picos de cada composto em sete concentrações diferentes em acetonitrilo, adequadamente diferenciadas no intervalo de 0,005-0,035 mol dm⁻³ para os derivados de α , α -dimetilglicinas e de seis concentrações no intervalo 0,002-0,007 mol dm⁻³ para os derivados de α , α -dibenzilglicinas. Foram injectadas alíquotas de 10 μ L de cada solução na coluna cromatográfica e a eluição foi feita por uma mistura de acetonitrilo/água na proporção 3:1. Para cada concentração foram feitas três medições em três experiências diferentes, e cada ponto da curva de calibração foi obtido a partir do valor médio destas três medições.

Tabela 17: Condições utilizadas em HPLC para a obtenção das áreas dos picos dos compostos **1-8** ($\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2)\text{CMe}_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$) e **17-21** ($\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4)\text{CMe}_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$), a sete concentrações no intervalo 0,005-0,035 mol dm⁻³.

X	Comp. n.º	λ (nm)	Abs. ou Aten. ^a	Fluxo mL min ⁻¹	T.R. min	Comp. n.º	λ (nm)	Abs. ou Aten. ^a	Fluxo mL min ⁻¹	T.R. min
OCH ₃	1	260	1,28	1,0	4,4	17	260	9	1,0	4,78
CH ₃	2	260	1,28	1,0	5,8					
H	3	260	9	1,0	4,4	18	260	0,64	1,0	5,15
F	4	260	1,28	1,0	4,4					
Cl	5	260	1,28	1,0	6,1	19	260	9	1,0	6,3
OCF ₃	6	260	0,64	1,0	5,9					
CF ₃	7	260	9	1,0	5,6					
CN						20	280	10	1,0	3,8
NO ₂	8	325	2,56	1,0	4,01	21	330	10	1,0	4,28

^a Abs. = absorvância (valores com duas casas decimais); Aten. = atenuação, (números inteiros).

Nas Tabelas 17 e 18 estão descritas as condições utilizadas para obtenção das áreas dos picos de cada composto a diferentes concentrações, que permitiram o traçado das curvas de calibração; na Figura 8 apresenta-se um exemplo (composto **11**).

Tabela 18: Condições utilizadas em HPLC para a obtenção das áreas dos picos dos compostos **9-16** ($\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2)\text{CBn}_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$) a seis concentrações no intervalo 0,002-0,007 mol dm⁻³.

X	Comp. n.º	λ (nm)	Abs. ou Aten. ^a	Fluxo mL min ⁻¹	T.R. min
OCH ₃	9	260	0,16	2,0	7,3
CH ₃	10	260	0,16	2,0	11,5
H	11	260	0,16	2,0	8,5
F	12	260	7	2,0	7,5
Cl	13	260	0,16	2,0	11,8
OCF ₃	14	260	6	2,0	10,7
CF ₃	15	260	6	2,0	10,2
NO ₂	16	260	2,56	1,4	9,37

^a Abs. = absorvância (valores com duas casas decimais); Aten. = atenuação, (números inteiros).

Como era esperado,⁴³⁻⁴⁵ da análise destes dados foi observada uma excelente relação linear entre as concentrações dos compostos e as áreas dos picos cromatográficos, o que permitiu o cálculo das constantes de velocidade de reacção directamente a partir das áreas dos picos cromatográficos, como veremos a seguir.

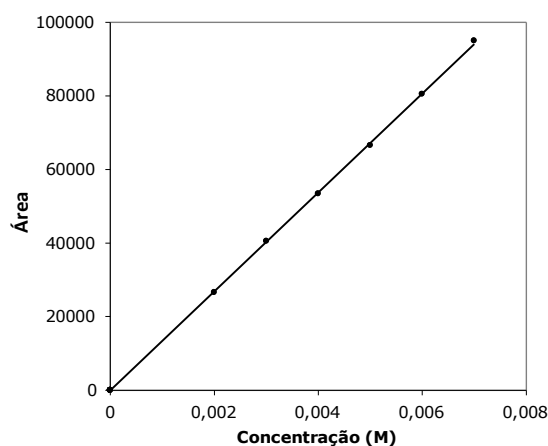


Figura 8

Área do pico do composto **11** vs. concentração.

Para as medições cinéticas foram preparadas soluções 0,02 M dos compostos **1-8** e **17-21** e 0,007 M dos compostos **9-16**. Para cada experiência, após estabilização a 25,00 °C da temperatura da solução do composto em acetonitrilo por imersão do reactor num banho termostático, foi adicionada uma quantidade de TFA 25% em acetonitrilo apropriada para produzir uma solução contendo este ácido na concentração de 2%. De seguida, foram injectadas na coluna cromatográfica alíquotas de 10 µL da mistura reaccional, recolhidas a intervalos regulares, sendo cada uma eluída com acetonitrilo/água na proporção 3:1. Para cada um dos compostos investigados foram feitas 4 ou 5 experiências.

Todas as reacções apresentaram um comportamento de primeira ordem⁶⁰ em relação ao substrato investigado, o que foi demonstrado pela variação linear de $\ln A$ (onde A é a área de um pico cromatográfico) em função do tempo, conforme é mostrado nas Figuras 9, 10 e 11 para experiências com os compostos **1-21**. Numa reacção de primeira ordem $\ln c = \ln c_0 - kt$, onde c representa a concentração do reagente no instante reaccional t , c_0 é a sua concentração inicial e k é a constante de velocidade. Uma vez que A é directamente proporcional à concentração do reagente, pode escrever-se $\ln A = \ln A_0 - kt$, o que permite determinar a constante de velocidade reaccional a partir do coeficiente angular da recta definida por $\ln A$ em função de t . Na Tabela 19 apresentam-se dados relacionados com a variação de $\ln A$ vs. t nas experiências de acidólise; r é o coeficiente de correlação do ajuste.

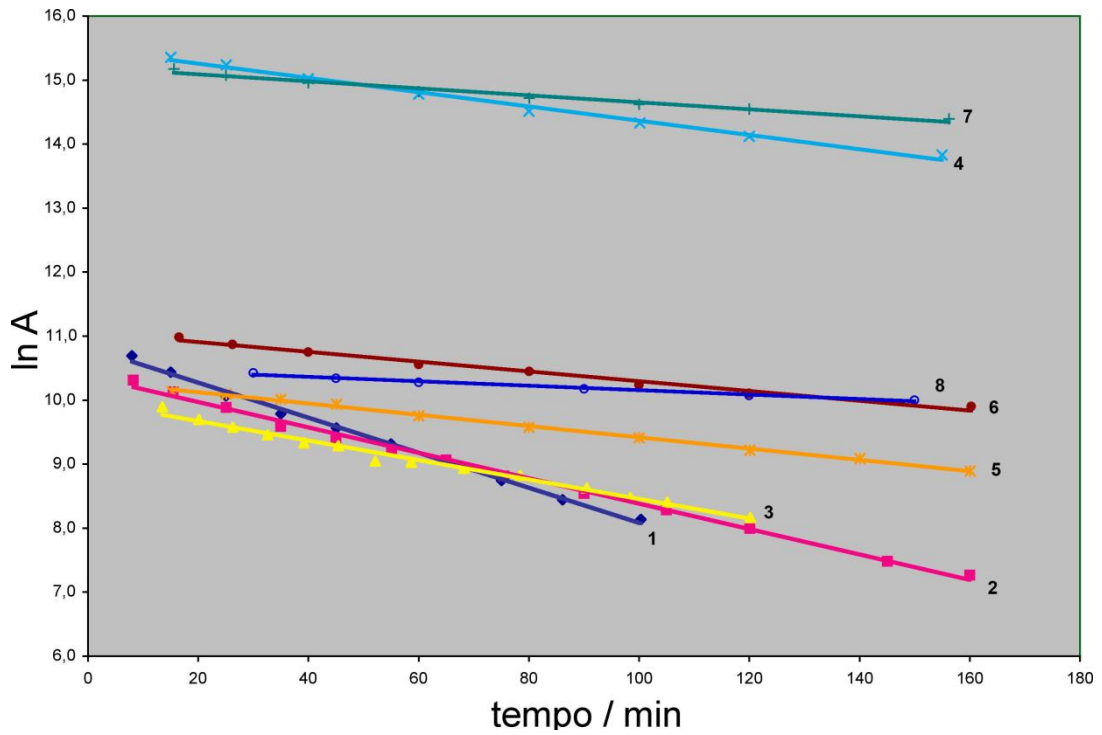


Figura 9

Variação de $\ln A$ em ordem ao tempo para experiências com os compostos 1-8.

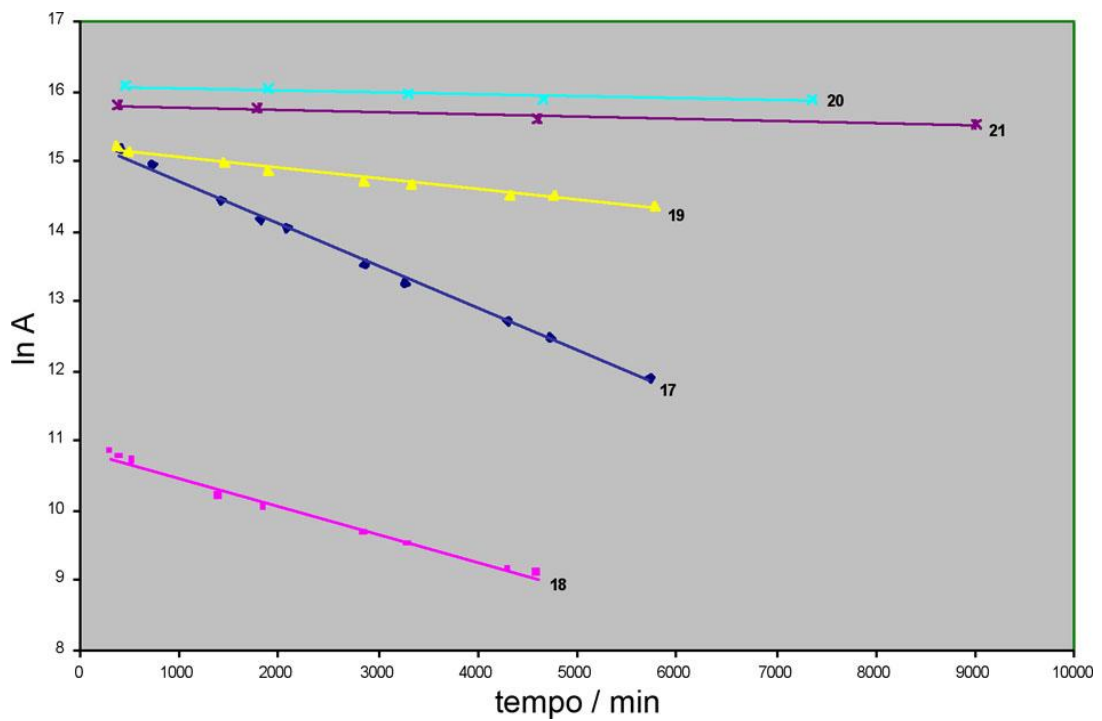


Figura 10

Variação de $\ln A$ em ordem ao tempo para experiências com os compostos 17-21.

Tabela 19: Dados relacionados com a variação de $\ln A$ vs. t obtidos nas experiências de acidólise com os compostos **1-21**.

Composto n.º	N.º de ensaios	Intervalo de tempo (min)	n.º de áreas medidas	Declive (min^{-1})	r
1	3	8-100	10	0,02616	0,998
				0,02771	0,996
				0,02737	0,998
2	5	8-160	13	0,01964	0,996
				0,01984	0,998
				0,0202	0,995
				0,0203	0,998
				0,0217	0,994
3	7	13,5-120	14	0,01212	0,979
				0,01284	0,992
				0,01424	0,986
				0,01526	0,986
				0,01539	0,988
				0,01584	0,994
				0,01518	0,988
4	5	15-265	11	0,00796	0,996
				0,01005	0,996
				0,01026	0,998
				0,01032	0,997
				0,01044	0,997
5	5	15-240	13	0,008199	0,995
				0,008997	0,997
				0,008893	0,996
				0,008195	0,997
				0,008997	0,997
6	4	16,5-255	11	0,007059	0,990
				0,007749	0,998
				0,007139	0,997
				0,006623	0,997
7	4	15-370	13	0,004355	0,992
				0,004186	0,993
				0,004398	0,993
				0,004337	0,991
8	5	30-295	10	0,002585	0,991
				0,003068	0,997
				0,002860	0,990
				0,002999	0,996
				0,003003	0,995
9	4	15-285	9	0,009997	0,999
				0,009231	0,999
				0,009421	0,999
				0,009547	0,998
10	7	15-385	13	0,006698	0,997
				0,006968	0,999
				0,007444	0,999
				0,007957	0,998
				0,007712	0,996
				0,008174	0,996
				0,007908	0,998
11	4	15-360	12	0,005521	0,997
				0,006116	0,998
				0,005915	0,998
				0,006055	1,000

Tabela 19: (continuação)

Composto n.º	N.º de ensaios	Intervalo de tempo (min)	n.º de áreas medidas	Declive (min ⁻¹)	<i>r</i>
12	4	15-415	13	0,004153	0,995
				0,004134	0,997
				0,004171	0,997
				0,004011	0,995
13	3	15-415	13	0,003067	0,996
				0,003050	0,996
				0,003093	0,996
14	4	45-420	12	0,002605	0,998
				0,002632	0,998
				0,002661	0,992
				0,002437	0,995
15	6	45-465	12	0,001911	0,991
				0,001943	0,992
				0,002126	0,996
				0,001900	0,992
				0,001932	0,997
				0,001969	0,997
16	4	20-455	7	0,001262	0,983
				0,001140	0,976
				0,001094	0,981
				0,001211	0,984
17	4	195-6045	13	0,0006172	0,997
				0,0004515	0,994
				0,0006138	0,997
				0,0005934	0,996
18	4	225-4610	10	0,0003979	0,993
				0,0004120	0,993
				0,0004091	0,994
				0,0004089	0,993
19	4	360-14415	15	0,0001034	0,978
				0,0001220	0,990
				0,0001050	0,983
				0,0001029	0,984
20	6	450-34550	10	0,0000192	0,970
				0,0000214	0,932
				0,0000182	0,934
				0,0000219	0,922
				0,0000234	0,962
				0,0000374	0,958
21	4	390-24780	6	0,0000186	0,982
				0,0000201	0,955
				0,0000159	0,956
				0,0000216	0,983

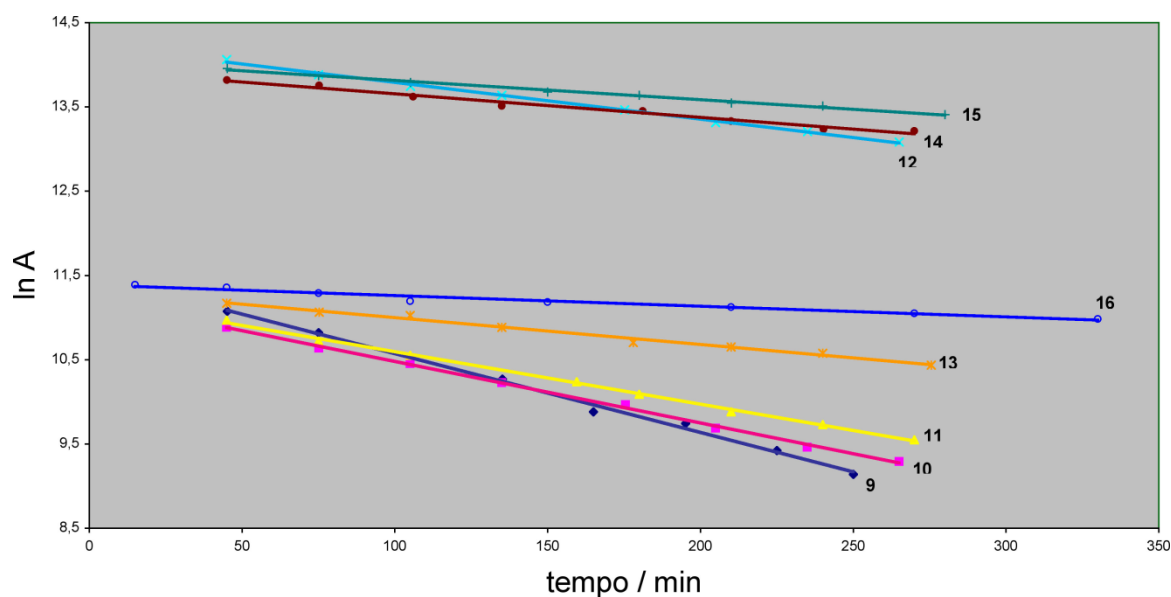


Figura 11

Variação de $\ln A$ em ordem ao tempo para experiências com os compostos **9-16**.

As constantes de velocidade observadas foram calculadas por regressão linear usando o método dos mínimos quadrados aplicado a uma recta.

Com a colaboração do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências de Lisboa foram também realizadas experiências a outras temperaturas (20,00; 30,00; 35,00; e 40,00 °C), mas apenas para os compostos **1-7**, tendo sido feitas 2 ou 3 experiências para cada composto. A colaboração incidiu ainda sobre cálculos numéricos, em particular no que se refere a análises estatísticas.

Tabela 20: Constantes de velocidade, k , e desvios médios, dk , para a reacção de acidólise a 25,00 °C de $\text{PhCH}_2\text{CO}-N(4\text{-X}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)\text{C}(\text{R}^1)_2\text{CO}-\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ (**1-8** e **9-16**) e de $\text{PhCH}_2\text{CO}-N(4\text{-X}-\text{C}_6\text{H}_4)\text{C}(\text{R}^1)_2\text{CO}-\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ (**17-21**).

X	Composto		$(k \pm dk) \times 10^4 \text{ s}^{-1}$	Composto		$(k \pm dk) \times 10^4 \text{ s}^{-1}$	Composto		$(k \pm dk) \times 10^6 \text{ s}^{-1}$
	N.º	R ¹		N.º	R ¹		N.º	R ¹	
CH ₃ O	1	Me	4,513±0,051	9	Bn	1,567±0,019	17	Me	10,14±0,02
CH ₃	2	Me	3,333±0,042	10	Bn	1,306±0,034			
H	3	Me	2,530±0,078	11	Bn	1,005±0,013	18	Me	6,833±0,022
F	4	Me	1,711±0,017	12	Bn	0,692±0,002			
Cl	5	Me	1,417±0,059	13	Bn	0,512±0,002	19	Me	1,729±0,014
CF ₃ O	6	Me	1,190±0,050	14	Bn	0,439±0,003			
CF ₃	7	Me	0,727±0,004	15	Bn	0,322±0,003			
CN							20	Me	0,347±0,018
NO ₂	8	Me	0,497±0,010	16	Bn	0,196±0,010	21	Me	0,334±0,017

Nas Tabelas 20 e 21 são apresentados os valores médios das constantes de velocidade (k) e os seus desvios médios (dk) para todos os compostos investigados. Para a sua obtenção foram desprezados alguns resultados desviantes.

Tabela 21: Constantes de velocidade, k , e desvios médios, dk , para a reacção de acidólise de $\text{PhCH}_2\text{CO-N}(4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)\text{CMe}_2\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$ (**1-7**) a diferentes temperaturas.

X	Composto n.º	$(k \pm dk) \times 10^4 \text{ s}^{-1}$			
		20,00 °C	30,00 °C	35,00 °C	40,00 °C
CH ₃ O	1	2,54±0,05	6,23±0,18	9,44±0,22	12,99±0,48
CH ₃	2	2,20±0,06	4,62±0,18	6,68±0,25	11,99±0,45
H	3	1,50±0,06	3,32±0,09	5,13±0,18	8,16±0,40
F	4	1,06±0,03	2,35±0,07	3,45±0,11	5,76±0,23
Cl	5	0,84±0,02	1,84±0,06	2,95±0,10	4,06±0,16
CF ₃ O	6	0,68±0,01	1,55±0,04	2,20±0,06	3,53±0,18
CF ₃	7	0,53±0,02	1,14±0,03	1,68±0,10	2,40±0,08

Uma vez que os substituintes X dos anéis aromáticos dos compostos em estudo estão ligados na posição 4, para relacionar as constantes de velocidade foram usadas as constantes de Hammett para substituintes em posição *para* (σ_p), que estão listadas na Tabela 22.⁶¹

Tabela 22: Constantes de Hammett (σ_p) e as contribuições de ressonância (σ_R) e indutiva e de campo (σ_I) que as constituem.

Substituinte	CH ₃ O	CH ₃	H	F	Cl	CF ₃ O	CF ₃	CN	NO ₂
σ_p	-0,268	-0,170	0,000	0,063	0,227	0,350	0,540	0,660	0,778
σ_R	-0,56	-0,18	0	-0,39	-0,19	-0,04	0,16	-	0,13
σ_I	0,29	0,01	0,003	0,45	0,42	0,39	0,38	-	0,65

A Tabela 23 apresenta os parâmetros estimados (a_0 e a_1) para os gráficos de Hammett obtidos pelo método dos mínimos quadrados aplicado a uma recta. Apresenta-se o coeficiente de correlação (r) e o desvio padrão (s) dos ajustes, assim como os desvios padrão dos parâmetros estimados junto aos seus valores.

Os níveis de confiança para os parâmetros estimados, assim como aqueles para os ajustes obtidos pelo teste-F,⁶¹ eram sempre melhores do que 99,99%, excepto para as reacções com os compostos **17-21**, que foram 99,8%; muito provavelmente, esta diferença é devida ao pequeno número de compostos (N=5) disponíveis. Na Figura 12 são apresentados os gráficos de Hammett correspondentes.

Tabela 23: Aplicação da equação de Hammett $\log k = a_0 + a_1\sigma_p$.

Composto	1-8	9-16	17-21	1-7			
T (°C)	25,00	25,00	25,00	20,00	30,00	35,00	40,00
a_0	-3,63±0,02	-4,05±0,02	-5,34±0,07	-3,85±0,02	-3,50±0,02	-3,32±0,02	-3,13±0,02
a_1	-0,91±0,05	-0,86±0,04	-1,56±0,15	-0,89±0,08	-0,91±0,07	-0,92±0,07	-0,96±0,06
N	8	8	5	7	7	7	7
r	0,993	0,993	0,986	0,981	0,987	0,985	0,990
s	0,04	0,04	0,13	0,05	0,05	0,05	0,04

a_0 e a_1 , Parâmetros estimados; N, número de pontos; r , coeficiente de correlação; s , desvio padrão.

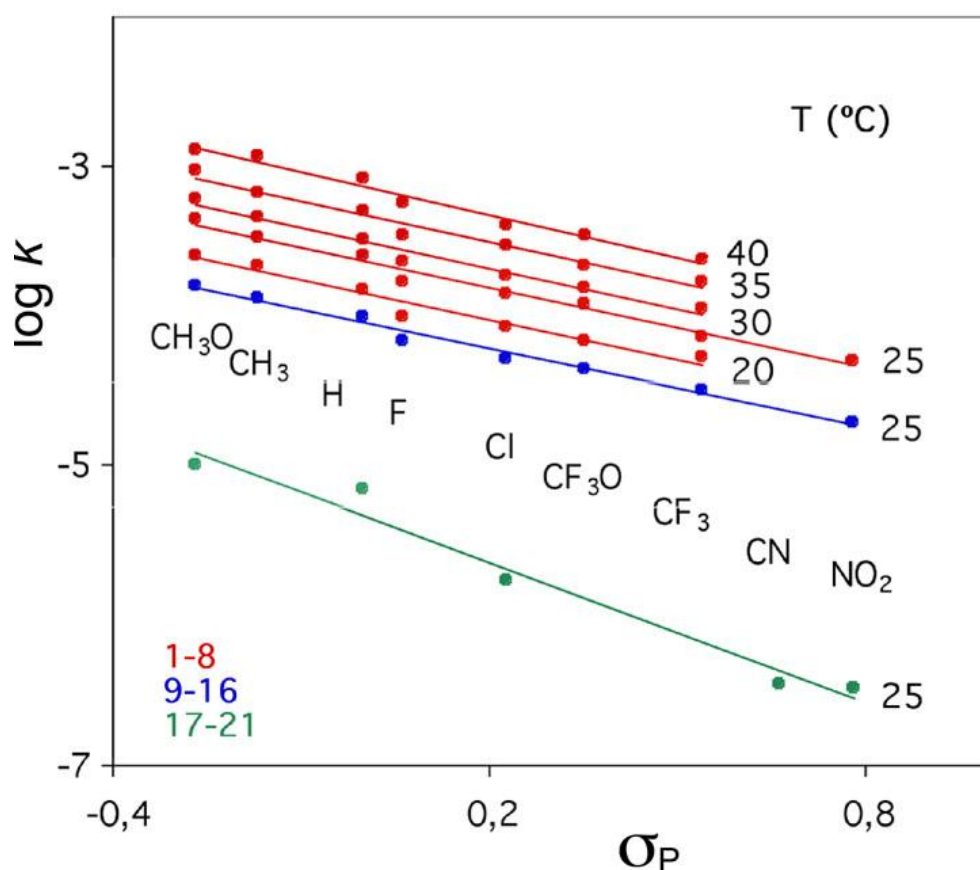


Figura 12

Gráfico de Hammett ($\log k$ vs. σ_p) para as reacções de acidólise dos compostos **1-21** a 25,00 °C e para os compostos **1-7** a diferentes temperaturas.

O êxito obtido no tratamento dos efeitos electrónicos dos substituintes na constante de velocidade das reacções investigadas, levou a que se considerasse investigar a possibilidade de qualificar as contribuições de ressonância (σ_R) e indutivas e de campo (σ_I). Para atingir o objectivo de avaliar estas duas componentes independentemente, utilizou-se a extensão biparamétrica de Hammett $\log k = a_0 + a_1\sigma_R + a_2\sigma_I$ anteriormente descrita. Este procedimento foi aplicado apenas àqueles casos onde o número de resultados disponíveis permitiu a análise estatística significativa, isto é, para os compostos **1-8** e **9-16** a 25,00 °C. Os valores das

constantes σ_R e σ_I usadas na análise de regressão linear múltipla estão também listados na Tabela 22. Para a gama de substituintes estudados, estas duas constantes não são colineares e podem, pois, ser usadas como variáveis independentes, visto que o coeficiente de correlação entre elas é tão baixo quanto 0,148 ($N = 8$ pontos). Os resultados da aplicação das equações biparamétricas estão listados na Tabela 24.

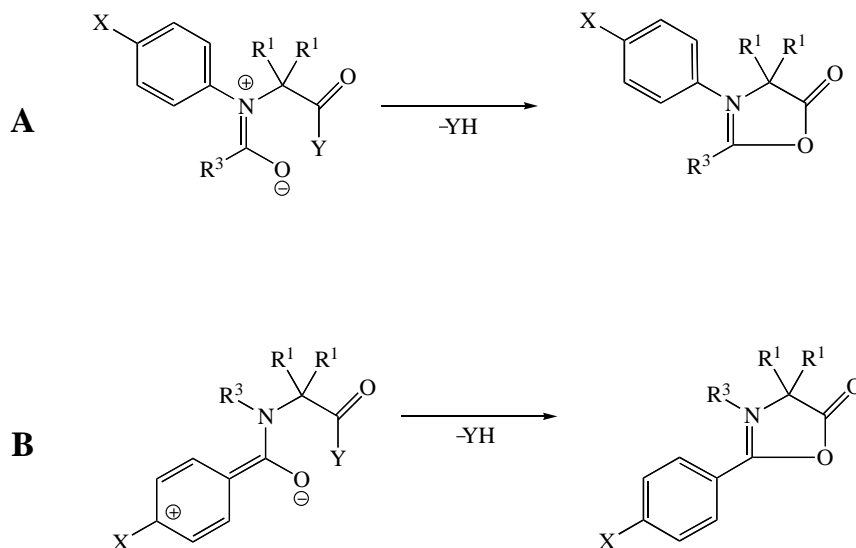
Tabela 24: Aplicação da equação biparamétrica de Hammett, $\log k = a_0 + a_1\sigma_R + a_2\sigma_I$, a 25,00 °C ($N = 8$ pontos).

Composto	a_0	a_1	a_2	r	s
1-8	$-3,61 \pm 0,04$	$-0,86 \pm 0,07$	$-0,95 \pm 0,08$	0,993	0,05
9-16	$-4,00 \pm 0,02$	$-0,78 \pm 0,04$	$-0,96 \pm 0,05$	0,996	0,03

^a a_0 , a_1 e a_2 , Parâmetros estimados; r , coeficiente de correlação; s , desvio padrão.

Em geral, os valores das constantes de velocidade para os compostos *N*-benzílicos derivados da α,α -dimetilglicina (**1-8**) são aproximadamente 2,5 vezes maiores do que os dos seus análogos da série α,α -dibenzilglicina (**9-16**). Esta diferença pode estar relacionada com uma maior contribuição estereoquímica da cadeia lateral (R^1) do aminoácido para as velocidades de reacção dos compostos **9-16**. Ainda assim, ambas as séries têm aproximadamente a mesma sensibilidade para as contribuições electrónicas dos substituintes, o que é particularmente visível comparando os valores a_1 nos gráficos de Hammett ($-0,91$ e $-0,86$ para as séries **1-8** e **9-16**, respectivamente, a 25,00 °C; Tabela 23 e Figura 12). Contudo, é observado um comportamento diferente no caso dos derivados *N*-fenílicos da α,α -dimetilglicina **17-21**, em que as constantes de velocidade são 40-150 vezes mais pequenas do que as dos compostos análogos da série **1-8**. Aqui, as reacções são, não apenas mais lentas, mas também muito mais sensíveis à contribuição electrónica do substituinte no átomo de azoto, comparativamente com o caso anterior. Esta diferença de comportamento torna-se evidente, no valor de a_1 do correspondente gráfico de Hammett ($-1,56$), que difere significativamente dos valores das séries anteriores. Como seria de esperar, a ausência do grupo metileno entre o átomo de azoto e o anel aromático permite que a contribuição electrónica do substituinte X passe através do átomo de oxigénio do grupo carbonilo vicinal, ajustando deste modo a sua nucleofilia. É claro que a conjugação da cadeia lateral do anel fenilo dos compostos **17-21** com os átomos envolvidos na reacção contribui para a sua estabilização e assim faz decrescer a nucleofilia do átomo de oxigénio, tornando a reacção mais lenta do que no caso dos derivados benzílicos. Na sua investigação do efeito do substituinte na velocidade de acidólise sob condições similares, de vários derivados *para*-substituídos de *N*-benzoil- α,α -trimetilglicina, Creighton *et al.*⁴¹ encontraram o valor $-1,335$. Isto sugere que a nucleofilia do átomo de oxigénio é mais sensível à contribuição electrónica do substituinte no átomo de azoto (Esquema 22A) do que

no átomo de carbono do grupo *N*-carbonilo (Esquema 22B). Este facto pode ser interpretado como o resultado da interacção adicional, no nosso caso, entre o substituinte e o átomo de oxigénio através da formação de uma ligação dupla N-C durante o processo de ciclização.



Esquema 22

Os resultados apresentados na Tabela 21 e Figura 12 para os compostos **1-7**, a diferentes temperaturas apresentam uma variação regular do coeficiente angular, embora não muito significativa, com a temperatura, de acordo com o que seria de esperar das propriedades da constante de reacção de Hammett. Os derivados fluorados **4** e **12** são os compostos menos bem comportados; de facto, nos gráficos obtidos a diferentes temperaturas eles apresentam desvios sistemáticos para o mesmo lado do traçado (Figura 12).

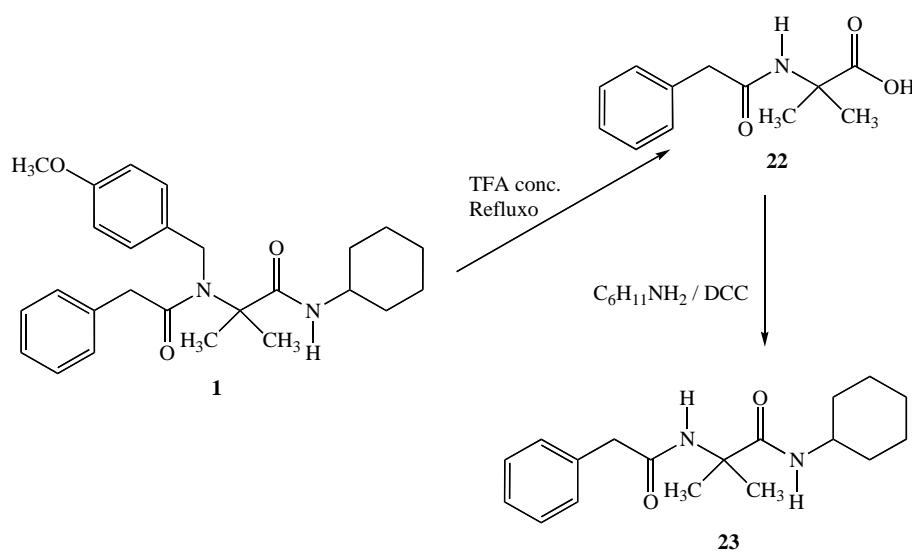
2.1.5 REACÇÃO DE METILAÇÃO DE α,α -DIMETILGLICINAS

Durante o presente trabalho foi aventada a hipótese de se preparar análogos dos compostos das Séries 1 e 2 definidas acima, mas em que o grupo *N*-alquilo não contivesse um anel aromático, isto é, *N*-fenilacetil-*N,\alpha,\alpha*-trimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida e *N*-fenilacetil-*N*-metil- α,α -dibenzilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida. Destinavam-se estes dois compostos a serem submetidos a uma investigação cinética como a acabada de descrever, destinando-se os resultados assim obtidos a ser comparados com os anteriores em todas as suas vertentes.

Para este efeito foram previstas duas estratégias diferentes, começando ambas pela acidólise total dos análogos *N*-(4-metoxibenzílicos), **1** e **9**, dos compostos pretendidos. A seguir, os produtos destas acidólise seriam tratados como se segue: (i) acoplamento com ciclo-hexilamina seguido de *N*-metilação ou (ii) *N*-metilação seguida de hidrólise do éster metílico simultaneamente formado e acoplamento do produto com ciclo-hexilamina. A seguir é descrito o trabalho efectuado nesta linha.

2.1.5.1 SÍNTESE DE *N*-FENILACETIL- α,α -DIMETILGLICINA (**22**) E *N*-FENILACETIL- α,α -DIMETILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXILAMIDA (**23**)

Conforme fora projectado, a pretendida *N*-fenilacetil- α,α -dimetilglicina (**22**) foi obtida por acidólise total do composto **1** [*N*-fenilacetil-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida] realizada com TFA concentrado, sob refluxo durante 10 minutos (Esquema 23); após purificação, o rendimento foi de 73,4%. A seguir fez-se este composto reagir com ciclo-hexilamina num acoplamento promovido por diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), donde foi obtida *N*-fenilacetil- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**23**) com um rendimento de 94,0% (Esquema 23).



Esquema 23

As estruturas dos compostos **22** e **23**, foram confirmadas por análise dos respectivos espectros de ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HMQC e também por análise elementar. No espectro de ¹H-NMR de **22**, por comparação com o do seu precursor, composto **1**, foi possível confirmar a

clivagem total, pelo desaparecimento (i) dos sinais dos multipletos típicos do anel ciclo-hexilo e do sinal do duplete correspondente ao próton do grupo NH C-terminal, assim como (ii) dos sinais que caracterizam o grupo 4-metoxibenzilo. Por sua vez, um singlete largo a 12,12 ppm, característico dum próton ácido, confirmou a formação de grupo OH do *N*-acilaminoácido formado; um sinal surgido a 8,28 ppm foi atribuído ao grupo NH N-terminal resultante da perda do grupo 4-metoxibenzilo.

Análise do espectro de ^{13}C -NMR de **22** permitiu constatar a ausência quer do conjunto de sinais que caracterizam o anel ciclo-hexilo quer a do sinal correspondente ao átomo de carbono do grupo carbonilo C-terminal. Um novo sinal a 175,61 ppm evidenciou a presença do átomo de carbono do grupo carboxilo formado. Estes dados estruturais permitiram confirmar que a clivagem prevista da ligação amida terminal e do grupo 4-metoxibenzilo ocorreram com sucesso.

A análise comparativa dos espectros de ^1H -NMR de **23** e de **22** permitiu constatar a presença do grupo ciclo-hexilamida, pelo desvio químico dos sinais que surgiram como multipletos nos intervalos 1,03-1,42 ppm, 1,54-1,73 ppm, 1,79-1,88 ppm e 3,62-3,77 ppm, correspondentes ao anel ciclo-hexilo, e de um duplete a 6,22 ppm devido ao próton do grupo NH ligado ao anel. Associadas ao desaparecimento do pico relativo ao grupo OH, estes sinais confirmaram a ocorrência do acoplamento previsto.

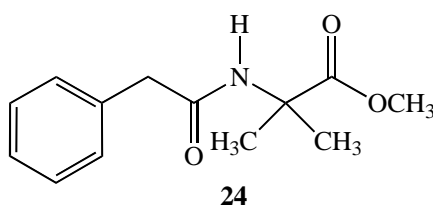
Do mesmo modo, da análise do espectro de ^{13}C -NMR de **23** foi possível constatar a presença do grupo ciclo-hexilamida pelo aparecimento do conjunto de sinais a 24,58 ppm dos átomos C^3 e C^5 do anel, a 25,42 do átomo C^4 , a 32,64 ppm dos átomos C^2 e C^6 e a 48,19 do átomo C^1 . O aparecimento de um sinal a 173,28 ppm correspondente ao átomo de carbono do grupo carbonilo amídico em lugar daquele que fora atribuído ao grupo carboxilo do reagente de partida, a juntar aos novos sinais para o grupo ciclo-hexilo, confirmou o acoplamento previsto.

2.1.5.2 METILAÇÃO DOS COMPOSTOS **22** E **23**

Foram realizadas várias tentativas para se obterem os derivados metilados quer do composto **22** quer do **23**, conforme é ilustrado no Esquema 24 e se descreve a seguir.

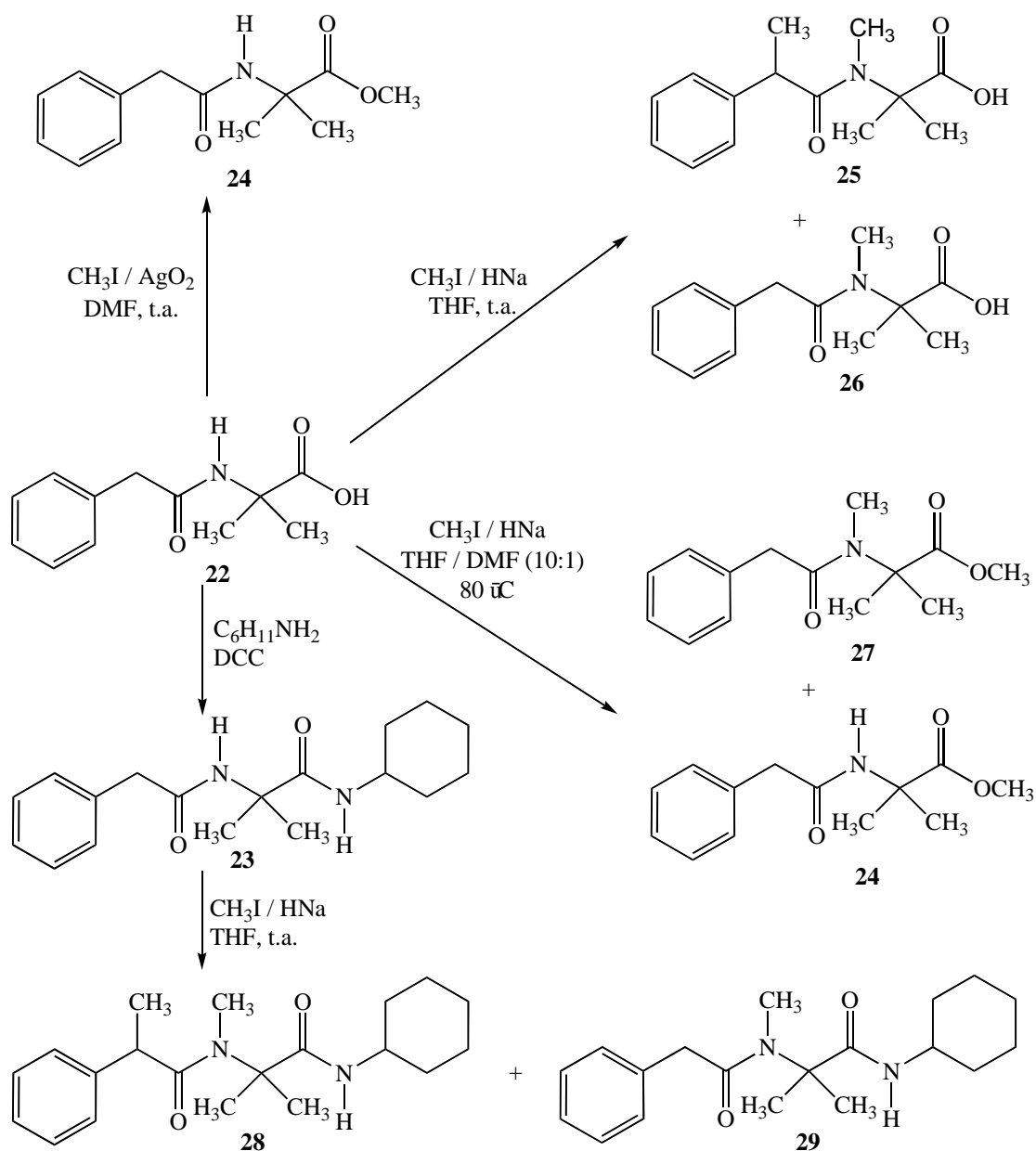
2.1.5.2.1 REACÇÕES DE METILAÇÃO DO COMPOSTO 22

Na metilação do composto **22** utilizou-se inicialmente iodeto de metilo na presença de Ag_2O em DMF à temperatura ambiente, tal como descrito por Olsen,⁶² o que conduziu à formação maioritária do éster metílico de *N*-fenilacetil- α,α -dimetilglicina (**24**), com um rendimento de 70,6%; portanto, não houve *N*-metilação. Apesar de se terem realizado várias tentativas com alteração das condições reaccionais, o resultado foi invariavelmente o mesmo, pelo que este método foi abandonado.



A estrutura do composto **24** foi confirmada por análise comparativa com o espectro de ^1H -NMR de **22**, tendo-se constatado o desaparecimento do singlete correspondente ao grupo OH e o surgimento de um sinal para os prótons do grupo metilo a 3,72 ppm (Tabela 25). De igual modo, o espectro de ^{13}C -NMR permitiu confirmar esta estrutura, pela ausência do sinal que caracteriza o grupo carboxilo e pela presença dos desvios químicos correspondentes ao grupo éster metílico, evidenciada pelos sinais a 52,60 ppm atribuído ao grupo CH_3 e a 174,94 ppm devido ao grupo carbonilo do éster.

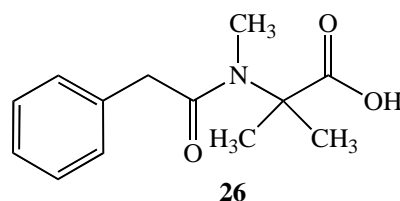
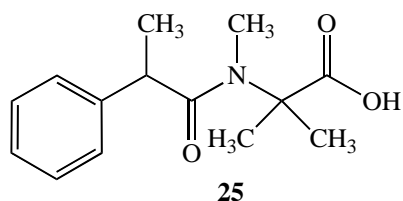
Numa segunda tentativa, usou-se hidreto de sódio em THF à temperatura ambiente, tal como descrito por McDermott e Benoiton,⁶³ em vez de óxido de prata em DMF, tendo-se obtido uma mistura de *N*-(2-fenil-2-metilacetil)-*N*-metil- α,α -dimetilglicina (**25**) e *N*-fenilacetil-*N*-metil- α,α -dimetilglicina (**26**), respectivamente com rendimentos de 20,8% e 26,4%. Foram feitas algumas tentativas para reduzir a formação de **25**, alterando as condições de reacção, mas sem melhoria nos resultados; face ao baixo rendimento do composto pretendido (**26**), este método foi também abandonado.



Esquema 24

Representação esquemática das reacções de metilação de **22** e **23**

As estruturas dos compostos **25** e **26** foram confirmadas pela análise dos respectivos espectros de $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HMBC, HMQC e por análise elementar. A análise do espectro de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos **25** e **26**, permitiu confirmar a ocorrência da *N*-metilação pelas seguintes razões:



- Para o composto **25**, foi constatada a existência do grupo *N*-metilo, pelo aparecimento de um singlete a 2,80 ppm correspondente aos prótons do grupo metilo; a presença do grupo CHCH₃, foi evidenciada por um duplete a 1,43 ppm ($J = 6,9$ Hz) devido aos prótons de CH₃ e de um quarteto a 3,86 ppm ($J = 6,6$ Hz), característico do grupo CH. Estes resultados confirmam que a metilação não ocorreu apenas no átomo de azoto da amina, mas também no grupo CH₂ (Tabela 25).
- Para o composto **26**, o aparecimento de um singlete cujo sinal foi detectado a 2,92 ppm, que se atribuiu aos prótons do grupo *N*-metilo, permitiu confirmar que a metilação ocorreu apenas no átomo de azoto do grupo amina (Tabela 25).

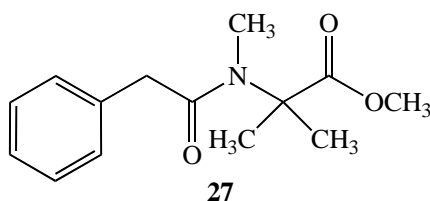
Tabela 25: Dados espectroscópicos de ¹H-NMR (desvios químicos em ppm e J em Hz) relevantes para confirmar a estrutura dos compostos **22**, **24**, **25**, **26** e **27**.

Composto n.º	CH ₂	NH	OH	OCH ₃	NCH ₃	CHCH ₃	CHCH ₃
22	3,40 s	8,28 s	12,12 br s	–	–	–	–
24	3,56 s	5,98 s	–	3,72 s	–	–	–
25	–	–	9,21 br s	–	2,80 s	1,43 d, $J = 6,9$	3,86 q, $J = 6,6$
26	3,79 s	–	9,12 br s	–	2,92 s	–	–
27	3,72 s	–	–	3,68 s	2,90 s	–	–

No espectro de ¹³C-NMR dos compostos **25** e **26**, foi possível constatar a ocorrência de *N*-metilação pelos seguintes dados estruturais:

- No composto **25**, a presença de grupo CHCH₃ foi confirmada pelo conjunto de sinais que surgem a 20,28 ppm e a 44,40 ppm, que foram atribuídos aos grupos CH₃ e CH, respectivamente.
- No composto **26**, o aparecimento de um sinal a 31,06 foi atribuído à ressonância do átomo de carbono do grupo metilo ligado ao átomo de azoto, permitiu constatar que ocorreu a *N*-metilação.

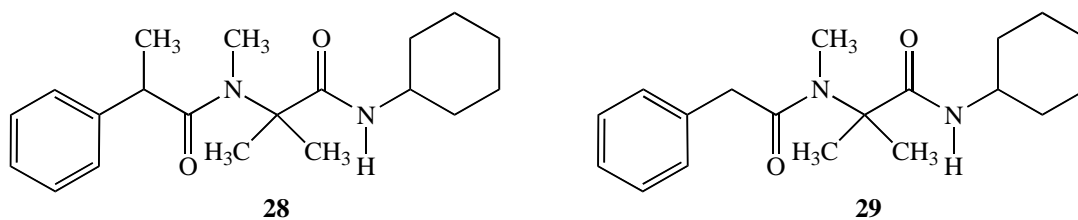
Fez-se a seguir uma terceira tentativa com os mesmos reagentes, mas usando como solvente uma mistura de THF/DMF (10:1) a 80 °C, tal como descrito por Coggins *et al.*,⁶⁴ foi obtida novamente uma mistura de dois composto, o desejado éster de *N*-fenilacetil-*N*-metil- α,α -dimetilglicina (**27**) e o correspondente composto sem o grupo metilo no átomo de azoto (**24**). Após várias tentativas para melhorar o rendimento de **27** em relação a **24**, conseguiu-se obter os rendimentos de 50,1% e 30,9%, respectivamente.



Por comparação dos espectros de ¹H-NMR do composto **24**, anteriormente caracterizado, e do composto **27**, foi possível confirmar a estrutura deste pela presença do sinal dos prótons do grupo metilo ligado ao átomo de azoto da amina, que aparece como um singlete a 2,90 ppm e do sinal dos prótons do grupo metoxilo que surgiram a 3,68 ppm (Tabela 25). Do mesmo modo, a análise do espectro de ¹³C-NMR permitiu confirmar a estrutura de **27** pelo surgimento dos desvios químicos dos sinais a 30,95 ppm, 51,96 ppm e 174,54 ppm, que foram atribuídos ao átomo de carbono dos grupos NCH₃, OCH₃ e CO, respectivamente.

2.1.5.2.2 REACÇÕES DE METILAÇÃO DO COMPOSTO 23

Para metilação do composto **23** fez-se reagir este composto em THF com iodeto de metilo na presença de hidreto de sódio, tendo-se obtido uma mistura de *N*-(2-fenil-2-metilacetil)-*N*-metil- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**28**) e a *N*-fenilacetil-*N*-metil- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**29**), com rendimentos de 72,2% e 32,6% respectivamente. Numa tentativa de minimizar a formação do composto colateral dimetilado **28**, em que se alteraram as proporções dos três reagentes, a proporção de produto pretendido melhorou em relação ao indesejado (45,9% de **29**, contra 36,4% de **28**), mas a reacção foi incompleta, ficando 11,3% do composto inicial **23** por reagir.



A estrutura dos compostos **28** e **29** foi confirmada por análise comparativa dos seus espectros de $^1\text{H-NMR}$ com o de **23**, o que permitiu detectar a presença do grupo $N\text{-CH}_3$, assim como a do grupo CHCH_3 , no composto **28** (Tabela 26).

Tabela 26: Dados espectroscópicos relevantes de $^1\text{H-NMR}$ (desvios químicos em ppm) dos compostos **28** e **29** em comparação com os do composto **23**.

Composto n.º	CH_2	NH	$N\text{-CH}_3$	CHCH_3	CHCH_3
23	3,55 s	6,14 s	–	–	–
28	–	–	2,85 s	1,40 d, $J = 6,6$ Hz	3,85 q, $J = 6,9$ Hz
29	3,74 s	–	2,95 s	–	–

No espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ dos compostos **28** e **29**, foi confirmada a presença do sinal para o átomo de carbono do grupo $N\text{-CH}_3$ e, para o composto **28**, também os do grupo CHCH_3 (Tabela 27).

Tabela 27: Dados espectroscópicos relevantes de $^{13}\text{C-NMR}$ (desvios químicos em ppm) dos compostos **28** e **29** em comparação com os do composto **23**.

Composto n.º	CH_2	$N\text{-CH}_3$	CHCH_3	CHCH_3
23	44,48	–	–	–
28	–	30,85	20,78	44,62
29	42,86	31,37	–	–

Face às dificuldades em obter o composto N -metilado pretendido em quantidade que permitissem efectuar o estudo cinético (Esquema 24), foi decidido não prosseguir com esta parte do programa de trabalho defendido inicialmente.

2.2 SÍNTESE DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE α,α -DIALQUIL- E N,α,α -TRIALQUILGLICINAS PELA REACÇÃO DE UGI-PASSERINI

Conforme foi atrás referido, a acidólise dos produtos da reacção de Ugi-Passerini contendo dois grupos alquilo em C^α ocorre por decomposição dum ião oxazolónio formado por ataque intramolecular catalisado por um ácido.⁴¹ Este intermediário permite a funcionalização, *in situ*, por reacção com vários nucleófilos (OH^- , MeO^- e aminas), conducente à formação de diferentes derivados tais como ácidos livres, ésteres e amidas.

No seguimento do que foi expresso atrás, o presente trabalho consistiu em sintetizar ciclo-hexilamidas peptídicas contendo um resíduo de uma de várias possíveis α,α -dialquilglicinas pela reacção de Ugi-Passerini e, após acidólise da sua ligação amida C-terminal, acoplar o produto com um éster de um aminoácido ou péptido, com vista a testar esta estratégia de síntese.

2.2.1 SÍNTESE DE AMIDAS DIPEPTÍDICAS (COMPOSTOS 30-37)

Para estas sínteses partiu-se de um *N*-benziloxicarbonilaminoácido como componente ácido nas reacções de Ugi-Passerini, nomeadamente os derivados da glicina e da L-fenilalanina; porém, tendo em vista ensaiar, a título experimental, o uso de ciclo-hexilcetona como precursor de derivado do ácido 1-aminociclo-hexilcarboxílico, numa das preparações foi usado ácido acético. Além de 4-metoxibenzilamina e de ciclo-hexilisonitrilo, os reagentes usados em rotina como auxiliares/complementares em todas as reacções de Ugi-Passerini, foram usadas ciclo-hexilcetona, acetona, dietilcetona, dipropilcetona, di-isobutilcetona e dibenzilcetona (Figura 13), todos adquiridos comercialmente, para se obterem os derivados de seis diferentes α,α -dialquilglicinas. Os compostos **35-37** já tinham sido previamente sintetizados, caracterizados e descritos no nosso laboratório, pelo que não são originais.

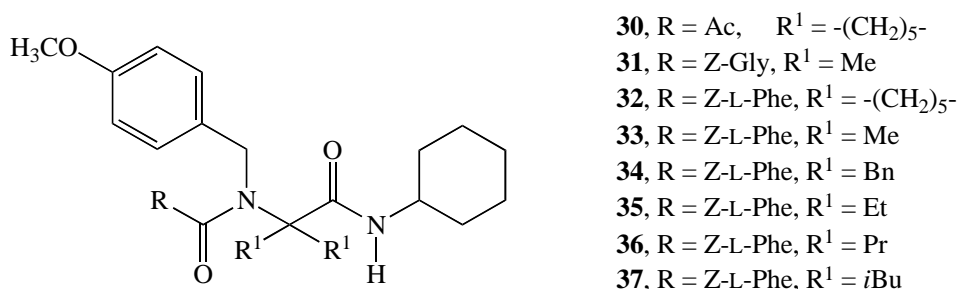


Figura 13

2.2.1.1 SÍNTESE DE 1-[N-ACETIL-N-(4-METOXIBENZIL)-AMINO]-CICLO-HEXILCARBOXIL-(N'-CICLO-HEXIL)-AMIDA (30)

O composto **30**, sintetizado numa reacção em regime “one-pot”, foi obtido com bom rendimento (90,2%). Os resultados da análise espectral de ¹H-NMR e de ¹³C-NMR são listados nas Tabelas 28 e 29, que apresentam os sinais característicos mais relevantes e são concordantes com a estrutura do composto.

