

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Pedro Pôssa de Castro

**Abordagem organocatalítica, utilizando o (+/-)-ácido canforsulfônico, para a
síntese de dipeptídeos através de azalactonas**

Juiz de Fora

2016

Pedro Pôssa de Castro

Abordagem organocatalítica, utilizando o (+/-)-ácido canforsulfônico, para a síntese de dipeptídeos através de azalactonas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Juiz de Fora

2016

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Pôssa de Castro, Pedro.

Abordagem organocatalítica, utilizando o (+/-)-ácido canforsulfônico, para a síntese de dipeptídeos através de azalactonas / Pedro Pôssa de Castro. -- 2016.

135 f. : il.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2016.

1. Azalactona. 2. Aminoácido. 3. Peptídeo. 4. Ácido de Brønsted. 5. Organocatálise. I. Wilson Amarante, Giovanni, orient. II. Título.

**Abordagem organocatalítica, utilizando o (+/-)-ácido
canforsulfônico, para a síntese de dipeptídeos através de
azalactonas**

Pedro Pôssa de Castro

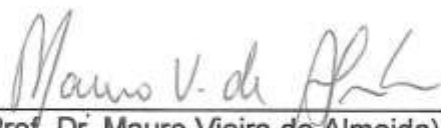
ORIENTADOR(A): Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 22/07/2016



(Prof. Dr. Júlio Cezar Pastre)



(Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida)



(Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante)

Agradecimentos

Aos meus pais e a meu irmão, por garantirem a infraestrutura adequada para o meu aprendizado, apoio incondicional, incentivo, exemplo e inspiração.

Aos meus educadores, da educação infantil ao ensino superior, todos participaram deste processo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante, pela transferência de conhecimentos, orientação, ensinamentos e confiança.

Ao mestrando Igor Ferreira pela amizade e grande ajuda neste trabalho.

Aos amigos de laboratório, pelo convívio agradável, pela companhia alegre, pelas risadas, conversas e momentos de descontração.

Ao Prof. Dr. Marcos Nogueira Eberlin pela colaboração na parte de espectrometria de massas.

À UFJF por fornecer a infraestrutura necessária para a elaboração deste trabalho.

À FAPEMIG, CAPES, CNPq e Rede Mineira de Química pelo suporte financeiro.

“Chop your own wood and it will warm you twice”.

(Henry Ford)

RESUMO

A síntese de aminoácidos biologicamente funcionais e pequenos peptídeos tem se mostrado uma área promissora da química orgânica. As azalactonas podem atuar como aminoácidos protegidos e serem utilizadas na síntese de derivados de aminoácidos e heterociclos complexos. Neste trabalho são descritas reações de abertura de azalactonas por aminoácidos catalisadas por um ácido de Brønsted, o (+/-)-ácido canforsulfônico (ACS), resultando na formação de dipeptídeos. Os heterociclos azalactônicos foram preparados em duas etapas: uma acilação dos aminoácidos com cloreto de benzoíla em meio alcalino, levando aos *N*-benzoil aminoácidos com até 75% de rendimento, e uma reação de ciclização intramolecular mediada pelo EDC, um ativador de ácido carboxílico, culminando nas azalactonas desejadas em rendimentos que variaram de 82-98%. As condições otimizadas para a reação para a formação dos dipeptídeos consistiram na utilização de 5 mol % de ácido canforsulfônico como catalisador, diclorometano como solvente, agitação e temperatura ambiente. Avaliou-se o escopo de reação variando as azalactonas utilizadas e também os aminoácidos empregados como nucleófilos. Os rendimentos foram de bons a excelentes (entre 66 e 99%) e mesmo o uso de aminoácidos e azalactonas mais impedidos do ponto de vista estéreo, como nos derivados de valina e leucina, forneceu os respectivos dipeptídeos em bons rendimentos. Os produtos foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT135, IV e de EMAR. Foi demonstrada a possibilidade de ciclização intramolecular dos dipeptídeos obtidos utilizando-se EDC, resultando em uma nova azalactona de estrutura mais complexa. Finalmente, a substituição do grupo *N*-benzoil por *terc*-butil carbamato tornou possível a síntese de uma azalactona sem que houvesse epimerização do centro estereogênico alfa à carbonila, sendo realizada ainda a posterior abertura deste heterociclo pela octilamina.

Palavras-chave: Azalactona. Aminoácido. Peptídeo. Ácido de Brønsted.

ABSTRACT

The synthesis of biologically functional amino acids and small peptides has been a promising area of organic chemistry. The azlactones can act as protected amino acids and are used in the synthesis of amino acid derivatives and complex heterocycles. This work describes azlactones ring opening by amino acids catalyzed by a Brønsted acid, the (+/-)-camphorsulfonic acid (CSA), resulting in the formation of dipeptides. The azlactone heterocycles were prepared in two steps: an acylation of the amino acid with benzoyl chloride under alkaline conditions leading to *N*-benzoyl amino acids with up to 75% yield, and an intramolecular cyclization reaction mediated by EDC, a carboxylic acid activator, affording the desired azlactones in yields ranging from 82-98%. The optimized conditions for the dipeptide formation reaction consisted of 5 mol % of camphorsulfonic acid as a catalyst, dichloromethane as solvent, stirring and at room temperature. The scope was evaluated varying the azlactones and the amino acids. Yields were satisfactory (ranging from 66 to 99%). Even the use of more sterically hindered amino acids and azlactones, such as valine and leucine derivatives, the dipeptides were obtained in good yields. The products were characterized by ¹H NMR, ¹³C, DEPT135, IR and HRMS. The possibility of an intramolecular cyclization of the dipeptides using EDC has been demonstrated, resulting in a more complex azlactone. Finally, the substitution of the *N*-benzoyl group by *tert*-butyl carbamate allowed the synthesis of an azalactone without epimerization of the stereogenic center alpha to the carbonyl, a subsequent opening of the heterocycle by octylamine was also performed.

Keywords: Azlactone. Amino acids. Peptide. Brønsted acid.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Exemplos de Ácidos de Brønsted usados como organocatalisadores. | 18 |
| Figura 2. Mecanismos de ativação de eletrófilos por ácidos de Brønsted. | 19 |
| Figura 3. Estruturas da viomicina e do aspartame. | 20 |
| Figura 4. RCD de azalactonas. | 22 |
| Figura 5. Mecanismo de ativação proposto para a reação entre um catalisador bifuncional derivado da uréia, azalactonas e o álcool alílico. | 24 |
| Figura 6. Ciclo catalítico proposto para a reação entre azalactonas, nucleófilos e (+/-)-ACS. | 27 |
| Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do composto 3j (300 MHz, CD_3OD). | 32 |
| Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3j (75 MHz, CD_3OD). | 33 |
| Figura 9. Espectro no IV do composto 3j | 34 |
| Figura 10. Espectro de massas de alta resolução do composto 3j | 34 |
| Figura 11. Espectro de RMN de ^1H do composto 1a ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz). | 38 |
| Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1a ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz). | 39 |
| Figura 13. Espectro no IV do composto 1a | 40 |
| Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do composto 2a (CDCl_3 , 300 MHz). | 41 |
| Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2a (CDCl_3 , 75 MHz). | 42 |
| Figura 16. Espectro no IV do composto 2a | 43 |
| Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto 3b (500 MHz, CD_3OD). | 45 |
| Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3b (125 MHz, CD_3OD). | 46 |
| Figura 19. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3b (125 MHz, CD_3OD). | 47 |
| Figura 20. Espectro de COSY do composto 3b (CD_3OD). | 47 |
| Figura 21. Espectro de HSQC do composto 3b (CD_3OD). | 48 |
| Figura 22. Espectro de HMBC do composto 3b (CD_3OD). | 49 |
| Figura 23. Espectro no IV do composto 3b | 49 |
| Figura 24. Espectro de massas de alta resolução do composto 3b | 50 |
| Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto 3l (500 MHz, CDCl_3). | 52 |
| Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3l (125 MHz, CDCl_3). | 53 |
| Figura 27. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3l (125 MHz, CDCl_3). | 53 |
| Figura 28. Espectro no IV do composto 3l | 54 |
| Figura 29. Espectro de RMN de ^1H do composto 2f (500 MHz, CDCl_3). | 56 |
| Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2f (125 MHz, CDCl_3). | 57 |
| Figura 31. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 2f (125 MHz, CDCl_3). | 57 |
| Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do composto 1g (500 MHz, CDCl_3). | 59 |
| Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1g (125 MHz, CDCl_3). | 60 |
| Figura 34. Espectro no IV do composto 1g | 60 |
| Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto 3m (500 MHz, CDCl_3). | 62 |
| Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3m (125 MHz, CDCl_3). | 63 |
| Figura 37. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3m (125 MHz, CDCl_3). | 64 |
| Figura 38. Espectro de COSY do composto 3m (CDCl_3). | 64 |

| | |
|--|-----|
| Figura 39. Espectro de HSQC do composto 3m (CDCl ₃)..... | 65 |
| Figura 40. Espectro de HMBC do composto 3m (CDCl ₃)..... | 66 |
| Figura 41. Espectro no IV do composto 3m | 66 |
| Figura 42. Espectro de RMN de ¹ H do composto 1a (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 88 |
| Figura 43. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1a (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 88 |
| Figura 44. Espectro no IV do composto 1a | 89 |
| Figura 45. Espectro de RMN de ¹ H do composto 1b (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 89 |
| Figura 46. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1b (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 90 |
| Figura 47. Espectro no IV do composto 1b | 90 |
| Figura 48. Espectro de RMN de ¹ H do composto 1c (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 91 |
| Figura 49. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1c (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 91 |
| Figura 50. Espectro no IV do composto 1c | 92 |
| Figura 51. Espectro de RMN de ¹ H do composto 1d (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 92 |
| Figura 52. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1d (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 93 |
| Figura 53. Espectro no IV do composto 1d | 93 |
| Figura 54. Espectro de RMN de ¹ H do composto 1e (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 94 |
| Figura 55. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1e (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 94 |
| Figura 56. Espectro no IV do composto 1e | 95 |
| Figura 57. Espectro de RMN de ¹ H do composto 1f (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 95 |
| Figura 58. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1f (125 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)..... | 96 |
| Figura 59. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 1f (125 MHz, CD ₃ OD) ... | 96 |
| Figura 60. Espectro no IV do composto 1f | 97 |
| Figura 61. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2a (300 MHz, CDCl ₃)..... | 98 |
| Figura 62. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2a (75 MHz, CDCl ₃)..... | 98 |
| Figura 63. Espectro no IV do composto 2a | 99 |
| Figura 64. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2b (300 MHz, CDCl ₃)..... | 99 |
| Figura 65. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2b (75 MHz, CDCl ₃)..... | 100 |
| Figura 66. Espectro no IV do composto 2b | 100 |
| Figura 67. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2c (300 MHz, CDCl ₃)..... | 101 |
| Figura 68. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2c (75 MHz, CDCl ₃)..... | 101 |
| Figura 69. Espectro no IV do composto 2c | 102 |
| Figura 70. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2d (300 MHz, CDCl ₃)..... | 102 |
| Figura 71. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2d (75 MHz, CDCl ₃)..... | 103 |
| Figura 72. Espectro no IV do composto 2d | 103 |
| Figura 73. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2e (300 MHz, CDCl ₃)..... | 104 |
| Figura 74. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2e (75 MHz, CDCl ₃)..... | 104 |
| Figura 75. Espectro no IV do composto 2e | 105 |
| Figura 76. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3a (500 MHz, CD ₃ OD)..... | 106 |
| Figura 77. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3a (500 MHz, CD ₃ OD)..... | 106 |
| Figura 78. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3a (125 MHz, CD ₃ OD).107 | 107 |
| Figura 79. Espectro de massas de alta resolução do composto 3a | 107 |
| Figura 80. Espectro no IV do composto 3a | 108 |
| Figura 81. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3b (500 MHz, CD ₃ OD)..... | 108 |
| Figura 82. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3b (125 MHz, CD ₃ OD)..... | 109 |

| | |
|---|-----|
| Figura 83. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3b (125 MHz, CD ₃ OD). | 109 |
| Figura 84. Espectro de COSY do composto 3b (CD ₃ OD). | 110 |
| Figura 85. Espectro de HSQC do composto 3b (CD ₃ OD). | 110 |
| Figura 86. Espectro de HMBC do composto 3b (CD ₃ OD). | 111 |
| Figura 87. Espectro de massas de alta resolução do composto 3b . | 111 |
| Figura 88. Espectro no IV do composto 3b . | 112 |
| Figura 89. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3c (500 MHz, CD ₃ OD). | 112 |
| Figura 90. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3c (125 MHz, CD ₃ OD). | 113 |
| Figura 91. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3c (125 MHz, CD ₃ OD). | 113 |
| Figura 92. Espectro de massas de alta resolução do composto 3c . | 114 |
| Figura 93. Espectro no IV do composto 3c . | 114 |
| Figura 94. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3d (500 MHz, CD ₃ OD). | 115 |
| Figura 95. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3d (125 MHz, CD ₃ OD). | 115 |
| Figura 96. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3d (125 MHz, CD ₃ OD). | 116 |
| Figura 97. Espectro de massas de alta resolução do composto 3d . | 116 |
| Figura 98. Espectro no IV do composto 3d . | 117 |
| Figura 99. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3e (500 MHz, CD ₃ OD). | 117 |
| Figura 100. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3e (125 MHz, CD ₃ OD). | 118 |
| Figura 101. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3e (125 MHz, CD ₃ OD). | 118 |
| | 118 |
| Figura 102. Espectro de massas de alta resolução do composto 3e . | 119 |
| Figura 103. Espectro no IV do composto 3e . | 119 |
| Figura 104. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3f (500 MHz, CD ₃ OD). | 120 |
| Figura 105. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3f (125 MHz, CD ₃ OD). | 120 |
| Figura 106. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3f (125 MHz, CD ₃ OD). | 121 |
| | 121 |
| Figura 107. Espectro de massas de alta resolução do composto 3f . | 121 |
| Figura 108. Espectro no IV do composto 3f . | 122 |
| Figura 109. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3g (500 MHz, CD ₃ OD). | 122 |
| Figura 110. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3g (125 MHz, CD ₃ OD). | 123 |
| Figura 111. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3g (125 MHz, CD ₃ OD). | 123 |
| | 123 |
| Figura 112. Espectro de massas de alta resolução do composto 3g . | 124 |
| Figura 113. Espectro no IV do composto 3g . | 124 |
| Figura 114. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3h (500 MHz, CD ₃ OD). | 125 |
| Figura 115. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3h (125 MHz, CD ₃ OD). | 125 |
| Figura 116. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3h (125 MHz, CD ₃ OD). | 126 |
| | 126 |
| Figura 117. Espectro de massas de alta resolução do composto 3h . | 126 |
| Figura 118. Espectro no IV do composto 3h . | 127 |
| Figura 119. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3i (500 MHz, CD ₃ OD). | 127 |
| Figura 120. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3i (125 MHz, CD ₃ OD). | 128 |
| Figura 121. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3i (125 MHz, CD ₃ OD). | 128 |
| | 128 |

| | |
|---|-----|
| Figura 122. Espectro de HSQC do composto 3i (CD ₃ OD). | 129 |
| Figura 123. Espectro de massas de alta resolução do composto 3i | 129 |
| Figura 124. Espectro no IV do composto 3i | 130 |
| Figura 125. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3j (300 MHz, CD ₃ OD). | 130 |
| Figura 126. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3j (75 MHz, CD ₃ OD). | 131 |
| Figura 127. Espectro de massas de alta resolução do composto 3j | 131 |
| Figura 128. Espectro no IV do composto 3j | 132 |
| Figura 129. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3k (500 MHz, CD ₃ OD)..... | 132 |
| Figura 130. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3k (125 MHz, CD ₃ OD). | 133 |
| Figura 131. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3k (125 MHz, CD ₃ OD). | 133 |
| Figura 132. Espectro de massas de alta resolução do composto 3k | 134 |
| Figura 133. Espectro no IV do composto 3k | 134 |
| Figura 134. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3l (500 MHz, CDCl ₃). | 135 |
| Figura 135. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3l (125 MHz, CDCl ₃). | 135 |
| Figura 136. Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3l (125 MHz, CDCl ₃). | 136 |
| Figura 137. Espectro no IV do composto 3l | 136 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1. Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalisada por L-prolina. | 16 |
| Esquema 2. Exemplo de reação aldol catalisada pela L-prolina. | 17 |
| Esquema 3. Mecanismo proposto para reação aldol catalisada pela L-prolina..... | 17 |
| Esquema 4. Reação de adição de Michael catalisada por ACS. | 21 |
| Esquema 5. Reação tipo Mannich catalisada por (S)-TRIP. | 22 |
| Esquema 6. RCD de azalactonas empregando um derivado da DMAP como organocatalisador. | 23 |
| Esquema 7. RCD de azalactonas utilizando um catalisador bifuncional derivado da uréia. | 23 |
| Esquema 8. RCD de azalactonas por tiólise. | 24 |
| Esquema 9. RCD de azalactonas por tiólise. | 25 |
| Esquema 10. Uso de um peptídeo como organocatalisador na metanólise assimétrica de azalactonas. | 25 |
| Esquema 11. RCD de azalactonas catalisada por um ácido fosfórico quiral derivado do BINOL..... | 26 |
| Esquema 12. Abertura de azalactonas por álcoois e aminas. | 27 |
| Esquema 13. Formação de peptídeos Bz-Ala-(Gli) _n -OH mediada por EDC. | 28 |
| Esquema 14. Reação entre a azalactona 2a e D,L-alanina catalisada por ACS. | 31 |
| Esquema 15. Metodologia de purificação dos dipeptídeos sintetizados..... | 36 |
| Esquema 16. Síntese dos aminoácidos benzoilados. | 38 |
| Esquema 17. Formação dos compostos azalactônicos. | 41 |
| Esquema 18. Escopo dos dipeptídeos sintetizados. | 44 |
| Esquema 19. Ciclização intramolecular do dipeptídeo 3h. | 51 |
| Esquema 20. Síntese da N-benzoil-L-isoleucina..... | 55 |
| Esquema 21. Tentativa de formação da azalactona derivada da L-isoleucina. | 56 |
| Esquema 22. Síntese da N-boc-L-isoleucina. | 59 |
| Esquema 23. Síntese do composto 3m. | 61 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Otimização da quantidade de catalisador (ACS). As reações foram realizadas empregando-se diclorometano como solvente e temperatura ambiente por 24 horas. | 31 |
|--|----|

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|-----------------------------|---|
| (+/-)-ACS | (+/-)-ácido canforsulfônico |
| COSY | “Correlation spectroscopy” |
| d | Dupleto |
| DCC | <i>N,N'</i> -dicicloexilcarbodiimida |
| dd | Dupleto duplo |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | Dimetilsufóxido deuterado |
| EDC | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| ee | Excesso enantiomérico |
| EMAR | Espectrometria de massas de alta resolução |
| IES/EM | Espectrometria de massas com ionização por eletrospray |
| FF | Faixa de fusão |
| HMBC | “Heteronuclear multiple-bond correlation” |
| HSQC | “Heteronuclear single-quantum correlation” |
| IV | Espectroscopia no infravermelho |
| <i>J</i> | Constante de acoplamento |
| m | Multiplete |
| MALDI/EM | Espectrometria de massas com ionização por dessorção a laser assistida por matriz |
| MHz | Mega Hertz |
| oct | Octeto |
| pKa | Constante de acidez |

| | |
|-----|-------------------------------|
| ppm | Partes por milhão |
| q | Quarteto |
| qu | Quinteto |
| RCD | Resolução cinético-dinâmica |
| rd | Razão diastereoisomérica |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| s | Simpleto |
| t | Tripleto |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1. ASPECTOS GERAIS SOBRE A ORGANOCATÁLISE | 16 |
| 1.2. ÁCIDOS DE BRØNSTED COMO ORGANOCATALISADORES | 18 |
| 1.3. ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS | 20 |
| 1.4. O USO DE AZALACTONAS COMO ELETRÓFILOS: REAÇÕES DE ABERTURA DO HETEROCICLO | 22 |
| 2. OBJETIVOS | 29 |
| 2.1. OBJETIVO GERAL..... | 29 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 29 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 30 |
| 3.1. REAÇÃO ENTRE AZALACTONAS E AMINOÁCIDOS: INVESTIGAÇÃO INICIAL | 30 |
| 3.2. DESENVOLVIMENTO DE UM PROTOCOLO PARA PURIFICAÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS | 35 |
| 3.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS AZALACTÔNICOS ... | 37 |
| 3.4. BENZOILAÇÃO DE AMINOÁCIDOS: PRECURSORES AZALACTÔNICOS | 37 |
| 3.5. CICLIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PREPARO DAS AZALACTONAS | 40 |
| 3.6. REAÇÃO DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO POR AMINOÁCIDOS: FORMAÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS | 43 |
| 3.7. POSSIBILIDADE DE APLICAÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS SINTETIZADOS: OBTENÇÃO DA AZALACTONA DERIVADA DO COMPOSTO 3H. | 50 |
| 3.7 TENTATIVA DE PREPARO DE UMA AZALACTONA COM O CENTRO QUIRAL DEFINIDO NO CARBONO ALFA À CARBONILA E POSTERIOR ABERTURA DESSE HETEROCICLO..... | 54 |
| 4.1 MATERIAIS E MÉTODOS | 67 |
| 4.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS | 68 |
| 4.2.1. Preparação dos aminoácidos benzoilados | 68 |
| 4.2.2. Caracterização dos aminoácidos benzoilados e N-protetidos com Boc | 68 |
| 4.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS | 72 |
| 4.3.1. Preparação das azalactonas e do produto 3l | 72 |
| 5.3.2. Caracterização das azalactonas | 72 |
| 4.4.1. Preparação dos compostos de abertura | 76 |

| | |
|---|------------|
| 4.4.2. Caracterização dos compostos de abertura do anel azalactônico..... | 76 |
| 5. CONCLUSÕES..... | 83 |
| REFERÊNCIAS..... | 84 |
| APÊNDICE A..... | 88 |
| APÊNDICE B..... | 96 |
| APÊNDICE C..... | 106 |

1. INTRODUÇÃO

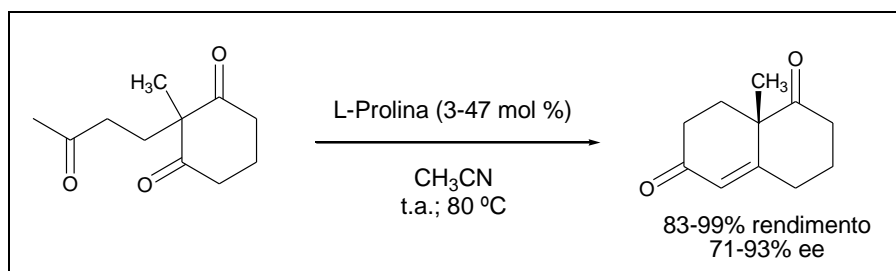
1.1. ASPECTOS GERAIS SOBRE A ORGANOCATÁLISE

A organocatálise é definida como um processo no qual reações orgânicas são catalisadas por moléculas orgânicas de baixo peso molecular (usualmente formadas por C, H, O, N, S e P), na ausência de qualquer traço de metal. Essa forma de catálise se apresenta especialmente útil em síntese assimétrica, na preparação de substâncias complexas de forma seletiva (AMARANTE; COELHO, 2009).

O uso de organocatalisadores apresenta algumas vantagens quando comparados à catálise empregando metais, como o baixo custo, a baixa toxicidade e a maior estabilidade dos catalisadores. Em muitos casos as condições de reação são mais brandas, podendo ocorrer à temperatura ambiente, havendo ainda a possibilidade de recuperação e reuso destes catalisadores (BERKESSEL; GRÖGER, 2006).

Um dos primeiros relatos do uso de moléculas orgânicas em catálise ocorreu na descoberta da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, no início dos anos 70. Esses pesquisadores, em dois trabalhos distintos, descreveram uma reação de anelação de Robinson assimétrica de uma tricetona catalisada pelo aminoácido L-prolina, levando a uma cetona de Wieland–Miescher (Esquema 1), um precursor na síntese de vários sesquiterpenos, diterpenos e esteróides (EDER; SAUER; WIECHERT, 1971; HAJOS; PARRISH, 1974).

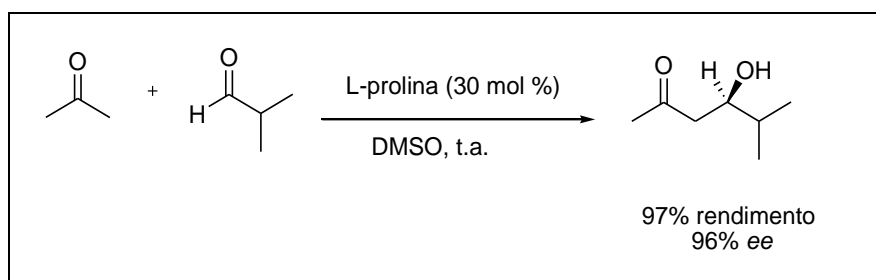
Esquema 1. Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalisada por L-prolina.



Fonte: Adaptado de BERKESSEL; GRÖGER, 2006.

Apesar destes excelentes resultados, surpreendentemente, o potencial dos organocatalisadores não foi muito explorado até recentemente, quando um estudo descreveu uma reação aldol intermolecular assimétrica entre a acetona e diversos aldeídos catalisada pela L-prolina (Esquema 2), com elevada quimio- e enantiosseletividade (LIST, 2002; LIST *et al.*, 2000).

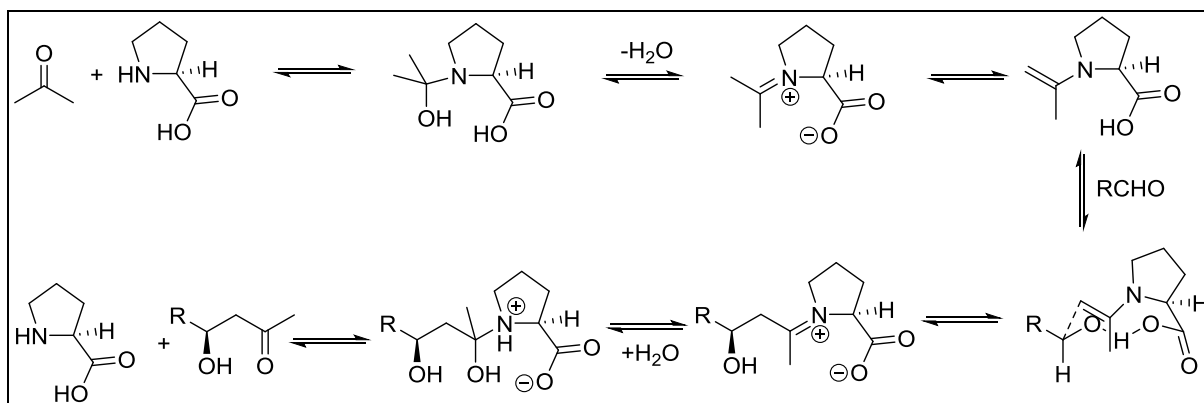
Esquema 2. Exemplo de reação aldol catalisada pela L-prolina.



Fonte: Adaptado de LIST, 2000.

Nesse trabalho, observou-se que a L-prolina atua como um catalisador bifuncional (Esquema 3), ou seja, fornece o grupo amino como nucleófilo, passando pela formação de um intermediário imínio e enamina, e ainda age como um co-catalisador do tipo ácido de Brønsted, realizando uma interação entre a carboxila da (S)-prolina e a carbonila do aldeído, que culmina na estabilização do estado de transição formado (LIST *et al.*, 2000).

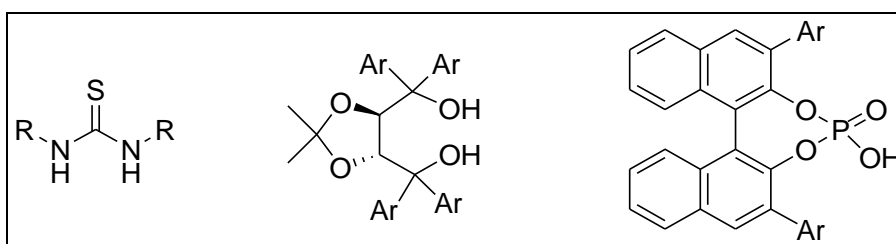
Esquema 3. Mecanismo proposto para reação aldol catalisada pela L-prolina.



Fonte: Adaptado de LIST *et al.*, 2000.

Os resultados encontrados pelo grupo de List levaram a um crescente interesse pelo uso da L-prolina e, posteriormente, de outros compostos orgânicos como catalisadores, culminando no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, por exemplo, para reações assimétricas aldólicas, de Mannich e de Michael. Atualmente, várias substâncias orgânicas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de serem utilizadas como organocatalisadores. Compostos derivados de fósforo, guanidinas, uréias e alcalóides (Figura 1) têm sido utilizados com sucesso em inúmeras transformações químicas e estão bem estabelecidos como organocatalisadores (AMARANTE; COELHO, 2009).

Figura 1. Exemplos de Ácidos de Brønsted usados como organocatalisadores.



Fonte: Adaptado de AKIYAMA; ITOH; FUCHIBE, 2006.

1.2. ÁCIDOS DE BRØNSTED COMO ORGANOCATALISADORES

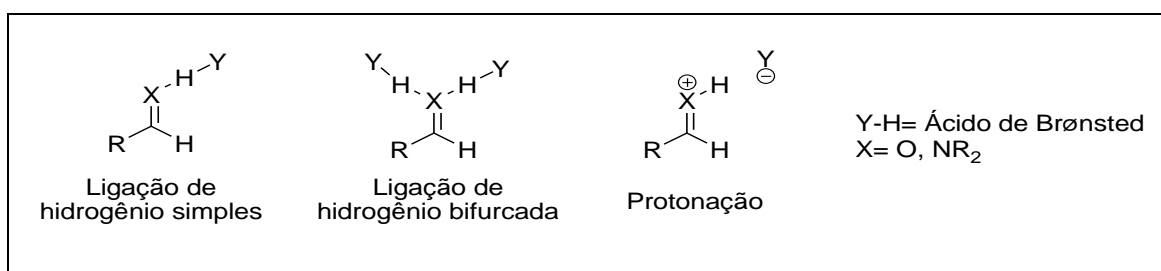
Em uma análise inicial, o uso de ácidos de Lewis em catálise aparentemente apresenta algumas vantagens sobre a utilização de ácidos de Brønsted, especialmente no que tange o ajuste do ambiente eletrônico e estereo (realizado através de mudanças do metal utilizado e da estrutura do ligante quiral), enquanto que nos ácidos de Brønsted há maior restrição nesse ajuste, ficando restrito a modificações na habilidade de doação do hidrogênio e na estrutura dos ligantes (WALSH; KOZLOWSKI, 2009).

Por outro lado, a catálise por ácidos de Brønsted apresenta também vantagens quando comparada à catálise por ácidos de Lewis. Na indústria farmacêutica, por

exemplo, é vantajoso o emprego de reações organocatalisadas por ácidos de Brønsted, uma vez que a purificação dos compostos em muitos casos é mais simples, além de não apresentar contaminação por metais. A utilização desses organocatalisadores apresenta ainda um menor custo, uma menor toxicidade e uma maior estabilidade quando comparado aos ácidos de Lewis, corroborando com os princípios da química verde (RUEPING; KUENKEL; ATODIRESEI, 2011).

A catálise por ácidos de Brønsted é capaz de acelerar reações orgânicas de duas maneiras distintas (Figura 2): através da ativação de um substrato por ligação de hidrogênio (podendo ser mono ou bifurcada) ou por meio de uma protonação enantiosseletiva de um substrato (AKIYAMA; ITOH; FUCHIBE, 2006). Esse último meio de ativação pode ainda proceder através de uma protonação reversível do eletrófilo em uma etapa de pré-equilíbrio, anterior ao ataque do nucleófilo (catálise ácida específica), ou de uma transferência de próton no estado de transição na etapa determinante da velocidade da reação (catálise ácida geral) (WALSH; KOZLOWSKI, 2009).

Figura 2. Mecanismos de ativação de eletrófilos por ácidos de Brønsted.



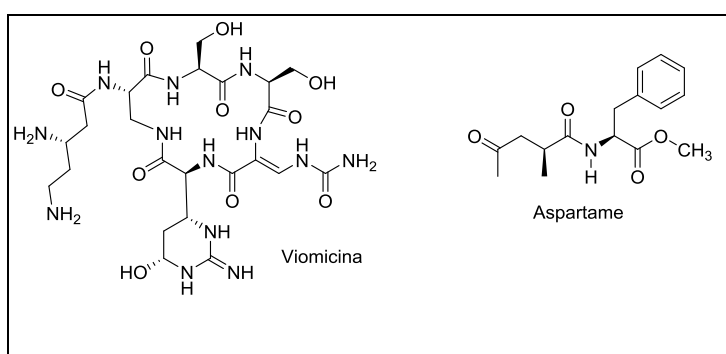
Fonte: Adaptado de AKIYAMA; ITOH; FUCHIBE, 2006.

Vale ressaltar ainda que a interação do organocatalisador com um eletrófilo, seja através de ligação de hidrogênio ou por meio de uma protonação, diminui a densidade eletrônica dessa espécie, ativando-a para o ataque nucleofílico devido à diminuição da energia do LUMO (WALSH; KOZLOWSKI, 2009).

1.3. ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS

Recentemente, a síntese de aminoácidos biologicamente funcionais e pequenos peptídeos tem se mostrado uma área promissora da química orgânica, uma vez que um grande e crescente número de moléculas ativas é, ou ao menos apresenta em sua estrutura, uma porção peptídica (SAAVEDRA *et al.*, 2009). Há inúmeros exemplos conhecidos, desde compostos usados na indústria de alimentos, como o aspartame (éster metílico da L-aspartil-L-fenilalanina, usado como adoçante - Figura 3) e a nisina (utilizada como conservante), assim como fármacos com uso amplamente difundido, como no caso dos antimicrobianos viomicina (Figura 3), vancomicina, teicoplanina e ciclosporina. Além disso, peptídeos apresentam importantes funções como hormônios, neurotransmissores e inibidores de enzimas nos seres vivos e, desse modo, acredita-se que possam desempenhar um papel importante no tratamento de várias doenças (PARVEEN; ARJMAND; MOHAPATRA, 2013). O uso de peptídeos como organocatalisadores tem também sido bastante investigado (METRANO; MILLER, 2014).

Figura 3. Estruturas da viomicina e do aspartame.



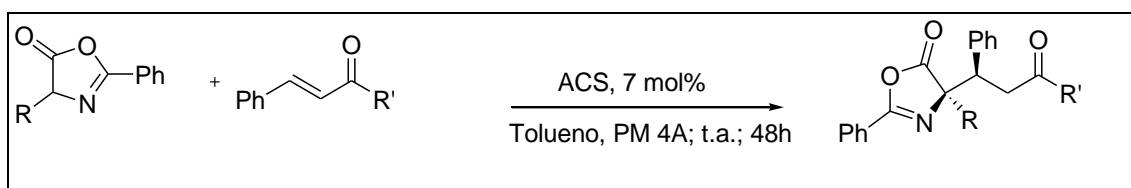
Fonte: Elaborada pelo autor.

O emprego de azalactonas (oxazolonas) é uma alternativa atraente na síntese dessas moléculas, uma vez que esses compostos podem atuar como aminoácidos

protegidos e serem utilizados na síntese de derivados de aminoácidos e heterociclos complexos (DE CASTRO; CARPANEZ; AMARANTE, 2016; MELHADO et al., 2011). Sua estrutura apresenta um sítio pró-nucleofílico e dois sítios eletrofílicos, o que permite sua utilização em uma ampla variedade de reações (SUN *et al.*, 2013; WEBER; FREY; PETERS, 2012). O esqueleto azalactônico apresenta ainda outras vantagens sintéticas, como uma fácil preparação, versatilidade estrutural e contem, no mínimo, um centro quiral (WEBER; FREY; PETERS, 2012, 2013; WEBER *et al.*, 2010).

Nosso grupo de pesquisa explorou recentemente o potencial de azalactonas como pró-nucleófilos na presença de aceptores de Michael (Esquema 4) e de aldiminas (Esquema 5), utilizando uma abordagem organocatalítica. No primeiro exemplo, azalactonas foram empregadas na presença de chalconas e dibenzilideno acetonas e, pela primeira vez, foi reportada uma reação de dessimetrização dessas catalisada por um ácido de Brønsted, o ácido canforsulfônico (ACS), resultando nos adutos de Michael em bons rendimentos e completo controle da regioquímica e da diastereosseletividade (obtenção apenas do produto de adição 1,4 e > 20:1 rd) (ÁVILA *et al.*, 2013; PINHEIRO *et al.*, 2016).

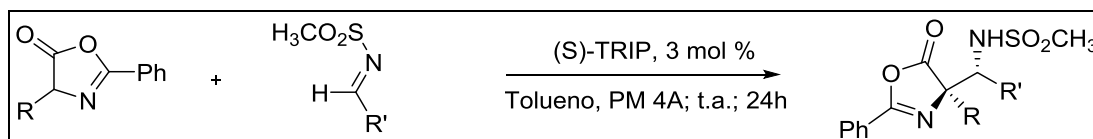
Esquema 4. Reação de adição de Michael catalisada por ACS.



Fonte: Adaptado de ÁVILA *et al.*, 2013.

No segundo caso, foi descrita uma reação tipo Mannich entre azalactonas e aldiminas catalisada por um ácido fosfórico quiral, culminando nos adutos de Mannich, contendo dois centros quirais consecutivos, sendo um deles quaternário, em bons rendimentos e alto controle da estereoquímica (produtos obtidos com até >19:1 rd e >99:1 ee). Vale ressaltar ainda que os compostos formados são α,β -diaminoácidos (ÁVILA *et al.*, 2015).

Esquema 5. Reação tipo Mannich catalisada por (S)-TRIP.



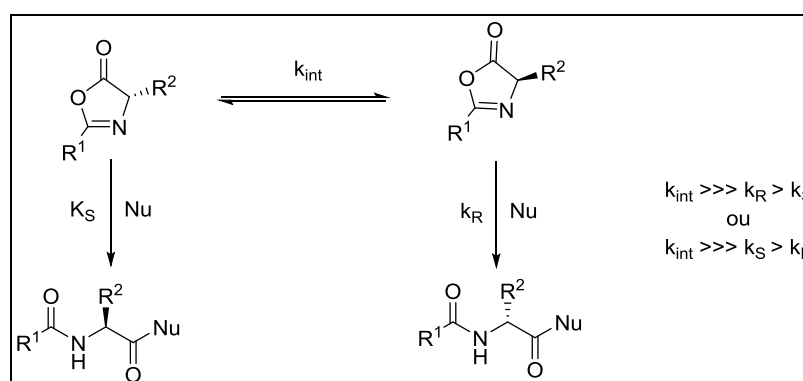
Fonte: Adaptado de ÁVILA *et al.*, 2015.

1.4. O USO DE AZALACTONAS COMO ELETRÓFILOS: REAÇÕES DE ABERTURA DO HETEROCICLO

No que tange o uso de azalactonas como eletrófilos, a grande maioria dos exemplos existentes consiste na abertura desse heterociclo por um nucleófilo (na maioria das vezes um álcool) em reações envolvendo a resolução cinético-dinâmica (RCD) (DONG *et al.*, 2013; YU *et al.*, 2015).

A RCD consiste em uma reação na qual há conversão de uma mistura racêmica de um substrato em um produto enantiomericamente enriquecido (YANG; LU; BIRMAN, 2010). Alguns requisitos são importantes nesse processo: a velocidade de interconversão dos enantiômeros (k_{int}) deve ser mais rápida que a velocidade de formação do produto e o catalisador utilizado deve ser capaz de reduzir seletivamente a energia do estado de transição da reação para apenas um dos isômeros (k_R ou k_S), favorecendo, assim, a formação desse produto (Figura 4) (WALSH; KOZLOWSKI, 2009).

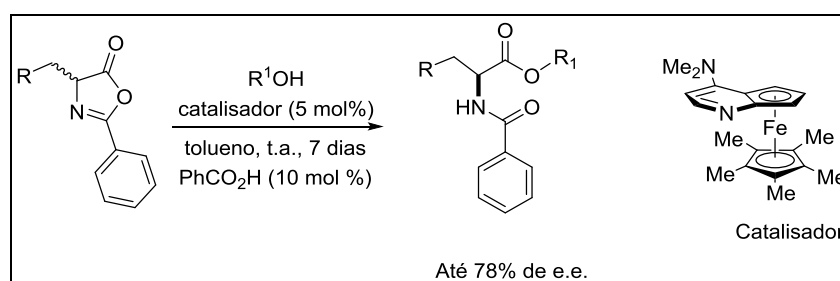
Figura 4. RCD de azalactonas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Um dos primeiros exemplos desse tipo de transformação envolvendo azalactonas foi descrito pelo grupo de Gregory Fu (LIANG; RUBLE; FU, 1998). Nesse estudo foi empregado 5,0 mol % de um catalisador planar quiral derivado da 4-dimetilaminopiridina (DMAP) na alcoólise de azalactonas (Esquema 6). Apesar dos produtos de abertura do anel azalactônico terem sido isolados em ótimos rendimentos (até 98%), observou-se apenas um baixo a moderado excesso enantiomérico (e.e. entre 44 e 78%).

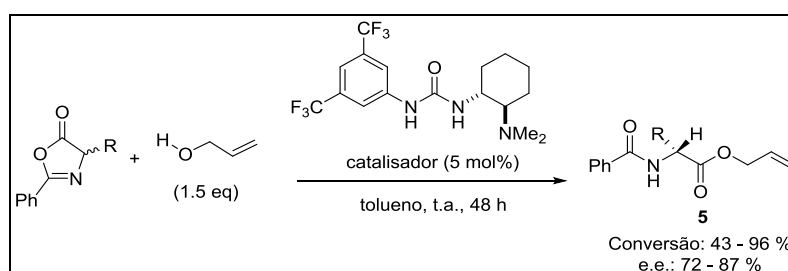
Esquema 6. RCD de azalactonas empregando um derivado da DMAP como organocatalisador.



Fonte: Adaptado de LIANG; RUBLE; FU, 1998.