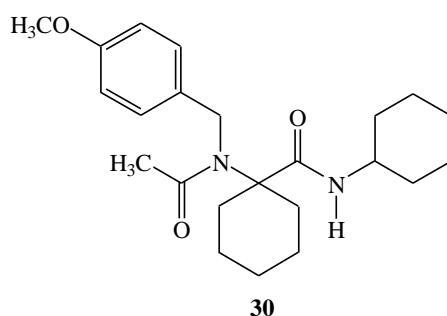


Tabela 28: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados nos espectros de ¹H-NMR do composto **30** que confirmam a composição da sua molécula.

<i>N</i> -acetilo	4-metoxibenzilo	α -ciclohexilo	<i>N'</i> -ciclo-hexilamida
2,11 (s) CH ₃ CO	3,80 (s) OCH ₃ ; 4,59 (s) NCH ₂ ; 6,89 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz) Ph- <i>H</i> ³ /Ph- <i>H</i> ⁵ ; 7,24 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz) Ph- <i>H</i> ² /Ph- <i>H</i> ⁶	1,08-1,45 (m), 1,48-1,78 (m), 2,41 (br d, <i>J</i> = 10,5 Hz), C ₆ H ₁₀	1,08-1,45 (m), 1,48-1,78 (m), 1,82-1,98 (m), 3,67-3,80 (m) C ₆ H ₁₁ ; 6,25 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz) NH

Tabela 29: Desvios químicos (em ppm) dos sinais observados no espectro de ¹³C-NMR do composto **30** que confirmam a composição da sua molécula.

<i>N</i> -acetilo	4-metoxibenzilo	α -ciclohexilo	<i>N'</i> -ciclo-hexilamida
24,08 CH ₃ CO; 175,85 CH ₃ CO	47,97 N-CH ₂ ; 55,17 OCH ₃ ; 114,09 Ph- <i>C</i> ³ /Ph- <i>C</i> ⁵ 127,09 Ph- <i>C</i> ² /Ph- <i>C</i> ⁶ , 135,52 Ph- <i>C</i> ¹ , 158,58 Ph- <i>C</i> ⁴	22,85 (C ₆ H ₁₀ - <i>C</i> ³ / C ₆ H ₁₀ - <i>C</i> ⁵), 25,29, 25,54 C ₆ H ₁₀ - <i>C</i> ⁴), 32,79 32,96 (C ₆ H ₁₀ - <i>C</i> ² / C ₆ H ₁₀ - <i>C</i> ⁶), 65,91 C ^{α}	24,65 (C ₆ H ₁₁ - <i>C</i> ³ / C ₆ H ₁₁ - <i>C</i> ⁵), 25,29, 25,54 (C ₆ H ₁₁ - <i>C</i> ⁴), 32,79, 32,96 (C ₆ H ₁₁ - <i>C</i> ² /C ₆ H ₁₁ - <i>C</i> ⁶), 48,05 (C ₆ H ₁₁ - <i>C</i> ¹), 172,28 CONH

Os resultados obtidos na análise elementar e nas análises espectroscópicas de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ permitiram confirmar a condensação intermolecular desejada.

2.2.1.2 SÍNTESE DE *N*-(*N*'-BENZILOXICARBONILGLICIL)-*N*-(4-METOXIBENZIL)- α,α -DIMETILGLICIL-*N*'-CICLO-HEXILAMIDA (**31**)

Na síntese de *N*-(*N*'-benziloxicarbonilglicil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetil-*N*'-ciclohexilamida (**31**), efectuada pela metodologia “one-pot”, foi obtido um bom rendimento (69,1%). As análises espectrais de $^1\text{H-NMR}$ e de $^{13}\text{C-NMR}$ deste composto são apresentadas nas Tabelas 30 e 31 e apresentam os sinais característicos mais relevantes, concordantes com a sua estrutura.

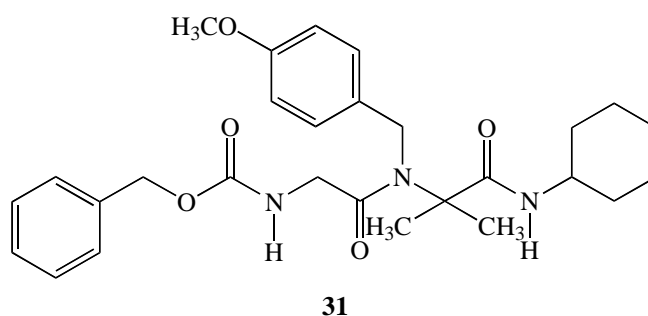


Tabela 30: Dados espectroscópicos de $^1\text{H-NMR}$ (em ppm; *J* em Hz) do composto **31** que confirmam a sua estrutura.

<i>N</i> -(<i>N</i> '-benziloxicarbonilglicilo)	<i>N</i> -(4-metoxibenzilo)	α,α -dimetilo	<i>N</i> '-ciclo-hexilamida
4,02 (d, <i>J</i> = 4,5) Gly-CH ₂ ; 5,09 (s) <i>Z</i> -CH ₂ ; 5,71 (t, <i>J</i> = 3,9) Gly-NH; 7,27-7,37 (m) <i>Z</i> -C ₆ H ₅	3,80 (s) OCH ₃ ; 4,55 (s) NCH ₂ ; 6,92 (d, <i>J</i> = 8,4) Ph-H ³ /Ph-H ⁵ ; 7,38 (d, <i>J</i> = 8,7) Ph-H ² /Ph-H ⁶	1,44 (s) 2×CH ₃	1,07-1,41 (m), 1,65-1,77 (m), 1,95 (dd, <i>J</i> = 3,2, 12,5), 3,71-3,83 (m) C ₆ H ₁₁ ; 5,53 (d, <i>J</i> = 8,4) CONH

Tabela 31: Dados espectroscópicos de $^{13}\text{C-NMR}$ (em ppm) do composto **31** que confirmam a sua estrutura.

<i>N</i> -(<i>N</i> '-benziloxicarbonilglicilo)	<i>N</i> -(4-metoxibenzilo)	α,α -dimetilo	<i>N</i> '-ciclo-hexilamida
43,50 Gly-CH ₂ ; 66,69 <i>Z</i> -CH ₂ ; 127,84 Ph-C ² /Ph-C ⁶ ; 127,95 Ph-C ⁴ ; 128,38 Ph-C ³ /Ph-C ⁵ ; 136,33 Ph-C ¹ ; 169,08 <i>Z</i> -CO	46,14 NCH ₂ ; 55,22 OCH ₃ ; 114,35 Ph-C ³ /Ph-C ⁵ ; 127,05 Ph-C ² /Ph-C ⁶ ; 129,20 Ph-C ¹ ; 158,86 Ph-C ⁴	24,06 2×CH ₃ ; 62,79 C ^α	24,84 (C ₆ H ₁₁ -C ³ /C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,51 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,93 (C ₆ H ₁₁ -C ² /C ₆ H ₁₁ -C ⁶) 48,35 (C ₆ H ₁₁ -C ¹), 173,50 CONH

Tabela 32: Dados espectroscópicos de $^1\text{H-NMR}$ (em ppm; J em Hz) do esqueleto comum aos compostos **32-34**.

Composto n.º	<i>N</i> -(<i>N'</i> -benziloxicarbonil- <i>L</i> -fenilalanilo)	<i>N</i> -(4-metoxibenzilo)	<i>N'</i> -ciclo-hexilamida
32	2,92 (ddd, $J = 6,9, 13,5, 47,6$) Phe- CH_2 ; 4,71 (q, $J = 7,5$) Phe- CH ; 5,06 (s) Z-CH_2 ; 5,43 (d, $J = 8,7$) Phe- NH ; 7,04 (brt, $J = 3,3$) Phe- H^2/H^6 ; 7,23-7,34 (m) Phe- H^3/H^5 + $\text{Z-C}_6\text{H}_5$	3,80 (s) OCH_3 ; 4,44 (q, $J = 8,4$) NCH_2 ; 6,84 (d, $J = 8,7$) Ph- $\text{H}^3/\text{Ph-H}^5$; 7,13 (d, $J = 8,4$) Ph- $\text{H}^2/\text{Ph-H}^6$	1,01-1,25 (m), 1,26-1,73 (m), 1,76-1,95 (m), 3,71-3,80 (m) C_6H_{11} ; 5,91 (d, $J = 8,1$) CONH
33	2,89 (ddd, $J = 6,3, 13,7, 43,8$) Phe- CH_2 ; 4,64-4,69 (m) Phe- CH ; 5,05 (d, $J = 3,3$) Z-CH_2 ; 5,34 (d, $J = 7,8$) Phe- NH ; 6,98 (br s) Phe- H^2/H^6 ; 7,21-7,36 (m) Phe- $\text{H}^3/\text{H}^4/\text{H}^5$ + $\text{Z-C}_6\text{H}_5$	3,80 (s) OCH_3 ; 4,39 e 4,60 (d, $J = 18,0$) NCH_2 ; 6,88 (d, $J = 8,7$) Ph- $\text{H}^3/\text{Ph-H}^5$; 7,21-7,36 (m) Ph- $\text{H}^2/\text{Ph-H}^6$	1,02-1,24 (m), 1,30-1,48 (m), 1,56-1,74 (m), 1,87-2,02 (m), 3,69-3,77 (m) C_6H_{11} ; 5,58 (d, $J = 8,1$) CONH
34	2,65 (dt, $J = 12,7, 28,8$) Phe- CH_2 ; 4,22 (td, $J = 2,7, 9,6$) Phe- CH ; 5,01 (s) Z-CH_2 ; 7,96 (d, $J = 9,0$) Phe- NH ; 6,66 (br d, $J = 6,0$) Phe- H^2/H^6 ; 7,04-7,10 (m) Phe- $\text{H}^3/\text{H}^4/\text{H}^5$; 7,18-7,34 (m) $\text{Z-C}_6\text{H}_5$	3,74 (s) OCH_3 ; 3,46 (br d, $J = 18,6$) e 4,34 (d, $J = 19,8$) NCH_2 ; 6,93 (d, $J = 8,7$) Ph- $\text{H}^3/\text{Ph-H}^5$; 7,66 (d, $J = 8,4$) Ph- $\text{H}^2/\text{Ph-H}^6$	0,78-1,25 (m), 1,45-1,68 (m), 1,77 (br d, $J = 10,8$), 3,32-3,41 (m) C_6H_{11} ; 6,48 (d, $J = 7,8$) CONH

No espectro de $^1\text{H-NMR}$, a presença dos grupos em C^α dos compostos **32-34** foi confirmada pelos seguintes aspectos estruturais:

- No composto **32**, o grupo ciclo-hexilcarbonilo foi revelado pelo conjunto de sinais que surgem como multipletos a 1,01-1,25 ppm, a 1,26-1,73 ppm e a 2,04-2,08 ppm e um duplete largo a 2,58 ppm ($J = 12,9$ Hz), atribuídos aos 10 prótons do anel ciclo-hexilo ligado a C^α .
- Os grupos α -metilo do composto **33** foram confirmados pelo desvio químico que surge como singlete a 1,35 ppm.
- No composto **34**, o aparecimento de dois dupletos cujos sinais foram detectados a 2,78 ppm ($J = 12,0$ Hz) e a 2,94 ppm ($J = 12,0$ Hz) atribuídos aos prótons não equivalentes dos dois grupos CH_2 , e um multiplete a 7,18-7,34 ppm correspondente aos prótons dos grupos fenilo, permitiram evidenciar a existência dos grupos α -benzilo nesta molécula.

As estruturas dos compostos **32-34**, foram confirmadas pelos dados espectroscópicos do espectro de $^{13}\text{C-NMR}$. A tabela 33 apresenta os dados do $^{13}\text{C-NMR}$ referentes ao esqueleto comum, destes compostos, nas respectivas moléculas.

Tabela 33: Dados espectroscópicos de ^{13}C -NMR (em ppm) do esqueleto comum aos compostos **32-34**.

Composto n.º	<i>N</i> -(<i>N</i> '-benziloxicarbonil-L-fenilalanilo)	<i>N</i> -(4-metoxibenzilo)	<i>N</i> '-ciclo-hexilamida
32	39,69 Phe-CH ₂ ; 53,97 Phe-CH; 66,76 Z-CH ₂ ; 126,92 Phe-C ⁴ ; 127,83 Z-C ² /C ⁶ ; 128,06 Z-C ⁴ ; 128,43,128,46 Phe-C ³ /C ⁵ + Z-C ³ /C ⁵ ; 129,48 Phe-C ² /C ⁶ ; 136,08, 136,18 Phe-C ¹ + Z-C ¹ ; 155,54 Z-CO; 173,48 Phe-CO	46,62 NCH ₂ ; 55,26 OCH ₃ ; 114,31 Ph-C ³ /C ⁵ ; 127,30 Ph-C ² /C ⁶ ; 130,31 Ph-C ¹ ; 158,81 Ph-C ⁴	24,74 (C ₆ H ₁₁ -C ³ / C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,29, 25,60 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,83, 32,91 (C ₆ H ₁₁ -C ² / C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,03 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 171,89 CONH
33	39,22 Phe-CH ₂ ; 53,44 Phe-CH; 66,75 Z-CH ₂ ; 126,86 Phe-C ⁴ ; 127,80 Z-C ² /C ⁶ ; 128,03 Z-C ⁴ ; 128,40,128,44 Phe-C ³ /C ⁵ + Z-C ³ /C ⁵ ; 129,37 Phe-C ² /C ⁶ ; 136,07, 136,17 Phe-C ¹ + Z-C ¹ ; 155,74 Z-CO; 172,82 Phe-CO	46,63 NCH ₂ ; 55,26 OCH ₃ ; 114,31 Ph-C ³ /C ⁵ ; 127,32 Ph-C ² /C ⁶ ; 130,29 Ph-C ¹ ; 158,84 Ph-C ⁴	24,84 (C ₆ H ₁₁ -C ³ / C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,57 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 32,87 (C ₆ H ₁₁ -C ² / C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,28 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 173,43 CONH
34	37,39 Phe-CH ₂ ; 53,71 Phe-CH; 65,13 Z-CH ₂ ; 126,12 Phe-C ⁴ ; 127,10 Z-C ² /C ⁶ ; 127,64 Z-C ⁴ ; 127,84,127,92 Phe-C ³ /C ⁵ + Z-C ³ /C ⁵ ; 129,03 Phe-C ² /C ⁶ ; 137,25 Z-C ¹ ; 137,89 Phe-C ¹ ; 155,81 Z-CO; 173,92 Phe-CO	46,75 NCH ₂ ; 55,18 OCH ₃ ; 113,97 Ph-C ³ /C ⁵ ; 127,40 Ph-C ² /C ⁶ ; 132,23 Ph-C ¹ ; 158,27 Ph-C ⁴	24,90, 25,07 (C ₆ H ₁₁ -C ³ / C ₆ H ₁₁ -C ⁵), 25,33 (C ₆ H ₁₁ -C ⁴), 31,16, 32,19 (C ₆ H ₁₁ -C ² / C ₆ H ₁₁ -C ⁶), 48,15 (C ₆ H ₁₁ -C ¹); 170,23 CONH

No espectro de ^{13}C -NMR, a presença dos grupos em C $^{\alpha}$ dos compostos **32-34** foi confirmada pelos seguintes aspectos estruturais:

- No composto **32**, o grupo ciclo-hexilcarbonilo foi revelado pelo conjunto de sinais que surgem a 22,67 ppm e 22,85 ppm dos átomos C³ e C⁵, a 25,29 ppm e 25,60 ppm do átomo C⁴, e a 32,31 ppm e 33,21 ppm dos átomos C² e C⁶ do anel ciclo-hexilo ligado a C $^{\alpha}$.
- Os grupos α -metilo do composto **33** foram revelados pelo desvio químico dos sinais a 23,98 ppm e a 24,50 ppm.
- No composto **34**, o aparecimento dos sinais a 34,71 ppm e 37,66 ppm correspondentes à ressonância dos átomos de carbono dos dois grupos CH₂ e pelo conjunto de sinais a 126,69 ppm dos átomos C⁴, a 128,34 ppm dos átomos C³ e C⁵, a 130,99 ppm dos átomos C² e C⁶ e a 135,35 ppm e 136,01 ppm dos átomos C¹ dos dois grupos fenilo, permitiram constatar a existência dos grupos α -benzilo nesta molécula.

Os resultados experimentais das análises elementares, também confirmam a condensação intermolecular desejada porque estão de acordo com os respectivos valores teóricos calculados.

2.2.2 REACÇÕES DE ACIDÓLISE

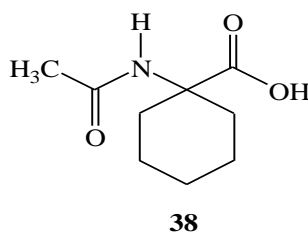
Os compostos **30**, **32-37** foram submetidos a reacções de acidólise total e parcial, conducentes à formação de α,α -dialquilglicinas e de N,α,α -trialquilglicinas, respectivamente (o composto **31** não foi submetido a esta reacção):

- A acidólise total, para clivagem da amida C-terminal e remoção do grupo 4-metoxibenzilo, foi realizada com TFA concentrado ou TFA 25% em diclorometano.
- A acidólise parcial, para clivagem da amida C-terminal, foi realizada com TFA 1% ou 2% em acetonitrilo.

Admite-se que estas reacções ocorreram de acordo com o mecanismo proposto por Creighton *et al.*,⁴¹ via ião oxazolónio (Esquema 21), embora não tenha sido aqui recolhida evidência adicional para este mecanismo.

2.2.2.1 ACIDÓLISE TOTAL PARA OBTENÇÃO DAS α,α -DIALQUILGLICINAS 38-44

O ácido 1-(*N*-acetilamino)-ciclo-hexilcarboxílico (**38**) foi obtido com bom rendimento (70,5%) por acidólise total de **30** com TFA concentrado, sob refluxo.

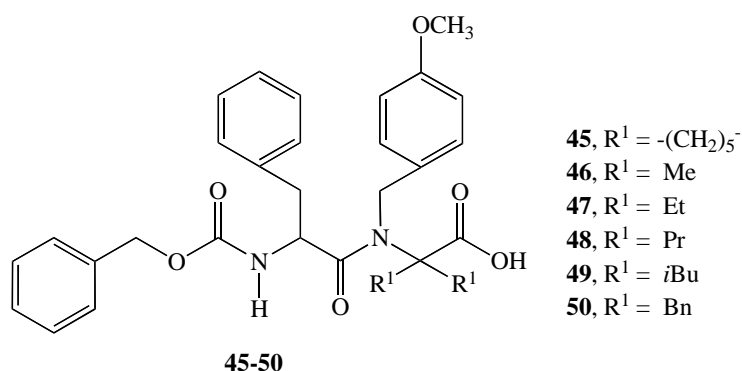


Os ácidos 1-[*N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilamino)]-ciclo-hexilcarboxílico (**39**), *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dimetilglicina (**40**), *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dietilglicina (**41**), *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dipropilglicina (**42**), *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -diisobutilglicina (**43**) e *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dibenzilglicina (**44**) foram obtidos por acidólise total dos respectivos precursores **32-37**, com TFA 25% em diclorometano, sob refluxo, com os seguintes rendimentos: 82,0%, 61,4%, 84,4%, 85,4%, 83,5% e 66,8%, respectivamente.

2.2.2.2 ACIDÓLISE PARCIAL PARA SÍNTESE DAS *N*, α , α -TRIALQUILGLICINAS 45-50

Os ácidos 1-[*N*-(*N*'-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)-amino]-ciclohexancarboxílico (**45**), *N*-(*N*'-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α , α -dimetilglicina (**46**), *N*-(*N*'-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α , α -dietilglicina (**47**), *N*-(*N*'-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α , α -dipropilglicina (**48**), *N*-(*N*'-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α , α -diisobutilglicina (**49**) e *N*-(*N*'-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α , α -dibenzilglicina (**50**) foram obtidos, por reacções de acidólise parcial, a partir dos anteriores precursores, os compostos **32-37**, com TFA 1% ou 2% em acetonitrilo à temperatura ambiente. No caso dos compostos **32-34** e **37** usou-se TFA 2% em acetonitrilo, tendo-se obtido os seguintes rendimentos: 85,8%, 85,8%, 84,9% e 68,9%, respectivamente. Para estes compostos, a reacção correu durante 2-5 dias, tendo sido observado que, após esse tempo, a reacção já não evoluía, embora restasse algum composto de partida por reagir. Os compostos **35** e **36** foram inicialmente submetidos a acidólise com TFA 2%, mas observou-se que no caso de **35**, para além do produto desejado (**48**), se formava também o produto da clivagem total (**42**); no caso de **36**, nestas condições apenas se obteve o produto da clivagem total (**43**). Então, realizaram-se ambas as reacções com TFA 1%, tendo sido necessários 28-30 dias para se obterem os seguintes rendimentos: 75,4% e 70,6%, respectivamente.

No caso de **36**, ainda se tentou uma maior diluição do ácido (0,5%), mas a reacção ocorreu muito lentamente, observando-se que ao fim de 25 dias muito composto de partida restava por reagir.

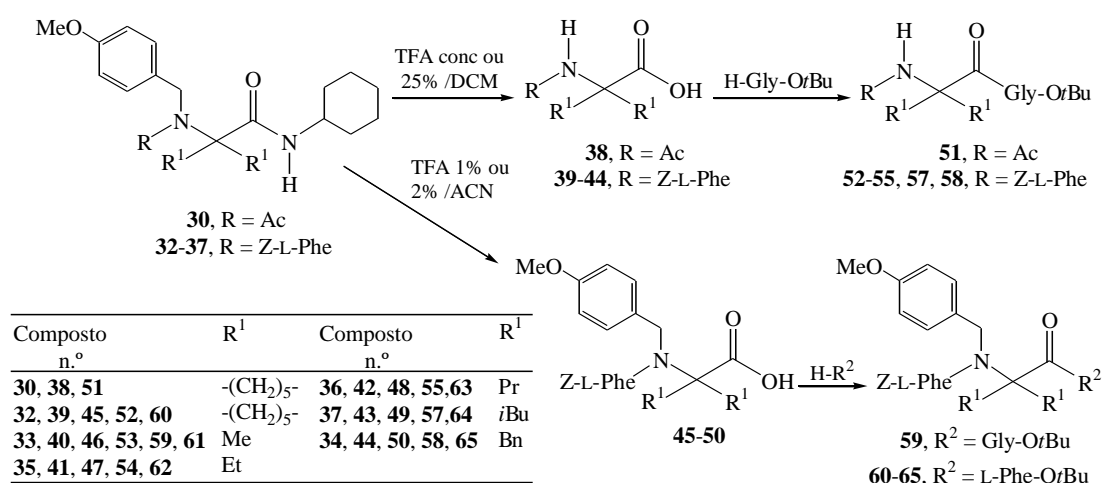


Na análise dos espectros de ¹H-NMR dos compostos **45-50**, foi possível confirmar a clivagem parcial pelo desaparecimento dos multipletos correspondentes ao anel ciclo-hexilo C-terminal, bem como do sinal do duplete correspondente ao protão do grupo NH que lhe é vizinho e a

aquisição do grupo OH, detectada pelo aparecimento de um singlete largo, no intervalo a 12,07-12,45, característico do próton ácido. A análise dos espectros de ^{13}C -NMR dos mesmos compostos permitiu constatar a ausência quer do conjunto de sinais que caracterizam o anel ciclo-hexilo e o sinal correspondente ao grupo CONH que lhe é adjacente, e o aparecimento dos sinais detectados no intervalo 173,58-175,06 ppm, que revelam a presença do grupo CO_2H , nestas moléculas. Estes aspectos estruturais permitiram confirmar que a clivagem da ligação amida C-terminal, ocorreu selectivamente com sucesso.

2.2.3 REACÇÕES DE ACOPLAMENTO PARA OBTENÇÃO DE TRIPÉPTIDOS CONTENDO UM RESÍDUO CENTRAL DUMA α,α -DIALQUILGLICINA (51-55, 57 E 58) E DUMA N,α,α -TRIALQUILGLICINA (59-65)

Aproveitando a disponibilidade de ligações adicionais, promovidas por acidólise, foi possível obter substratos péptidos ácidos com resíduos C-terminais α,α -dialquilglicina^{26,42} e estruturalmente mais adequados para se ligarem com aminoácidos. Os ácidos **38-44** foram submetidos a acoplamento com o éster *tert*-butílico da glicina e da L-fenilalanina na presença de um agente de acoplamento apropriado, reacções conducentes à formação do *N*-acetildipéptido **51** e dos tripéptidos **52-55, 57 e 58**, conforme o ilustrado no Esquema 25. Também foi sintetizada uma série análoga de tripéptidos (**59-65**) com um resíduo central de *N*, α,α -trialquilglicina, conforme se descreve a seguir.

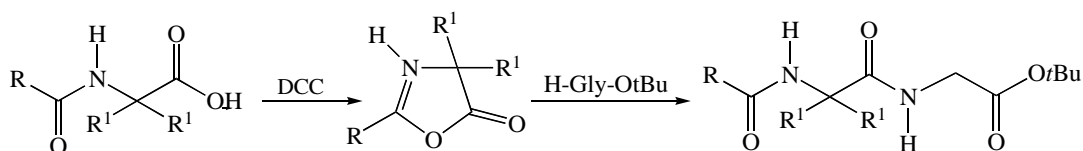


Esquema 25

Reacções de síntese dos diferentes derivados de α,α -dialquilglicinas e *N*, α,α -trialquilglicinas.

2.2.3.1 SÍNTESE DE DIPÉPTIDOS E TRIPÉPTIDOS DAS α,α -DIALQUILGLICINAS 51-55, 57 E 58

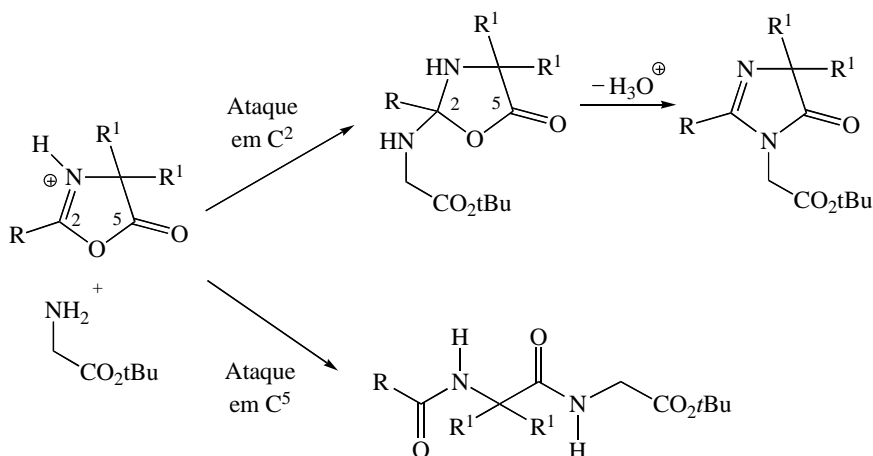
Trabalhos realizados anteriormente mostraram que o acoplamento de *N*-acil- α,α -dialquilglicinas com um aminoácido ou péptido ocorria via formação da correspondente oxazolona,²⁵ quando o acoplamento era promovido por DCC (Esquema 26).



Esquema 26

Acoplamento de α,α -dialquilglicinas com H-Gly-OtBu, via oxazolona.

Contudo, no presente trabalho, a aplicação deste método de síntese não foi eficiente para a obtenção dos dipéptidos e tripéptidos derivados de α,α -dialquilglicinas, visto que se formava a correspondente imidazolona em grandes proporções. Recentemente Maia e seus colaboradores,⁶⁵ detectaram que a formação da imidazolona resultava do ataque competitivo ao átomo de carbono C² do intermediário oxazolônio, menos impedido do que C⁵ e também mais electrófilo em virtude da carga positiva no átomo de azoto, seguido de rearranjo estrutural com perda de uma molécula de água (Esquema 27).



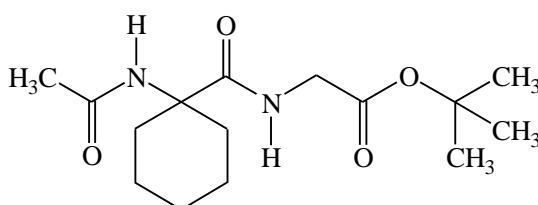
Esquema 27

Representação esquemática dos produtos do ataque nucleofílico competitivo ao sal de oxazolônio.

O *N*-hidroxi-benzotriazole é correntemente usado em síntese peptídica para, em acoplamentos promovidos por carbodiimida, evitar ou minimizar a ocorrência de racemização, que acontece frequentemente em virtude da formação de oxazolona. Assim, o acoplamento dos compostos **38-44** com o éster *tert*-butílico da glicina foi promovido com sucesso pelo uso de DCC/HOBt, originando os correspondentes derivados **52-55**, **57** e **58**, conforme se descreve a seguir.

2.2.3.1.1 SÍNTESE DO DIPÉPTIDO **51**

Inicialmente tentou-se obter o composto **51** a partir de **38** por acção de DCC, mas o composto pretendido formou-se com muito baixo rendimento. Posteriormente, a reacção foi realizada na presença de DCC/HOBt, conduzindo à formação do respectivo dipéptido, o éster *tert*-butílico da 1-(*N*-acetilamino)-ciclo-hexilcarbonilglicina (**51**), com um rendimento de 55,1%. Este rendimento modesto deveu-se, por um lado, à ocorrência da reacção secundária com formação de imidazolona (11,0%) e, por outro, à dificuldade em separar o produto principal do secundário por se comportarem de forma muito semelhante.



51

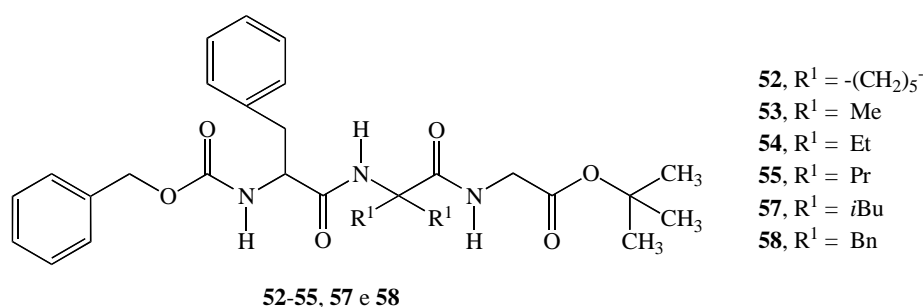
A análise do espectro de $^1\text{H-NMR}$ do composto **51** permitiu detectar desvios químicos consistentes com a presença de um novo resíduo de aminoácido (Gly) na forma de éster na sua estrutura, e o desaparecimento do sinal do próton do grupo OH. A presença deste resíduo foi revelada pelos seguintes dados:

- Um singlete a 1,44 ppm atribuído aos prótons dos três grupos CH_3 equivalentes, do grupo *tert*-butílico.
- Um grupo metileno, sugerido pela existência de um duplete a 3,88 ppm ($J = 5,1$ Hz), ligado ao átomo de azoto da amida.
- Um grupo amida evidenciado pela presença de um tripleto largo a 7,31 típico do próton de NH.

O espectro de ^{13}C -NMR de **51**, permitiu confirmar a estrutura proposta, pela ausência do grupo CO_2H e o aparecimento de sinais a 27,99 ppm, atribuídos aos grupos metilo ligados ao átomo de carbono quaternário do grupo *tert*-butílico, a 42,18 ppm, correspondente à ressonância do átomo de carbono do grupo CH_2 , a 81,93 ppm referente ao átomo de carbono quaternário do grupo *tert*-butilo, e a 169,06 ppm, devido a átomo de carbono carbonílico do grupo éster; este conjunto de sinais é consistente com a presença do grupo Gly-*Or*Bu na molécula, mostrando que ocorreu o acoplamento previsto.

2.2.3.1.2 SÍNTESE DOS TRIPÉPTIDOS **52-55**, **57** E **58**

Estas sínteses foram ensaiadas preliminarmente com o composto **42**, apenas por existir em maior quantidade, tendo a reacção sido realizada com H-Gly-*Or*Bu na presença de DCC. Desta reacção resultou uma mistura do tripéptido **55** e com a correspondente imidazolona **56**, que também foi caracterizada, como se descreve mais adiante. Após algumas tentativas falhadas para melhorar este resultado, este método foi abandonado e o acoplamento dos compostos **39-44** foi efectuado com DCC/HOBt, donde se obtiveram os correspondentes tripéptidos, éster *tert*-butílico da 1-[*N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilamino)]-ciclohexilcarbonilglicina (**52**), éster *tert*-butílico da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dimetilglicilglicina (**53**), éster *tert*-butílico da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dietilglicilglicina (**54**), éster *tert*-butílico da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dipropilglicilglicina (**55**), éster *tert*-butílico da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -diisobutilglicilglicina (**57**) e éster *tert*-butílico da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dibenzilglicilglicina (**58**), com rendimentos de 91,9%, 88,8%, 80,8%, 79,0%, 67,4% e 58,3%, respectivamente.



A presença de HOBt no meio reaccional de acoplamento dos compostos **39-44** contribuiu para minimizar a formação de imidazolona. Contudo, nalgumas destas reacções foram facilmente detectados vestígios deste composto secundário cuja estrutura, após separação por cromatografia em coluna, pôde ser confirmada a partir dos respectivos espectros de $^1\text{H-NMR}$ em comparação com os dos produtos principais da reacção.

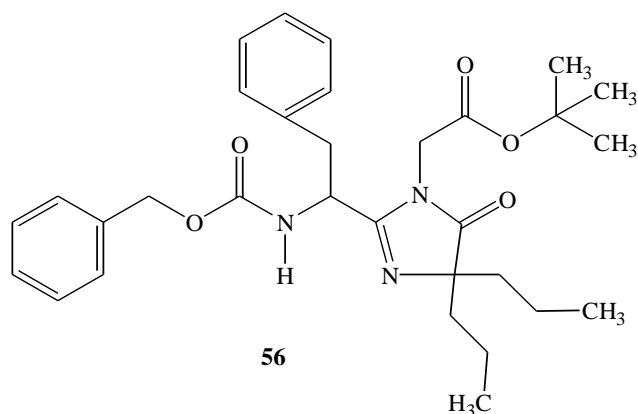
Na análise dos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos **52-55**, **57** e **58**, foi possível detectar os desvios químicos que confirmam a presença de um resíduo de glicina na forma de éster e o desaparecimento, esperado, do sinal do protão do grupo OH. Nestes compostos, a presença do grupo Gly-*Ot*Bu foi constatada pelos dados espectroscópicos que estão descritos na Tabela 34.

Na análise comparativa dos espectros de $^1\text{H-NMR}$ dos compostos **55** e **56**, foi possível constatar o desvio químico relativo aos protões do grupo CH_2NH do composto **55**. No espectro de **55**, um duplete a 3,90 ppm e um tripleto largo a 6,36 ppm foram atribuídos aos protões do grupo CH_2 e ao do grupo NH, respectivamente; no espectro de **56** foram observados dois dupletos a 3,99 ppm e 4,20 ppm que foram tentativamente atribuídos aos protões do grupo CH_2 da glicina (Tabela 34).

Tabela 34: Dados espectroscópicos de $^1\text{H-NMR}$ (em ppm; J em Hz), referentes ao grupo Gly-*Ot*Bu dos compostos **52-58**.

Composto n.º	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_2NH	CH_2NH
52	1,45 s	3,83 t ($J = 5,3$)	7,09 br t ($J = 5,1$)
53	1,45 s	3,84 t ($J = 4,5$)	6,83 br t ($J = 6,6$)
54	1,47 s	3,92 d ($J = 5,4$)	6,39 br t ($J = 4,2$)
55	1,47 s	3,90 d ($J = 5,1$)	6,36 br t ($J = 6,9$)
57	1,49 s	3,92 d ($J = 4,8$)	6,23 br t ($J = 4,5$)
58	1,51 s	3,87 d ($J = 4,8$)	6,57 br t ($J = 5,4$)
Composto n.º	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_2N	
56	1,47 s	3,99 e 4,20 d ($J = 18,0$ e $J = 18,3$)	

No espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ dos compostos **52-55**, **57,58**, foi confirmado o desaparecimento do grupo CO_2H e o surgimento dos sinais dos desvios químicos que evidenciam a presença dos grupos Gly-*Ot*Bu na molécula, (Tabela 35), mostrando que ocorreu o acoplamento previsto.



Para além dos resultados espectroscópicos de ^{13}C -NMR apresentados na Tabela 35, no espectro do composto **56** também foi confirmado o aparecimento dos sinais detectados a 74,23 ppm, a 162,52 ppm e a 184,65 ppm, que foram atribuídos aos átomos de carbono C^4 , C^2 e C^5 , respectivamente, do anel imidazole.

Tabela 35: Dados dos espectros de ^{13}C -NMR (em ppm) referentes ao grupo Gly-*Ot*Bu dos compostos **52-58**.

Composto n.º	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_2NH	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
52	28,00	42,06	81,78	169,00
53	27,97	42,13	81,94	168,83
54	27,96	42,13	82,38	168,69
55	27,97	42,20	82,42	168,63
57	27,98	42,17	82,78	168,57
58	27,99	42,28	82,37	168,45
Composto n.º	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_2N	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
56	27,94	41,78	83,04	169,95

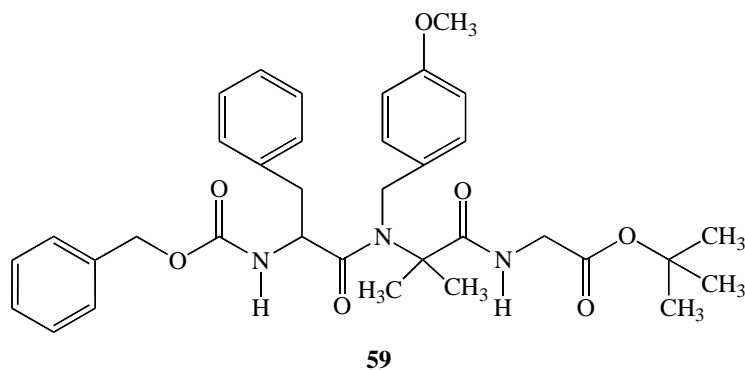
2.2.3.2 SÍNTESE DE TRIPÉPTIDOS DE *N*, α , α -TRIALQUILGLICINAS (**59-65**)

Não se tem notícia de que alguma vez tivessem sido sintetizados péptidos opticamente puros com um resíduo duma *N*, α , α -trialquilglicina tão volumosa quanto aquelas que têm vindo a ser aqui referidas, seguido dum resíduo dum aminoácido quiral. Com efeito, por um lado a *N*-alquilação selectiva dum péptido não é por natureza viável e, por outro, a sua síntese por meio duma reacção de Ugi-Passerini conduziria a inevitável racemização, conforme foi atrás exposto. Deste modo, era objectivo do presente trabalho investigar a possibilidade de se obterem tripéptidos de várias *N*, α , α -trialquilglicinas, com grupos alquila de volume variável desde metilo até benzilo, em que este aminoácido figurasse entre duas fenilalaninas. Naturalmente, uma vez que nesta fase do trabalho já tinham sido obtidos vários ácidos dipeptídicos contendo um resíduo de fenilalanina seguido dum resíduo duma *N*, α , α -trialquil-

glicina, restaria procurar condições experimentais para obter o acoplamento final. É o que se descreve a seguir.

2.2.3.2.1 SÍNTESE DE TRIPÉPTIDOS POR ACOPLAMENTO COM H-GLY-*Ot*Bu USANDO DCC/HOBt

Inicialmente, para se obter o éster *terc*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicilglicina (**59**) foi realizada a reacção de acoplamento do composto **46**, com H-Gly-*Ot*Bu na presença DCC/HOBt, que conduziu à formação do correspondentes tripéptido, com um rendimento de 48,6%. Não se pode deixar de notar que o rendimento global nesta síntese, calculado a partir de dietilcetona, foi de 40%. Porém, este é um dos casos em que o composto pretendido poderia ter sido preparado directamente por uma reacção de Ugi-Passerini, com um rendimento provavelmente mais de duas vezes superior e considerável economia de tempo, desde que para tanto se utilizasse o isonitrilo que se obtém a partir do éster *terc*-butilo da *N*-formilglicina e está descrito.²⁵ No entanto, o objectivo desta preparação foi testar possíveis métodos de acoplamento antes de se enveredar pela síntese com substratos quirais.



Após purificação, a estrutura do composto **59** foi confirmada pela análise dos respectivos espectros de ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HMQC e por análise elementar. O espectro de ¹H-NMR apresenta os sinais característicos da presença do grupo Gly-*Ot*Bu, como se segue: um singlete com desvio químico a 1,46 ppm, correspondente aos protões dos três grupos CH₃ do grupo *terc*-butílico, um quarteto de dupletos a 3,93 ppm ($J = 4,8, 18,5$ Hz), devido ao grupo metileno ligado ao átomo de azoto e, finalmente, um tripleto largo a 7,31 ppm ($J = 3,9$ Hz)

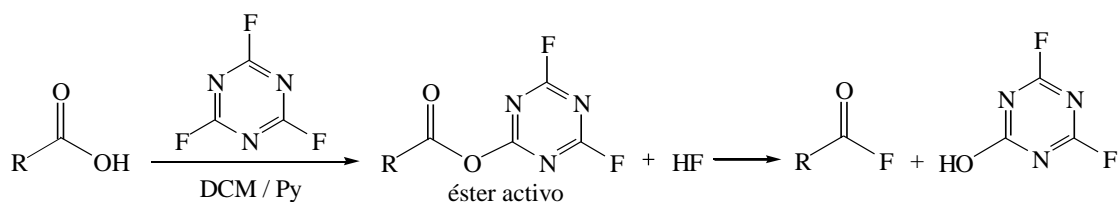
típico do próton da amida. Também, foi detectado o desaparecimento do sinal do próton do grupo OH, o que indica que ocorreu o acoplamento previsto.

A análise do espectro de ^{13}C -NMR de **59** permitiu confirmar tanto a ausência do grupo CO_2H como a presença do grupo Gly-*Or*Bu, esta revelada pelo aparecimento de sinais a 27,99 ppm, 42,18 ppm, 81,93 ppm e 169,06 ppm, que foram atribuídos aos átomos de carbono dos grupos metilo do éster *terc*-butílico, ao átomo de carbono do grupo CH_2NH , ao átomo quaternário do grupo *terc*-butilo e ao átomo de carbono do grupo carbonilo, respectivamente.

O acoplamento do composto **47** com H-Gly-*Or*Bu nas condições descritas acima para **46**, isto é, na presença de DCC/HOBt, não foi bem sucedido, originando uma mistura complexa donde não foi possível separar o composto pretendido.

2.2.3.2.2 TENTATIVA DE SÍNTESE DE FLUORETOS DE ACILO

Em face da dificuldade acima referida, tentou-se a estratégia de acoplamento via fluoreto de acilo, que geralmente é utilizada na síntese de péptidos que incluem aminoácidos estereoquimicamente impedidos,^{49,66,67} tais como o Aib ou aminoácidos *N*-alquilados. Assim, foram realizadas várias tentativas para preparar os fluoretos de **46** e **47**, utilizando fluoreto de cianurilo na presença de piridina, de acordo com as técnicas gerais descritas na literatura^{56,57,68,69} (Esquema 28).



Esquema 28

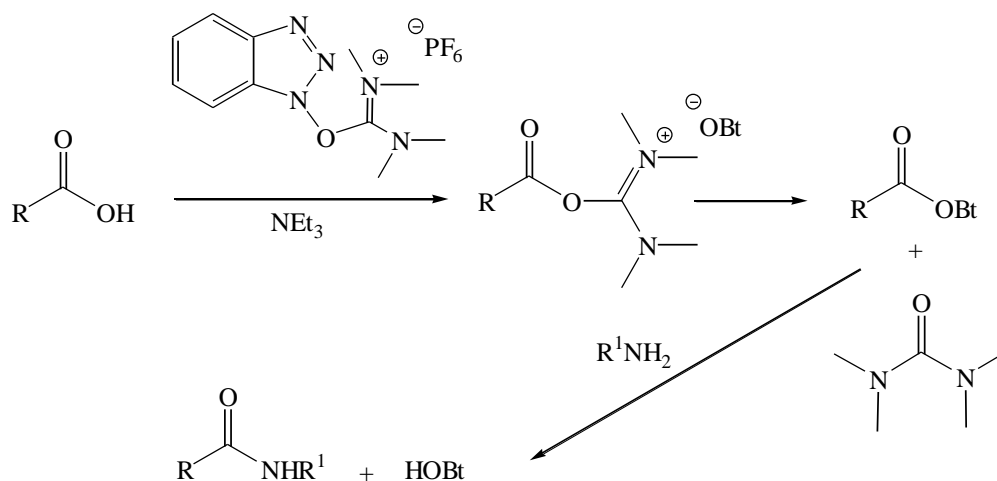
Formação do fluoreto de acilo usando fluoreto de cianurilo¹⁴

Inicialmente, na preparação do fluoreto de **46** efectuou-se a reacção nas condições experimentais descritas na literatura,⁶⁸ mas a reacção não ocorreu, tendo sido recuperado o composto de partida. Foi realizada uma segunda tentativa utilizando uma maior concentração de fluoreto e uma ligeira alteração da temperatura da reacção,^{56,57} mas a reacção voltou a não

ocorrer, recuperando-se de novo o composto de partida. Ainda por este método, tentou-se realizar a reacção primeiro à temperatura ambiente e depois sob refluxo, mas em nenhum caso se obteve o composto desejado. Uma última tentativa de preparação do fluoreto a partir do composto **47** foi realizada sob refluxo,⁶⁹ e também não se formou o fluoreto desejado. Então, este método para a síntese dos tripéptidos via fluoretos de acilo foi abandonado.

2.2.3.2.3 SÍNTESE DE TRIPÉPTIDOS POR ACOPLAMENTO COM H-PHE-OBt USANDO HBTU

Decidiu-se então enveredar por um outro método descrito como sendo eficiente para a síntese de péptidos com α -aminoácidos estereoquimicamente impedidos,⁶⁶ em que é utilizado hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio (HBTU) como agente de acoplamento. Depois de uma primeira tentativa com sucesso prosseguiu-se directamente com a síntese dos compostos **60-65** a partir de H-L-Phe-OBt e dos seus precursores **45-50** (Esquema 29).



Esquema 29

Processo de acoplamento “one pot” usando HBTU.

As reacções foram realizada, através do processo de acoplamento “one-pot”, numa mistura de uma solução de cada dipéptido **45-50** e do cloridrato do éster *tert*-butílico da fenilalanina com HBTU, na presença de uma base terciária, a trietilamina,⁷⁰ conduzindo à formação dos seguintes tripéptidos: éster *tert*-butílico da 1-[*N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)-amino]-ciclo-hexilcarbonil-L-fenilalanina (**60**), éster *tert*-butílico da *N*-(*N'*-

benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicil-L-fenilalanina (**61**), éster *tert*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dietilglicil-L-fenilalanina (**62**), éster *tert*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dipropilglicil-L-fenilalanina (**63**), éster *tert*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -diisobutilglicil-L-fenilalanina (**64**) e éster *tert*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dibenzilglicil-L-fenilalanina (**65**), com os rendimentos de 34,1%, 92,7%, 94,8%, 92,9%, 70,7% e 38,6% respectivamente.

Os tripéptidos **60** e **65** foram obtidos com baixos rendimentos, visto que, dos produtos de cada uma das respectivas reacções foram separados dois compostos cujo espectros de próton eram muito semelhantes, diferindo-se apenas na forma do sinal de um grupo CH₂ e na posição dos grupos NH. Nestes casos, optou-se por comparar os espectros destes dois pares de compostos com os dos restantes tripéptidos (**61-64**), tendo-se seleccionado de cada par aquele composto cujos desvios químicos dos seus grupos NH se assemelhavam aos dos compostos usados para comparação. Por razões de indisponibilidade de tempo, tal como vinculado ao horizonte académico estabelecido para realizar o trabalho experimental, apenas a impureza que acompanhou o composto **60** foi submetida a análise elementar, donde infelizmente não foi possível obter mais informação estrutural.

As estruturas destes tripéptidos foram confirmadas pela análise dos respectivos espectros de ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HMQC e por análise elementar. Os espectros de ¹H-NMR dos compostos **60-65** apresentam os sinais característicos da presença do grupo Phe-*Ot*Bu nas suas moléculas e a ausência dos sinais dos prótons do grupo OH, conforme está descrito na Tabela 36, o que confirma o acoplamento previsto. Os espectros de ¹H-NMR dos compostos **61-64**, apresentavam duplicação dos sinais de próton, que desapareceram por aquecimento a 70 °C. Também os espectros de ¹³C-NMR foram realizados a 70 °C, embora os sinais de alguns átomos de carbono preservassem a duplicação. Este comportamento denuncia impedimentos rotacionais associados com o volume das cadeias laterais dos resíduos das *N,\alpha,\alpha*-trialquilglicinas, impedimento este que aparentemente é menos acentuado quando estas cadeias se juntam num anel, como é o caso do composto **60**, onde os grupos CH₂ estão impedidos de rodar. Porém, esta explicação não confere com o caso do composto **65**, onde o impedimento estereoquímico deveria ser o mais acentuado.

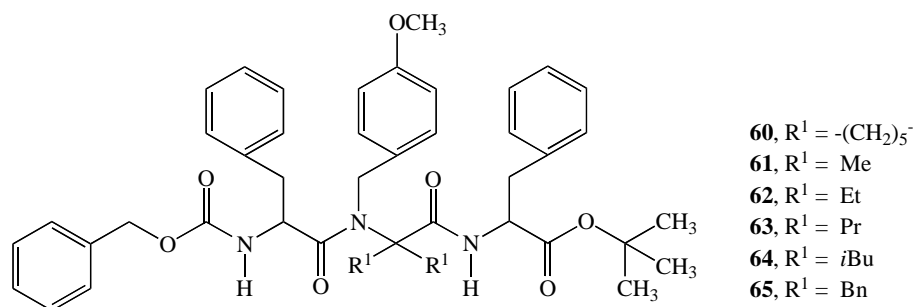


Tabela 36: Dados dos espectros de ¹H-NMR (em ppm; *J* em Hz), relevantes que confirmam a presença do grupo Phe-*O**t*Bu na estrutura dos compostos **60-65**.

Composto n.º	C(CH ₃) ₃	CHCH ₂ Ph	CONH
60	1,27 s	2,84-3,20 (m) CH ₂ , 4,45 (quint, <i>J</i> = 7,2) CH, 7,13-7,32 (m) C ₆ H ₅	7,01 d (<i>J</i> = 7,5)
61*	1,28 s	2,83-3,05 (m) CH ₂ , 4,40-4,51 (m) CH, 7,11-7,31 (m) C ₆ H ₅	6,99-7,95 m
62*	1,30 d (<i>J</i> = 9,0)	2,87-3,10 (m) CH ₂ , 4,40-4,64 (m) CH, 7,06-7,36 (m) C ₆ H ₅	6,58 dd (<i>J</i> = 7,5, 13,5)
63*	1,31 d (<i>J</i> = 10,5)	2,86-3,04 (m) CH ₂ , 4,38-4,63 (m) CH, 7,04-7,35 (m) C ₆ H ₅	6,58 dd (<i>J</i> = 7,7, 16,1)
64*	1,29 d (<i>J</i> = 12,3)	2,86-3,07 (m) CH ₂ , 4,37-4,72 (m) CH, 7,04-7,34 (m) C ₆ H ₅	6,68 dd (<i>J</i> = 7,8, 18,0)
65	1,23 s	2,98-3,35 (m) CH ₂ , 4,65 (td, <i>J</i> = 3,9, 11,5) CH, 7,04-7,45 (m) C ₆ H ₅	5,94 d (<i>J</i> = 9,0)

* Os espectros destes compostos foram efectuados à temperatura de 70 °C.

A análise dos espectros de ¹³C-NMR, destes compostos confirma o desaparecimento dos sinais característicos dos grupos CO₂H. Por outro lado, a presença dos grupos Phe-*O**t*Bu foi constatada pelo aparecimento (i) dos sinais do grupo ester *terc*-butílico, detectados no intervalo 27,16-27,84 ppm, atribuído aos grupos CH₃, e no intervalo 80,21-81,91 ppm correspondentes ao átomo de carbono quaternário deste grupo, (ii) dos sinais no intervalo 169,44-170,55 ppm devido ao C=O e (iii) do conjunto de sinais que revelam a presença do grupo CHCH₂Ph e surgiram nos intervalos 37,38-38,93 ppm e 53,45-54,52 ppm e foram atribuídos aos átomos de carbono dos grupos CH₂ e CH, respectivamente, e nos intervalos 126,02-126,57 ppm, 127,54-128,13 ppm e 128,60-128,13 ppm e a 137,96 ppm e foram atribuídos a C⁴, C³/C⁵, C²/C⁶ e C¹, respectivamente. Estes resultados são consistentes com a presença deste resíduo nas moléculas resultantes do acoplamento.

2.2.4 SÍNTESE DE PENTAPÉPTIDOS DE α, α -DIALQUILGLICINAS

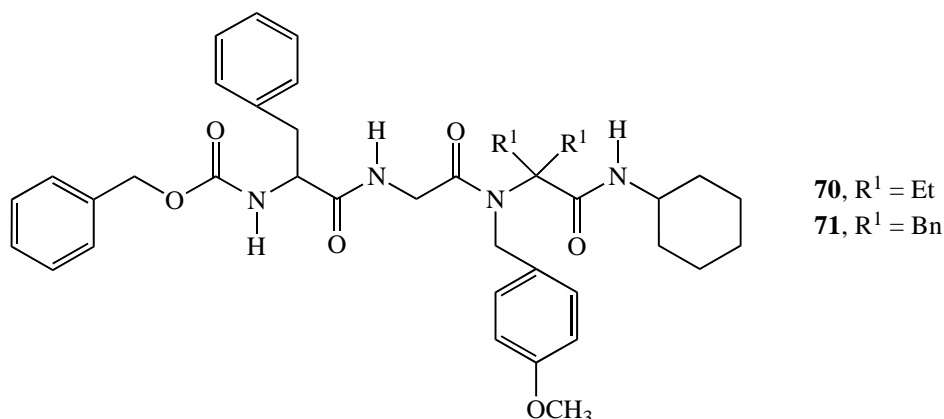
Após terem sido preparados vários tripéptidos contendo um resíduo central de uma α, α -dialquilglicina, iniciou-se a preparação de pentapéptidos contendo igualmente um resíduo central dum destes aminoácidos. Escolheu-se as sequências L-Phe-Gly à esquerda e à direita deste resíduo.

2.2.4.1 PREPARAÇÃO DE DIPÉPTIDOS DE FENILALANINA E DE GLICINA (67 E 68)

O dipéptido Z-L-Phe-Gly-OH (**67**), destinado a ser utilizado em reacções de Ugi-Passeirini para obtenção de tripéptidos, e o péptido H-L-Phe-Gly-O*t*Bu (**69**), destinado a ser acoplado com aqueles tripéptidos após terem sido submetidos a acidólise, foram por nós preparados, embora possam ser obtidos comercialmente. As suas sínteses foram realizadas por acoplamento de Z-L-Phe-OH com H-Gly-OMe e de Fmoc-L-Phe-OH com H-Gly-O*t*Bu, respectivamente, para darem Z-L-Phe-Gly-OMe (**66**) e Fmoc-L-Phe-Gly-O*t*Bu (**68**) com os rendimentos de 72,5% e 72,7%, respectivamente. A seguir foram removidos os grupos protectores OMe e Fmoc,⁷⁴ conduzindo aos dipéptidos pretendidos **67** e éster **69** com os rendimentos de 89,9% e 96,6 %, respectivamente.

2.2.4.2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS 70 E 71 POR REACÇÕES DE UGI-PASSERINI

Os compostos *N*-(*N*'-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α, α -dietilglicil-*N*'-ciclo-hexilamida (**70**) e *N*-(*N*'-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α, α -dibenzilglicil-*N*'-ciclo-hexilamida (**71**) foram sintetizados pela reacção de Ugi-Passerini numa reacção “one-pot”, sob condições já descritas, utilizando 4-metoxibenzilamina, dietilcetona ou dibenzilcetona, *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicina (**67**) como componente ácido e ciclo-hexilisonitrilo, com os rendimentos de 90,2% e 16,1%, respectivamente. Devido ao baixo rendimento do composto **71**, a sua síntese foi repetida a partir da respectiva base de Schiff, tendo sido obtido com o rendimento satisfatório de 53,7%.



A estrutura dos compostos **70** e **71**, foi confirmada pela análise dos respectivos espectros de ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HMQC e por análise elementar. O espectro de ¹H-NMR apresenta os sinais característicos da presença do esqueleto comum [*N*-(*N*'-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil)-*N*-(4-metoxibenzil)-*N*'-ciclo-hexilamida] e da componente variável (α,α -dialquilglicilo) das respectivas moléculas. Na Tabela 37 são apresentados os dados espectroscópicos de ¹H-NMR, relevantes que permitiram confirmar a presença do esqueleto residual comum, nestas moléculas.

Tabela 37: Dados espectroscópicos de ¹H-NMR (em ppm; *J* em Hz), referentes ao esqueleto comum dos compostos **70** e **71**.

Composto n.º	<i>N</i> -(<i>N</i> '-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicilo)	<i>N</i> -(4-metoxibenzilo)	<i>N</i> '-ciclo-hexilamida
70	2,68 (dd, <i>J</i> = 11,4, 13,5), 3,01 (dd, <i>J</i> = 3,3, 13,8) Phe-CH ₂ ; 3,78-3,98 (m) Gly-CH ₂ ; 4,22-4,35 (m) Phe-CH; 4,90 (d, <i>J</i> = 1,5) Z-CH ₂ ; 7,12-7,36 (m) Phe-C ₆ H ₅ +Z-C ₆ H ₅ ; 7,51 (d, <i>J</i> = 9,0) Phe-NH; 8,06 (t, <i>J</i> = 4,8) Gly-NH	3,74 (s) OCH ₃ ; 4,60 (s) NCH ₂ ; 6,92 (d, <i>J</i> = 8,7) Ph-H ³ /H ⁵ ; 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4) Ph-H ² /H ⁶	1,00-1,34 (m), 1,48-1,78 (m), 3,48-3,66 (m) C ₆ H ₁₁ ; 6,54 (d, <i>J</i> = 7,8) CONH
71	3,05-3,18 (m) Phe-CH ₂ ; 3,86-4,03 (m) Gly-CH ₂ ; 4,52 (q, <i>J</i> = 6,9) Phe-CH; 5,01-5,15 (m) Z-CH ₂ ; 5,34 (d, <i>J</i> = 7,8) Phe-NH; 6,79 (t, <i>J</i> = 5,4) Gly-NH; 7,18 (br d, <i>J</i> = 6,6) Phe-H ² /H ⁶ ; 7,20-7,43 (m) Phe- Phe-H ³ /H ⁴ /H ⁵ + Z-C ₆ H ₅	3,78 (s) OCH ₃ ; 3,59 (s) NCH ₂ ; 6,88 (d, <i>J</i> = 9,0) Ph-H ³ /H ⁵ ; 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4) Ph-H ² /H ⁶	0,76-0,98 (m); 0,99-1,44 (m); 1,58-1,76 (m), 1,88-1,99 (m), 3,44-3,62 (m) C ₆ H ₁₁ ; 5,01-5,15 (m) CONH

A análise do espectro de ¹H-NMR dos compostos **70** e **71** mostrou o seguinte:

- Para o composto **70**, a presença da componente α,α -dietilglicilo foi evidenciada pelo aparecimento de um tripleto a 0,72 ppm (*J* = 7,2 Hz) devido aos dois grupos metilo e dos multipletos a 1,48-1,78 ppm e 1,98-2,16 ppm correspondentes aos prótons dos dois grupos metileno ligados ao átomo de C^α.

- Para o composto **71**, foi possível constatar a presença do grupo α,α -dibenzilglicilo pelo aparecimento de dois dupletos a 2,99 ppm ($J = 12,3$ Hz) e 3,37 ppm ($J = 11,7$ Hz), que foram atribuídos aos prótons dos dois grupos metileno ligados a C^α e de um multiplete a 7,20-7,43 ppm correspondente aos prótons aromáticos dos dois grupos fenilo.

Os dados espectroscópicos observados no espectro de ^{13}C -NMR, permitiram confirmar as estruturas de **70** e **71**, e são apresentados na Tabela 38 os dados referentes ao esqueleto comum, nestes compostos.

O espectro de ^{13}C -NMR dos compostos **70** e **71** mostrou o seguinte:

- Para o composto **70**, a presença do grupo α,α -dietilglicilo foi constatada pelo aparecimento de sinais a 8,09 ppm, a 23,34 ppm e a 68,57, que foram atribuídos ao átomo de carbono dos grupos CH_3 , dos grupos CH_2 e de C^α .
- No composto **71**, a presença do grupo α,α -dibenzilglicilo foi revelada pelo desvio químico dos sinais a 35,84 ppm correspondentes ao dois grupos metileno ligados a C^α , dos sinais a 69,68 ppm atribuído a C^α e pelo conjunto de sinais a 127,31 ppm dos átomos C^4 , a 128,45 ppm, 128,51 ppm e 128,57 ppm dos átomos C^3 e C^5 , a 130,75 ppm dos átomos C^2 e C^6 e a 135,07 ppm dos átomos C^1 dos dois grupos fenilo.

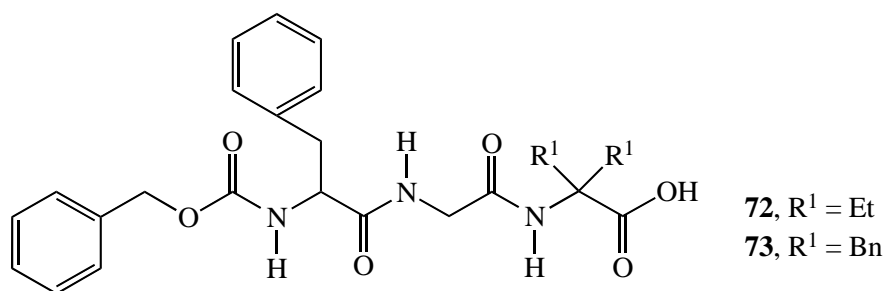
Tabela 38: Dados espectroscópicos de ^{13}C -NMR (em ppm) referentes ao esqueleto comum dos compostos **70** e **71**.

Composto n.º	<i>N</i> -(<i>N</i> '-benziloxycarbonil-L-fenilalanilglicilo)	<i>N</i> -(4-metoxibenzilo)	<i>N</i> '-ciclo-hexilamida
70	37,42 Phe- CH_2 ; 41,75 Gly- CH_2 ; 56,06 Phe- CH ; 65,15 Z- CH_2 ; 126,17 Phe- C^4 ; 127,31, 127,36 Z- C^2/C^6 ; 127,60 Z- C^4 ; 128,00, 128,26 Phe- C^3/C^5 +Z- C^3/C^5 ; 129,16 Phe- C^2/C^6 ; 136,98 Z- C^1 ; 138,22 Phe- C^1 ; 155,78 Z-CO; 168,72 Gly-CO; 171,52, 171,58 Phe-CO	46,46 NCH_2 ; 55,02 OCH_3 ; 113,89 Ph- C^3/C^5 ; 127,31, 127,36 Ph- C^2/C^6 ; 131,61 Ph- C^1 ; 158,08 Ph- C^4	24,84 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}^5$, 25,27 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$, 32,28 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}^6$, 48,00 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$; 171,52, 171,58 CONH
71	38,80 Phe- CH_2 ; 42,42 Gly- CH_2 ; 55,96 Phe- CH ; 66,90 Z- CH_2 ; 126,95 Phe- C^4 ; 127,94 Z- C^2/C^6 ; 128,05 Z- C^4 ; 128,45, 128,51, 128,57 Phe- C^3/C^5 +Z- C^3/C^5 ; 129,25 Phe- C^2/C^6 ; 136,18 Z- C^1 ; 136,26 Phe- C^1 ; 155,69 Z-CO; 169,41 Gly-CO; 170,51 Phe-CO	46,59 NCH_2 ; 55,19 OCH_3 ; 114,25 Ph- C^3/C^5 ; 126,84 Ph- C^2/C^6 ; 129,60 Ph- C^1 ; 158,64 Ph- C^4	24,81, 24,90 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^3/\text{C}^5$, 25,49 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^4$, 32,55, 33,90 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^2/\text{C}^6$, 48,30 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}^1$; 170,51 CONH

2.2.4.3 ACIDÓLISE TOTAL DOS TRIPÉPTIDOS **70** E **71**

O tripéptido **70** foi submetido a acidólise total com TFA 25% em diclorometano, sob refluxo, dando origem à correspondente *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dietilglicina (**72**), com um rendimento de 83,8%.

Porém, nas condições anteriores de clivagem (TFA 25%/DCM), o tripéptido **71** não reagiu satisfatoriamente, ficando parte do composto inicial por reagir. Posteriormente, a reacção foi realizada com TFA 50% em diclorometano, sob refluxo durante 60 minutos, com total consumo do composto de partida; obteve-se assim, a *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dibenzilglicina (**73**) com um rendimento de 50,0%. Este mais baixo rendimento deve-se à ocorrência de reacções secundárias, como por exemplo, remoção do grupo benziloxicarbonilo.

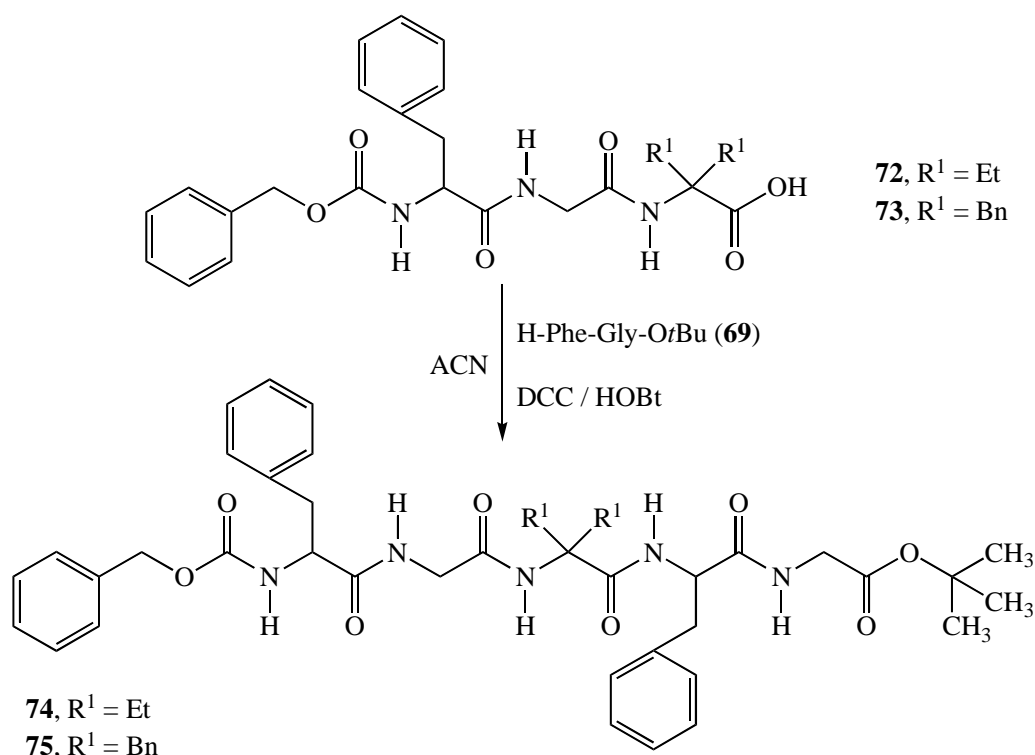


A estrutura dos compostos **72** e **73** foi confirmada por comparação com as estruturas dos seus precursores **70** e **71**. Nos espectros de ¹H-NMR de **72** e **73**, foi constatado o desaparecimento dos sinais dos desvios químicos dos prótons que caracterizam o grupo *N*'-ciclo-hexilamida, assim como o conjunto de sinais característicos do grupo 4-metoxibenzilo. A presença do grupo amina livre foi evidenciada pelos sinais detectados a 7,42 ppm e a 6,57 ppm de **72** e **73**, respectivamente.

A análise dos espectros de ¹³C-NMR de **72** e **73** confirma a ausência do conjunto de sinais que caracterizava o grupo *N*'-ciclo-hexilamida, bem como o conjunto de sinais que revelavam a presença do grupo 4-metoxibenzilo, mostrou a presença de novos sinais a 174,59 ppm e 175,45 ppm para **72** e **73**, respectivamente, que revelam a presença do grupo CO₂H. Estes dados espectroscópicos e a análise elementar permitiram confirmar que ocorreram as clivagens desejadas.

2.2.4.3 REACÇÕES DE ACOPLAMENTO DOS TRIPÉPTIDOS **72** E **73** COM H-PHE-GLY-*Ot*BU (**69**) PARA OBTENÇÃO DE Z-PHE-GLY-DEG-PHE-GLY-*Ot*BU (**74**) E Z-PHE-GLY-DB_nG-PHE-GLY-*Ot*BU (**75**)

Os ésteres *terc*-butílicos da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dietilglicil-L-fenilalanilglicina (**74**) da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dibenzilglicil-L-fenilalanilglicina (**75**) foram obtidos por acoplamento de **72** e **73** com o éster *terc*-butílico da L-fenilalanilglicina (**69**), na presença de DCC/HOBt (Esquema 30).



Esquema 30

Reacção de acoplamento dos tripéptidos **72** e **73** com H-Phe-Gly-*Ot*Bu promovido por DCC/HOBt, com formação dos correspondentes pentapéptidos **74** e **75**.

A reacção de acoplamento de **72** com H-Phe-Gly-*Ot*Bu (**69**) foi realizada sob refluxo e conduziu à formação do pentapéptido esperado, o éster *terc*-butílico de *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dietilglicil-L-fenilalanilglicina (**74**) com 74,2% de rendimento. Porém, a reacção de acoplamento de **73** nas mesmas condições resultou na formação do composto desejado, o éster *terc*-butílico da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dibenzilglicil-L-fenilalanilglicina (**75**) com um rendimento de apenas 25,7% em resultado da formação maioritária da correspondente imidazolona (42,6%). Em face desta dificuldade, realizaram-se algumas tentativas para melhorar o rendimento, recorrendo-se ao uso de HBTU em presença

de uma base terciária; contudo, formou-se mais uma vez uma mistura contendo o pentapéptido desejado juntamente com outros compostos não identificados, pelo que este método foi abandonado.

A estrutura destes compostos, foi confirmada por análise dos respectivos espectros de $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HMBC, HMQC e por análise elementar. Os espectros de $^1\text{H-NMR}$ de **74** e **75**, apresentam os sinais dos desvios químicos que são consistentes com a presença da sequência Phe-Gly-*Ot*Bu nas respectivas moléculas, confirmada pelos seguintes aspectos estruturais:

- ❖ A presença de fenilalanina foi constatada pelo conjunto de sinais que surgiram no intervalo 2,57-3,08 ppm, correspondente ao grupo CH_2 , no intervalo 4,47-4,67 ppm, devido ao grupo CH , no intervalo 7,05-7,35 ppm, correspondente aos prótons aromáticos do grupo fenilo e no intervalo 7,94-8,61 ppm correspondente ao próton do grupo NH .
- ❖ A presença de glicina foi evidenciada pelos sinais que apareceram como multipletos no intervalo 3,27-3,84 ppm resultante do grupo metileno e pelos sinais no intervalo 8,25-8,38 ppm (*t* e *td*, $J_{74} = 7,5 \text{ Hz}$ e $J_{75} = 6,0, 12,0 \text{ Hz}$) correspondentes ao próton de NH .
- ❖ O grupo *Ot*Bu foi revelado pela existência de um singlete no intervalo 1,37-1,39 ppm devido aos prótons dos três grupos metilos.

A análise dos espectros de $^{13}\text{C-NMR}$ confirma a presença da sequência Phe-Gly-*Ot*Bu, na estrutura dos compostos **74** e **75**, pelos seguintes dados estruturais:

- ❖ A presença de fenilalanina foi revelada pelo aparecimento de sinais (i) no intervalo 37,33-37,38 ppm devidos ao átomo de carbono do grupo CH_2 , (ii) no intervalo 56,03-56,24 ppm devidos ao átomo de carbono do grupo CH , (iii) nos intervalos 126,14-126,73 ppm, 128,02-128,34 ppm, 129,05-129,38 ppm e 138,33-138,32 ppm atribuídos aos átomos C^4 , C^3 e C^5 , C^2 e C^6 e C^1 do grupo fenilo e (iv) no intervalo 172,07-172,36 ppm, devidos ao átomo de carbono do grupo CO .
- ❖ A presença de glicina foi evidenciada pelos sinais que surgiram no intervalo 41,34-41,53 ppm devidos aos átomos do grupo CH_2 e no intervalo 168,68-168,77 ppm atribuídos ao átomo do grupo CO .
- ❖ Finalmente o grupo *Ot*Bu foi detectado pelos desvios químicos dos sinais atribuídos aos grupos CH_3 , que apareceram no intervalo a 27,69-27,72 ppm e do átomo de carbono quaternário no intervalo 80,59-80,66 ppm.

Estes dados estruturais confirmaram que o acoplamento previsto ocorreu com sucesso e completaram o nosso programa de trabalho.

Na tabela seguinte estão sumariados os resultados de todas as sínteses efectuadas com o fim de obter péptidos com derivados de α,α -dialquiglicinas e N,α,α -trialquiglicinas, sendo também apresentado o respectivo rendimento global.

Tabela 39: Rendimentos observados nas reacções de síntese de péptidos com derivados de α,α -dialquiglicinas e N,α,α -trialquiglicinas e respectivos rendimentos globais.

R ¹	RCO	Reacção de Ugi-Passerini		Acidólise		Acoplamento		Rendimento Global
		Comp. n ^o	η (%)	Comp. n ^o	η (%)	Comp. n ^o	η (%)	
-(CH ₂) ₅ -	Ac	30	90,2	38	70,5 ^a	51	55,1	35
-(CH ₂) ₅ -	Z-Phe	32	91,4	39	82,0 ^a	52	91,9	69
Me	Z-Phe	33	97,6	40	61,4 ^a	53	88,8	53
Et	Z-Phe	35	87,6	41	84,4 ^a	54	80,8	60
Pr	Z-Phe	36	82,2	42	85,4 ^a	55	79,0	55
<i>i</i> Bu	Z-Phe	37	70,1	43	83,5 ^a	57	67,4	39
Bn	Z-Phe	34	51,0	44	66,8 ^a	58	53,8	18
Et	Z-PheGly	70	90,2	72	83,8 ^a	74	74,2	56
Bn	Z-PheGly	71	53,7	73	50,0 ^a	75	25,7	7
-(CH ₂) ₅ -	Z-Phe	32		45	85,8 ^b	60	34,1	27
Me	Z-Phe	33		46	85,8 ^b	59	48,6	41
						61	92,7	77
Et	Z-Phe	35		47	84,9 ^b	62	94,8	71
Pr	Z-Phe	36		48	75,4 ^b	63	92,9	58
<i>i</i> Bu	Z-Phe	37		49	70,6 ^b	64	70,7	35
Bn	Z-Phe	34		50	68,9 ^b	65	38,6	14

^a Rendimento da acidólise total. ^b Rendimento da acidólise parcial

2.3 CONCLUSÕES

Na síntese dos compostos **1-21** pela reacção de Ugi-Passerini são obtidos melhores rendimentos quando todos os quatro reagentes são misturados à partida (“one-pot”) do que quando se faz a reacção em duas fases para formação prévia da base de Schiff. Comparando os rendimentos obtidos para os compostos da série **1-8** com os da série **9-16**, verifica-se que, sem excepção, cada composto da última série é produzido com menor rendimento do que o homólogo da primeira (Tabela 2); este facto denuncia o impedimento estereoquímico associado com os volumosos grupos benzilo quando comparados com os grupos metilo.

Igual comparação entre as séries **1-8** e **17-21** revela que nesta série os rendimentos são melhorados em relação aos compostos homólogos da primeira, quando não há substituinte, X, em posição 4 (**18**) do grupo *N*-fenilo, ou quando este substituinte é electrodador (**17**);

contudo, quando ele é electrorretirador o rendimento diminui drasticamente (**19-21**), sendo diminuto no caso do grupo nitro (**21**) (Tabelas 2 e 3). Torna-se evidente que o grupo metileno benzílico dos compostos **1-8** amortece apreciavelmente o efeito polarizador do substituinte X no átomo de azoto ligado a este grupo metileno, afectando assim muito provavelmente a reactividade da amina. Este efeito é também facilmente observável no perfil dos espectros do ^1H e do ^{13}C , de forma tanto mais marcante quanto maior o efeito nucleófilo/electrófilo exercido pelo substituinte.

Tentativas para metilar o átomo de azoto *N*-terminal de produtos da acidólise de compostos sintetizados pela reacção de Ugi-Passerini não foram bem sucedidas em resultado de se verificar C-metilação competitiva, às vezes maioritária. Esta dificuldade não era esperada, mas *a posteriori* não é de estranhar, pois resulta do impedimento estereoquímico produzido pelas cadeias em C^α .

Nas reacções de acidólise preparativa não foi evidente qualquer diferença assinalável entre os rendimentos obtidos com os compostos da série **1-8** e os dos compostos da série **9-16** (apenas os tempos de reacção aumentaram em cada série à medida que aumentou o carácter electrorretirador do substituinte, e também foram muito maiores no caso dos compostos com benzilo em C^α). Porém, com as anilidas **17-21** as reacções tornam-se tão lentas à medida que aumenta o carácter electrorretirador do substituinte que, para que terminassem ao fim de um tempo razoável, nalguns casos foi necessário utilizar condições drásticas como uso de ácido concentrado e/ou sob refluxo. Claramente aqui foi necessário encontrar um equilíbrio entre rendimentos pequenos em reacções muito lentas e incompletas e rendimentos diminuídos resultantes da formação de produtos secundários por decomposição causada pelas condições drásticas utilizadas.

De todos os grupos X polarizadores do grupo *N*-benzilo, apenas o mais fortemente electrodador (MeO) conduz à acidólise deste grupo. Este facto assegura que, sempre que se pretenda utilizar *N*, α , α -trialquilglicinas em síntese de péptidos, seja qual for o grupo *N*-alquilo escolhido apenas a ligação amida C-terminal dos produtos de Ugi-Passerini é clivada por acidólise. Porém, em se pretendendo eliminar este substituinte, então o grupo metoxibenzoato satisfaz, mesmo no caso dos compostos estereoquimicamente mais impedidos. Em oposição, reagindo tão lentamente face às condições acidolíticas, os compostos **20** e **21** mostram que os grupos 4-cianofenilo e 4-nitrofenilo actuam como verdadeiros estabilizadores

da ligação amida C-terminal de *N,α,α*-trialquilglicinas, devendo assim ser eleitos sempre que se pretenda evitar a sua clivagem.

Os resultados das medições cinéticas realizadas mostraram que as constantes de velocidade de reacção diferiam suficientemente de composto para composto, assim como as constantes de substituinte, para permitirem a sua interpretação em termos de considerações estrutura/reactividade. A sensibilidade das constantes de velocidade aqui medidas à natureza, isto é, à contribuição electrónica, do substituinte do átomo de azoto das anilidas é maior do que a encontrada para os grupos *N*-acilo.⁴¹ Este comportamento parece estar ligado com a facilidade de formação da ligação dupla C-N necessária para o ataque intramolecular, (Esquema 22); porém, parece estar igualmente ligado com a estabilização, que é maior no caso dos grupos electrodadores, da carga positiva que se gera no átomo de azoto no estado de transição do passo determinante da velocidade de reacção e que tudo indica ser a formação do ião oxazolónio. As diferenças de comportamento entre as séries de compostos **1-8** e **9-16** referidas acima a propósito das reacções de acilação preparativa estão de acordo com as diferenças de velocidade de reacção, embora tenham comportamento semelhante no que se refere à sensibilidade à contribuição electrónica do substituinte X.

Em suma, os resultados obtidos nestes estudos cinéticos completaram o que havia sido realizado e publicado anteriormente, no que respeita à quantificação das contribuições estereoquímicas e polares dos diversos substituintes ligados aos centros reaccionais, e confirmaram o que havia sido previamente proposto no que se refere ao mecanismo de acidólise da ligação amida destes compostos.

Na linha da síntese de péptidos a partir dos produtos da acidólise de compostos sintetizados pela reacção de Ugi-Passerini, foram ensaiados diversos métodos de acoplamento descritos na literatura como apropriados para a construção de péptidos contendo resíduos de aminoácidos ou sequências peptídicas sujeitas a impedimentos estereoquímicos, tendo ficado apurado o seguinte:

- (i) Pareceria apropriado aproveitar a formação do ião oxazolónio que se forma durante a acidólise como um reagente activo para síntese ou uma oxazolona dele derivado por neutralização ou até expressamente preparada com carbodiimida. Porém, embora tivesse sido possível preparar oxazolona *in situ* por meio de carbodiimida, a adição dum éster de aminoácido originou o péptido desejado, mas misturado com uma imidazolona. Este composto secundário forma-se como resultado do ataque

nucleofílico da oxazolona no átomo de carbono 2 do anel em vez do 5, seguido de rearranjo e eliminação de água. A proporção de formação deste composto secundário é tanto maior quanto maior for o impedimento estereoquímico junto ao átomo de carbono 5 do anel, isto é, quanto mais volumosas forem as cadeias ligadas a C^α.

- (ii) O uso de carbodiimida em associação com *N*-hidroxibenzotriazole (DCC/HOBt) como agente de acoplamento resultou bem na síntese de tripéptidos e de pentapéptidos contendo um resíduo central de α,α -dialquilglicina, tornando as reacções mais rápidas e, assim, minimizando a formação de imidazolona. Porém, não foi suficientemente eficaz na síntese dos correspondentes tripéptidos de uma *N,\alpha,\alpha*-trialquilglicina.
- (iii) Tentativas para realizar acoplamentos pelo método do fluoreto de acilo com uma *N,\alpha,\alpha*-trialquilglicina não resultaram por não se verificar reacção, com recuperação do reagente de partida.
- (iv) O uso de hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio (HBTU) como agente de acoplamento foi eficaz na síntese de tripéptidos contendo um resíduo central dum *N,\alpha,\alpha*-trialquilglicina.

Do ponto de vista dos compostos sintetizados, foram definidas seis séries de compostos a serem produzidos a partir de seis diferentes cetonas: C₆H₁₀O (ciclo-hexanona), Me₂CO, Et₂CO, Pr₂CO, *t*Bu₂CO e Bn₂CO. A reacção de Ugi-Passerini mostrou-se eficaz independentemente da estrutura do componente ácido usado, isto é, resultou tão bem com ácido acético como com a *N*-benziloxycarbonil-L-fenilalanina ou a *N*-benziloxycarbonil-L-fenilalanilglicina, variando os rendimentos das reacções apenas no grau do possível impedimento estereoquímico associado com a dialquilcetona utilizada, isto é, 51,0% e 53,7% no caso dos compostos mais impedidos, os derivados da dibenzilcetona (**34** e **71**) e no intervalo 90,2%-97,6% para os demais compostos (**30**, **32**, **33** e **70**). O dipéptido **31**, produzido a partir de *N*-benziloxycarbonilglicina foi obtido com rendimento mais baixo (69,1%) do que o seu homólogo **33** (97,6%), que se obteve a partir de *N*-benziloxycarbonil-L-fenilalanina.

Ainda do ponto de vista dos compostos sintetizados, na acidólise total de dipéptidos e tripéptidos contendo um resíduo de L-fenilalanina produzidos pela reacção de Ugi-Passerini, realizada com TFA 25% ou concentrado, sob refluxo durante 25 a 60 minutos, foram obtidos rendimentos de 66,8 e 50,0% no caso dos compostos estereoquimicamente mais impedidos, isto é, com grupos benzilo em C^α (**44** e **73**) e no intervalo 61,4%-85,4% para os demais

compostos (**38-43** e **72**); nos casos de reacções mais lentas em resultado do volume dos substituintes em C^α foi necessário procurar as condições apropriadas para minimizar eventual remoção competitiva do grupo protector (Z).

A acidólise parcial de dipéptidos produzidos pela reacção de Ugi-Passerini foi conseguida em condições controladas de acidez (TFA 1% ou 2%) e de tempo de reacção (2 a 30 dias), tendo sido obtido um rendimento de 85,8% no caso dos compostos menos impedidos (**45** e **46**), mas decrescendo regularmente para os demais compostos (**47-49**) até 68,9% para o mais impedido (**50**).

Os ácidos dipeptídicos derivados de α,α -dialquilglicinas foram acoplados com o éster *tert*-butílico da glicina, usando carbodiimida em associação com *N*-hidroxibenzotriazole (DCC/HOBt), tendo sido obtidos rendimentos decrescendo regularmente no intervalo 91,9%-53,8%, desde o composto com menor (**52**) até àquele com maior impedimento estereoquímico (**58**). Esta perda de rendimento em resultado do impedimento estereoquímico foi bem visível no caso dos pentapéptidos, obtidos com rendimentos de 74,2% para derivado da dietilcetona (**74**) e de 25,7% para o derivado da dibenzilcetona (**75**); neste caso a formação competitiva de imidazolona (42,6%) foi bem evidente, tendo provavelmente mais de metade do reagente sido transformado neste composto secundário.

O acoplamento de ácidos dipeptídicos derivados de *N,\alpha,\alpha*-trialquilglicinas com o éster *tert*-butílico da L-fenilalanina teve de ser realizado com o auxílio de hexafluorofosfato de *O*-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio (HBTU), uma vez que o uso de DCC/HOBt resultou numa mistura complexa de produtos. Deste modo, os tripéptidos **61** a **64** foram obtidos com rendimentos no intervalo 70,7%-94,8%; os seus análogos **60** e **65** foram obtidos com menores rendimentos (34,1% e 38,6%, respectivamente), o que se deveu à formação competitiva, em ambos os casos (mas apenas nestes), dum composto que não pôde ser caracterizado.

Os resultados acabados de descrever comprovam que a estratégia anteriormente proposta²⁶ para a síntese de péptidos opticamente puros de α,α -dialquilglicinas simétricas pela reacção de Ugi-Passerini é eficaz, mesmo quando estendida ao caso extremo das correspondentes *N,\alpha,\alpha*-trialquilglicinas. O impedimento estereoquímico crescente à medida que aumenta o volume dos substituintes em C^α da dialquilglicina constitui um factor determinante dos

rendimentos, mas não impediu que se sintetizassem todos os compostos pretendidos contendo dois grupos tão volumosos quanto isobutilo e benzilo em C^α. As sínteses são realizadas em três passos, como se segue: (i) reacção (“one-pot”) de Ugi-Passerini entre um aminoácido ou péptido N-prottegido e uma cetona (em conjugação com ciclo-hexilisonitrilo e 4-metoxibenzilamina ou outra qualquer amina desde que não se pretenda eliminar o grupo *N*-alquilo que resulta ligado ao aminoácido formado nesta reacção), (ii) acidólise do produto de Ugi-Passerini para obtenção do correspondente ácido peptídico (acidólise selectiva parcial no caso de se ter partido de 4-metoxibenzilamina e se pretender manter o grupo 4-metoxibenzilo) e (iii) acoplamento deste composto com o éster de um aminoácido ou péptido, com plena conservação da pureza óptica dos reagentes. Os rendimentos globais aqui obtidos, calculados para estes três passos e com referência à cetona de partida, caíram nos seguintes intervalos: 18% (para o derivado da dibenzilglicina) a 69% (para o derivado do ácido 1-aminociclohexilcarboxílico), no caso dos tripéptidos de α,α -dialquilglicinas; 14% (para o derivado da dibenzilglicina) a 77% (para o derivado da dimetilglicina), no caso dos tripéptidos de *N*, α,α -trialquilglicinas; e 7% (para o derivado da dibenzilglicina) a 56% (para o derivado da dietilglicina), no caso dos pentapéptidos (de α,α -dialquilglicinas).

Todo este trabalho e a estratégia de síntese a ele subjacente foi desenvolvido no pressuposto de que a ligação amida C-terminal do produto da reacção de Ugi-Passerini é frágil em meio ácido, uma consequência inevitável da trissubstituição inerente ao resíduo de aminoácido gerado nesta reacção, e pode ser clivada para posterior alargamento da cadeia peptídica. Inesperadamente, porém, viemos aqui a descobrir que o uso de 4-nitroanilina ou 4-cianoanilina na reacção de partida conduz a produtos em que esta ligação amida é clivável apenas em condições muito drásticas, donde se conclui que os grupos 4-nitrofenilo e 4-cianofenilo actuam indirectamente como se fossem estabilizadores desta ligação amida (na realidade a sua acção consiste em dificultar o ataque nucleofílico interno que conduz à formação dum ião oxazolónio e sua posterior hidrólise com quebra da ligação amida).

PARTE EXPERIMENTAL

Neste capítulo descreve-se o trabalho experimental efectuado no que respeita à síntese, purificação e elucidação da estrutura dos compostos referidos no capítulo anterior, por meio das suas características físico-químicas e espectroscópicas, começando com a descrição das técnicas gerais, dos materiais e equipamentos, dos reagentes e dos solventes utilizados.

3.1 INSTRUMENTAÇÃO E TÉCNICAS GERAIS

Os pontos de fusão (p.f.) das amostras cristalinas foram determinados num aparelho de pontos de fusão Gallenkamp e não foram corrigidos.

As rotações específicas $[\alpha]_D$ foram determinadas num polarímetro automático Optical Activity, modelo AA-1000. Foi utilizado como solvente o etanol e as leituras foram efectuadas utilizando uma célula de quartzo de 2,5 cm de comprimento. As concentrações utilizadas (g/100 ml) são indicadas para cada uma das determinações.

As análises elementares dos compostos foram realizadas num aparelho Leco CHNS 932 e foram utilizados como padrões a acetanilida e o ácido esteárico.

Os espectros de $^1\text{H-NMR}$ e de $^{13}\text{C-NMR}$ foram obtidos num espectrómetro Varian Unity Plus-300, a 300 MHz e 75,4 MHz, respectivamente, a 25 °C, com excepção de alguns casos, devidamente mencionados, que foram registados a 70 °C. Os desvios químicos, δ , foram expressos em partes por milhão (ppm), utilizando como padrão interno o tetrametilsilano (TMS) e como solventes o clorofórmio e o sulfóxido de dimetilo deuterados.

A atribuição de sinais no caso dos átomos de carbono primários, secundários, terciários e quaternários foi feita usando a sequência de DEPT com um pulso de 135°.

As técnicas de NMR envolveram experiências 2D de correlação homonuclear (NOE) e heteronuclear (HMQC e HMBC). Os espectros de correlação $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ a uma ligação, HMQC, foram obtidos com $2\text{K} \times 256$ pontos e 4 transientes por incremento, e tempo de repetição de 1 segundo. Nestes espectros, foi aplicada a sequência GARP para desacoplar os prótons durante

a aquisição. Os espectros de HMBC (correlação ^1H - ^{13}C , a duas e três ligações) foram obtidos com $2\text{K} \times 256$ pontos e 8 ou 16 transientes por incremento.

As análises de HPLC foram realizadas num cromatógrafo inteligente que tem acoplado uma bomba Jasco PU-980, um detector de UV-Vis Shimadzu SPD-6AV e um registador Shimadzu C-R6A, utilizando uma coluna Merck Lichrospher 100 RP-18 ($5\ \mu\text{m}$). Foi usado como eluente uma mistura filtrada e desgasificada de acetonitrilo/água (3:1). As temperaturas utilizadas durante o estudo cinético foram conseguidas com a ajuda de um banho termostático de circulação HAAKE DL30 provido de um termómetro de precisão ($\pm 0,01\ ^\circ\text{C}$) previamente calibrado.

A evolução das sínteses efectuadas foi seguida por cromatografia em camada fina (TLC), usando placas de gel de sílica, Merck 60 F₂₅₄, com 0,25 mm de espessura. A visualização foi feita pela incidência de radiação ultravioleta, $\lambda = 254\ \text{nm}$, e/ou por exposição a vapores de iodo.

A separação e a purificação dos produtos das reacções foram realizadas por cromatografia em coluna com gel de sílica Merck 60 (230-400 mesh). Em alguns casos, para a purificação dos compostos recorreu-se a cromatografia preparativa em camada fina (PLC), usando placas de gel de sílica Merck (20x20) com 2,0 mm de espessura e indicador de fluorescência 60 F₂₅₄.

3.2 MATERIAIS, SOLVENTES E REAGENTES

Todo material de vidro e metálico foi seco em estufa, à temperatura de aproximadamente $110\ ^\circ\text{C}$. Para o caso de reacções que exigiam ausência de humidade, o material foi posteriormente arrefecido num excicador sob vácuo.

Os solventes e reagentes obtidos no mercado foram utilizados, na maior parte das reacções, na sua forma original, mas, em alguns casos, foi necessário purificá-los, conforme se indica a seguir.

A acetona, quando usada como reagente, a 3-pentanona e a ciclo-hexanona foram secas com CaSO_4 anidro e depois purificadas por destilação fraccionada. A benzilamina, a anilina e a

trietilamina foram tratadas com CaH_2 , depois destiladas a pressão reduzida sobre CaH_2 e guardadas sob peneiros moleculares tipo 4A.⁷¹

O tetra-hidrofurano (THF) e o éter etílico foram purificados por destilação após tratamento com excesso de sódio metálico e benzofenona. O metanol, o acetonitrilo, o diclorometano, o tolueno e a dimetilformamida foram purificados por destilação após tratamento conforme descrito na literatura.^{71,72}

3.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

3.3.1 SÍNTESE DE *N*-FENILACETIL-*N*, α , α -TRIALQUILGLICILAMIDAS PELA REACÇÃO DE UGI-PASSERINI

Método Geral 1

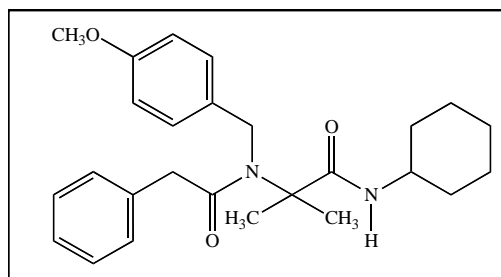
Num frasco de Erlenmeyer contendo 5 mL de metanol seco e Na_2SO_4 anidro (como excicante), adicionaram-se 25 mL da cetona e 0,01 mol da amina apropriadas a cada caso, e deixou-se a agitar durante cerca de 15 minutos. Após este tempo de agitação, adicionou-se 0,01 mol do componente ácido dissolvido em metanol seco e agitou-se a mistura durante 10 minutos. A seguir adicionou-se 0,01 mol de isonitrilo e deixou-se a mistura reaccional em agitação permanente sob atmosfera de azoto, à temperatura ambiente, durante alguns dias. Ao fim deste tempo de agitação, a mistura foi dissolvida em diclorometano e filtrada. O filtrado resultante foi evaporado à secura num evaporador rotativo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica estabilizada numa mistura de diclorometano/hexano (1:1). A coluna foi eluída inicialmente com uma mistura de diclorometano/hexano (2:1), até remover todo o isonitrilo que não reagiu, o que foi controlado por TLC (diclorometano). A seguir a coluna foi eluída com diclorometano e depois com misturas de diclorometano/metanol (200:1), (100:1) e (50:1) até eluir todo produto final da coluna (controlo por TLC em diclorometano/metanol, 50:1).

Método Geral 2

Num balão de duas tubuladuras de 100 mL de capacidade, colocou-se 0,02 mol de 1,3-difenilpropanona dissolvida em 50 mL de tolueno seco contendo 0,02 mol da amina apropriada. Numa das tubuladuras ligou-se um dispositivo de “*Dean and Stark*” munido de condensador e tubo de secagem e, na outra tubuladura, uma entrada de N₂ destinada a manter a atmosfera livre de CO₂. A mistura reaccional foi deixada sob refluxo até a quantidade de água recolhida estabilizar (48 horas) e, então, evaporou-se o tolueno num evaporador rotativo sob vácuo. A base de Schiff assim obtida como resíduo (produto bruto) foi adicionada a 0,01 mol de ácido dissolvido em 10 mL de metanol seco e deixada sob agitação durante 10 minutos. A seguir juntou-se 0,01 mol de ciclo-hexilisonitrilo e deixou-se esta mistura reaccional em agitação sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente, durante alguns dias. Após este tempo a mistura foi dissolvida em diclorometano e levada à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica estabilizada com uma mistura de diclorometano/hexano (1:1). A coluna foi eluída inicialmente com uma mistura de diclorometano/hexano (2:1), até remover todo o isonitrilo por reagir, depois com diclorometano e misturas de diclorometano/metanol (200:1, 100:1 e 50:1), até eluir todo o produto final da coluna. Esta operação foi controlada por TLC (diclorometano/metanol, 100:1).

3.3.1.1 DERIVADOS *para*-SUBSTITUÍDOS DE *N*-BENZIL-*N*-FENILACETIL- α,α -DIMETILGLICILAMIDAS

N-Fenilacetil-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (1)



Procedeu-se de acordo com o Método Geral 1 e a reacção foi realizada numa escala de 0,05 mol, utilizando 6,5 mL de 4-metoxibenzilamina, 40 mL de acetona, 6,81 g de ácido

fenilacético e 6,2 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 3 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 19,17 g ($\eta = 90,8\%$) de um sólido branco.

p.f. = 168,9-169,8 °C (lit.⁴² 168,4-169,8 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,08-1,21 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,42 (6H, *s*, 2×CH₃), 1,64-1,73 (5H, *m*, C₆H₁₁), 1,93-1,98 (2H, *m*, C₆H₁₁), 3,68 (2H, *s*, CH₂CO), 3,71-3,80 (1H, *m*, C₆H₁₁-H1), 3,82 (3H, *s*, OCH₃), 4,53 (2H, *s*, NCH₂), 5,50 (1H, *d*, *J*=8,1 Hz, NH), 6,94 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-H3,5), 7,21-7,31 (5H, *m*, COCH₂Ph), 7,38 (2H, *d*, *J*=9,0 Hz, NCH₂Ph-H2,6).

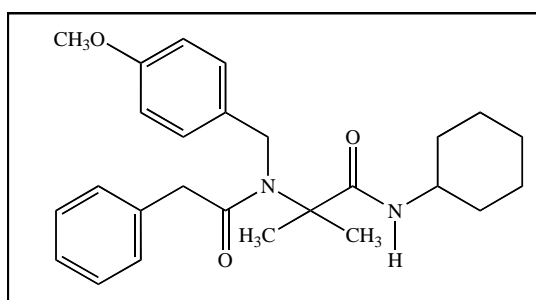
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,21 (3, 2×CH₃), 24,81 (2, C₆H₁₁-C3,5), 25,56 (2, C₆H₁₁-C4), 32,87 (2, C₆H₁₁-C2,6), 42,05 (2, CH₂CO), 47,06 (2, CH₂N), 48,25 (1, C₆H₁₁-C1), 55,18 (3, OCH₃), 62,36 (0, C ^{α}), 114,21 (1, NCH₂Ph-C2,6), 126,71 (1, COCH₂Ph-C4), 127,08 (1, NCH₂Ph-C3,5), 128,39 (1, COCH₂Ph-C2,6), 128,62 (1, COCH₂Ph-C3,5), 130,23 (0, NCH₂Ph-C1), 134,86 (0, COCH₂Ph-C1), 158,74 (0, NCH₂Ph-C4), 171,74 (0, COCH₂), 172,65 (0, CONH).

Análise elementar para C₂₆H₃₄N₂O₃

Calculada: C 73,90% H 8,11% N 6,63%.

Obtida: C 73,98% H 8,08% N 6,69%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-metilbenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (2)**



Procedeu-se de acordo com o Método Geral 1 e a reacção foi realizada numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,26 mL de 4-metilbenziamina, 25 mL de acetona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 42 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo,

tendo sido obtidos 3,68 g ($\eta = 90,4\%$) de um sólido branco.

p.f. = 157,5-158,7 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,03-1,21 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,29-1,39 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,42 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 1,57-1,72 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,92-1,97 (2H, *m*, C_6H_{11}), 2,36 (3H, *s*, Ph-CH_3), 3,67 (2H, *s*, CH_2CO), 3,70-3,81 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 4,55 (2H, *s*, NCH_2), 5,52 (1H, *d*, $J=8,1$ Hz, *NH*), 7,19-7,44 (9H, *m*, $\text{COCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph}$).

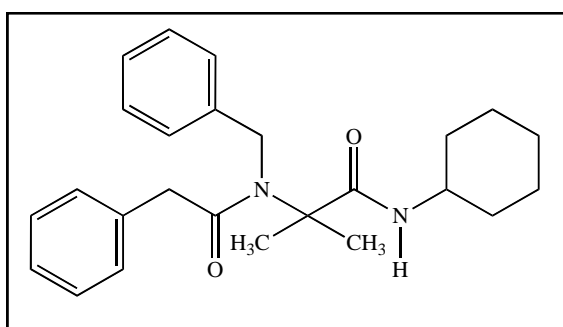
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 20,93 (3, Ph-CH_3), 24,22 (2, $2\times\text{CH}_3$), 24,80 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,56 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,85 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 42,06 (2, CH_2CO), 47,45 (2, CH_2N), 48,22 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 62,40 (0, C^α), 125,84 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 126,71 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,39 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,62 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,50 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 134,82 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 135,29 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 136,88 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 171,77 (0, COCH_2), 173,75 (0, CONH).

Análise elementar para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculada: C 76,81% H 8,43% N 6,89%.

Obtida: C 76,98% H 8,14% N 7,03%.

***N*-Fenilacetil-*N*-benzil- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (3)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala 0,015 mol, utilizando 1,64 mL de benzilamina, 25 mL de acetona, 2,04 g de ácido fenilacético e 1,87 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 49 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 4,20 g ($\eta = 71,4\%$) de um sólido branco.

p.f. = 161,1-162,0 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,04-1,22 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,29-1,42 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,43 (6H, *s*, 2×CH₃) 1,67-1,74 (2H, *m*, C₆H₁₁), 1,94-1,99 (2H, *m*, C₆H₁₁), 3,67 (2H, *s*, CH₂CO), 3,72-3,82 (1H, *m*, C₆H₁₁-HI), 4,59 (2H, *s*, NCH₂), 5,52 (1H, *d*, *J*=7,8 Hz, NH), 7,21-7,34 (6H, *m*, COCH₂Ph+NCH₂Ph-H4), 7,41 (2H, *t*, *J*=7,5 Hz, NCH₂Ph-H3,5), 7,48 (2H, *d*, *J*=7,5 Hz, NCH₂Ph-H2,6).

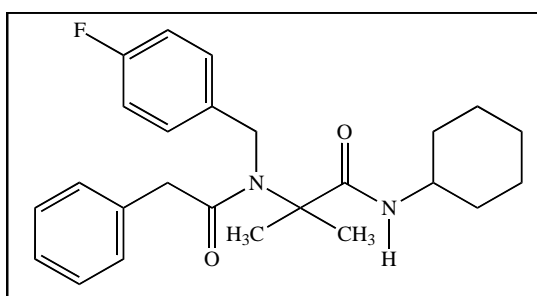
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,22 (3, 2×CH₃), 24,84 (2, C₆H₁₁-C3,5), 25,56 (2, C₆H₁₁-C4), 32,90 (2, C₆H₁₁-C2,6), 42,07 (2, CH₂CO), 47,60 (2, CH₂N), 48,29 (1, C₆H₁₁-CI), 62,39 (0, C^α), 125,91 (1, NCH₂Ph-C2,6), 126,76 (1, COCH₂Ph-C4), 127,23 (1, NCH₂Ph-C4), 128,39 (1, COCH₂Ph-C2,6), 128,67 (1, COCH₂Ph-C3,5), 128,86 (1, NCH₂Ph-C3,5), 134,77 (0, COCH₂Ph-CI), 138,40 (0, NCH₂Ph-CI), 171,82 (0, COCH₂), 173,78 (0, CONH).

Análise elementar para C₂₅H₃₂N₂O₂

Calculada: C 76,50% H 8,22% N 7,14%.

Obtida: C 76,44% H 8,11% N 7,19%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-fluorobenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (4)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,14 mL de 4-fluorobenzilamina, 25 mL de acetona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 14 dias e o produto de reacção foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 3,90 g (η = 94,9%) de um sólido branco.

p.f. = 162,5-163,5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,06-1,22 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,29-1,40 (2H, *m*, C_6H_{11}) 1,42 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$) 1,58-1,74 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,95-2,00 (2H, *m*, C_6H_{11}), 3,61 (2H, *s*, CH_2CO), 3,71-3,84 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 4,53 (2H, *s*, NCH_2), 5,51 (1H, *d*, $J=8,1$ Hz, NH), 7,07 (2H, *t*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$), 7,18-7,32 (5H, *m*, COCH_2Ph), 7,49 (2H, *dd*, $J=5,4, 9,0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$).

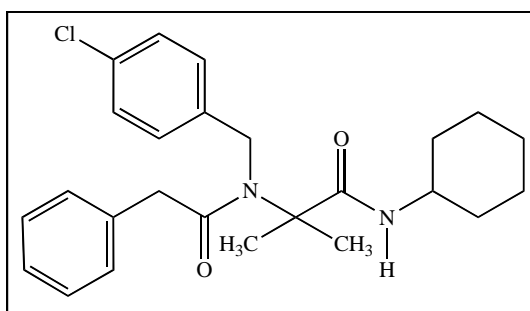
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,17 (3, $2\times\text{CH}_3$), 24,88 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,57 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,94 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 42,06 (2, CH_2CO), 46,80 (2, CH_2N), 48,39 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CI}$), 62,29 (0, C^α), 115,70 (1, *d*, $J_{\text{C-F}}=21,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 126,81 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,56 (1, *d*, $J_{\text{C-F}}=8,1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,33 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,32 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 134,13 (0, *d*, $J_{\text{C-F}}=3,2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-CI}$), 134,70 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-CI}$), 161,93 (0, *d*, $J_{\text{C-F}}=245,6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 171,77 (0, COCH_2), 173,80 (0, CONH).

Análise elementar para $\text{C}_{25}\text{FH}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculada: C 73,14% H 7,61% N 6,82%.

Obtida: C 73,10% H 7,67% N 6,86%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-clorobenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (5)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,42 mL de 4-clorobenzilamina, 25 mL de acetona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 18 dias e o produto de reacção foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 3,68 g ($\eta = 86,1\%$) de um sólido branco.

p.f. = 140,4-141,5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,07-1,22 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,30-1,39 (2H, *m*, C_6H_{11}) 1,41 (6H,

s, $2\times\text{CH}_3$) 1,59-1,74 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,96-1,99 (2H, *m*, C_6H_{11}), 3,60 (2H, *s*, CH_2CO), 3,75-3,80 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 4,52 (2H, *s*, NCH_2), 5,51 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, *NH*), 7,17-7,29 (5H, *m*, $\text{COCH}_2\text{-Ph}$), 7,35 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$), 7,47 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$).

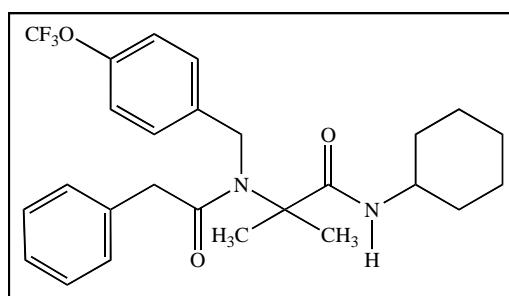
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,14 (3, $2\times\text{CH}_3$), 24,86 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,54 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,82 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 42,05 (2, CH_2CO), 46,87 (2, CH_2N), 48,39 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CI}$), 62,26 (0, C^α), 126,82 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,36 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,30 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,72 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,96 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 132,95 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 134,60 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-CI}$), 137,03 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-CI}$), 171,76 (0, COCH_2), 173,73 (0, CONH).

Análise elementar para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculada: C 70,32% H 7,32% N 6,52%.

Obtida: C 70,15% H 7,29% N 6,66%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-trifluorometoxibenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (6)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, utilizando 1,16 mL (0,006 mol) de 4-trifluorometoxibenzilamina, 25 mL de acetona, 1,36 g (0,01 mol) de ácido fenilacético e 1,24 mL (0,01 mol) de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto de reacção foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 2,61 g ($\eta = 91,3\%$) de um sólido branco.

p.f. = 143,2-144,0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,08-1,23 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,32-1,36 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,43 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$) 1,60-1,74 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,96-2,00 (2H, *m*, C_6H_{11}), 3,61 (2H, *s*, CH_2CO), 3,74-3,84 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 4,56 (2H, *s*, NCH_2), 5,52 (1H, *d*, $J=8,1$ Hz, *NH*), 7,17-7,32 (7H, *m*, $\text{COCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$), 7,59 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$).

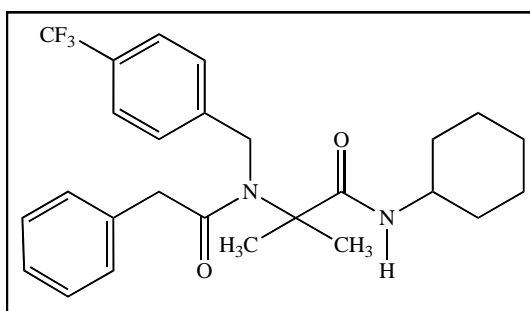
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,14 (3, $2\times\text{CH}_3$), 24,86 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,54 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,93 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 42,06 (2, CH_2CO), 46,75 (2, CH_2N), 48,42 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 62,26 (0, C^α), 120,37 (0, q , $J_{\text{C-F}}=257,4$ Hz, OCF_3), 121,31 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 126,82 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,35 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,30 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,72 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 134,57 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 137,25 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 148,25 (0, q , $J_{\text{C-F}}=1,8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 171,76 (0, COCH_2), 173,77 (0, CONH).