Berkessel e colaboradores recentemente descreveram a RCD de azalactonas por alcóólise (Esquema 7). Os produtos decorrentes da abertura do heterociclo foram encontrados com bom controle da estereosseletividade utilizando o álcool alílico como nucleófilo e 5 mol % de um catalisador bifuncional derivado da uréia (BERKESSEL *et al.*, 2005).

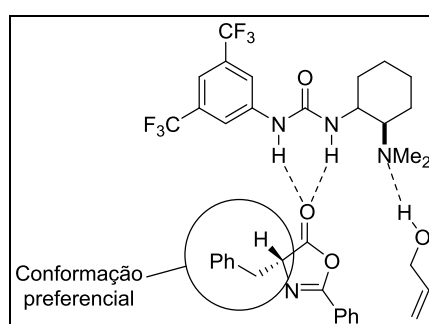
Esquema 7. RCD de azalactonas utilizando um catalisador bifuncional derivado da uréia.



Fonte: Adaptado de BERKESSEL *et al.*, 2005.

Através de estudos envolvendo espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), os autores concluíram que o catalisador ativa a azalactona através de uma ligação de hidrogênio do tipo bifurcada entre a porção uréia e a carbonila da oxazolona. Sugeriu-se ainda uma segunda interação entre o grupo amino do catalisador e o hidrogênio do álcool (Figura 5). Vale ressaltar também que uma boa estereoseletividade (até 91%) também foi obtida ao se utilizar um catalisador derivado da tiouréia.

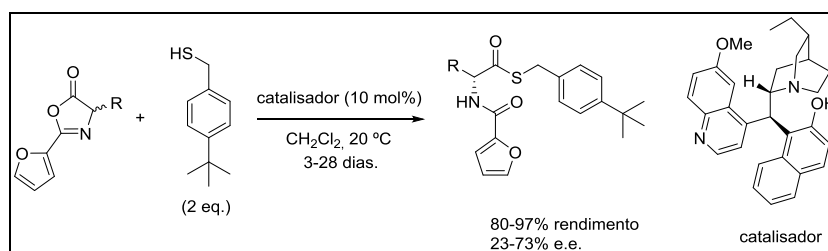
Figura 5. Mecanismo de ativação proposto para a reação entre um catalisador bifuncional derivado da uréia, azalactonas e o álcool alílico.



Fonte: Adaptado de BERKESSEL *et al.*, 2005.

Em 2012, Rodríguez-Docampo e colaboradores reportaram um protocolo para a RCD de azalactonas por tiólise (RODRÍGUEZ-DOCAMPO *et al.*, 2012). Utilizando 10 mol % de um catalisador derivado do alcaloide cinchona, foi possível isolar os produtos de abertura do anel azalactônico em bons rendimentos, mas apenas com baixa a moderada enantiosseletividade (Esquema 8).

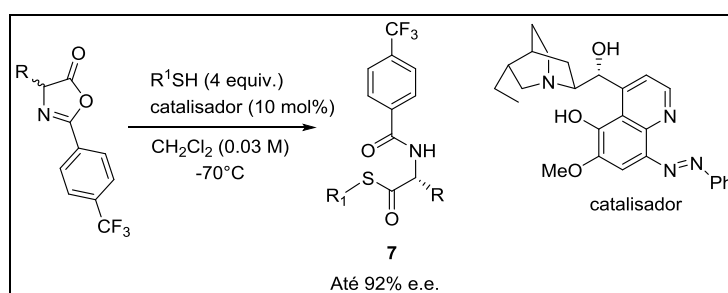
Esquema 8. RCD de azalactonas por tiólise.



Fonte: Adaptado de RODRÍGUEZ-DOCAMPO *et al.*, 2012.

Recentemente, o mesmo grupo reportou o uso de outro catalisador baseado na cinchona para a tiólise assimétrica de azalactonas (PALACIO; CONNON, 2013). Esse trabalho resolveu os problemas da baixa enantiosseletividade anteriormente encontrada, isolando os tioésteres com até 92% de e.e. (Esquema 9). Apesar disso, os rendimentos obtidos foram de baixos a moderados (24 – 60 %), devido à desativação do catalisador.

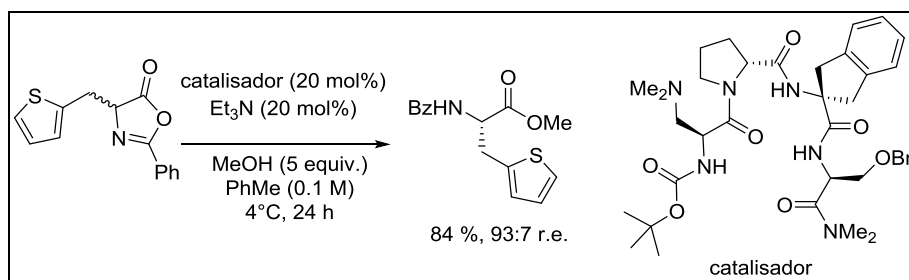
Esquema 9. RCD de azalactonas por tiólise.



Fonte: Adaptado de PALACIO; CONNON, 2013.

Miller e Metrano descreveram a RCD de azalactonas utilizando um peptídeo como organocatalisador na presença de metanol (Esquema 10). Nas condições otimizadas de reação foi possível o uso de diversas oxazolonas, levando ao éster metílico de α -aminoácidos com alto controle da enantiosseletividade (razão enantiomérica de até 97:3). A estereosseletividade observada aparentemente decorre do fato de o catalisador facilitar o ataque do metanol ao isômero (S) da azalactona, além de ser responsável pela estabilização de cargas formadas ao longo da reação (METRANO; MILLER, 2014).

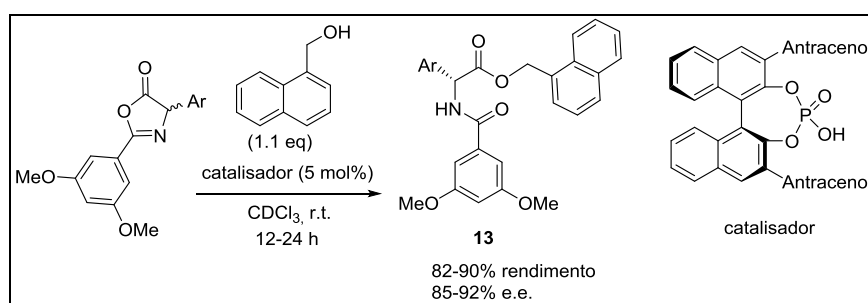
Esquema 10. Uso de um peptídeo como organocatalisador na metanólise assimétrica de azalactonas.



Fonte: Adaptado de METRANO; MILLER, 2014.

O grupo de pesquisa de Birman possui diversos trabalhos envolvendo a RCD de oxazolonas (LIU *et al.*, 2012; YANG; LU; BIRMAN, 2010). Em 2011, esse grupo descreveu o uso de um ácido de Brønsted, um ácido fosfórico quiral derivado do BINOL, como organocatalisador nesse tipo de transformação (LU; BIRMAN, 2011). Nesse trabalho, foi possível o uso de diversos alcoóis como nucleófilos, sendo observada a melhor enantiosseletividade (até 92 % e.e.) ao se utilizar o 1-Naftil-CH₂OH (Esquema 11).

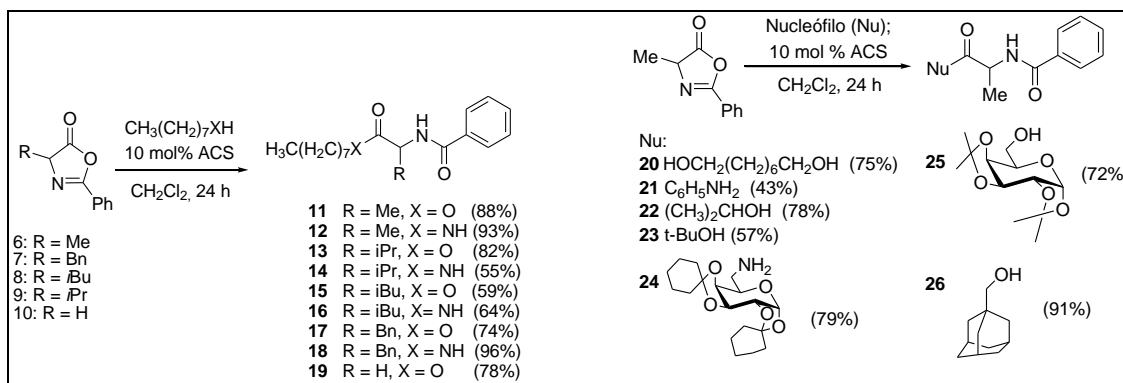
Esquema 11. RCD de azalactonas catalisada por um ácido fosfórico quiral derivado do BINOL.



Fonte: Adaptado de LU; BIRMAN, 2011.

Um trabalho recente de nosso grupo de pesquisa relatou a abertura de azalactonas por álcoois e aminas empregando 10 mol % do organocatalisador (+/-)-ácido canforsulfônico, resultando nos compostos de abertura do anel azalactônico em bons rendimentos (PEREIRA *et al.*, 2014). O escopo utilizado nesse trabalho (Esquema 12) incluiu uma grande variedade de nucleófilos, sendo o primeiro relato de utilização de álcoois diversos, de primários a terciário, e diferentes aminas neste tipo de reação.

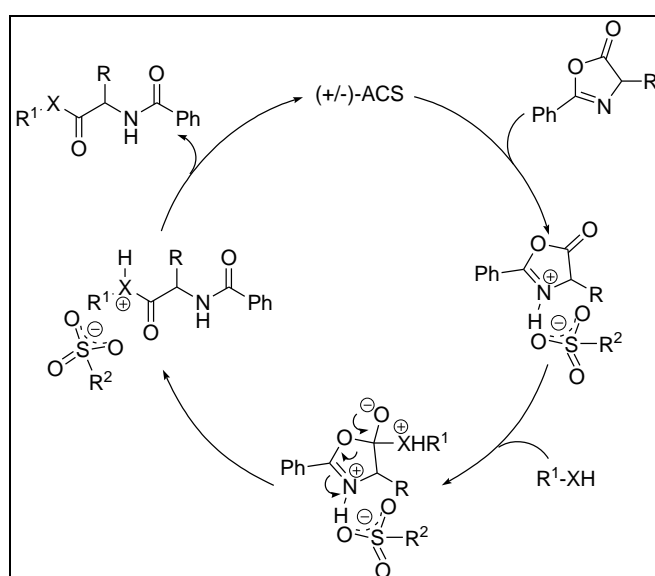
Esquema 12. Abertura de azalactonas por alcoóis e amins.



Fonte: PEREIRA *et al.*, 2014.

Pereira e colaboradores (2014) investigaram ainda, utilizando espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear com marcação isotópica como ferramentas, o ciclo catalítico dessas reações (Figura 6). O mecanismo proposto ocorre pela ativação da azalactona pelo (+/-)-ACS, interação essa que culmina na diminuição da energia do sistema como um todo, seguida pelo ataque do nucleófilo no átomo de carbono carbonílico, com posterior da abertura do anel azalactônico e restituição do catalisador.

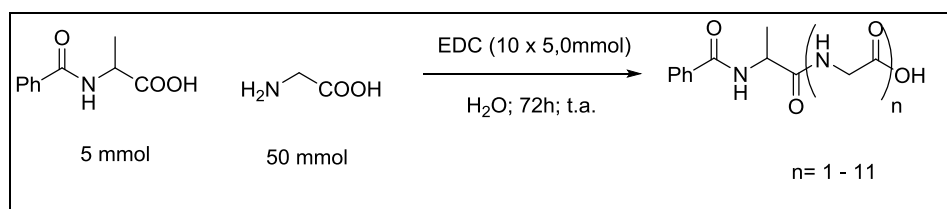
Figura 6. Ciclo catalítico proposto para a reação entre azalactonas, nucleófilos e (+/-)-ACS.



Fonte: PEREIRA *et al.*, 2014.

O uso de azalactonas como intermediários na síntese de peptídeos foi recentemente descrita (DANGER *et al.*, 2013). Nesse trabalho, reagiu-se 5,0 mmol de *N*-benzoil alanina (Bz-Ala-OH), 50,0 mmol de glicina (Gli-OH) e 10 porções (5,0 mmol cada) de EDC (cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) ao longo de três dias, em meio aquoso. Os compostos formados foram isolados por cromatografia de troca iônica e analisados por IES/EM e MALDI/EM. Foram isolados peptídeos do tipo Bz-Ala-(Gli)_n-OH, sendo os produtos isolados constituídos de 1 a 11 resíduos de glicina (Esquema 13).

Esquema 13. Formação de peptídeos Bz-Ala-(Gli)_n-OH mediada por EDC.



Fonte: Adaptado de DANGER *et al.*, 2013.

Apesar de não ser abordada pelos autores, é possível que a abertura das azalactonas formadas seja favorecida devido à catálise pelo derivado de uréia (1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etiluréia), formado como subproduto durante a ciclização intermolecular mediada pelo EDC (PURIPAT *et al.*, 2015). Uma deficiência nesse estudo consiste no baixo grau médio de polimerização obtido, com uma média de incorporação de três resíduos de glicina. Além disso, não foram apresentados os rendimentos encontrados para os compostos isolados e observa-se a necessidade de uma caracterização mais completa dos peptídeos por ressonância magnética nuclear.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- O objetivo deste trabalho é desenvolver uma metodologia organocatalítica, utilizando o (+/-)-ácido canforsulfônico, um ácido de Brønsted, em reações de abertura de azalactonas por aminoácidos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar os materiais de partida com alto grau de pureza e em rendimentos satisfatórios.
- Otimizar as condições de reação, de modo a permitir a formação dos produtos desejados em rendimentos satisfatórios.
- Desenvolver uma metodologia simples e adequada para a purificação dos dipeptídeos obtidos.
- Investigar possíveis aplicações sintéticas dos produtos sintetizados.
- Desenvolver um protocolo para a síntese e abertura de azalactonas, de modo a evitar a epimerização do centro quiral presente no carbono alfa à carbonila.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. REAÇÃO ENTRE AZALACTONAS E AMINOÁCIDOS: INVESTIGAÇÃO INICIAL

Os estudos tiveram início através da reação entre a azalactona derivada da alanina (**2a**) e o aminoácido *D,L*-alanina. Inicialmente, optou-se pelo emprego de 10 mol % do catalisador (+/-)-ácido canforsulfônico, pelo uso de diclorometano anidro como solvente e pela realização da reação a temperatura ambiente, uma vez que essa condição reacional havia sido previamente utilizada com sucesso em um trabalho envolvendo a abertura do anel azalactônico por álcoois e algumas aminas (PEREIRA *et al.*, 2014). Foi considerada a possibilidade de substituição do diclorometano por um solvente no qual os aminoácidos possuíssem maior solubilidade (como água, metanol e etanol); contudo, devido ao risco de desativação dos grupamentos amina empregados como nucleófilos (por exemplo através de ligações de hidrogênio com solventes próticos) e ao fato destes solventes possuem moderada nucleoflicidade, havendo risco de competição com os aminoácidos na reação de abertura das azalactonas, o uso desses foi descartado. Assim, a única modificação realizada nesse protocolo foi o uso de agitação, como uma forma de atenuar a baixa solubilidade da maioria dos aminoácidos em diclorometano. Para a nossa satisfação, o produto desejado (**3j**) foi isolado em rendimento quantitativo. Vale ressaltar ainda que não houve reação na ausência do catalisador ACS.

O excelente rendimento observado nessa condição reacional nos levou então a investigar se seria possível o uso de uma menor quantidade do catalisador na formação do produto **3j**. A reação foi então repetida empregando-se 2 mol %, 3 mol %, 4 mol % e 5 mol % de catalisador (Tabela 1).

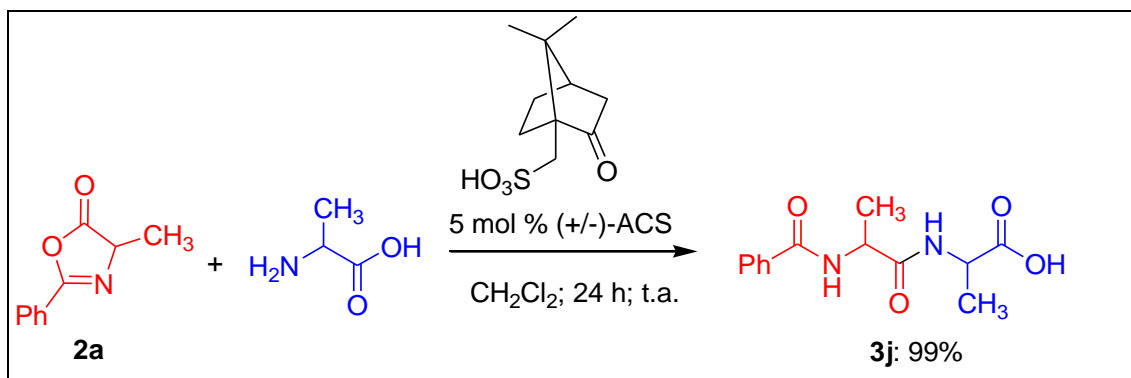
Tabela 1. Otimização da quantidade de catalisador (ACS). As reações foram realizadas empregando-se diclorometano como solvente e temperatura ambiente por 24 horas.

| Quantidade de catalisador | Rendimento (%) |
|---------------------------|----------------|
| Sem catalisador | ---- |
| 2 mol % | 44% |
| 3 mol % | 88% |
| 4 mol % | 94% |
| 5 mol % | 99% |
| 10 mol % | Quantitativo |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Após a realização das reações para otimização da quantidade de catalisador, foram definidas como condições ideais para a reação o uso de 5 mol % de ACS, diclorometano como solvente, uso de agitação e temperatura ambiente, por 24 horas (Esquema 14).

Esquema 14. Reação entre a azalactona **2a** e D,L-alanina catalisada por ACS.

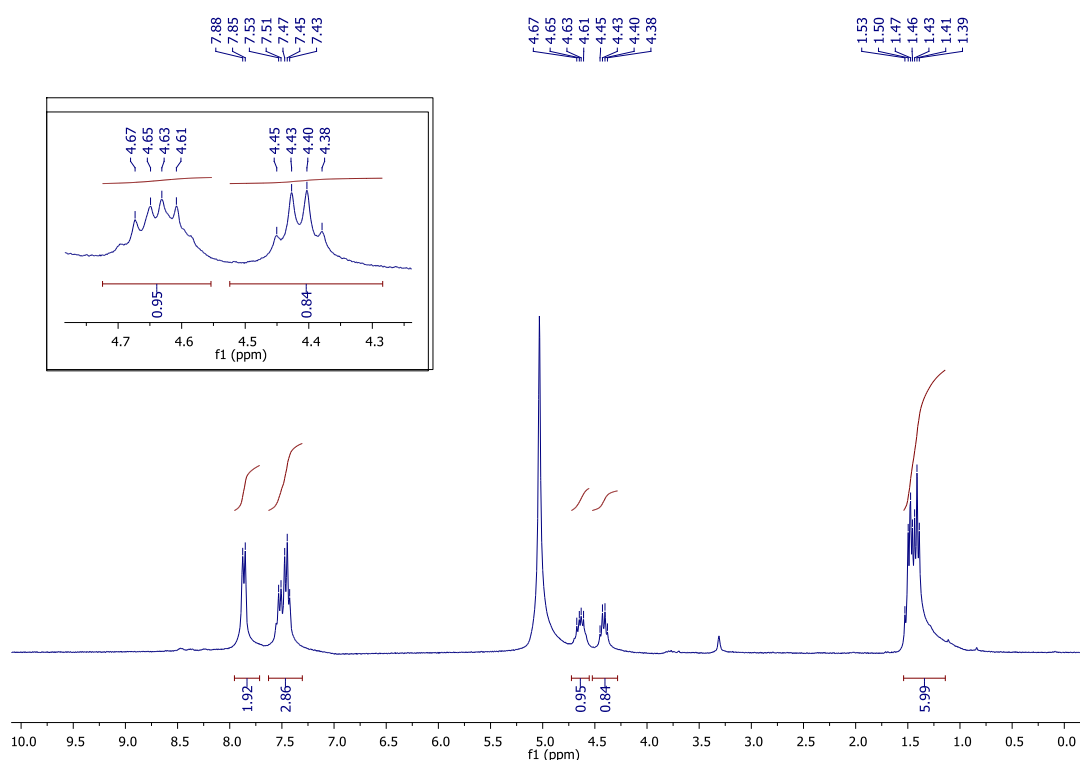


Fonte: Elaborado pelo autor.

A caracterização do produto de abertura da azalactona foi realizada pela análise de espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , de infravermelho (IV) e por espectrometria de massas em alta resolução (EMAR).

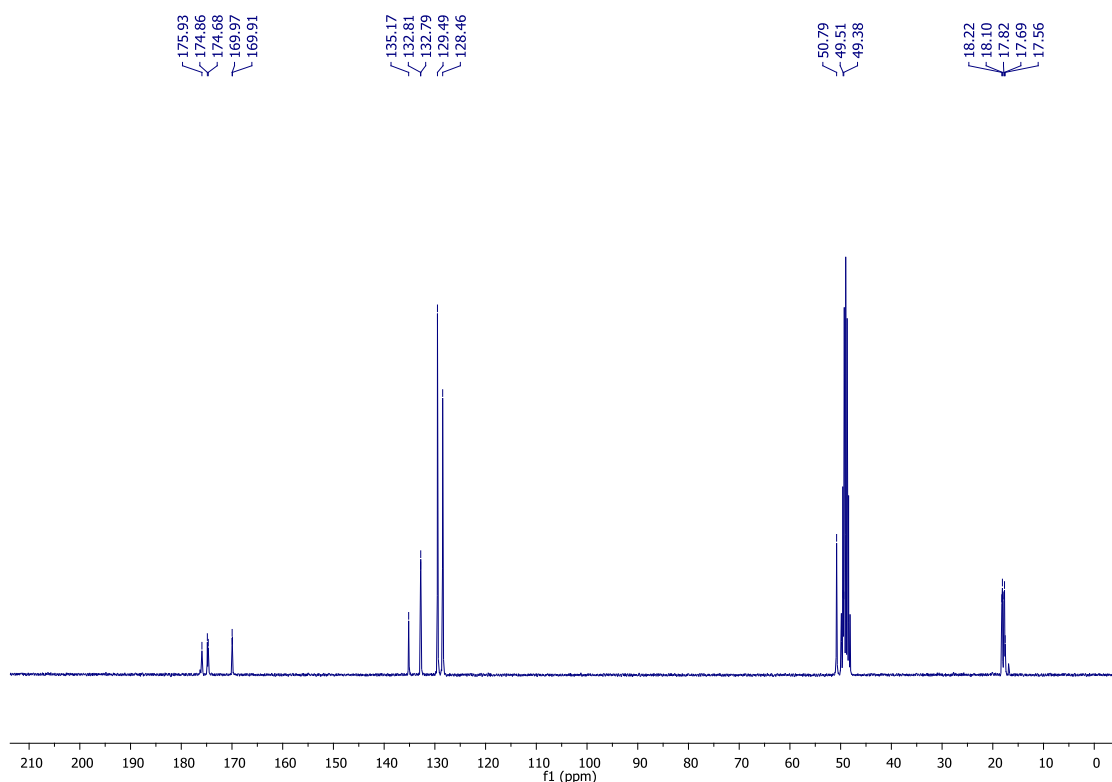
No espectro de RMN de ^1H (Figura 7), foi possível observar os sinais característicos de hidrogênios aromáticos, um duplete em δ 7,86 (2H, $J=7,5$ Hz) e um multiplete em δ 7,53–7,43 ppm (3H). Observou-se ainda um multiplete em δ 4,67–4,61 ppm (1H) referente ao hidrogênio metínico da ligação C-H oriunda da azalactona da alanina e um quarteto em δ 4,41 ppm (1H, $J=7,2$ Hz) referente ao hidrogênio metínico da ligação C-H da D,L-alanina. Foi ainda observado um multiplete em δ 1,53 – 1,39 ppm (6H) referente aos hidrogênios metílicos da azalactona e da D,L-alanina. Não foram observados os hidrogênios das amidas e nem o hidrogênio de ácido carboxílico, uma vez que foi utilizado CD_3OD como solvente, podendo haver a troca de hidrogênios ácidos por deutério e assim a ausência destes sinais no espectro de RMN de ^1H . Vale ainda ressaltar que na reação de preparação desse composto (**3j**) é formada como produto uma mistura de diastereoisômeros, uma vez que os produtos de partida (azalactona e aminoácido) não eram enantiomericamente puros.

Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do composto **3j** (300 MHz, CD_3OD).



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8) foi possível observar o aparecimento de sinais em δ 175,9, δ 174,9; δ 174,7; δ 170,0; δ 169,9 ppm referentes as carbonilas de ácido carboxílico e amida (os sinais do espectro de ^{13}C encontram-se duplicados devido ao fato de **3j** ser uma mistura de diastereoisômeros). Foram observados ainda sinais em δ 135,2, δ 132,8, δ 129,5 e δ 128,5 ppm referentes aos carbonos do anel aromático. Finalmente, observou-se sinais em δ 50,8, δ 49,5 e δ 49,4 ppm referentes aos carbono metínicos e sinais em δ 18,2, δ 18,1; δ 17,8; δ 17,7 e δ 17,6 ppm referentes aos carbonos metílicos.

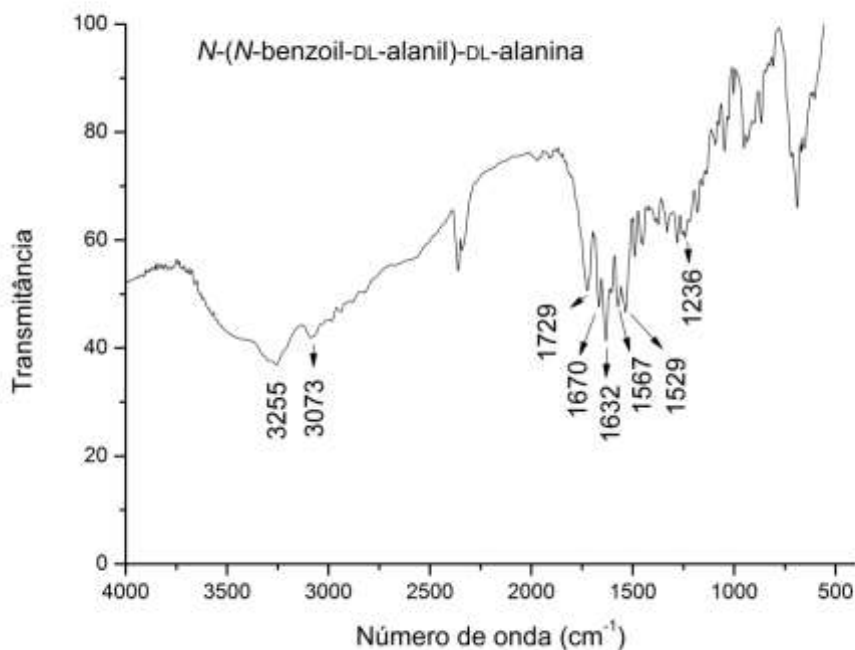
Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3j** (75 MHz, CD_3OD).



No espectro no infravermelho (IV), como mostra a Figura 9, verificou-se o aparecimento de banda de absorção em 3255 cm^{-1} referente ao estiramento N-H e de uma banda de absorção em 3073 cm^{-1} correspondente ao estiramento C-H de aromáticos. Observou-se ainda bandas de absorção em 1729 , 1670 e 1632 cm^{-1} referentes aos estiramentos característicos do grupo C=O de ácido carboxílico e das

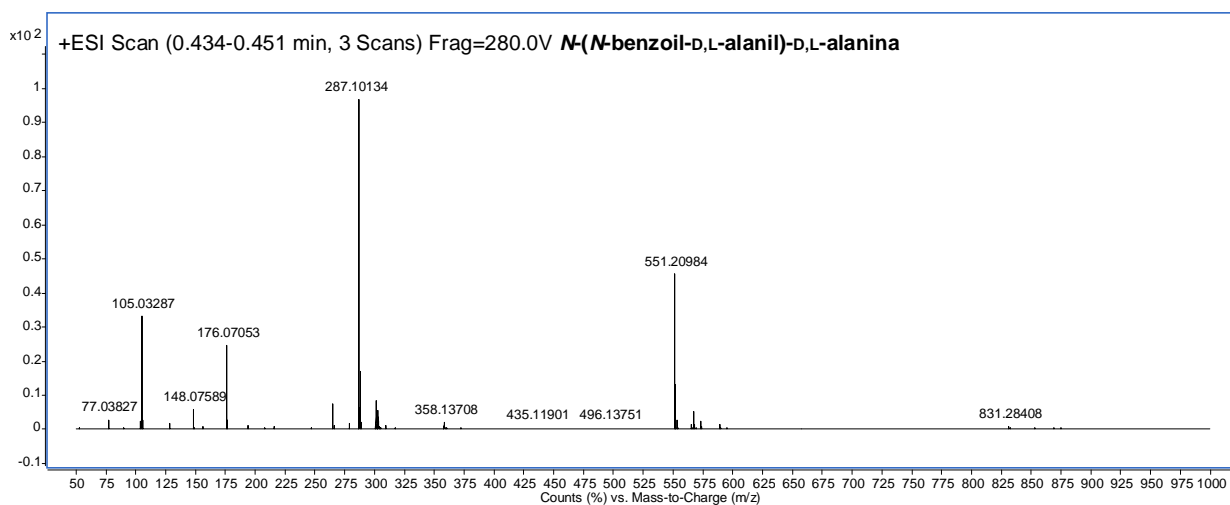
amidas, respectivamente, além de uma banda de absorção em 1236 cm^{-1} referente ao estiramento C-O.

Figura 9. Espectro no IV do composto **3j**.



No espectro de massas do composto **3j** (Figura 10) observa-se uma boa correlação entre a massa molar calculada e o valor obtido. Valor calculado: $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 287,10078, encontrado m/z 287,10134.

Figura 10. Espectro de massas de alta resolução do composto **3j**.



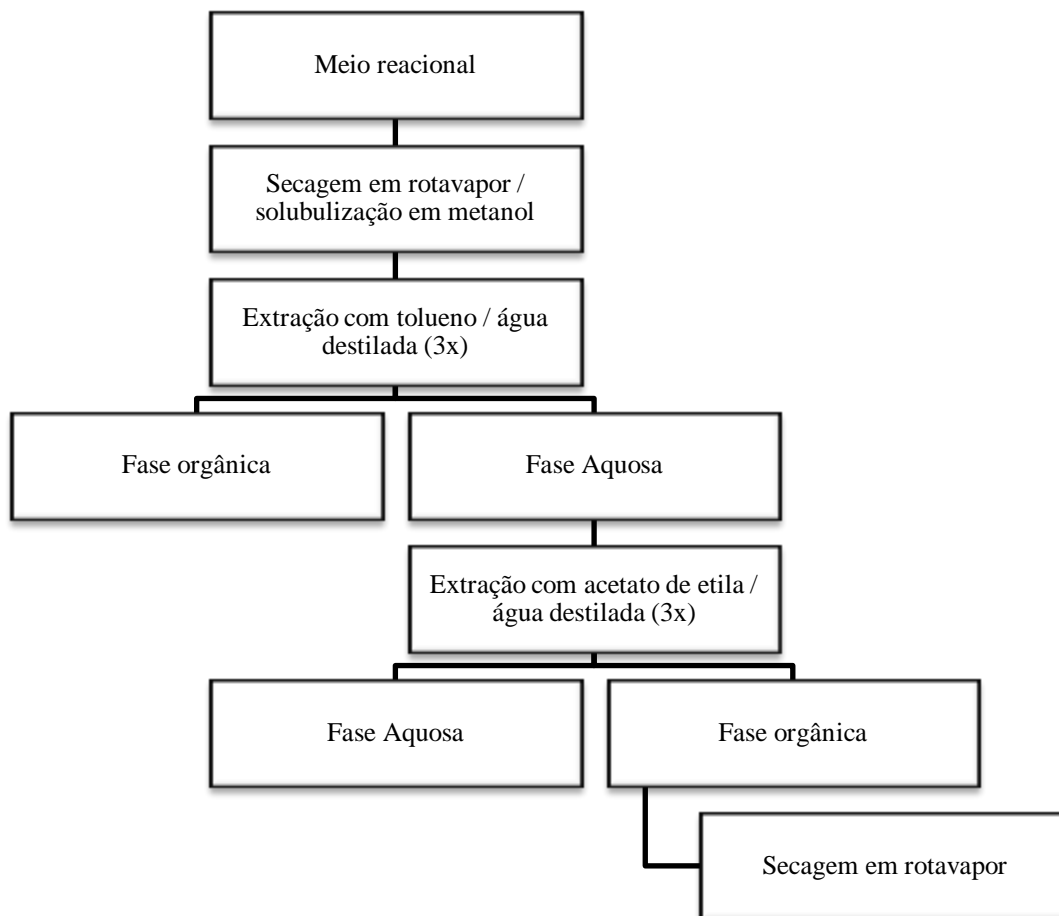
3.2. DESENVOLVIMENTO DE UM PROTOCOLO PARA PURIFICAÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS

Na preparação do composto **3j**, foram encontradas dificuldades na sua purificação (fato que se repetiu também para os demais dipeptídeos sintetizados). Esse problema deveu-se, principalmente, à elevada polaridade destes compostos, decorrente da presença de dois grupos amida e um grupo ácido carboxílico, o que tornou inviável a purificação por cromatografia em coluna e por cromatografia preparativa empregando-se sílica de fase normal (devido a grande interação dos compostos com a sílica de fase normal através de ligações de hidrogênio).

Assim, foram testadas metodologias alternativas para o isolamento desses produtos. Mesmo empregando-se diferentes misturas de solventes, não houve sucesso nas tentativas de recristalização dos produtos.

Nesse momento, baseado nos sinais das impurezas presentes nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do meio reacional bruto, foram identificados 4 possíveis contaminantes do produto final desejado: resquícios de azalactona, traços de aminoácido, catalisador (ACS) e aminoácido benzoilado (possivelmente oriundos da abertura da azalactona por água, metanol ou CD_3OD). A partir do conhecimento das possíveis impurezas, foi feita então a tentativa de purificação dos compostos por uma metodologia racionalizada de múltiplas extrações (Esquema 15).

Esquema 15. Metodologia de purificação dos dipeptídeos sintetizados.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Inicialmente, o diclorometano presente na reação foi evaporado em rotavapor sob pressão reduzida; o sólido obtido foi então solubilizado no mínimo possível de metanol e transferido para um funil de separação. Ao funil foram adicionados água destilada e tolueno, realizando-se a separação das fases orgânica e aquosa; a fase aquosa foi extraída por mais duas vezes com tolueno. Nessa etapa houve a retirada de resquícios de azalactona para a fase orgânica; a troca do tolueno por solventes mais apolares, como hexano, resultou na presença de azalactona apenas na fase aquosa; por outro lado, o uso de diclorometano (mais polar que o tolueno) resultou na presença de azalactona em ambas as fases.

Em seguida, a fase aquosa obtida após as extrações com tolueno foi extraída por três vezes com acetato de etila. Essa etapa objetivou a separação dos produtos das demais impurezas, uma vez que se observou que o ACS, os traços de aminoácidos e destes em sua forma *N*-benzoilada apresentam afinidade maior pela fase aquosa que pelo acetato de etila, enquanto que os dipeptídeos possuem considerável afinidade pela fase orgânica utilizada. Ao fim desse processo, secou-se a fase orgânica, obtendo-se apenas o produto final desejado.

3.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS AZALACTÔNICOS

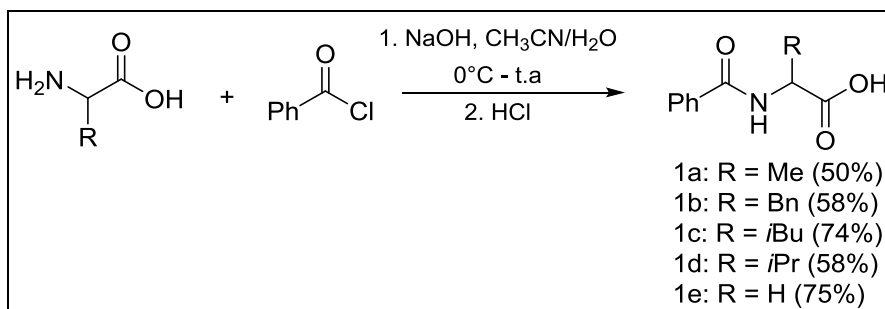
O resultado promissor obtido na síntese do composto **3j** nos motivou a realizar testes também com novos aminoácidos e diferentes azalactonas. Assim, neste momento, fez-se necessária a preparação de novos materiais de partida.

As azalactonas foram obtidas através de duas etapas. A primeira consistiu na acilação de aminoácidos com cloreto de benzoíla em meio alcalino (MELHADO *et al.*, 2011). Os aminoácidos utilizados estão na forma de racemato, todos eles disponíveis comercialmente. Em uma etapa posterior, uma ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico foi realizada objetivando a obtenção das azalactonas.

3.4. BENZOILAÇÃO DE AMINOÁCIDOS: PRECURSORES AZALACTÔNICOS

A metodologia empregada na preparação dos aminoácidos benzoilados consistiu na adição lenta de cloreto de benzoíla a uma solução alcalina (4 equivalentes de hidróxido de sódio) contendo os respectivos aminoácidos em uma mistura de acetonitrila/água. A adição de cloreto de benzoíla se deu em banho de gelo (MELHADO *et al.*, 2011). Após a neutralização com HCl e recristalização do sólido obtido empregando-se uma mistura de etanol/água, os aminoácidos benzoilados foram obtidos em rendimentos de moderados a bons (50 – 75%) (Esquema 16).

Esquema 16. Síntese dos aminoácidos benzoilados.



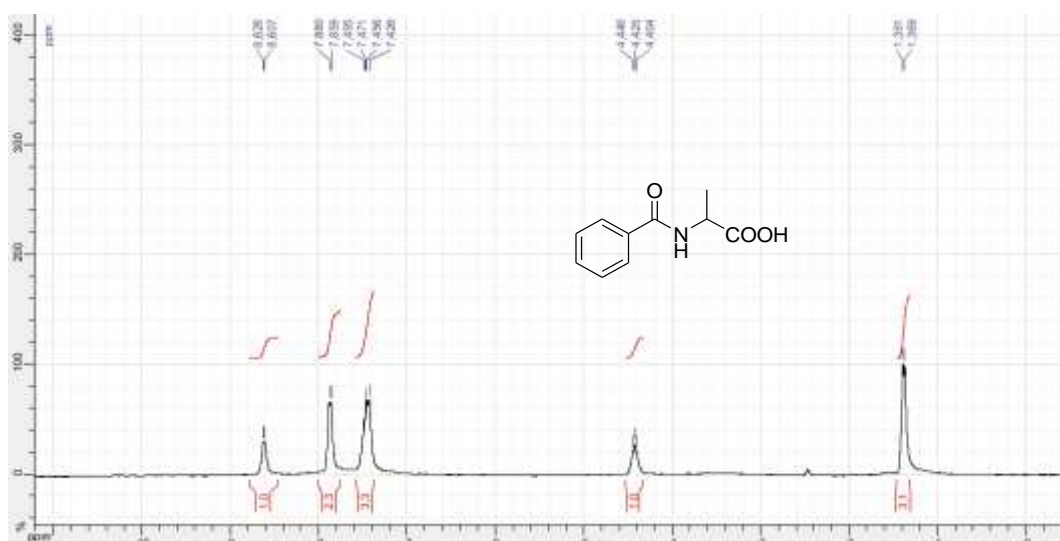
Fonte: Elaborado pelo autor.

A caracterização das amidas formadas foi realizada através da análise de seus espectros de RMN de ¹H, de ¹³C e no infravermelho (IV).

Devido à semelhança estrutural entre alguns dos compostos, em cada etapa será abordada apenas a caracterização de um derivado. A título de exemplificação, será discutida a caracterização do aminoácido benzoilado **1a**.

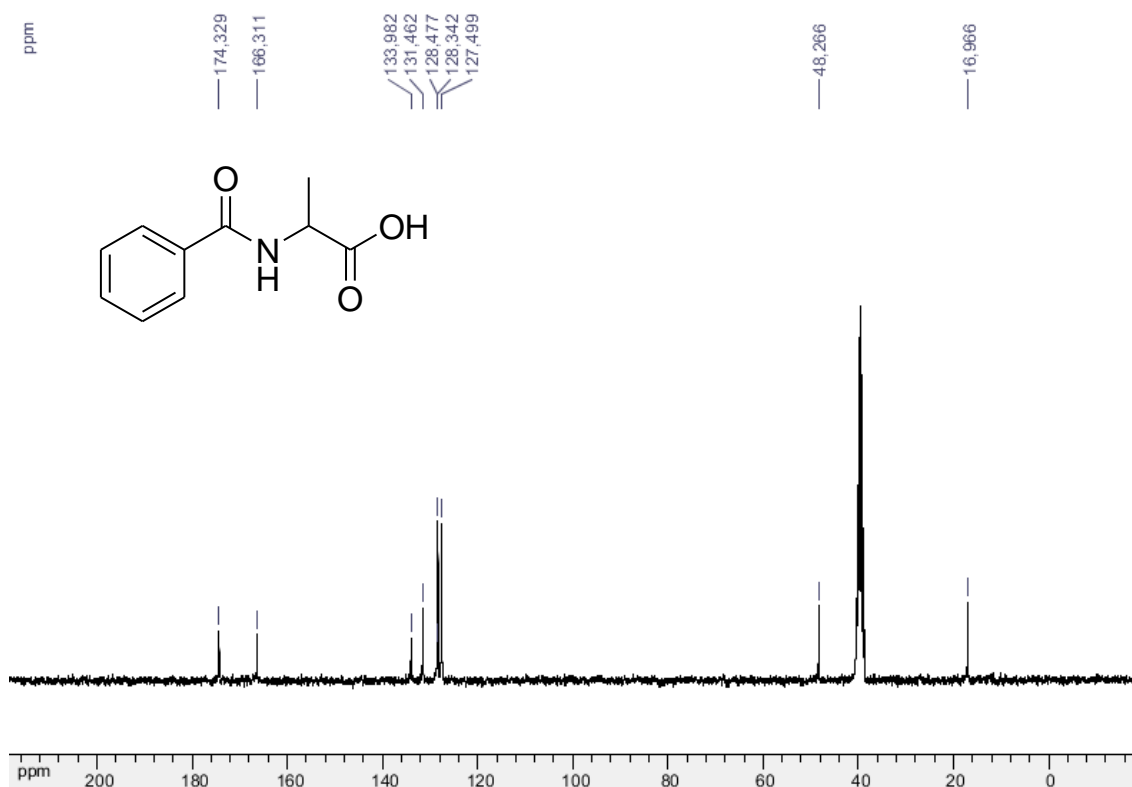
No espectro de RMN de ¹H (Figura 11) é possível observar sinais na região de hidrogênios aromáticos, entre 7,88 e 7,43 ppm (5H); há também a presença de um duplete centrado em 8,61 ppm (1H, *J*=5,7 Hz), referente ao hidrogênio de N-H. Observou-se ainda um sinal em 4,42 ppm (1H, *J*=6,3 Hz) referente ao hidrogênio C-H e de um duplete centrado em 1,38 ppm (3H, *J*=6,6 Hz) referente aos hidrogênios metílicos.