Análise elementar para $\text{C}_{26}\text{F}_3\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$

Calculada: C 65,53% H 6,56% N 5,88%.

Obtidas: C 65,49% H 6,42% N 5,91%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-trifluorometilbenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (7)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,43 mL de 4-trifluorometilbenzilamina, 25 mL de acetona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 35 dias e o produto de reacção foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 4,51 g ($\eta = 97,8\%$) de um sólido branco.

p.f. = 126,9-128,0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,09-1,23 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,31-1,40 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,43 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$) 1,59-1,75 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,96-2,01 (2H, *m*, C_6H_{11}), 3,58 (2H, *s*, CH_2CO), 3,73-3,85 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 4,60 (2H, *s*, NCH_2), 5,53 (1H, *d*, $J=8,1$ Hz, *NH*), 7,17-7,32 (5H, *m*, COCH_2Ph), 7,67 (4H, *dt*, $J=8,4, 14,4$ Hz, NCH_2Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,16 (3, $2\times\text{CH}_3$), 24,90 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,57 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,97 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 42,13 (2, CH_2CO), 47,11 (2, CH_2N), 48,48 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 62,29

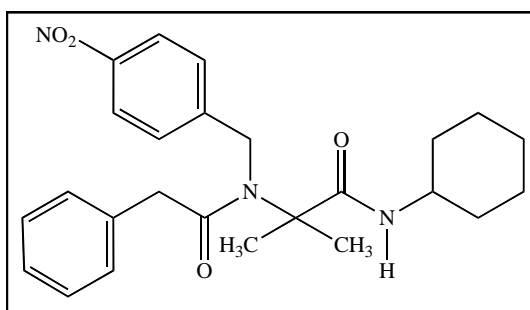
(0, C^α), 124,02 (0, q , $J_{C-F}=272,1$ Hz, CF_3), 125,81 (1, q , $J_{C-F}=3,7$ Hz, $NCH_2Ph-C3,5$), 126,34 (1, $NCH_2Ph-C2,6$), 126,90 (1, $COCH_2Ph-C4$), 128,30 (1, $COCH_2Ph-C2,6$), 128,79 (1, $COCH_2Ph-C3,5$), 129,55 (0, q , $J_{C-F}=32,5$ Hz, NCH_2Ph-C4), 134,49 (0, $COCH_2Ph-C1$), 142,79 (0, NCH_2Ph-C1), 171,80 (0, $COCH_2$), 173,73 (0, $CONH$).

Análise elementar para $C_{26}F_3H_{31}N_2O_2$

Calculada: C 67,81% H 6,78% N 6,08%.

Obtida: C 67,72% H 6,84% N 5,92%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-nitrobenzil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (8)**



O cloridrato de 4-nitrobenzilamina (3 eq., 5,66 g) foi previamente neutralizado com 2,9 eq. de trietilamina (4,0 mL) em 30 mL éter etílico seco. Após agitação durante 90 minutos, à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi filtrada e o filtrado evaporado a pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em 25 mL de acetona e de seguida procedeu-se de acordo com o Método Geral 1. A reacção foi realizada numa escala de 0,005 mol, o ácido fenilacético e o ciclo-hexilisonitrilo foram adicionados em excesso (2 eq.). Após 42 dias de reacção o produto de reacção foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 1,09 g ($\eta = 50,0\%$) de um sólido amarelado.

p.f. = 141,8-143,0 °C.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,10-1,24 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,31-1,40 (2H, *m*, C_6H_{11}) 1,42 (6H, *s*, $2 \times CH_3$) 1,60-1,75 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,96-2,03 (2H, *m*, C_6H_{11}), 3,55 (2H, *s*, CH_2CO), 3,77-3,80 (1H, *m*, $C_6H_{11}-H1$), 4,62 (2H, *s*, NCH_2), 5,55 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, NH), 7,14 (2H, *d*, $J=6,3$ Hz, $COCH_2Ph-H2,6$), 7,22-7,28 (3H, *m*, $COCH_2Ph-H3,4,5$), 7,80 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $NCH_2Ph-H2,6$), 8,22 (2H, *d*, $J=9,0$ Hz, $NCH_2Ph-H3,5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,08 (3, $2\times\text{CH}_3$), 24,88 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,52 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,94 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 42,13 (2, CH_2CO), 46,95 (2, CH_2N), 48,54 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 62,23 (0, C^α), 124,03 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 126,91 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 126,91 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,20 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,81 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 134,22 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 146,32 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 147,17 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 171,65 (0, COCH_2), 173,68 (0, CONH).

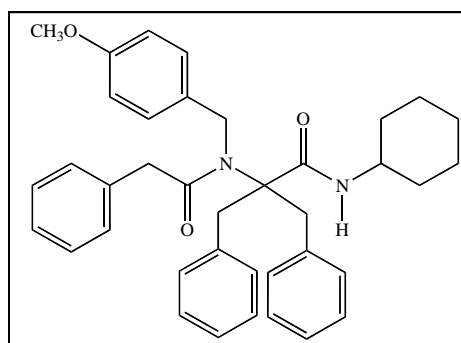
Análise elementar para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$

Calculada: C 68,63% H 7,14% N 9,60%.

Obtida: C 68,49% H 7,07% N 9,61%.

3.3.1.2 DERIVADOS *para*-SUBSTITUÍDOS DE *N*-BENZIL-*N*-FENILACETIL- α,α -DIBENZIL-GLICILAMIDAS

N-Fenilacetil-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N*'-ciclo-hexilamida (9)



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 2, utilizando para a base de Schiff 6,49 mL (0,05 mol) de 4-metoxibenzilamina e 10,51 g (0,05 mol) de 1,3-difenilpropanona dissolvida em 70 mL de tolueno seco. À base de Schiff (produto bruto) foram adicionados 5,45 g (0,04 mol) de ácido fenilacético dissolvido em 40 mL de metanol seco e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 4 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 18,78 g ($\eta = 81,8\%$) de um sólido branco.

p.f. = 129,0-130,1 °C (lit.⁴² 87,3-87,9 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,84-1,07 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,19-1,29 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,57-

1,61 (5H, *m*, C₆H₁₁), 2,93 (2H, *d*, *J*=12,0 Hz, CCH₂Ph), 3,34 (2H, *br d*, *J*=10,8 Hz, CCH₂Ph), 3,48-3,52 (1H, *m*, C₆H₁₁-HI), 3,55 (2H, *s*, COCH₂), 3,68 (2H, *br s*, NCH₂), 3,80 (3H, *s*, OCH₃), 5,05 (1H, *d*, *J*=7,5 Hz, NH), 6,93 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-H3,5), 7,12-7,25 (10H, *m*, 2×CCH₂Ph), 7,32-7,38 (5H, *m*, COCH₂Ph), 7,65 (2H, *d*, *J*=8,4 Hz, NCH₂Ph-H2,6).

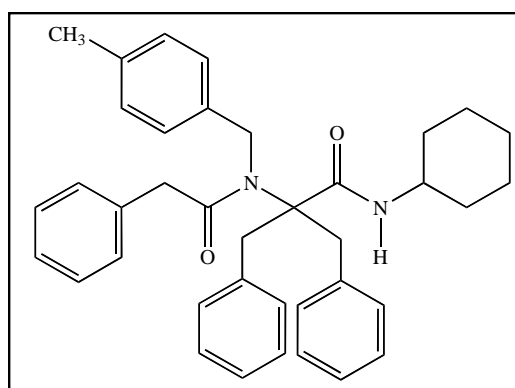
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,60 (2, C₆H₁₁-C3,5), 25,56 (2, C₆H₁₁-C4), 32,57 (2, C₆H₁₁-C2,6), 36,05 (2, 2×CCH₂Ph), 42,08 (2, CH₂CO), 47,25 (2, CH₂N), 48,39 (1, C₆H₁₁-CI), 55,17 (3, OCH₃), 69,15 (0, C^α), 114,17 (1, NCH₂Ph-C3,5), 126,85, 126,88 (1, 2×CCH₂Ph-C4+COCH₂Ph-C4), 127,07 (1, NCH₂Ph-C2,6), 128,11 (1, 2×CCH₂Ph-C3,5), 128,54 (1, COCH₂Ph-C3,5), 129,49 (1, COCH₂Ph-C2,6), 130,97 (1, 2×CCH₂Ph-C2,6+0, NCH₂Ph-CI), 134,71 (0, COCH₂Ph-CI), 135,33 (0, 2×CCH₂Ph-CI), 158,47 (0, NCH₂Ph-C4), 170,86 (0, CONH), 172,64 (0, COCH₂).

Análise elementar para C₃₈H₄₂N₂O₃

Calculada: C 79,41% H 7,37% N 4,87%.

Obtida: C 79,07% H 6,94% N 4,94%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-metilbenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (10)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,26 mL de 4-metilbenzilamina, 2,10 g de 1,3-difenilpropanona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 42 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 3,36 g (η = 60,2%) de um sólido branco.

p.f. = 201,8-202,9 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,86-1,12 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,27-1,35 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,54-1,63 (5H, *m*, C_6H_{11}), 2,35 (3H, *s*, CH_3Ph), 2,94 (2H, *d*, $J=12,0$ Hz, CCH_2Ph), 3,35 (2H, *br d*, $J=11,7$ Hz, CCH_2Ph), 3,52-3,56 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-H1}$), 3,56 (2H, *s*, COCH_2), 3,72 (2H, *br s*, NCH_2), 5,07 (1H, *d*, $J=7,5$ Hz, NH), 7,16-7,26 (12H, *m*, $\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5} + 2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 7,33 (5H, *m*, COCH_2Ph), 7,62 (2H, *d*, $J=7,8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$).

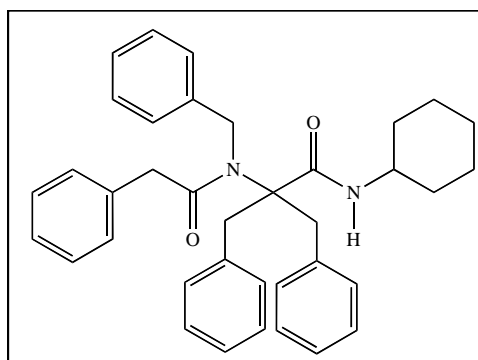
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 20,99 (3, CH_3Ph), 24,84 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,55 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,56 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 36,07 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 42,08 (2, CH_2CO), 47,60 (2, CH_2N), 48,35 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 69,13 (0, C^α), 125,84 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 126,85 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C4}+\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,08 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,52 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,48 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}+\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 130,95 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 134,68 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 135,33 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C1}$), 136,00 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 136,37 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 170,78 (0, CONH), 172,63 (0, COCH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculada: C 81,68% H 7,58% N 5,01%.

Obtida: C 81,84% H 7,41% N 5,15%.

***N*-Fenilacetil-*N*-benzil- α,α -dibenzilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (11)**



A reacção foi realizada inicialmente pelo Método Geral 2, numa escala de 0,01 mol e decorreu durante 14 dias, conduzindo a um rendimento de 1,59 g ($\eta = 14,6\%$).

A preparação foi repetida, mas realizada pelo Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,09 mL de benzilamina, 2,10 g de 1,3-difenilpropanona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo em 10 mL de metanol seco. A reacção decorreu durante 14 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi

recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 2,40 g ($\eta = 44,1\%$) de cristais brancos.

p.f. = 206,5-207,4 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,66-1,16 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,21-1,42 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,50-1,82 (5H, *m*, C_6H_{11}), 2,94 (2H, *d*, $J=11,7$ Hz, CCH_2Ph), 3,34 (2H, *br d*, $J=10,5$ Hz, CCH_2Ph), 3,54 (3H, *s*, $\text{COCH}_2+\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 3,74 (2H, *br s*, NCH_2), 5,05 (1H, *d*, $J=7,5$ Hz, NH), 7,12-7,23 (11H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph-H4}$), 7,35-7,42 (7H, *m*, $\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}+\text{COCH}_2\text{Ph}$), 7,75 (2H, *d*, $J=9,0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$).

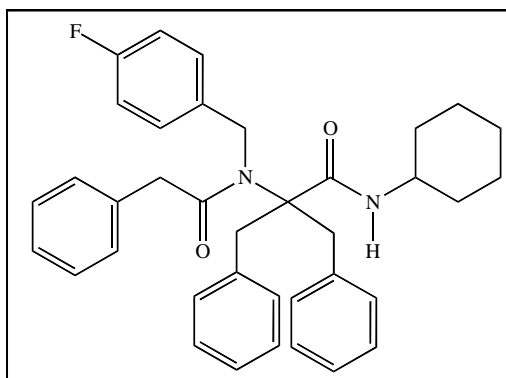
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,85 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,54 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,55 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 36,12 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 42,09 (2, CH_2CO), 47,73 (2, CH_2N), 48,38 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 69,10 (0, C^α), 125,92 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 126,83, 126,89 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C4} +\text{NCH}_2\text{Ph-C4}+\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,12 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,56 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,79 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,46 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 130,94 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 134,58 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 135,25 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C1}$), 139,05 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 170,79 (0, CONH), 172,65 (0, COCH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculada: C 81,58% H 7,40% N 5,14%.

Obtida: C 81,56% H 7,27% N 5,27%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-fluorobenzil)- α,α -difenilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (12)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,14 mL de 4-fluorobenzilamina, 2,10 g de 1,3-difenilpropanona, 1,36 g de ácido fenilacético

e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo, em 10 ml de metanol seco. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 4,80 g ($\eta = 85,2\%$) de um sólido branco.

p.f. = 190,9-192,2 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,85-1,11 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,22-1,35 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,53-1,62 (5H, *m*, C_6H_{11}), 2,91 (2H, *d*, $J=12,0$ Hz, CCH_2Ph), 3,34 (2H, *br d*, $J=10,8$ Hz, CCH_2Ph), 3,51 (2H, *s*, COCH_2), 3,49-3,58 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 3,72 (2H, *br s*, NCH_2), 5,04 (1H, *d*, $J=7,5$ Hz, NH), 7,08 (2H, *t*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$), 7,13-7,29 (10H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 7,33-7,37 (5H, *m*, COCH_2Ph), 7,75 (2H, *dd*, $J=5,4, 8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$).

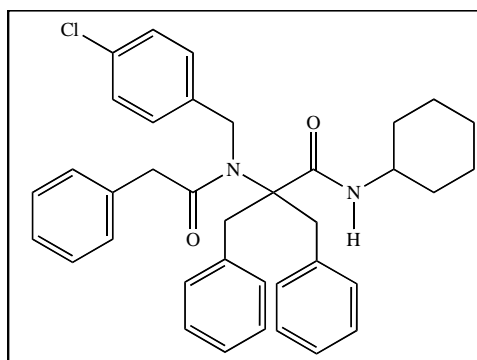
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,81 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,52 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,52 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 36,00 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 42,07 (2, CH_2CO), 47,12 (2, CH_2N), 48,23 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CI}$), 69,13 (0, C^α), 115,58 (1, *d*, $J_{\text{C-F}}=21,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 126,90, 126,94 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C4}+\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,58 (1, *d*, $J_{\text{C-F}}=7,8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,14 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,56 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,40 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 130,91 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 134,47 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-CI}$), 134,70 (0, *d*, $J_{\text{C-F}}=2,9$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-CI}$), 135,15 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-CI}$), 161,79 (0, *d*, $J_{\text{C-F}}=245,0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 170,84 (0, CONH), 172,51 (0, COCH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{37}\text{FH}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculada: C 78,97% H 6,99% N 4,98%.

Obtida: C 79,11% H 6,68% N 4,94%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-clorobenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (13)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando

1,22 mL de 4-clorobenzilamina, 2,10 g de 1,3-difenilpropanona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo, em 10 ml de metanol seco. A reacção decorreu durante 12 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 4,37 g ($\eta = 75,5\%$) de um sólido bege.

p.f. = 180,6-181,5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,84-1,07 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,20-1,30 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,53-1,62 (5H, *m*, C_6H_{11}), 2,90 (2H, *d*, $J=12,0$ Hz, CCH_2Ph), 3,33 (2H, *br d*, $J=10,8$ Hz, CCH_2Ph), 3,48-3,55 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 3,50 (2H, *s*, COCH_2), 3,69 (2H, *br s*, NCH_2), 5,02 (1H, *d*, $J=7,5$ Hz, *NH*), 7,13-7,26 (10H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 7,30-7,37 (7H, *m*, $\text{COCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$), 7,72 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$).

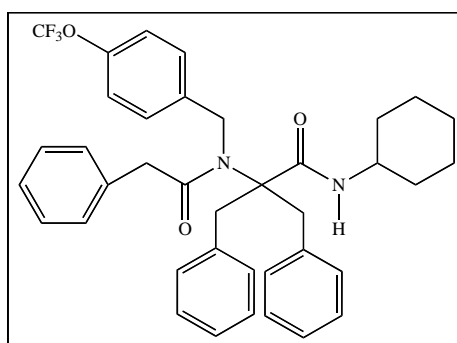
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,83 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,52 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,53 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 35,97 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 42,11 (2, CH_2CO), 47,19 (2, CH_2N), 48,44 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 69,11 (0, C^α), 126,95, 127,00 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C4}+\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,45 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,17 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,61 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,91 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,39 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 130,91 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 132,66 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 134,38 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 135,08 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C1}$), 137,66 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 170,81 (0, CONH), 172,49 (0, COCH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculada: C 76,73% H 6,79% N 4,84%.

Obtida: C 76,73% H 6,73% N 4,90%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-trifluorometoxibenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (14)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,0056 mol, utilizando 1,07 g de 4-trifluorometoxibenzilamina, 1,68 g (0,008 mol) de 1,3-difenilpropanona, 1,09 g (0,008 mol) de ácido fenilacético e 0,99 mL (0,008 mol) de ciclohexilisonitrilo, em 10 ml de metanol seco. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 2,23 g ($\eta = 63,4\%$) de um sólido branco.

p.f. = 169,0-170,0 °C.

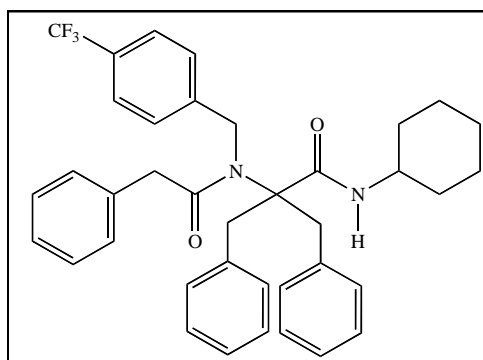
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85-1,11 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,22-1,35 (2H, *m*, C₆H₁₁), 1,54-1,63 (5H, *m*, C₆H₁₁), 2,91 (2H, *d*, $J=11,7$ Hz, CCH₂Ph), 3,35 (2H, *br d*, $J=10,8$ Hz, CCH₂Ph), 3,48-3,59 (1H, *m*, C₆H₁₁-HI), 3,51 (2H, *s*, COCH₂), 3,75 (2H, *br s*, NCH₂), 5,04 (1H, *d*, $J=7,5$ Hz, NH), 7,14-7,27 (12H, *m*, 2×CCH₂Ph+NCH₂Ph-H3,5), 7,31-7,38 (5H, *m*, COCH₂Ph), 7,81 (2H, *d*, $J=9,0$ Hz, NCH₂Ph-H2,6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,84 (2, C₆H₁₁-C3,5), 25,53 (2, C₆H₁₁-C4), 32,53 (2, C₆H₁₁-C2,6), 36,09 (2, 2×CCH₂Ph), 42,07 (2, CH₂CO), 47,16 (2, CH₂N), 48,49 (1, C₆H₁₁-CI), 69,14 (0, C ^{α}), 120,41 (0, *q*, $J_{C-F}=257,1$ Hz, OCF₃), 121,21 (1, NCH₂Ph-C3,5), 126,98, 127,01 (1, 2×CCH₂Ph-C4+COCH₂Ph-C4), 128,44 (1, NCH₂Ph-C2,6), 128,19 (1, 2×CCH₂Ph-C3,5), 128,62 (1, COCH₂Ph-C3,5), 129,40 (1, COCH₂Ph-C2,6), 130,92 (1, 2×CCH₂Ph-C2,6), 134,33 (0, COCH₂Ph-CI), 135,07 (0, 2×CCH₂Ph-CI), 137,79 (0, NCH₂Ph-CI), 148,11 (0, *q*, $J_{C-F}=1,8$ Hz, NCH₂Ph-C4), 170,86 (0, CONH), 172,50 (0, COCH₂).

Análise elementar para C₃₈F₃H₃₉N₂O₃

Calculada: C 72,59% H 6,25% N 4,46%.

Obtida: C 72,72% H 5,89% N 4,53%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-trifluorometilbenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (15)**

A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,43 mL de 4-trifluorometilbenzilamina, 2,10 g de 1,3-difenilpropanona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo, em 10 ml de metanol seco. A reacção decorreu durante 14 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 4,79 g ($\eta = 78,1\%$) de um sólido branco.

p.f. = 213,5-214,5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87-1,12 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,24-1,36 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,54-1,65 (5H, *m*, C_6H_{11}), 2,89 (2H, *d*, $J=11,7$ Hz, CCH_2Ph), 3,34 (2H, *br s*, CCH_2Ph), 3,50 (2H, *s*, COCH_2), 3,52-3,60 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-H1}$), 3,80 (2H, *br s*, NCH_2), 5,05 (1H, *d*, $J=7,5$ Hz, NH), 7,14-7,30 (10H, *m*, $2\times\text{CCCH}_2\text{Ph}$), 7,31-7,38 (5H, *m*, COCH_2Ph), 7,65 (2H, *d*, $J=8,1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$), 7,92 (2H, *d*, $J=8,1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$).

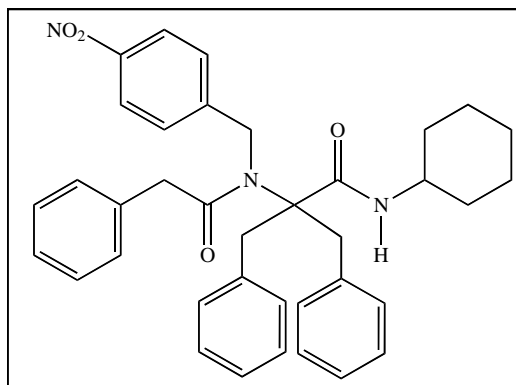
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,81 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,48 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,49 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 36,01 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 42,15 (2, CH_2CO), 47,45 (2, CH_2N), 48,46 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 69,11 (0, C^α), 124,07 (0, *q*, $J_{\text{C-F}}=272,0$ Hz, CF_3), 125,68 (1, *q*, $J_{\text{C-F}}=3,8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 126,39 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 126,98, 127,01 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C4} + \text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,17 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,61 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,33 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 129,20 (0, *q*, $J_{\text{C-F}}=32,5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 130,87 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 134,17 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 134,96 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C1}$), 143,32 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 170,79 (0, CONH), 172,41 (0, COCH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{38}\text{F}_3\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculada: C 74,49% H 6,42% N 4,57%.

Obtida: C 74,46% H 6,07% N 4,63%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-nitrobenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (16)**



O cloridrato de 4-nitrobenzilamina (1,3 eq., 2,45 g) foi previamente neutralizado com 1,2 eq. de trietilamina (1,66 mL) em 20 mL éter etílico seco. Após agitação durante 90 minutos, à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi filtrada e o filtrado evaporado a pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em 5 mL de metanol seco e procedeu-se de acordo com o Método Geral 1; a reacção realizou-se numa escala de 0,003 mol, usando o dobro das quantidades molares de ácido fenilacético e de ciclo-hexilisonitrilo. Após 42 dias de reacção, o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 0,84 g ($\eta = 47,4\%$) de um sólido amarelado.

p.f. = 211,8-212,8 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88-1,11 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,24-1,35 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,53-1,63 (5H, *m*, C_6H_{11}), 2,87 (2H, *d*, $J=11,7$ Hz, CCH_2Ph), 3,34 (2H, *br s*, CCH_2Ph), 3,48 (2H, *s*, COCH_2), 3,52-3,58 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-H1}$), 3,82 (2H, *br s*, NCH_2), 5,04 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, NH), 7,17-7,25 (10H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 7,30-7,38 (5H, *m*, COCH_2Ph), 8,00 (2H, *d*, $J=8,1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$), 8,24 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,80 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,49 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,48 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 35,93 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 42,22 (2, CH_2CO), 47,46 (2, CH_2N), 48,54 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 69,15 (0, C^α), 124,01 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 127,02, 127,12 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C4}+\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}+\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,25 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,70 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,28 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 130,85 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 133,91 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 134,80 (0,

$2 \times \text{CCH}_2\text{Ph-CI}$), 146,85 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 147,06 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-CI}$), 170,78 (0, CONH), 172,27 (0, COCH_2).

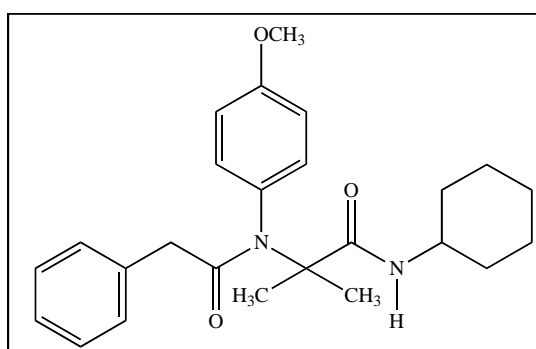
Análise elementar para $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$

Calculada: C 75,36% H 6,67% N 7,13%.

Obtida: C 75,05% H 6,60% N 6,92%.

3.3.1.3 DERIVADOS *P*-SUBSTITUÍDOS DE *N*-FENIL-*N*-FENILACETIL- α,α -DIMETILGLICILAMIDAS

N-Fenilacetil-*N*-(4-metoxifenil)- α,α -dimetilglicil-*N*'-ciclo-hexilamida (17)



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,23 mL de *para*-anisidina (4-metoxianilina), 25 ml de acetona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 14 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em éter etílico, tendo sido obtidos 3,77 g ($\eta = 92,2\%$) de cristais brancos.

p.f. = 105,7-106,8 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,06-1,21 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,31 (6H, *s*, $2 \times \text{CH}_3$), 1,37-1,39 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,58-1,72 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,91-1,96 (2H, *m*, C_6H_{11}), 3,33 (2H, *s*, CH_2), 3,69-3,81 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 3,84 (3H, *s*, OCH_3), 5,64 (1H, *d*, $J=8,1$ Hz, NH), 6,86 (2H, *d*, $J=9,0$ Hz, NPh-H3,5), 6,98-7,01 (2H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H2,6}$), 7,06 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, NPh-H2,6), 7,18-7,24 (3H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H3,4,5}$).

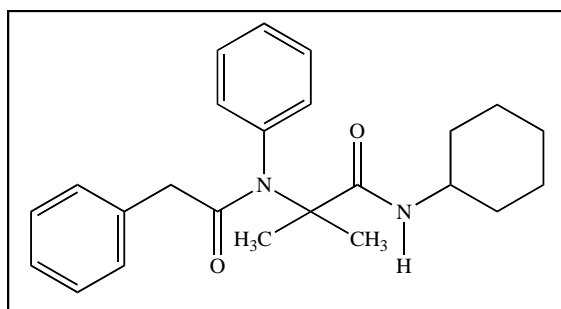
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,75 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,29 (3, $2\times\text{CH}_3$), 25,51 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,75 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 42,59 (2, CH_2), 48,30 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 55,33 (3, OCH_3), 62,61 (0, C^α), 113,99 (1, NPh-C3,5), 126,35 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C4}$), 128,11 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,83 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C2,6}$), 131,27 (1, NPh-C2,6), 132,33 (0, NPh-C1), 135,23 (0, $\text{CH}_2\text{Ph-C1}$), 159,21 (0, NPh-C4), 171,23 (0, CON), 173,71 (0, CONH).

Análise elementar para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$

Calculada: C 73,50% H 7,90% N 6,86%.

Obtida: C 73,24% H 7,91% N 6,97%.

***N*-Fenilacetil-*N*-fenil- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (18)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,02 mol, utilizando 1,82 mL de anilina, 25 mL de acetona, 2,72 g de ácido fenilacético e 2,49 mL de ciclohexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 6,53 g ($\eta = 86,4\%$) de cristais brancos.

p.f. = 127,2-128,3 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,03-1,23 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,34 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 1,35-1,40 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,66-1,71 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,92-1,96 (2H, *m*, C_6H_{11}), 3,33 (2H, *s*, CH_2), 3,70-3,83 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-H1}$), 5,66 (1H, *d*, $J=7,5$ Hz, *NH*), 6,96-6,99 (2H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H2,6}$), 7,16-7,22 (5H, *m*, $\text{NPh-H2,6+CH}_2\text{Ph-H3,4,5}$), 7,34-7,40 (3H, *m*, NPh-H3,4,5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,78 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,37 (3, $2\times\text{CH}_3$), 25,55 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,79 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 42,69 (2, CH_2), 48,36 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C1}$), 62,56 (0, C^α), 126,41 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C4}$), 128,16 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,46 (1, NPh-C4), 128,84 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C2,6}$), 129,03

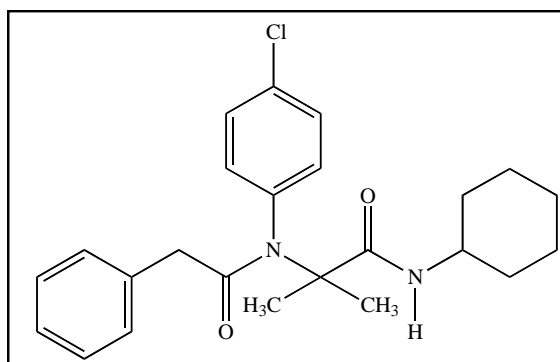
(1, NPh-C3,5), 130,43 (1, NPh-C2,6), 135,16 (0, CH₂Ph-C1), 139,67 (0, NPh-C1), 170,83 (0, CON), 173,62 (0, CONH).

Análise elementar para C₂₄H₃₀N₂O₂

Calculada: C 76,16% H 7,99% N 7,40%.

Obtida: C 76,17% H 7,90% N 7,51%.

N-Fenilacetil-N-(4-clorofenil)- α , α -dimetilglicil-N'-ciclo-hexilamida (19)



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,28 g de 4-cloroanilina, 25 mL de acetona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo tendo sido obtidos 2,93 g (η = 71,0%) de cristais brancos.

p.f. = 118,9-119,7 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,05-1,22 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,31 (6H, *s*, 2 \times CH₃), 1,34-1,43 (2H, *m*, C₆H₁₁), 1,57-1,73 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,92-1,97 (2H, *m*, C₆H₁₁), 3,32 (2H, *s*, CH₂), 3,71-3,80 (1H, *m*, C₆H₁₁-H1), 5,63 (1H, *d*, *J*=7,8 Hz, NH), 6,95-6,98 (2H, *m*, CH₂Ph-H2,6), 7,11 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NPh-H2,6), 7,18-7,21 (3H, *m*, CH₂Ph-H3,4,5), 7,31 (2H, *d*, *J*=8,4 Hz, NPh-H3,5).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,82 (2, C₆H₁₁-C3,5), 25,48 (3, 2 \times CH₃), 25,56 (2, C₆H₁₁-C4), 32,85 (2, C₆H₁₁-C2,6), 42,83 (2, CH₂), 48,54 (1, C₆H₁₁-C1), 62,54 (0, C ^{α}), 126,54 (1, CH₂Ph-C4), 128,28 (1, CH₂Ph-C3,5), 128,76 (1, CH₂Ph-C2,6), 129,17 (1, NPh-C3,5), 131,87 (1, NPh-C2,6), 134,42 (0, NPh-C4), 134,93 (0, CH₂Ph-C1), 138,35 (0, NPh-C1), 170,74 (0,

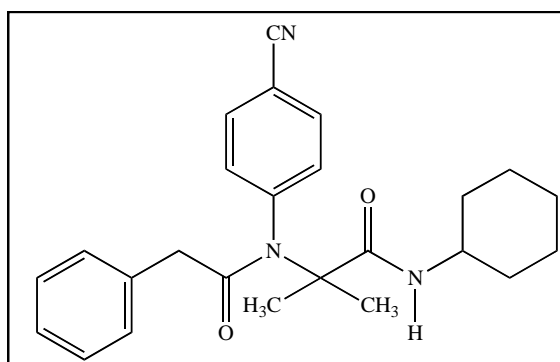
CON), 173,50 (0, CONH).

Análise elementar para $C_{24}H_{29}N_2O_2$

Calculada: C 69,80% H 7,08% N 6,75%.

Obtida: C 69,58% H 7,07% N 6,81%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-cianofenil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (20)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,18 g de 4-cianoanilina, 25 mL de acetona, 2,04 g (0,015 mol) de ácido fenilacético e 1,87 mL (0,015 mol) de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 0,96 g ($\eta = 23,7\%$) de cristais brancos.

p.f. = 166,0-167,1 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,08-1,21 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,32 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 1,34-1,42 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,59-1,74 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,96-2,01 (2H, *m*, C_6H_{11}), 3,29 (2H, *s*, CH_2), 3,70-3,82 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 5,65 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, NH), 6,90-6,93 (2H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,16-7,20 (3H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}$), 7,34 (2H, *d*, $J=8,1$ Hz, NPh- $\text{H}_{2,6}$), 7,62 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, NPh- $\text{H}_{3,5}$).

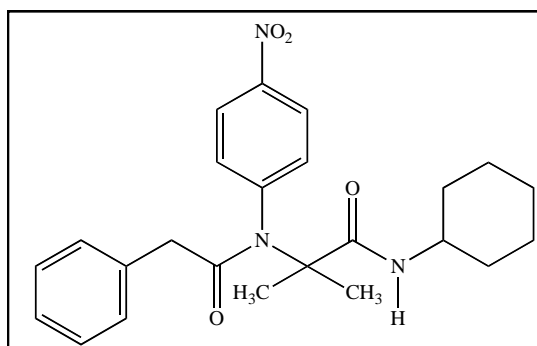
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,79 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}_{3,5}$), 25,49 (3, $2\times\text{CH}_3$), 25,54 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}_4$), 32,81 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}_{2,6}$), 43,09 (2, CH_2), 48,68 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CI}$), 62,60 (0, C^α), 112,46 (0, NPh- C_4), 117,82 (0, NPh-CN), 126,68 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,37 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,55 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 131,77 (1, NPh- $\text{C}_{2,6}$), 132,76 (1, NPh- $\text{C}_{3,5}$), 134,46 (0, $\text{CH}_2\text{Ph-CI}$), 143,99 (0, NPh- CI), 170,15 (0, CON), 173,22 (0, CONH).

Análise elementar para $C_{25}H_{29}N_3O_2$

Calculada: C 74,41% H 7,24% N 10,41%.

Obtida: C 74,26% H 7,22% N 10,38%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-nitrofenil)- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**21**)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,38 g de 4-nitroanilina, 25 mL de acetona, 1,36 g de ácido fenilacético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 28 dias e o produto de reacção foi purificado por cromatografia em coluna, mas, após exame por $^1\text{H-NMR}$, em nenhuma das fracções de eluato foi detectado o composto pretendido.

A preparação anterior foi repetida, numa escala de 0,01 mol, mas utilizando um excesso de 2 eq. do ácido fenilacético e de 2 eq. do ciclo-hexilisonitrilo, e decorreu durante 33 dias. O produto por TLC, mostrava uma mistura que foi separada por cromatografia em coluna, sendo obtido composto desejado (**21**) e a 4-nitroanilina que não reagira. O composto foi recristalizado em éter etílico, tendo sido obtidos 0,24 g ($\eta = 5,7\%$).

Após novas repetições, usando um excesso do ácido e do isonitrilo, e dando mais tempo à reacção, não houve alteração significativa do rendimento. Um destes ensaios, foi efectuado numa escala de 0,04 mol, usando um excesso de 2 eq. do ácido fenilacético e do ciclo-hexilisonitrilo, e durou 42 dias. Após purificação do produto por cromatografia em coluna, o composto assim obtido foi triturado em éter de petróleo e depois recristalizado com éter etílico, sendo obtidos 1,47 g ($\eta = 8,7\%$) de cristais amarelos.

p.f. = 100,9-101,9 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,11-1,24 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,36 (6H, *s*, 2×CH₃), 1,42-1,46 (2H, *m*, C₆H₁₁), 1,58-1,76 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,97-2,02 (2H, *m*, C₆H₁₁), 3,33 (2H, *s*, CH₂), 3,74-3,85 (1H, *m*, C₆H₁₁-HI), 5,64 (1H, *d*, *J*=7,8 Hz, NH), 6,91-6,94 (2H, *m*, CH₂Ph-H_{2,6}), 7,20-7,22 (3H, *m*, CH₂Ph-H_{3,4,5}), 7,41 (2H, *d*, *J*=9,0 Hz, NPh-H_{2,6}), 8,20 (2H, *d*, *J*=9,0 Hz, NPh-H_{3,5}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,86 (2, C₆H₁₁-C_{3,5}), 25,56 (2, C₆H₁₁-C₄), 25,64 (3, 2×CH₃), 32,90 (2, C₆H₁₁-C_{2,6}), 43,19 (2, CH₂), 48,79 (1, C₆H₁₁-CI), 62,68 (0, C^α), 124,14 (1, NPh-C_{3,5}), 126,80 (1, CH₂Ph-C₄), 128,47 (1, CH₂Ph-C_{3,5}), 128,61 (1, CH₂Ph-C_{2,6}), 131,93 (1, NPh-C_{2,6}), 134,45 (0, CH₂Ph-CI), 145,82 (0, NPh-C₄), 147,41 (0, NPh-CI), 170,14 (0, CON), 173,27 (0, CONH).

Análise elementar para C₂₄H₂₉N₃O₄

Calculada: C 68,06% H 6,90% N 9,92%.

Obtida: C 67,98% H 6,88% N 9,85%.

3.3.1.4 DERIVADOS *para*-SUBSTITUÍDOS DE *N*-FENIL-*N*-FENILACETIL- α,α -DIBENZILGLICILAMIDAS

As várias tentativas feitas para sintetizar os derivados *para*-substituídos de *N*-fenil-*N*-fenilacetil- α,α -dibenzilglicilamidas, utilizando os Métodos Gerais 1 e 2, foram infrutíferas, verificando-se que ou se recuperava a maior parte dos reagentes ou se obtinha misturas complexas onde não eram detectados os compostos esperados.

3.3.2 REACÇÕES DE ACIDÓLISE DOS COMPOSTOS DE UGI-PASSERINI COM ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

Método Geral 3

Num balão de 50 mL de capacidade, colocaram-se 0,20-0,25 g de composto de Ugi-Passerini e adicionaram-se 25 mL de solução de ácido trifluoroacético 5% em acetonitrilo. A mistura

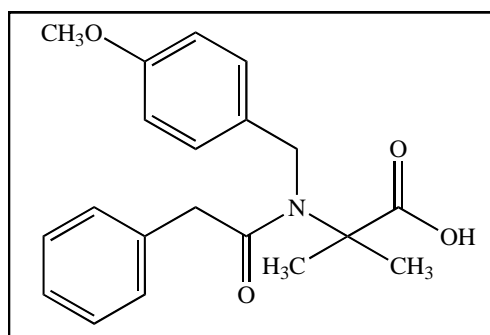
foi agitada à temperatura ambiente, em períodos de tempo que variaram entre 2 e 168 horas, até total consumo do material de partida (TLC em diclorometano/metanol, 25:1).

O solvente foi evaporado a pressão reduzida, a 30 °C, e o resíduo retomado em água e tratado com uma solução de NaOH 2M até pH = 3. A mistura foi agitada durante a noite e a suspensão formada foi extraída com clorofórmio (3×15 mL). Os extratos de clorofórmio foram reunidos e lavados com água (2×20 mL) e depois secos com MgSO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado no evaporador rotativo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna e/ou por recristalização.

Método Geral 4

Num balão de 50 mL de capacidade onde se colocaram 0,20-0,25 g de composto de Ugi-Passerini adicionaram-se 5 mL de ácido trifluoroacético concentrado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total consumo do material de partida, sendo a reacção seguida por TLC com diclorometano/metanol, 25:1. Depois procedeu-se conforme descrito na segunda parte do método anterior.

N-Fenilacetil-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicina (**1a**)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,20 g de composto **1** e decorreu durante 2,5 horas; o produto recolhido foi purificado por recristalização em acetato de etilo, tendo sido obtidos 140 mg ($\eta = 83,8\%$) de um sólido branco.

p.f. = 201,1-202,1 °C (lit.⁴²168,6-169,2 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,27 (6H, *s*, 2×CH₃), 3,57 (2H, *s*, CH₂CO), 3,76 (3H, *s*, OCH₃) 4,59 (2H, *s*, NCH₂), 6,94 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-*H*_{3,5}), 7,11-7,14 (2H, *m*,

COCH₂Ph-*H2,6*), 7,17-7,29 (3H, *m*, COCH₂Ph-*H3,4,5*), 7,36 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-*H2,6*), 12,02 (1H, *br s*, OH).

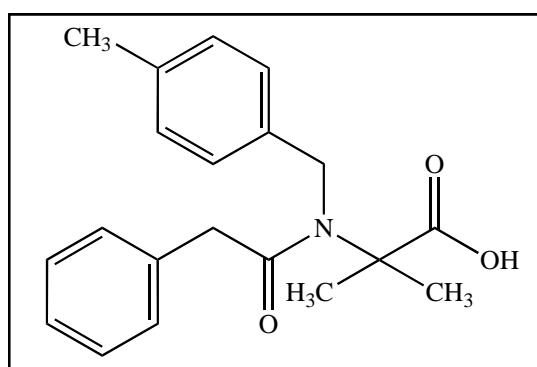
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 23,33 (3, 2×CH₃), 40,34 (2, CH₂CO), 46,12 (2, CH₂N), 55,06 (3, OCH₃), 60,69 (0, C^α), 113,99 (1, NCH₂Ph-C3,5), 126,40 (1, COCH₂Ph-C4), 127,03 (1, NCH₂Ph-C2,6), 128,27 (1, COCH₂Ph-C3,5), 128,92 (1, COCH₂Ph-C2,6), 130,92 (0, NCH₂Ph-C1), 135,58 (0, COCH₂Ph-C1), 158,20 (0, NCH₂Ph-C4), 170,78 (0, COCH₂), 175,20 (0, COOH).

Análise elementar para C₂₀H₂₃NO₄

Calculada: C 70,36% H 6,79% N 4,10%.

Obtida: C 69,87% H 6,82% N 4,21%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-metilbenzil)- α,α -dimetilglicina (**2a**)**



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,22 g de composto **2** e decorreu durante 3 horas; o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 152 mg ($\eta = 88,4\%$) de um sólido branco.

A reacção também foi realizada conforme descrito no Método Geral 4, utilizando 0,25g de composto **2** em 5 mL de TFA concentrado sob refluxo durante 30 minutos, tendo sido obtidos 159 mg de composto **2a** ($\eta = 78,7\%$).

p.f. = 160,7-161,7 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (6H, *s*, 2×CH₃), 2,39 (3H, *s*, Ph-CH₃), 3,70 (2H, *s*,

CH_2CO), 4,57 (2H, *s*, NCH_2), 7,21-7,35 (9H, *m*, $\text{COCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph}$), 9,81 (1H, *br s*, OH).

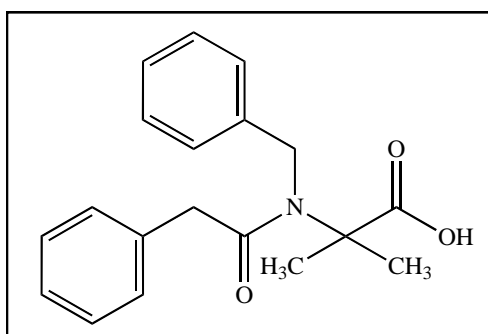
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 21,01 (3, Ph-CH_3), 23,50 (3, $2\times\text{CH}_3$), 41,36 (2, CH_2CO), 47,12 (2, CH_2N), 61,40 (0, C^α), 125,76 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 126,76 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,57 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,63 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,56 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 134,54 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 134,86 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 136,92 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 172,11 (0, COCH_2), 179,05 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

Calculada: C 73,82% H 7,12% N 4,30%.

Obtida: C 73,64% H 7,01% N 4,41%.

***N*-Fenilacetil-*N*-benzil- α,α -dimetilglicina (3a)**



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,20 g de composto **3** e a reacção decorreu durante 2,5 horas; o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 121 mg ($\eta = 76,1\%$) de um sólido branco.

p.f. = 196,9-197,9 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 3,69 (2H, *s*, CH_2CO), 4,61 (2H, *s*, NCH_2), 7,21-7,31 (6H, *m*, $\text{COCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph-H4}$), 7,41-7,45 (4H, *m*, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,3,5,6}$), 9,41 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23,50 (3, $2\times\text{CH}_3$), 41,36 (2, CH_2CO), 47,31 (2, CH_2N), 61,44 (0, C^α), 125,79 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 126,78 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,26 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$),

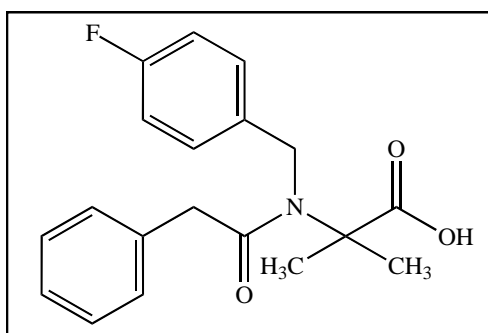
128,56 (1, COCH₂Ph-C2,6), 128,63 (1, COCH₂Ph-C3,5), 128,88 (1, NCH₂Ph-C3,5), 134,44 (0, COCH₂Ph-C1), 137,93 (0, NCH₂Ph-C1), 172,16 (0, COCH₂), 178,99 (0, COOH).

Análise elementar para C₁₉H₂₁NO₃

Calculada: C 73,29% H 6,80% N 4,50%.

Obtida: C 73,35% H 6,59% N 4,61%.

N-Fenilacetil-N-(4-fluorobenzil)- α,α -dimetilglicina (4a)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **4**. A reacção decorreu durante 2 horas e o produto obtido foi purificado por recristalização em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 191 mg ($\eta = 96,5\%$) de cristais brancos.

A reacção foi realizada conforme descrito no Método Geral 4, utilizando 0,25g de composto **4** e colocando a mistura reaccional sob refluxo durante 30 minutos, tendo sido obtido 130 mg de composto **4a** com um rendimento $\eta = 65,7\%$.

p.f. = 191,4-192,2 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (6H, s, 2 \times CH₃), 3,67 (2H, s, CH₂CO), 4,56 (2H, s, NCH₂), 7,10 (2H, t, $J=8,7$ Hz, NCH₂Ph-H3,5), 7,18-7,33 (5H, m, COCH₂Ph), 7,41 (2H, dd, $J=5,4, 8,4$ Hz, NCH₂Ph-H2,6), 9,43 (1H, br s, OH).

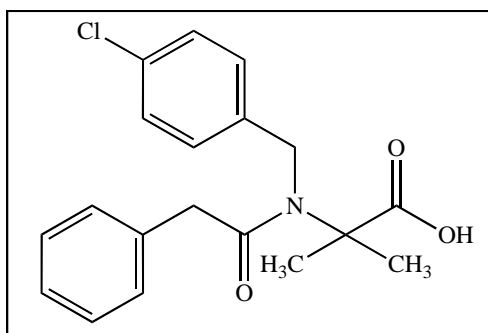
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23,47 (3, 2 \times CH₃), 41,41 (2, CH₂CO), 46,68 (2, CH₂N), 61,47 (0, C $^{\alpha}$), 115,81 (1, d, $J_{C-F}=21,6$ Hz, NCH₂Ph-C3,5), 126,90 (1, COCH₂Ph-C4), 127,41 (1, d, $J_{C-F}=7,8$ Hz, NCH₂Ph-C2,6), 128,52 (1, COCH₂Ph-C2,6), 128,72 (1, COCH₂Ph-C3,5), 133,59 (0, d, $J_{C-F}=3,2$ Hz, NCH₂Ph-C1), 134,29 (0, COCH₂Ph-C1), 162,01 (0, d, $J_{C-F}=245,6$ Hz, NCH₂Ph-C4), 172,15 (0, COCH₂), 178,83 (0, COOH).

Análise elementar para $C_{19}FH_{20}NO_3$

Calculada: C 69,29% H 6,12% N 4,25%.

Obtida: C 69,14% H 6,10% N 4,03%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-clorobenzil)- α,α -dimetilglicina (**5a**)**



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,22 g de composto **5** e decorreu durante 5 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 154 mg ($\eta = 89,0\%$) de um sólido branco.

p.f. = 168,8-169,8 °C.

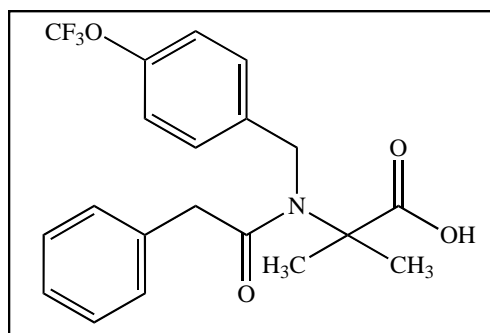
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,44 (6H, s, $2 \times CH_3$), 3,65 (2H, s, CH_2CO), 4,56 (2H, s, NCH_2), 7,18-7,38 (9H, m, $COCH_2-Ph + NCH_2Ph-H_{2,3,5,6}$), 10,01 (1H, br s, OH).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 23,43 (3, $2 \times CH_3$), 41,40 (2, CH_2CO), 46,72 (2, CH_2N), 61,45 (0, C^α), 126,90 (1, $COCH_2Ph-C4$), 127,21 (1, $NCH_2Ph-C_{2,6}$), 128,47 (1, $COCH_2Ph-C_{2,6}$), 128,71 (1, $COCH_2Ph-C_{3,5}$), 129,05 (1, $NCH_2Ph-C_{3,5}$), 133,08 (0, NCH_2Ph-C4), 134,18 (0, $COCH_2Ph-C1$), 136,49 (0, NCH_2Ph-C1), 172,11 (0, $COCH_2$), 178,81 (0, COOH).

Análise elementar para $C_{19}ClH_{20}NO_3$

Calculada: C 65,99% H 5,83% N 4,05%.

Obtida: C 65,68% H 5,93% N 4,01%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-trifluorometoxibenzil)- α , α -dimetilglicina (6a)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **6** e decorreu durante 2 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 153 mg ($\eta = 89,5\%$) de um sólido branco.

p.f. = 149,9-150,7 °C.

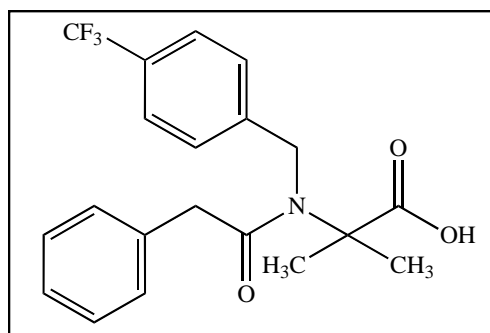
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (6H, *s*, 2 \times CH₃), 3,66 (2H, *s*, CH₂CO), 4,59 (2H, *s*, NCH₂), 7,19-7,32 (7H, *m*, COCH₂Ph+NCH₂Ph-H_{3,5}), 7,49 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, NCH₂Ph-H_{2,6}), 9,32 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23,47 (3, 2 \times CH₃), 41,47 (2, CH₂CO), 46,69 (2, CH₂N), 61,49 (0, C $^{\alpha}$), 120,40 (0, *q*, $J_{C-F}=257,1$ Hz, OCF₃), 121,45 (1, NCH₂Ph-C_{3,5}), 126,96 (1, COCH₂Ph-C₄), 127,21 (1, NCH₂Ph-C_{2,6}), 128,50 (1, COCH₂Ph-C_{2,6}), 128,76 (1, COCH₂Ph-C_{3,5}), 134,15 (0, COCH₂Ph-C₁), 136,71 (0, NCH₂Ph-C₁), 148,39 (0, *q*, $J_{C-F}=1,9$ Hz, NCH₂Ph-C₄), 172,17 (0, COCH₂), 178,80 (0, COOH).

Análise elementar para C₂₀F₃H₂₀NO₄

Calculada: C 60,76% H 5,10% N 3,54%.

Obtida: C 60,67% H 5,36% N 3,28%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-trifluorometilbenzil)- α , α -dimetilglicina (**7a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **7**, e decorreu durante 2 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em acetato de etilo, tendo sido obtidos 161 mg ($\eta = 91,5\%$) de cristais brancos.

p.f. = 180,9-181,8 °C.

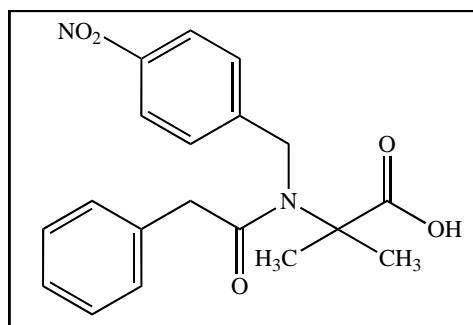
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (6H, *s*, 2 \times CH₃), 3,65 (2H, *s*, CH₂CO), 4,64 (2H, *s*, NCH₂), 7,12-7,22 (2H, *m*, COCH₂Ph-H_{2,6}), 7,24-7,33 (3H, *m*, COCH₂Ph-H_{3,4,5}), 7,60 (2H, *d*, *J*=8,4 Hz, NCH₂Ph-H_{2,6}), 7,67 (2H, *d*, *J*=8,4 Hz, NCH₂Ph-H_{3,5}), 9,00 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23,48 (3, 2 \times CH₃), 41,54 (2, CH₂CO), 47,03 (2, CH₂N), 61,54 (0, C ^{α}), 124,03 (0, *q*, *J*_{C-F}=274,0 Hz, CF₃), 125,93 (1, *q*, *J*_{C-F}=3,7 Hz, NCH₂Ph-C_{3,5}), 126,20 (1, NCH₂Ph-C_{2,6}), 127,02 (1, COCH₂Ph-C₄), 128,48 (1, COCH₂Ph-C_{2,6}), 128,80 (1, COCH₂Ph-C_{3,5}), 129,75 (0, *q*, *J*_{C-F}=32,5 Hz, NCH₂Ph-C₄), 134,06 (0, COCH₂Ph-C₁), 142,25 (0, NCH₂Ph-C₁), 172,17 (0, COCH₂), 178,67 (0, COOH).