Figura 11. Espectro de RMN de ¹H do composto **1a** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

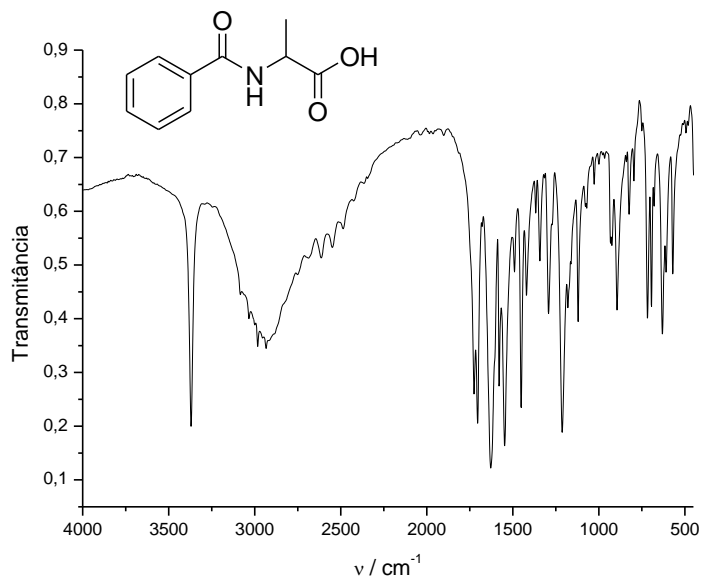


Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 12) é possível observar a existência de sinais referentes às carbonilas de ácido e amida em 174,3 e 166,3 ppm, respectivamente. Há ainda sinais na região de aromáticos entre 133,9 a 127,5 ppm. Finalmente, em 48,3 ppm tem-se um sinal referente ao carbono metínico e em 16,9 ppm um sinal referente ao carbono metílico.

Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1a** (DMSO- d_6 , 75 MHz).



No espectro na região do infravermelho (IV) (Figura 13), verificou-se a existência de uma banda de absorção em 3357 cm^{-1} referente ao estiramento N-H; uma banda de absorção em 2906 cm^{-1} referente ao estiramento O-H, característico de hidroxila de ácidos carboxílicos, além de bandas de absorção em 1733 cm^{-1} e 1628 cm^{-1} referentes, respectivamente, aos estiramentos dos grupos C=O do ácido e de amida.

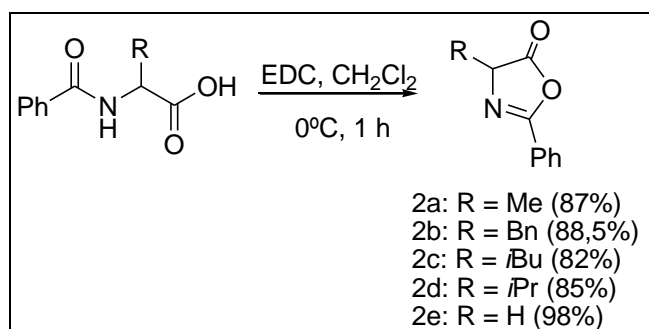
Figura 13. Espectro no IV do composto **1a**.

3.5. CICLIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PREPARO DAS AZALACTONAS

De posse dos aminoácidos benzoilados com grau de pureza adequado e devidamente caracterizados, foi realizada então uma reação de ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico, cloridrato de EDC [cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida] para o preparo das azalactonas (MELHADO *et al.*, 2011). Após as reações, as azalactonas foram purificadas através de sucessivas extrações da fase orgânica com água gelada e posterior evaporação do diclorometano. Após esse processo, os produtos **2a-2e** foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 17).

É importante ressaltar que se empregando essa metodologia de síntese, os anéis azalactônicos foram preparados em apenas duas etapas a partir dos respectivos aminoácidos, sem a necessidade de purificação por cromatografia em coluna.

Esquema 17. Formação dos compostos azalactônicos.

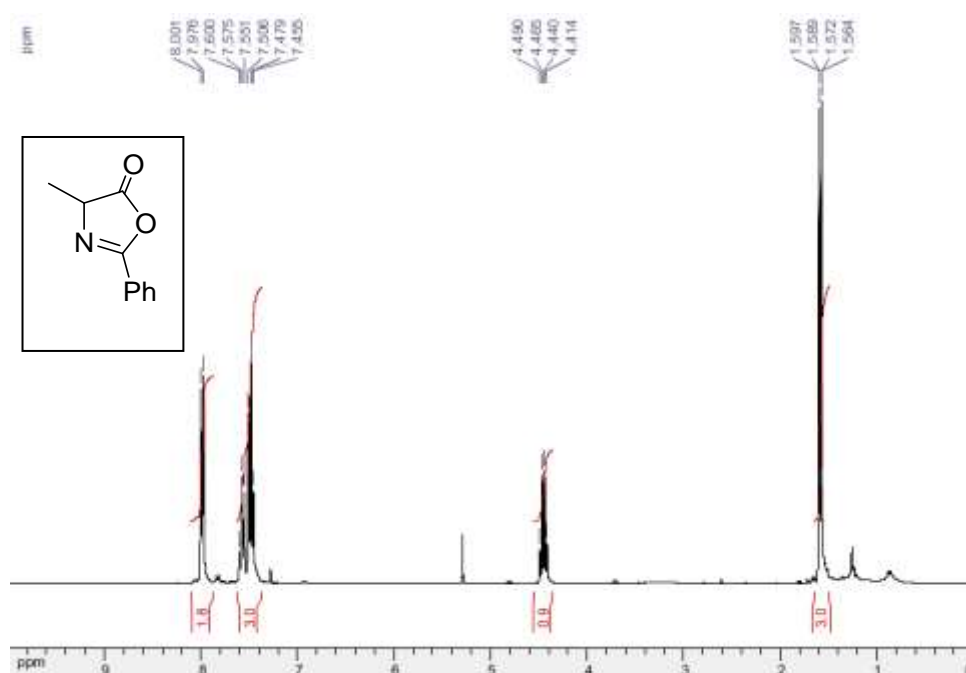


Fonte: Elaborado pelo autor.

A caracterização das azalactonas foi realizada através da análise de seus espectros no IV, de RMN de ^1H e de ^{13}C . Devido à semelhança estrutural entre os compostos, será discutida a título de exemplificação a caracterização da azalactona **2a**.

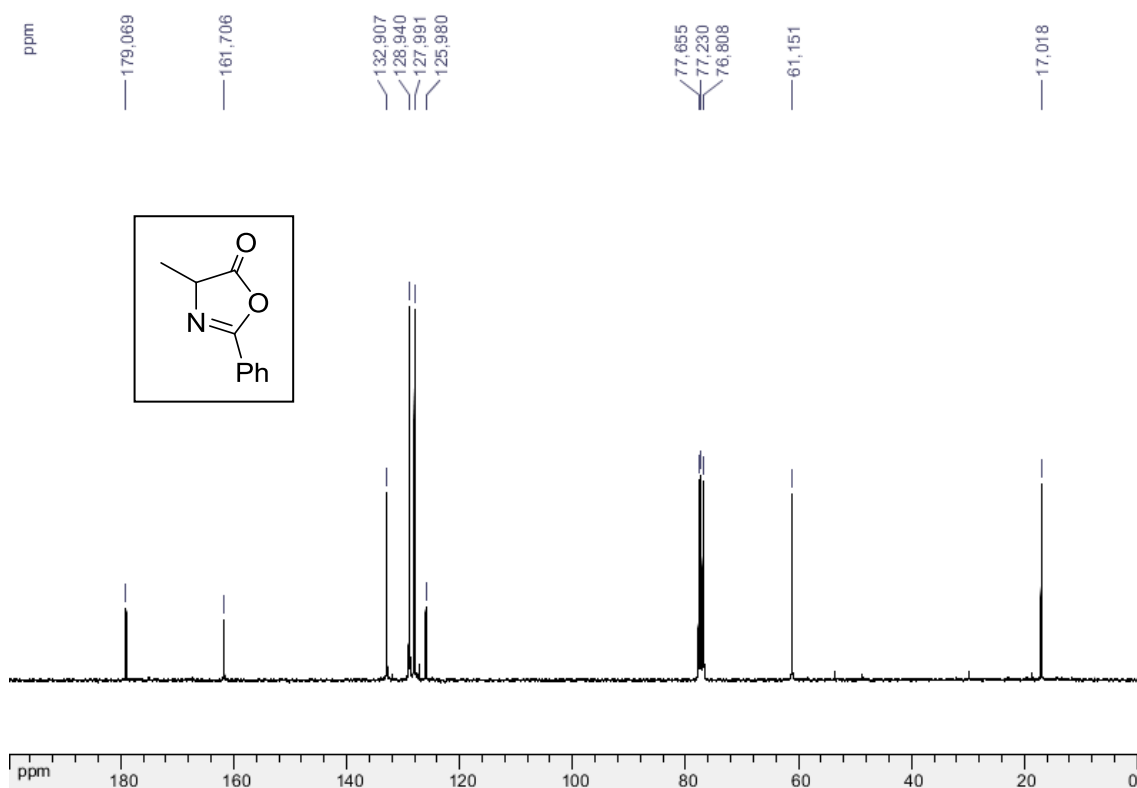
Na análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 14) uma evidência para a formação da azalactona pode ser atribuída à ausência do sinal referente ao hidrogênio do grupo N-H, presente no seu precursor. Observou-se ainda um quarteto em 4,45 ppm (1H, $J=7,8$ Hz) referente ao hidrogênio metínico e um duplete em δ 1,58 ppm (3H, $J=7,5$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos.

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do composto **2a** (CDCl_3 , 300 MHz).

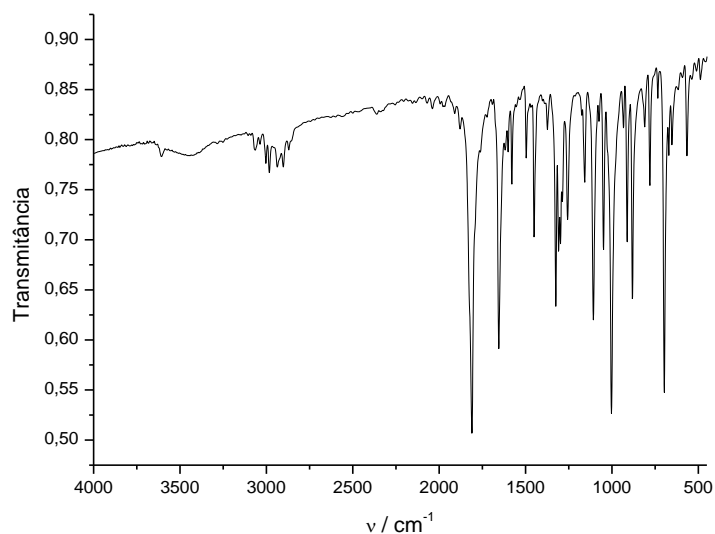


No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15), além dos demais sinais, observou-se um sinal em δ 179,0 ppm referente ao carbono carbonílico da lactona; um sinal em δ 161,7 ppm referente ao carbono C=N; em δ 61,1 ppm um sinal referente ao carbono de CH e em δ 16,9 ppm o sinal correspondente ao carbono de metila.

Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (CDCl_3 , 75 MHz).



No espectro na região do infravermelho (Figura 16), verificou-se, em comparação com o aminoácido benzilado, o desaparecimento da banda de absorção em 3357 cm^{-1} referente ao estiramento N-H da amida; observou-se ainda uma banda de absorção em 3064 e 2982 referentes à vibração C-H aromático e alifático, respectivamente; uma banda de absorção em 1810 cm^{-1} referente ao estiramento C=O característico de lactona e uma banda de absorção em 1654 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo C=N.

Figura 16. Espectro no IV do composto **2a**.

3.6. REAÇÃO DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO POR AMINOÁCIDOS: FORMAÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS.

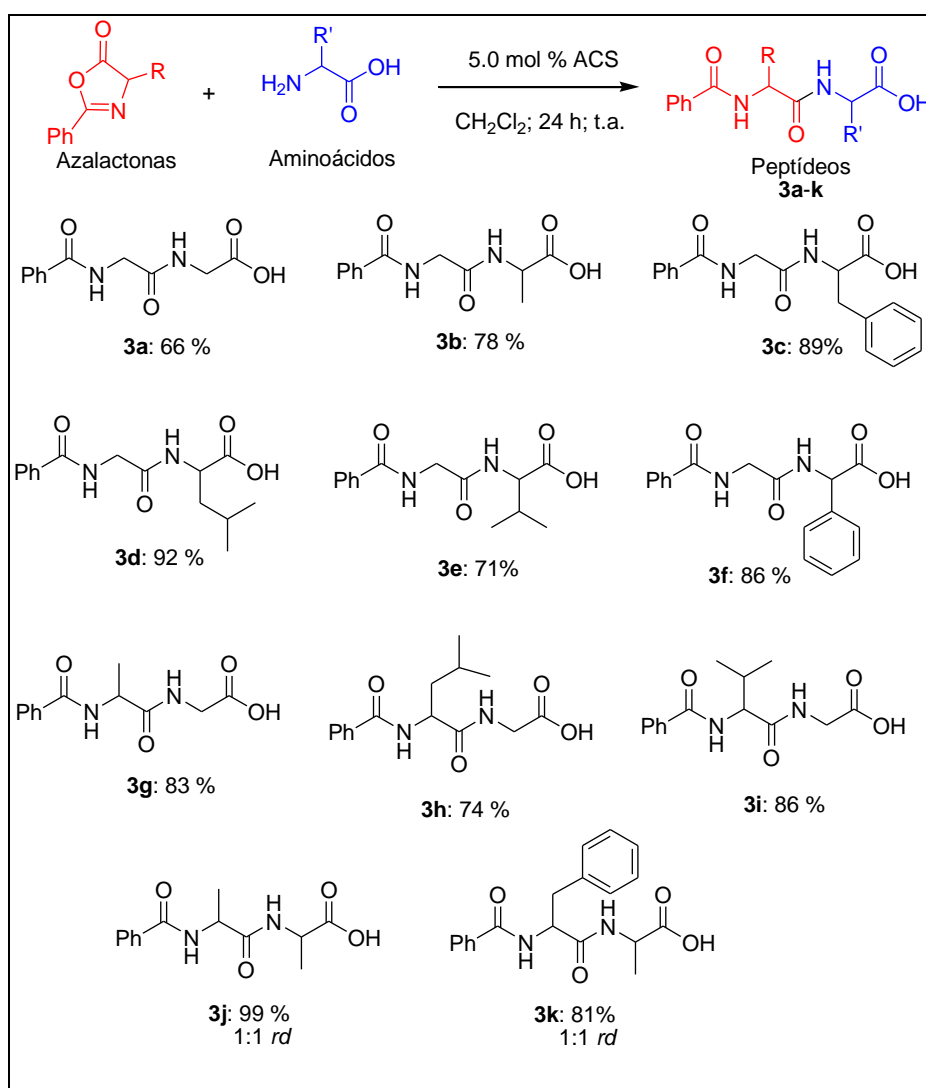
Após a síntese dos materiais de partida, seguiu-se então com a reação de condensação das azalactonas com diversos aminoácidos, na presença do catalisador (+/-)-ACS (Esquema 18).

Iniciou-se o escopo da metodologia utilizando as condições de reação otimizadas previamente definidas: 5 mol% de ACS, diclorometano como solvente e temperatura ambiente, com agitação.

Em um primeiro momento, avaliou-se o escopo da reação para diversas azalactonas. Conforme ilustrado no esquema 18, foram utilizadas desde azalactonas mais simples, como é o caso da azalactona derivada do aminoácido glicina (**2e**), até azalactonas impedidas do ponto de vista estéreo, por exemplo, azalactonas derivadas dos aminoácidos valina (**2d**) e leucina (**2c**). As condições reacionais possibilitaram o uso das diversas azalactonas empregadas, por exemplo, a reação envolvendo as azalactonas **2c** e **2d** conduziram aos respectivos produtos **3h** e **3i** em bons rendimentos (74 e 86%, respectivamente).

Diante do sucesso obtido com as diversas azalactonas, foi avaliado também o escopo com relação aos diferentes aminoácidos utilizados como nucleófilos (DE CASTRO; DOS SANTOS; AMARANTE, 2016). Diversos aminoácidos puderam ser adotados, desde menos complexos, como a glicina, até outros mais impedidos estericamente, como no caso da leucina. Por exemplo, ao se empregar a leucina como nucleófilo, o produto final **3d** foi obtido em alto rendimento (92%).

Esquema 18. Escopo dos dipeptídeos sintetizados.

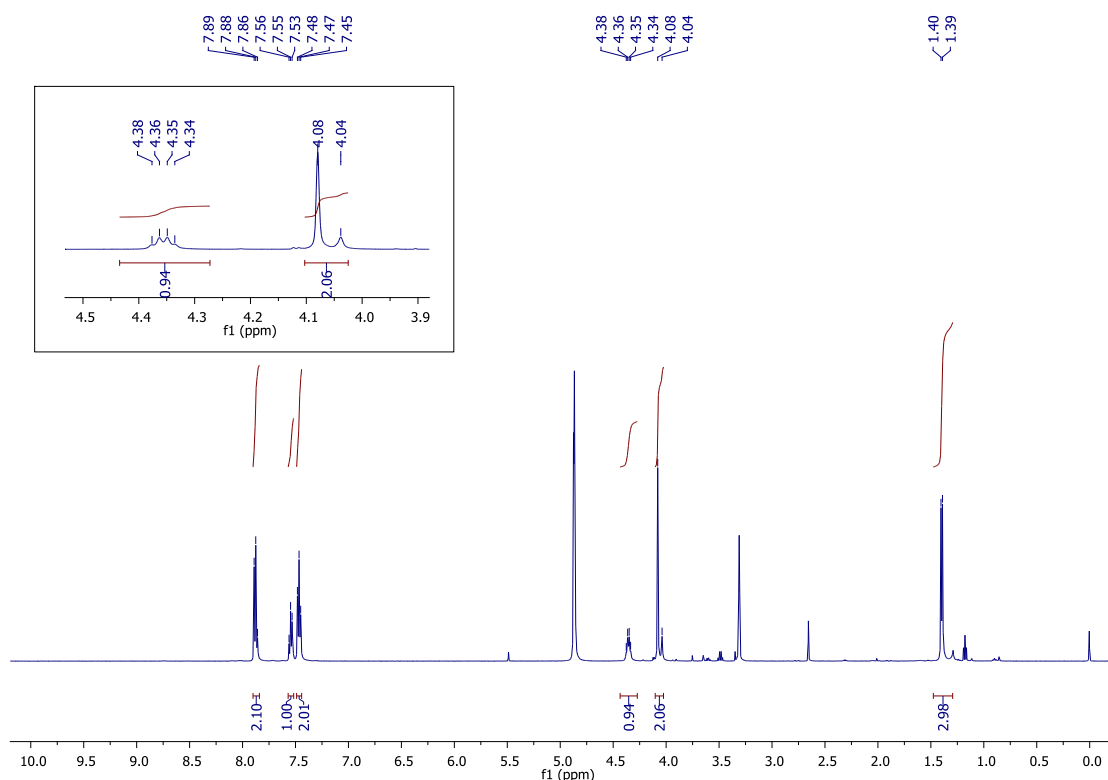


Fonte: Elaborado pelo autor.

Todos os produtos finais foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros na região do infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução. A título de exemplificação discutiremos apenas a caracterização do produto **3b**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 17) é possível observar os sinais característicos de hidrogênios aromáticos: um multipletto em δ 7,89-7,86 ppm (2H), um tripleto em δ 7,54 ppm (1H, $J=7,2$ Hz) e um tripleto em δ 7,46 ppm (2H, $J=7,6$ Hz). Observa-se também a presença de um quarteto em δ 4,36 ppm (1H, $J=6,8$ Hz) referente ao hidrogênio metínico, de um simpleto em δ 4,08 ppm (2H) correspondente aos hidrogênios metilênicos da glicina e de um dupletto centrado em δ 1,40 ppm (3H, $J=7,0$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos da alanina.

Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto **3b** (500 MHz, CD_3OD).



Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18) observa-se a presença de três sinais característicos em δ 177,8 ppm, δ 171,1 ppm e 170,5 ppm referentes, respectivamente, às carbonilas de ácido carboxílico e das amidas. Há ainda sinais em δ 135,1, δ 132,9, δ 129,6 e δ 128,5 ppm referentes aos carbonos aromáticos. Observa-se também sinais em δ 50,6, δ 44,0 e δ 18,4 ppm referentes, respectivamente, aos carbonos metínico, metilênico e metílico. A análise do espectro de DEPT135 (Figura 19) corrobora com os dados obtidos no espectro de ^{13}C , indicando a ausência de hidrogênios ligados às carbonilas e ao carbono não hydrogenado do anel aromático, a presença de apenas um carbono metilênico (o oriundo da glicina) e os demais carbonos ligados a um ou três átomos de hidrogênio, como esperado para os carbonos aromáticos, metínico e metílico.

Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** (125 MHz, CD_3OD).

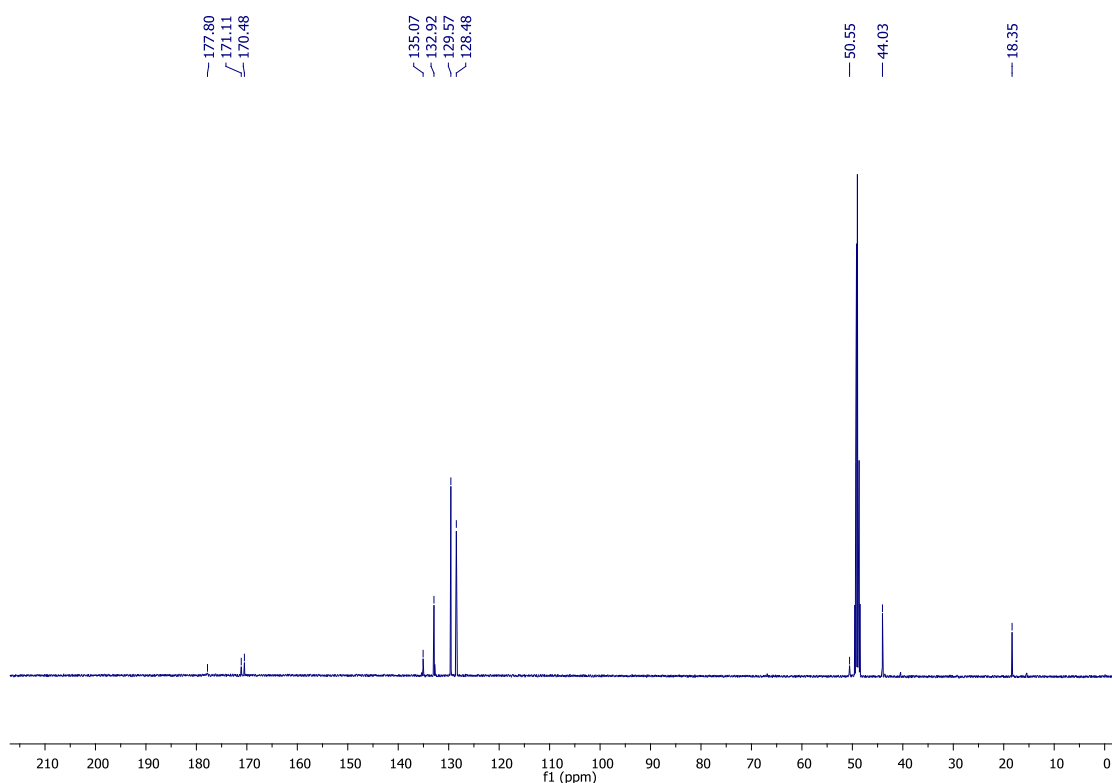
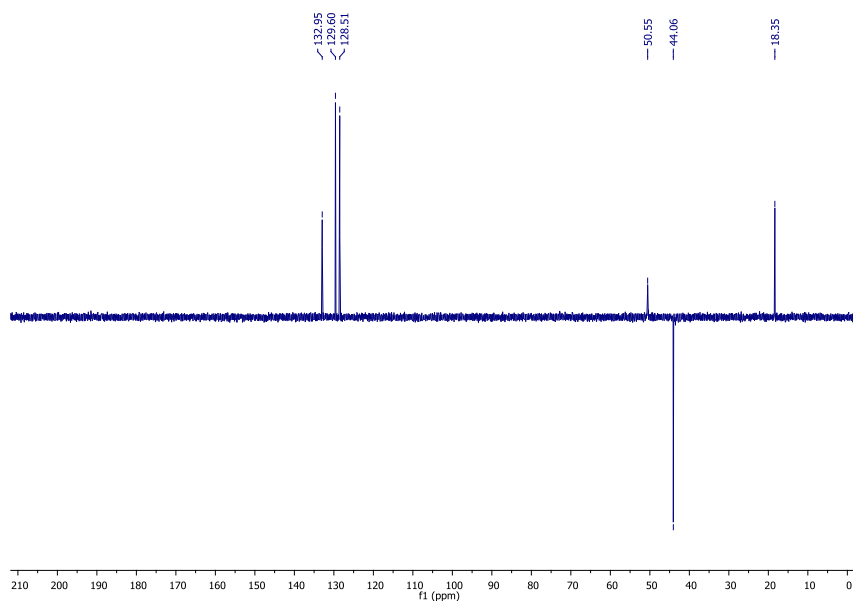
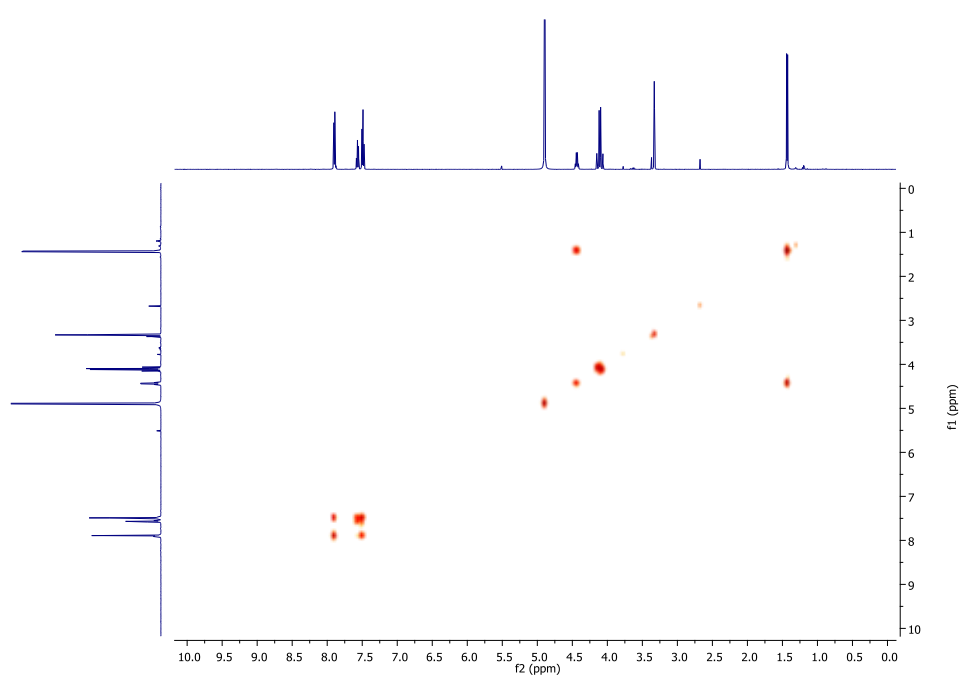


Figura 19. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3b** (125 MHz, CD₃OD).



Para a melhor caracterização desse composto realizou-se ainda a análise por RMN em duas dimensões, empregando-se os seguintes experimentos: COSY, HSQC e HMBC. Como esperado, no COSY (Figura 20) observou-se apenas duas correlações em 3J : uma entre o hidrogênio metínico e o hidrogênio metílico da alanina e a outra entre hidrogênios aromáticos.

Figura 20. Espectro de COSY do composto **3b** (CD₃OD).



A análise do espectro de HSQC (Figura 21) indicou a presença de correlações entre os hidrogênios e carbonos aromáticos, entre o carbono metilênico da glicina e seus hidrogênios e entre os carbonos metínicos e metílicos da alanina e seus respectivos hidrogênios. O espectro de HMBC (Figura 22) revela um indício mais concreto da formação do composto desejado ao apresentar uma correlação em 3J entre o hidrogênio metínico da alanina e uma das carbonilas de amida; vale ressaltar que essa correlação só se mostra presente no produto decorrente da abertura da azalactona pelo aminoácido D,L-alanina e não existe nos materiais de partida.

Figura 21. Espectro de HSQC do composto **3b** (CD₃OD).

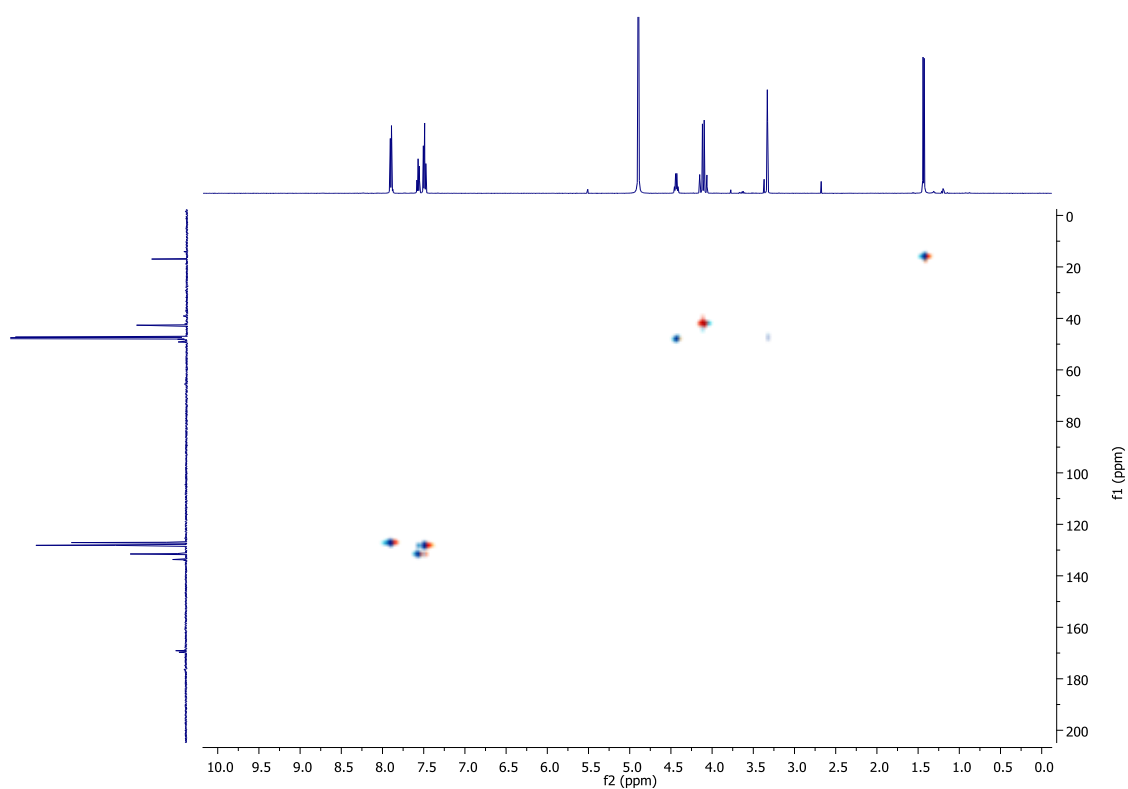
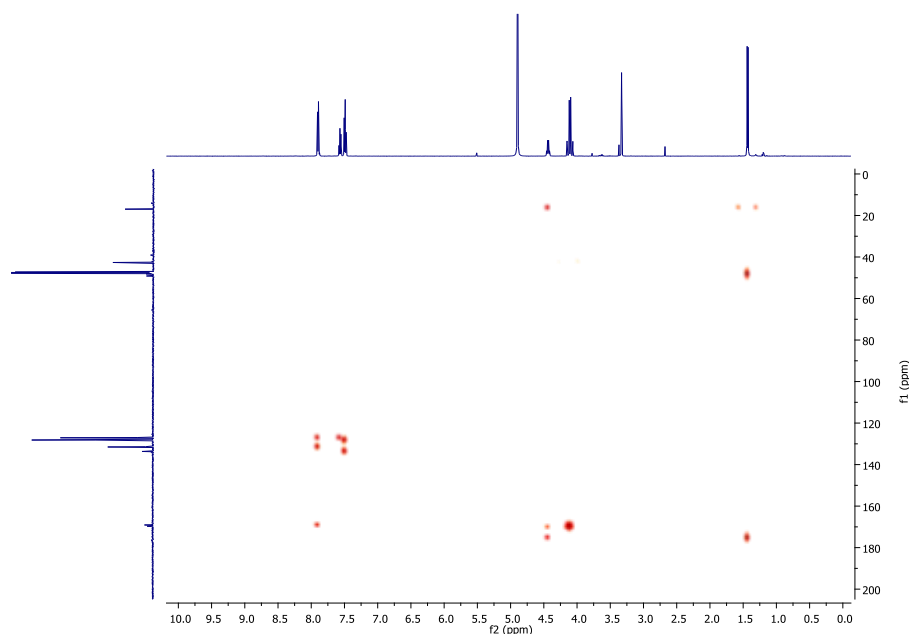
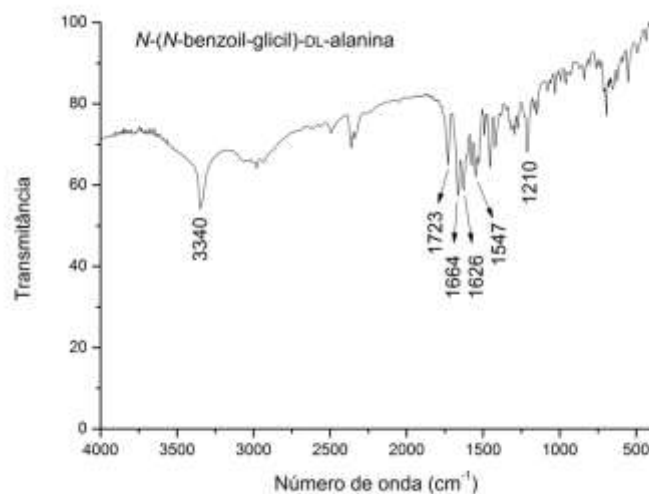


Figura 22. Espectro de HMBC do composto **3b** (CD₃OD).



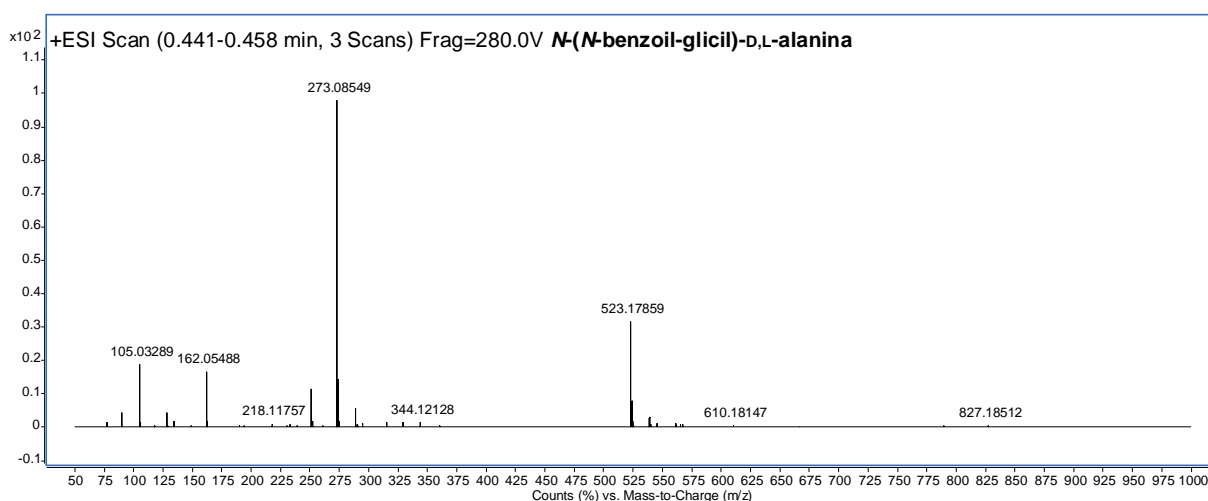
No espectro no infravermelho (Figura 23) observa-se o aparecimento de uma banda de absorção em 3340 cm^{-1} referente ao estiramento N-H. Verifica-se também bandas de absorção em 1723 , 1664 e 1626 cm^{-1} , referentes aos estiramentos característicos do grupo (C=O) do ácido carboxílico e das amidas, respectivamente. Há ainda bandas de absorção em 1547 cm^{-1} , referente ao estiramento C=C de aromático, e em 1210 cm^{-1} referente ao estiramento C-O.

Figura 23. Espectro no IV do composto **3b**.



No espectro de massas do composto **3b** (Figura 24) observa-se uma boa correlação entre a massa molar calculada e o valor obtido. Valor calculado: $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 273,08513, encontrado m/z 273,08549.

Figura 24. Espectro de massas de alta resolução do composto **3b**.



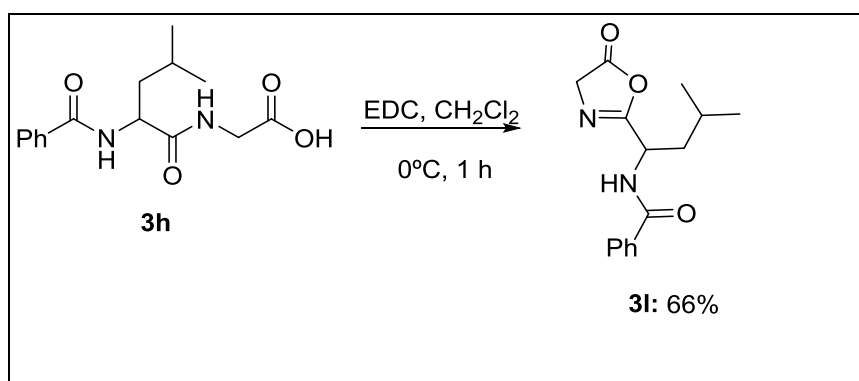
Vale ressaltar que a metodologia sintética desenvolvida nesse trabalho apresenta algumas vantagens quando comparada à síntese tradicional de peptídeos (síntese em estado sólido), como o emprego do aminoácido livre (sem necessidade de protegê-lo ou esterificá-lo), a simples purificação (não necessitando de cromatografia preparativa ou em coluna) e a possibilidade de aumento da escala (o composto **3h** já foi sintetizado com sucesso em uma escala de 3,0 mmol, sem prejuízo ao rendimento final obtido).

3.7. POSSIBILIDADE DE APLICAÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS SINTETIZADOS: OBTENÇÃO DA AZALACTONA DERIVADA DO COMPOSTO 3H.

Com o intuito de evidenciar a potencial aplicação dos produtos finais, o composto **3h**, após devidamente caracterizado, foi submetido a uma ciclização

intramolecular utilizando-se EDC (1,05 eq), resultando na formação de uma azalactona mais complexa, o produto **3l**, em 66 % de rendimento (Esquema 19).

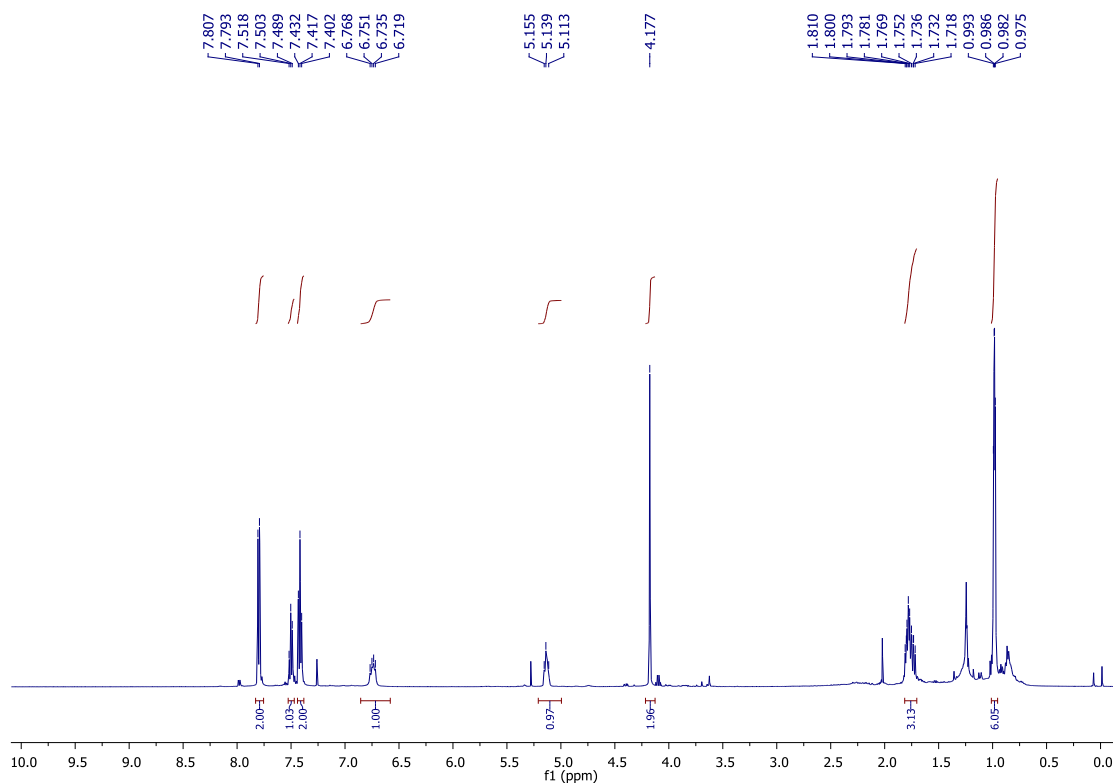
Esquema 19. Ciclização intramolecular do dipeptídeo **3h**.



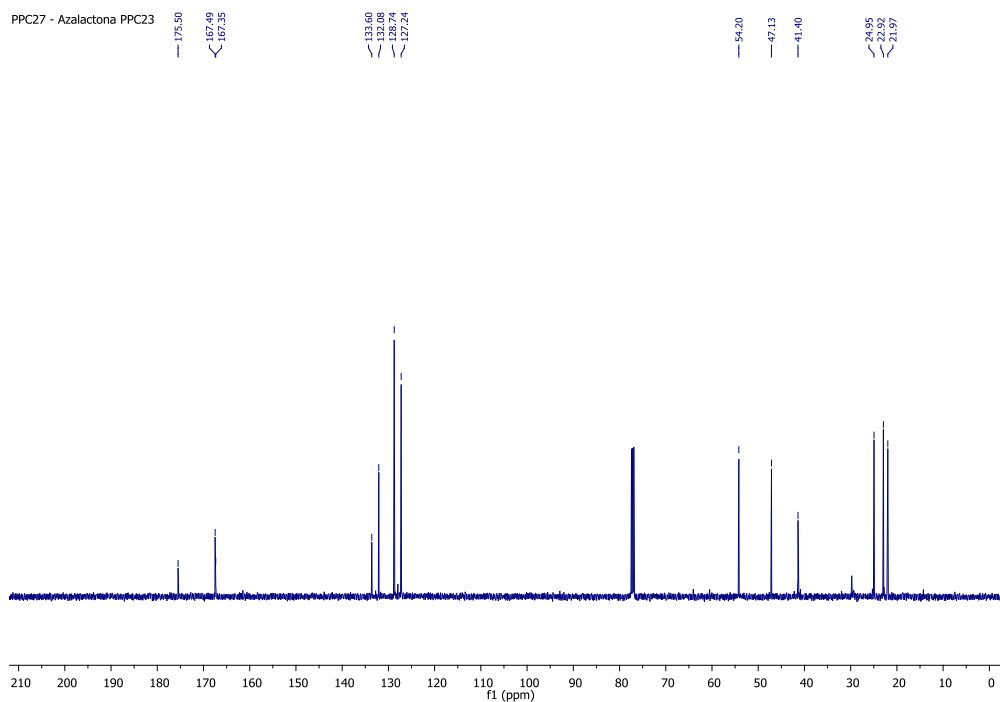
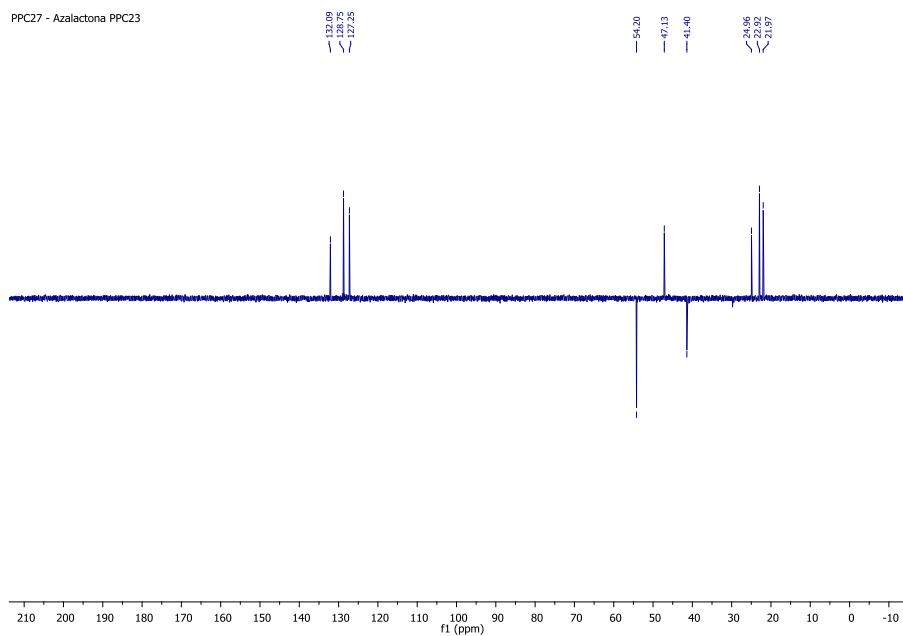
Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de RMN de ¹H do composto **3l** (Figura 25) é possível observar a presença dos sinais característicos de hidrogênios aromáticos: um duplete em δ 7,80 ppm (2H, *J*=7,0 Hz), um tripleto em δ 7,50 ppm (1H, *J*=7,0 Hz) e um tripleto em δ 7,42 ppm (2H, *J*=7,5 Hz). Nota-se também apenas um sinal de hidrogênio de amida, em δ 6,74 ppm (1H, *J*=8,0 Hz), um indício da formação do produto desejado. Observa-se ainda um multiplete em δ 5,16-5,11 ppm (1H) referente ao hidrogênio alfa ao grupo C=N, e de um simpleto centrado em δ 4,18 ppm (s, 2H), referente aos hidrogênios metilênicos do heterociclo. Finalmente, há ainda um multiplete em δ 1,81-1,72 ppm (3H) correspondente ao hidrogênio metínico e aos hidrogênios metilênicos restantes, e dois dupletos, em δ 0,99 ppm (3H, *J*=3,5 Hz) e δ 0,98 ppm (3H, *J*=3,5 Hz) referentes aos hidrogênios dos grupos metila.

Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto **31** (500 MHz, CDCl_3).

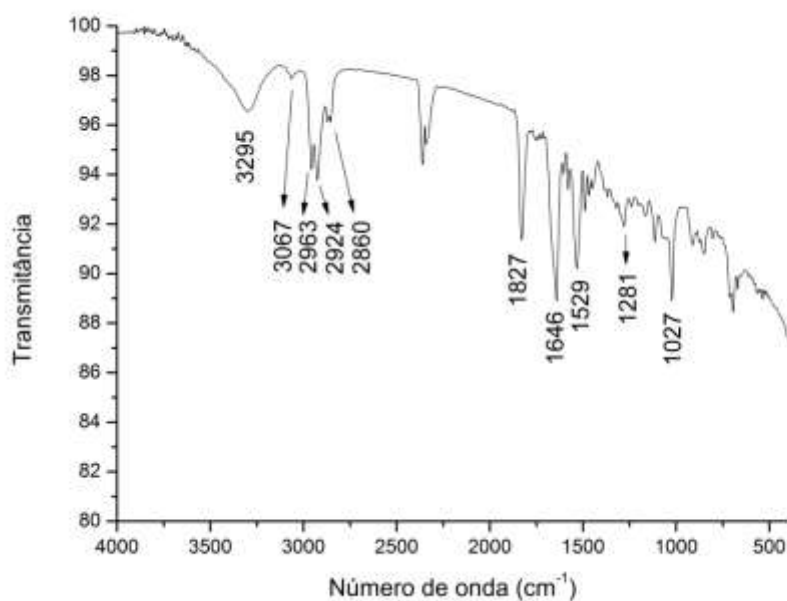


É possível observar, no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 26), sinais em δ 175,5 ppm, δ 167,5 ppm e δ 167,4 ppm, correspondentes, respectivamente, à carbonila da lactona, à carbonila da amida e ao carbono da ligação C=N. Há ainda sinais dos átomos de carbono aromáticos em δ 133,6 ppm, δ 132,1 ppm, δ 128,8 ppm e δ 127,2 ppm. Os demais sinais presentes referem-se aos carbonos metilênicos (δ 54,2 ppm, referente aos carbonos do heterociclo e δ 41,4 ppm), metínicos (δ 47,1 ppm, correspondente ao carbono alfa à ligação C=N e δ 25,0 ppm) e metílicos (δ 22,9 ppm e δ 22,0 ppm). Os dados obtidos no espectro de DEPT135 (Figura 27) confirmam as atribuições acima descritas.

Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31** (125 MHz, CDCl_3).**Figura 27.** Espectro de RMN de DEPT135 do composto **31** (125 MHz, CDCl_3).

No espectro na região do IV (Figura 28) observam-se bandas em 3295 cm^{-1} , referente ao estiramento N-H, em 3067 cm^{-1} correspondente ao estiramento C-H de aromático e em 2963 cm^{-1} , 2924 cm^{-1} ; 2860 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H de alifáticos. O estiramento de C=O presente em 1827 cm^{-1} é característico de lactonas, evidenciando a formação do produto **31**. Há ainda estiramentos em 1646 cm^{-1} (estiramento C=O da carbonila de amida), 1529 cm^{-1} (estiramento C=C de aromático) e 1281 cm^{-1} (estiramento C-O).

Figura 28. Espectro no IV do composto **31**.



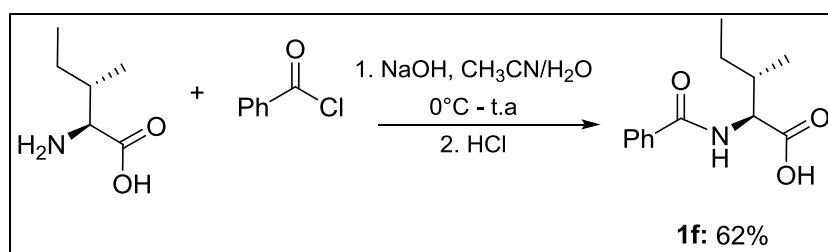
3.7 TENTATIVA DE PREPARO DE UMA AZALACTONA COM O CENTRO QUIRAL DEFINIDO NO CARBONO ALFA À CARBONILA E POSTERIOR ABERTURA DESSE HETEROCICLO.

Um dos maiores problemas do uso de azalactonas como intermediários em síntese consiste na epimerização do centro quiral presente no carbono alfa à carbonila (C-4). Esse fato decorre da presença de um hidrogênio ácido ($pK_a \approx 9$), causado pelo caráter aromático do tautômero enol (DE JERSEY; ZERNER, 1969; GOODMAN; LEVINE, 1964).

Com o intuito de se aumentar a aplicabilidade da metodologia sintética desenvolvida, buscou-se então por uma alternativa para a obtenção desses heterociclos sem a epimerização do C-4. Nessa etapa do trabalho optou-se pelo uso de derivados da (2S,3S)-isoleucina (L-isoleucina), uma vez que a epimerização resultaria na formação de uma mistura de diastereoisômeros, passível de detecção na análise por RMN.

Inicialmente, preparou-se a *N*-benzoil-L-isoleucina (composto **1f**, espectros de RMN de ^1H e ^{13}C constam no Apêndice A) utilizando o mesmo protocolo utilizado para os demais aminoácidos (Figura 20), encontrando-se após recristalização o composto **1f** em 62% de rendimento e sem epimerização (avaliada através dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do bruto de reação).

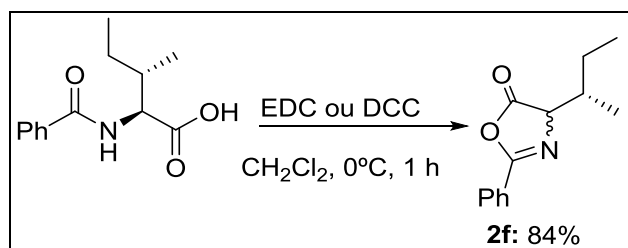
Esquema 20. Síntese da *N*-benzoil-L-isoleucina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Após a obtenção desse intermediário, foram feitas então duas tentativas de ciclização intramolecular, empregando-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) ou *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida (DCC) (Figura 21).

Esquema 21. Tentativa de formação da azalactona derivada da L-isoleucina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Em ambas as tentativas a azalactona desejada foi isolada em bons rendimentos (até 84%), contudo, observou-se epimerização do centro quiral presente no carbono alfa à carbonila, evidenciado pela duplicação dos sinais no espectro de RMN de ^1H (Figura 29) e ^{13}C (Figura 30).

Figura 29. Espectro de RMN de ^1H do composto **2f** (500 MHz, CDCl_3).

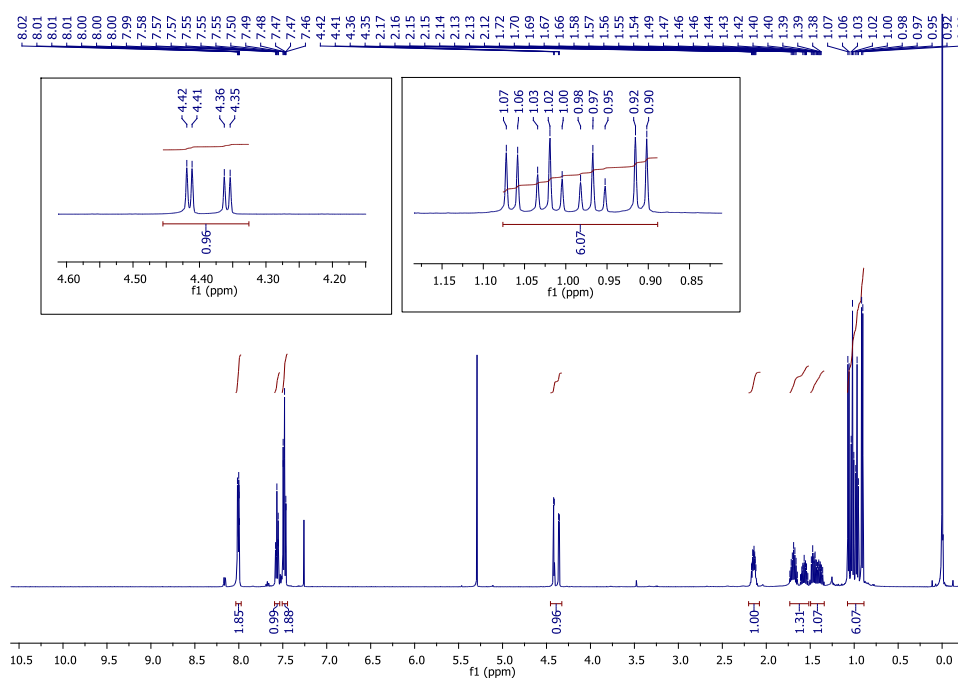


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2f** (125 MHz, CDCl_3).

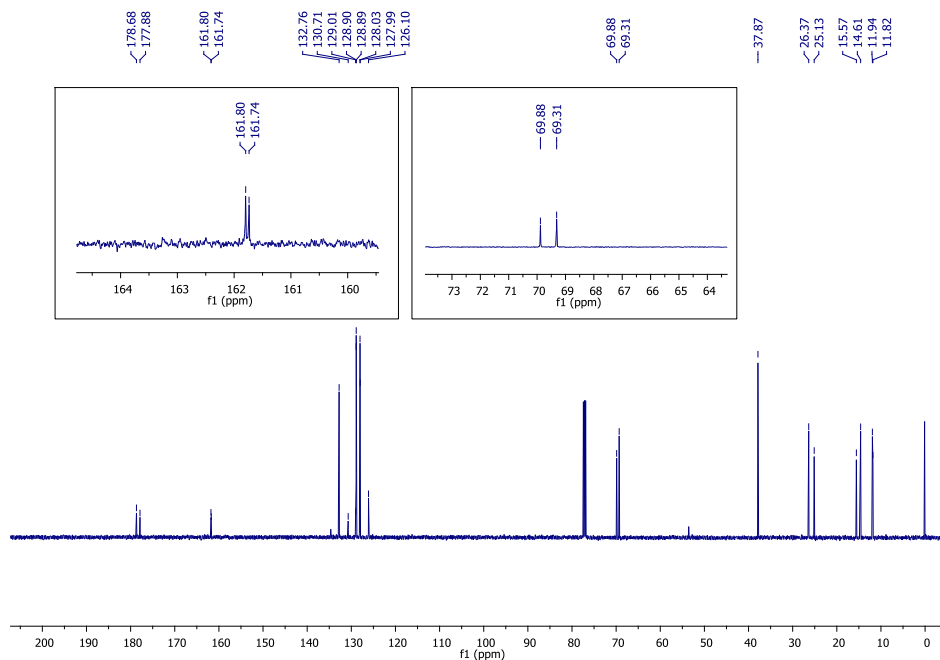
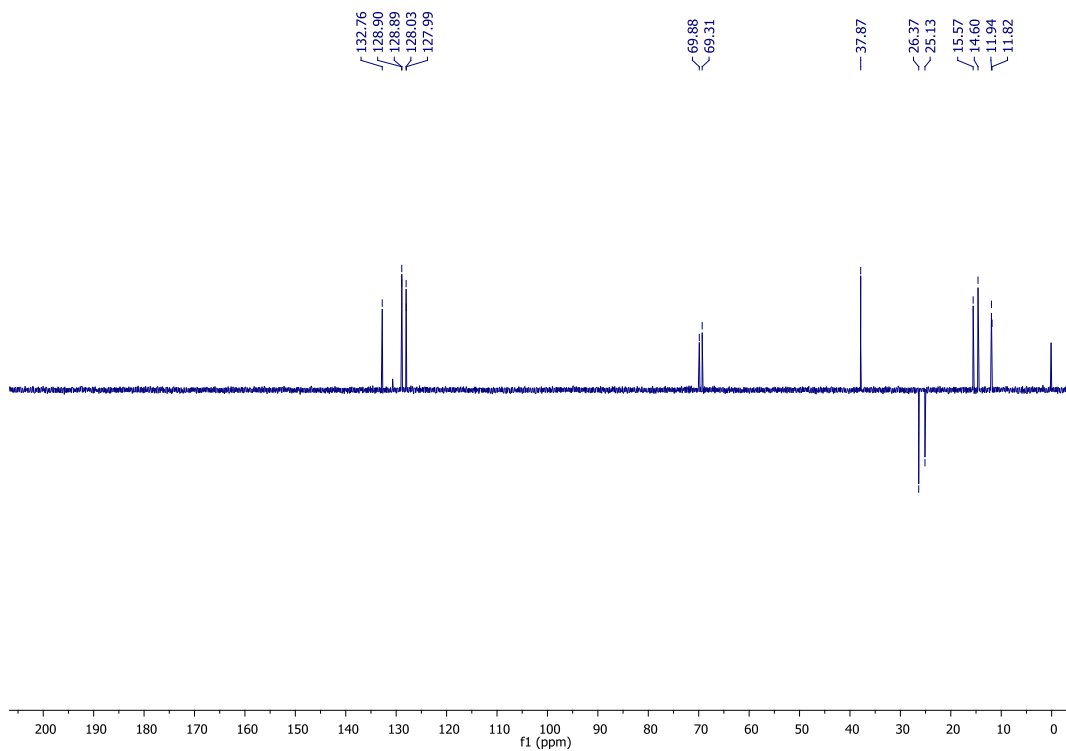


Figura 31. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **2f** (125 MHz, CDCl_3).

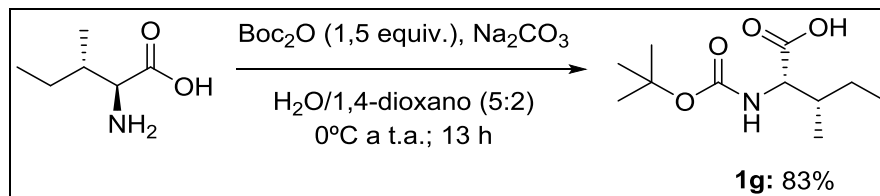


Tendo em vista o insucesso da preparação do composto **2f** sem que houvesse epimerização nas condições testadas, decidiu-se buscar na literatura relatos acerca da síntese estereosseletiva de azalactonas. Infelizmente, praticamente a totalidade dos relatos encontrados utilizava de uma mistura racêmica das azalactonas, definindo esse centro quiral através da posterior abertura em reações envolvendo RCD ou por meio de reações envolvendo o sítio pró-nucleofílico.

Foi encontrado um único relato envolvendo a síntese de uma oxazolona com esse centro de quiralidade definido, no qual Benoiton e Chen descreveram que a substituição do grupo Ph ligado ao carbono 2 da azalactona (C-2) por *Ot*Bu tornava a epimerização em C-4 praticamente inexistente devido, possivelmente, a um efeito eletrônico causado pelo caráter doador de elétrons desse grupo (BENOITON; CHEN, 1981). Apesar de uma estratégia promissora, os rendimentos encontrados para essas azalactonas foram muito baixos (máximo de 12%). Assim, decidiu-se pela tentativa de síntese de um destes heterociclos, para avaliar se haveria ou não epimerização.

Inicialmente, preparou-se como material de partida o *tert*-butoxicarbonil)-L-isoleucina (**1g**) seguindo o protocolo descrito por Guo e colaboradores para outros aminoácidos (Esquema 22) (GUO *et al.*, 2012). Nessa metodologia, a *N*-*tert*-boc-L-isoleucina foi sintetizada através da adição da L-isoleucina e Na₂CO₃ a água destilada. A essa mistura foi adicionada uma solução de 1,4-dioxano contendo dicarbonato de di-*tert*-butila (Boc₂O). A reação permaneceu por uma hora a 0 °C, seguido por mais 12 horas a temperatura ambiente. Em seguida, foi feita a extração do bruto de reação empregando-se água e acetato de etila para a remoção do excesso de Boc₂O na fase orgânica. A fase aquosa teve então seu pH ajustado para 1 utilizando HCl (10%) e sofreu nova extração com acetato de etila (4x); finalmente, a fase orgânica obtida ao fim desse processo sofreu secagem em rotavapor, resultando no composto desejado (83% de rendimento).

Esquema 22. Síntese da *N*-*boc*-*L*-isoleucina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A análise por RMN de ^1H (Figura 32) e ^{13}C (Figura 33) indicaram que não houve epimerização do carbono alfa à carbonila durante o preparo da *N*-*boc*-*L*-isoleucina.

Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do composto **1g** (500 MHz, CDCl_3).

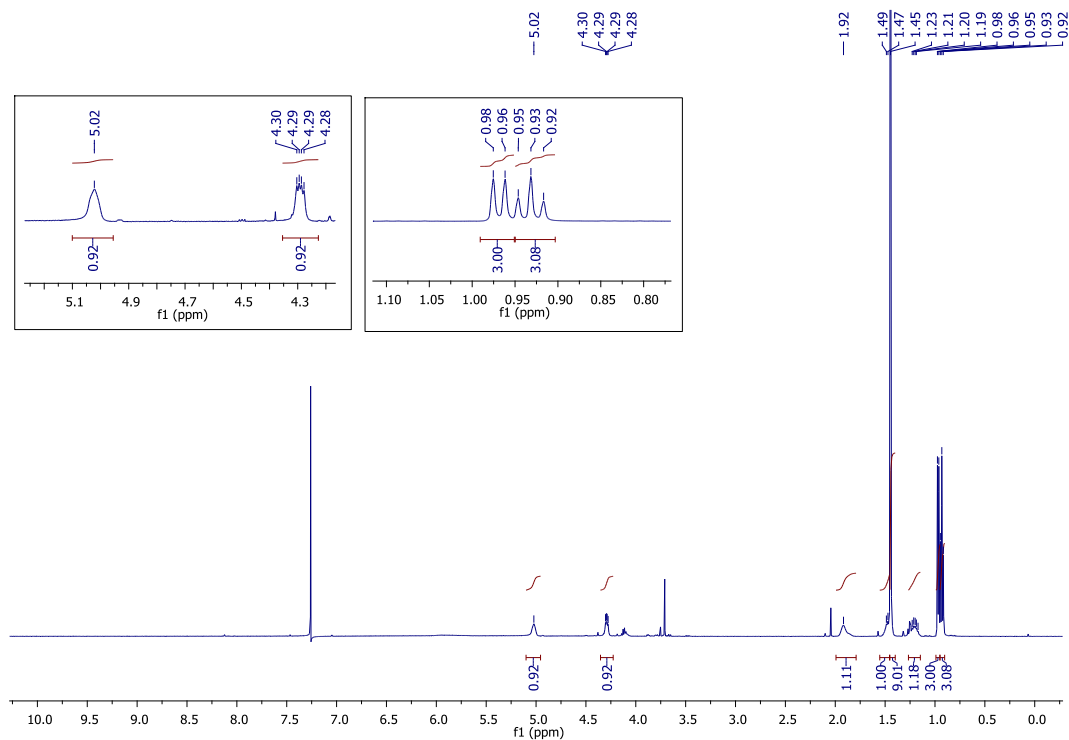


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1g** (125 MHz, CDCl_3).

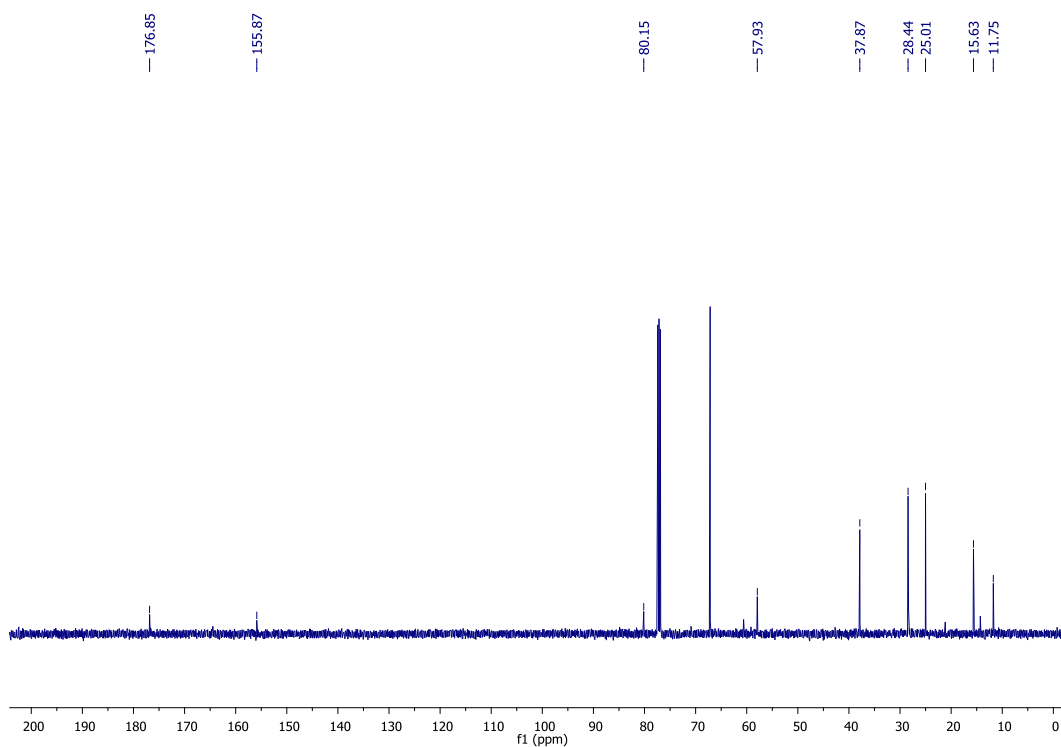
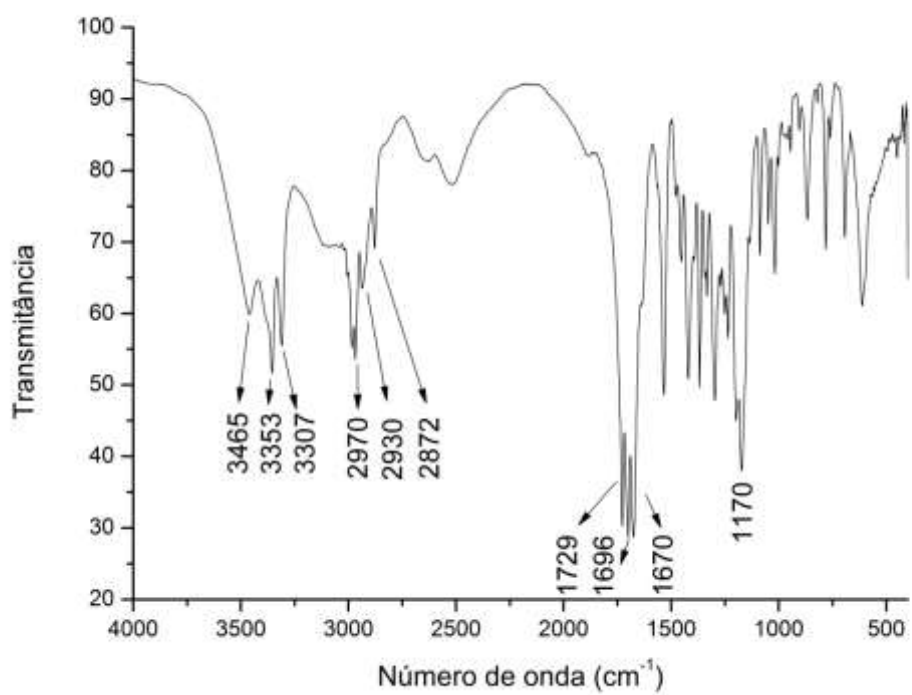


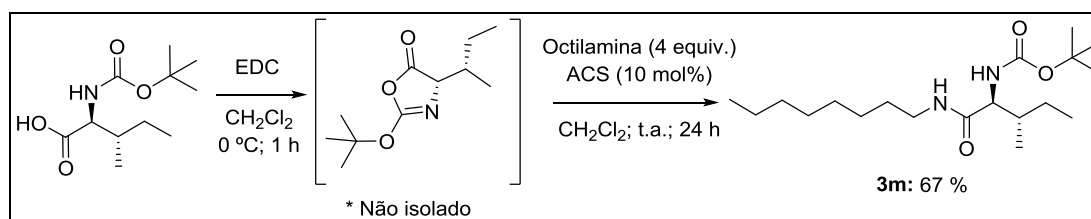
Figura 34. Espectro no IV do composto **1g**.



Foi realizada então a tentativa de ciclização intramolecular do composto **1g** utilizando cloridrato de EDC. Apesar de evidências por TLC da formação da azalactona desejada, aparentemente esta é pouco estável, não sendo possível sua caracterização como um composto puro mesmo após purificação (foi possível apenas a caracterização de uma mistura contendo oxazolona e o *N*-Boc aminoácido, oriundo da abertura por água do heterociclo). Desse modo, a fim de se isolar um composto mais estável, que fosse passível de ser caracterizado e de se avaliar a epimerização ou não da oxazolona, optou-se por realizar a extração do bruto de reação contendo a azalactona com diclorometano (2x) e realizar logo em seguida uma etapa subsequente de abertura da azalactona por algum nucleófilo.

Inicialmente, tentou-se utilizar metanol e octanol como nucleófilos; contudo, as tentativas de recristalização dos produtos não foram bem sucedidas e observou-se ainda que os compostos eram instáveis em sílica, o que inviabilizou a purificação. Desse modo, a octilamina foi utilizada como nucleófilo, numa tentativa de se formar uma amida (no lugar de um éster) e, assim, aumentar a estabilidade do produto. Felizmente, a tentativa de recristalização do produto em hexano (após secagem do excesso de octilamina em rotavapor) obteve êxito, sendo possível isolar um sólido branco em bons rendimentos (rendimento total de 67 % para as duas etapas) (Esquema 23).

Esquema 23. Síntese do composto **3m**.



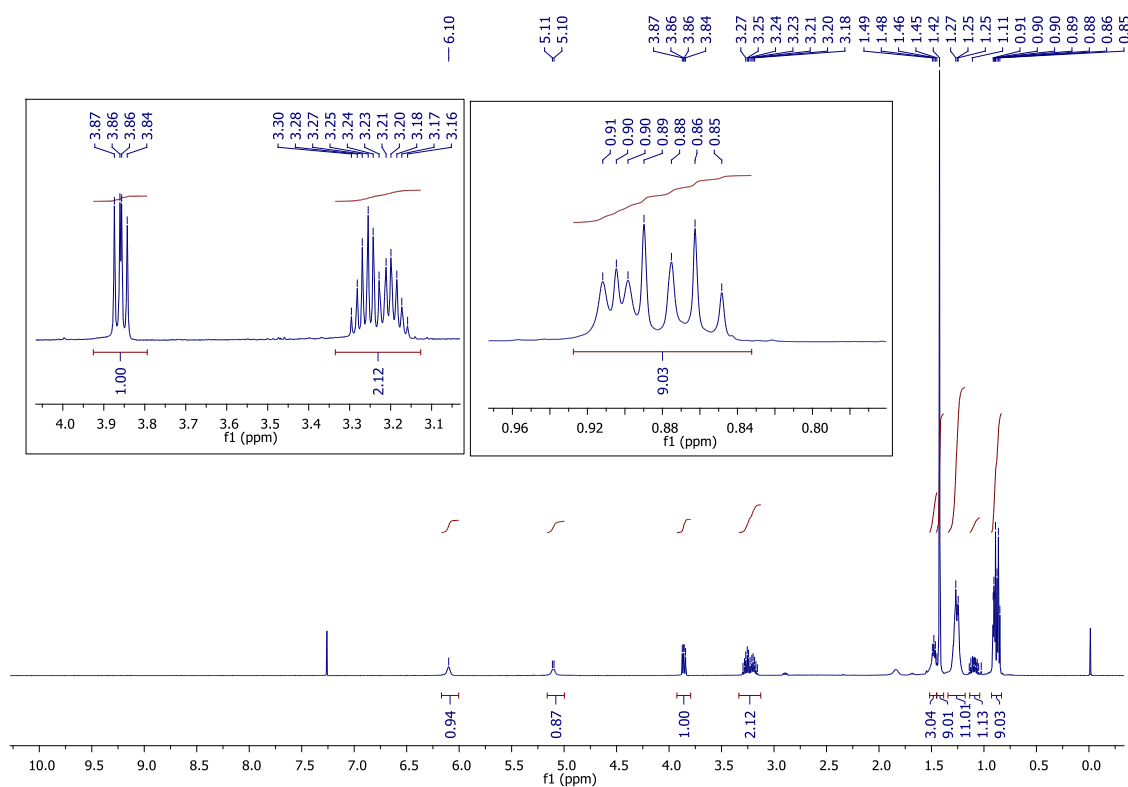
Fonte: Elaborado pelo autor.

Observou ainda, através da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , que não houve epimerização do centro quiral durante o preparo ou abertura da azalactona, não

sendo observados sinais duplicados e, desse modo, sendo possível concluir pela presença de apenas um diastereoisômero.

No espectro de RMN de ^1H do composto **3m** (Figura 35) é possível observar a presença de um simpleto em δ 6,10 ppm (1H) e de um duplete centrado em δ 5,10 (1H, $J=7,5$ Hz) referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio das amidas. Nota-se também um duplete duplo em δ 3,86 ppm (1H, $J=6,5$ Hz, $J=9,0$ Hz) referente ao hidrogênio metínico (alfa à carbonila) oriundo da L-isoleucina. Observou-se ainda um multipletto em δ 3,30-3,16 ppm (2H) referente aos hidrogênios diastereotópicos presentes no carbono ligado ao nitrogênio da octilamina. Foram ainda observados: um multipletto em δ 1,49 – 1,45 ppm (3H) referente aos hidrogênios metínico e metilênico da L-isoleucina; um simpleto em 1,49 ppm (9H) referente aos hidrogênios do grupo *tert*-butila; dois multiplettos em δ 1,27 – 1,25 ppm (11H) e em 1,14 – 1,03 ppm (1H) referentes aos hidrogênios metilênicos da octilamina; um multipletto em δ 0,91 – 0,85 ppm (9H) referente aos hidrogênios metílicos da L-isoleucina e da octilamina.

Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto **3m** (500 MHz, CDCl_3).



Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 36) observa-se a presença de dois sinais característicos em δ 171,6 ppm e δ 156,0 ppm referentes, respectivamente, à carbonila de amida e à carbonila de carbamato. Há ainda sinais em: δ 79,9 referente ao carbono não hidrogenado do grupo *tert*-butila, δ 59,6 referente ao carbono metínico (alfa à carbonila) da L-isoleucina, δ 39,6 referente ao carbono ligado a nitrogênio da octilamina e δ 28,4 referente aos três carbonos metílicos do grupo *tert*-butila. Os demais sinais correspondem aos carbonos restantes da L-isoleucina e da octilamina. A análise do espectro de DEPT135 (Figura 37) corrobora com os dados obtidos no espectro de ^{13}C , indicando a ausência de hidrogênios ligados às carbonilas e ao carbono não hidrogenado do grupo *tert*-butila (carbonos não hidrogenados, ausentes no DEPT135), a presença de seis carbonos metínicos e metílicos e oito carbonos metilênicos.

Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3m** (125 MHz, CDCl_3).

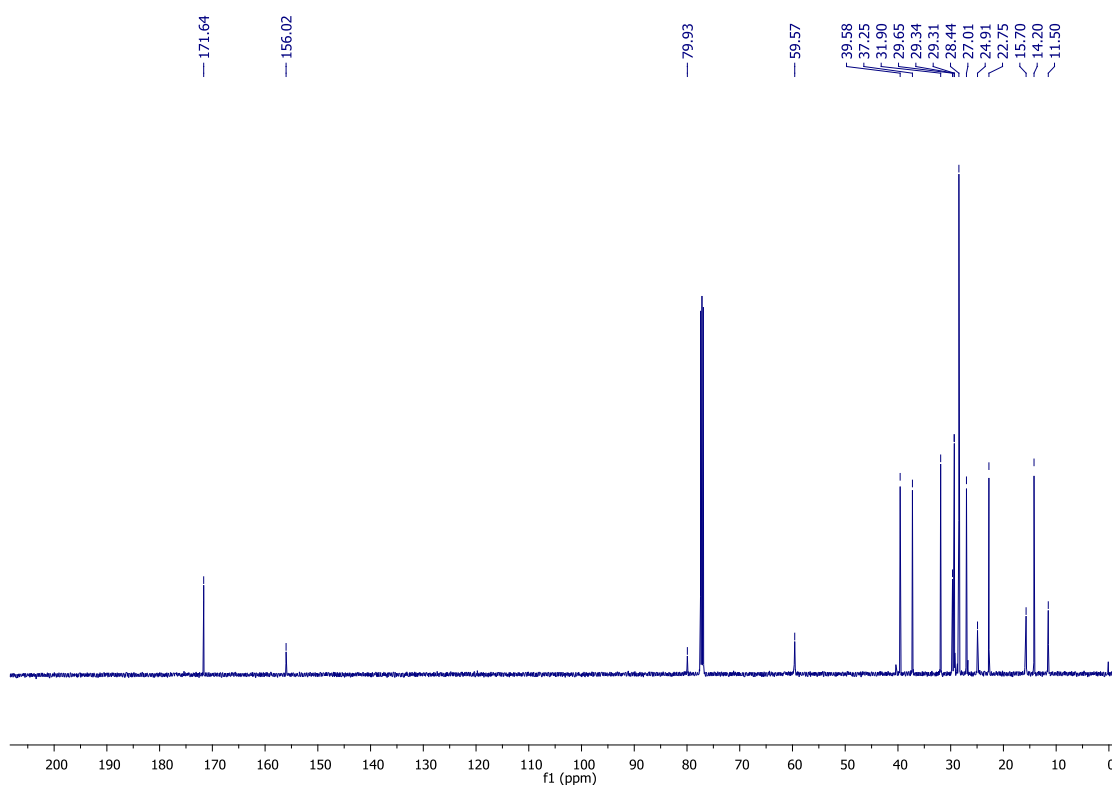
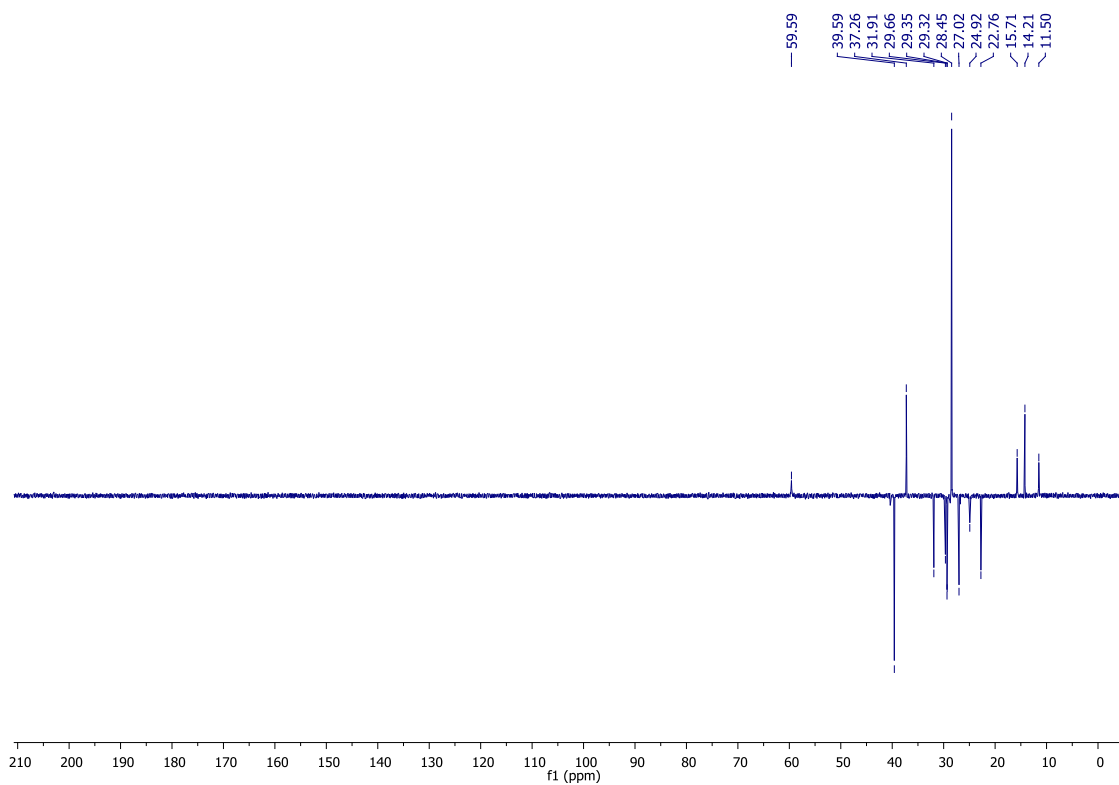
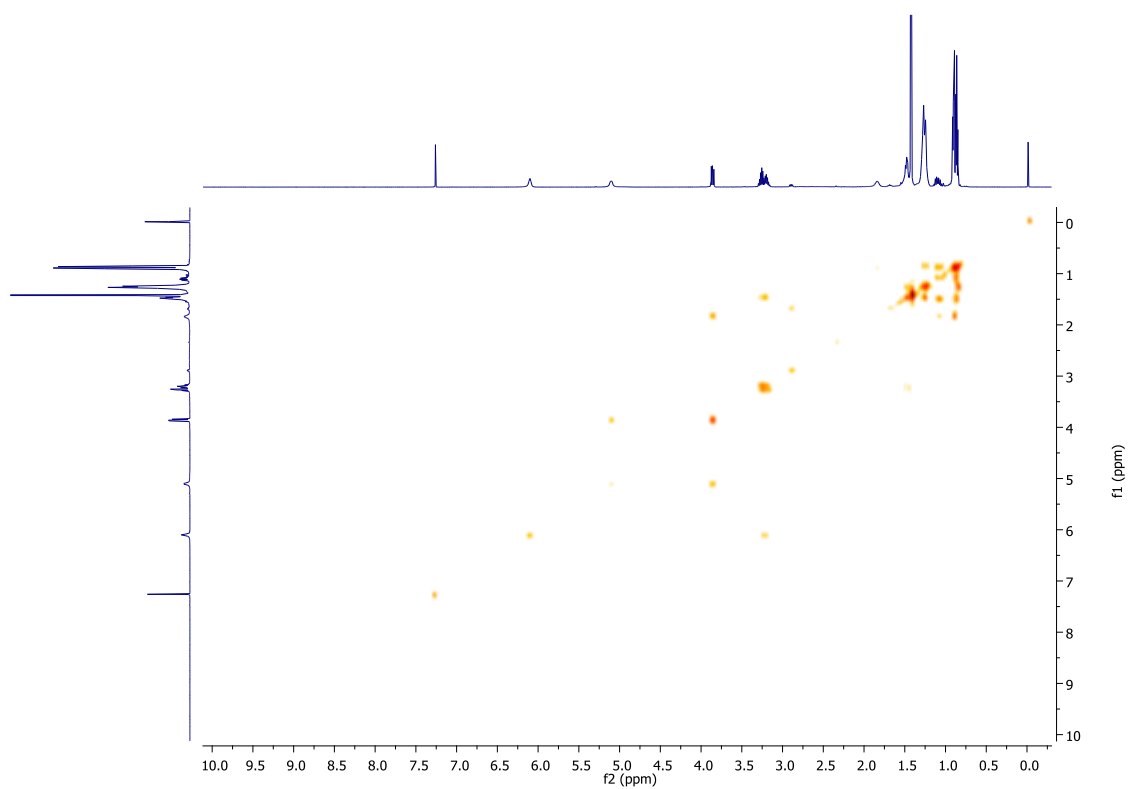


Figura 37. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3m** (125 MHz, CDCl₃).**Figura 38.** Espectro de COSY do composto **3m** (CDCl₃).