Análise elementar para C₂₀F₃H₂₀NO₃

Calculada: C 63,32 H 5,31 N 3,69.

Obtida: C 63,38 H 5,04 N 3,62.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-nitrobenzil)- α,α -dimetilglicina (**8a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,20 g de composto **8** e decorreu durante 26 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 146 mg ($\eta = 89,0\%$) de cristais amarelados.

p.f.=194,7-195,8 °C.

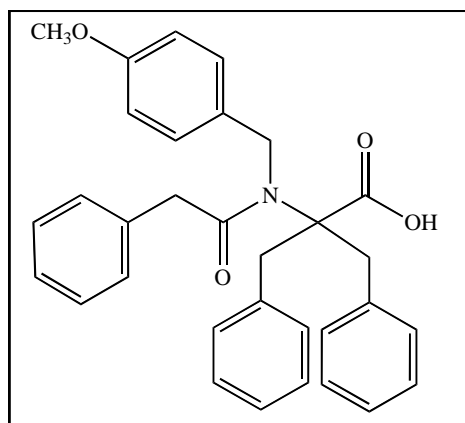
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 3,64 (2H, *s*, CH_2CO), 4,68 (2H, *s*, NCH_2), 7,17 (2H, *d*, $J=6,6$ Hz, $\text{COCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,22-7,32 (3H, *m*, $\text{COCH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}$), 7,66 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 8,26 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{3,5}$), 9,03 (1H, *br s*, *OH*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,44 (3, $2\times\text{CH}_3$), 41,60 (2, CH_2CO), 47,00 (2, CH_2N), 61,59 (0, C^α), 124,19 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 126,73 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 127,14 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,41 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 128,87 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 133,75 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_1$), 145,65 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_1$), 147,32 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_4$), 172,12 (0, COCH_2), 178,51 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculada: C 64,04% H 5,66% N 7,86%.

Obtida: C 63,89% H 5,65% N 7,59%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-metoxibenzil)- α , α -dibenzilglicina (**9a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **9** e decorreu durante 16,5 horas. O produto obtido foi purificado por PLC e eluído com diclorometano/metanol (10:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 167 mg ($\eta = 78,8\%$) de um sólido branco.

p.f. = 208,2-209,3 °C (lit.⁴² 158,2-159,2 °C).

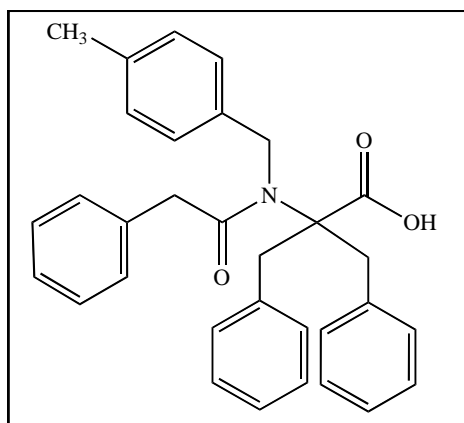
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,77 (2H, *d*, $J=12,9$ Hz, CCH₂Ph), 3,26 (2H, *d*, $J=13,2$ Hz, CCH₂Ph), 3,44 (2H, *s*, COCH₂), 3,72 (3H, *s*, OCH₃), 3,80 (2H, *s*, NCH₂), 6,94 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, NCH₂Ph-*H*3,5), 7,13-7,15 (2H, *m*, COCH₂Ph-*H*2,6), 7,19-7,34 (13H, *m*, 2×CCH₂Ph+COCH₂Ph-*H*3,4,5), 7,44 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, NCH₂Ph-*H*2,6), 12,34 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 36,22 (2, 2×CCH₂Ph), 40,50 (2, CH₂CO), 47,02 (2, CH₂N), 55,03 (3, OCH₃), 68,18 (0, C ^{α}), 114,04 (1, NCH₂Ph-C3,5), 126,54 (1, 2×CCH₂Ph-C4), 126,75 (1, NCH₂Ph-C2,6+COCH₂Ph-C4), 128,16 (1, 2×CCH₂Ph-C3,5), 128,19 (1, COCH₂Ph-C3,5), 129,59 (1, COCH₂Ph-C2,6), 130,74 (1, 2×CCH₂Ph-C2,6), 130,96 (0, NCH₂Ph-C1), 135,04 (0, COCH₂Ph-C1), 135,68 (0, 2×CCH₂Ph-C1), 158,11 (0, NCH₂Ph-C4), 171,57 (0, COCH₂), 172,29 (0, COOH).

Análise elementar para C₃₂H₃₁NO₄

Calculada: C 77,87% H 6,33% N 2,84%.

Obtida: C 77,44% H 6,05% N 2,86%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-metilbenzil)- α,α -dibenzilglicina (**10a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **10** e decorreu durante 24 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 200 mg ($\eta = 93,0\%$) de um sólido branco.

p.f. = 212,5-213,7 °C.

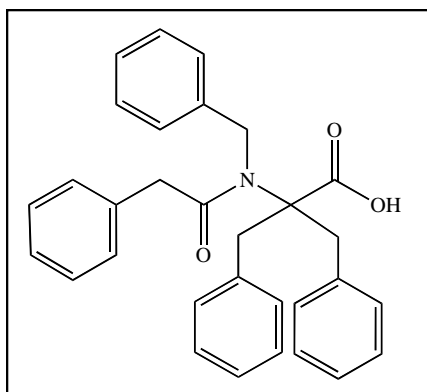
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,34 (3H, *s*, CH_3Ph), 3,02 (2H, *d*, $J=13,2$ Hz, CCH_2Ph), 3,43 (2H, *br d*, $J=12,9$ Hz, CCH_2Ph), 3,61 (2H, *s*, COCH_2), 3,82 (2H, *br s*, NCH_2), 7,17-7,30 (12H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$), 7,33-7,44 (7H, *m*, $\text{COCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$), 8,45 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 20,98 (3, CH_3Ph), 36,13 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 41,31 (2, CH_2CO), 48,11 (2, CH_2N), 68,88 (0, C^α), 125,57 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 127,01 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,06 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,40 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,58 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,62 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,72 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 130,87 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 134,42 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 135,14 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 135,37 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C1}$), 136,68 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 173,42 (0, COCH_2), 175,66 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{NO}_3$

Calculada: C 80,47% H 6,54% N 2,93%.

Obtida: C 80,64% H 6,64% N 3,10%.

***N*-Fenilacetil-*N*-benzil- α , α -dibenzilglicina (11a)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **11** e decorreu durante 24 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em acetato de etilo, tendo sido obtidos 207 mg ($\eta = 97,2\%$) de um sólido branco.

p.f. = 228,6-229,7 °C.

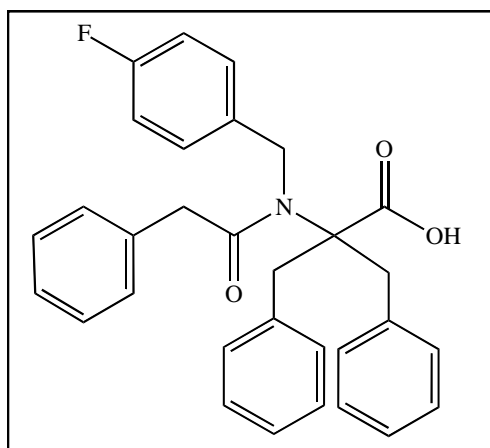
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,76 (2H, *d*, $J=12,9$ Hz, CCH₂Ph), 3,26 (2H, *d*, $J=12,9$ Hz, CCH₂Ph), 3,43 (2H, *s*, COCH₂), 3,94 (2H, *s*, NCH₂), 7,13 (2H, *br dd*, $J=1,5, 6,6$ Hz, COCH₂Ph-*H2,6*), 7,23-7,30 (14H, *m*, 2×CCH₂Ph+NCH₂Ph-*H4*+COCH₂Ph-*H3,4,5*), 7,37 (2H, *t*, $J=7,8$ Hz, NCH₂Ph-*C3,5*), 7,53 (2H, *d*, $J=7,5$ Hz, NCH₂Ph-*H2,6*), 12,35 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 36,28 (2, 2×CCH₂Ph), 40,50 (2, CH₂CO), 47,58 (2, CH₂N), 68,23 (0, C^α), 125,66 (1, NCH₂Ph-*C2,6*), 126,57 (1, NCH₂Ph-*C4*), 126,78, 126,82 (1, 2×CCH₂Ph-*C4*+COCH₂Ph-*C4*), 128,19 (1, 2×CH₂Ph-*C3,5*+COCH₂Ph-*C3,5*), 128,63 (1, NCH₂Ph-*C3,5*), 129,60 (1, COCH₂Ph-*C2,6*), 130,75 (1, 2×CH₂Ph-*C2,6*), 134,98 (0, COCH₂Ph-*C1*), 135,67 (0, 2×CCH₂Ph-*C1*), 139,34 (0, NCH₂Ph-*C1*), 171,61 (0, COCH₂), 172,27 (0, COOH).

Análise elementar para C₃₁H₂₉NO₃

Calculada: C 80,32% H 6,31% N 3,02%.

Obtida: C 80,23% H 6,14% N 3,14%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-fluorobenzil)- α , α -dibenzilglicina (**12a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **12** e decorreu durante 25 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em acetato de etilo, tendo sido obtidos 190 mg ($\eta = 87,6\%$) de um sólido branco.

p.f. = 193,9-195,0 °C.

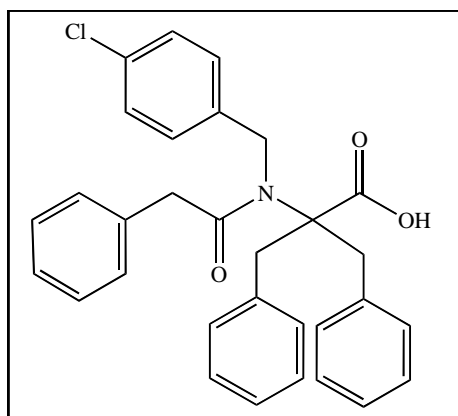
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,01 (2H, *d*, $J=13,2$ Hz, CCH_2Ph), 3,45 (2H, *br d*, $J=12,6$ Hz, CCH_2Ph), 3,60 (2H, *s*, COCH_2), 3,84 (2H, *br s*, NCH_2), 7,08 (2H, *t*, $J=9,0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{3,5}$), 7,25-7,33 (10H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 7,35-7,41 (5H, *m*, COCH_2Ph), 7,43-7,50 (2H, *m*, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 8,81 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 36,12 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 41,31 (2, CH_2CO), 47,68 (2, CH_2N), 68,93 (0, C^α), 115,84 (1, *d*, $J_{\text{C-F}}=21,6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 127,16 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_4+\text{COCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,28 (1, *d*, $J_{\text{C-F}}=7,8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 128,45 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,64 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 129,64 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 130,82 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 133,82 (0, *d*, $J_{\text{C-F}}=3,2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_1$), 134,12 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_1$), 135,17 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_1$), 161,88 (0, *d*, $J_{\text{C-F}}=245,6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_4$), 173,41 (0, COCH_2), 175,62 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{31}\text{FH}_{28}\text{NO}_3$

Calculada: C 77,32% H 5,86% N 2,91%.

Obtida: C 76,97% H 5,79% N 2,92%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-clorobenzil)- α,α -dibenzilglicina (13a)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **13** e decorreu durante 26 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 186 mg ($\eta = 84,9\%$) de um sólido branco.

p.f. = 207,9-209,1 °C.

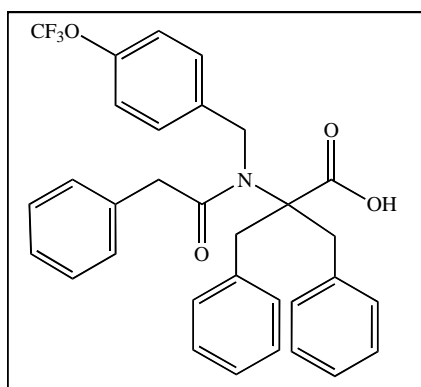
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,98 (2H, *d*, $J=13,2$ Hz, CCH_2Ph), 3,43 (2H, *br d*, $J=12,9$ Hz, CCH_2Ph), 3,57 (2H, *s*, COCH_2), 3,81 (2H, *br s*, NCH_2), 7,26-7,45 (19H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}+\text{COCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph}$), 8,22 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 36,06 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 41,36 (2, CH_2CO), 47,74 (2, CH_2N), 68,91 (0, C^α), 127,11 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 127,17 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C4}+\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,47 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,67 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,12 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,63 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 130,82 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 132,99 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 134,03 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 135,13 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C1}$), 136,76 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 173,32 (0, COCH_2), 175,48 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_3$

Calculada: C 74,76% H 5,67% N 2,81%.

Obtida: C 74,48% H 5,84% N 2,94%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-trifluorometoxibenzil)- α , α -dibenzilglicina (**14a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **14** e decorreu durante 48 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (50:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 201 mg ($\eta = 91,8\%$) de cristais brancos.

p.f. = 175,4-176,4 °C.

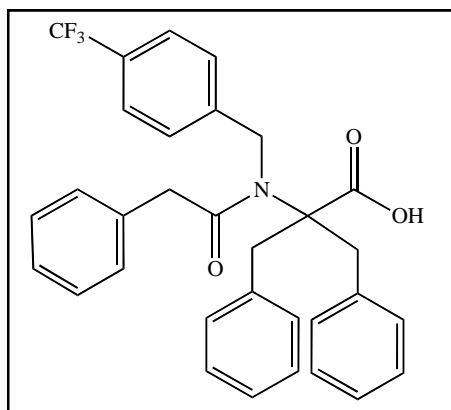
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,00 (2H, *d*, $J=12,9$ Hz, CCH_2Ph), 3,45 (2H, *br d*, $J=12,9$ Hz, CCH_2Ph), 3,59 (2H, *s*, COCH_2), 3,86 (2H, *br s*, NCH_2), 7,22-7,43 (17H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}+\text{COCH}_2\text{Ph}$), 7,53 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$), 8,51 (1H, *br s*, *OH*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 36,13 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 41,37 (2, CH_2CO), 47,71 (2, CH_2N), 68,96 (0, C^α), 120,41 (0, *q*, $J_{\text{C-F}}=257,1$ Hz, OCF_3), 121,46 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 127,12 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 127,20, 127,22 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C4}+\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,49 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,68 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,63 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 130,83 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 133,98 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 135,09 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C1}$), 136,91 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C1}$), 148,28 (0, *q*, $J_{\text{C-F}}=1,8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 173,41 (0, COCH_2), 175,61 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{32}\text{F}_3\text{H}_{28}\text{NO}_4 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$

Calculada: C 69,43% H 5,22% N 2,53%.

Obtida: C 69,53% H 5,41% N 2,58%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-trifluorometilbenzil)- α, α -dibenzilglicina (**15a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **15** e decorreu durante 48 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em acetato de etilo, tendo sido obtidos 207 mg ($\eta = 95,0\%$) de cristais brancos.

p.f. = 201,9-203,0 °C.

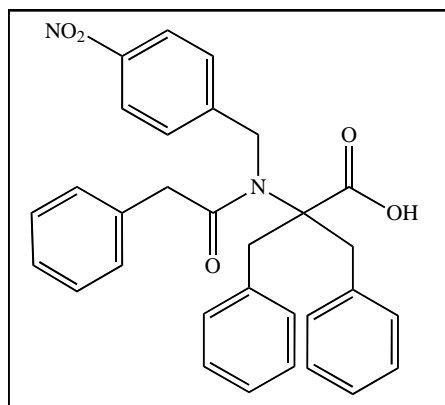
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,99 (2H, *d*, $J=12,9$ Hz, CCH_2Ph), 3,45 (2H, *br d*, $J=12,6$ Hz, CCH_2Ph), 3,57 (2H, *s*, COCH_2), 3,91 (2H, *br s*, NCH_2), 7,27-7,42 (15H, *m*, $2\times\text{CCCH}_2\text{Ph}+\text{COCH}_2\text{Ph}$), 7,64 (4H, *s*, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{2,3,5,6}$), 8,44 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 36,21 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 41,44 (2, CH_2CO), 48,01 (2, CH_2N), 68,96 (0, C^α), 124,00 (0, *q*, $J_{\text{C-F}}=272,0$ Hz, CF_3), 125,96 (1, *q*, $J_{\text{C-F}}=3,8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 126,12 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 127,24 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_4+\text{COCH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,51 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,71 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 129,59 (0, *q*, $J_{\text{C-F}}=32,5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_4$), 129,60 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 130,82 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 133,85 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C}_1$), 135,03 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_1$), 142,45 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_1$), 173,33 (0, COCH_2), 175,40 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{32}\text{F}_3\text{H}_{28}\text{NO}_3 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$

Calculada: C 71,50% H 5,37% N 2,61%.

Obtida: C 71,33% H 5,25% N 2,55%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-nitrobenzil)- α , α -dibenzilglicina (**16a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,20 g de composto **16** e decorreu durante 48 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (100:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 108 mg ($\eta = 62,4\%$) de cristais amarelados.

p.f. = 213,3-214,5 °C.

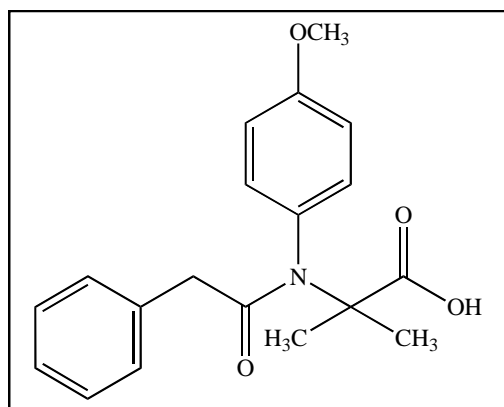
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,73 (2H, *d*, $J=12,9$ Hz, CCH₂Ph), 3,29 (2H, *d*, $J=13,2$ Hz CCH₂Ph), 3,44 (2H, *s*, COCH₂), 4,15 (2H, *br s*, NCH₂), 7,13 (2H, *dd*, $J=1,5, 9,3$ Hz, COCH₂Ph-*H*_{2,6}), 7,21-7,29 (13H, *m*, 2×CCH₂Ph+COCH₂Ph-*H*_{3,4,5}), 7,78 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, NCH₂Ph-*H*_{2,6}), 8,21 (2H, *d*, $J=9,0$ Hz, NCH₂Ph-*H*_{3,5}), 12,47 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 36,41 (2, 2×CCH₂Ph), 40,49 (2, CH₂CO), 47,51 (2, CH₂N), 68,39 (0, C ^{α}), 123,63 (1, NCH₂Ph-*C*_{3,5}), 126,57 (1, COCH₂Ph-*C*₄), 126,83 (1, 2×CCH₂Ph-*C*₄), 127,15 (1, NCH₂Ph-*C*_{2,6}), 128,16 (1, COCH₂Ph-*C*_{3,5}), 128,22 (1, 2×CCH₂Ph-*C*_{3,5}), 129,65 (1, COCH₂Ph-*C*_{2,6}), 130,75 (1, 2×CCH₂Ph-*C*_{2,6}), 134,76 (0, COCH₂Ph-*C*₁), 135,54 (0, 2×CCH₂Ph-*C*₁), 146,50 (0, NCH₂Ph-*C*₄), 147,52 (0, NCH₂Ph-*C*₁), 171,68 (0, COCH₂), 172,28 (0, COOH).

Análise elementar para C₃₁H₂₈N₂O₅

Calculada: C 73,21% H 5,55% N 5,51%.

Obtida: C 72,91% H 5,46% N 5,52%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-metoxifenil)- α,α -dimetilglicina (**17a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,20 g de composto **17** e decorreu durante 26,5 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 75 mg ($\eta = 47,2\%$) de cristais brancos.

A reacção também foi realizada de acordo com o Método Geral 4, utilizando 0,50 g de composto **17** e decorreu durante 4 horas, tendo sido obtidos 383 mg ($\eta = 97,5\%$).

p.f. = 164,2-165,5 °C.

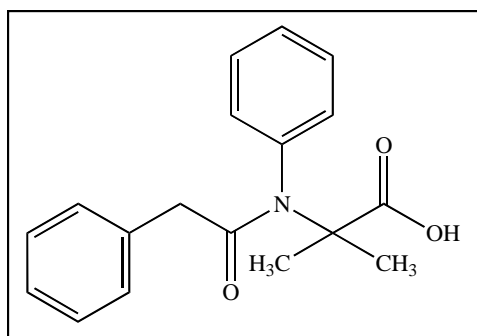
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,36 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 3,40 (2H, *s*, CH_2), 3,85 (3H, *s*, OCH_3), 6,87 (2H, *d*, $J=9,0$ Hz, $\text{NPh-H}_{3,5}$), 7,02-7,06 (2H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,09 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NPh-H}_{2,6}$), 7,12-7,28 (3H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}$), 8,91 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,84 (3, $2\times\text{CH}_3$), 42,08 (2, CH_2), 55,43 (3, OCH_3), 61,69 (0, C^α), 114,17 (1, $\text{NPh-C}_{3,5}$), 126,93 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,14 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 129,03 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 131,26 (1, $\text{NPh-C}_{2,6}$), 131,79 (0, NPh-C_1), 135,08 (0, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_1$), 159,47 (0, NPh-C_4), 171,60 (0, CON), 179,08 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

Calculada: C 69,71 H 6,47 N 4,28.

Obtida: C 69,52 H 6,43 N 4,35.

N-Fenilacetil-N-fenil- α,α -dimetilglicina (18a)

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,25 g de composto **18** e decorreu durante 48 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (12:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 128 mg ($\eta = 66,3\%$) de um sólido branco.

A reacção foi repetida e realizada de acordo com o Método Geral 4, utilizando 0,20 g de composto **18** e decorreu durante 2 horas, tendo sido obtidos 123 mg ($\eta = 76,9\%$) de composto **18a**.

p.f. = 154,8-155,7 °C.

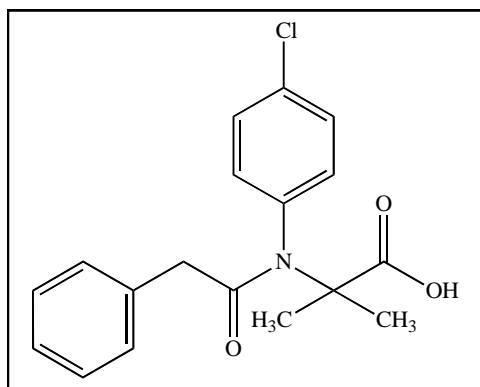
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,38 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 3,39 (2H, *s*, CH_2), 6,99-7,02 (2H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,19-7,22 (5H, *m*, $\text{NPh-H}_{2,6}+\text{CH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}$), 7,36-7,42 (3H, *m*, $\text{NPh-H}_{3,4,5}$), 9,38 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,86 (3, $2\times\text{CH}_3$), 42,13 (2, CH_2), 61,58 (0, C^α), 126,41 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,14 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,70 (1, NPh-C_4), 128,99 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 129,14 (1, $\text{NPh-C}_{3,5}$), 130,33 (1, $\text{NPh-C}_{2,6}$), 134,94 (0, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_1$), 139,08 (0, NPh-C_1), 171,16 (0, CON), 179,08 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

Calculada: C 72,71% H 6,44% N 4,71%.

Obtida: C 72,63% H 6,48% N 4,65%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-clorofenil)- α , α -dimetilglicina (**19a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,22 g de composto **19** e decorreu durante 5 dias. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 109 mg ($\eta = 65,7\%$) de cristais brancos.

A reacção foi repetida e realizada pelo Método Geral 4, utilizando 0,51 g de composto **19** em 5 mL de TFA concentrado sob refluxo durante 65 minutos, tendo sido obtidos 248 mg ($\eta = 62,3\%$) de composto **19a**.

p.f. = 170,4-171,5 °C.

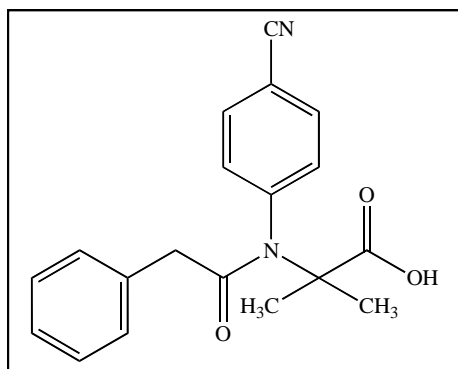
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,36 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 3,39 (2H, *s*, CH_2), 6,98-7,02 (2H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,11 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, $\text{NPh-H}_{2,6}$), 7,20-7,22 (3H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}$), 7,35 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NPh-H}_{3,5}$), 9,35 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,88 (3, $2\times\text{CH}_3$), 42,29 (2, CH_2), 61,65 (0, C^α), 126,60 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,28 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,88 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 129,36 (1, $\text{NPh-C}_{3,5}$), 131,66 (1, $\text{NPh-C}_{2,6}$), 134,58 (0, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_1$), 134,74 (0, NPh-C_4), 137,59 (0, NPh-C_1), 171,05 (0, CON), 178,94 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{ClH}_{18}\text{NO}_3$

Calculada: C 65,16% H 5,47% N 4,22%.

Obtida: C 65,10% H 5,59% N 4,33%.

N-Fenilacetil-N-(4-cianofenil)- α , α -dimetilglicina (20a)

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,20 g de composto **20** e decorreu durante 7 dias. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (50:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 90 mg ($\eta = 55,9\%$) de um sólido branco.

A reacção também foi realizada de acordo com o Método Geral 4, utilizando 0,50 g de composto **20**. A reacção decorreu durante 3 dias à t. a., tendo sido obtidos 210 mg ($\eta = 54,3\%$) de composto **20a**.

p.f. = 167,6-168,7 °C.

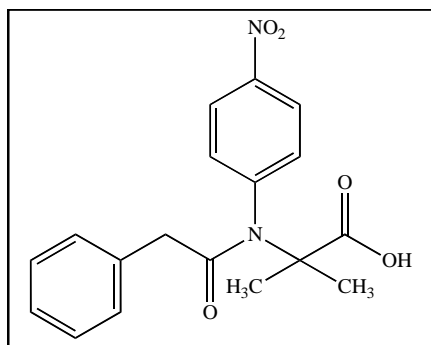
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 3,37 (2H, *s*, CH_2), 6,91-6,94 (2H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,19-7,21 (3H, *m*, $\text{CH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}$), 7,29 (2H, *d*, $J=8,1$ Hz, $\text{NPh-H}_{2,6}$), 7,66 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, $\text{NPh-H}_{3,5}$), 9,56 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,96 (3, $2\times\text{CH}_3$), 42,66 (2, CH_2), 61,91 (0, C^α), 112,89 (0, NPh-C_4), 117,75 (0, NPh-CN), 126,83 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,43 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,69 (1, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 131,52 (1, $\text{NPh-C}_{2,6}$), 133,01 (1, $\text{NPh-C}_{3,5}$), 134,12 (0, $\text{CH}_2\text{Ph-C}_1$), 143,20 (0, NPh-C_1), 170,50 (0, CON), 178,85 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$

Calculada: C 70,79% H 5,63% N 8,69%.

Obtida: C 70,50% H 5,67% N 8,65%.

***N*-Fenilacetil-*N*-(4-nitrofenil)- α , α -dimetilglicina (**21a**)**

A reacção foi realizada conforme o Método Geral 3, utilizando 0,20 g de composto **21** e decorreu durante 6 dias. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (25:1), tendo sido obtidos 22 mg ($\eta = 13,7\%$) de composto **21a** e 100 mg ($\eta = 48,5\%$) de composto **21** por reagir.

A reacção também foi realizada pelo Método Geral 4, utilizando 0,20 g de composto **21** em 5 mL de TFA concentrado, sob refluxo, durante 65 minutos. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com diclorometano/metanol (50:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 100 mg ($\eta = 49,5\%$) de um sólido amarelo.

p.f. = 193,5-194,6 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (6H, *s*, 2 \times CH₃), 3,39 (2H, *s*, CH₂), 6,93-6,96 (2H, *m*, CH₂Ph-*H*2,6), 7,20-7,23 (3H, *m*, CH₂Ph-*H*3,4,5), 7,35 (2H, *d*, *J*=9,0 Hz, NPh-*H*2,6), 8,23 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NPh-*H*3,5), 9,22 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,95 (3, 2 \times CH₃), 42,68 (2, CH₂), 61,89 (0, C ^{α}), 124,39 (1, NPh-C3,5), 126,90 (1, CH₂Ph-C4), 128,48 (1, CH₂Ph-C3,5), 128,70 (1, CH₂Ph-C2,6), 131,62 (1, NPh-C2,6), 134,01 (0, CH₂Ph-C1), 144,88 (0, NPh-C4), 147,64 (0, NPh-C1), 170,41 (0, CON), 178,73 (0, COOH).

Análise elementar para C₁₈H₁₈N₂O₅

Calculada: C 63,15% H 5,30% N 8,18%.

Obtida: C 62,99% H 5,36% N 8,22%.

3.3.3 ESTUDO DA CINÉTICA DAS REACÇÕES DE ACIDÓLISE

3.3.3.1 “CURVAS” DE CALIBRAÇÃO

Foram preparadas soluções em acetonitrilo a sete concentrações diferentes no intervalo 0,005-0,035 mol dm⁻³ para cada um dos compostos **1-8** e **17-21** (derivados da Aib) e a seis concentrações diferentes no intervalo 0,007-0,002 mol dm⁻³ para cada um dos compostos **9-16** (derivados da Db_{ng}). Após o detector do aparelho de HPLC ter sido regulado para o comprimento de onda de 260 nm, foram injectados 10 µL de cada solução na coluna de HPLC, que foi eluída com uma mistura de acetonitrilo/água (3:1), a um fluxo de passagem do eluente de 1 mL min⁻¹ para o primeiro conjunto e de 2 mL min⁻¹ para o segundo. Foram assim registados para cada composto os tempos de retenção e medidas as áreas dos picos cromatográficos correspondentes, tendo sido efectuadas três determinações para cada concentração, a fim de se obter o valor médio para o traçado dos gráficos de calibração.

3.3.3.2 OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO CINÉTICA

Para se obter a informação cinética necessária para se calcular as constantes de velocidade das reacções de acidólise, preparou-se, num balão volumétrico de 5 mL, uma solução com uma quantidade calculada de cada um dos compostos de Ugi-Passerini em 4,5 mL de acetonitrilo, balão este que foi depois mergulhado num banho termostaticado previamente estabilizado a 25,00 °C. Após se ter dado tempo para que a temperatura do balão equilibrasse, adicionou-se-lhe 0,4 ml de TFA 25% em acetonitrilo e o volume foi ajustado para 5 mL com acetonitrilo; a quantidade de cada um dos compostos a investigar tinha sido calculada de modo a dar assim lugar a uma solução 0,02 M para os derivados da Aib (compostos **1-8** e **17-21**) e 0,007 M para os derivados da Db_{ng} (compostos **9-16**) tendo o TFA ficado com uma concentração de 2%. Mantendo o banho à temperatura de 25,00 °C, a intervalos regulares de tempo foram recolhidas amostras de 10 µL e injectadas na coluna cromatográfica de HPLC tão depressa quanto possível, para minimizar erros causados pelas variações de temperatura. Este processo foi repetido até desaparecer o pico do reagente de partida ou até já não se observar qualquer alteração na sua área residual. Foram realizadas pelo menos três experiências para cada composto. Para cada composto o aparelho de HPLC foi ajustado de acordo com as mesmas condições que tinham sido usadas na determinação da correspondente curva de calibração.

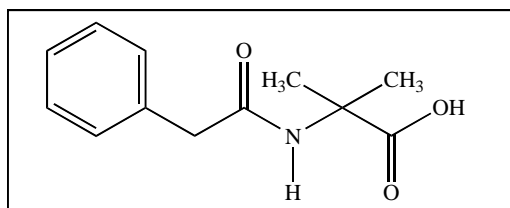
3.3.4 SÍNTESE E METILAÇÃO DE DERIVADOS DE α,α -DIMETILGLICINA

3.3.4.1 REACÇÃO DE ACIDÓLISE DO COMPOSTO 1

Método Geral 5

Num balão de 50 mL de capacidade, colocou-se uma porção de 0,5-3,5 g de aducto de Ugi-Passerini e adicionaram-se 5 mL de TFA, ficando a mistura em refluxo durante 10 minutos. A seguir evaporou-se o solvente e adicionou-se uma solução de NaOH 2M até pH= 12. A mistura foi agitada durante algumas horas, depois de se retirar por filtração o sólido branco formado e o filtrado foi acidificado com uma solução de HCl 6 M até pH= 3, ficando em repouso no frigorífico durante algumas horas. O produto que precipitou foi filtrado, lavado com água destilada e depois com éter de petróleo (40-60 °C) e finalmente seco numa estufa sob vácuo.

N-Fenilacetil- α,α -dimetilglicina (22)



A reacção foi realizada pelo Método Geral 5, utilizando 10 g de composto **1** dissolvidos em 15 mL de TFA. O produto obtido foi purificado por recristalização em acetato de etilo, tendo sido obtidos 3,9 g ($\eta = 73,4\%$) de um sólido branco.

p.f. = 175,4-176,3 °C (lit.⁴² 190,3-191,0 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,32 (6H, *s*, 2 \times CH₃), 3,40 (2H, *s*, CH₂CO), 7,16-7,31 (5H, *m*, COCH₂Ph), 8,28 (1H, *s*, CONH), 12,12 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24,98 (3, 2 \times CH₃), 41,95 (2, CH₂CO), 54,89 (0, C ^{α}), 126,32 (1, COCH₂Ph-C4), 128,22 (1, COCH₂Ph-C2,6), 129,04 (1, COCH₂Ph-C3,5), 136,48 (0, COCH₂Ph-C1), 169,58 (0, CONH), 175,61 (0, COOH).

Análise elementar para $C_{12}H_{15}NO_3$

Calculada: C 65,14% H 6,83% N 6,33%.

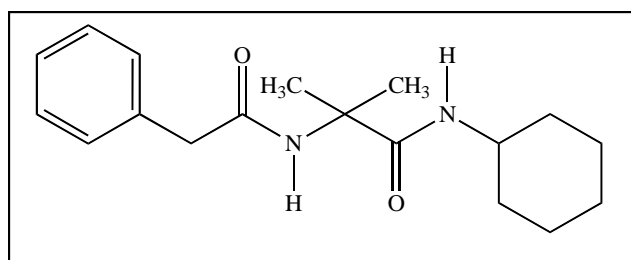
Obtida: C 65,42% H 6,76% N 6,38%.

3.3.4.2 ACOPLAMENTO DE *N*-FENILACETIL- α,α -DIMETILGLICINA (**22**) COM CICLO-HEXILAMINA

Método Geral 6

Preparou-se a oxazolona do composto **22**, colocando 5 mmol deste composto num balão de 50 mL de capacidade e adicionaram-se 25 mL éter etílico seco e 1eq. de dicitlo-hexilcarbodiimida. A mistura permaneceu sob agitação durante a noite, depois removeu-se a dicitlo-hexilureia por filtração e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. A seguir, dissolveu-se o resíduo (oxazolona) em 25 mL de acetonitrilo seco e adicionaram-se 2 eq. de reagente com que se pretendia efectuar o acoplamento. A mistura reaccional foi refluxada durante alguns dias e a reacção controlada por TLC usando clorofórmio/metanol (9:1) como eluente. O produto obtido foi evaporado à secura e o resíduo purificado por cromatografia em coluna.

N-Fenilacetil- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**23**)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 6 (via oxazolona), utilizando 1,11 g de composto **22** e 1,15 g de ciclo-hexilamina. A reacção decorreu durante 4 dias; o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio e clorofórmio/metanol (9:1) e recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 1,42 g ($\eta = 94,0\%$) de um sólido branco.

p.f. = 165,4-166,2 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,03-1,42 (5H, *m*, C₆H₁₁), 1,50 (6H, *s*, 2×CH₃), 1,54-1,73 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,79-1,88 (2H, *m*, C₆H₁₁), 3,55 (2H, *s*, COCH₂), 3,62-3,77 (1H, *m*, C₆H₁₁-H1), 6,14 (1H, *s*, CH₂CONH), 6,22 (1H, *d*, *J*=6,9 Hz, CCONH), 7,24-7,40 (5H, *m*, COCH₂Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,58 (2, C₆H₁₁-C3,5), 25,06 (3, 2×CH₃), 25,42 (2, C₆H₁₁-C4), 32,64 (2, C₆H₁₁-C2,6), 44,48 (2, COCH₂), 48,19 (1, C₆H₁₁-C1), 57,24 (0, C^α), 127,28 (1, COCH₂Ph-C4), 128,96, 129,05 (1, COCH₂Ph-C2,6+COCH₂Ph-C3,5), 134,85 (0, COCH₂Ph-C1), 170,92 (0, CH₂CONH), 173,28 (0, CCONH).

Análise elementar para C₁₈H₂₆N₂O₂

Calculada: C 71,49% H 8,67% N 9,26%.

Obtida: C 71,08% H 8,55% N 9,25%.

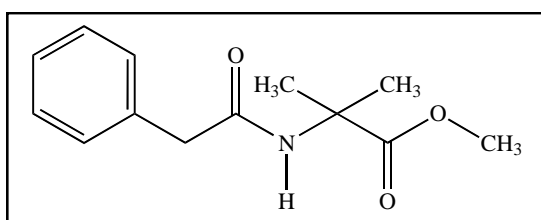
3.3.4.3 N-METILAÇÃO DE N-FENILACETIL- α,α -DIMETILGLICINA E SEU ÉSTER METÍLICO

3.3.4.3.1 METILAÇÃO COM Ag₂O (SEGUNDO OLSEN⁶²)

Num balão de 25 mL de capacidade, dissolveu-se 1 mmol de composto **22** em 5 mL de dimetilformamida seca e adicionaram-se 4 mmol de iodeto de metilo e 3 mmol de óxido de prata, ficando a mistura a agitar à temperatura ambiente. A reacção foi seguida por TLC (em clorofórmio/metanol/ácido acético, 85:10:5). Quando deixou de se observar evolução, a mistura reaccional foi filtrada e o sólido foi lavado com uma pequena quantidade de dimetilformamida; ao filtrado adicionou-se aproximadamente 4 vezes o seu volume em clorofórmio. O precipitado formado foi lavado com uma solução de KCN 5% (2×25 mL) e depois com água (4×25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. A dimetilformamida remanescente foi removida num evaporador rotativo a 40 °C e sob vácuo. O produto obtido foi purificado por recristalização em éter etílico. Ao contrário do esperado isolou-se apenas o éster metílico da *N*-fenilacetil- α,α -dimetilglicina (**24**), que a seguir se descreve, não tendo sido detectada a introdução de um segundo metilo no átomo de azoto.

Na tentativa de se conseguir a dimetilação, fizeram-se ensaios com alteração das concentrações dos precursores. Assim, reacções em que se usou o método anterior, mas utilizando 8 mmol de iodeto de metilo e 4 mmol de óxido de prata, foram agitadas inicialmente à temperatura ambiente, durante 10-90 minutos e depois à temperatura de 45 °C durante 48 horas. Do produto formado nestas reacções separou-se uma mistura de três compostos em pequenas quantidades, não correspondendo nenhum ao composto pretendido.

Éster metílico da *N*-fenilacetil- α,α -dimetilglicina (**24**)



O composto **24** foi obtido na forma de um sólido branco com o rendimento de 0,166 g ($\eta = 70,6\%$).

p.f. = 108,0-109,1 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (6H, *s*, $2\times\text{CH}_3$), 3,56 (2H, *s*, COCH_2), 3,72 (3H, *s*, OCH_3), 5,98 (1H, *s*, CONH), 7,25-7,41 (5H, *m*, COCH_2Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24,59 (3, $2\times\text{CH}_3$), 43,93 (2, COCH_2), 52,60 (3, OCH_3), 56,48 (0, C^α), 127,22 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,89 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,26 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 134,82 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 170,29 (0, CONH), 174,94 (0, COOCH_3).

Análise elementar para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

Calculada: C 66,36% H 7,28% N 5,95%.

Obtida: C 66,08% H 7,07% N 5,99%.

3.3.4.3.2 METILAÇÃO COM HNa OU HLi (SEGUNDO MCDERMOTT E BENOITON⁶³)

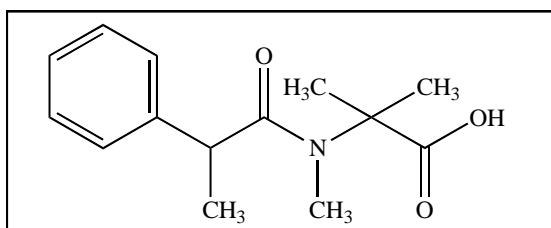
Num balão de três tubuladuras de 25 mL de capacidade, foram dissolvidos 1 mmol de composto **22** (ou seu derivado) e 8 mmol (0,5 mL) de iodeto de metilo em 3 mL de THF seco; a solução foi arrefecida a 0 °C. Depois foram adicionados lentamente 3 mmol de HNa (ou HLi), com agitação suave. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A seguir foram adicionados 5 mL de acetato de etilo, seguidos da adição de água, gota-a-gota, para destruir o excesso de HNa (ou de HLi). A solução foi evaporada à secura e o óleo obtido tratado com uma mistura bifásica de éter etílico (3 mL) e água (10 mL). A camada de éter foi lavada com 5 mL de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. O combinado dos extratos aquosos foi acidificado a pH 2 com HCl 5N e extraído com acetato de etilo (2×5 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2×5 mL), de seguida com uma solução de tiosulfato de sódio 5% (2×5 mL, para remover o iodo), e depois com água (5 mL) e, finalmente, foi seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado, formando cristais, que foram purificados por recristalização ou cromatografia em coluna

a) Quando realizada com HLi, a reacção decorreu durante 26 horas e foi controlada por TLC em clorofórmio/metanol (9:1). Após este tempo de reacção, a mistura mantinha os reagentes de partida, sendo isolados 0,134 g (0,61 mmol, 61%) do composto de partida.

b) O ensaio descrito em a) foi repetido, aumentando a concentração de HLi para 3,4 mmol e o tempo de reacção para 72 horas. Nesta reacção ocorreu o mesmo que na anterior, sendo recuperada parte do composto de partida.

c) Quando realizada com HNa, a reacção decorreu durante 72 horas e foi controlada por TLC (clorofórmio/metanol, 9:1), formando uma mistura de dois compostos. A mistura foi separada por PLC, sob eluição com clorofórmio/metanol (9:1), donde se obtiveram 56 mg ($\eta = 22,5\%$) do ácido metilado no átomo de azoto, mas igualmente metilado no grupo acetilo (**25**), que abaixo se descreve, e também 54 mg ($\eta = 23,0\%$) do composto pretendido (**26**), que igualmente se descreve a seguir,

d) O ensaio descrito em c) foi repetido, diminuindo o tempo de reacção para 20 horas, tendo sido obtidos novamente os compostos **25** e **26** nas quantidades de 104 mg ($\eta = 20,8\%$) e 124 mg ($\eta = 26,4\%$), respectivamente.

***N*-(2-Fenil-2-metilacetil)-*N*-metil- α,α -dimetilglicilina (25)**

O composto **25** foi recristalizado em acetato de etilo, obtendo-se cristais brancos.

p.f. = 189,9-190,7 °C.

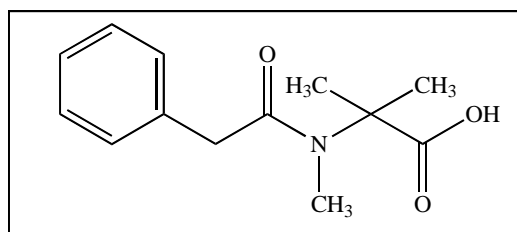
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (6H, *d*, $J=18,0$ Hz, CCH₃), 1,43 (3H, *d*, $J=6,9$ Hz, CHCH₃), 2,80 (3H, *s*, NCH₃), 3,86 (1H, *q*, $J=6,6$ Hz, CHCH₃), 7,20-7,35 (5H, *m*, COCHPh), 9,21 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 20,83 (3, CHCH₃), 22,18 (3, CCH₃), 23,65 (3, CCH₃), 30,26 (3, NCH₃), 44,40 (1, CHCH₃), 60,58 (0, C $^{\alpha}$), 126,63 (1, COCHPh-C4), 127,22 (1, COCHPh-C2,6), 128,83 (1, COCHPh-C3,5), 141,56 (0, COCHPh-C1), 173,61 (0, CON), 178,73 (0, COOH).

Análise elementar para C₁₄H₁₉NO₃

Calculada: C 67,45% H 7,68% N 5,62%.

Obtida: C 67,05% H 7,53% N 5,69%.

***N*-Fenilacetil-*N*-metil- α,α -dimetilglicilina (26)**

O composto **26** foi recristalizado em acetato de etilo, obtendo-se cristais brancos.

p.f. = 145,8-146,7 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (6H, *s*, 2×CCH₃), 2,92 (3H, *s*, NCH₃), 3,79 (2H, *s*, CH₂Ph), 7,19-7,35 (5H, *m*, COCH₂Ph), 9,12 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23,00 (3, 2×CCH₃), 31,06 (3, NCH₃), 42,02 (2, CH₂Ph), 60,61 (0, C^α), 126,63 (1, COCH₂Ph-C4), 128,52 (1, COCH₂Ph-C2,6), 128,61 (1, COCH₂Ph-C3,5), 134,50 (0, COCH₂Ph-C1), 171,48 (0, CON), 178,14 (0, COOH).

Análise elementar para C₁₃H₁₇NO₃

Calculada: C 66,36% H 7,28% N 5,95%.

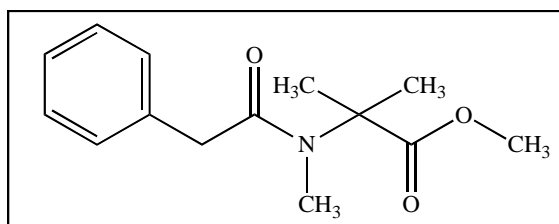
Obtida: C 66,12% H 7,27% N 5,95%.

3.3.4.3.2.1 N-METILAÇÃO DO DO ÉSTER METÍLICO DA N-FENILACETIL- α,α -DIMETILGLICINA (**24**) COM HNa

A reacção foi realizada pelo método descrito no ponto anterior (3.3.4.3.2), utilizando 0,118 g (0,5 mmol) de composto **24**, 0,25 mL (4 mmol) de CH₃I e 0,072 g (1,5 mmol) de HNa, em 5 mL de THF, e deixou-se a mistura reagir durante 6 horas. O produto obtido foi purificado por PLC sob eluição com clorofórmio/metanol (9:1), conduzindo a uma mistura de dois outros compostos, em quantidades mínimas, que não correspondiam ao derivado *N*-metilado desejado, tendo sido recuperados 50% do composto de partida.

3.3.4.3.3 METILAÇÃO COM HNa EM THF/DMF (SEGUNDO COGGINS *ET AL.*⁶⁴)

A uma solução de 1 mmol de aminoácido (ou derivado) em 10 mL THF/DMF (10:1), foram adicionados 8 mmol de iodeto de metilo e 3 mmol da dispersão de HNa. Um condensador de refluxo, protegido com um tubo de excicação contendo CaSO₄, foi montado no balão, que a seguir foi colocado num banho de óleo a 80 °C e aí mantido durante 24 horas. O solvente foi removido sob vácuo e ao resíduo adicionaram-se 5 mL de éter etílico. Após concentração sob vácuo, para remover o CH₃I em excesso, o resíduo foi retomado com éter etílico (10 mL) e o excesso de HNa destruído com água (3 mL). A camada de éter foi novamente lavada com água (5 mL), seca sobre MgSO₄ e evaporada no evaporador rotativo para dar um óleo claro.

Éster metílico da *N*-Fenilacetil-*N*-metil- α,α -dimetilglicina (27)

A reacção foi realizada pelo método acabado de descrever, utilizando 0,221 g de *N*-fenilacetil- α,α -dimetilglicina (**22**), e o produto purificado por cromatografia em coluna e eluído com misturas de éter etílico/hexano (1:1 e 2:1) e depois com éter etílico. O óleo turvo assim obtido foi cristalizado em éter etílico, tendo sido obtidos 33 mg ($\eta = 14\%$) do éster metílico sem o grupo metilo no átomo de azoto (**24**), na forma de cristais brancos, e 88 mg ($\eta = 35,4\%$) de composto pretendido (**27**), na forma de um óleo claro.

A reacção anterior foi repetida, utilizando 0,442 g de composto **22**; ao fim de 18,5 horas de reacção adicionou-se mais 0,2 mL de CH_3I e deixou-se a reagir durante 4 horas. Do tratamento com éter etílico precipitaram cristais brancos, que se separaram por filtração e eram do composto **24** (145 mg, $\eta = 30,9\%$); o filtrado foi concentrado até se obter um resíduo oleoso, que foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com misturas de éter etílico/hexano (1:1 e 2:1); recolheram-se 250 mg ($\eta = 50,1\%$) de composto **27**.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (6H, *s*, $2\times\text{CCH}_3$), 2,90 (3H, *s*, NCH_3), 3,68 (3H, *s*, OCH_3), 3,72 (2H, *s*, CH_2Ph), 7,19-7,35 (5H, *m*, COCH_2Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23,06 (3, $2\times\text{CCH}_3$), 30,95 (3, NCH_3), 42,06 (2, CH_2Ph), 51,96 (3, OCH_3), 60,43 (0, C^α), 126,61 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,40 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,55 (1, $\text{COCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 134,55 (0, $\text{COCH}_2\text{Ph-C1}$), 170,76 (0, CON), 174,54 (0, COOCH_3).

A análise elementar não foi efectuada porque o composto é um óleo viscoso difícil de pesar com rigor.

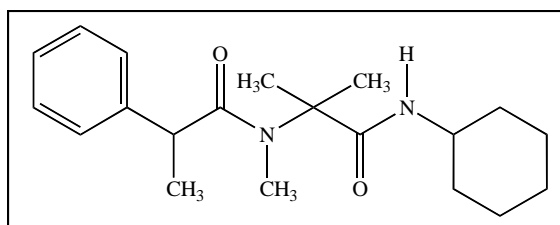
3.3.4.3.4 *N*-METILAÇÃO DA *N*-FENILACETIL- α,α -DIMETILGLICIL-*N'*-CICLO-HEXIL-AMIDA (**23**)

A reacção foi realizada pelo método de McDermott e Benoiton⁶³ descrito no ponto 3.3.4.3.2 acima, utilizando 0,303 g (1 mmol) de composto **23** e decorreu durante 24 horas. O produto revelado por TLC apresentava uma mistura de dois compostos que foram separados por cromatografia em coluna com eluição com misturas de acetato de etilo/hexano (1:1 e 2:1), donde se obteve composto metilado no átomo de azoto da dialquilglicina mas também no grupo acetilo (**28**, 239 mg, $\eta = 72,2\%$), que abaixo se descreve, e 103 mg ($\eta = 32,6\%$) do composto desejado (**29**), que se descreve a seguir.

A reacção anterior foi repetida, reduzindo a metade as concentrações de CH_3I (4 mmol) e de HNa (1,5 mmol). Após 24 horas, o produto revelado por TLC apresentava uma mistura de três compostos, que foram separados por cromatografia em coluna, inicialmente sob eluição com misturas de acetato de etilo/hexano (1:1 e 2:1) e depois apenas acetato de etilo, conduzindo aos compostos **28** (120 mg, $\eta = 36,4\%$) e **29** (145 mg, $\eta = 45,9\%$). A reacção não foi completa, restando 3,6% do composto de partida.

O ensaio anterior foi repetido com as mesmas concentrações de CH_3I e de HNa , sendo a adição de NaH feita em pequenas porções durante 50 minutos e deixando a reacção decorrer durante 5 horas. Foram obtidos os compostos **28** (517 mg, $\eta = 37,1\%$) e **29** (528 mg, $\eta = 41,6\%$). A reacção também não foi completa, restando 11,3% do composto de partida.

N-(2-Fenil-2-metilacetil)-*N*-metil- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (**28**)



O composto **28** foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtido na forma de um sólido branco.

p.f. = 172,0-173,2 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,94-1,33 (5H, *m*, C_6H_{11}), 1,39 (6H, *d*, $J=18,0$ Hz, CCH_3), 1,40 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz, CHCH_3), 1,62-1,76 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,93 (2H, *br dd*, $J=12,5, 35,1$ Hz, C_6H_{11}), 2,85 (3H, *s*, NCH_3), 3,66-3,80 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 3,85 (1H, *q*, $J=6,9$ Hz, CHCH_3), 5,34 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, CONH), 7,20-7,39 (5H, *m*, CH_3CHPh).

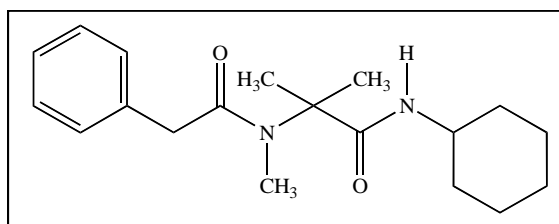
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 20,78 (3, CHCH_3), 23,58 (3, CCH_3), 23,72 (3, CCH_3), 24,86 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,62 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 30,85 (3, NCH_3), 32,93 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 44,62 (1, CHCH_3), 48,06 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CI}$), 61,83 (0, C^α), 126,72 (1, $\text{CH}_3\text{CHPh-C4}$), 127,16 (1, $\text{CH}_3\text{CHPh-C2,6}$), 128,87 (1, $\text{CH}_3\text{CHPh-C3,5}$), 141,66 (0, $\text{CH}_3\text{CHPh-CI}$), 173,70, 173,73 (0, CON+CONH).

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculada: C 72,69% H 9,15% N 8,48%.

Obtida: 72,48% H 8,97% N 8,52%.

***N*-Fenilacetil-*N*-metil- α,α -dimetilglicil-*N'*-ciclo-hexilamida (29)**



O composto **29** foi recristalizado em acetato de etilo, obtendo-se na forma de um sólido branco.

p.f. = 155,4-156,0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,97-1,22 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,27-1,40 (2H, *m*, C_6H_{11}), 1,43 (6H, *s*, $2\times\text{CCH}_3$), 1,56-1,74 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,87-1,96 (2H, *m*, C_6H_{11}), 2,94 (3H, *s*, NCH_3), 3,66-3,79 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 3,74 (2H, *s*, CH_2Ph), 5,40 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, CONH), 7,22-7,37 (5H, *m*, COCH_2Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23,74 (3, $2\times\text{CCH}_3$), 24,85 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,62 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 31,73 (3, NCH_3), 32,91 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 42,86 (2, CH_2Ph), 48,13 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CI}$), 61,71

(0, C^α), 126,74 (1, COCH₂Ph-C4), 128,46 (1, COCH₂Ph-C2,6), 128,72 (1, COCH₂Ph-C3,5), 134,80 (0, COCH₂Ph-C1), 171,37 (0, CON), 173,65 (0, CONH).