A análise do espectro de HSQC (Figura 39) indicou a presença de correlações entre os hidrogênios e carbonos anteriormente atribuídos, não havendo ainda, como esperado, correlações envolvendo os carbonos não hidrogenados. O espectro de HMBC (Figura 40) revela um indício mais concreto da formação do composto desejado ao apresentar uma correlação em 3J entre os hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao nitrogênio da octilamina e a carbonila de amida; vale ressaltar que essa correlação só se mostra presente no produto decorrente da abertura da azalactona pela octilamina e, desse modo, não existe nos materiais de partida.

Figura 39. Espectro de HSQC do composto **3m** (CDCl_3).

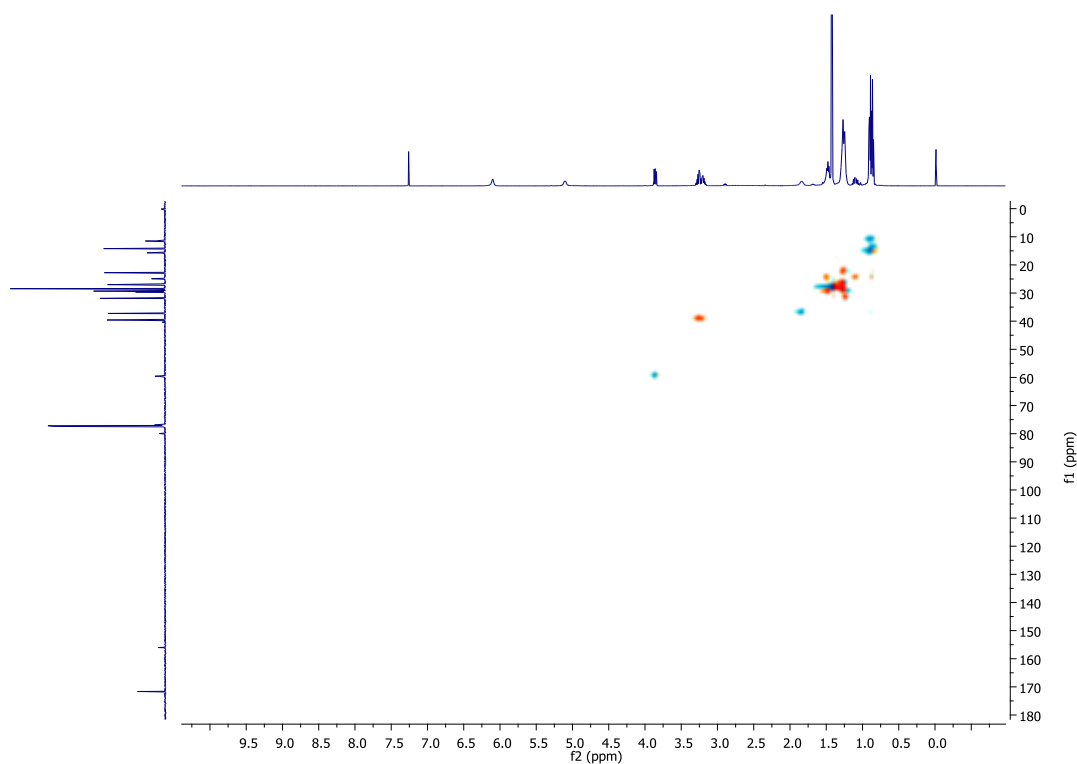
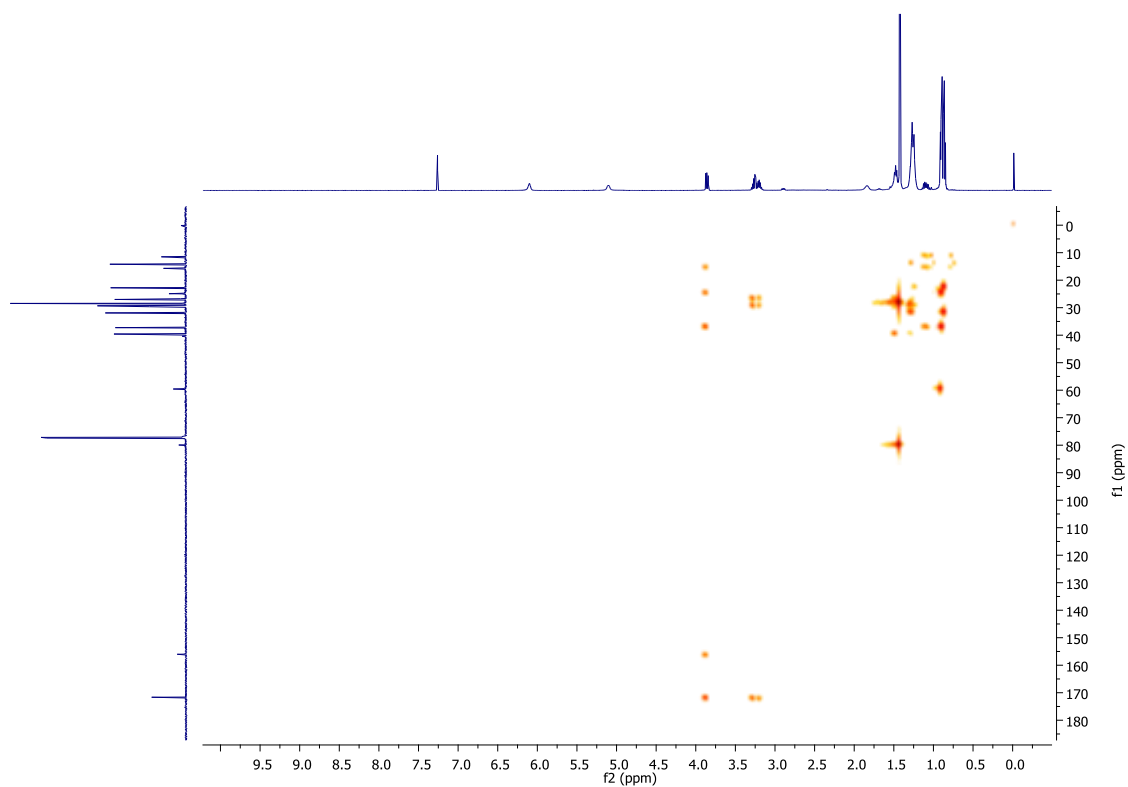
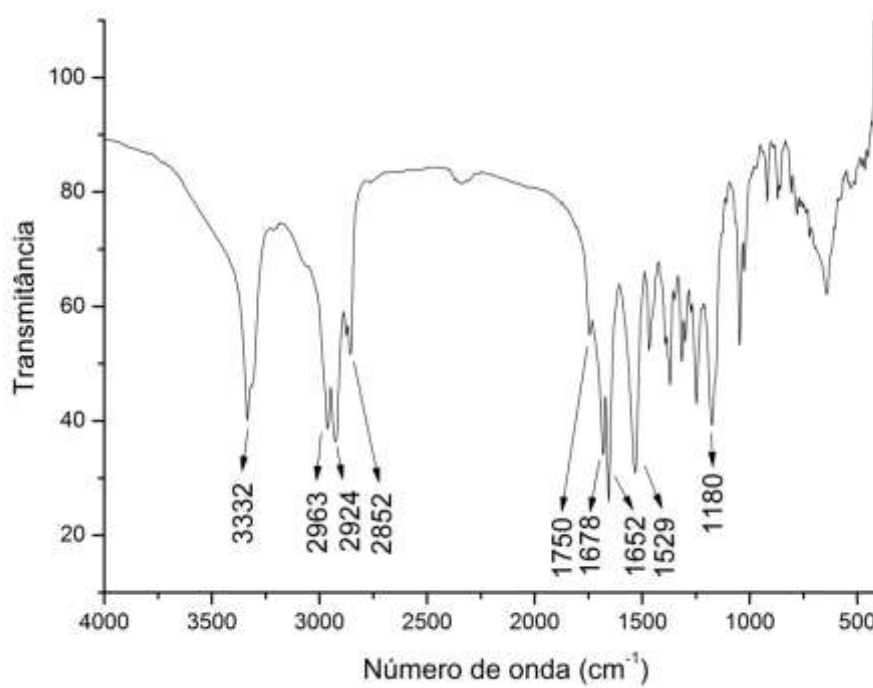


Figura 40. Espectro de HMBC do composto **3m** (CDCl_3).**Figura 41.** Espectro no IV do composto **3m**.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , de DEPT135, de COSY, de HMBC e de HSQC foram registrados nos espectrômetros BRUKER *AVANCE* III 500MHz e BRUKER *AVANCE* DRX/300, operando a 500 ou 300 MHz para ^1H e 125 ou 75 MHz para ^{13}C e DEPT135, no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os espectros foram calibrados de acordo com o deslocamento químico tabelado do solvente deuterado utilizado (CD_3OD , CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$). No caso do CDCl_3 , foi utilizado ainda o tetrametilsilano como referência interna.

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM no Departamento de Química da UFJF, com frequências de absorção expressas em cm^{-1} , pastilha de KBr.

Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho digital MQAPF- 302 Microquímica no Departamento de Química da UFJF.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um instrumento Q-TOF de configuração ESI-QqTOF com resolução de 5.000 e 50,0 ppm de precisão no analisador de massas TOF da Universidade Estadual de Campinas no laboratório Thomson Mass Spectrometry do professor Dr. Marcos Nogueira Eberlin.

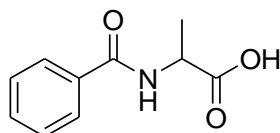
Quando necessário, o acompanhamento reacional foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), revelada por lâmpada de UV.

4.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS

4.2.1. Preparação dos aminoácidos benzoilados

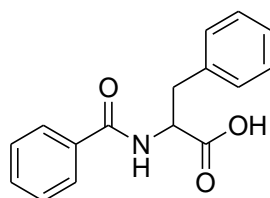
Em um balão contendo 150 mL de água e acetonitrila na razão de 3:1, solubilizou-se um equivalente do aminoácido e quatro equivalentes de NaOH. A mistura permaneceu sob agitação em banho de gelo, sendo adicionados gota a gota 1,05 equivalentes de cloreto de benzoila. A reação permaneceu a 0 °C por 30 minutos e a temperatura ambiente por mais 2 horas. Terminados estes procedimentos, o balão contendo a solução foi levado ao rotavapor para remoção de acetonitrila sob pressão reduzida, seguido de adição de HCl concentrado sob banho de gelo. O sólido formado foi filtrado e posteriormente recristalizado em uma mistura de etanol e água.

4.2.2. Caracterização dos aminoácidos benzoilados e *N*-protegidos com Boc



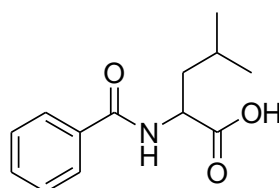
Ácido 2–benzamidopropanóico

O produto **1a** foi obtido como um sólido branco (4,35 g; 50%); **FF** (°C): 158,8 – 160,9; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3357, 2906, 1733, 1702, 1628, 1581, 1547, 1480, 1453, 1284, 1203; **RMN de ^1H** (300 MHz, **DMSO** – d_6) δ (ppm): 8,65 (d, 1H, $J=5,7$ Hz); 7,87 (d, 2H, $J=6,3$ Hz); 7,49 – 7,43 (m, 3H); 4,42 (t, 1H, $J=6,3$ Hz); 1,38 (d, 3H, $J=6,6$ Hz); **RMN de ^{13}C** (75 MHz, **DMSO**– d_6) δ (ppm): 174,3; 166,3; 133,9; 131,5; 128,4; 127,5; 48,3; 16,9.



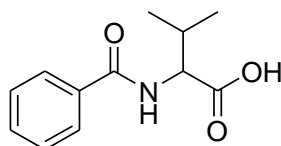
Ácido 2-benzamido-3-fenilpropanóico

O produto **1b** foi obtido como um sólido branco (3,80 g; 58,4%); **FF** (°C): 175,6 – 176,8 **IV** (KBr, cm^{-1}): 3325, 3030, 2851, 2512, 1721, 1613, 1534, 1430, 1250; **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO – d_6) δ (ppm): 7,68 (d, 1H, $J=8,1$ Hz); 6,75 – 6,72 (m, 2H); 6,49 – 6,37 (m, 3H); 6,28 – 6,10 (m, 5H); 3,61 – 3,53 (m, 1H); 2,14 (dd, 1H, $J=14,1$ Hz, $J=4,5$ Hz); 2,02 (dd, 1H, $J=13,5$ Hz, $J=10,5$ Hz); **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 173,3; 166,6; 138,3; 133,9; 131,5; 129,1; 128,4; 128,3; 127,4; 126,5; 54,3; 36,3.



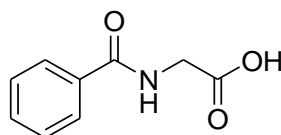
Ácido 2-benzamido-4-metilpentanóico

O produto **1c** foi obtido como um sólido branco (7,82 g; 74%); **FF** (°C): 134,5 – 134,9 **IV** (KBr, cm^{-1}): 3282, 3070, 2960, 2871, 1722, 1636, 1600, 1581, 1532, 1491, 1243; **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO – d_6) δ (ppm): 8,59 (d, 1H, $J=7,2$ Hz); 7,91 – 7,88 (m, 2H); 7,66 - 7,54 (m, 3H); 4,58 - 4,52 (m, 1H); 1,91 - 1,68 (m, 3H); 1,02 - 0,96 (m, 6H); **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 174,2; 166,5; 134,0; 131,3; 128,2; 127,4; 50,8; 24,5; 22,9; 21,1.



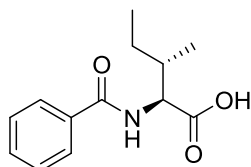
Ácido 2-benzamido-3-metilbutanóico

O produto **1d** foi obtido como um sólido branco (5,70 g; 57,5%); **FF** (°C): 131,3 – 132,8; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3365, 2965, 2664, 2474, 1730, 1627, 1578, 1537, 1493, 1208; **RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 8,41 (d, 1H, $J=7,8$ Hz); 7,97 - 7,89 (m, 2H); 7,52 - 7,36 (m, 3H); 4,34 - 4,30 (m, 1H); 2,23 - 2,18 (m, 1H); 0,97 (s, 6H); **RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 173,1; 166,8; 134,1; 131,2; 128,1; 127,5; 58,3; 29,5; 19,3; 18,7.



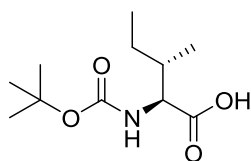
Ácido 2-benzamidoetanóico

O produto **1e** foi obtido como um sólido branco (6,00 g; 75%); **FF** (°C): 184,9 – 185,6; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3331, 3056, 2928, 1743, 1606, 1531, 1490, 1152; **RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 8,86 (s, 1H); 7,91-7,53 (m, 2H); 7,51-7,44 (m, 3H); 3,97 (d, 2H, $J=5,2$ Hz); **RMN de ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 171,5; 166,8; 134,0; 131,6; 128,5; 127,4; 41,4.



Ácido (2S,3S)-benzamido-metilpentanóico

O produto **1f** foi obtido como um sólido branco (3,42 g; 62%); **FF** (°C): 113,9 – 114,7; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3314, 3223, 3061, 2971, 2930, 2880, 1723, 1696, 1630, 1535, 1236; **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO – d_6) δ (ppm): 8,42 (d, 1H, $J=8,0$ Hz); 7,87 (d, 2H, $J=7,5$ Hz); 7,53 (t, 1H, $J=7,5$ Hz); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 4,33 (t, 1H, $J=7,5$ Hz); 1,98 – 1,93 (m, 1H); 1,56 – 1,48 (m, 1H); 1,32 – 1,23 (m, 1H); 0,93 (d, 3H, $J=6,5$ Hz); 0,86 (t, 3H, $J=7,5$ Hz); **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 173,4; 167,0; 134,2; 131,5; 128,3; 127,7; 57,4; 35,8; 25,3; 15,8; 11,2.



(*tert*-butóxicarbonil)-L-isoleucina

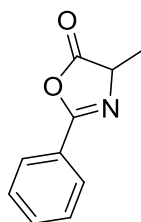
O produto **1g** foi obtido como um óleo amarelo; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3465, 3353, 3307, 2970, 2930, 2872, 1729, 1696, 1670, 1170; **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5,07 (d, 1H, $J=9,0$ Hz); 4,30 – 4,27 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,22 – 1,16 (m, 2H); 0,96 (d, 3H, $J=7,0$ Hz); 0,91 (t, 3H, $J=4,5$ Hz); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176,9; 155,9; 80,2; 57,9; 37,9; 28,4; 25,0; 15,6; 11,8.

4.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS

4.3.1. Preparação das azalactonas e do produto 3l

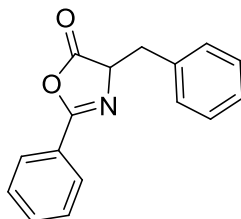
Em um balão de fundo redondo, previamente flambado e sob atmosfera inerte contendo N₂, adicionou-se primeiramente o solvente (CH₂Cl₂ anidro, 10 mL) e 1 equivalente de aminoácido benzoilado (1,3 mmol; 1 equivalente). Em seguida o sistema foi colocado em banho de gelo com posterior adição de 1,05 equivalentes de EDC (1,36 mmol). A reação se completou com uma hora e então foi feita a lavagem da solução com água gelada (7x20 mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro a fase orgânica, filtrou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida utilizando-se rotavapor. A reação foi monitorada por CCD (eluente hexano/ acetato de etila 2:1, revelador UV).

5.3.2. Caracterização das azalactonas



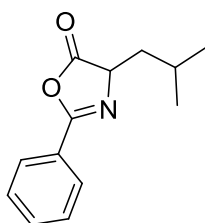
4-metil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **2a** foi obtido como um sólido branco (191 mg; 84%); **FF** (°C): 36,1 – 36,4; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3064, 2982, 2936, 2901, 1810, 1654, 1495, 1450, 1322, 1253, 1106; **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,99 (d, 2H, *J*=7,5 Hz); 7,60-7,46 (m, 3H); 4,45 (q, 1H, *J*=7,5 Hz); 1,58 (d, 3H, *J*=7,8 Hz); **RMN de ¹³C** (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 179,1, 161,7, 133,0; 129,0; 128,0; 126,0; 61,1; 17,0.



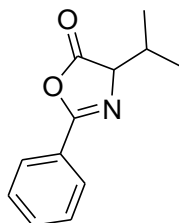
4-benzil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **2b** foi obtido como um sólido branco (294 mg; 90%); **FF** (°C): 63,7 – 64,9; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3028, 2928, 1826, 1812, 1647, 1599, 1578, 1491, 1449, 1298, 1152; **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,92-7,87 (m, 2H); 7,55-7,50 (m, 1H); 7,49-7,40 (m, 2H); 7,28-7,19 (m, 5H); 4,67 (dd, 1H, $J=6,6$ Hz); 3,36 (dd, 2H, $J=14$ Hz, $J=6,6$ Hz); 3,17 (dd, 2H, $J=14$ Hz, $J=6,6$ Hz); **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177,7, 161,9; 135,5; 132,6; 129,7; 128,9; 128,6; 128,0; 127,3; 126,0; 66,7; 37,5.



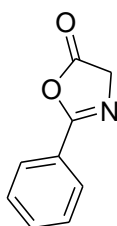
4-isobutil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **2c** foi obtido como um sólido branco (231 mg; 82%); **FF** (°C): 51,9 – 52,3; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3071, 2960, 2874, 1819, 1654, 1578, 1495, 1320, 1043; **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,00 (d, 2H, $J=7,5$ Hz); 7,60-7,46 (m, 3H); 4,42 (dd, 1H, $J=9$ Hz, $J=8,7$ Hz); 2,13-2,02 (m, 1H); 1,89-1,80 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H); 1,05-1,03 (m, 6H); **RMN de ^{13}C** (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 179,1; 161,7; 133,0; 129,0; 128,8; 128,2; 127,3; 126,2; 64,1; 41,0; 25,4; 23,0; 22,3.



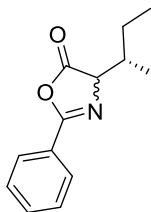
4-isopropil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **2d** foi obtido como um sólido branco (231 mg; 82%); **FF** (°C): 40,3 – 41,2; **IV** (KBr, cm^{-1}): 2963, 2931, 2904, 2874, 1817, 1651, 1571, 1457, 1296; **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,03-8,00 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H); 7,51-7,46 (m, 2H); 4,31 (d, 1H, $J=4,2$ Hz); 2,45-2,34 (m, 1H); 1,15 (d, 3H, $J=6,6$ Hz); 1,02 (d, 3H, $J=6,6$ Hz); **RMN de ^{13}C** (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 178,0; 161,9; 132,8; 129,0; 128,1; 126,2; 70,9; 31,5; 19,0; 17,8.



2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **2e** foi obtido como um sólido alaranjado (170 mg; 81%); **FF** (°C): 89,5 – 90,3; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3041, 2948, 1813, 1656, 1452, 1148; **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,98 (d, 2H, $J=8,4$ Hz); 7,59 – 7,45 (m, 3H); 4,41 (s, 2H); **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176,1; 163,8; 133,1; 129,1; 128,1; 127,3; 126,1; 77,4; 55,2; 29,9.



(S)-4-(sec-butil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

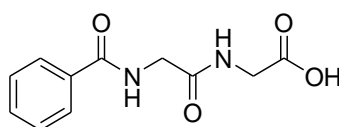
O produto **2f** foi obtido como um óleo amarelo (186 mg; 84%); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm, mistura de diastereoisômeros): 8,02 - 7,99 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H); 7,50-7,46 (m, 2H); 4,39 (d, 1H, $J=4,5$ Hz); 2,17-2,12 (m, 1H); 1,73 - 1,53 (m, 1H); 1,49 - 1,36 (m, 1H); 1,07 - 0,90 (m, 6H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm, mistura de diastereoisômeros): 178,7; 177,9; 161,8; 161,7; 132,8; 130,7; 129,0; 128,9; 128,0; 126,1; 69,9; 69,3; 37,9; 26,4; 25,1; 15,6; 14,6; 11,9; 11,8.

4.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO

4.4.1. Preparação dos compostos de abertura

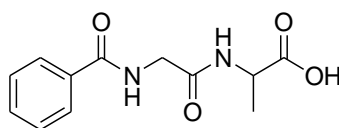
Em um balão de fundo redondo previamente flambado adicionou-se 1 equivalente de azalactona, 5,0 mol % de (+/-)-ácido canforsulfônico e 1,05 equivalente de aminoácido em diclorometano anidro. A reação permaneceu com agitação por 24 horas, a temperatura ambiente e em atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada via CCD, revelador UV. A mistura reacional foi então concentrada em rotavapor sob pressão reduzida e submetida à purificação por extração com tolueno e água, seguido de uma extração da fase aquosa obtida com acetato de etila. A fase orgânica foi então rotaevaporada sob pressão reduzida.

4.4.2. Caracterização dos compostos de abertura do anel azalactônico



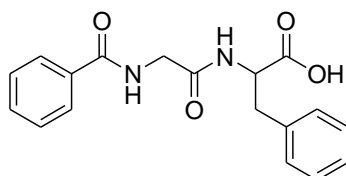
***N*-(*N*-benzoil-glicil)-glicina**

O produto **3a** foi obtido como um óleo (320 mg, 66%); **IV (KBr, cm⁻¹):** 3372; 1723; 1646; 1600; 1535; 1398; 1301; **RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm):** 7,89 (d, 2H, *J*=8,5 Hz); 7,55 (t, 1H, *J*=7,5 Hz); 7,47 (t, 2H, *J*=7,5 Hz); 4,11 (s, 2H); 3,96 (s, 2H); **RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm):** 173,1; 172,2; 170,5; 135,0; 132,9; 129,6; 128,5; 43,9; 41,8; **EMAR:** calculado para [C₁₁H₁₂N₂NaO₄]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 259,06948, encontrado 259,06879.



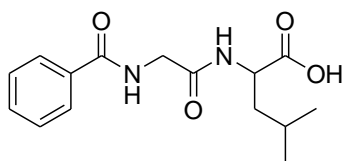
***N*-(*N*-benzoil-glicil)-*D,L*-alanina**

O produto **3b** foi obtido como um sólido amarelo (312 mg, 78%); **FF** (°C): 185,7 – 186,4; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3340; 1723; 1664; 1626; 1547; 1210; **RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD)** δ (ppm): 7,89-7,86 (m, 2H); 7,54 (t, 1H, $J=7,2$ Hz); 7,46 (t, 2H, $J=7,6$ Hz); 4,36 (q, 1H, $J=6,8$ Hz); 4,08-4,04 (m, 2H); 1,40 (d, 3H, $J=7,0$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD)** δ (ppm): 177,8; 171,1; 170,5; 135,1; 132,9; 129,6; 128,5; 50,6; 44,0; 18,4; **EMAR**: calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 273,08513, encontrado 273,08549.



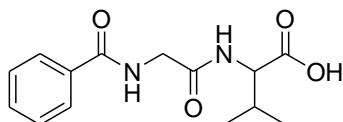
***N*-(*N*-benzoil-glicil)-*D,L*-fenilalanina**

O produto **3c** foi obtido como um sólido amarelo (225 mg, 89%); **FF** (°C): 163,0 – 164,6; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3281; 3061; 2930; 1736; 1632; 1541; 1210; **RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD)** δ (ppm): 7,85-7,83 (m, 2H); 7,56-7,52 (m, 1H); 7,45 (t, 2H, $J=7,5$ Hz); 7,20-7,14 (m, 5H); 4,74-4,71 (m, 1H); 4,06 (d, 1H, $J=16,5$ Hz); 4,01 (d, 1H, $J=16,5$ Hz); 3,18 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=5,5$ Hz); 3,03 (dd, 1H, $J=8,0$ Hz, $J=6,0$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD)** δ (ppm): 174,3; 171,4; 170,3; 138,0; 134,9; 132,9; 130,3; 129,5; 129,4; 128,4; 127,8; 54,9; 43,9; 38,3; **EMAR**: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 349,11643, encontrado 349,11501.



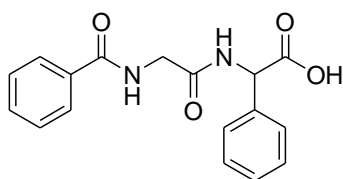
***N*-(*N*-benzoil-glicil)-*D,L*-leucina**

O produto **3d** foi obtido como um sólido amarelo (438 mg, 92%); **FF** (°C): 142,0 – 143,3; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3307; 3080; 2950; 1716; 1626; 1567; 1535; 1249; **RMN de ^1H** (**500 MHz**, CD_3OD) δ (ppm): 7,87 (d, 2H, $J=7,0$ Hz); 7,52 (t, 1H, $J=7,5$ Hz); 7,44 (t, 2H, $J=7,5$ Hz); 4,51 (t, 1H, $J=7,5$ Hz); 4,15 (d, 1H, $J=16,5$ Hz); 4,08 (d, 1H, $J=16,5$ Hz); 1,73 (m, 1H); 1,64 (t, 2H, $J=7,0$ Hz); 0,93 (dd, 6H, $J=6,5$ Hz, $J=3,5$ Hz); **RMN de ^{13}C** (**125 MHz**, CD_3OD) δ (ppm): 175,9; 171,6; 170,3; 134,9; 132,8; 129,5; 128,4; 52,1; 43,8; 41,7; 25,9; 23,4; 21,9; **EMAR**: calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 315,13208, encontrado 315,13072.



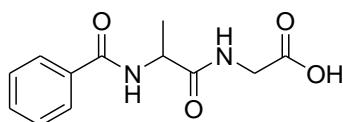
***N*-(*N*-benzoil-glicil)-*D,L*-valina**

O produto **3e** foi obtido como um sólido branco (340 mg, 71%); **FF** (°C): 77,0 – 78,2; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3360; 2963; 1723; 1638; 1535; 1307; 1216; **RMN de ^1H** (**500 MHz**, CD_3OD) δ (ppm): 7,88-7,86 (m, 2H); 7,56-7,53 (m, 1H); 7,46 (t, 2H, $J=7,5$ Hz); 4,39 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 4,17 (d, 1H, $J=16,5$ Hz); 4,09 (d, 1H, $J=16,5$ Hz); 2,19 (oct, 1H, $J=7,0$ Hz); 0,99-0,96 (m, 6H); **RMN de ^{13}C** (**125 MHz**, CD_3OD) δ (ppm): 174,7; 171,7; 170,5; 135,0; 132,9; 129,6; 128,4; 58,9; 43,9; 31,9; 19,5; 18,2; **EMAR**: calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 301,11643, encontrado 301,11633.



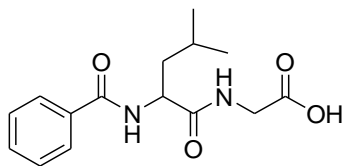
***N*-(*N*-benzoil-glicil)-*D,L*-fenilglicina**

O produto **3f** foi obtido como um sólido amarelo (335 mg, 86%); **FF** (°C): 188,0 – 189,4; **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3406; 1729; 1632; 1580; 1535; 1386; 1301; **RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD)** δ (ppm): 7,87 (d, 2H, *J*=8,0 Hz); 7,54 (t, 1H, *J*=7,0 Hz); 7,47-7,43 (m, 4H); 7,33-7,26 (m, 3H); 5,39 (s, 1H); 4,11-4,07 (m, 2H); **RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD)** δ (ppm): 175,1; 170,9; 170,6; 139,3; 135,0; 132,9; 129,6; 129,5; 128,9; 128,6; 128,5; 59,2; 44,0; **EMAR**: calculado para [C₁₇H₁₆N₂NaO₄]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 335,10078, encontrado 335,09999.



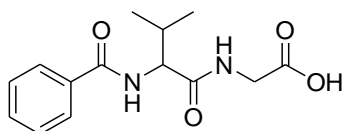
***N*-(*N*-benzoil-*D,L*-alanil)-glicina**

O produto **3g** foi obtido como um sólido branco (223 mg, 83%); **FF** (°C): 164,0 – 165,2; **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3301; 3090; 2976; 1749; 1664; 1612; 1561; 1229; **RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD)** δ (ppm): 7,89-7,87 (m, 2H); 7,54 (t, 1H, *J*=7,5 Hz); 7,46 (t, 2H, *J*=7,5 Hz); 4,65 (q, 1H, *J*=7,5 Hz); 3,97 (d, 1H, *J*=17,5 Hz); 3,91 (d, 1H, *J*=17,5 Hz); 1,49 (d, 3H, *J*=7,0 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD)** δ (ppm): 175,6; 172,9; 170,1; 135,2; 132,9; 129,5; 128,6; 50,9; 41,9; 18,1; **EMAR**: calculado para [C₁₂H₁₄N₂NaO₄]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 273,08513, encontrado 273,08528.



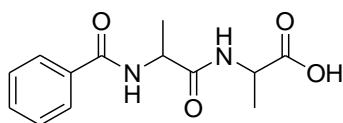
***N*-(*N*-benzoil-D,L-leucil)-glicina**

O produto **3h** foi obtido como um sólido branco (299 mg, 74%); **FF** (°C): 154,2 – 155,1; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3307; 3074; 2963; 1729; 1638; 1535; 1216; **RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD)** δ (ppm): 7,87-7,85 (m, 2H); 7,54 (t, 1H, $J=7,5$ Hz); 7,46 (t, 2H, $J=7,5$ Hz); 4,73-4,70 (m, 1H); 3,98 (d, 1H, $J=17,5$ Hz); 3,89 (d, 1H, $J=17,5$ Hz); 1,80-1,73 (m, 3H); 1,01-0,97 (m, 6H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD)** δ (ppm): 175,4; 172,8; 170,3; 135,3; 132,8; 129,5; 128,5; 53,6; 41,9; 41,8; 26,1; 23,5; 22,0; **EMAR**: calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 315,13208, encontrado 315,13161.



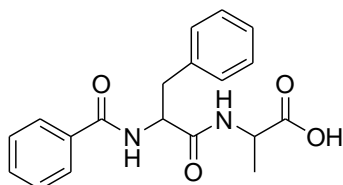
***N*-(*N*-benzoil-D,L-valil)-glicina**

O produto **3i** foi obtido como um sólido branco (287 mg, 86%); **FF** (°C): 80,0 – 81,4; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3304; 3067; 2969; 1738; 1635; 1521; 1211; **RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD)** δ (ppm): 7,85 (d, 2H, $J=7,0$ Hz); 7,52 (t, 1H, $J=7,5$ Hz); 7,45 (t, 2H, $J=7,5$ Hz); 4,48 (d, 1H, $J=7,5$ Hz); 4,02 (d, 1H, $J=17,5$ Hz); 3,92 (d, 1H, $J=17,5$ Hz); 2,23 (oct, 1H, $J=7,0$ Hz); 1,06-1,03 (m, 6H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD)** δ (ppm): 174,1; 172,8; 170,2; 135,3; 132,8; 129,5; 128,4; 60,7; 41,9; 32,0; 19,8; 19,0; **EMAR**: calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 301,11643, encontrado 301,11627.



***N*-(*N*-benzoil-*D,L*-alanil)-*D,L*-alanina**

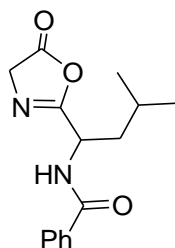
O produto **3j** foi obtido como um sólido branco (271 mg, 99%); **FF** (°C): 170,6 – 171,9; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3255; 3073; 1729; 1670; 1632; 1567; 1527; 1236; **RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD)** δ (ppm, mistura de diastereoisômeros): 7,86 (d, 2H, $J=7,5$ Hz); 7,53-7,43 (m, 3H); 4,67-4,61 (m, 1H); 4,41 (q, 1H, $J=7,2$ Hz); 1,53-1,39 (m, 6H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD)** δ (ppm, mistura de diastereoisômeros): 175,9; 174,9; 174,7; 170,0; 169,9; 135,2; 132,8; 129,5; 128,5; 50,8; 49,5; 49,4; 18,2; 18,1; 17,8; 17,7; 17,6; **EMAR**: calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 287,10078, encontrado 287,10134.



***N*-(*N*-benzoil-*D,L*-fenilalanil)-*D,L*-alanina**

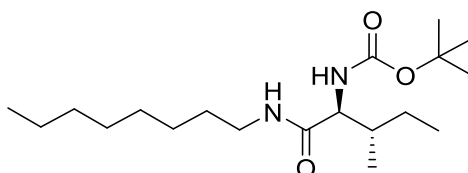
O produto **3k** foi obtido como um sólido branco (208 mg, 81%); **FF** (°C): 196,6 – 197,9; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3321; 3269; 3106; 1718; 1633; 1581; 1538; 1229; **RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD)** δ (ppm, mistura de diastereoisômeros): 7,74-7,69 (m, 2H); 7,53-7,49 (m, 1H); 7,44-7,39 (m, 2H); 7,33-7,24 (m, 4H); 7,21-7,18 (m, 1H); 4,91 (s, 1H); 4,44-4,33 (m, 1H); 3,23 (q, 1H, $J=6,5$ Hz); 3,09-3,05 (m, 1H); 1,43-1,28 (m, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD)** δ (ppm, mistura de diastereoisômeros): 173,1; 170,2; 170,0; 168,6; 138,6; 138,5; 135,3; 135,2; 132,8; 132,7; 130,5; 130,4; 130,3; 129,5;

129,4; 128,5; 128,4; 128,3; 127,8; 127,7; 56,5; 56,3; 49,7; 39,1; 38,8; 17,8; **EMAR:** calculado para $[C_{19}H_{20}N_2NaO_4]^+$ ($[M+Na]^+$): m/z 363,13208, encontrado 363,13166.



***N*-(1-(4,5-diidro-5-oxoxazol-2-il)-3-metilbutil)benzamida**

O produto **3l** foi obtido como um óleo amarelo (55 mg, 66%); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3295; 3067; 2963; 2924; 2860; 1827; 1646; 1529; 1281; 1027; **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm): 7,80 (d, 2H, $J=7,0$ Hz); 7,50 (t, 1H, $J=7,0$ Hz); 7,42 (t, 2H, $J=7,5$ Hz); 6,74 (q, 1H, $J=8,0$ Hz); 5,16-5,11 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 1,81-1,72 (m, 3H); 0,99 (d, 3H, $J=3,5$ Hz); 0,98 (d, 3H, $J=3,5$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm): 175,5; 167,5; 167,4; 133,6; 132,1; 128,8; 127,2; 54,2; 47,1; 41,4; 25,0; 22,9; 22,0.



Carbamato de *O*-Terc-butil-((2S,3S)-3-metil-1-(octilamino)-1-oxopentan-2-il)

O produto **3m** foi obtido como um sólido branco (308 mg, 67%); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3332, 2963, 2924, 2852, 1750, 1678, 1652, 1529, 1180; **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm): 6,10 (s, 1H); 5,10 (d, 1H, $J=7,5$ Hz); 3,86 (dd, 1H, $J=6,5$ Hz, $J=9,0$ Hz); 3,30 – 3,16 (m, 2H); 1,48 (t, 3H, $J=7,0$ Hz); 1,42 (s, 9H); 1,27-1,25 (m, 11H); 1,13 – 1,08 (m, 1H); 0,91 – 0,85 (m, 9H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm): 171,6; 156,0; 79,9; 59,6; 39,6; 37,3; 31,9; 29,7; 29,4; 29,3; 28,4; 27,0; 24,9; 22,8; 15,7; 14,2; 11,5. **EMAR:** calculado para $[C_{19}H_{20}N_2NaO_4]^+$ ($[M+H]^+$): m/z 343,2961, encontrado 343,2938.

5. CONCLUSÕES

Nesse trabalho foram realizadas a síntese e purificação de *N*-benzoil aminoácidos e azalactonas em rendimentos de moderados a bons (50 a 75% e 82 a 98% respectivamente). Vale ressaltar que não foi necessário o uso de cromatografia em coluna na purificação desses compostos.

Estes intermediários foram utilizados com sucesso em reações de abertura de azalactonas por aminoácidos empregando uma abordagem organocatalítica. Averiguou-se que essas reações, catalisadas pelo ácido de Brønsted, (+/-)-ACS (5,0 mol %), se mostraram mais eficientes em comparação às abordagens descritas na literatura. Os dipeptídeos foram obtidos em rendimentos de satisfatórios a ótimos (66 a 99%), mesmo considerando o uso de substratos impedidos do ponto de vista estéreo.

A metodologia sintética desenvolvida apresenta algumas vantagens quando comparada à síntese em estado sólido de peptídeos: o emprego do aminoácido livre, sem necessidade de proteção prévia; a simples purificação e a possibilidade de aumento da escala.

Foi demonstrada uma possível aplicação dos compostos finais por meio da síntese do composto **3i**, através de uma ciclização intramolecular de um dos dipeptídeos (**3h**) mediada por EDC.

Finalmente, utilizando o (*tert*-butoxicarbonil)-*L*-isoleucina como substrato, foi possível a síntese de uma azalactona sem epimerização do centro quiral alfa à carbonila, sendo realizada ainda sua posterior abertura pela octilamina.

REFERÊNCIAS

AKIYAMA, T.; ITOH, J.; FUCHIBE, K.. Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis. **Advanced Synthesis & Catalysis**. v. 348, p. 999–1010, 2006.

AMARANTE, G. W; COELHO, F. Reações De Organocatálise Com Aminas Quirais. Aspectos Mecanísticos E Aplicações Em Síntese Orgânica. **Química Nova**. v. 32, n. 2, p. 469–481, 2009.

ÁVILA, E. P. *et al.* Brønsted Acid Catalyzed Highly Diastereoselective Michael-Type Addition Of Azlactones To Enones. **European Journal of Organic Chemistry**. p. 1881–1883, 2013.

ÁVILA, E. P. *et al.* Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Stereoselective Mannich-Type Reaction of Azlactones with Aldimines. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 80, n. 1, p. 590–594, 2015.

BENOITON, N.; CHEN, F. M. F. 2-Alkoxy-5(4H)-Oxazolones From *N*-Alkoxy-carbonylamino Acids And Their Implication In Carbodiimide-Mediated Reactions In Peptide Synthesis. **Canadian Journal of Chemistry**. v. 59, n. 2, p. 384–389, 1981.

BERKESSEL, A. *et al.* Highly Efficient Dynamic Kinetic Resolution of Azlactones by Urea-Based Bifunctional Organocatalysts. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 44, n. 5, p. 807–811, 2005.

BERKESSEL, A.; GRÖGER, H. **Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis**. 1 ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

DANGER, G. *et al.* 5(4H)-Oxazolones As Intermediates In The Carbodiimide- And Cyanamide-Promoted Peptide Activations In Aqueous Solution. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 52, p. 611–614, 2013.

DE CASTRO, P. P.; CARPANEZ, A. G.; AMARANTE, G. W. Azlactone Reaction Developments. **Chemistry - A European Journal**. doi: 10.1002/chem.201600071, 2016.

DE CASTRO, P. P.; DOS SANTOS, I. F.; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Peptide Synthesis Through Azlactone Rings. **Current Organic Synthesis**. v. 13, p. 440–444, 2016.

DE JERSEY, J.; ZERNER, B. On The Spontaneous And Enzyme-Catalyzed Hydrolysis Of Saturated Oxazolinones. **Biochemistry**. v. 8, n. 5, p. 1967–1974, 1969.

DONG, S. *et al.* Organocatalytic Oxyamination Of Azlactones: Kinetic Resolution Of Oxaziridines And Asymmetric Synthesis Of Oxazolin-4-Ones. **Journal of the American Chemical Society**. v. 135, n. 27, p. 10026–10029, 2013.

EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R.. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 10, n. 1958, p. 496–497, 1971.

GOODMAN, M; LEVINE, L. Peptide Synthesis via Active Esters. IV. Racemization and Ring-Opening Reactions of Optically Active Oxazolones. **Journal of the American Chemical Society**. v. 86, n. 14, p. 2918–2922, 1964.

GUO, H. *et al.* Prodrug Design, Synthesis And Pharmacokinetic Evaluation Of (3'R, 4'R)-3-Hydroxymethyl-4-Methyl-3',4'-di-*O*-(S)-Camphanoyl-(+)-*cis*-Khellactone. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. v. 2, n. 2, p. 213–219, 2012.

HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. **Journal of Organic Chemistry**. v. 39, n. 12, p. 1615–1621, 1974.

LIANG, J.; RUBLE, J. C.; FU, G. C. Dynamic Kinetic Resolutions Catalyzed by a Planar-Chiral Derivative of DMAP: Enantioselective Synthesis of Protected α -Amino Acids from Racemic Azlactones. **Journal of Organic Chemistry**. v. 63, n. 7, p. 3154–3155, 1998.

LIST, B. Proline-catalyzed asymmetric reactions. **Tetrahedron**. v. 58, n. 613, p. 5573–5590, 2002.

LIST, B. *et al.* Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **Journal of the American Chemical Society**. v. 122, n. 13, p. 2395–2396, 2000.

LIU, P. *et al.* Origin Of Enantioselectivity In Benzotetramisole-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution Of Azlactones. **Organic letters**. v. 14, n. 13, p. 3288–91, 2012.

LU, G.; BIRMAN, V. B. Dynamic Kinetic Resolution Of Azlactones Catalyzed By Chiral Brønsted Acids. **Organic letters**. v. 13, n. 3, p. 356–358, 2011.

MELHADO, A. D. *et al.* Gold(I)-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition and Mannich Reactions of Azlactones. **Journal of the American Chemical Society**. v. 133, n. 10, p. 3517–3527, 2011.

METRANO, A. J.; MILLER, S. J. Peptide-Catalyzed Conversion Of Racemic Oxazol-5(4 H)-Ones Into Enantiomerically Enriched α -Amino Acid Derivatives. **Journal of Organic Chemistry**. v. 79, n. 4, p. 1542–1554, 2014.

PALACIO, C.; CONNON, S. J. C-5'-Substituted Cinchona Alkaloid Derivatives Catalyse The First Highly Enantioselective Dynamic Kinetic Resolutions Of Azlactones By Thiolytic. **European Journal of Organic Chemistry**. p. 5398–5413, 2013.

PARVEEN, S.; ARJMAND, F.; MOHAPATRA, D. K. Zinc(II) Complexes Of Pro-Gly And Pro-Leu Dipeptides: Synthesis, Characterization, In Vitro DNA Binding And Cleavage Studies. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. v. 126, p. 78–86, 2013.

PEREIRA, A. A. *et al.* Brønsted Acid Catalyzed Azlactone Ring Opening By Nucleophiles. **Tetrahedron**. v. 70, n. 20, p. 3271–3275, 2014.

PINHEIRO, D. L. J. *et al.* Sugar-Based Organocatalyst For The Diastereoselective Desymmetrization Of Dibenzylideneacetones. **European Journal of Organic Chemistry**. v. 2016, n. 3, p. 459–462, 2016.

PURIPAT, M. *et al.* The Biginelli reaction is a urea-catalyzed organocatalytic multicomponent reaction. **Journal of Organic Chemistry**. v. 80, n. 14, p. 6959–6967, 2015.

RODRÍGUEZ-DOCAMPO, Z. *et al.* The Dynamic Kinetic Resolution Of Azlactones With Thiol Nucleophiles Catalyzed By Arylated, Deoxygenated Cinchona Alkaloids. **Journal of Organic Chemistry**. v. 77, n. 5, p. 2407–2414, 2012.

RUEPING, M.; KUENKEL, A.; ATODIRESEI, I. Chiral Brønsted Acids In Enantioselective Carbonyl Activations – Activation Modes And Applications. **Chemical Society Reviews**. v. 40, p. 4539–4549, 2011.

SAAVEDRA, C. *et al.* Catalytic, One-Pot Synthesis of β -Amino Acids from α -Amino Acids. Preparation of α,β -Peptide Derivatives. **Journal of Organic Chemistry**. v. 74, n. 3, p. 4655–4665, 2009.

SUN, W. *et al.* Organocatalytic Diastereo- And Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Of Azlactones And Methyleneindolinones. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 52, n. 33, p. 8633–8637, 2013.

WALSH, P. J.; KOZLOWSKI, M. C. **Fundamentals of Asymmetric Catalysis**. 1 ed. Nova Jersey: University Science Books, 2009.

WEBER, M. *et al.* Bispalladacycle-Catalyzed Brønsted Acid/Base-Promoted Asymmetric Tandem Azlactone Formation-Michael Addition. **Journal of the American Chemical Society**. v. 132, n. 35, p. 12222–12225, 2010.

WEBER, M.; FREY, W.; PETERS, R. Catalytic Asymmetric Synthesis Of Functionalized α,α -Disubstituted α -Amino Acid Derivatives From Racemic Unprotected α -Amino Acids Via In-Situ Generated Azlactones. **Advanced Synthesis and Catalysis**. v. 354, n. 8, p. 1443–1449, 2012.

WEBER, M.; FREY, W.; PETERS, R. Catalytic Asymmetric Synthesis Of Spirocyclic Azlactones By A Double Michael-Addition Approach. **Chemistry - A European Journal**. v. 19, n. 25, p. 8342–8351, 2013.

YANG, X.; LU, G.; BIRMAN, V. B. Benzotetramisole-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution Of Azlactones. **Organic letters**. v. 12, n. 4, p. 892–895, 2010.

YU, K.. *et al.* Organocatalytic Dynamic Kinetic Resolution Of Azlactones To Construct Chiral N-Acyl Amino Acid Oxime Esters. **Chemical Communications**. v. 51, n. 80, p. 14897–14900, 2015.

APÊNDICE A

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C E IV DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS.

Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do composto **1a** (300 MHz, DMSO- d_6).

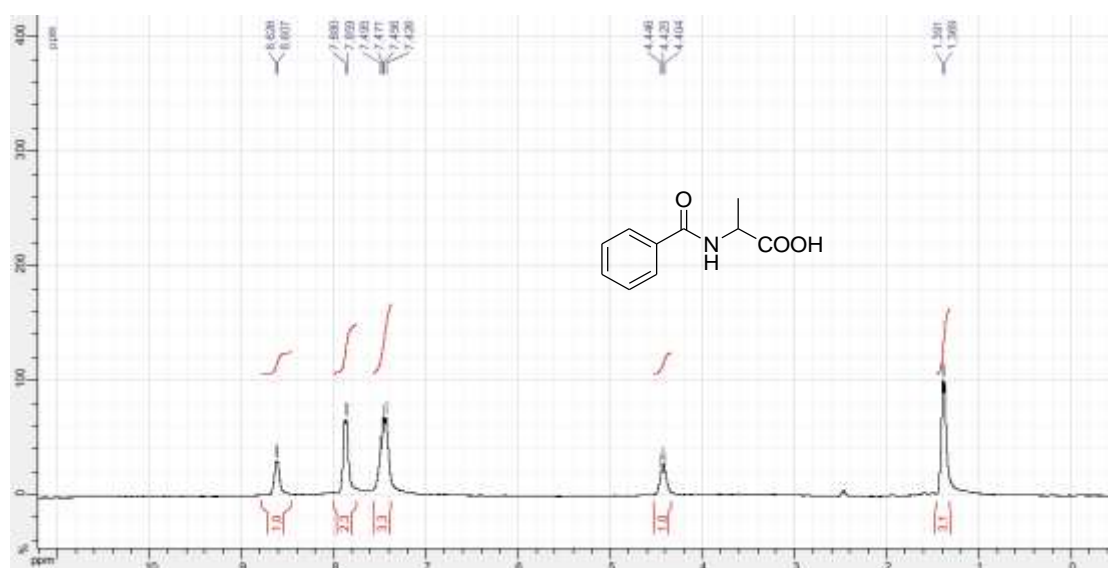


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1a** (75 MHz, DMSO- d_6).

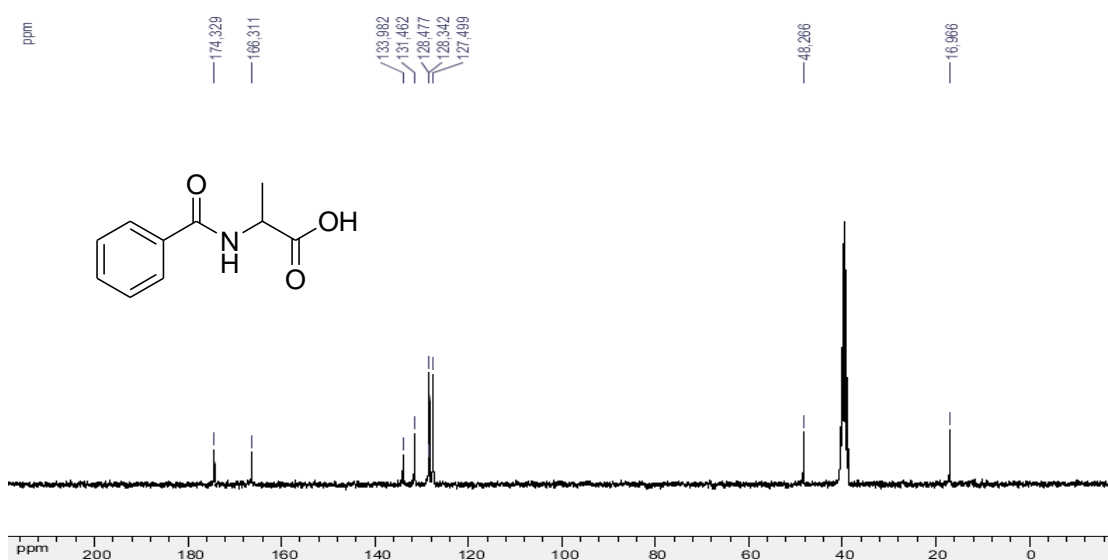


Figura 44. Espectro no IV do composto **1a**.

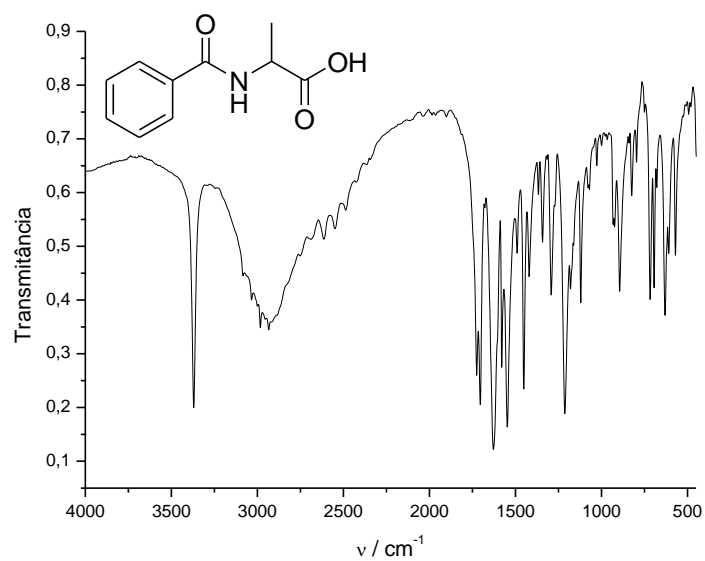


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do composto **1b** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

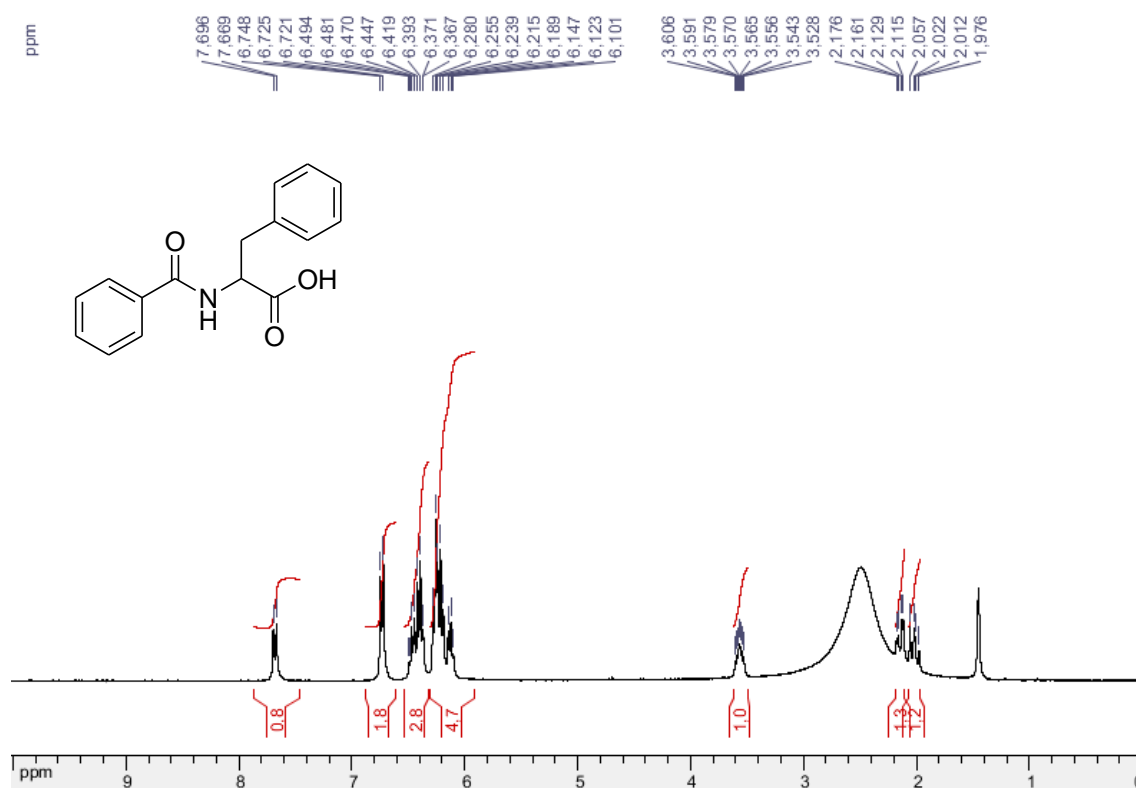


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1b** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

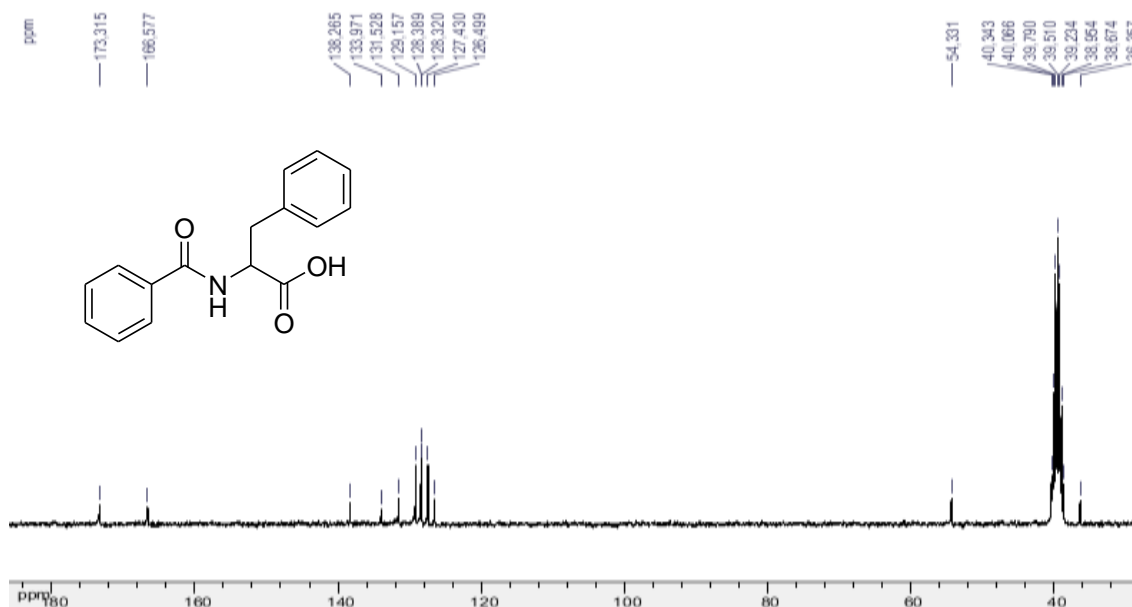


Figura 47. Espectro no IV do composto **1b**.

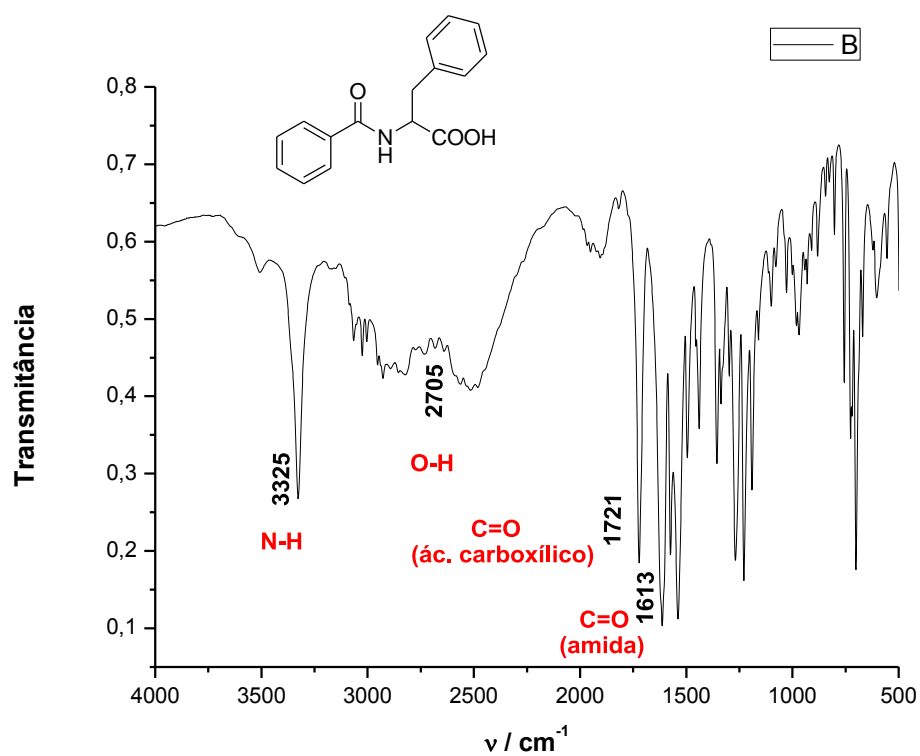


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto **1c** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

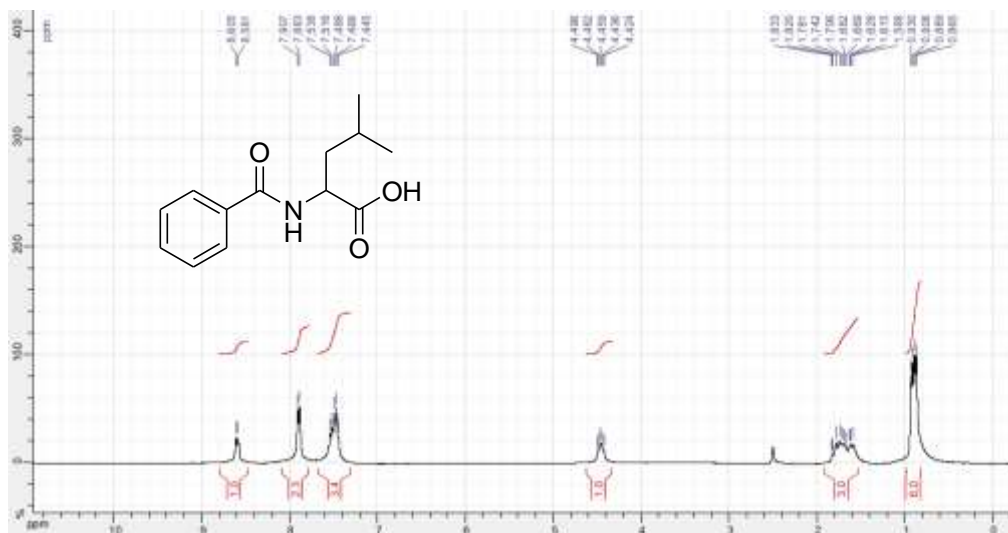


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1c** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

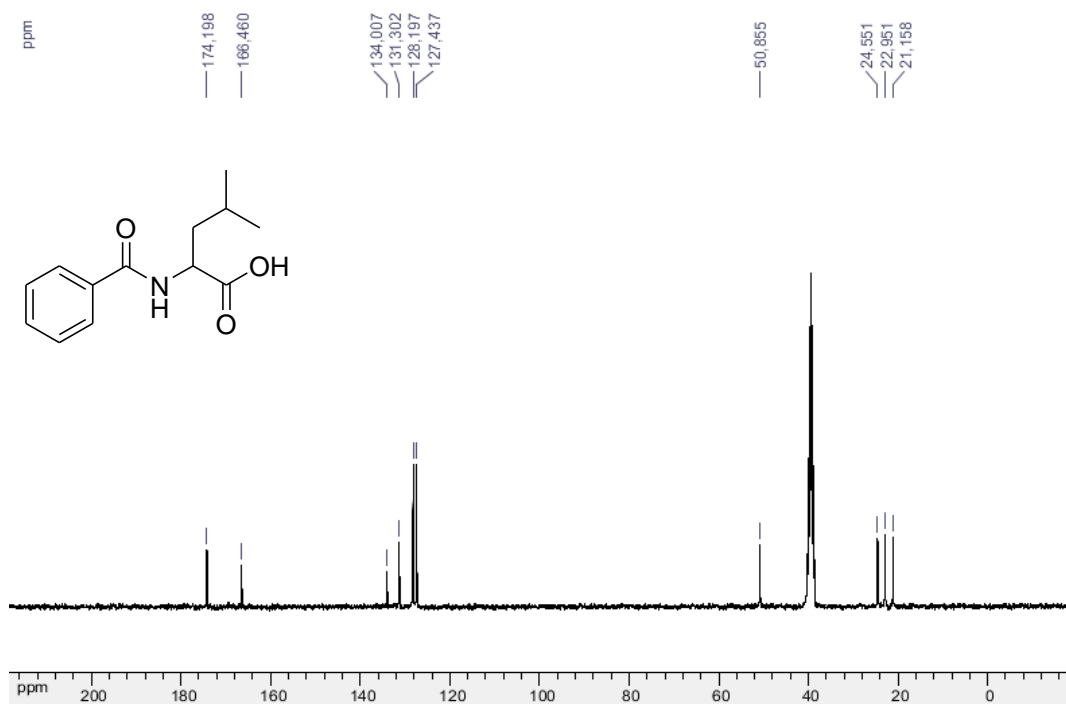


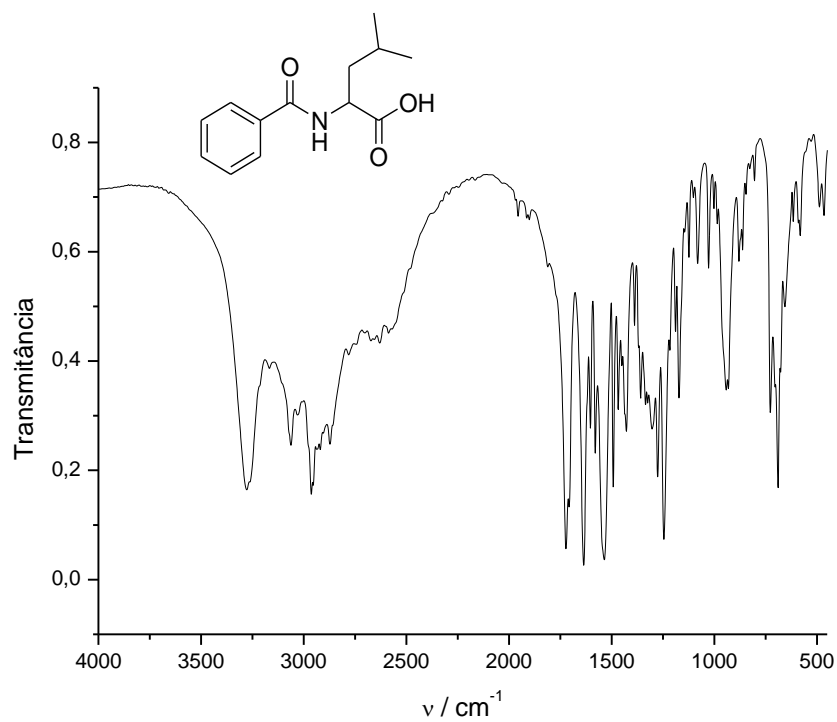
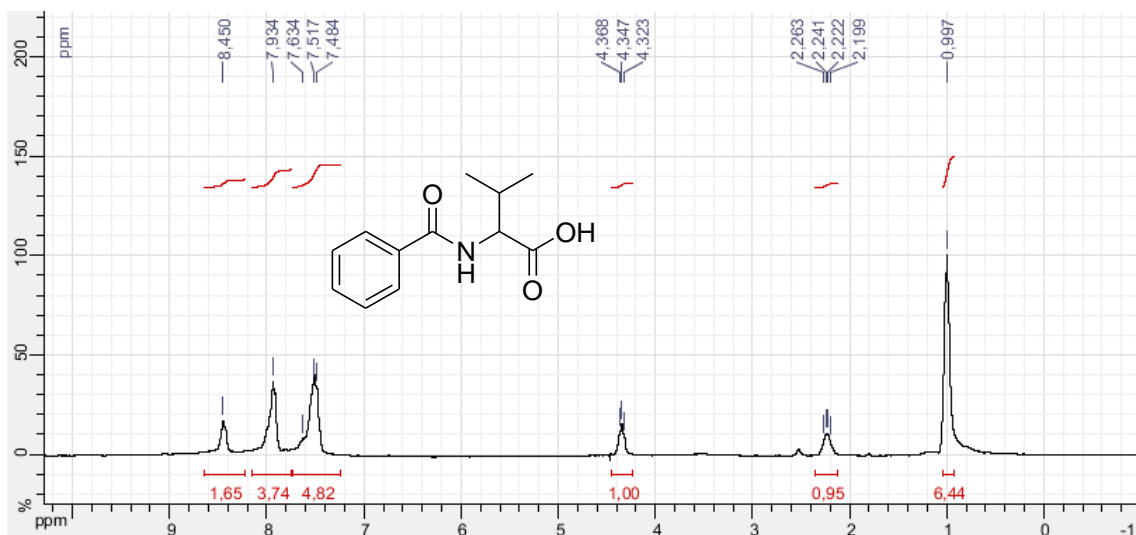
Figura 50. Espectro no IV do composto **1c**.**Figura 51.** Espectro de RMN de ^1H do composto **1d** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1d** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

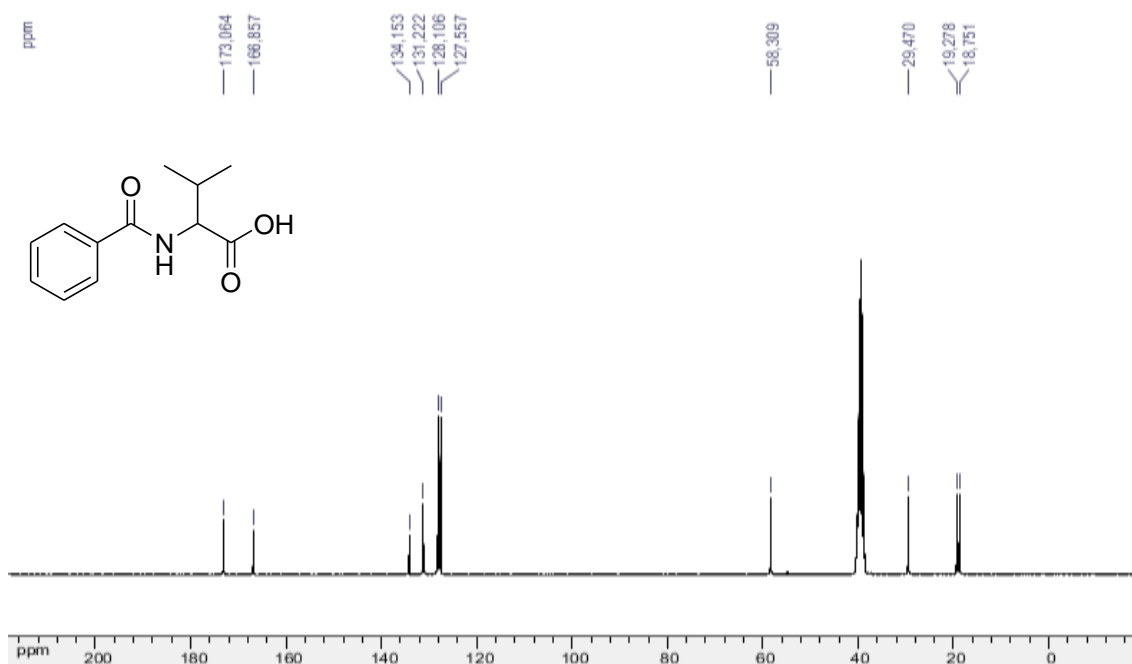


Figura 53. Espectro no IV do composto **1d**.

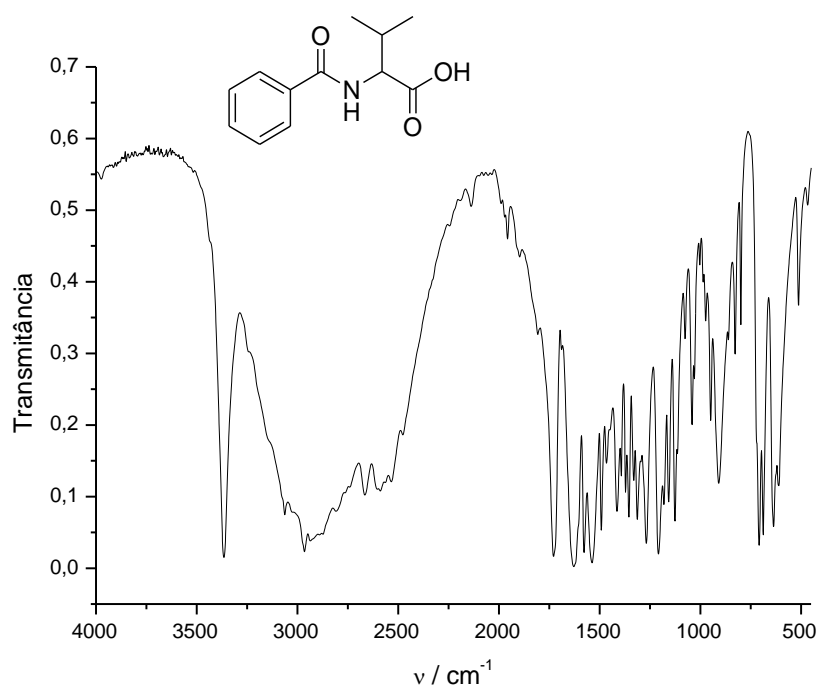


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H do composto **1e** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

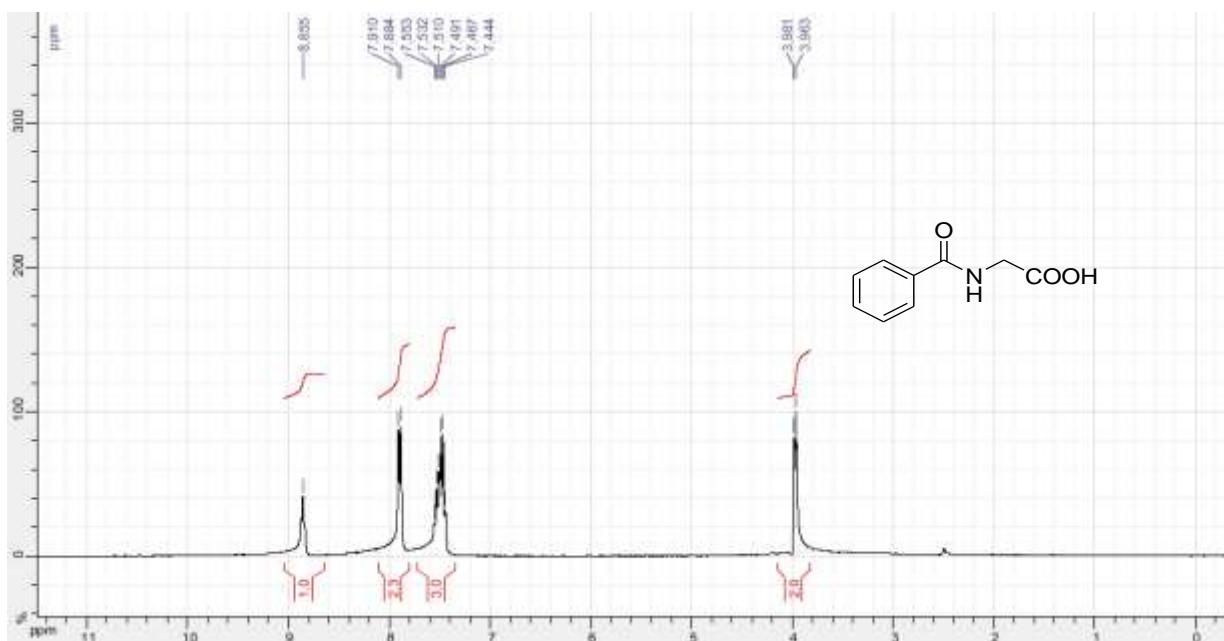


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1e** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

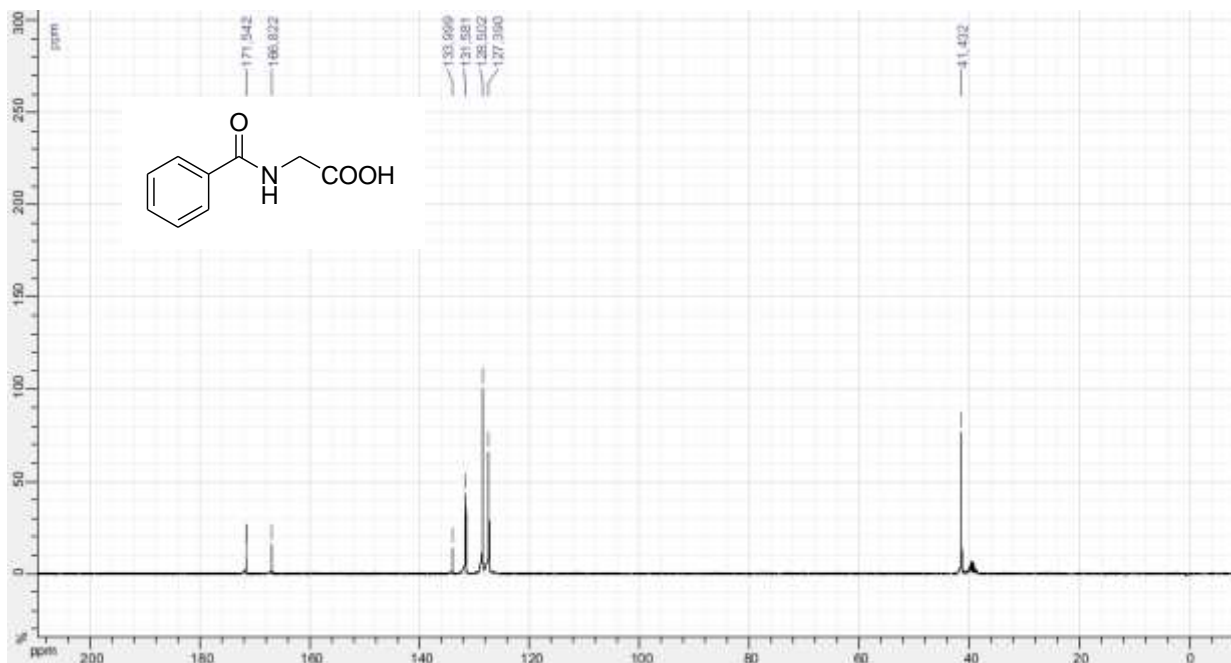


Figura 56. Espectro no IV do composto **1e**.