Análise elementar para C₁₉H₂₈N₂O₂

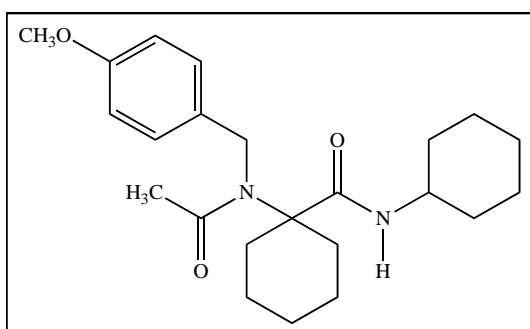
Calculada: C 72,12% H 8,92% N 8,85%.

Obtida: C 71,64% H 8,67% N 8,80%.

3.3.5 SÍNTESE DE PÉPTIDOS DE α,α -DIALQUILGLICINAS PELA REACÇÃO DE UGI-PASSERINI

3.3.5.1 DERIVADO DO ÁCIDO 1-[N-ACETIL-N-(4-METOXIBENZIL)-AMINO]-CICLO-HEXILCARBOXÍLICO

1-[N-acetil-N-(4-metoxibenzil)-amino]-ciclo-hexilcarboxil-(N'-ciclo-hexil)-amida (30)



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,30 mL de 4-metoxibenzilamina, 1,04 mL de ciclo-hexanona, 0,57 mL de ácido acético e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 3 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 3,48 g ($\eta = 90,2\%$) de um sólido branco.

p.f. = 155,2-156,0°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,08-1,45 (6H, *m*, CC₆H₁₀+NHC₆H₁₁), 1,48-1,78 (10H, *m*, CC₆H₁₀+NHC₆H₁₁), 1,82-1,98 (2H, *m*, NHC₆H₁₁), 2,11 (3H, *s*, CH₃CO), 2,41 (2H, *br d*, *J*=10,5 Hz, CC₆H₁₀), 3,67-3,80 (1H, *m*, NHC₆H₁₁-HI), 3,80 (3H, *s*, OCH₃), 4,59 (2H, *s*, NCH₂), 6,25 (1H, *d*, *J*=5,4 Hz, CONH), 6,89 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-H3,5), 7,24 (2H, *d*,

$J=8,7$ Hz, NCH₂Ph-H2,6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22,85 (2, CC₆H₁₀-C3,5), 24,08 (3, CH₃CO), 24,65 (2, NHC₆H₁₁-C3,5), 25,29, 25,54 (2, CC₆H₁₀-C4+NHC₆H₁₁-C4), 32,79, 32,96 (2, CC₆H₁₀-C2,6+NHC₆H₁₁-C2,6), 47,97 (2, NCH₂Ph), 48,05 (0, NHC₆H₁₁-C1), 55,17 (3, OCH₃), 65,91 (0, C^α), 114,09 (1, NCH₂Ph-C3,5), 127,09 (1, NCH₂Ph-C2,6), 130,52 (0, NCH₂Ph-C1), 158,58 (0, NCH₂Ph-C4), 172,28 (0, CONH), 172,85 (0, CH₃CO).

Análise elementar para C₂₃H₃₄N₂O₃

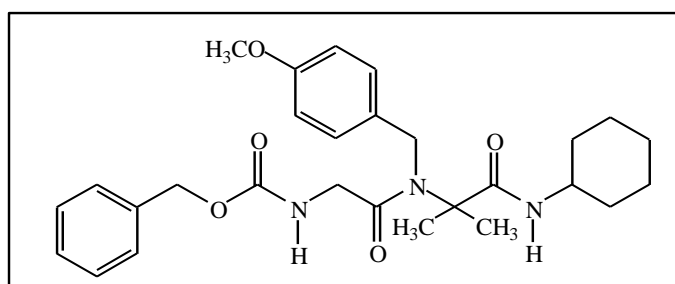
Calculada: C 71,47% H 8,87% N 7,25%.

Obtida: C 71,23% H 8,67% N 7,21%.

3.3.5.2 DERIVADO DE *N*-BENZILOXICARBONILGLICIL- α,α -DIMETILGLICILAMIDA

N-(*N*''-Benziloxicarbonilglicil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicil-*N*'-ciclo-hexilamida

(31)



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,30 mL de 4-metoxibenzilamina, 25 mL de acetona, 2,09 g de *N*-benziloxicarbonilglicina e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 14 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo/diclorometano, tendo sido obtidos 3,43 g ($\eta = 69,1\%$) de cristais brancos ligeiramente amarelados.

p.f. = 147,7-148,6°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07-1,41 (5H, *m*, C₆H₁₁), 1,44 (6H, *s*, 2×CH₃), 1,65-1,77

(3H, *m*, C₆H₁₁), 1,95 (2H, *dd*, *J*=3,2, 12,5 Hz, C₆H₁₁), 3,71-3,83 (1H, *m*, C₆H₁₁-H), 3,80 (3H, *s*, OCH₃), 4,02 (2H, *d*, *J*=4,5 Hz, NHCH₂), 4,55 (2H, *s*, NCH₂), 5,09 (2H, *s*, CH₂OCO), 5,53 (1H, *d*, *J*=8,4 Hz, CONH), 5,71 (1H, *t*, *J*=3,9 Hz, NHCH₂), 6,92 (2H, *d*, *J*=8,4 Hz, NCH₂Ph-H_{3,5}), 7,27-7,37 (5H, *m*, OCOCH₂Ph), 7,38 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-H_{2,6}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,06 (3, 2×CCH₃), 24,84 (2, C₆H₁₁-C_{3,5}), 25,51 (2, C₆H₁₁-C₄), 32,93 (2, C₆H₁₁-C_{2,6}), 43,50 (2, NHCH₂), 46,14 (2, NCH₂Ph), 48,35 (1, C₆H₁₁-C₁), 55,22 (3, OCH₃), 62,79 (0, C^α), 66,69 (2, OCOCH₂), 114,35 (1, NCH₂Ph-C_{3,5}), 127,05 (1, NCH₂Ph-C_{2,6}), 127,84 (1, OCOCH₂Ph-C_{2,6}), 127,95 (1, OCOCH₂Ph-C₄), 128,38 (1, OCOCH₂Ph-C_{3,5}), 129,20 (0, NCH₂Ph-C₁), 136,33 (0, OCOCH₂Ph-C₁), 156,16 (0, OCONH), 158,86 (0, NCH₂Ph-C₄), 169,08 (0, CON), 173,50 (0, CONH).

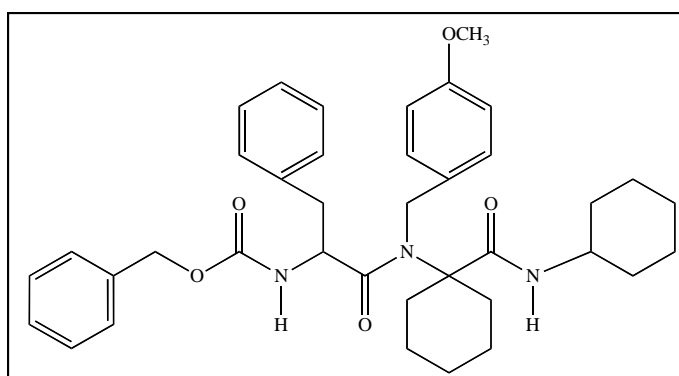
Análise elementar para C₂₈H₃₇N₂O₅

Calculada: C 67,86% H 7,52% N 8,48%.

Obtida: C 68,07% H 7,43% N 8,57%.

3.3.5.3 DERIVADOS DE *N*-BENZILOXICARBONIL-*L*-FENILALANIL- α,α -DIALQUILGLICIL-AMIDAS

1-[*N*-(*N*'-benziloxicarbonil-*L*-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)-amino]-ciclo-hexilcarboxil-(*N*'-ciclo-hexil)-amida (32)



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,01 mol, utilizando 1,30 mL de 4-metoxibenzilamina, 1,04 mL de ciclo-hexanona, 2,99 g de *N*-benziloxicarbonil-*L*-fenilalanina e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 28 dias e o

produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto puro não cristalizou, mas por evaporação formou uma espuma que, depois de seca na estufa sob vácuo, conduziu à formação de um sólido branco. Foram assim obtidos 5,72 g ($\eta = 91,4\%$) de composto **32**.

p.f. = 68,2-69,9°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,01-1,25 (4H, *m*, $\text{NHC}_6\text{H}_{11}+\text{CC}_6\text{H}_{10}$), 1,26-1,73 (12H, *m*, $\text{NHC}_6\text{H}_{11}+\text{CC}_6\text{H}_{10}$), 1,76-1,95 (2H, *m*, $\text{NHC}_6\text{H}_{11}$), 2,04-2,08 (1H, *m*, CC_6H_{10}), 2,58 (1H, *br d*, $J=12,9$ Hz, CC_6H_{10}), 2,92 (2H, *ddd*, $J=6,9, 13,5, 47,6$ Hz, CHCH_2Ph), 3,71-3,80 (1H, *m*, $\text{NHC}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 3,80 (3H, *s*, OCH_3), 4,44 (2H, *q*, $J=18,3$ Hz, NCH_2), 4,71 (1H, *q*, $J=7,5$ Hz, CHCH_2Ph), 5,06 (2H, *s*, CH_2OCO), 5,43 (1H, *d*, $J=8,7$ Hz, OCONH), 5,91 (1H, *d*, $J=8,1$ Hz, CONH), 6,84 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$), 7,04 (2H, *br t*, $J=3,3$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{Ph-2,6}$), 7,13 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$), 7,23-7,34 (8H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph-H3,4,5+OCOCH}_2\text{Ph}$).

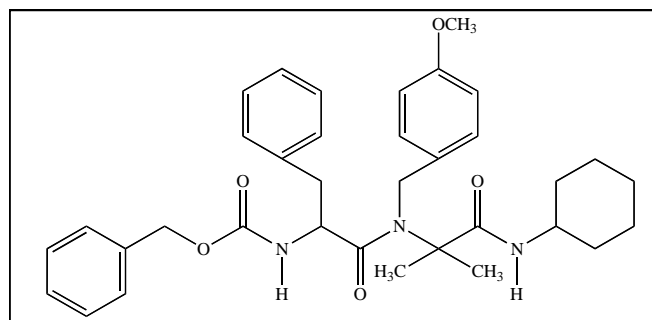
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22,67, 22,85 (2, $\text{CC}_6\text{H}_{10}\text{-C3,5}$), 24,74 (2, $\text{NHC}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,29, 25,60 (2, $\text{CC}_6\text{H}_{10}\text{-C4+NHC}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,31, 33,21 (2, $\text{CC}_6\text{H}_{10}\text{-C2,6}$), 32,83, 32,91, (2, $\text{NHC}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 39,69 (2, CHCH_2Ph), 46,62 (2, NCH_2Ph), 48,03 (1, $\text{NHC}_6\text{H}_{11}\text{-CI}$), 53,97 (1, CHCH_2Ph), 55,26 (3, OCH_3), 66,55 (0, C^α), 66,76 (2, OCOCH_2), 114,31 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 126,92 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,30 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 127,83 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,06 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,43, 128,46 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C3,5+OCOCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,48 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 130,31 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-CI}$), 136,08, 136,18 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-CI+CHCH}_2\text{Ph-CI}$), 155,54 (0, OCONH), 158,81 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C4}$), 171,89 (0, CONH), 173,48 (0, CON).

Análise elementar para $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5$

Calculada: C 72,93% H 7,57% N 6,71%.

Obtida: C 72,50% H 7,30% N 6,69%.

***N*-(*N*'-Benziloxicarbonil-*L*-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicil-*N*'-ciclohexilamida (33)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,02 mol, utilizando 2,60 mL de 4-metoxibenzilamina, 50 mL de acetona, 5,99 g de *N*-benziloxicarbonil-*L*-fenilalanina e 2,48 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 11,4 g ($\eta = 97,6\%$) de composto na forma de cristais brancos.

p.f. = 126,2-127,0 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,02-1,24 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,30-1,48 (2H, *m*, C₆H₁₁), 1,35 (6H, *s*, 2×CH₃), 1,56-1,74 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,87-2,02 (2H, *m*, C₆H₁₁), 2,89 (2H, *ddd*, *J*=6,3, 13,7, 43,8 Hz, CHCH₂Ph), 3,69-3,77 (1H, *m*, C₆H₁₁-HI), 3,80 (3H, *s*, OCH₃), 4,39 (1H, *d*, *J*=18,0 Hz, NCH₂), 4,60 (1H, *d*, *J*=18,0 Hz, NCH₂), 4,64-4,69 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 5,05 (2H, *d*, *J*=3,3 Hz, CH₂OCO), 5,34 (1H, *d*, *J*=7,8 Hz, OCONH), 5,58 (1H, *d*, *J*=8,1 Hz, CONH), 6,88 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-H3,5), 6,98 (2H, *br s*, CHCH₂Ph-H2,6), 7,21-7,36 (10H, *m*, CHCH₂Ph-H3,4,5+OCOCH₂Ph+NCH₂Ph-H2,6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23,98 (3, CCH₃), 24,50 (3, CCH₃), 24,84 (2, C₆H₁₁-C3,5), 25,57 (2, C₆H₁₁-C4), 32,87 (2, C₆H₁₁-C2,6), 39,22 (2, CHCH₂Ph), 46,63 (2, NCH₂Ph), 48,28 (1, C₆H₁₁-CI), 53,44 (1, CHCH₂Ph), 55,26 (3, OCH₃), 63,01 (0, C ^{α}), 66,75 (2, OCOCH₂Ph), 114,31 (1, NCH₂Ph-C3,5), 126,86 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,32 (1, NCH₂Ph-C2,6), 127,80 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 128,03 (1, OCOCH₂Ph-C4), 128,40, 128,44 (1, OCOCH₂Ph-C3,5+CHCH₂Ph-C3,5), 129,37 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 130,29 (0, NCH₂Ph-CI), 136,07, 136,17 (0, OCOCH₂Ph-CI+CHCH₂Ph-CI), 155,74 (0, OCONH), 158,84 (0, NCH₂Ph-C4), 172,82 (0,

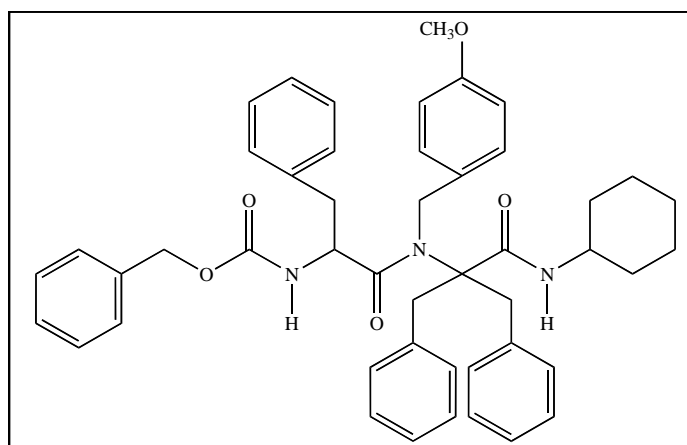
CON), 173,43 (0, CONH).

Análise elementar para $C_{35}H_{43}N_3O_5$

Calculada: C 71,77% H 7,40% N 7,17%.

Obtida: 71,70% H 7,43% N 7,13%.

***N*-(*N*'-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N*'-ciclohexilamida (34)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 0,02 mol, utilizando 2,60 mL de 4-metoxibenzilamina, 4,21 g de 1,3-difenilpropanona, 5,99 g de *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanina e 2,48 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 7,55 g ($\eta = 51,0\%$) na forma de cristais brancos.

p.f. = 114,3-115,3 °C (lit.⁷³ 110-112 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,78-1,25 (6H, *m*, C_6H_{11}), 1,45-1,68 (3H, *m*, C_6H_{11}), 1,77 (1H, *br d*, $J=10,8$ Hz, C_6H_{11}), 2,65 (2H, *dt*, $J=12,7, 28,8$ Hz, $CHCH_2Ph$), 2,78 (1H, *d*, $J=12,0$ Hz CCH_2Ph), 2,94 (1H, *d*, $J=12,6$ Hz, CCH_2Ph), 3,09 (1H, *d*, $J=12,3$ Hz, CCH_2Ph), 3,32-3,41 (1H, *m*, C_6H_{11-H1}), 3,46 (1H, *br d*, $J=18,6$ Hz, NCH_2), 3,56 (1H, *d*, $J=12,9$ Hz, CCH_2Ph), 3,74 (3H, *s*, OCH_3), 4,22 (1H, *td*, $J=2,7, 9,6$ Hz, $CHCH_2Ph$), 4,34 (1H, *d*, $J=19,8$ Hz, NCH_2), 5,01 (2H, *s*, CH_2OCO), 6,48 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, $CCONH$), 6,66 (2H, *br d*, $J=6,0$ Hz, $CHCH_2Ph-H2,6$), 6,93 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $NCH_2Ph-H3,5$), 7,04-7,10 (3H, *m*, $CHCH_2Ph$).

*H*3,4,5), 7,18-7,34 (15H, *m*, 2×CCH₂Ph+OCOCH₂Ph), 7,66 (2H, *d*, *J*=8,4 Hz, NCH₂Ph-*H*2,6), 7,96 (1H, *d*, *J*=9,0 Hz, OCONH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 24,90, 25,07 (2, C₆H₁₁-C3,5), 25,33 (2, C₆H₁₁-C4), 31,16, 32,19 (2, C₆H₁₁-C2,6), 34,71 (2, CCH₂Ph), 37,39 (2, CHCH₂Ph), 37,66 (2, CCH₂Ph), 46,75 (2, NCH₂Ph), 48,15 (1, C₆H₁₁-Cl), 53,71 (1, CHCH₂Ph), 55,18 (3, OCH₃), 65,13 (2, OCOCH₂), 68,95 (0, C^α), 113,97 (1, NCH₂Ph-C3,5), 126,12 (1, CHCH₂Ph-C4), 126,69 (1, 2×CCH₂Ph-C4), 127,10 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 127,40 (1, NCH₂Ph-C2,6), 127,64 (1, OCOCH₂Ph-C4), 127,84, 127,92 (1, CHCH₂Ph-C3,5+ OCOCH₂Ph-C3,5), 128,34 (1, 2×CCH₂Ph-C3,5), 129,03 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 130,81, 130,99 (1, 2×CCH₂Ph-C2,6), 132,23 (0, NCH₂Ph-Cl), 135,35, 136,01 (0, 2×CCH₂Ph-Cl), 137,25 (0, OCOCH₂Ph-Cl), 137,89 (0, CHCH₂Ph-Cl), 155,81 (0, OCONH), 158,27 (0, NCH₂Ph-C4), 170,23 (0, CCONH), 173,92 (0, CON).

Análise elementar para C₄₇H₅₁N₃O₅

Calculada: C 76,50% H 6,97% N 5,69%.

Obtida: C 76,65% H 6,68% N 5,56%.

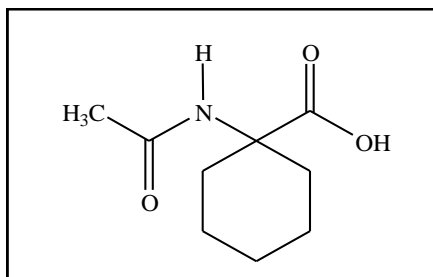
3.3.6 REACÇÕES DE CLIVAGEM COM ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

Os seguintes compostos de Ugi-Passerini derivados da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanina, sintetizados em trabalhos anteriores ao desta tese,⁷³ também foram usados nas reacções de acidólise que se descrevem seguir:

- *N*-(*N*'-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dietilglicil-*N*'-ciclo-hexilamida (**35**)
- *N*-(*N*'-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dipropilglicil-*N*'-ciclo-hexilamida (**36**)
- *N*-(*N*'-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -di-isobutilglicil-*N*'-ciclo-hexilamida (**37**)

3.3.6.1 REACÇÕES DE ACIDÓLISE TOTAL

Ácido 1-(*N*-acetilamino)-ciclo-hexilcarboxílico (38)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 5, utilizando 1,0 g do composto **30** em 5 mL de TFA concentrado. O produto obtido foi purificado por recristalização em acetato de etilo/hexano, tendo sido obtidos 340 mg ($\eta = 70,5\%$) na forma de cristais brancos.

p.f. = 201,0-202,4°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,15-1,27 (1H, *m*, CC_6H_{10}), 1,37-1,53 (5H, *m*, CC_6H_{10}), 1,61 (2H, *td*, $J=4,7, 10,5$ Hz, CC_6H_{10}), 1,83 (3H, *s*, CH_3CO), 1,90 (2H, *br d*, $J=13,2$ Hz, CC_6H_{10}), 7,78 (1H, *s*, CONH), 11,99 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 21,08 (2, CC_6H_{10} -C3,5), 22,64 (3, CH_3CO), 25,03 (2, CC_6H_{10} -C4), 31,78 (2, CC_6H_{10} -C2,6), 57,63 (0, C^α), 169,05 (0, CH_3CO), 175,72 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Calculada: C 58,36% H 8,16% N 7,56%.

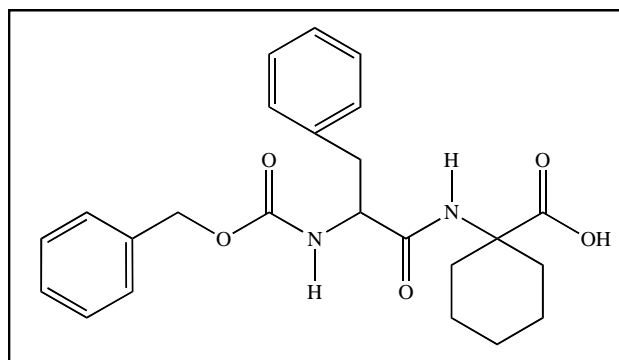
Obtida: C 58,60% H 8,04% N 7,76%.

Método Geral 7

Num balão de 50 mL de capacidade, foi dissolvido 1,0 g de um produto de Ugi-Passerini em 20 mL de TFA 25% em diclorometano. A mistura reaccional foi refluxada durante 25-60 minutos. Ao fim deste tempo evaporou-se o solvente, a 30 °C e sob pressão reduzida, adicionou-se água ao resíduo e levou-se a $\text{pH} \approx 3$ com uma solução de NaOH 2M. A mistura

foi agitada durante a noite e a suspensão formada extraída com acetato de etilo (3×30 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2×40 mL) e depois seca com MgSO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado num evaporador rotativo e o resíduo purificado por cromatografia e/ou por recristalização.

Ácido 1-[N-(N'-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-amino]-ciclo-hexilcarboxílico (39)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 7, utilizando 0,75 g de composto **32** e decorreu durante 25 minutos. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com misturas de diclorometano/metanol (50:1 e 25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo/hexano, tendo sido obtido 557 mg ($\eta = 82,0\%$) de um sólido branco.

p.f. = 188,0-189,2°C.

$[\alpha]_D$ = -11,6° (etanol, *c* 1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,17-1,68 (8H, *m*, C₆H₁₀), 1,97 (2H, *br t*, $J=11,7$ Hz C₆H₁₀), 2,71 (1H, *dd*, $J=11,0, 13,7$ Hz, CHCH₂Ph), 2,96 (1H, *dd*, $J=4,1, 14,1$ Hz, CHCH₂Ph), 4,32-4,42 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 4,92 (2H, *s*, CH₂OCO), 7,17-7,32 (10H, *m*, CHCH₂Ph+OCOCH₂Ph), 7,40 (1H, *d*, $J=9,0$ Hz, OCONH), 7,91 (1H, *s*, CONH), 12,14 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20,98, 21,03 (2, C₆H₁₀-C3,5), 24,98 (2, C₆H₁₀-C4), 31,51, 31,76 (2, C₆H₁₀-C2,6), 37,70 (2, CHCH₂Ph), 55,76 (1, CHCH₂Ph), 57,82 (0, C ^{α}), 65,10 (2, CH₂OCO), 126,19 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,37 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 127,65 (1, OCOCH₂Ph-C4), 127,98, 128,26 (1, CHCH₂Ph-C3,5+OCOCH₂Ph-C3,5), 129,27 (1,

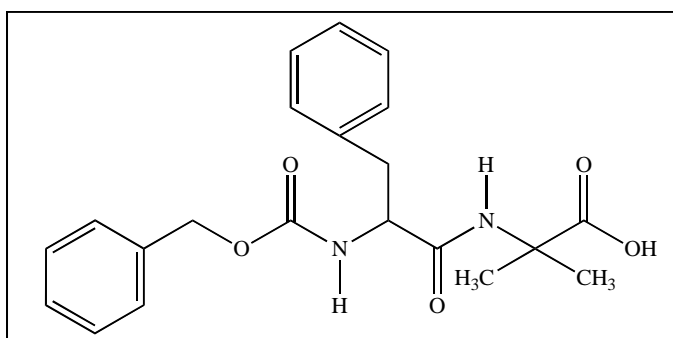
CHCH₂Ph-C2,6), 137,02 (OCOCH₂Ph-C1), 138,13 (0, CHCH₂Ph-C1), 155,75 (0, OCONH), 171,13 (0, CONH), 175,49 (0, COOH).

Análise elementar para C₂₄H₂₈N₂O₅

Calculada: C 67,91% H 6,65% N 6,60%.

Obtida: C 67,47% H 6,54% N 6,39%.

N-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dimetilglicina (40)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 7, utilizando 2,0 g de composto **33** e decorreu durante 30 minutos. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 804 mg ($\eta = 61,4\%$) de um sólido branco.

p.f. = 185,9-186,9 °C.

$[\alpha]_D = -3,48^\circ$ (etanol, *c* 1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,34 (6H, *d*, $J=9,6$ Hz, $2\times CH_3$), 2,71 (1H, *dd*, $J=10,7, 13,6$ Hz, CHCH₂Ph), 2,96 (1H, *dd*, $J=3,9, 13,8$ Hz, CHCH₂Ph), 4,27 (1H, *td*, $J=3,7, 10,2$ Hz, CHCH₂Ph), 4,93 (2H, *d*, $J=2,7$ Hz, CH₂OCO), 7,15-7,36 (10H, *m*, CHCH₂Ph+OCOCH₂Ph), 7,40 (1H, *d*, $J=9,0$ Hz, OCONH), 8,17 (1H, *s*, CONH), 12,27 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24,84 (3, $2\times CCH_3$), 37,72 (2, CHCH₂Ph), 54,93 (0, C $^\alpha$), 55,79 (1, CHCH₂Ph), 65,12 (2, OCOCH₂), 126,22 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,35 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 127,65 (1, OCOCH₂Ph-C4), 128,00 (1, CHCH₂Ph-C3,5), 128,28 (1, OCOCH₂Ph-C3,5), 129,30 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 137,09 (0, OCOCH₂Ph-C1), 138,08 (0, CHCH₂Ph-C1),

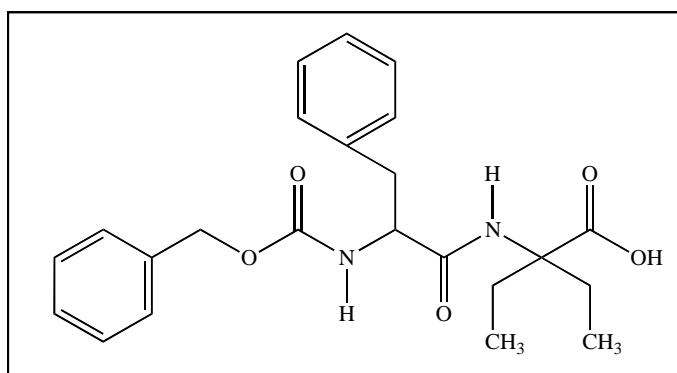
155,73 (0, OCONH), 170,78 (0, CONH), 175,45 (0, COOH).

Análise elementar para $C_{21}H_{24}N_2O_5$

Calculada: C 65,61% H 6,29% N 7,29%.

Obtida: C 65,70% H 6,18% N 7,42%.

***N*-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dietilglicina (41)**



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 7, utilizando 1,0 g de composto **35** e decorreu durante 25 minutos. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 557 mg ($\eta = 84,4\%$) de cristais brancos.

p.f. = 177,5-178,6 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -0,8^\circ$ (etanol, c 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,65 (6H, *dt*, $J=7,5, 18,3$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,71 (2H, *sept*, $J=7,2$ Hz, CH_2CH_3), 2,12 (2H, *sept*, $J=6,6$ Hz, CH_2CH_3), 2,74 (1H, *dd*, $J=2,7, 10,8$ Hz, CHCH_2Ph), 3,03 (1H, *dd*, $J=4,2, 9,6$ Hz, CHCH_2Ph), 4,18-4,26 (1H, *m*, CHCH_2Ph), 4,95 (2H, *q*, $J=12,9$ Hz, CH_2OCO), 7,15-7,33 (10H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph}+\text{OCOCH}_2\text{Ph}$), 7,59 (1H, *s*, CONH), 7,73 (1H, *d*, $J=8,7$ Hz, OCONH), 12,96 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 8,03 (3, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26,53 (2, CCH_2CH_3), 26,69 (2, CCH_2CH_3), 37,05 (2, CHCH_2Ph), 56,82 (1, CHCH_2Ph), 63,81 (0, C^α), 65,17 (2, OCOCH_2), 126,25 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,25 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 127,61 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,09 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,27 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,16 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 137,05 (0,

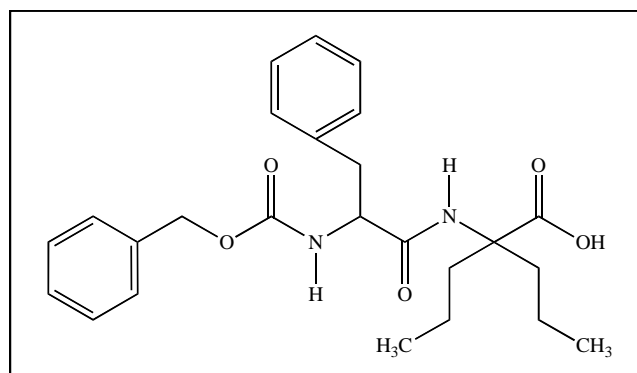
OCOCH₂Ph-Cl), 138,23 (0, CHCH₂Ph-Cl), 155,89 (0, OCONH), 170,30 (0, CONH), 174,62 (0, COOH).

Análise elementar para C₂₃H₂₈N₂O₅

Calculada: C 66,97% H 6,84% N 6,79%.

Obtida: C 66,86% H 6,755 N 6,84%.

N-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α , α -dipropilglicina (42)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 7, utilizando 2,0 g de composto **36** e decorreu durante 30 minutos. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em éter etílico, tendo sido obtidos 1,17 g ($\eta = 85,4\%$) de um sólido branco.

p.f. = 156,3-157,4 °C.

[α]_D = -1,6° (etanol, *c* 1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,78 (6H, *q*, $J=7,2$ Hz, 2 \times CH₂CH₃), 0,89-1,24 (4H, *m*, 2 \times CH₂CH₃), 1,56-1,70 (2H, *m*, CCH₂), 2,02-2,16 (2H, *m*, CCH₂), 2,72 (1H, *dd*, $J=10,5, 13,5$ Hz, CHCH₂Ph), 3,01 (1H, *dd*, $J=4,2, 9,6$ Hz, CHCH₂Ph), 4,16-4,24 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 4,95 (2H, *q*, $J=12,6$ Hz, CH₂OCO), 7,16-7,32 (10H, *m*, CHCH₂Ph+ OCOCH₂Ph), 7,56 (1H, *s*, CONH), 7,72 (1H, *d*, $J=8,4$ Hz, OCONH), 12,97 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,10 (3, 2 \times CH₂CH₃), 16,62 (2, CH₂CH₃), 16,77 (2, CH₂CH₃), 36,42 (2, CCH₂), 36,49 (2, CCH₂), 37,01 (2, CHCH₂Ph), 56,86 (1, CHCH₂Ph), 62,81 (0, C $^{\alpha}$), 65,20 (2, OCOCH₂), 126,24 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,28 (1, OCOCH₂Ph-C2,6),

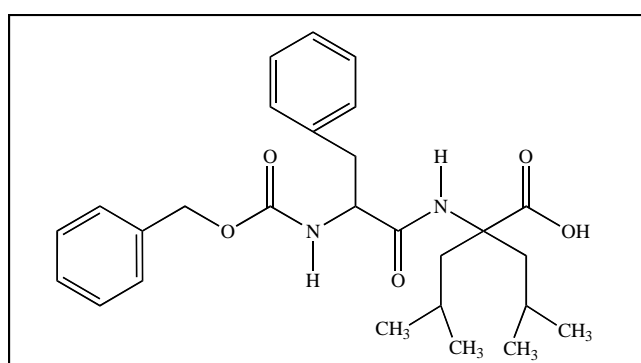
127,65 (1, OCOCH₂Ph-C₄), 128,10 (1, CHCH₂Ph-C_{3,5}), 128,30 (1, OCOCH₂Ph-C_{3,5}), 129,19 (1, CHCH₂Ph-C_{2,6}), 137,09 (0, OCOCH₂Ph-C₁), 138,21 (0, CHCH₂Ph-C₁), 155,91 (0, OCONH), 170,17 (0, CONH), 174,93 (0, COOH).

Análise elementar para C₂₅H₃₂N₂O₅

Calculada: C 68,16% H 7,32% N 6,36%.

Obtida: C 68,33% H 7,21% N 6,50%.

N-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -di-isobutilglicina (43)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 7, utilizando 1,0 g de composto **37** e decorreu durante 25 minutos. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 587 mg ($\eta = 83,5\%$) de cristais brancos.

p.f. = 170,2-171,6 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -1,6^\circ$ (etanol, c 1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,70-0,81 (12H, *m*, 2 \times CH(CH₃)₂), 1,38 (2H, *sept*, $J=6,5$ Hz, 2 \times CH(CH₃)₂), 1,44-1,56 (2H, *m*, CCH₂), 2,23-2,34 (2H, *m*, CCH₂), 2,72 (1H, *dd*, $J=11,1$, 13,5 Hz, CHCH₂Ph), 3,05 (1H, *dd*, $J=4,1$, 13,8 Hz, CHCH₂Ph), 4,14-4,22 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 4,95 (2H, *dd*, $J=12,6$, 32,7 Hz, CH₂OCO), 7,16-7,32 (10H, *m*, CHCH₂Ph+OCOCH₂Ph), 7,60 (1H, *s*, CONH), 7,91 (1H, *d*, $J=8,4$ Hz, OCONH), 13,41 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 22,62 (1, CH(CH₃)₂), 22,89 (1, CH(CH₃)₂), 23,83 (3, CHCH₃), 23,89 (3, CHCH₃), 23,92 (3, CHCH₃), 23,97 (3, CHCH₃), 36,62 (2, CHCH₂Ph),

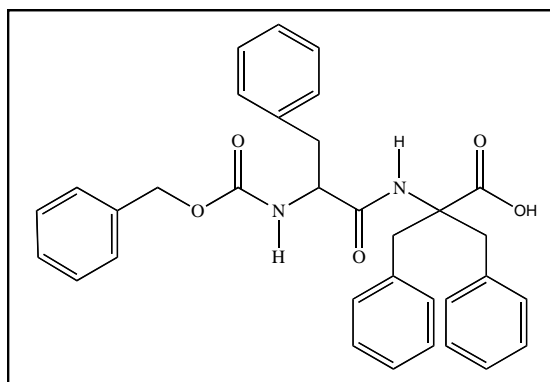
43,77 (2, CCH₂), 43,90 (2, CCH₂), 57,34 (1, CHCH₂Ph), 62,22 (0, C^α), 65,26 (2, OCOCH₂), 126,26 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,28 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 127,66 (1, OCOCH₂Ph-C4), 128,13 (1, CHCH₂Ph-C3,5), 128,29 (1, OCOCH₂Ph-C3,5), 129,14 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 137,00 (0, OCOCH₂Ph-C1), 138,33 (0, CHCH₂Ph-C1), 155,94 (0, OCONH), 170,08 (0, CONH), 176,19 (0, COOH).

Análise elementar para C₂₇H₃₆N₂O₅

Calculada: C 69,21% H 7,74% N 5,98%.

Obtida: C 69,52% H 7,64% N 6,17%.

N-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dibenzilglicina (44)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 7, utilizando 1,0 g de composto **34** e decorreu durante 60 minutos. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 488 mg ($\eta = 66,8\%$) de um sólido branco.

p.f. = 178,3-179,5 °C.

$[\alpha]_D$ = -10,0° (etanol, *c* 1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,63 (1H, *br t*, $J=12,6$ Hz, CHCH₂Ph), 2,90 (1H, *br d*, $J=12,6$ Hz, CHCH₂Ph), 3,14 (2H, *d*, $J=12,6$ Hz, CCH₂Ph), 3,69 (2H, *br t*, $J=14,6$ Hz, CCH₂Ph), 4,08-4,22 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 4,88 (2H, *d*, $J=5,7$ Hz, CH₂OCO), 7,02-7,32 (21H, *m*, 2×CCH₂Ph+CHCH₂Ph+OCOCH₂Ph+CONH), 7,72 (1H, *d*, $J=8,7$ Hz, OCONH), 13,75 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 36,95 (2, CHCH₂Ph), 39,83, 39,95 (2, 2×CCH₂Ph), 57,24 (1, CHCH₂Ph), 65,16 (2, OCOCH₂), 66,00 (0, C $^\alpha$), 126,24 (1, CHCH₂Ph-C4), 126,47 (1, 2×CCH₂Ph-C4), 127,26 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 127,60 (1, OCOCH₂Ph-C4), 127,90 (1, CCH₂Ph-C3,5), 127,95 (1, CCH₂Ph-C3,5), 128,08 (1, CHCH₂Ph-C3,5), 128,26 (1, OCOCH₂Ph-C3,5), 129,23 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 129,84 (1, CCH₂Ph-C2,6), 129,90 (1, CCH₂Ph-C2,6), 136,54 (0, 2×CCH₂Ph-C1), 136,96 (0, OCOCH₂Ph-C1), 138,38 (0, CHCH₂Ph-C1), 155,87 (0, OCONH), 171,40 (0, CONH), 172,85 (0, COOH).

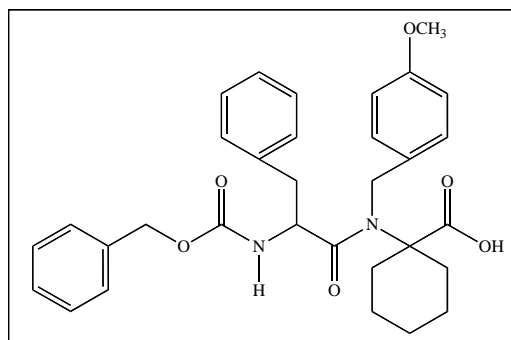
Análise elementar para C₃₃H₃₂N₂O₅

Calculada: C 73,86% H 6,01% N 5,22%.

Obtida: C 73,69% H 6,02% N 5,38%.

3.3.6.2 REACÇÕES DE ACIDÓLISE PARCIAL

Ácido 1-[N-(N'-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-N-(4-metoxibenzil)-amino]-ciclo-hexil-carboxílico (45)



A reacção foi realizada segundo o Método Geral 3, utilizando 0,5 g de composto **32** em TFA 2% em acetonitrilo e decorreu durante 72 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em acetato de etilo/hexano, tendo sido obtidos 369 mg ($\eta = 85,8\%$) de um sólido branco.

p.f. = 159,9-161,8 °C.

$[\alpha]_D = -2,68^\circ$ (etanol, c 1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,07 (1H, *br q*, *J*=11,4 Hz, CC₆H₁₀), 1,29 (1H, *td*, *J*=3,6, 12,9 Hz, CC₆H₁₀), 1,35-1,65 (5H, *m*, CC₆H₁₀), 1,80 (1H, *br q*, *J*=12,0 Hz, CC₆H₁₀), 1,99 (1H, *d*, *J*=11,4 Hz, CC₆H₁₀), 2,20 (1H, *d*, *J*=12,3 Hz, CC₆H₁₀), 2,62-2,85 (2H, *m*, CHCH₂Ph), 3,73 (3H, *s*, OCH₃), 4,20-4,35 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 4,60 (1H, *d*, *J*=18,9 Hz, NCH₂), 4,81-5,00 (3H, *m*, NCH₂+CH₂OCO), 6,82-6,94 (4H, *m*, NCH₂Ph-*H*_{3,5}+CHCH₂Ph-*H*_{2,6}), 7,04-7,36 (10H, *m*, CHCH₂Ph-*H*_{3,4,5}+OCOCH₂Ph+NCH₂Ph-*H*_{2,6}), 7,80 (1H, *d*, *J*=8,7 Hz, OCONH), 12,07 (1H, *br s*, OH).

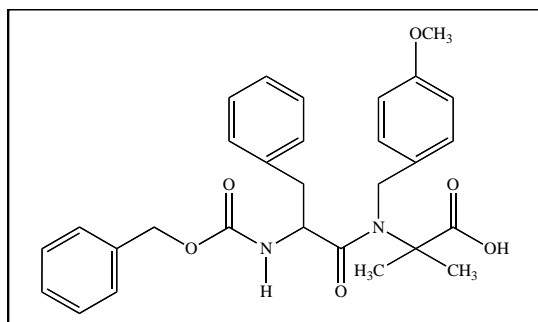
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 22,07, 22,16 (2, CC₆H₁₀-*C*_{3,5}), 24,70 (2, CC₆H₁₀-*C*₄), 30,69, 31,64 (2, CC₆H₁₁-*C*_{2,6}), 37,58 (2, CHCH₂Ph), 45,51 (2, NCH₂Ph), 54,02 (1, CHCH₂Ph), 55,11 (3, OCH₃), 64,11 (0, C^α), 65,31 (2, OCOCH₂), 113,87 (1, NCH₂Ph-*C*_{3,5}), 126,35 (1, CHCH₂Ph-*C*₄), 127,25, 127,34 (1, NCH₂Ph-*C*_{2,6}+ OCOCH₂Ph-*C*_{2,6}), 127,68 (1, OCOCH₂Ph-*C*₄), 128,03 (1, CHCH₂Ph-*C*_{3,5}), 128,28 (1, OCOCH₂Ph-*C*_{3,5}), 129,17 (1, CHCH₂Ph-*C*_{2,6}), 131,19 (0, NCH₂Ph-*C*₁), 136,98 (0, OCOCH₂Ph-*C*₁), 137,65 (0, CHCH₂Ph-*C*₁), 155,90 (0, OCONH), 158,20 (0, NCH₂Ph-*C*₄), 172,82 (0, CON), 173,78 (0, COOH).

Análise elementar para C₃₂H₃₆N₂O₆

Calculada: C 70,57% H 6,66% N 5,14%.

Obtida: C 70,49% H 6,65% N 5,15%.

***N*-(*N*'-Benziloxicarbonil-*L*-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicina (46)**



A reacção foi realizada segundo o Método Geral 3, utilizando 1,0 g de composto **33** em TFA 2% em acetonitrilo e decorreu durante 6 dias. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 739 mg ($\eta = 85,8\%$) de cristais brancos.

p.f. = 194,6-196,0 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +36,8^\circ$ (etanol, c 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,28 (6H, d , $J=6,3$ Hz, $2\times\text{CH}_3$), 2,60-2,82 (2H, m , CHCH_2Ph), 3,74 (3H, s , OCH_3), 4,22-4,37 (1H, m , CHCH_2Ph), 4,59 (1H, d , $J=18,3$ Hz, NCH_2), 4,87 (1H, d , $J=18,6$ Hz, NCH_2), 4,93 (2H, d , $J=1,5$ Hz, CH_2OCO), 6,78-6,94 (4H, m , $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}+\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{3,5}$), 7,06-7,35 (10H, m , $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}+\text{OCOCH}_2\text{Ph}+\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,80 (1H, d , $J=8,4$ Hz, OCONH), 12,10 (1H, $br s$, OH).

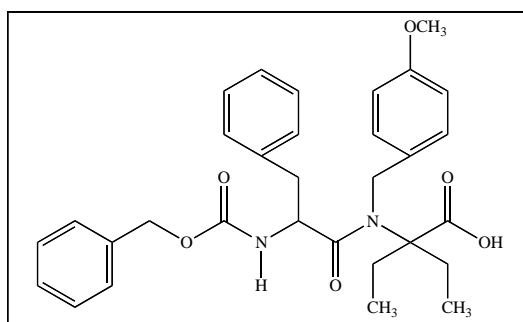
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 22,57 (3, CCH_3), 23,84 (3, CCH_3), 37,37 (2, CHCH_2Ph), 45,63 (2, NCH_2Ph), 53,65 (1, CHCH_2Ph), 55,13 (3, OCH_3), 60,93 (0, C^α), 65,29 (2, OCOCH_2), 113,97 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 126,32 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,25, 127,32 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}+\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 128,67 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,00 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,27 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 129,14 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 131,17 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_1$), 136,97 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_1$), 137,65 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_1$), 155,94 (0, OCONH), 158,27 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_4$), 172,47 (0, CON), 175,06 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$

Calculada: C 69,03% H 6,39% N 5,55%.

Obtida: C 68,95% H 6,41% N 5,55%.

***N*-(*N'*-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dietilglicina (47)**



A reacção foi realizada segundo o Método Geral 3, utilizando 0,5 g de composto **35** em TFA 2% em acetonitrilo e decorreu durante 3 dias. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (50:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 366 mg ($\eta = 84,9\%$) de um sólido

branco.

p.f. = 191,0-192,8 °C.

[α]_D = +0,68° (etanol, *c* 1).

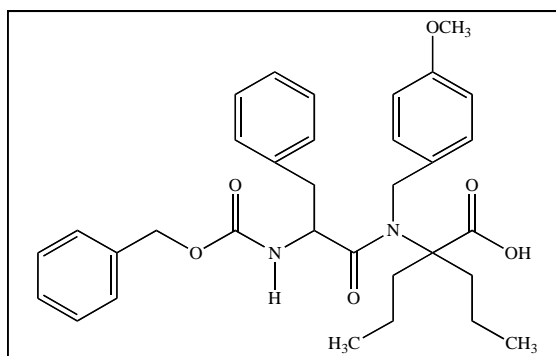
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,73 (6H, *dt*, $J=7,8, 10,2$ Hz $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,48-1,70 (2H, *m*, CCH_2), 2,04 (1H, *sext*, $J=7,0$ Hz, CCH_2), 2,19 (1H, *sext*, $J=7,3$ Hz, CCH_2), 2,50-2,72 (2H, *m*, CHCH_2Ph), 3,75 (3H, *s*, OCH_3), 4,23 (1H, *td*, $J=3,1, 9,2$ Hz, CHCH_2Ph), 4,60 (1H, *d*, $J=18,5$ Hz, NCH_2), 4,94 (2H, *q*, $J=12,9$ Hz, CH_2OCO), 5,06 (1H, *d*, $J=18,9$ Hz, NCH_2), 6,66 (2H, *br d*, $J=5,7$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 6,94 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{3,5}$), 7,00-7,39 (8H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}+\text{OCOCH}_2\text{Ph}$), 7,47 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,81 (1H, *d*, $J=8,7$ Hz, OCONH), 12,16 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,52 (3, CH_2CH_3), 8,57 (3, CH_2CH_3), 22,78 (2, CCH_2CH_3), 24,29 (2, CCH_2CH_3), 37,01 (2, CHCH_2Ph), 47,10 (2, NCH_2Ph), 53,65 (1, CHCH_2Ph), 55,20 (3, OCH_3), 65,21 (2, OCOCH_2), 67,27 (0, C^α), 114,01 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 126,22 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,17 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 127,28 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 127,67 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,88 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,27 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 129,04 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 132,23 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_1$), 137,08 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_1$), 137,71 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_1$), 156,01 (0, OCONH), 158,28 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_4$), 173,09 (0, CON), 173,70 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$

Calculada: C 69,90% H 6,81% N 5,26%.

Obtida: C 69,80% H 6,79% N 5,27%.

***N*-(*N*'-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dipropilglicina (**48**)**

A reacção foi realizada segundo o Método Geral 3, utilizando 0,5 g de composto **36** em TFA 2% em acetonitrilo e decorreu durante 43 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1), conduzindo à formação de 272 mg ($\eta = 62,2\%$) de composto **48** e do composto de acidólise completa **42**.

A reacção foi repetida pelo método anterior, utilizando 1,0 g de composto **36** em TFA 1% em acetonitrilo e decorreu durante 28 dias. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 659 mg ($\eta = 75,4\%$) de um sólido branco.

p.f. = 178,1-180,0 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -0,92^\circ$ (etanol, *c* 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,72-0,89 (6H, *m*, 2 \times CH₂CH₃), 0,95-1,36 (4H, *m*, 2 \times CH₂CH₃), 1,53 (2H, *qd*, *J*=3,9, 12,6 Hz, CCH₂), 2,05 (2H, *dtd*, *J*=3,9, 12,9, 52,8 Hz, CCH₂), 2,44-2,52 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 2,62 (1H, *dd*, *J*=10,1, 13,8 Hz, CHCH₂Ph), 3,75 (3H, *s*, OCH₃), 4,15-4,25 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 4,59 (1H, *d*, *J*=18,6 Hz, NCH₂), 4,93 (2H, *dd*, *J*=12,6, 42,3 Hz, CH₂OCO), 5,02 (1H, *d*, *J*=19,2 Hz, NCH₂), 6,62 (2H, *br d*, *J*=6,0 Hz, CHCH₂Ph-*H*_{2,6}), 6,95 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-*H*_{3,5}), 7,00-7,14 (2H, *m*, CHCH₂Ph-*H*_{3,4,5}), 7,15-7,36 (5H, *m*, OCOCH₂Ph), 7,47 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-*H*_{2,6}), 7,78 (1H, *d*, *J*=8,7 Hz, OCONH), 12,17 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,42 (3, CH₂CH₃), 14,53 (3, CH₂CH₃), 16,09 (2, CH₂CH₃), 17,25 (2, CH₂CH₃), 33,41 (2, CCH₂), 34,45 (2, CCH₂), 36,95 (2, CHCH₂Ph), 47,00

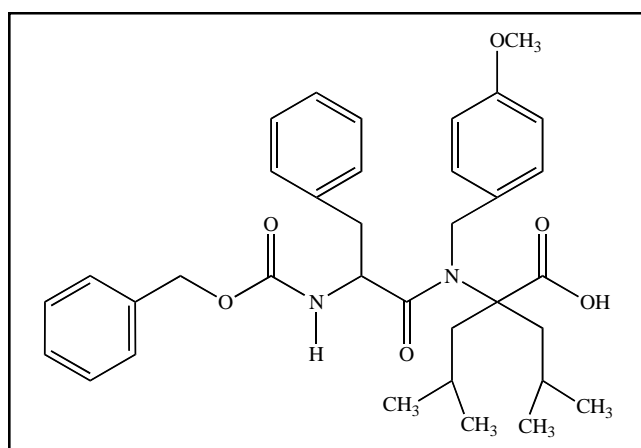
(2, NCH₂Ph), 53,63 (1, CHCH₂Ph), 55,20 (3, OCH₃), 65,17 (2, OCOCH₂), 66,50 (0, C^α), 114,04 (1, NCH₂Ph-C3,5), 126,21 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,19 (1, NCH₂Ph-C2,6), 127,29 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 127,70 (1, OCOCH₂Ph-C4), 127,86 (1, CHCH₂Ph-C3,5), 128,30 (1, OCOCH₂Ph-C3,5), 129,02 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 132,28 (0, NCH₂Ph-C1), 137,06 (0, OCOCH₂Ph-C1), 137,68 (0, CHCH₂Ph-C1), 155,99 (0, OCONH), 158,29 (0, NCH₂Ph-C4), 173,06 (0, CON), 173,88 (0, COOH).

Análise elementar para C₃₃H₄₀N₂O₆

Calculada: C 70,69% H 7,19% N 5,00%.

Obtida: C 70,46% H 7,19% N 5,07%.

***N*-(*N*'-Benziloxycarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -di-isobutilglicina (**49**)**



A reacção foi realizada segundo o Método Geral 3, utilizando 0,5 g de composto **37** em TFA 2% em acetonitrilo e decorreu durante 68 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1), conduzindo à formação de 200 mg ($\eta = 57,0\%$) de composto **43**, produto da acidólise completa.

A reacção anterior foi repetida pelo Método Geral 3, utilizando TFA 0,5% em acetonitrilo e realizada com 1,0 g de composto **37** decorrendo durante 25 dias. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1), conduzindo à formação de 411 mg ($\eta = 46,9\%$) de composto **49**, remanescendo 398 mg ($\eta = 55,0\%$) do composto de partida **37**.

A reacção foi repetida pelo Método Geral 3, utilizando TFA 1% em acetonitrilo e 0,5 g de

composto **37**. A reação decorreu durante 30 dias e o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 312 mg ($\eta = 70,6\%$) de cristais brancos.

p.f. = 181,0-182,4 °C.

$[\alpha]_D = +0,52^\circ$ (etanol, c 1).

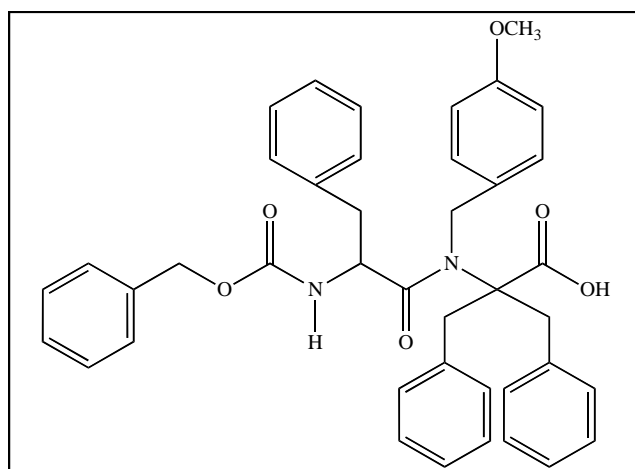
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,76 (6H, *dd*, $J=6,6, 16,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,88 (6H, *d*, $J=6,6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,51 (1H, *dd*, $J=4,8, 12,9$ Hz, CCH_2), 1,58-1,74 (3H, *m*, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CCH}_2$), 1,98 (1H, *dd*, $J=4,5, 13,2$ Hz, CCH_2), 2,24 (1H, *dd*, $J=6,0, 14,7$ Hz, CCH_2), 2,41-2,49 (1H, *m*, CHCH_2Ph), 2,64 (1H, *dd*, $J=10,7, 13,7$ Hz, CHCH_2Ph), 3,76 (3H, *s*, OCH_3), 4,18-4,30 (1H, *m*, CHCH_2Ph), 4,67 (1H, *d*, $J=18,9$ Hz, NCH_2), 4,88 (2H, *dd*, $J=12,8, 27,0$ Hz, CH_2OCO), 5,10 (1H, *d*, $J=18,3$ Hz, NCH_2), 6,58 (2H, *br d*, $J=6,0$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 6,97 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{3,5}$), 7,01-7,12 (2H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}$), 7,12-7,35 (5H, *m*, OCOCH_2Ph), 7,54 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,83 (1H, *d*, $J=8,7$ Hz, OCONH), 12,23 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 22,24 (1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23,22 (1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24,29 (3, CHCH_3), 24,52 (3, CHCH_3), 25,00 (3, CHCH_3), 25,70 (3, CHCH_3), 37,13 (2, CHCH_2Ph), 39,50 (2, CCH_2), 41,19 (2, CCH_2), 46,92 (2, NCH_2Ph), 53,46 (1, CHCH_2Ph), 55,22 (3, OCH_3), 65,14 (2, OCOCH_2), 66,30 (0, C^α), 114,03 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 126,15 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,26 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{2,6} + \text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 127,65 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,82 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,26 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 129,04 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 132,47 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_1$), 137,03 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_1$), 137,75 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_1$), 155,89 (0, OCONH), 158,30 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_4$), 173,19 (0, CON), 174,18 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$

Calculada: C 71,40% H 7,53% N 4,76%.

Obtida: C 71,03% H 7,53% N 5,85%.

***N*-(*N*'-Benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dibenzilglicina (50)**

A reacção foi realizada segundo o Método Geral 3, utilizando 1,0 g de composto **33** em TFA 2% em acetonitrilo e decorreu durante 13,5 dias. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 308 mg (η = 68,9%) de um sólido branco.

p.f. = 181,9-183,8 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = +26,0° (etanol, *c* 1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,61-2,78 (3H, *m*, CHCH₂Ph+CCH₂Ph), 2,90 (1H, *d*, *J*=13,8 Hz, CCH₂Ph), 3,17 (1H, *d*, *J*=12,6 Hz, CCH₂Ph), 3,46-3,60 (2H, *m*, CCH₂Ph+NCH₂), 3,72 (3H, *s*, OCH₃), 4,18-4,29 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 4,42 (1H, *d*, *J*=19,2 Hz, NCH₂), 5,01 (2H, *s*, CH₂OCO), 6,69-6,78 (2H, *m*, CHCH₂Ph-*H*_{2,6}), 6,89 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-*H*_{3,5}), 7,04-7,40 (20H, *m*, CHCH₂Ph-*H*_{3,4,5}+2×CCH₂Ph+ OCOCH₂Ph+NCH₂Ph-*H*_{2,6}), 8,03 (1H, *d*, *J*=9,3 Hz, OCONH), 12,45 (1H, *br s*, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34,84 (2, CCH₂Ph) 37,50 (2, CCH₂Ph), 37,69 (2, CHCH₂Ph), 46,80 (2, NCH₂Ph), 53,41 (1, CHCH₂Ph), 55,15 (3, OCH₃), 65,29 (2, OCOCH₂), 68,24 (0, C ^{α}), 114,04 (1, NCH₂Ph-C_{3,5}), 126,23 (1, CHCH₂Ph-C₄), 126,70 (1, CCH₂Ph-C₄), 126,86 (1, NCH₂Ph-C_{2,6}), 126,95 (1, CCH₂Ph-C₄), 127,25 (1, OCOCH₂Ph-C_{2,6}), 127,70 (1, OCOCH₂Ph-C₄), 127,94 (1, CHCH₂Ph-C_{3,5}), 128,15 (1, CCH₂Ph-C_{3,5}), 128,25 (1, CCH₂Ph-C_{3,5}), 128,35 (1, OCOCH₂Ph-C_{3,5}), 129,15 (1, CHCH₂Ph-C_{2,6}), 130,84 (1, 2×CCH₂Ph-

C2,6), 131,55 (0, NCH₂Ph-Cl), 134,98 (0, CCH₂Ph-Cl), 136,16 (0, CCH₂Ph-Cl), 137,14 (0, OCOCH₂Ph-Cl), 137,55 (0, CHCH₂Ph-Cl), 155,70 (0, OCONH), 158,21 (0, NCH₂Ph-C4), 173,58 (0, COOH), 173,58 (0, CON).

Análise elementar para C₄₁H₄₀N₂O₆

Calculada: C 74,98% H 6,14% N 4,27%.

Obtida: C 74,54% H 5,91% N 4,24%.

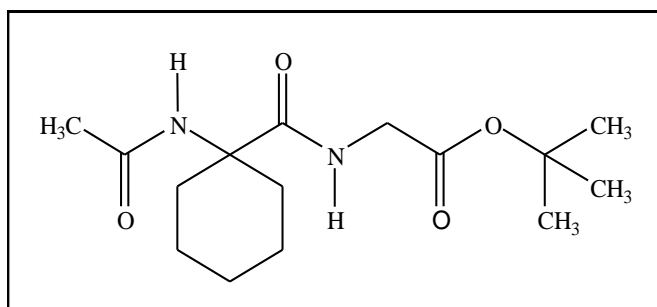
3.3.7 SÍNTESE DE DI- E TRIPÉPTIDOS DE α,α -DIALQUILGLICINAS POR ACOPLAMENTO COM ÉSTER *terc*-BUTÍLICOS

3.3.7.1 ACOPLAMENTO DE α,α -DIALQUILGLICINAS COM O ÉSTER *terc*-BUTÍLICO DA GLICINA

Método Geral 8

Num balão de 50 mL de capacidade, foram dissolvidos 1 mmol de péptido (ou de aminoácido) em 10 mL de acetonitrilo seco e 1 eq. de HOBt. A mistura foi agitada durante 10 minutos e depois adicionou-se 1 eq. de DCC, ficando em agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Em seguida, cloridrato do éster *terc*-butílico da glicina (1,5 eq.) foi suspenso em 10 mL de acetonitrilo seco e neutralizado com 2,0 eq. de trietilamina. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e a seguir filtrada para remoção do cloreto de trietilamónio que se formou, tendo o filtrado sido adicionado à mistura reaccional que continha o péptido.

Esta nova mistura reaccional foi refluxada durante alguns dias com a reacção controlada por TLC em clorofórmio/metanol (100:1). Depois filtrou-se a diciclo-hexilureia formada e o filtrado foi concentrado num evaporador rotativo. O resíduo foi retomado com 25 mL de acetato de etilo e lavado com uma solução de HCL 1M e depois com uma solução de Na₂CO₃ 10%. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro e, depois de filtrada, evaporada à secura, tendo o resíduo obtido sido purificado por cromatografia em coluna.

Éster *tert*-butílico da 1-(*N*-acetilamino)-ciclo-hexilcarbonilglicina (51)

Inicialmente, a reacção foi realizada conforme o Método Geral 6 (via oxazolona), utilizando 0,185 g de composto **38** e 1 eq. de DCC. O cloridrato do éster *tert*-butílico da glicina (1,5 eq.) foi previamente neutralizado com trietilamina (2 eq.) e adicionado à mistura reaccional. A reacção foi seguida de acordo com o descrito no Método Geral 6 e decorreu durante 5 dias, formando uma mistura de dois compostos em quantidades mínimas. Após separação por PLC em diclorometano/metanol (25:1), verificou tratar-se do composto **51** pretendido e da respectiva imidazolona.

A reacção foi repetida pelo Método Geral 8, numa escala de 0,55 mmol, utilizando 0,102 g de composto **38** e decorreu durante 4 dias. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (50:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo/hexano, tendo sido obtidos 90,4 mg ($\eta = 55,1\%$) de um sólido branco (antes da purificação tinha sido detectada a presença de alguma da respectiva imidazolona).

p.f. = 139,5-140,2°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,20-1,50 (2H, *m*, CC₆H₁₀), 1,44 (9H, *s*, C(CH₃)₃), 1,52-1,70 (4H, *m*, CC₆H₁₀), 1,78-1,92 (2H, *m*, CC₆H₁₀), 2,04 (3H, *s*, CH₃CO), 2,13 (2H, *br d*, $J=13,8$ Hz, CC₆H₁₀), 3,88 (2H, *d*, $J=5,1$ Hz, NHCH₂), 5,85 (1H, *s*, CONH), 7,31 (1H, *br t*, $J=6,3$ Hz, NHCH₂).

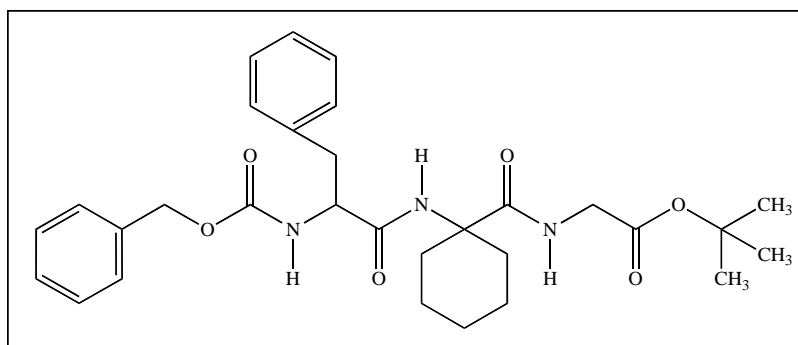
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21,41 (2, CC₆H₁₀-C3,5), 23,84 (3, CH₃CO), 25,11 (2, CC₆H₁₀-C4), 27,99 (3, C(CH₃)₃), 32,06 (2, CC₆H₁₀-C2,6), 42,18 (2, NHCH₂), 60,13 (0, C ^{α}), 81,93 (0, C(CH₃)₃), 169,06 (0, COOC(CH₃)₃), 170,83 (0, CH₃CO), 174,34 (0, CONHCH₂).

Análise elementar para C₁₅H₂₆N₂O₄

Calculada: C 60,38% H 8,78% N 9,39%.

Obtida: C 60,05% H 8,44% N 9,26%.

Éster *terc*-butílico da 1-(*N*-benziloxycarbonil-*L*-fenilalanilamino)-ciclo-hexilcarbonylglicina (52)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 8, numa escala de 0,55 mmol, utilizando 0,233 g de composto **39** e decorreu durante 42 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (50:1). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 272 mg ($\eta = 91,9\%$) de cristais brancos.

p.f. = 181,4-182,8°C.

$[\alpha]_D^{20} = +0,13^\circ$ (etanol, *c* 1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95-1,38 (4H, *m*, CC₆H₁₀), 1,45 (9H, *s*, C(CH₃)₃), 1,46-1,62 (2H, *m*, CC₆H₁₀), 1,79 (2H, *td*, *J*=3,3, 13,1 Hz, CC₆H₁₀), 2,02 (2H, *br dd*, *J*=13,8, 35,1 Hz, CC₆H₁₀), 3,09 (2H, *dd*, *J*=3,9, 7,2 Hz, CHCH₂Ph), 3,83 (2H, *t*, *J*=5,3 Hz, NHCH₂), 4,40 (1H, *q*, *J*=7,2 Hz, CHCH₂Ph), 5,08 (2H, *d*, *J*=2,4 Hz, CH₂OCO), 5,51 (1H, *d*, *J*=6,9 Hz, OCONH), 6,08 (1H, *s*, CONH), 7,09 (1H, *br t*, *J*=5,1 Hz, NHCH₂), 7,20-7,40 (10H, *m*, CHCH₂Ph+OCOCH₂Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 20,97, 21,08 (2, CC₆H₁₀-C3,5), 24,91 (2, CC₆H₁₀-C4), 28,00 (3, C(CH₃)₃), 31,36, 32,34 (2, CC₆H₁₀-C2,6), 37,64 (2, CHCH₂Ph), 42,06 (2, NHCH₂), 56,93 (1, CHCH₂Ph), 60,41 (0, C^α), 67,18 (2, OCOCH₂), 81,78 (0, C(CH₃)₃), 127,13 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,99 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 128,25 (1, OCOCH₂Ph-C4), 128,51, 128,80 (1,

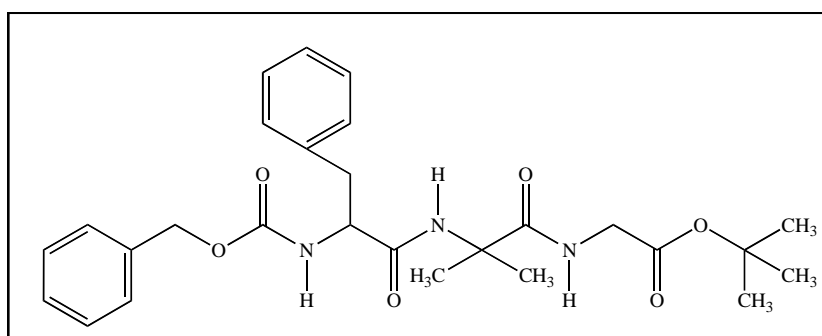
CHCH₂Ph-C3,5+OCOCH₂Ph-C3,5), 129,20 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 135,91 (OCOCH₂Ph-C1), 136,31 (0, CHCH₂Ph-C1), 156,38 (0, OCONH), 169,00 (0, COOC(CH₃)₃), 170,92 (0, CONHC), 173,90 (0, CONHCH₂).

Análise elementar para C₃₀H₃₉N₃O₆

Calculada: C 67,02% H 7,31% N 7,82%.

Obtida: C 67,27% H 7,30% N 7,85%.

Éster *terc*-butílico da *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil- α,α -dimetilglicilglicina (53)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 8, numa escala de 0,5 mmol, utilizando 0,192 g de composto **40** e decorreu durante 22,5 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio/metanol (100:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo/hexano, tendo sido obtidos 221 mg ($\eta = 88,8\%$) de cristais brancos.

p.f. = 155,6-157,9 °C.

$[\alpha]_D = -0,92^\circ$ (etanol, *c* 1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (6H, d, $J=15,6$ Hz, 2×CCH₃), 1,45 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,90-3,15 (2H, m, CHCH₂Ph), 3,84 (2H, t, $J=4,5$ Hz, NHCH₂), 4,33 (1H, q, $J=7,2$ Hz, CHCH₂Ph), 5,07 (2H, s, CH₂OCO), 5,58 (1H, d, $J=6,9$ Hz, OCONH), 6,36 (1H, s, CONH), 6,83 (1H, br t, $J=6,6$ Hz, NHCH₂), 7,18-7,40 (10H, m, CHCH₂Ph+ OCOCH₂Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,54 (3, CCH₃), 25,38 (3, CCH₃), 27,97 (3, C(CH₃)₃), 38,21 (2, CHCH₂Ph), 42,13 (2, NHCH₂), 56,81 (1, CHCH₂Ph), 57,19 (0, C $^\alpha$), 67,03 (2, OCOCH₂),

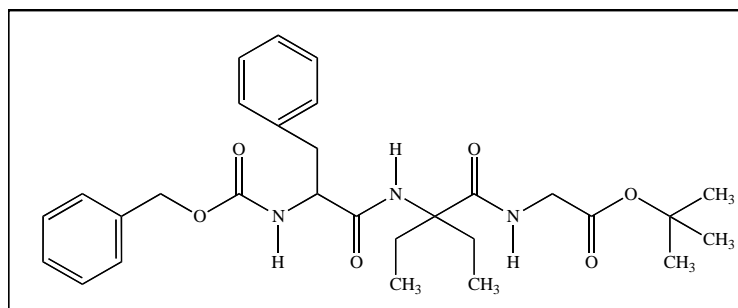
81,94 (0, $C(CH_3)_3$), 127,07 (1, $CHCH_2Ph-C4$), 127,93 (1, $OCOCH_2Ph-C2,6$), 128,16 (1, $OCOCH_2Ph-C4$), 128,48, 128,66 (1, $OCOCH_2Ph-C3,5+CHCH_2Ph-C3,5$), 129,29 (1, $CHCH_2Ph-C2,6$), 136,01 (0, $OCOCH_2Ph-C1$), 136,25 (0, $CHCH_2Ph-C1$), 156,14 (0, $OCONH$), 168,83 (0, $COOC(CH_3)_3$), 170,45 (0, $CONHC$), 173,87 (0, $CONHCH_2$).

Análise elementar para $C_{27}H_{35}N_3O_6$

Calculada: C 65,17% H 7,09% N 8,44%.

Obtida: C 65,05% H 6,95% N 8,47%.

Éster *terc*-butílico da *N*-benziloxycarbonil-*L*-fenilalanil- α,α -dietilglicilglicina (54)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 8, numa escala de 1 mmol, utilizando 0,412 g de composto **41** e decorreu durante 26 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 425 mg ($\eta = 80,8\%$) de um sólido branco (antes da purificação tinha sido detectada a presença de alguma da respectiva imidazolona).

p.f. = 150,5-152,0 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +0,13^\circ$ (etanol, c 1).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,60-0,73 (6H, *m*, $2 \times CH_2CH_3$), 1,47 (9H, *s*, $C(CH_3)_3$), 1,62 (2H, *sext*, $J=7,1$ Hz, CH_2CH_3), 2,45 (2H, *sext*, $J=6,5$ Hz, CH_2CH_3), 2,98-3,18 (2H, *m*, $CHCH_2Ph$), 3,92 (2H, *d*, $J=5,4$ Hz, CH_2NH), 4,45 (1H, *br q*, $J=7,2$ Hz, $CHCH_2Ph$), 5,07 (2H, *s*, CH_2OCO), 5,38 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, $OCONH$), 6,39 (1H, *br t*, $J=4,2$ Hz, $NHCH_2$), 7,06 (1H, *s*, $CONH$), 7,17-7,38 (10H, *m*, $CHCH_2Ph+OCOCH_2Ph$).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (3, CH_2CH_3), 7,98 (3, CH_2CH_3), 27,96 (3, $C(CH_3)_3$),

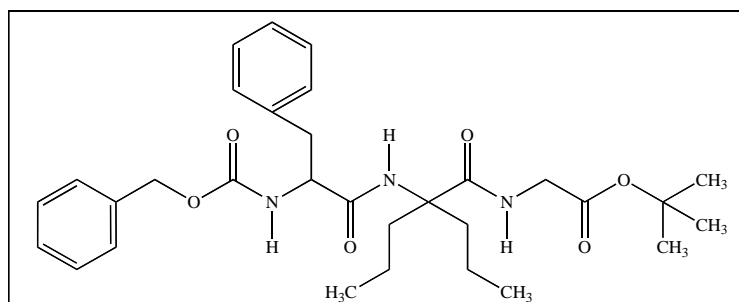
28,39 (2, 2×CH₂CH₃), 38,10 (2, CHCH₂Ph), 42,13 (2, NHCH₂), 56,74 (1, CHCH₂Ph), 65,11 (0, C^α), 66,92 (2, OCOCH₂), 82,38 (0, C(CH₃)₃), 126,93 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,92 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 128,02 (1, OCOCH₂Ph-C4), 128,40, 128,65 (1, OCOCH₂Ph-C3,5+CHCH₂Ph-C3,5), 129,22 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 136,13 (0, OCOCH₂Ph-C1), 136,31 (0, CHCH₂Ph-C1), 155,92 (0, OCONH), 168,69 (0, COOC(CH₃)₃), 169,66 (0, CONHC), 172,69 (0, CONHCH₂).

Análise elementar para C₂₉H₃₉N₃O₆

Calculada: C 66,26% H 7,48% N 7,99%.

Obtida: C 66,15% H 7,37% N 8,33%.

Éster *terc*-butílico da *N*-benziloxycarbonil-*L*-fenilalanil- α,α -dipropilglicina (55)



Inicialmente, a reacção foi realizada conforme o Método Geral 6 (via oxazolona), utilizando 0,441 g de composto **42** e 1 eq. de DCC. O cloridrato do éster *terc*-butílico da glicina (1,5 eq.) foi previamente neutralizado com trietilamina (2 eq.) e adicionado à mistura reaccional. A reacção foi seguida de acordo com o descrito no Método Geral 6 e decorreu durante 9 dias, formando uma mistura de dois compostos. O produto foi separado por cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio e clorofórmio/metanol (200:1), tendo sido obtidos 221 mg ($\eta = 39,9\%$) de composto **55** e 199 mg ($\eta = 37,1\%$) de imidazolona (**56**).

A reacção foi repetida e realizada de acordo com o Método Geral 8, numa escala de 0,8 mmol, utilizando 0,352 g de composto **42** e decorreu durante 42 horas. O produto obtido foi purificado por recristalização em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 350 mg ($\eta = 79,0\%$) de um sólido branco.

p.f. = 134,5-135,8 °C.

$[\alpha]_D = +0,52^\circ$ (etanol, c 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,77-0,86 (6H, m , $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90-1,14 (4H, m , $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,47 (9H, s , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,47-1,66 (2H, m , CCH_2), 2,28-2,48 (2H, m , CCH_2), 3,08 (2H, d , $J=6,6$ Hz, CHCH_2Ph), 3,90 (2H, d , $J=5,1$ Hz, NHCH_2), 4,45 (1H, $br\ q$, $J=6,9$ Hz, CHCH_2Ph), 5,09 (2H, s , CH_2OCO), 5,34 (1H, d , $J=7,5$ Hz, OCONH), 6,36 (1H, $br\ t$, $J=6,9$ Hz, NHCH_2), 7,07 (1H, s , CONH), 7,14-7,40 (10H, m , $\text{CHCH}_2\text{Ph} + \text{OCOCH}_2\text{Ph}$).

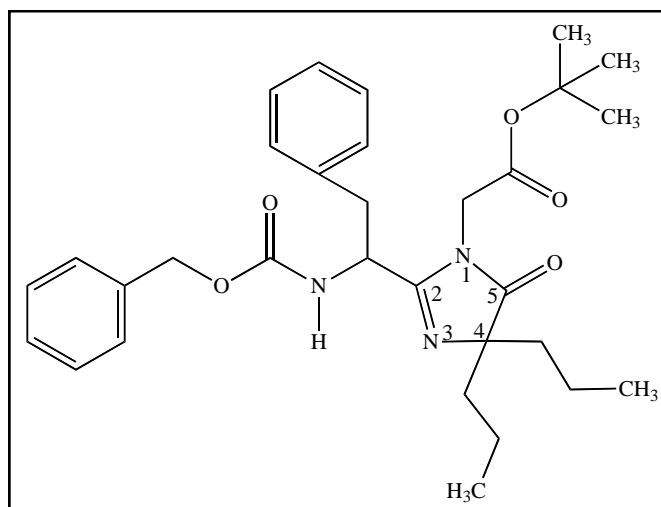
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 14,00 (3, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 16,70, 16,81 (2, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 27,97 (3, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37,96, 38,00 (2, $\text{CHCH}_2\text{Ph} + 2 \times \text{CCH}_2$), 42,20 (2, NHCH_2), 56,67 (1, CHCH_2Ph), 64,12 (0, C^α), 66,94 (2, OCOCH_2), 82,42 (0, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126,92 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,94 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,05 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,44, 128,61 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C3,5} + \text{CHCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,26 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 136,16 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C1}$), 136,28 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C1}$), 155,89 (0, OCONH), 168,63 (0, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 169,43 (0, CONHC), 172,94 (0, CONHCH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6$

Calculada: C 67,25% H 7,83% N 7,59%.

Obtida: C 67,32% H 7,74% N 7,67%.

2-(1-benziloxicarbonilamino-2-feniletil)-4,4-dipropil-1-terc-butiloxicarbonilmetil-4,5-dihidroimidazol-5-ona (56)



p.f. = 131,2-132,7 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (6H, *dt*, *J*=7,2, 11,1 Hz, 2×CH₂CH₃), 0,99-1,20 (4H, *m*, 2×CH₂CH₃), 1,47 (9H, *s*, C(CH₃)₃), 1,66-1,76 (2H, *m*, 2×CCH₂), 3,21 (2H, *ddd*, *J* = 6,9, 14,1, 55,6 Hz, CHCH₂Ph), 3,99 (1H, *d*, *J*=18,0 Hz, NCH₂), 4,20 (1H, *d*, *J*=18,3 Hz, NCH₂), 4,67 (1H, *br q*, *J*=7,5 Hz, CHCH₂Ph), 5,04 (2H, *d*, *J*=2,4 Hz, CH₂OCO), 5,45 (1H, *d*, *J*=8,1 Hz, OCONH), 7,19-7,38 (10H, *m*, CHCH₂Ph+OCOCH₂Ph).

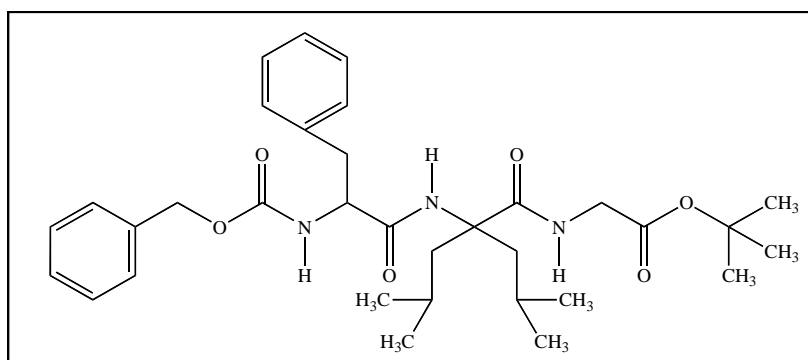
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14,07 (3, CH₂CH₃), 14,52 (3, CH₂CH₃), 16,60 (2, CH₂CH₃), 16,77 (2, CH₂CH₃), 27,94 (3, C(CH₃)₃), 39,18, 39,28, 39,36 (2, CHCH₂Ph+ 2×CCH₂), 41,78 (2, NCH₂), 50,01 (1, CHCH₂Ph), 67,01 (2, OCOCH₂), 74,23 (0, Imidazol-C4), 83,04 (0, C(CH₃)₃), 127,09 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,90 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 128,19 (1, OCOCH₂Ph-C4), 128,51, 128,58 (1, OCOCH₂Ph-C3,5+CHCH₂Ph-C3,5), 129,33 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 136,02 (0, OCOCH₂Ph-C1), 136,13 (0, CHCH₂Ph-C1), 155,71 (0, OCONH), 162,52 (0, Imidazol-C2), 169,95 (0, COOC(CH₃)₃), 184,65 (0, Imidazol-C5).

Análise elementar para C₃₁H₄₁N₃O₅

Calculada: C 69,51% H 7,71% N 7,84%.

Obtida: C 69,15% H 7,41% N 7,78%.

Éster *terc*-butílico da *N*-benziloxicarbonil-*L*-fenilalanil- α,α -di-isobutilglicilglicina (57)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 8, numa escala de 1 mmol, utilizando 0,469 g de composto **43** e decorreu durante 41 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio. O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 392 mg (η = 67,4%) de um sólido branco. Também foi separada imidazolona tendo sido provado a sua existência por ¹H-NMR.

p.f. = 116,5-118,0 °C.

$[\alpha]_D = +0,40^\circ$ (etanol, c 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,72 (6H, *dd*, $J=6,0, 37,8$ Hz, $2\times\text{CHCH}_3$), 0,78 (6H, *dd*, $J=6,5, 24,9$ Hz, CHCH_3), 1,20-1,48 (4H, *m*, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2+\text{CCH}_2$), 1,49 (9H, *s*, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,50-2,64 (2H, *m*, CCH_2), 3,07 (2H, *ddd*, $J=7,1, 13,8, 36,8$ Hz, CHCH_2Ph), 3,92 (2H, *d*, $J=4,8$ Hz, NHCH_2), 4,50 (1H, *br q*, $J=7,2$ Hz, CHCH_2Ph), 5,07 (2H, *s*, CH_2OCO), 5,30 (1H, *d*, $J=8,1$ Hz, OCONH), 6,23 (1H, *br t*, $J=4,5$ Hz, NHCH_2), 7,16-7,39 (10H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph}+\text{OCOCH}_2\text{Ph}$), 7,52 (1H, *s*, CONH).

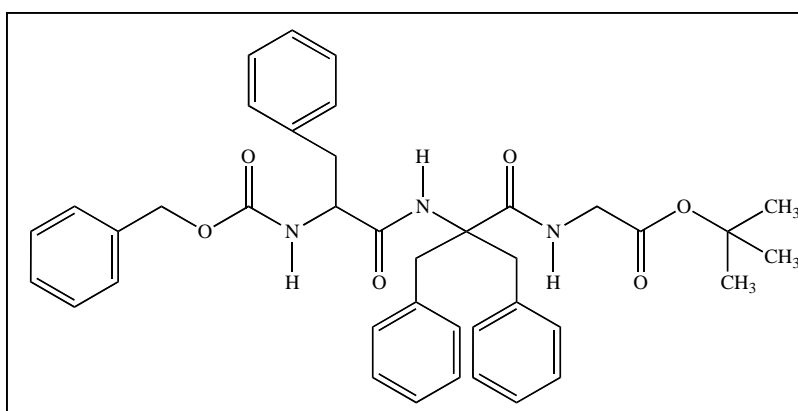
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22,44 (3, CHCH_3), 23,05 (3, CHCH_3), 23,81 (3, CHCH_3), 24,05 (3, CHCH_3), 24,07 (1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24,23 (1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27,98 (3, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38,04 (2, CHCH_2Ph), 42,17 (2, NHCH_2), 45,44 (2, CCH_2), 45,51 (2, CCH_2), 56,67 (1, CHCH_2Ph), 63,05 (0, C^α), 66,89 (2, OCOCH_2), 82,78 (0, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126,82 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,88 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 128,00 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,43, 128,56 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C3,5}+\text{OCOCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,28 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 136,25 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C1}$), 136,48 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C1}$), 155,83 (0, OCONH), 168,57 (0, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 169,27 (0, CONHC), 173,67 (0, CONHCH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6$

Calculada: C 68,13% H 8,14% N 7,22%.

Obtida: C 68,02% H 8,03% N 7,23%.

Éster *terc*-butílico da *N*-Benziloxicarbonil-*L*-fenilalanil- α,α -dibenzilglicilglicina (58)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 8, numa escala de 1 mmol, utilizando 0,537 g de composto **44** e decorreu durante 3 dias. O produto obtido foi purificado por

cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio. O composto foi recristalizado em acetato de etilo/hexano, tendo sido obtidos 379 mg ($\eta = 58,3\%$) de um sólido branco.

p.f. = 166,0-167,8 °C.

$[\alpha]_D = -12,4^\circ$ (etanol, c 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,51 (9H, *s*, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,95 (2H, *ddd*, $J=7,1, 14,1, 82,0$ Hz, CHCH_2Ph), 3,32-3,64 (4H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 3,87 (2H, *d*, $J=4,8$ Hz, NHCH_2), 4,28 (1H, *br q*, $J=6,9$ Hz, CHCH_2Ph), 4,96 (2H, *dd*, $J=12,1, 21,6$ Hz, CH_2OCO), 5,17 (1H, *d*, $J=6,9$ Hz, CONH), 6,57 (1H, *br t*, $J=5,4$ Hz, NHCH_2), 6,63 (1H, *s*, CONH), 6,98-7,14 (6H, *m*, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}+\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,15-7,38 (14H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}+\text{OCOCH}_2\text{Ph}+2\times\text{CCH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}$).

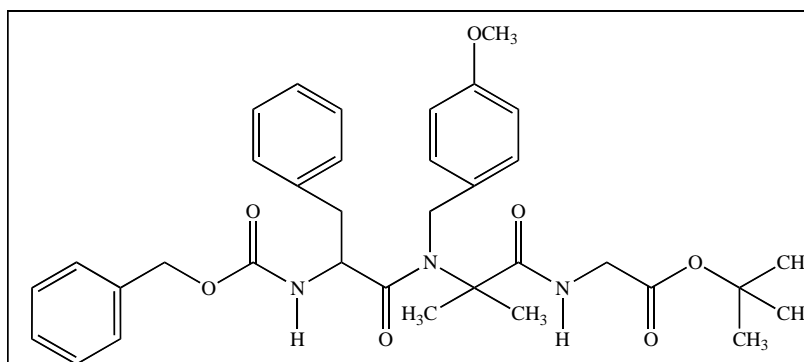
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 27,99 (3, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37,80 (2, CHCH_2Ph), 41,17 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 42,28 (2, NHCH_2), 56,91 (1, CHCH_2Ph), 65,15 (0, C^α), 66,98 (2, OCOCH_2), 82,37 (0, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126,95 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,05 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,89 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 128,09 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,25 (1, $\text{CCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,29 (1, $\text{CCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,45, 128,66 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}+\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 129,25 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 130,17 (1, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 135,46 (0, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph-C}_1$), 136,02 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_1$), 136,46 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_1$), 155,89 (0, CONH), 168,45 (0, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 170,50 (0, CONHC), 171,24 (0, CONHCH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6$

Calculada: C 72,09% H 6,67% N 6,47%.

Obtida: C 71,92% H 6,69% N 6,45%.

Éster *tert*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicilglicina (59)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 8, numa escala de 0,4 mmol, utilizando 0,202 g de composto **46** e decorreu durante 22 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio e por PLC em hexano/acetato de etilo (3:2). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 120 mg ($\eta = 48,6\%$) de um sólido branco.

p.f. = 131,3-133,0 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (6H, *d*, $J=15,0$ Hz, 2 \times CCH₃), 1,46 (9H, *s*, C(CH₃)₃), 2,96 (2H, *ddd*, $J=7,1, 13,4, 61,4$ Hz, CHCH₂Ph), 3,79 (3H, *s*, OCH₃), 3,93 (2H, *qd*, $J=4,8, 18,5$ Hz, NHCH₂), 4,39 (1H, *d*, $J=18,0$ Hz, NCH₂), 4,63 (1H, *d*, $J=18,3$ Hz, NCH₂), 4,71 (1H, *q*, $J=7,8$ Hz, CHCH₂Ph), 5,05 (2H, *d*, $J=4,8$ Hz, CH₂OCO), 5,61 (1H, *d*, $J=8,1$ Hz, OCONH), 6,17 (1H, *br t*, $J=3,9$ Hz, NHCH₂), 6,83 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, NCH₂Ph-H_{3,5}), 7,02-7,08 (2H, *m*, CHCH₂Ph-H_{2,6}), 7,11 (2H, *d*, $J=8,1$ Hz, NCH₂Ph-H_{2,6}), 7,16-7,40 (8H, *m*, CHCH₂Ph-H_{3,4,5}+OCOCH₂Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23,86 (3, CCH₃), 24,16 (3, CCH₃), 27,99 (3, C(CH₃)₃), 39,23 (2, CHCH₂Ph), 42,18 (2, NHCH₂), 46,72 (2, NCH₂Ph), 53,69 (1, CHCH₂Ph), 55,25 (3, OCH₃), 62,90 (0, C $^{\alpha}$), 66,76 (2, OCOCH₂), 82,20 (0, C(CH₃)₃), 114,32 (1, NCH₂Ph-C_{3,5}), 126,82 (1, CHCH₂Ph-C₄), 127,33 (1, NCH₂Ph-C_{2,6}), 127,80 (1, OCOCH₂Ph-C_{2,6}), 128,00 (1, OCOCH₂Ph-C₄), 128,41 (CHCH₂Ph-C_{3,5}+OCOCH₂Ph-C_{3,5}), 129,59 (1, CHCH₂Ph-C_{2,6}), 129,77 (0, NCH₂Ph-C₁), 136,24 (0, OCOCH₂Ph-C₁), 136,44 (0, CHCH₂Ph-C₁), 155,78 (0, OCONH), 158,87 (0, NCH₂Ph-C₄), 169,50 (0, COOC(CH₃)₃), 172,55 (0, CON), 174,31 (0, CONHCH₂).

Análise elementar para $C_{35}H_{43}N_3O_7$

Calculada: C 68,05% H 7,02% N 6,80%.

Obtida: C 67,69% H 7,02% N 6,69%.

3.3.7.2 TENTATIVAS DE SÍNTESE DE FLUORETOS DE *N*-(*N'*-BENZILOXICARBONIL-L-FENILALANIL)-*N*-(4-METOXIBENZIL)- α,α -DIALQUILGLICINAS (**46** E **47**) PARA POSTERIOR ACOPLAMENTO

1ª Tentativa de síntese (segundo Šavrda *et al.*⁶⁸):

Num balão de 25 mL de capacidade com três tubuladuras, dissolveu-se 0,5 mmol (0,252 g) de composto **46** em 5 mL de diclorometano seco, em presença de 0,5 mmol de piridina seca e arrefeceu-se a mistura a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (banho de neve carbónica/acetona), sob corrente de argon. A seguir adicionou-se 0,5 mmol de fluoreto de cianurilo, em cinco porções, durante 5 minutos. A mistura reaccional foi deixada em agitação e a temperatura regulada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora e depois a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ por mais uma hora. O produto de reacção contendo um precipitado foi diluído em diclorometano frio e lavado três vezes com água fria. Depois de seco, o solvente foi evaporado e o óleo residual evaporado sob alto vácuo durante 1 hora. A reacção não ocorreu, tendo sido recuperado o composto de partida **46**.

2ª Tentativa de síntese (*idem*):

A reacção foi repetida pelo método acima descrito, numa escala de 0,5 mmol, com aumento da concentração do fluoreto de cianurilo para 1,5 mmol, mas não houve alteração nos resultados.

3ª Tentativa de síntese (segundo Carpino *et al.*^{56,57}):

Num balão de três tubuladuras de 25 mL de capacidade, em atmosfera de azoto, foram colocados 0,5 mmol (0,252 g) de composto **46**, dissolvidos em 3 mL de diclorometano seco e 0,5 mmol de piridina seca; de seguida foram adicionados 2,5 mmol de fluoreto de cianurilo a temperaturas entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (banho de neve carbónica/acetona). A reacção foi controlada por TLC (clorofórmio/metanol/ácido acético, 9:1:0,1) recolhendo-se para tal, após

45 minutos de reacção, uma aliquota que foi diluída em metanol seco. Após agitação durante 1 hora à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se gelo picado à reacção e mais 5 mL de diclorometano. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com diclorometano (1×5 mL). O combinado das fases orgânicas foi extraído com uma porção de gelo picado-água e depois seco com MgSO_4 anidro, e o solvente removido no evaporador rotativo à temperatura ambiente. O resíduo formado foi purificado por recristalização. O produto obtido apresentava uma mancha que correspondia ao composto de partida **46**.

4ª Tentativa de síntese (*idem*):

A reacção foi repetida fazendo algumas alterações ao método anterior. Depois da adição do fluoreto de cianurilo, a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após este tempo de reacção, o TLC em diclorometano/metanol (9:1), revelou a presença do composto de partida **46**. De seguida, adicionou-se à mistura reaccional mais 1,5 mmol de fluoreto de cianurilo e refluxou-se durante 2 horas. Depois, juntou-se diclorometano ao produto de reacção e procedeu-se como descrito no método acima. Um TLC final da reacção apresentou uma mistura de dois compostos, que foram separados por PLC, eluindo com acetato de etilo/hexano (4:1), e que se verificou por $^1\text{H-NMR}$ não corresponderem ao composto desejado.

5ª Tentativa de síntese (segundo Carpino *et al.*⁶⁹):

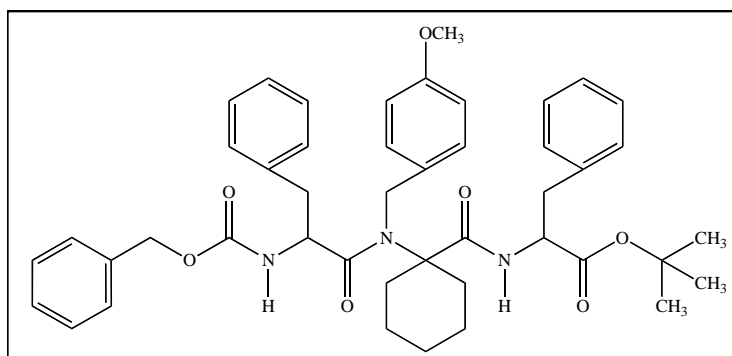
A uma solução de 0,5 mmol (0,266 g) de composto **47** em 5 mL de DCM com 0,5 mmol de piridina e 4 mmol de fluoreto de cianurilo foi refluxada sob atmosfera de azoto, durante 24 horas. Ao produto de reacção adicionou-se gelo picado-água e filtrou-se o precipitado formado (ácido cianúrico), sendo o filtrado extraído com diclorometano. A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 anidro e o solvente removido no evaporador rotativo. O produto resultante apresentava uma mistura de compostos, tendo sido possível, por PLC em diclorometano/metanol (50:1), separar o composto de partida **47** em quantidades mínimas.

3.3.7.3 ACOPLAMENTO DE *N*, α , α -TRIALQUILGLICINAS COM O ÉSTER *TERC*-BUTÍLICO DA L-FENILALANINA

Método Geral 9

A uma solução de 0,5 mmol da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α , α -dialquilglicina, 0,52 mmol de cloridrato do éster *terc*-butílico da L-fenilalanina e 1 mmol de trietilamina em 5 mL de acetonitrilo, foi adicionado 0,52 mmol de HBTU. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Depois adicionaram-se 14 mL de uma solução saturada de NaCl e o péptido foi extraído com acetato de etilo (3 \times 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, o solvente removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna e/ou por PLC.⁵³

Éster *terc*-butílico da 1-[*N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)-amino]-ciclo-hexilcarbonil-L-fenilalanina (60)



A reacção foi realizada conforme o Método geral 9, numa escala de 0,4 mmol, utilizando 0,218 g de composto **45** e decorreu durante 28 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (100:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo/hexano, tendo sido obtidos 102 mg (η = 34,1%) de um sólido branco.

p.f. = 125,3-126,6°C.

[α]_D = +16,9° (etanol, *c* 1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,82-0,98 (1H, *m*, C₆H₁₀), 1,23-1,72 (7H, *m*, C₆H₁₀), 1,27 (9H, *s*, C(CH₃)₃), 2,19 (2H, *br dd*, *J*=12,0, 25,5 Hz, C₆H₁₀), 2,73 (1H, *dd*, *J*=10,5, 14,1

Hz, CHCH₂Ph), 2,84-3,20 (3H, *m*, CHCH₂Ph), 3,73 (3H, *s*, OCH₃), 4,45 (2H, *quint*, *J*=7,2 Hz, 2×CHCH₂Ph), 4,68 (1H, *d*, *J*=18,0 Hz, NCH₂), 4,84 (1H, *d*, *J*=18,0 Hz, NCH₂), 4,90 (2H, *d*, *J*=7,2 Hz, CH₂OCO), 6,86 (2H, *d*, *J*=8,7 Hz, NCH₂Ph-*H*3,5), 7,01 (1H, *d*, *J*=7,5 Hz, CONH), 7,06-7,12 (2H, *m*, CHCH₂Ph-*H*2,6), 7,13-7,32 (15H, *m*, CHCH₂Ph-*H*3,4,5+CHCH₂Ph+OCOCH₂Ph+NCH₂Ph-*H*2,6), 7,74 (1H, *d*, *J*=8,7 Hz, OCONH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 22,09 (2, CC₆H₁₀-C3,5), 24,89 (2, CC₆H₁₀-C4), 27,51 (3, C(CH₃)₃), 31,67, 32,28 (2, CC₆H₁₀-C2,6), 37,34 (2, CHCH₂Ph), 37,80 (2, CHCH₂Ph), 46,41 (2, NCH₂Ph), 53,56 (1, CHCH₂Ph), 54,52 (1, CHCH₂Ph), 55,07 (3, OCH₃), 65,19 (0, C^α), 65,31 (2, OCOCH₂), 80,81 (0, C(CH₃)₃), 113,97 (1, NCH₂Ph-C3,5), 126,35 (1, CHCH₂Ph-C4), 126,44 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,31 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 127,65 (1, OCOCH₂Ph-C4), 127,83, 128,13 (1, NCH₂Ph-C2,6+2×CHCH₂Ph-C3,5), 128,24 (1, OCOCH₂Ph-C3,5), 129,15 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 129,27 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 130,69 (0, NCH₂Ph-C1), 136,87 (0, OCOCH₂Ph-C1), 137,09 (0, CHCH₂Ph-C1), 137,93 (0, CHCH₂Ph-C1), 156,04 (0, OCONH), 158,31 (0, NCH₂Ph-C4), 170,55 (0, COOC(CH₃)₃), 172,15 (0, CONH), 172,76 (0, CON).

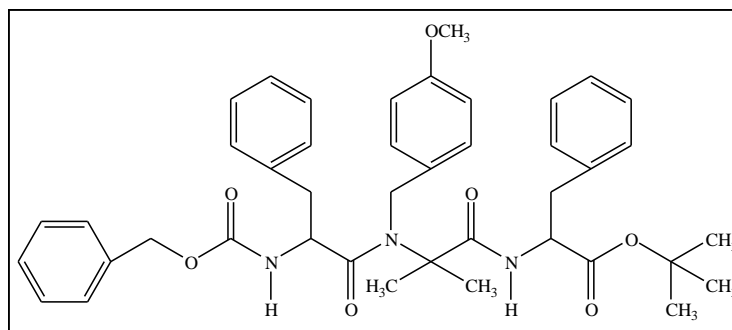
Análise elementar para C₄₅H₅₃N₃O₇

Calculada: C 72,26% H 7,14% N 5,62%.

Obtida: C 72,09% H 7,03% N 5,72%.

Obtida para o segundo produto (desconhecido): C 71,47% H 7,25% N 5,55%.

Éster *terc*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-*L*-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dimetilglicil-*L*-fenilalanina (61)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 9, numa escala de 0,5 mmol, utilizando 0,252 g de composto **46** e decorreu durante 24 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio e por PLC em clorofórmio/metanol

(100:1). O composto puro não cristalizou, apresentava-se em forma de espuma que depois de seca na estufa sob vácuo, originou 328 mg ($\eta = 92,7\%$) de um sólido branco.

p.f. = 65,9-67,0 °C.

$[\alpha]_D = +18,5^\circ$ (etanol, c 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,26 (6H, d , $J=21,3$ Hz, $2\times\text{CCH}_3$), 1,28 (9H, s , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,71 (2H, dd , $J=10,5, 13,8$ Hz, CHCH_2Ph), 2,85-3,05 (2H, m , CHCH_2Ph), 3,73 (3H, s , OCH_3), 4,37 (1H, q , $J=6,9$ Hz, CHCH_2Ph), 4,40-4,51 (1H, m , CHCH_2Ph), 4,66 (1H, d , $J=18,3$ Hz, NCH_2), 4,82 (1H, d , $J=18,6$ Hz, NCH_2), 4,91 (2H, d , $J=6,0$ Hz, CH_2OCO), 6,88 (2H, d , $J=8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{3,5}$), 6,99-7,95 (3H, m , $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{2,6} + \text{CONH}$), 7,11-7,31 (13H, m , $\text{CHCH}_2\text{Ph} + \text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5} + \text{OCOCH}_2\text{Ph}$), 7,34 (2H, d , $J=8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,75 (1H, d , $J=8,1$ Hz, OCONH).

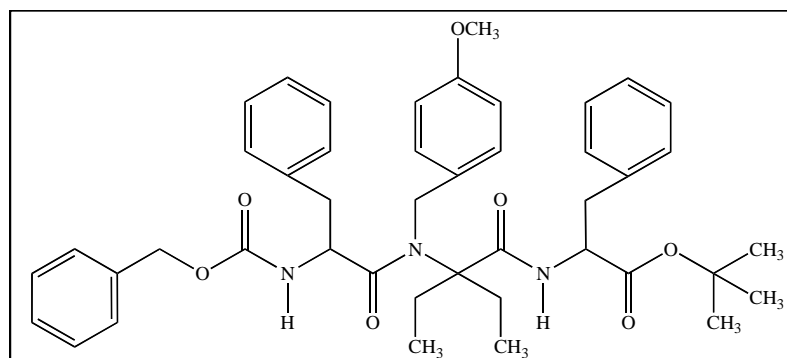
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 23,18 (3, CCH_3), 24,10 (3, CCH_3), 27,54 (3, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37,20 (2, CHCH_2Ph), 37,38 (2, CHCH_2Ph), 46,51 (2, NCH_2Ph), 54,06 (1, CHCH_2Ph), 54,10 (1, CHCH_2Ph), 55,11 (3, OCH_3), 62,25 (0, C^α), 65,31 (2, OCOCH_2), 80,74 (0, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113,96 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 126,34 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_4$), 126,42 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,33 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 127,67 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,78 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 128,10 (1, $2\times\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,26 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 129,15 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 129,33 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 130,90 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_1$), 136,89 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_1$), 137,28 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_1$), 137,92 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_1$), 156,08 (0, OCONH), 158,35 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_4$), 170,49 (0, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 172,34 (0, CON), 173,29 (0, CONH).

Análise elementar para $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7$

Calculada: C 71,26% H 6,98% N 5,94%.

Obtida: C 70,88% H 7,19% N 5,65%.

Éster *tert*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dietilglicil-L-fenilalanina (62)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 9, numa escala de 0,5 mmol, utilizando 0,266 g de composto **47** e decorreu durante 24 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio e clorofórmio/metanol (100:1). O composto puro não cristalizou, tinha a forma de espuma que, depois de seco na estufa sob vácuo, originou 349 mg ($\eta = 94,8\%$) de um sólido branco.

p.f. = 100,8-102,0 °C.

$[\alpha]_D = +30,0^\circ$ (etanol, c 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 70 °C): δ 0,56-0,76 (6H, *m*, 2 \times CH $_2$ CH $_3$), 1,30 (9H, *d*, $J=9,0$ Hz, C(CH $_3$) $_3$), 1,47-1,70 (2H, *m*, CCH $_2$), 1,93-2,09 (1H, *m*, CCH $_2$), 2,10-2,31 (1H, *m*, CCH $_2$), 2,66-2,80 (2H, *m*, CHCH $_2$ Ph), 2,87-3,10 (2H, *m*, CHCH $_2$ Ph), 3,76 (3H, *d*, $J=2,7$ Hz, OCH $_3$), 4,40-4,64 (3H, *m*, 2 \times CHCH $_2$ Ph+NCH $_2$), 4,78-5,08 (3H, *m*, NCH $_2$ +CH $_2$ OCO), 6,58 (1H, *dd*, $J=7,5$, 13,5 Hz, CONH), 6,80-6,97 (4H, *m*, NCH $_2$ Ph-H $3,5$ +CHCH $_2$ Ph-H $2,6$), 7,06-7,36 (13H, *m*, CHCH $_2$ Ph-H $3,4,5$ +CHCH $_2$ Ph+OCOCH $_2$ Ph), 7,41 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, NCH $_2$ Ph-H $2,6$), 7,51 (1H, *br d*, $J=6,3$ Hz, OCONH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , 70 °C): δ 7,24, 7,27 (3, CCH $_2$ CH $_3$), 7,67, 7,80 (3, CCH $_2$ CH $_3$), 22,51, 22,90 (2, CCH $_2$), 24,15, 24,37 (2, CCH $_2$), 27,21, 27,23 (3, C(CH $_3$) $_3$), 37,35 (2, CHCH $_2$ Ph), 37,52 (2, CHCH $_2$ Ph), 46,82, 46,90 (2, NCH $_2$ Ph), 53,40, 53,60, 53,74 (1, 2 \times CHCH $_2$ Ph), 54,89 (3, OCH $_3$), 65,05 (2, OCOCH $_2$), 68,47, 68,50 (0, C $^\alpha$), 80,56, 80,66 (0, C(CH $_3$) $_3$), 113,87, 113,94 (1, NCH $_2$ Ph-C $3,5$), 125,81, 125,84 (1, CHCH $_2$ Ph-C 4), 126,02, 126,06 (1, CHCH $_2$ Ph-C 4), 126,85, 126,89 (1, OCOCH $_2$ Ph-C $2,6$ +OCOCH $_2$ Ph-C 4), 127,20,

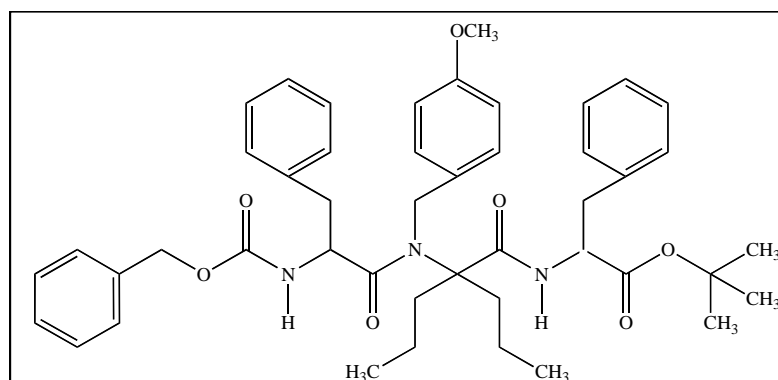
127,23 (1, NCH₂Ph-C2,6), 127,54, 127,57, 127,72, 127,83 (1, CHCH₂Ph-C3,5+OCOCH₂Ph-C3,5+CHCH₂Ph-C3,5), 128,66, 128,78, 228,80, 128,88 (1, 2×CHCH₂Ph-C2,6), 131,42, 131,63 (0, NCH₂Ph-C1), 136,72 (0, OCOCH₂Ph-C1), 136,94, 137,26, 137,43 (0, 2×CHCH₂Ph-C1), 155,52 (0, OCONH), 158,16, 158,20 (0, NCH₂Ph-C4), 170,07, 170,16 (0, COOC(CH₃)₃), 171,61, 171,68 (0, CONH), 172,32, 172,75 (0, CON).

Análise elementar para C₄₄H₅₃N₃O₇

Calculada: C 71,81% H 7,26% N 5,71%.

Obtida: C 71,43% H 7,14% N 5,85%.

Éster *terc*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dipropilglicil-L-fenilalanina (63)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 9, numa escala de 0,5 mmol, utilizando 0,280 g de composto **48** e decorreu durante 24 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio/hexano (12:1). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 355 mg ($\eta = 92,9\%$) de um sólido branco.

p.f. = 130,9-131,9 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = +27,7° (etanol, *c* 1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C): δ 0,66-0,85 (6H, *m*, 2×CH₂CH₂CH₃), 0,98 (2H, *sext*, *J*=7,7 Hz, CH₂CH₃), 1,03-1,20 (2H, *m*, CH₂CH₃), 1,31 (9H, *d*, *J*=10,5 Hz, C(CH₃)₃), 1,43-1,63 (2H, *m*, CCH₂), 1,83-2,25 (2H, *m*, CCH₂), 2,71 (2H, *br d*, *J*=3,6 Hz, CHCH₂Ph), 2,86-3,04 (2H, *m*, CHCH₂Ph), 3,75 (3H, *d*, *J*=3,3 Hz, OCH₃), 4,38-4,63 (3H, *m*,

$2 \times \text{CHCH}_2\text{Ph} + \text{NCH}_2$), 4,74-5,05 (3H, *m*, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{OCO}$), 6,58 (1H, *dd*, $J=7,7, 16,1$ Hz, *CONH*), 6,80-6,95 (4H, *m*, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{3,5} + \text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,04-7,35 (13H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5} + \text{CHCH}_2\text{Ph} + \text{OCOCH}_2\text{Ph}$), 7,39 (2H, *d*, $J=8,1$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,49 (1H, *br d*, $J=6,6$ Hz, *OCONH*).