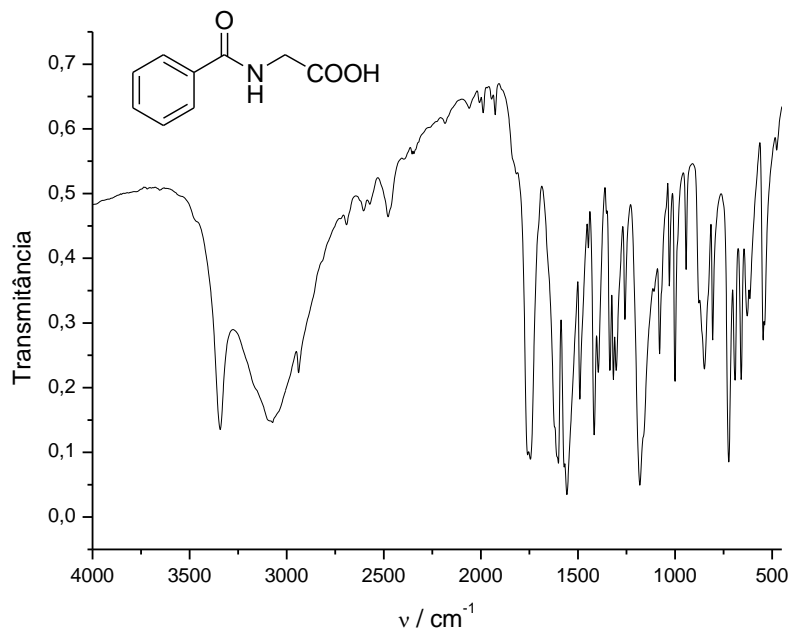


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do composto **1f** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

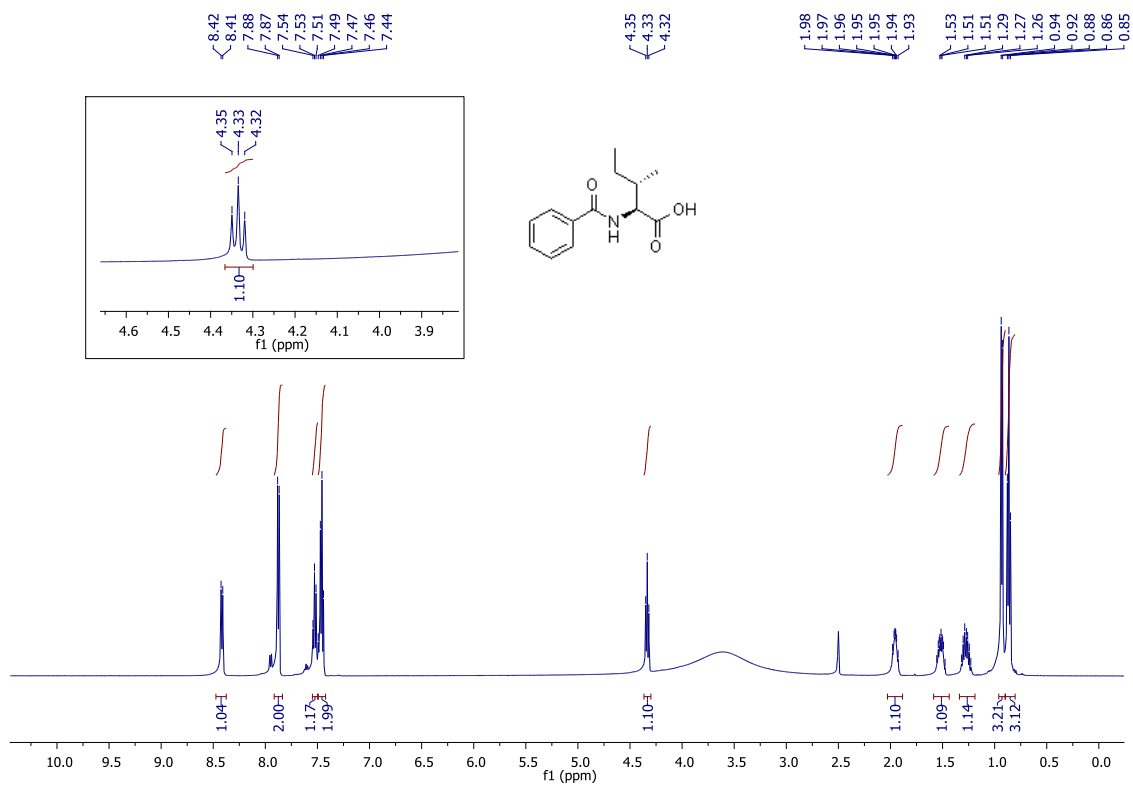


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1f** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

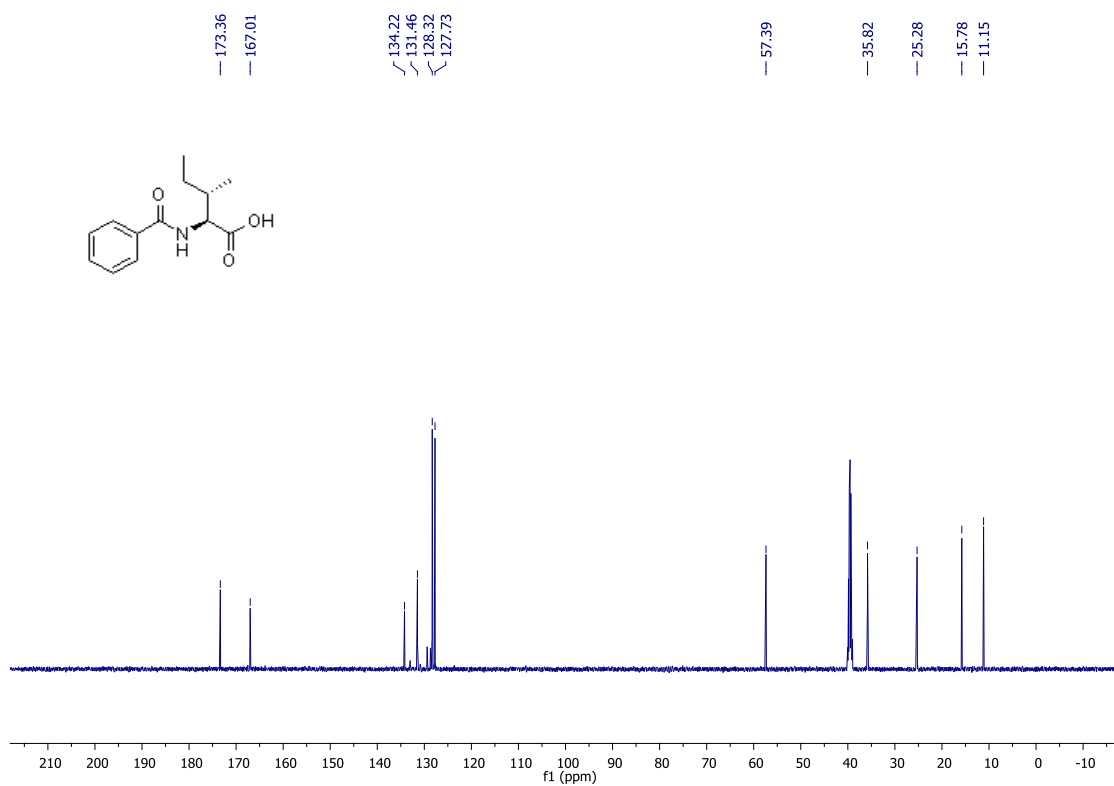


Figura 59. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **1f** (125 MHz, CD_3OD).

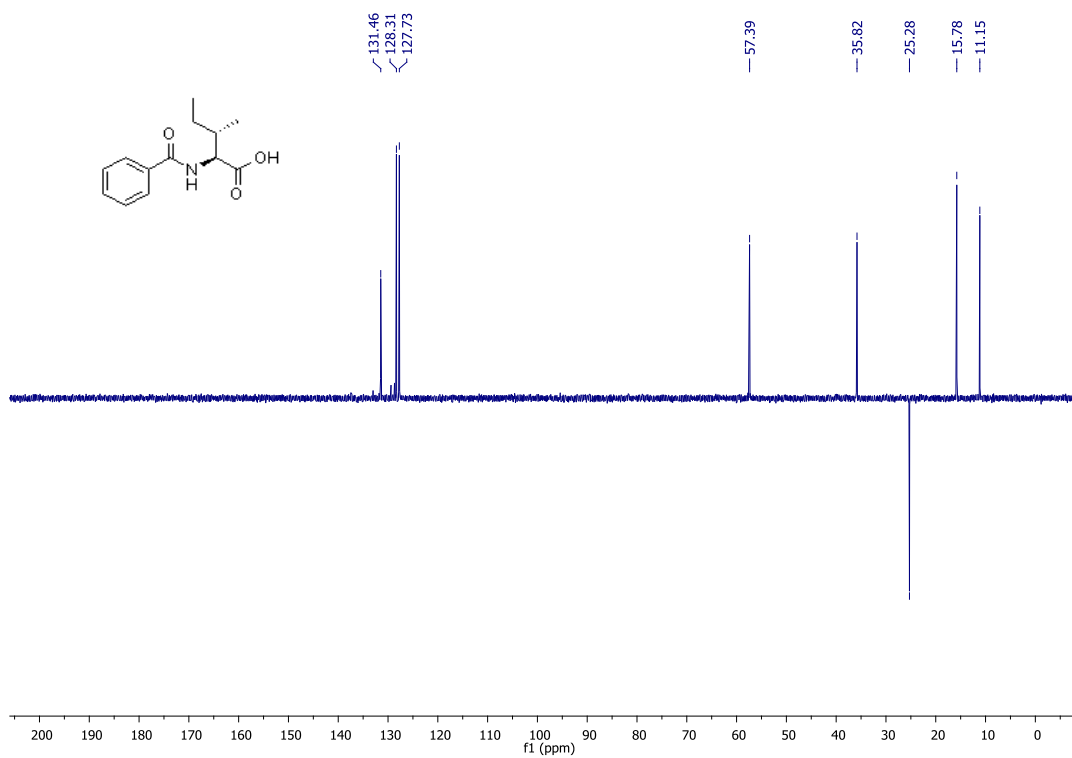
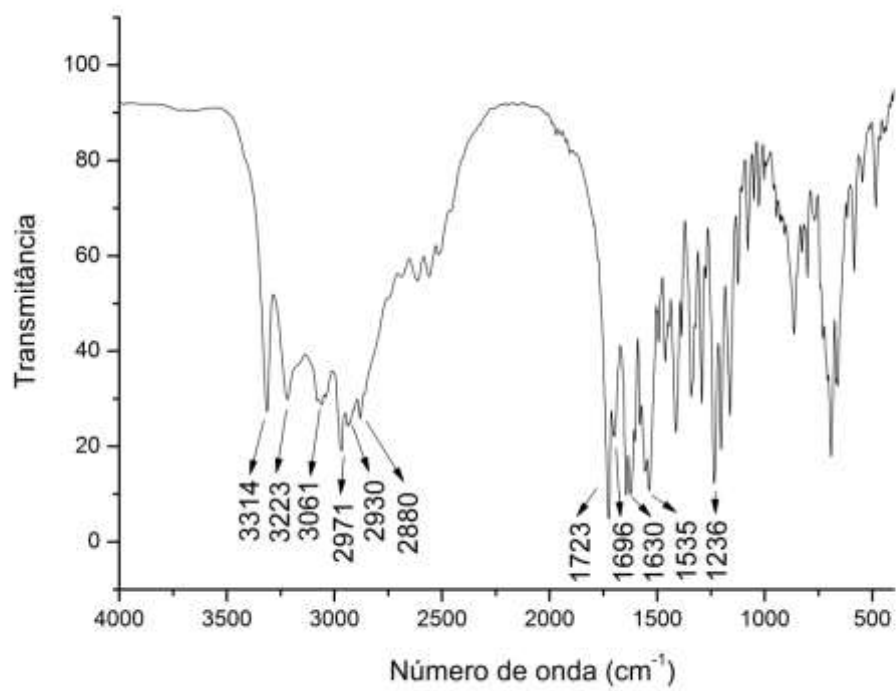


Figura 60. Espectro no IV do composto **1f**.

APÊNDICE B

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C E IV DAS AZALACTONAS.

Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do composto **2a** (300 MHz, CDCl_3).

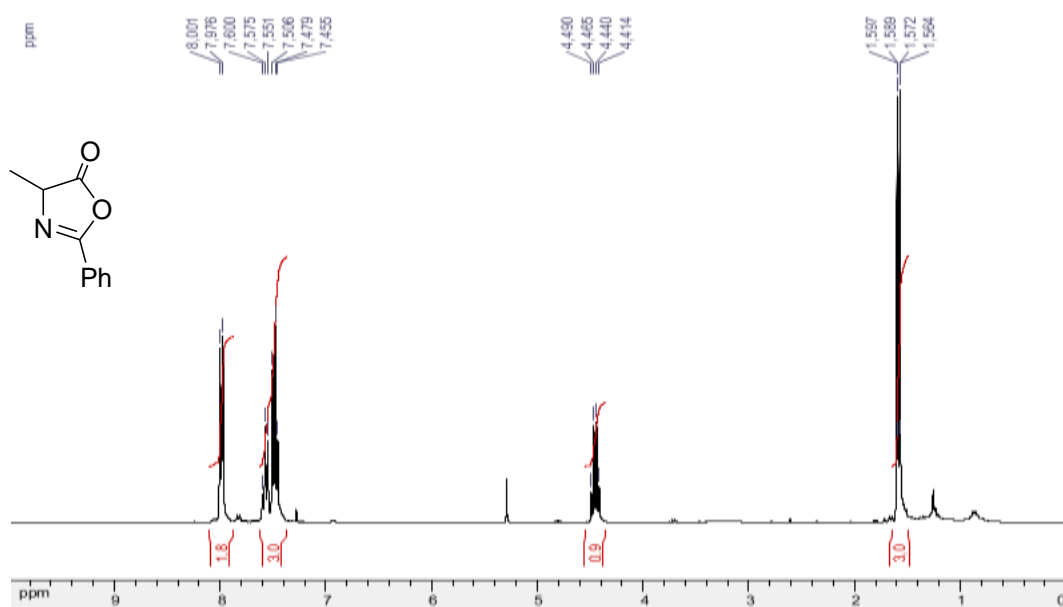


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (75 MHz, CDCl_3).

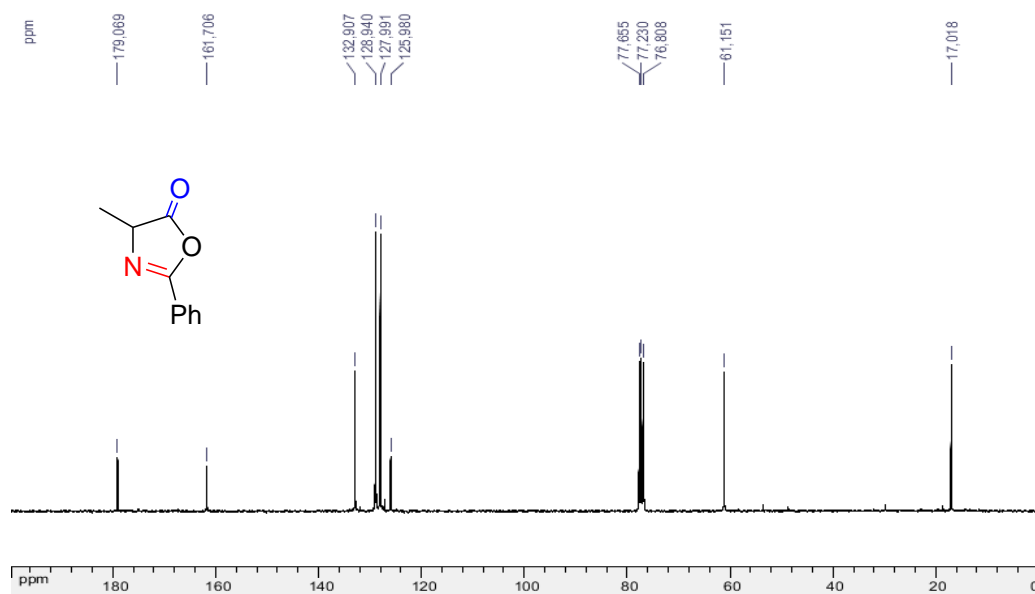


Figura 63. Espectro no IV do composto **2a**.

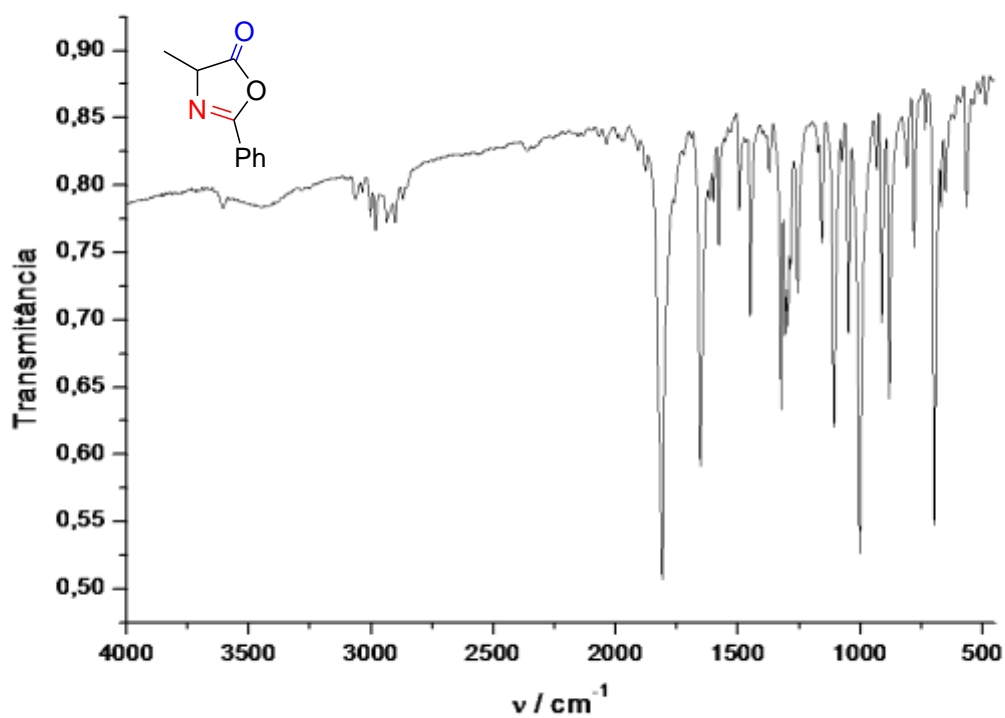


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do composto **2b** (300 MHz, CDCl_3).

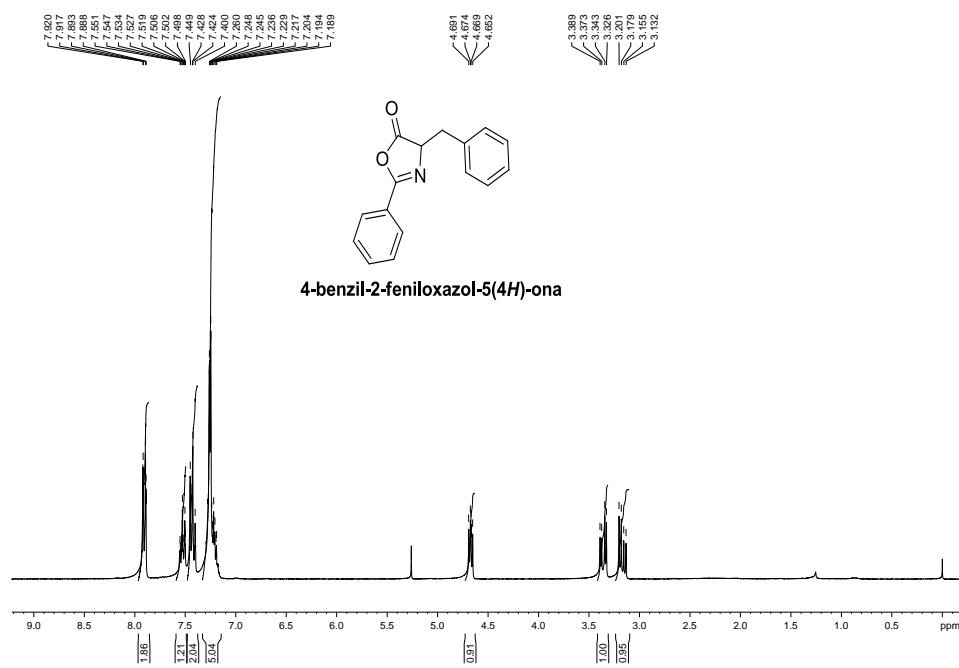


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2b** (75 MHz, CDCl_3).

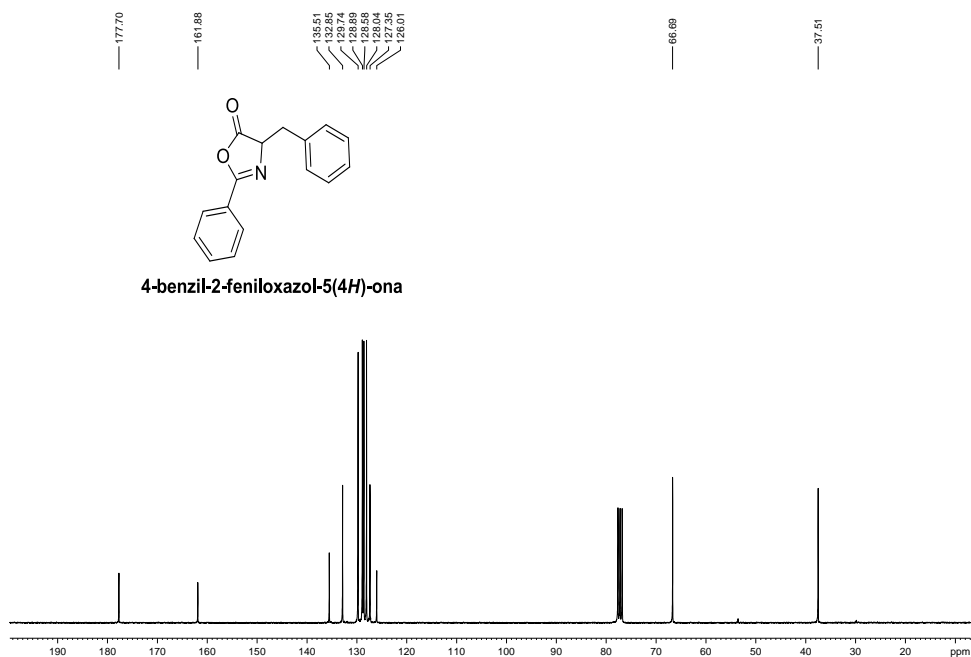


Figura 66. Espectro no IV do composto **2b**.

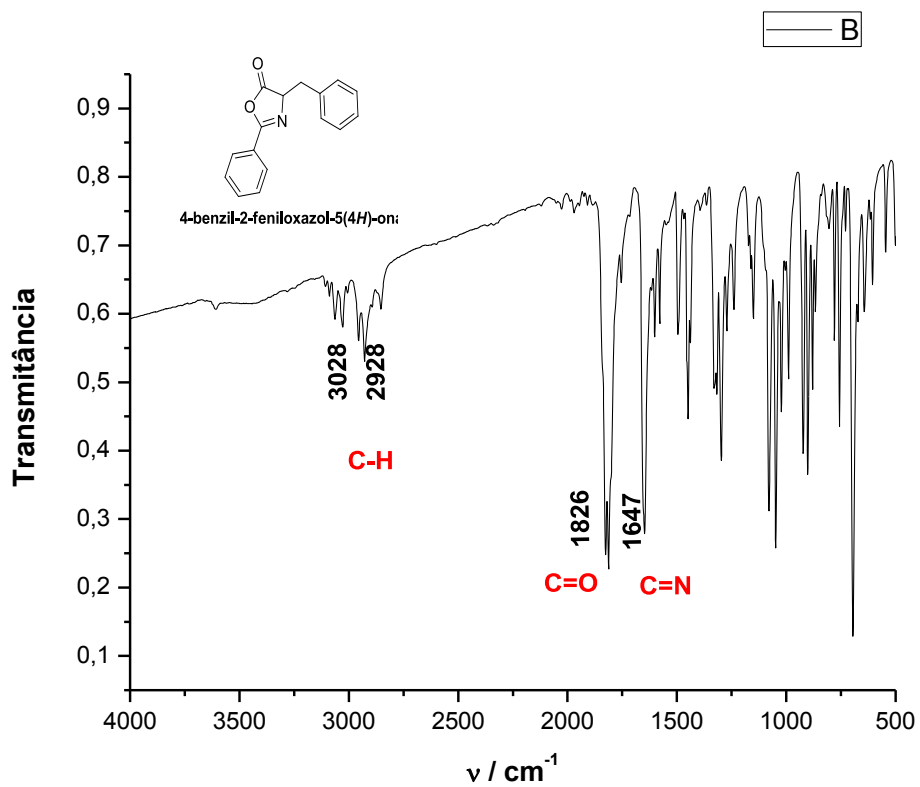


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do composto **2c** (300 MHz, CDCl_3).

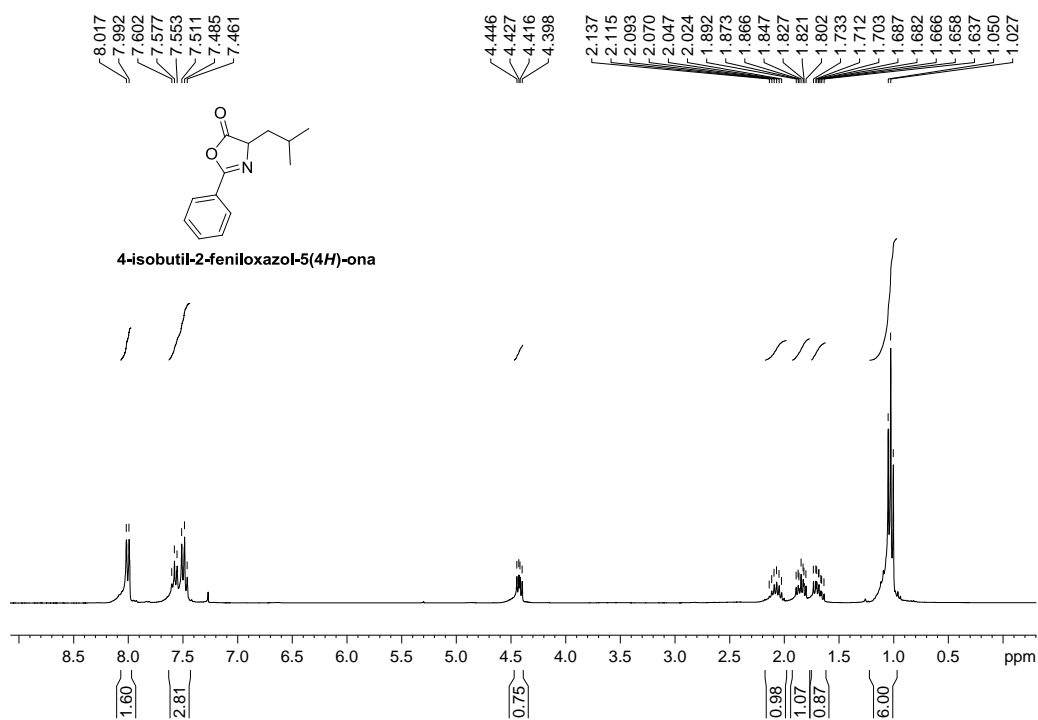


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2c** (75 MHz, CDCl_3).

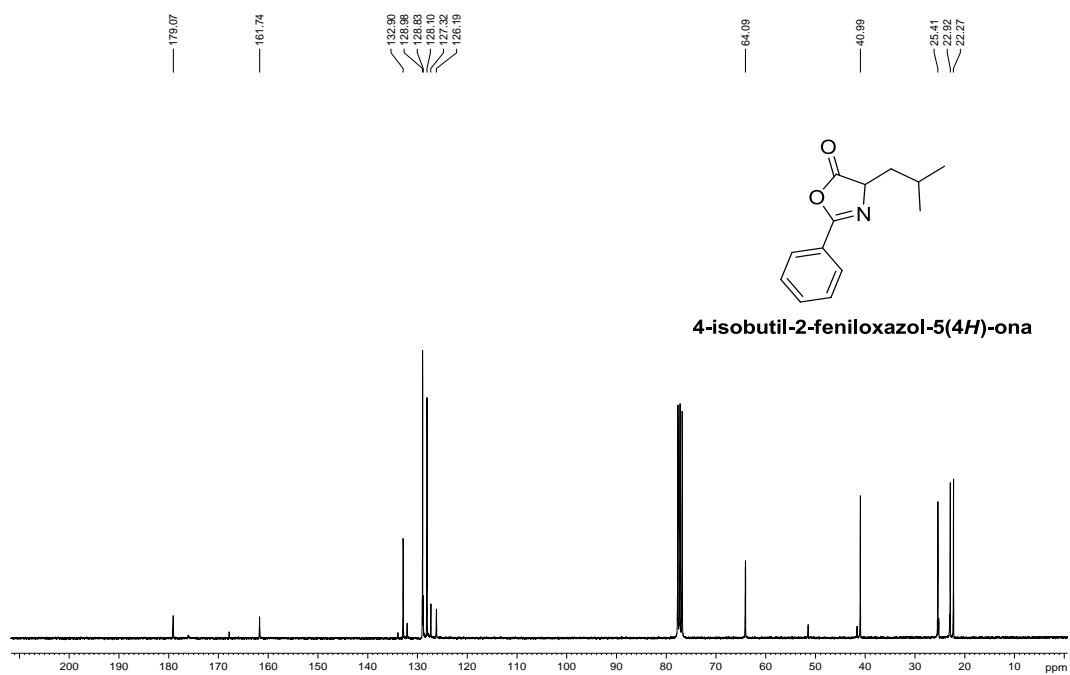


Figura 69. Espectro no IV do composto **2c**.

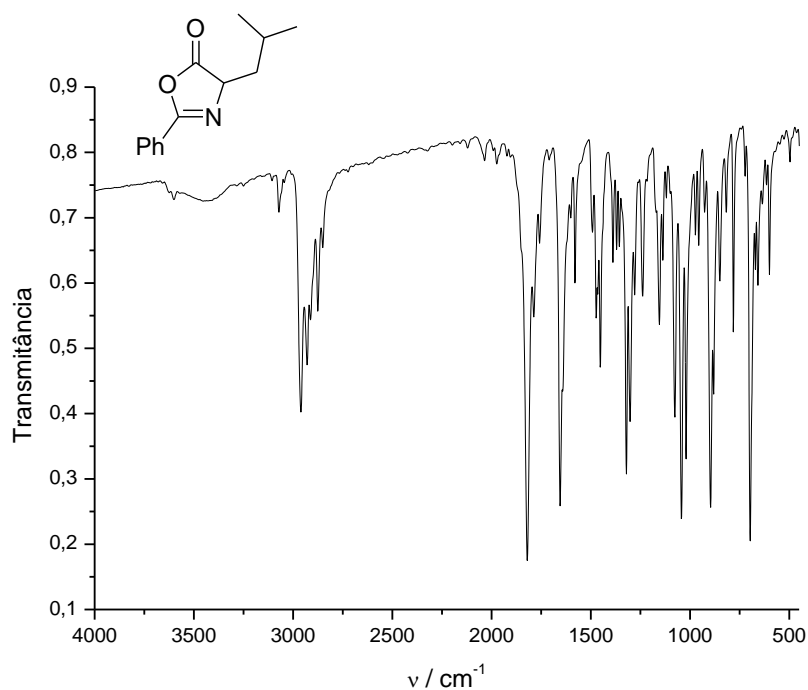


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H do composto **2d** (300 MHz, CDCl_3).

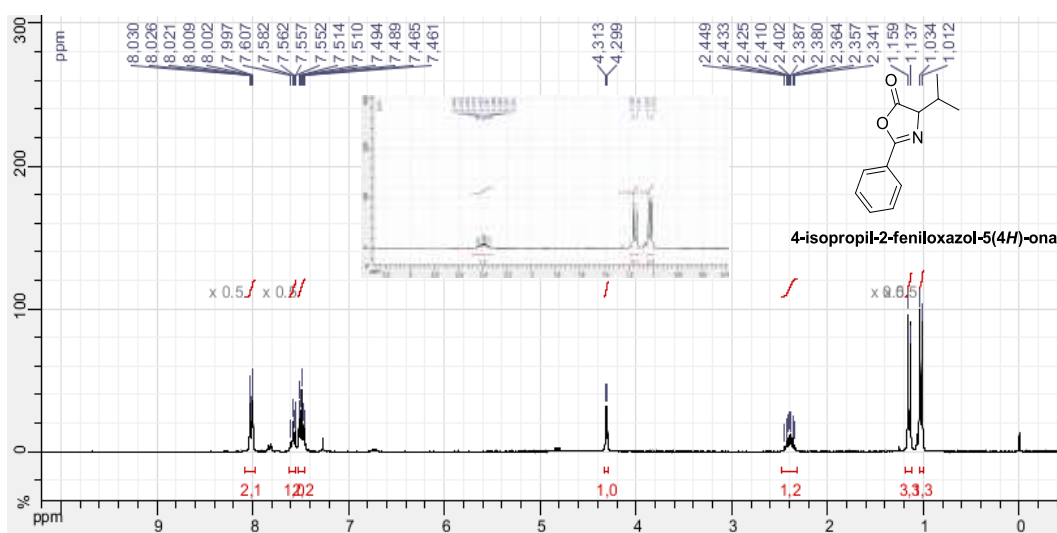


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2d** (75 MHz, CDCl_3).

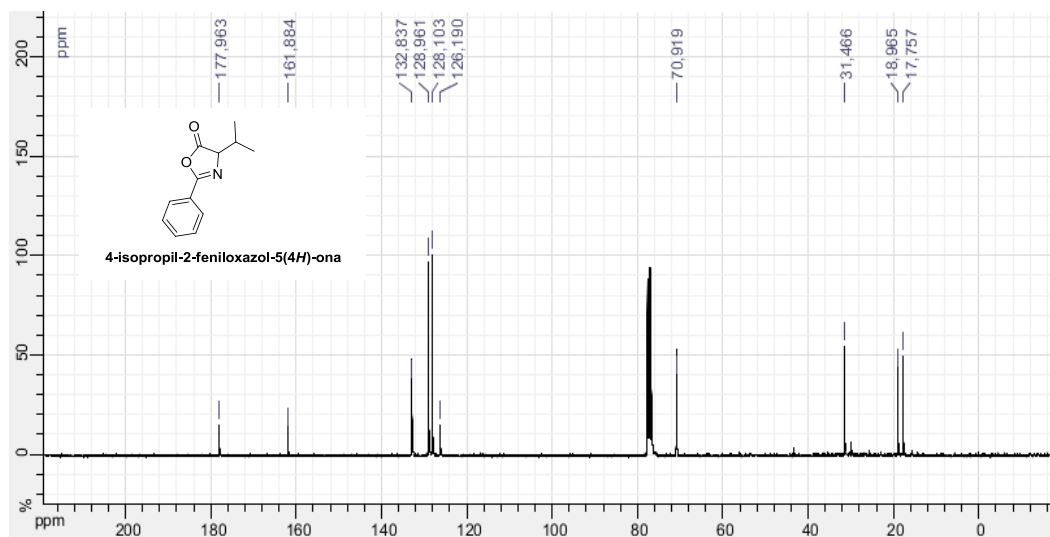


Figura 72. Espectro no IV do composto **2d**.

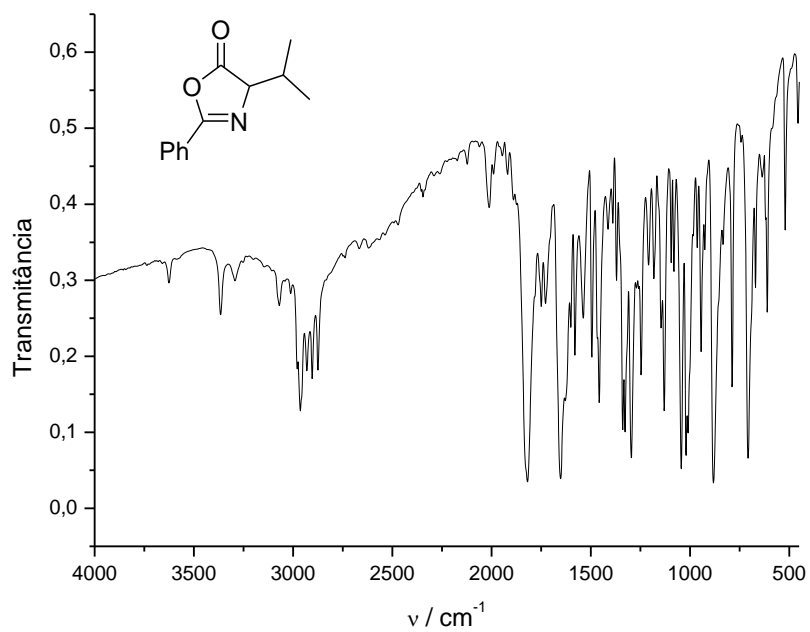


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do composto **2e** (300 MHz, CDCl_3).

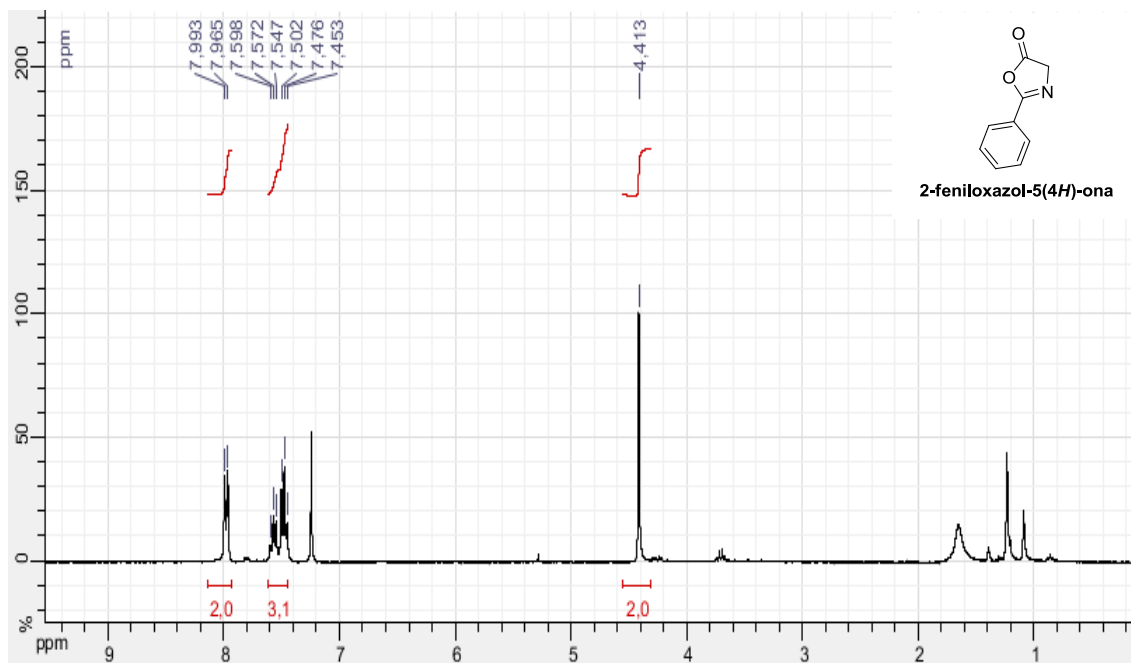


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2e** (75 MHz, CDCl_3).

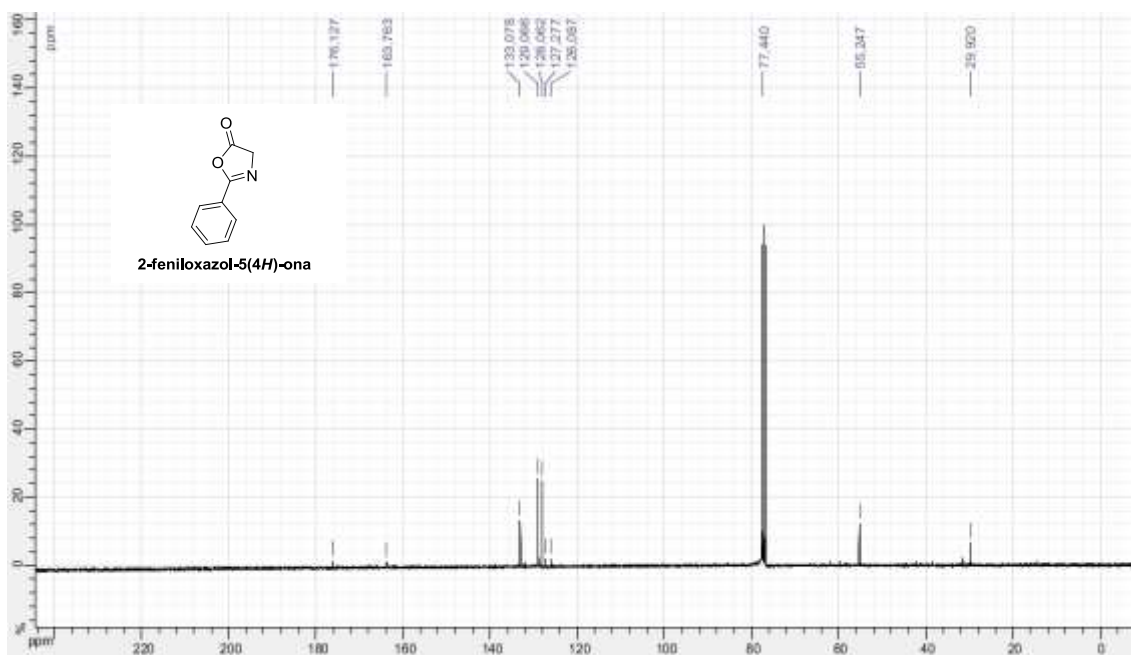
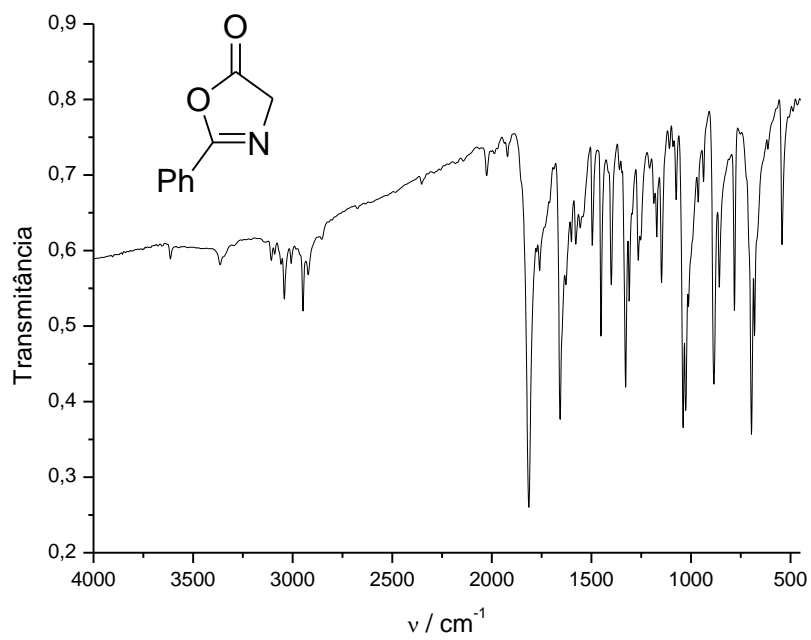


Figura 75. Espectro no IV do composto **2e**.

APÊNDICE C

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H , ^{13}C , DEPT135, IV E MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS.

Figura 76. Espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (500 MHz, CD_3OD).

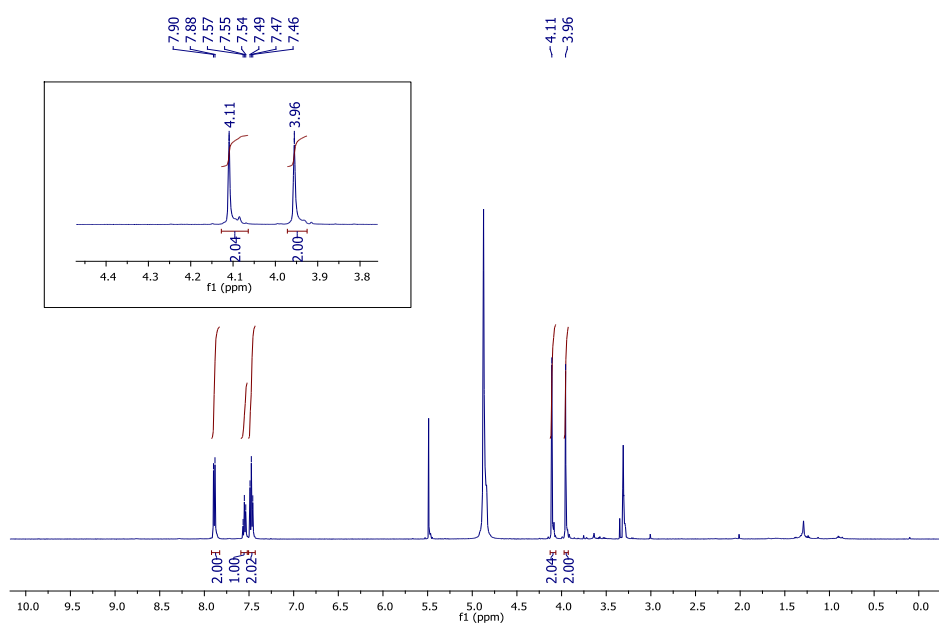


Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** (500 MHz, CD_3OD).