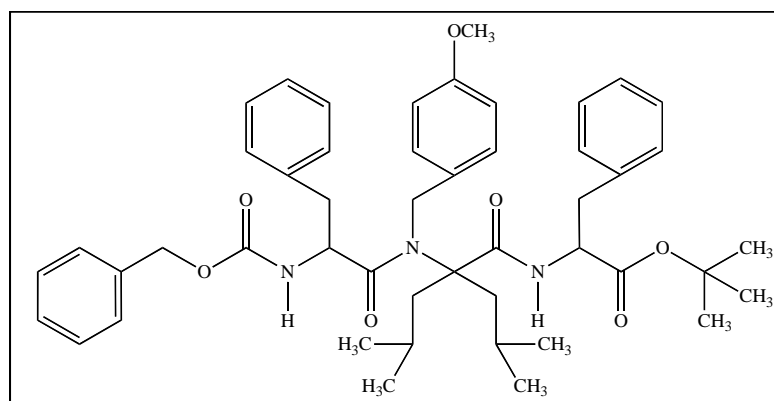
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6 , 70 °C): δ 14,05 (3, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 15,99, 16,06 (2, CH_2CH_3), 16,29, 16,45 (2, CH_2CH_3), 27,25, 27,28 (3, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33,11, 33,45 (2, CCH_2), 34,58, 34,81 (2, CCH_2), 37,36 (2, CHCH_2Ph), 37,54 (2, CHCH_2Ph), 46,80, 46,88 (2, NCH_2Ph), 53,45, 53,66, 53,75 (1, $2 \times \text{CHCH}_2\text{Ph}$), 54,95 (3, OCH_3), 65,11 (2, OCOCH_2), 67,88, 67,92 (0, C^α), 80,66, 80,74 (0, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113,92, 113,99 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 125,89 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_4$), 126,09, 126,14 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_4$), 126,91, 126,95 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 127,24, 127,29, 127,32 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_{2,6} + \text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,61, 127,76, 127,92 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{3,5} + \text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{3,5} + \text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,71, 128,82, 128,83, 128,93 (1, $2 \times \text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 131,48, 131,65 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_1$), 136,74 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_1$), 136,96, 137,28, 137,45 (0, $2 \times \text{CHCH}_2\text{Ph-C}_1$), 155,60 (0, *OCONH*), 158,21, 158,25 (0, $\text{NCH}_2\text{Ph-C}_4$), 170,15, 170,29 (0, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 171,86, 171,96 (0, *CONH*), 172,32, 172,79 (0, *CON*).

Análise elementar para $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_7$

Calculada: C 72,32% H 7,52% N 5,50%.

Obtida: C 72,12% H 7,54% N 5,56%.

Éster *terc*-butílico da *N*-(*N'*-benziloxicarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -diisobutilglicil-L-fenilalanina (64)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 9, numa escala de 0,5 mmol, utilizando 0,294 g de composto **49** e decorreu durante 24 horas. O produto obtido foi purificado por

cromatografia em coluna sob eluição com clorofórmio e por PLC em clorofórmio/metanol (100:1). O composto foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 280 mg ($\eta = 70,7\%$) de um sólido branco.

p.f. = 139,9-141,7 °C.

$[\alpha]_D$ = +29,2° (etanol, *c* 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C): δ 0,63 (3H, *dd*, $J=6,3, 27,0$ Hz, CHCH₃), 0,81 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz, CHCH₃), 0,88 (6H, *t*, $J=6,6$ Hz, CH(CH₃)₂), 1,29 (9H, *d*, $J=12,3$ Hz, C(CH₃)₃), 1,40-1,78 (4H, *m*, 2×CCH₂), 1,98 (1H, *td*, $J=5,0, 13,2$ Hz, CH(CH₃)₂), 2,32 (1H, *td*, $J=6,0, 14,8$ Hz, CH(CH₃)₂), 2,56-2,79 (2H, *m*, CHCH₂Ph), 2,86-3,07 (2H, *m*, CHCH₂Ph), 3,77 (3H, *d*, $J=4,2$ Hz, OCH₃), 4,37-4,72 (3H, *m*, 2×CHCH₂Ph+NCH₂), 4,89 (2H, *br s*, CH₂OCO), 5,03 (1H, *br d*, $J=17,7$ Hz, NCH₂), 6,68 (1H, *dd*, $J=7,8, 18,0$ Hz, CONH), 6,79 (2H, *br d*, $J=3,3$ Hz, CHCH₂Ph-*H2,6*), 6,94 (2H, *br t*, $J=7,5$ Hz, NCH₂Ph-*H3,5*), 7,04-7,34 (13H, *m*, CHCH₂Ph-*H3,4,5*+CHCH₂Ph+OCOCH₂Ph), 7,54 (2H, *br d*, $J=7,5$ Hz, NCH₂Ph-*H2,6*), 7,66 (1H, *br d*, $J=5,4$ Hz, OCONH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C): δ 22,40, 22,43 (1, CH(CH₃)₂), 22,59, 22,70 (1, CH(CH₃)₂), 23,91, 24,34, 24,37, 24,37, 24,47, 25,02 (3, 2×CH(CH₃)₂), 27,16, 27,22 (3, C(CH₃)₃), 36,92, 37,21 (2, CHCH₂Ph), 37,56, 37,76 (2, CHCH₂Ph), 38,94 (2, CCH₂), 41,56, 41,76 (2, CCH₂), 46,64, 46,70 (2, NCH₂Ph), 53,44 (1, CHCH₂Ph), 54,15 (1, CHCH₂Ph), 54,92, 54,94 (3, OCH₃), 64,99 (2, OCOCH₂), 67,72 (0, C ^{α}), 80,59, 80,72 (0, C(CH₃)₃), 113,88, 113,93 (1, NCH₂Ph-*C3,5*), 125,72 (1, CHCH₂Ph-*C4*), 126,06, 126,10 (1, CHCH₂Ph-*C4*), 126,88, 126,90 (1, OCOCH₂Ph-*C2,6*), 127,20 (1, NCH₂Ph-*C2,6*), 127,45 (1, OCOCH₂Ph-*C4*+CHCH₂Ph-*C3,5*), 127,74, 127,82 (1, OCOCH₂Ph-*C3,5*+CHCH₂Ph-*C3,5*), 128,66, 128,72, 128,82, 128,94 (1, 2×CHCH₂Ph-*C2,6*), 131,89 (0, NCH₂Ph-*CI*), 136,74 (0, OCOCH₂Ph-*CI*), 136,99 (0, CHCH₂Ph-*CI*), 137,38, 137,51 (0, CHCH₂Ph-*CI*), 155,56 (0, OCONH), 158,14, 158,21 (0, NCH₂Ph-*C4*), 169,99, 170,10 (0, COOC(CH₃)₃), 171,95, 172,27 (0, CONH), 172,54, 172,84 (0, CON).

Análise elementar para C₄₈H₆₁N₃O₇

Calculada: C 72,79% H 7,76% N 5,31%.

Obtida: C 72,43% H 7,76% N 5,29%.

(1, NCH₂Ph-C3,5), 126,37 (1, CHCH₂Ph-C4), 126,57 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,30 (1, 2×CCH₂Ph-C4), 127,58 (1, NCH₂Ph-C2,6), 127,75 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 128,03, 128,06 (1, OCOCH₂Ph-C4+2×CHCH₂Ph-C3,5+OCOCH₂Ph-C3,5), 128,52 (1, CCH₂Ph-C3,5), 128,65 (1, CCH₂Ph-C3,5), 129,46 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 130,04 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 130,71 (1, CCH₂Ph-C2,6), 130,86 (1, CCH₂Ph-C2,6), 131,51 (0, NCH₂Ph-C1), 134,81 (0, CCH₂Ph-C1), 135,30 (0, CCH₂Ph-C1), 136,44, 136,45 (0, OCOCH₂Ph-C1+ CHCH₂Ph-C1), 136,65 (0, CHCH₂Ph-C1), 155,57 (0, OCONH), 158,72 (0, NCH₂Ph-C4), 169,44 (0, COOC(CH₃)₃), 170,84 (0, CONH), 174,69 (0, CON).

Análise elementar para C₅₆H₅₇N₃O₇

Calculada: C 75,41% H 6,68% N 4,89%.

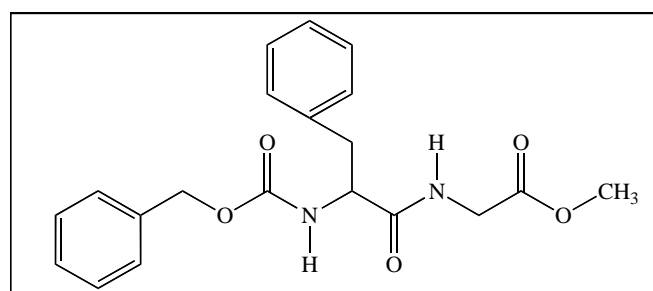
Obtida: C 74,88% H 6,60% N 4,96%.

3.3.8 SÍNTESE DE PENTAPÉPTIDOS

3.3.8.1 PREPARAÇÃO DE DIPÉPTIDOS PARA A SÍNTESE DE PENTAPÉPTIDOS

3.3.8.1.1 SÍNTESE DA Z-L-FENILALANILGLICINA E DO SEU ÉSTER METÍLICO

Éster metílico da *N*-benziloxycarbonil-L-fenilalanilglicina (66)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 8, numa escala de 0,02 mol, utilizando 5,99 g de Z-L-fenilalanina e 1,5 eq. de cloridrato do éster *tert*-butílico da glicina. A reacção decorreu durante 24 horas à temperatura ambiente. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (50:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo, tendo sido obtidos 5,37 g ($\eta = 72,5\%$) de um sólido branco.

p.f. = 124,8-125,6 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,03-3,16 (2H, *m*, CHCH_2Ph), 3,72 (3H, *s*, OCH_3), 3,96 (2H, *qd*, $J=5,3$, 18,3 Hz, NHCH_2), 4,51 (1H, *br q*, $J=7,2$ Hz, CHCH_2Ph), 5,07 (2H, *d*, $J=3,3$ Hz, CH_2OCO), 5,48 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, CONH), 6,55 (1H, *br t*, $J=5,5$ Hz, NHCH_2), 7,20 (2H, *br d*, $J=7,8$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{2,6}$), 7,23-7,36 (8H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph-H}_{3,4,5}+\text{OCOCH}_2\text{Ph}$).

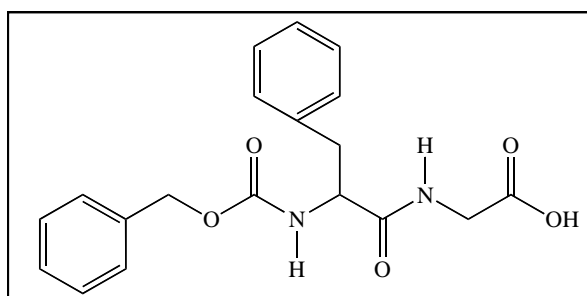
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 38,35 (2, CHCH_2Ph), 41,09 (2, NHCH_2), 52,31 (3, OCH_3), 55,98 (1, CHCH_2Ph), 67,02 (2, OCOCH_2), 126,96 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127,92 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 128,12 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_4$), 128,46 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 128,61 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_{3,5}$), 129,22 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_{2,6}$), 136,02 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C}_1$), 136,25 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C}_1$), 156,00 (0, OCONH), 169,84 (0, COOCH_3), 171,28 (0, CONH).

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculada: C 64,85% H 5,99% N 7,56%.

Obtida: C 64,56% H 5,91% N 7,44%.

***N*-Benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicina (67)**



Um balão contendo uma solução de 0,025 mol de *Z*-L-Phe-Gly-OMe (**66**) em 50 mL de metanol foi colocado num banho de água à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe 55 mL de uma solução de NaOH 1N sob agitação. A seguir foi adicionado 25 mL de ácido clorídrico diluído (1N), e a solução concentrada no evaporador rotativo para remover o metanol. A solução aquosa foi arrefecida num banho de gelo-água e acidificada “ao vermelho do Congo”, sob agitação, com aproximadamente 30 mL de HCl 1N. Após 2 horas no frio, o precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água e depois seco sob vácuo.⁷⁴ O dipéptido obtido foi purificado por recristalização em acetato de etilo/hexano, tendo sido obtidos 8,00 g ($\eta = 89,9\%$) de um sólido branco.

p.f. = 155,6-156,4 °C.

$[\alpha]_D = -18,8^\circ$ (etanol, c 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,73 (1H, *dd*, $J=11,1, 13,5$ Hz, CHCH_2Ph), 3,03 (1H, *dd*, $J=3,6, 13,8$ Hz, CHCH_2Ph), 3,78 (2H, *d*, $J=5,6$ Hz, NHCH_2), 4,23-4,33 (1H, *m*, CHCH_2Ph), 4,92 (2H, *d*, $J=2,4$ Hz, CH_2OCO), 7,15-7,36 (10H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph} + \text{OCOCH}_2\text{Ph}$), 7,51 (1H, *d*, $J=8,7$ Hz, OCONH), 8,34 (1H, *br t*, $J=5,4$ Hz, NHCH_2), 12,62 (1H, *br s*, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 37,51 (2, CHCH_2Ph), 40,86 (2, NHCH_2), 56,11 (1, CHCH_2Ph), 65,20 (2, OCOCH_2), 126,26 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,41 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 127,68 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,08 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,31 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,23 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 137,04 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C1}$), 138,23 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C1}$), 155,89 (0, OCONH), 171,23 (0, COOH), 171,94 (0, CONH).

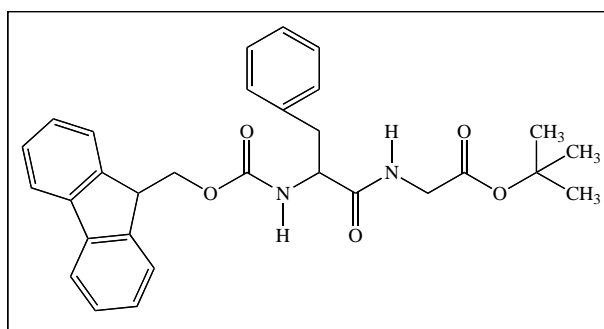
Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculada: C 64,04% H 5,66% N 7,86%.

Obtida: C 63,86% H 5,66% N 7,94%.

3.3.8.1.2 SÍNTESE DO ÉSTER *terc*-BUTÍLICO DE FMOC-L-FENILALANILGLICINA E CLIVAGEM DO SEU GRUPO N-PROTECTOR

Éster *terc*-butílico da *N*-fluorenilmetiloxicarbonil-L-fenilalanilglicina (68)



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 8, numa escala de 3 mmol, utilizando 1,16 g de Fmoc-L-fenilalanina e 1,5 eq. de cloridrato do éster *terc*-butílico da glicina. A reacção decorreu durante 18 horas à temperatura ambiente e durante 24 horas à temperatura de 40 °C. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (50:1). O composto foi recristalizado em diclorometano/acetato de

etilo, tendo sido obtidos 1,09 g ($\eta = 72,7\%$) de um sólido branco.

p.f. = 175,1-176,8 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (9H, *s*, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,12 (2H, *br d*, $J=3,9$ Hz, CHCH_2Ph), 3,88 (2H, *ddd*, $J=4,6, 18,2, 33,8$ Hz, NHCH_2), 4,18 (1H, *t*, $J=6,9$ Hz, Fmoc-*H9*), 4,30-4,51 (3H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph}+\text{CH}_2\text{OCO}$), 5,43 (1H, *d*, $J=6,0$ Hz, OCONH), 6,39 (1H, *br t*, $J=6,9$ Hz, NHCH_2), 7,18-7,34 (7H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph}+\text{Fmoc-H1,8}$), 7,41 (2H, *t*, $J=7,5$ Hz, Fmoc-*H2,7*), 7,53 (2H, *t*, $J=7,2$ Hz, (Fmoc-*H3,6*), 7,77 (2H, *d*, $J=7,5$ Hz, Fmoc-*H4,5*).

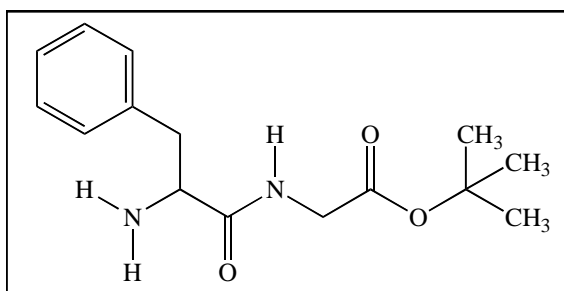
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 27,96 (3, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38,43 (2, CHCH_2Ph), 41,96 (2, NHCH_2), 47,05 (1, Fmoc-*C9*), 56,02 (1, CHCH_2Ph), 67,04 (2, OCOCH_2), 82,40 (0, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 119,94 (1, Fmoc-*C4,5*), 125,01 (1, Fmoc-*C3,6*), 127,03 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}+$ Fmoc-*C1,8*), 127,67 (1, Fmoc-*C2,7*), 128,67 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,24 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 136,29 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C1}$), 141,24 (0, Fmoc-*C11,12*), 143,69 (0, Fmoc-*C10,13*), 155,92 (0, OCONH), 168,40 (0, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 170,82 (0, CONH).

Análise elementar para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculada: C 71,98% H 6,44% N 5,60%.

Obtida: C 71,61% H 6,57% N 5,91%.

Éster *terc*-butílico da L-fenilalanilglicina (69)



Num balão de 25 mL de capacidade, foram dissolvidos 3 mmol (1,08 g) de Fmoc-L-Phe-Gly-O*t*Bu (68) em 30 mL de dimetilformamida; depois adicionaram-se 3 mL de dietilamina e a mistura foi deixada em agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. A dietilamina e o solvente foram removidos sob vácuo num evaporador rotativo, com o banho a uma temperatura inferior à 30 °C. O resíduo foi triturado com uma mistura de éter etílico/éter de

petróleo (40-60 °C), e o sólido assim formado lavado com éter etílico, separado da fase etérea por filtração e descartado. Finalmente evaporou-se o filtrado e o resíduo oleoso foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com misturas de éter etílico/éter de petróleo (25:1), éter etílico, éter etílico/diclorometano (1:1 e 1:2) e diclorometano, tendo sido obtidos 538 mg ($\eta = 96,6\%$) de um óleo amarelado.⁷⁴

$[\alpha]_D = -15,9^\circ$ (etanol, c 1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (9H, *s*, C(CH₃)₃), 2,68 (1H, *dd*, $J=9,9$ Hz, $J=13,8$ Hz, CHCH₂Ph), 3,31 (1H, *dd*, $J=3,9$, 13,8 Hz, CHCH₂Ph), 3,65 (1H, *br d*, $J=6,6$ Hz, CHCH₂Ph), 3,95 (2H, *dd*, $J=3,3$, 5,7 Hz, NHCH₂), 7,20-7,36 (5H, *m*, CHCH₂Ph), 7,77 (1H, *br t*, $J=5,6$ Hz, NHCH₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 28,00 (3, C(CH₃)₃), 40,86 (2, CHCH₂Ph), 41,64 (2, NHCH₂), 56,39 (1, CHCH₂Ph), 82,11 (0, C(CH₃)₃), 126,78 (1, CHCH₂Ph-C4), 128,68 (1, CHCH₂Ph-C3,5), 129,21 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 137,87 (0, CHCH₂Ph-C1), 169,03 (0, COOC(CH₃)₃), 174,42 (0, CONH).

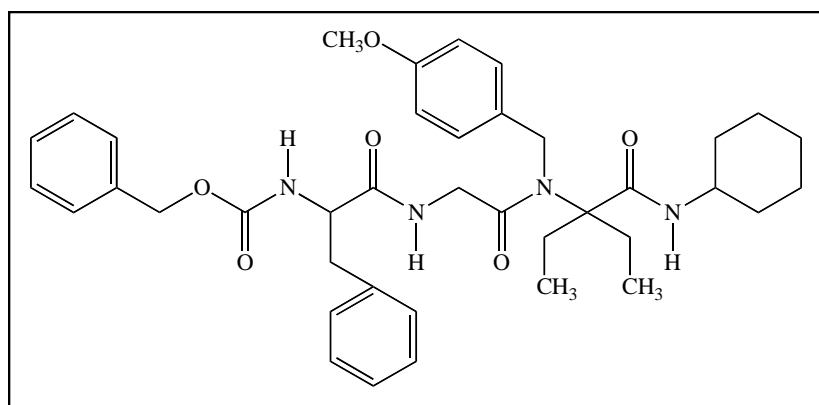
Análise elementar para C₁₅H₂₂N₂O₃

Calculada: C 64,73% H 7,97% N 10,06%.

Obtida: C 64,44% H 7,70% N 9,45%. (óleo: análise tecnicamente difícil de executar).

3.3.8.2 SÍNTESE DE PÉPTIDOS DE Z-L-FENILALANILGLICIL- α,α -DIALQUILGLICINAS PELA REACÇÃO DE UGI-PASSERINI

N-(*N*''-Benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dietilglicil-*N*'-ciclohexilamida (70)



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 5 mmol, utilizando a *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicina (**67**) como componente ácido (1,78 g), 0,65 mL de 4-metoxibenzilamina, 20 mL de 3-pentanona, e 0,62 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo/hexano, tendo sido obtidos 3,02 g ($\eta = 90,2\%$) na forma de um sólido branco.

p.f. = 117,8-118,8 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,72 (6H, *t*, $J=7,2$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,00-1,34 (5H, *m*, C_6H_{11}), 1,48-1,78 (7H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}+\text{CCH}_2$), 1,98-2,16 (2H, *m*, CCH_2), 2,68 (1H, *dd*, $J=11,4$, 13,5 Hz, CHCH_2Ph), 3,01 (1H, *dd*, $J=3,3$, 13,8 Hz, CHCH_2Ph), 3,48-3,66 (1H, *m*, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-HI}$), 3,74 (3H, *s*, OCH_3), 3,78-3,98 (2H, *m*, NHCH_2), 4,22-4,35 (1H, *m*, CHCH_2Ph), 4,60 (2H, *s*, NCH_2), 4,90 (2H, *d*, $J=1,5$ Hz, CH_2OCO), 6,54 (1H, *d*, $J=7,8$ Hz, CONH), 6,92 (2H, *d*, $J=8,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H3,5}$), 7,12-7,36 (10H, *m*, $\text{CHCH}_2\text{Ph} + \text{OCOCH}_2\text{Ph}$), 7,51 (1H, *d*, $J=9,0$ Hz, OCONH), 7,65 (2H, *d*, $J=8,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{Ph-H2,6}$), 8,06 (1H, *t*, $J=4,8$ Hz, NHCH_2).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,09 (3, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23,34 (2, $2\times\text{CCH}_2$), 24,84 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C3,5}$), 25,27 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C4}$), 32,28 (2, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C2,6}$), 37,42 (2, CHCH_2Ph), 41,75 (2, NHCH_2), 46,46 (2, NCH_2Ph), 48,00 (1, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CI}$), 55,02 (3, OCH_3), 56,06 (1, CHCH_2Ph), 65,15 (2, OCOCH_2), 68,57 (0, C^α), 113,89 (1, $\text{NCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 126,17 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,31,

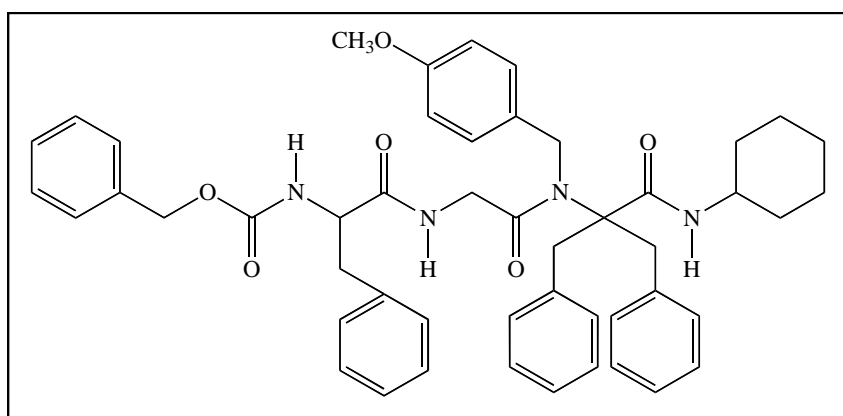
127,36 (1, OCOCH₂Ph-C_{2,6}+NCH₂Ph-C_{2,6}), 127,60 (1, OCOCH₂Ph-C₄), 128,00, 128,26 (1, CHCH₂Ph-C_{3,5}+OCOCH₂Ph-C_{3,5}), 129,16 (1, CHCH₂Ph-C_{2,6}), 131,61 (0, NCH₂Ph-C₁), 136,98 (0, OCOCH₂Ph-C₁), 138,22 (0, CHCH₂Ph-C₁), 155,78 (0, OCONH), 158,08 (0, NCH₂Ph-C₄), 168,72 (0, CON), 171,52, 171,58 (0, CONH+CONHCH₂).

Análise elementar para C₃₉H₅₀N₄O₆

Calculada: C 69,83% H 7,51% N 8,35%.

Obtida: C 69,64% H 7,44% N 8,42%.

***N*-(*N*'-Benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil)-*N*-(4-metoxibenzil)- α,α -dibenzilglicil-*N*'-ciclo-hexilamida (71)**



A reacção foi realizada de acordo com o Método Geral 1, numa escala de 2,8 mmol, utilizando a *N*-benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicina (**67**) como componente ácido. A reacção decorreu durante 21 dias e o produto de reacção foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 308 mg ($\eta = 16,1\%$) na forma de um sólido branco.

A reacção foi repetida e realizada de acordo com o Método Geral 2, preparando a base de Schiff com 2,60 mL (0,02 mol) de 4-metoxibenzilamina e 4,21 g de 1,3-difenilpropanona (0,02 mol) dissolvidas em 50 mL de tolueno seco. A base de Schiff (produto bruto) foi adicionada a 3,56 g (0,01 mol) de *Z*-L-Phe-Gly-OH (**67**) dissolvido em 15 mL de metanol seco e 1,24 mL de ciclo-hexilisonitrilo. A reacção decorreu durante 15 dias e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. O composto foi recristalizado em acetato de etilo/éter de petróleo 40-60 °C, tendo sido obtidos 4,27 g ($\eta = 53,7\%$) de um sólido branco.

p.f. = 210,0-211,9 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,76-0,98 (2H, *m*, C₆H₁₁), 0,99-1,44 (4H, *m*, C₆H₁₁), 1,58-1,76 (3H, *m*, C₆H₁₁), 1,88-1,99 (1H, *m*, C₆H₁₁), 2,99 (2H, *d*, *J*=12,3 Hz, CCH₂Ph), 3,05-3,18 (2H, *m*, CHCH₂Ph), 3,37 (2H, *d*, *J*=11,7 Hz, CCH₂Ph), 3,44-3,62 (1H, *m*, C₆H₁₁-HI), 3,59 (2H, *s*, NCH₂), 3,78 (3H, *s*, OCH₃), 3,86-4,03 (2H, *m*, NHCH₂), 4,52 (1H, *br q*, *J*=6,9 Hz, CHCH₂Ph), 5,01-5,15 (3H, *m*, CONH+CH₂OCO), 5,34 (1H, *d*, *J*=7,8 Hz, OCONH), 6,79 (1H, *br t*, *J*=5,4 Hz, NHCH₂), 6,88 (2H, *d*, *J*=9,0 Hz, NCH₂Ph-H3,5), 7,18 (2H, *br d*, *J*=6,6 Hz, CHCH₂Ph-H2,6), 7,20-7,43 (18H, *m*, CHCH₂Ph-H3,4,5+2×CCH₂Ph+OCOCH₂Ph), 7,53 (2H, *d*, *J*=8,4 Hz, NCH₂Ph-H2,6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24,81, 24,90 (2, C₆H₁₁-C3,5), 25,49 (2, C₆H₁₁-C4), 32,55, 33,90 (2, C₆H₁₁-C2,6), 35,84 (2, 2×CCH₂Ph), 38,80 (2, CHCH₂Ph), 42,42 (2, NHCH₂), 46,59 (2, NCH₂Ph), 48,30 (1, C₆H₁₁-CI), 55,19 (3, OCH₃), 55,96 (1, CHCH₂Ph), 66,90 (2, OCOCH₂), 69,68 (0, C^α), 114,25 (1, NCH₂Ph-C3,5), 126,84 (1, NCH₂Ph-C2,6), 126,95 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,31 (2, 2×CCH₂Ph-C4), 127,94 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 128,05 (1, OCOCH₂Ph-C4), 128,45, 128,51, 128,57 (1, CHCH₂Ph-C3,5+2×CCH₂Ph-C3,5+OCOCH₂Ph-C3,5), 129,25 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 129,60 (0, NCH₂Ph-CI), 130,75 (1, 2×CCH₂Ph-C2,6), 135,07 (0, 2×CCH₂Ph-CI), 136,18 (0, OCOCH₂Ph-CI), 136,26 (0, CHCH₂Ph-CI), 155,69 (0, OCONH), 158,64 (0, NCH₂Ph-C4), 169,41 (0, CON), 170,51 (0, CONH+CONHCH₂).

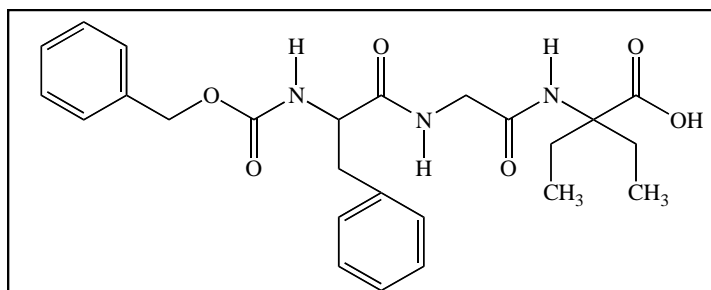
Análise elementar para C₄₉H₅₄N₄O₆

Calculada: C 74,03% H 6,85% N 7,05%.

Obtida: C 73,58% H 6,84% N 7,20%.

3.3.8.3 ACIDÓLISE TOTAL DOS TRIPÉPTIDOS SINTETIZADOS PELA REACÇÃO DE UGI-PASSERINI

N-Benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dietilglicina (**72**)



A reacção foi realizada conforme o Método geral 7, utilizando 1,0 g de composto **70** e decorreu durante 75 minutos. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (9:1). O composto foi triturado em éter de petróleo (40-60 °C) e depois recristalizado em éter etílico/acetato de etilo/hexano, tendo sido obtidos 590 mg ($\eta = 83,8\%$) de um sólido branco.

p.f. = 123,6-124,8 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -15,2^\circ$ (etanol, c 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,68 (6H, q , $J=7,2$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,72 (2H, q , $J=7,0$ Hz, CCH_2), 1,95-2,14 (2H, m , CCH_2), 2,75 (1H, dd , $J=11,4, 13,8$ Hz, CHCH_2Ph), 3,06 (1H, dd , $J=3,3, 13,8$ Hz, CHCH_2Ph), 3,72 (2H, qd , $J=5,8, 16,8$ Hz, NHCH_2), 4,18-4,35 (1H, m , CHCH_2Ph), 4,92 (2H, s , CH_2OCO), 7,10-7,38 (10H, m , $\text{CHCH}_2\text{Ph} + \text{OCOCH}_2\text{Ph}$), 7,42 (1H, s , CONH), 7,58 (1H, d , $J=8,4$ Hz, OCONH), 8,50 (1H, t , $J=5,7$ Hz, NHCH_2).

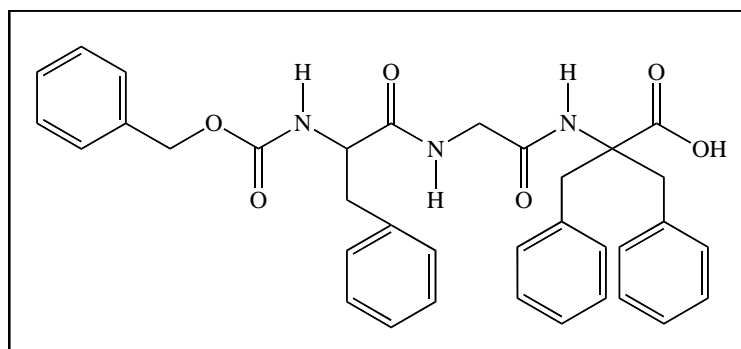
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06 (3, CH_2CH_3), 8,17 (3, CH_2CH_3), 26,54 (2, CCH_2), 26,67 (2, CCH_2), 37,43 (2, CHCH_2Ph), 42,52 (2, NHCH_2), 56,34 (1, CHCH_2Ph), 63,62 (0, C^α), 65,24 (2, OCOCH_2), 126,30 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,46 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 127,72 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,10, 128,32 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C3,5} + \text{OCOCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,21 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 137,01 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C1}$), 138,26 (0, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C1}$), 155,98 (0, OCONH), 167,53 (0, CON), 172,22 (0, CONHCH_2), 174,59 (0, COOH).

Análise elementar para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$

Calculada: C 63,14% H 6,71% N 8,84%.

Obtida: C 63,28% H 6,88% N 8,36%.

***N*-Benziloxicarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dibenzilglicina (73)**



A reacção foi realizada conforme o Método Geral 7, utilizando 0,25 g de composto **71** e decorreu durante 75 minutos. O produto obtido apresentava uma mistura de três compostos, que foram separados por PLC sob eluição com diclorometano/metanol (25:1), tendo sido obtidos 33 mg ($\eta = 17,9\%$) de composto pretendido (**73**), 76 mg ($\eta = 30,4\%$) de composto inicial (**71**) e 24 mg de um composto que não foi identificado.

A reacção anterior foi repetida, utilizando 0,25 g de composto **71** em TFA 50% em diclorometano e decorreu durante 60 minutos. O produto obtido foi purificado por PLC sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto (**71**) foi recristalizado em acetato de etilo/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtido 92 mg ($\eta = 50,0\%$) de um sólido branco.

p.f. = 129,9-131,0 °C.

$[\alpha]_D$ = -16,0° (etanol, *c* 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,83-3,10 (2H, *m*, CHCH_2Ph), 3,31 (2H, *dd*, $J=6,3, 13,2$ Hz, CCH_2Ph), 3,52 (2H, *ddd*, $J=4,2, 17,0, 50,0$ Hz, NHCH_2), 3,69-3,85 (2H, *m*, CCH_2Ph), 4,37 (1H, *br q*, $J=6,6$ Hz, CHCH_2Ph), 4,93 (2H, *q*, $J=12,0$ Hz, CH_2OCO), 5,54 (1H, *d*, $J=6,9$ Hz, OCONH), 6,56 (1H, *s*, CONH), 6,96-7,42 (21H, *m*, $\text{NHCH}_2+\text{CHCH}_2\text{Ph}+2\times\text{CCH}_2\text{Ph}+\text{OCOCH}_2\text{Ph}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 38,20 (2, CHCH_2Ph), 40,59 (2, $2\times\text{CCH}_2\text{Ph}$), 43,35 (2,

NHCH₂), 55,98 (1, CHCH₂Ph), 67,04 (0, C^α), 67,13 (2, OCOCH₂), 126,78 (1, CHCH₂Ph-C4), 127,09 (2, 2×CCH₂Ph-C4), 127,90 (1, OCOCH₂Ph-C2,6), 128,17 (1, CHCH₂Ph-C3,5), 128,24 (1, OCOCH₂Ph-C4), 128,53, 128,67 (1, 2×CCH₂Ph-C3,5+ OCOCH₂Ph-C3,5), 129,12 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 129,94 (1, 2×CCH₂Ph-C2,6), 135,82 (0, OCOCH₂Ph-C1), 136,00 (0, CHCH₂Ph-C1), 136,44 (0, CCH₂Ph-C1), 136,52 (0, CCH₂Ph-C1), 156,11 (0, OCONH), 168,29 (0, CONH), 171,67 (0, CONHCH₂), 175,45 (0, COOH).

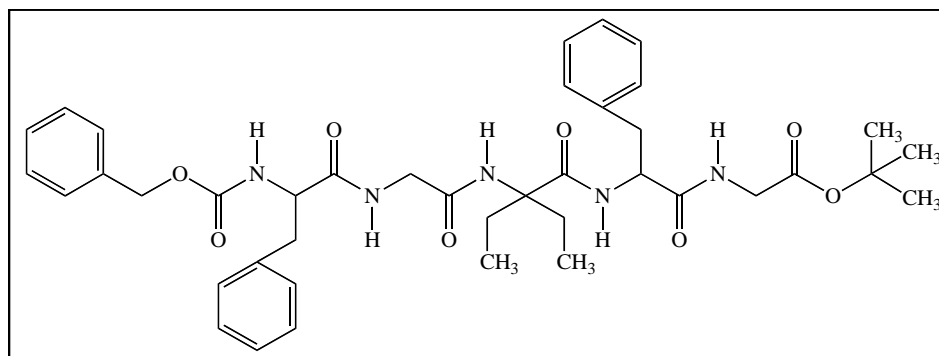
Análise elementar para C₃₅H₃₅N₃O₆

Calculada: C 70,81% H 5,94% N 7,08%.

Obtida: C 70,40% H 6,20% N 6,89%.

3.3.8.4 SÍNTESE DE PENTAPÉPTIDOS POR ACOPLAMENTO DOS TRIPÉPTIDOS COM O ÉSTER *terc*-BUTÍLICO DA L-FENILALANILGLICINA

Éster *terc*-butílico da *N*-benziloxycarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dietilglicil-L-fenilalanilglicina (74)



A reacção foi realizada pelo Método Geral 8, numa escala de 0,5 mmol, utilizando 0,235 g de composto **72** e 1 eq. (0,139 g) de H₂N-Phe-Gly-OrBu (**69**). A reacção decorreu durante 48 horas e o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sob eluição com diclorometano/metanol (25:1). O composto foi recristalizado em acetato de etilo/éter de petróleo (40-60 °C), tendo sido obtidos 271 mg ($\eta = 74,2\%$) de um sólido branco.

p.f. = 119,9-121,3 °C

$[\alpha]_D = -18,0^\circ$ (etanol, c 1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,18 (3H, t , $J=7,2$ Hz, CH_2CH_3), 0,44 (3H, t , $J=7,2$ Hz, CH_2CH_3), 1,37 (9H, s , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,54-1,81 (2H, m , CCH_2), 1,95 (2H, $sept$, $J=7,2$ Hz, CCH_2), 2,71 (1H, dd , $J=11,4$, 12,6 Hz, CHCH_2Ph), 2,84 (1H, t , $J=12,9$ Hz, CHCH_2Ph), 3,08 (2H, ddd , $J=3,3$, 13,9, 23,6 Hz, CHCH_2Ph), 3,58-3,83 (4H, m , NHCH_2), 4,19-4,31 (1H, m , CHCH_2Ph), 4,54-4,67 (1H, m , CHCH_2Ph), 4,91 (2H, d , $J=3,6$ Hz, CH_2OCO), 7,05-7,35 (15H, m , $2 \times \text{CHCH}_2\text{Ph} + \text{OCOCH}_2\text{Ph}$), 7,54 (1H, s , CONHC), 7,55 (1H, d , $J=8,1$ Hz, OCONH), 7,94 (1H, d , $J=9,0$ Hz, CCONH), 8,25 (1H, t , $J=5,7$ Hz, NHCH_2), 8,49 (1H, t , $J=5,7$ Hz, NHCH_2).

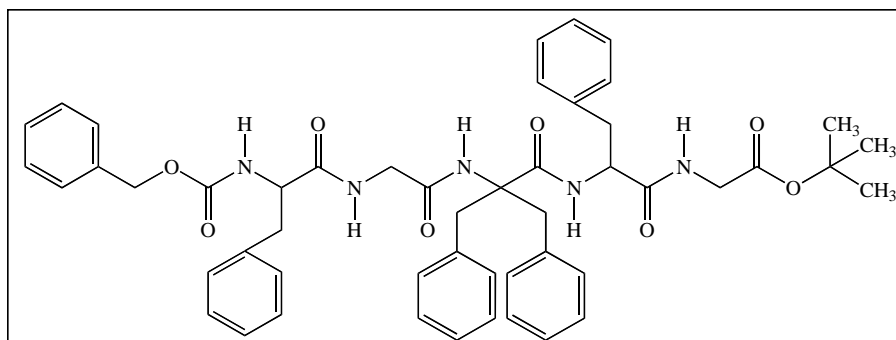
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 7,21 (3, CCH_2CH_3), 7,64 (3, CCH_2CH_3), 26,17 (2, CCH_2), 27,02 (2, CCH_2), 27,69 (3, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36,85 (2, CHCH_2Ph), 37,33 (2, CHCH_2Ph), 41,53 (2, NHCH_2), 42,91 (2, NHCH_2), 54,10 (1, CHCH_2Ph), 56,24 (1, CHCH_2Ph), 63,71 (0, C^α), 65,23 (2, OCOCH_2), 80,59 (0, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126,14 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}$), 126,26 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C4}$), 127,44 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 127,69 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C4}$), 128,02 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,07 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 128,29 (1, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C3,5}$), 129,05 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 129,22 (1, $\text{CHCH}_2\text{Ph-C2,6}$), 136,98 (0, $\text{OCOCH}_2\text{Ph-C1}$), 138,33 (0, $2 \times \text{CHCH}_2\text{Ph-C1}$), 155,92 (0, OCONH), 167,94 (0, CONHC), 168,77 (0, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 171,81 (0, CONHCH_2), 172,13 (0, CCONH), 172,36 (0, CONHCH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_8$

Calculada: C 65,82% H 7,04% N 9,60%.

Obtida: C 65,82% H 7,00% N 9,56%.

Éster *terc*-butílico da *N*-benziloxycarbonil-L-fenilalanilglicil- α,α -dibenzilglicil-L-fenilalanilglicina (75)



A reacção foi realizada pelo Método Geral 8, numa escala de 0,25 mmol, utilizando 0,148 g de composto **73** e 1 eq. (0,070 g) de H₂N-Phe-Gly-OtBu (**69**). A reacção decorreu durante 3 dias e o produto obtido apresentava uma mistura de dois compostos, que foram separadas por PLC em diclorometano/metanol (100:1), tendo sido obtidos 89 mg ($\eta = 42,6\%$) de imidazolona e 55 mg ($\eta = 25,7\%$) de pentapéptido **75** na forma de um sólido branco, que foi recristalizado em acetato de etilo/éter de petróleo (40-60 °C).

A reacção foi repetida pelo Método Geral 9 (com HBTU em meio básico), numa escala de 0,5 mmol, utilizando 0,297 g de composto (**73**). A reacção decorreu durante 48 horas e o produto obtido apresentava uma mistura de compostos em quantidades muito baixas, que não foi possível separar.

O ensaio pelo Método Geral 9 foi repetido, numa escala de 0,4 mmol e a reacção foi realizada sob refluxo durante 8 dias. O produto da reacção apresentava uma mistura de compostos, que foram separados por cromatografia em coluna usando o eluente (diclorometano/metanol, 100:1), tendo sido obtidos 38 mg ($\eta = 11,1\%$) de pentapéptido **75**.

p.f.= 137,2-139,0 °C

[\alpha]_D= +16,4° (etanol, *c* 1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,39 (9H, *s*, C(CH₃)₃), 2,57 (1H, *dd*, $J=11,4, 13,8$ Hz, CHCH₂Ph), 2,85 (1H, *dd*, $J=3,0, 13,8$ Hz, CHCH₂Ph), 2,92-3,12 (3H, *m*, CHCH₂Ph + CCH₂Ph), 3,27-3,84 (7H, *m*, CCH₂Ph+2×NHCH₂), 4,17-4,29 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 4,47-4,58 (1H, *m*, CHCH₂Ph), 4,89 (2H, *s*, CH₂OCO), 6,48 (2H, *d*, $J=7,5$ Hz, CCH₂Ph-*H*_{2,6}), 6,92 (2H, *t*, $J=7,5$ Hz, CCH₂Ph-*H*_{3,5}), 7,00 (2H, *d*, $J=7,5$ Hz, 2×CCH₂Ph-*H*₄), 7,05-7,34 (18H, *m*, CCH₂Ph-*H*_{2,3,5,6}+CHCH₂Ph-*H*_{3,4,5}+CHCH₂Ph+OCOCH₂Ph+ CONHC), 7,41 (2H, *d*, $J=7,2$ Hz, CHCH₂Ph-*H*_{2,6}), 7,46 (1H, *d*, $J=8,7$ Hz, OCONH), 8,38 (2H, *dt*, $J=6,0, 12,0$ Hz, 2×NHCH₂), 8,61 (1H, *d*, $J=7,2$ Hz, CCONH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 27,72 (3, C(CH₃)₃), 37,38 (2, 2×CHCH₂Ph), 39,78 (2, 2×CCH₂Ph), 41,34 (2, NHCH₂), 43,05 (2, NHCH₂), 55,27 (1, CHCH₂Ph), 56,03 (1, CHCH₂Ph), 65,05 (0, C^α), 65,17 (2, OCOCH₂), 80,66 (0, C(CH₃)₃), 125,94, 126,19, 126,23 (1, 2×CCH₂Ph-*C*₄), 126,65, 126,73 (1, 2×CHCH₂Ph-*C*₄), 127,44 (1, OCOCH₂Ph-*C*_{2,6}),

127,66 (1, OCOCH₂Ph-C4), 127,78, 128,02, 128,27, 128,34 (1, CCH₂Ph-C3,5+CCH₂Ph-C3,5+2×CHCH₂Ph-C3,5+OCOCH₂Ph-C3,5), 129,21 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 129,38 (1, CHCH₂Ph-C2,6), 129,72 (1, CCH₂Ph-C2,6), 130,18 (1, CCH₂Ph-C2,6), 136,09 (0, CCH₂Ph-C1), 136,22 (0, CCH₂Ph-C1), 136,99 (0, OCOCH₂Ph-C1), 138,13 (0, CHCH₂Ph-C1), 138,32 (0, CHCH₂Ph-C1), 155,85 (0, OCONH), 168,68 (0, COOC(CH₃)₃), 168,76 (0, CONHC), 170,73 (0, CCONH), 171,59 (0, CONHCH₂), 172,07 (0, CONHCH₂).

Análise elementar para C₅₀H₅₅N₅O₈

Calculada: C 70,32% H 6,49% N 8,20%.

Obtida: C 69,76% H 6,69% N 7,94%.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

1. Cativeira, C. e Diaz-de Villegas, M. D. *Tetrahedron:Asy.* **2007**, 18, 569.
2. Martín, R., Islas, G., Moyano, A., Pericàs, M. A. e Riera, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6367.
3. Ellis, T. K., Martin, C. H., Tsai, G. M., Ueki, H. e Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6208.
4. Hanyu, M., Ninomiya, D., Yamagihara, R., Murashima, T., Miyazawa, T. e Yamada, T. *J. Peptide Sci.* **2005**, 11, 491.
5. Torrente, S. e Alonso, R. *Org. Lett.* **2001**, 13, 1985.
6. Oba, M., Tanaka, M., Takano, Y. e Suemune, H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 593.
7. Miyabe, H., Ryuta, A. e Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2005**, 61, 385.
8. Santagada, V., Fiorino, F., Perissuti, E., Severino, B., De Fillippis, V., Vivencio, B. e Caliendo, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5171.
9. Cativeira, C. e Diaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron:Asy.* **1998**, 9, 3517.
10. Ma, D., Tian, H. e Zou, G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 120.
11. De Simone, G., Lombardi, A., Nastri, F., Di Constanzo, F., Godha, S., Sano, A., Yamada, T., Pavone, V. *Biopolymers* **2000**, 53, 183.
12. Belvisi, L., Bernardi, A., Manzoni, L. Potenza, D. e Scolastico, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2563.
13. Rodrigues, L. M., Fonseca, J. I. e Maia, H. L. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8929.
14. Pavone, V., Lombardi, A., Saviano, M., De Simone, G., Nastri, F., Maglio, O., Omote, Y., Yamanaka, Y., Yamada, T. *Biopolymers* **2000**, 53, 161.
15. Ellis, T. K., Martin, C. H., Ueki, H. e Soloshonok, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1063.
16. Kaul, R. e Balaram, P. *Bioorg. & Med. Chem.* **1999**, 7, 105.
17. Kaul, R., Banumathi, S., Velmurugan, D., Ravikumar, K., Rao, R. B., Balaram, P. *J. Peptide Res.* **2000**, 55, 271.
18. Kaul, R., Banumathi, S., Velmurugan, D., Rao, R. B., Balaram, P. *Biopolymers* **2000**, 54, 159.
19. Karle, I. L., Kaul, R., Rao, R. B., Raghothama, S. e Balaram, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12048.
20. Karle, I. L., Prasard, S., Balaram, P. *J. Peptide Res.* **2004**, 63, 175.
21. Ohwada, T., Kojima, D., Kiwada, T., Futaki, S., Sugiura, Y., Yamaguchi, K., Nishi, Y., e Kobayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 617.
22. Vijayalakshmi, S., Rao, R. B., Karle, I. L., Balaram, P. *Biopolymers* **2000**, 53, 84.

23. Felkin, H. *Bull. Soc. Chim. France* **1959**, 20.
24. Godson, L., Honiberg, I. L., Lehman, J. J. e Burton, W. H. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1920.
25. Maia, H. L., Ridge, B. and Rydon, H. N. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1973**, 98.
26. Costa, S. P. G., Maia, H. L. S., Pereira-Lima, S. M. M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1475.
27. Döwling, A. e Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
28. Zhang, W. e Tempest, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6557.
29. Ugi, I., Lohberger, S. e Karl, R. Em: *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Vol. 2 (Ed. by Trost, B. M., Fleming, I. e Heathcock, C. H.), Pergamon Press, Oxford, UK, 1991, pp. 1110.
30. Armstrong, R. W., Combs, A. P., Tempest, P. A., Brown, S. D. e Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123.
31. Chen, J. J., Golebiowski, A., Klopfenstein, S. R. e West, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4083.
32. Döwling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
33. Burger, K., Mütze, K., Hollweck, W. e Koesch, B. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5915.
34. Hanyu, M., Murashima, T., Miyazawa, T. e Yamada, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8871.
35. Kim, S. W., Shin, Y. S. e Ro, S. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1665.
36. Basso, A., Banfi, L., Riva, R. e Guanti, G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 575.
37. Basso, A., Banfi, L., Riva, R. e Guanti, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 587.
38. Gouge, V., Jubault, P. e Quirion, J-C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 773.
39. Linderman, R. J., Binet, S. e Petrich, S. R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 336.
40. Lindhorst, T., Bock, H. e Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7411.
41. Creighton, C. J., Romof, T. T., Bu, J. H., Goodmann, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6786.
42. Jiang, W.-Q., Costa, S. P. G., Maia, H. L. S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3804.
43. Jiang, W.-Q., Ventura, C., Costa, S. P. G., Albuquerque, L., Gonçalves-Maia, R. e Maia, H. L. S. *J. Peptide Sci.* **2005**, 11, 472.
44. Jiang, W.-Q., Pereira-Lima, S. M. M. A., Ventura, C., Costa, S. P. G., Albuquerque, L., Gonçalves-Maia, R. and Maia, H. L. S. *J. Peptide Sci.* **2005**, 11, 627.
45. Ventura, C., Jiang, W.-Q., Albuquerque, L., Gonçalves-Maia, R. e Maia, H. L. S. *J. Peptide Sci.* **2006**, 12, 239.

46. Fu, Y. e Hammer, R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 237.
47. Montalbetti, C. A. N. e Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827.
48. Fu, Y., Hammarström, L. G. J., Miller, T. J., Fronczek, F. R., McLaughlin e Hammer, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7118.
49. Carpino, L. A., Beyermann, M., Weuschuch, H. e Bienert, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 268.
50. Jones, D. S., Kenner, G. W., Preston, J. e Sheppard, R. C. *J. Org. Chem.* **1965**, 6227.
51. Fu, Y. em *Artificial Peptides Containing α,α -Disubstituted Amino Acids: Synthesis, Conformational Studies, and application as β -Strand Mimics*, PhD thesis, S. Louisiana, 2002.
52. Akaji, K., Kuriyama, N. e Kiso, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3350.
53. Dourtglou, V., Gross, B. *Synthesis* **1984**, 572.
54. Coste, J., Le-Nguyen, D. e Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 31, 205.
55. Carpino, L. A., Ionescu, D., El-Faham, A., Beyermann, M., Heuklein, P., Hanay, C., Weuschuch, H. e Bienert, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 975.
56. Carpino, L. A., Mansour, E-S. E. e El-Faham, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4162.
57. Carpino, L. A., Mansour, E-S. E. e Sadat-Allaee, D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2611.
58. Bertho, J-N., Loffet, A., Pinel, C., Reuther, F. e Senneyey, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1303.
59. Hine, J., *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed., McGraw-Hill Book Company, New York, **1962**, pp. 85.
60. Albuquerque, L. e Gonçalves, R., *Cinética Química*, Escolar Editora, Lisboa, 1986, pp. 15 e seguintes.
61. Massart, D. L., Vandeginste, B. G. M., Deming, S. N., Michote, Y., Kaufman, L. *Chemometrics: Textbook*, Elsevier: Amsterdam, 1988, pp 255-270.
62. Olsen, R. K. *J. Org. Chem.*, **1970**, 6, 1912.
63. McDermott, J. R. and Benoiton, N. L. *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 1915.
64. Coggins, J. R. and Benoiton, N. L. *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 1968.
65. Costa, S. P. G., Maia, H. L. S., Pereira-Lima and S. M. M. A. In Chorev, M. and Sawyer, T. K. (Eds.), *Peptide Revolution: Genomics. Proteomics & Therapeutics: Proceeding of American Peptide Symposium*, A PS / Kluwer, **2004**, p. 85.
66. Montalbetti, C. A. G. N. and Falque, V. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827.
67. Carpino, L. A., Ionescu, D., El-Faham, A., Beyermann, M., Henklein, P., Hanay, C., Wenschuh, H. and Bienert, M. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 975.

68. Savrda, J., S. M. E., Chertanova, L. and Wakseman, M. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 5309.
69. Carpino, L. A., Sadat-Aalae, D., Chao, H. G. and DeSelms, R. H. *J. Am. Soc. Chem.*, **1990**, 112, 9651.
70. Dourtoglou, V. and Gross, B. *Synthesis*, **1984**, 572.
71. Armarego, W. L. F. e Perin, D. D. *Purification of Laboratory of Chemicals*, 4th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, 1997, pp. 67, 159, 176, 192, 260, 296, 310, 347.
72. Furnis, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G. e Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed., Longman, Harlow, 1989, pp. 244, 404, 406.
73. Pereira-Lima, S. M. M. A. em *Síntese de aminoácidos e péptidos utilizando a reação de Ugi-Passerini* (tese de doutoramento), Universidade do Minho, Braga, 2001.
74. Bodanszky, M. e Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis*, vol. 21, (Ed. by Hafner, K., Ress, C. W., Trost, B. M., Lehn, J-M., Schleyer, P. V. R. e Zalhradnik, R.), Springer-Verlag, Berlim, 1984, pp. 177, 185.