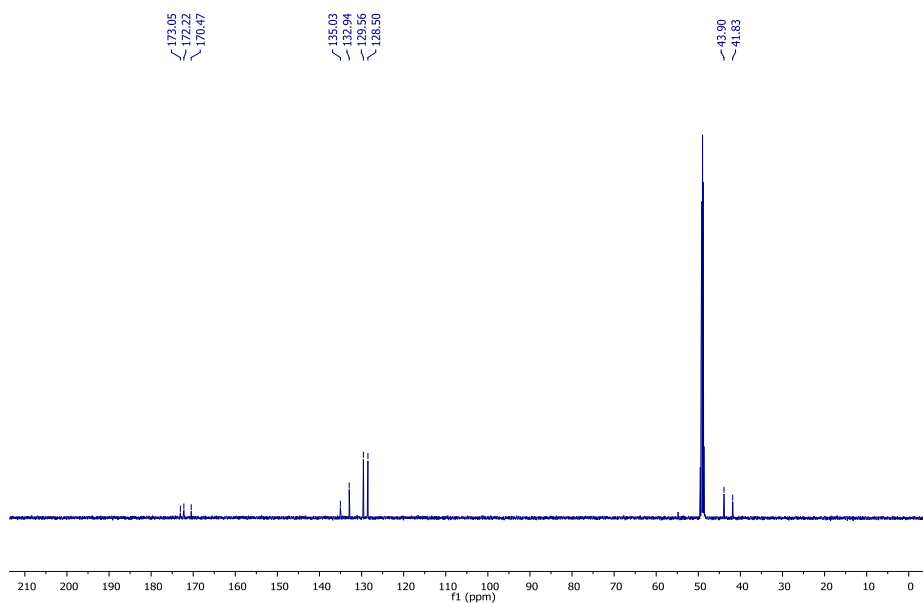


Figura 78. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3a** (125 MHz, CD₃OD).

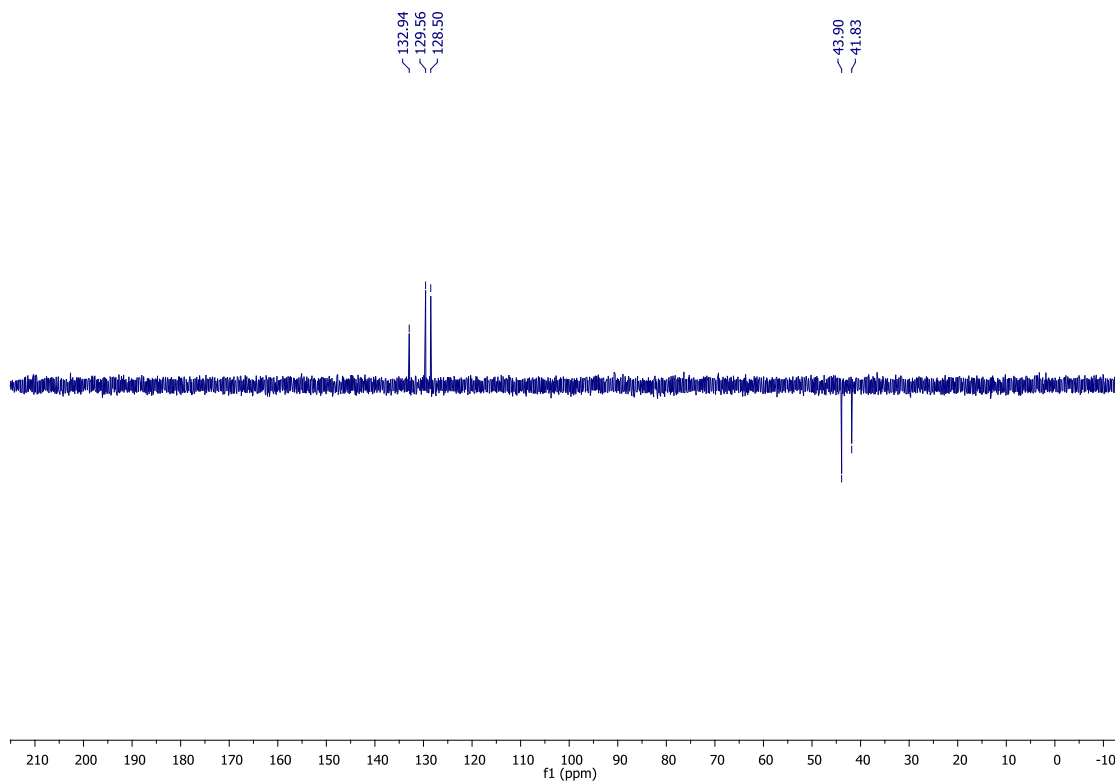


Figura 79. Espectro de massas de alta resolução do composto **3a**.

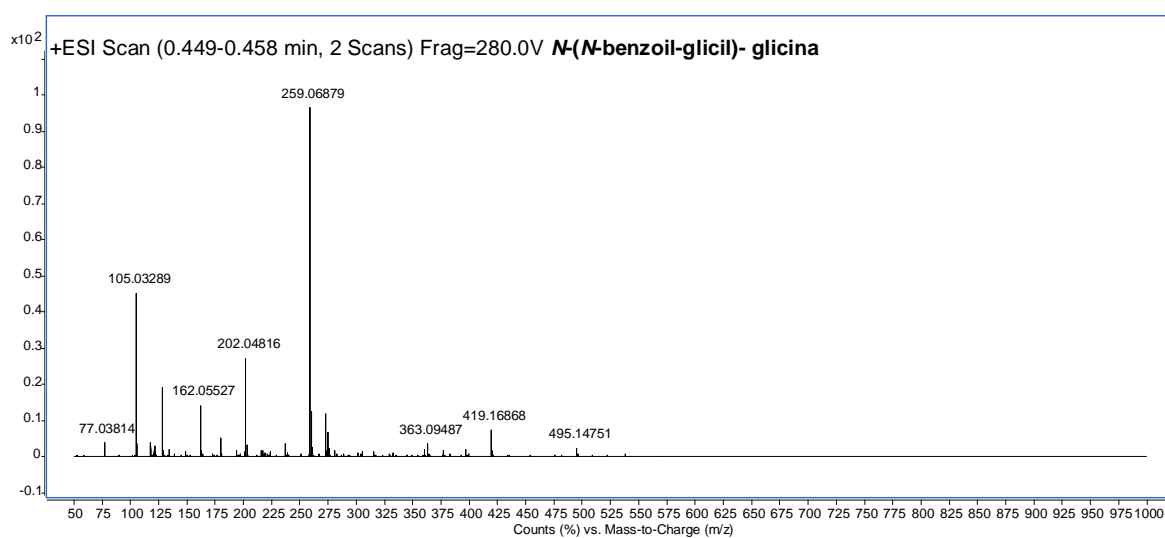


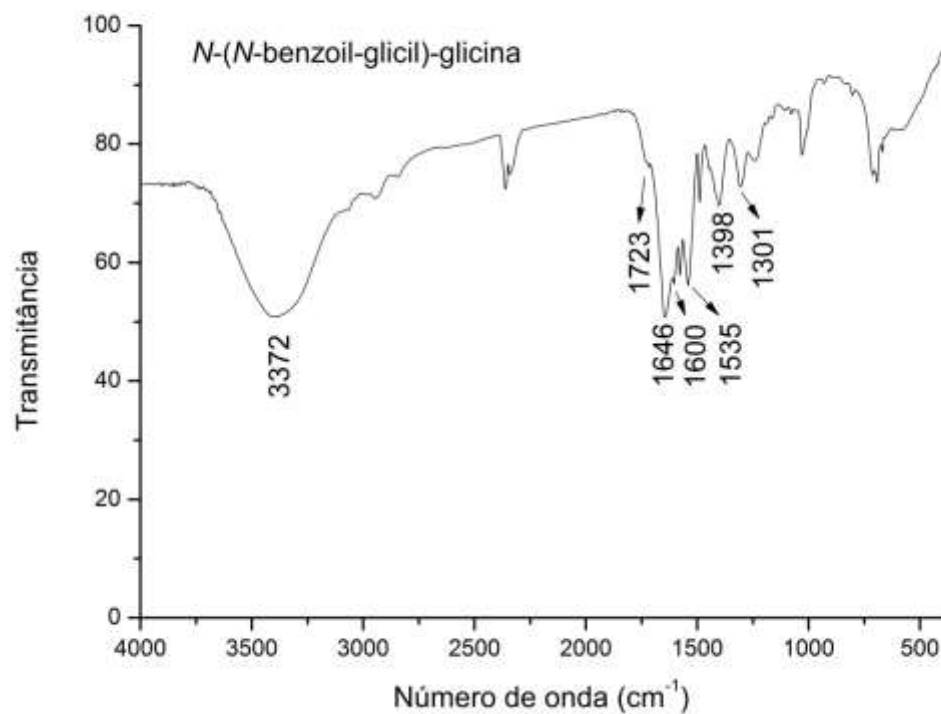
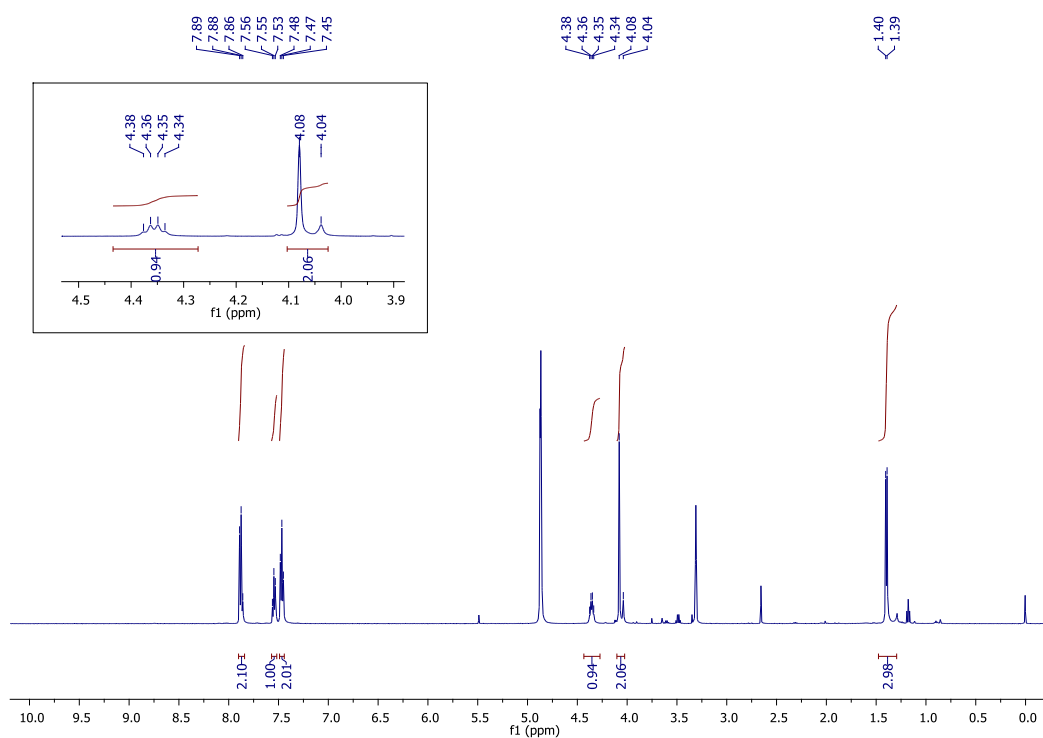
Figura 80. Espectro no IV do composto **3a**.**Figura 81.** Espectro de RMN de ^1H do composto **3b** (500 MHz, CD_3OD).

Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** (125 MHz, CD_3OD).

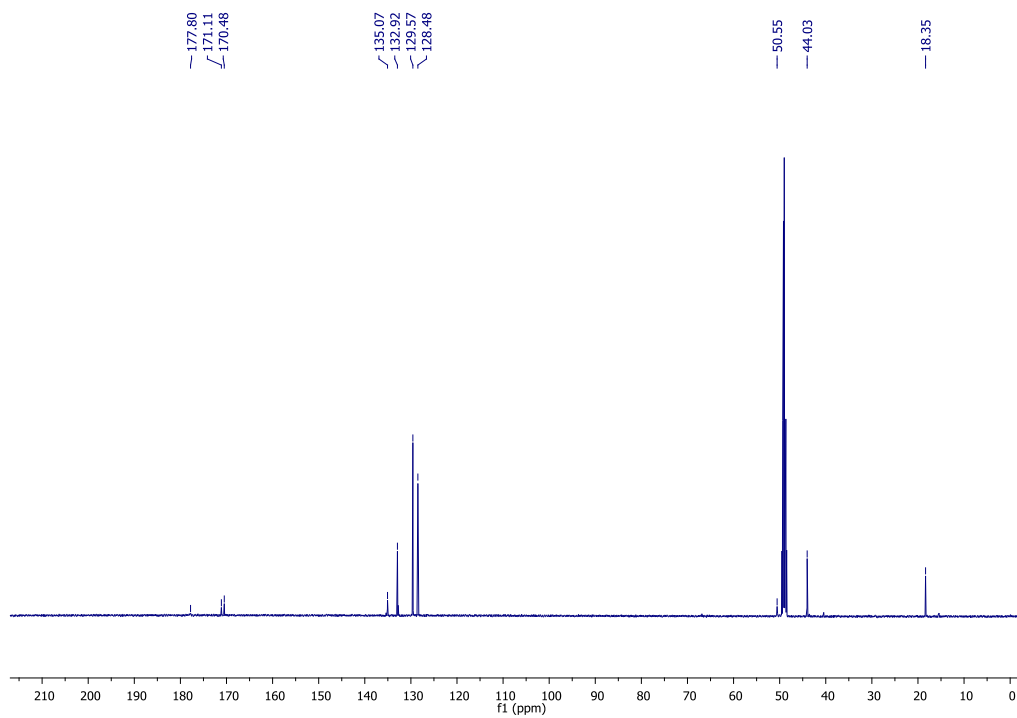


Figura 83. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3b** (125 MHz, CD_3OD).

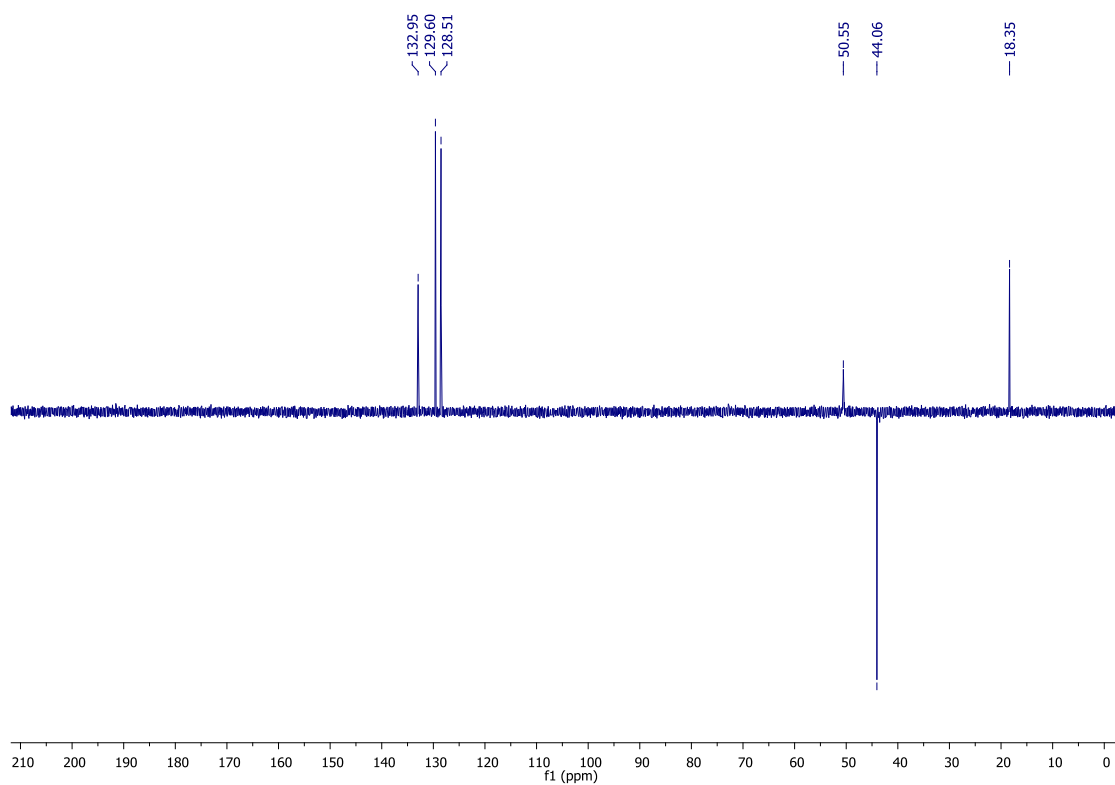


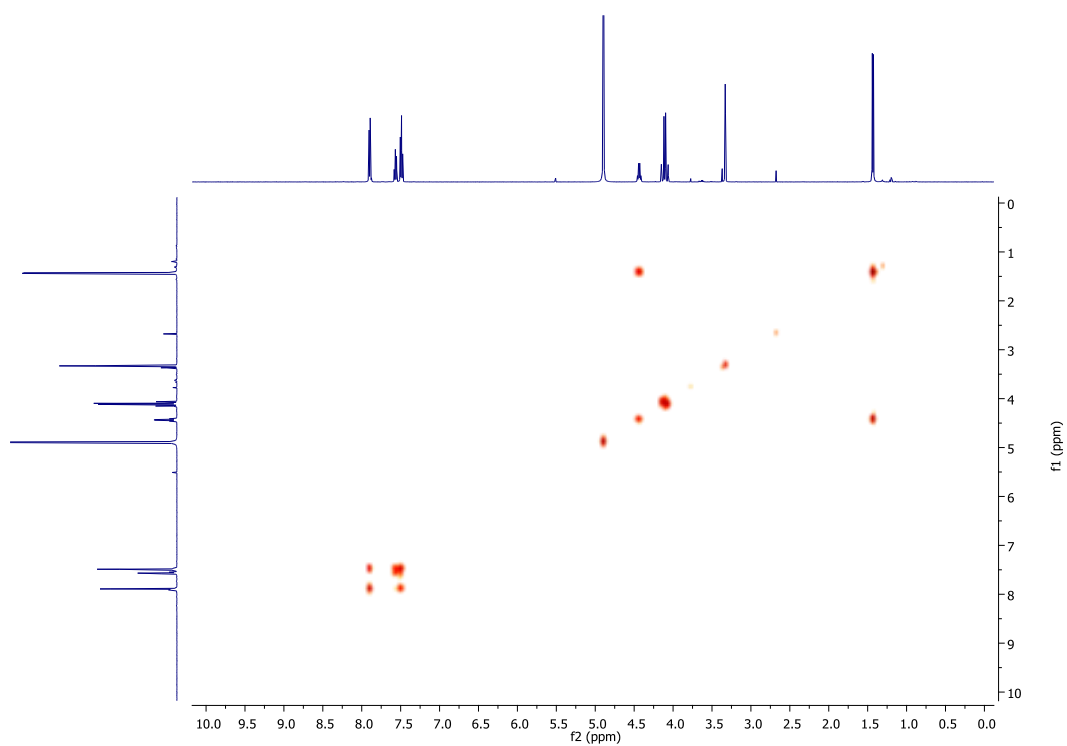
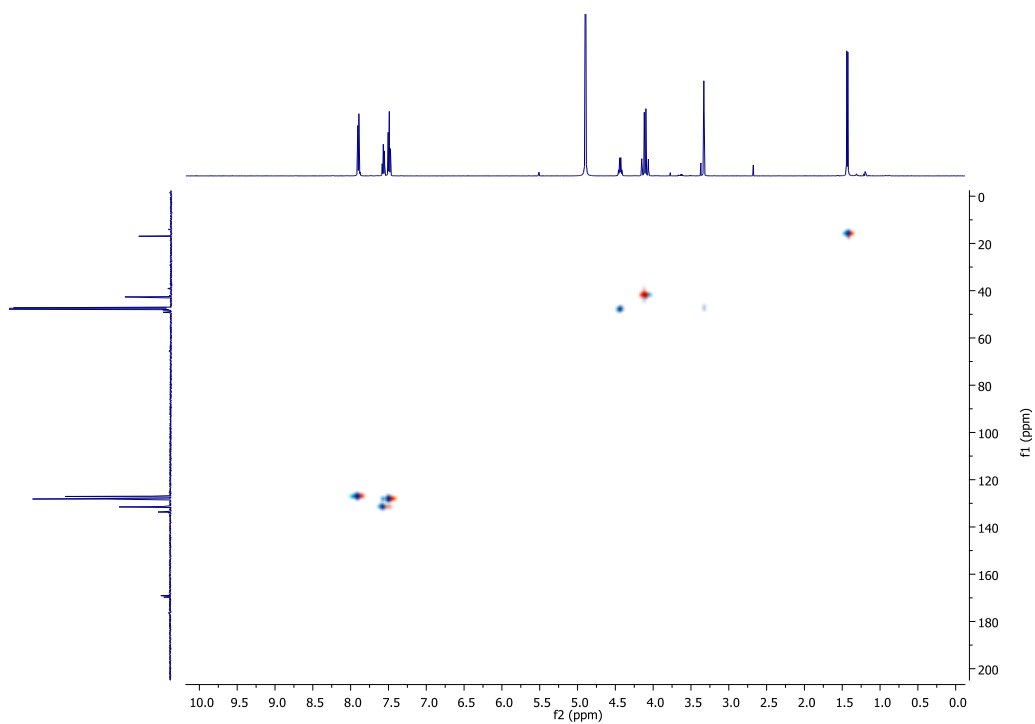
Figura 84. Espectro de COSY do composto **3b** (CD₃OD).**Figura 85.** Espectro de HSQC do composto **3b** (CD₃OD).

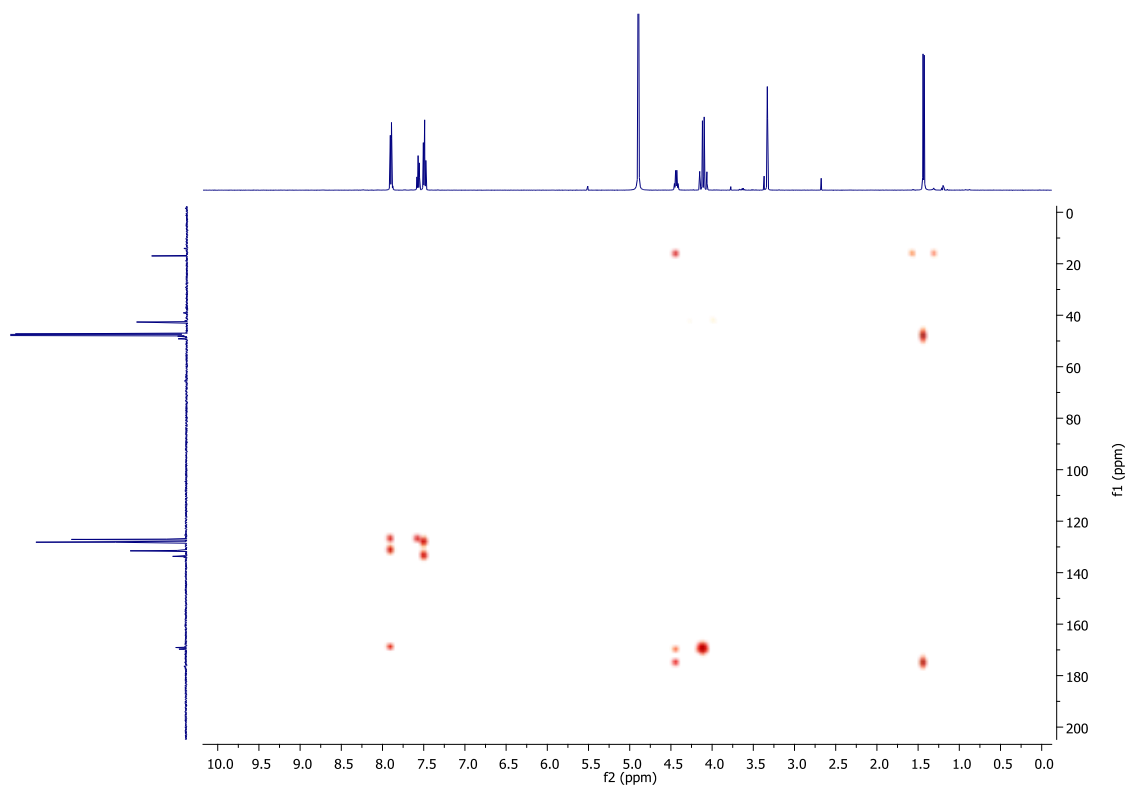
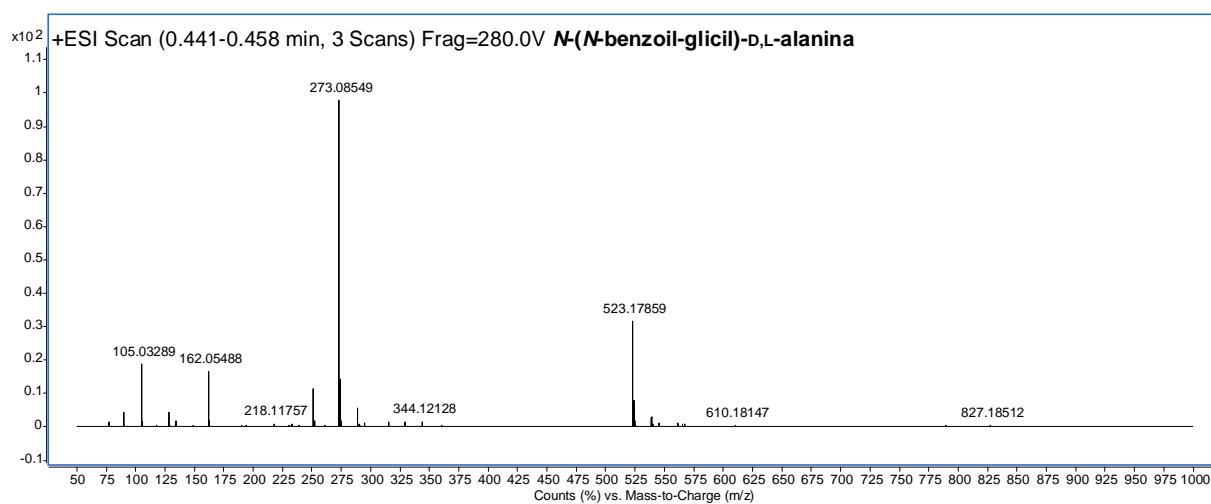
Figura 86. Espectro de HMBC do composto **3b** (CD₃OD).**Figura 87.** Espectro de massas de alta resolução do composto **3b**.

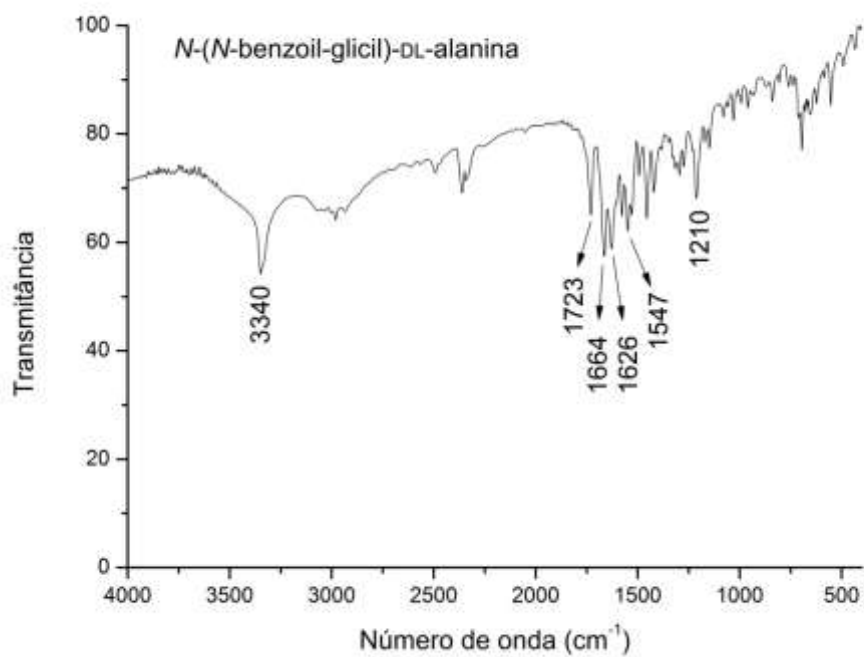
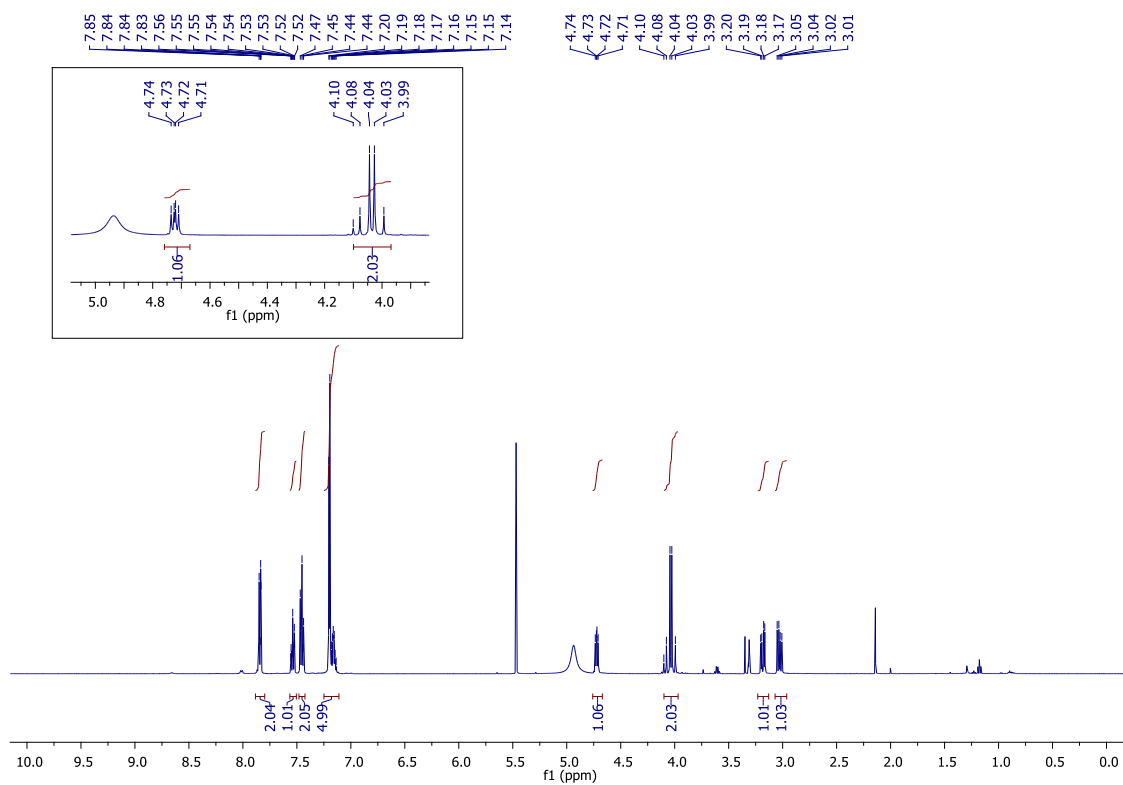
Figura 88. Espectro no IV do composto **3b**.**Figura 89.** Espectro de RMN de ^1H do composto **3c** (500 MHz, CD_3OD).

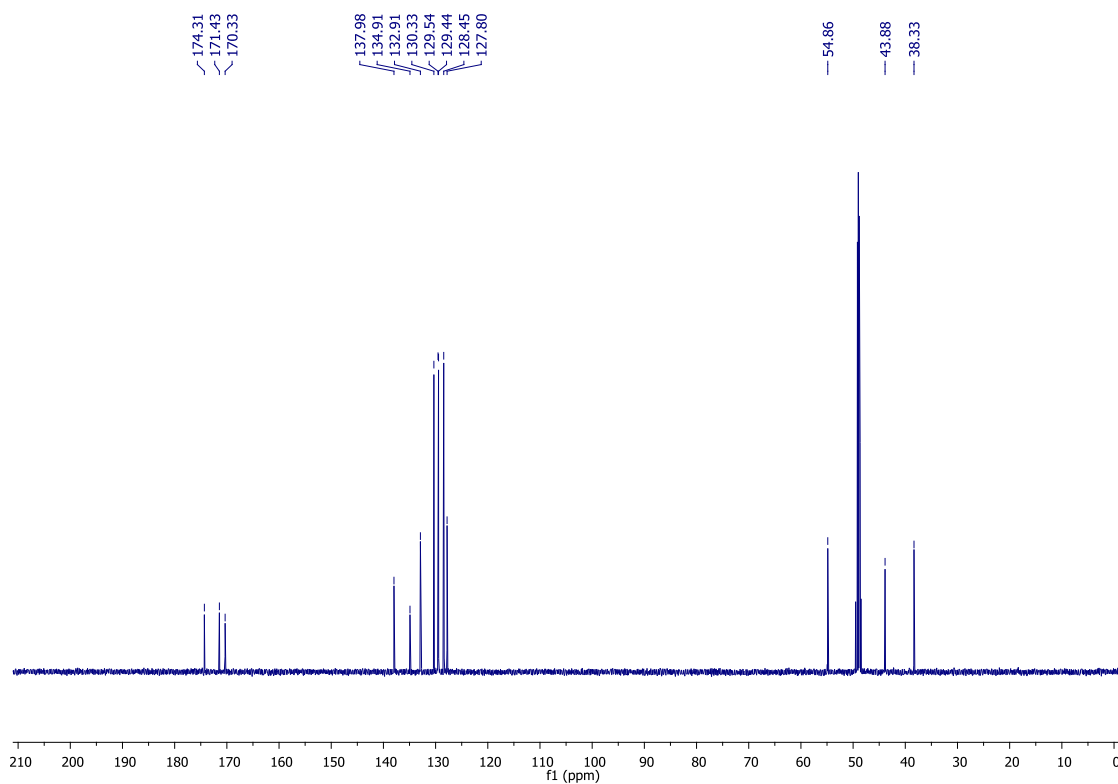
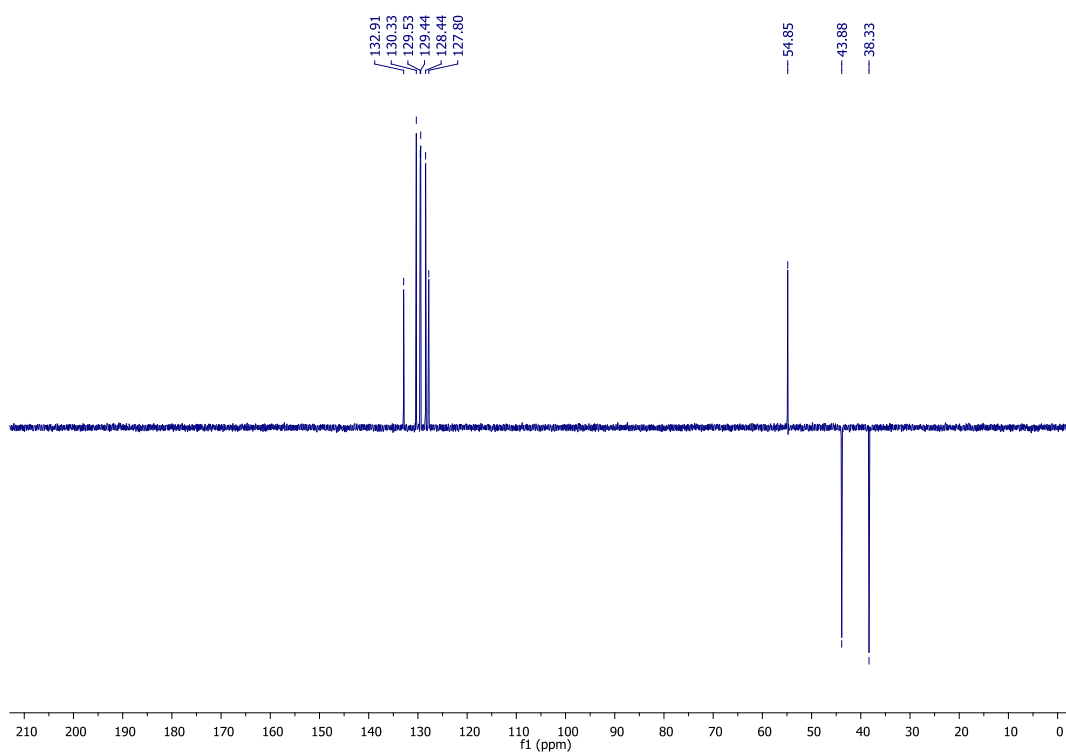
Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3c** (125 MHz, CD_3OD).**Figura 91.** Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3c** (125 MHz, CD_3OD).

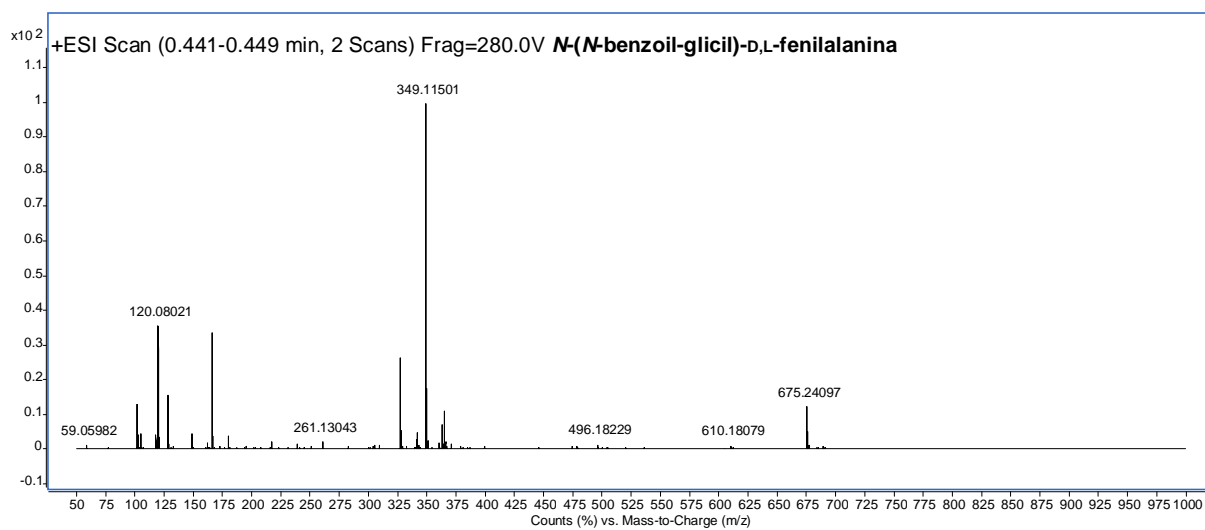
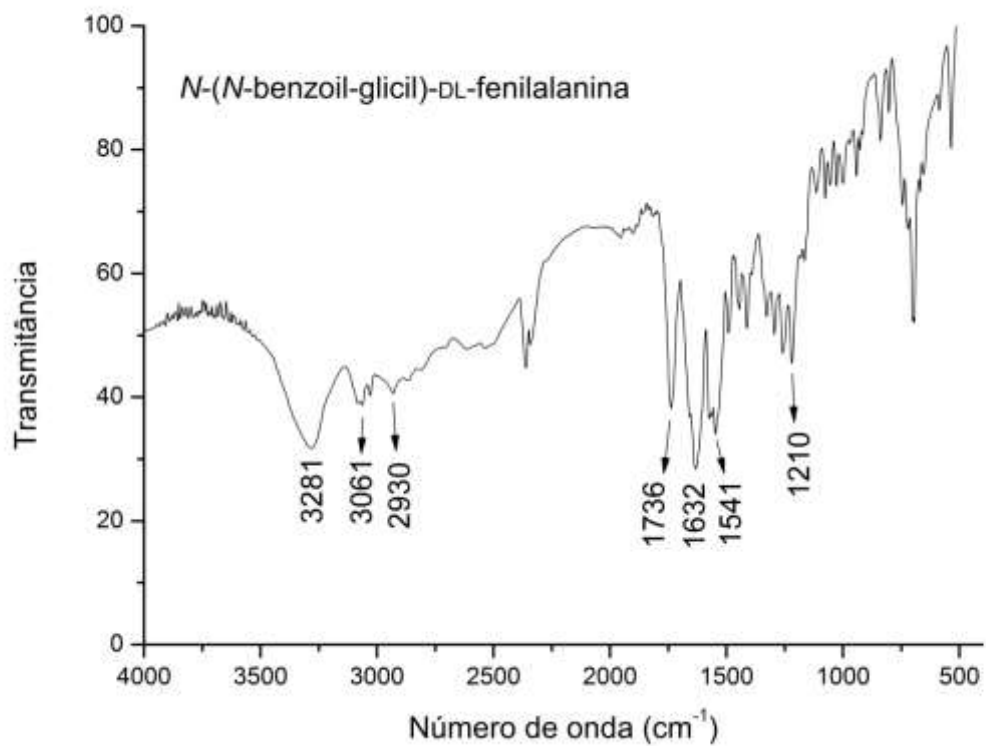
Figura 92. Espectro de massas de alta resolução do composto **3c**.**Figura 93.** Espectro no IV do composto **3c**.

Figura 94. Espectro de RMN de ^1H do composto **3d** (500 MHz, CD_3OD).

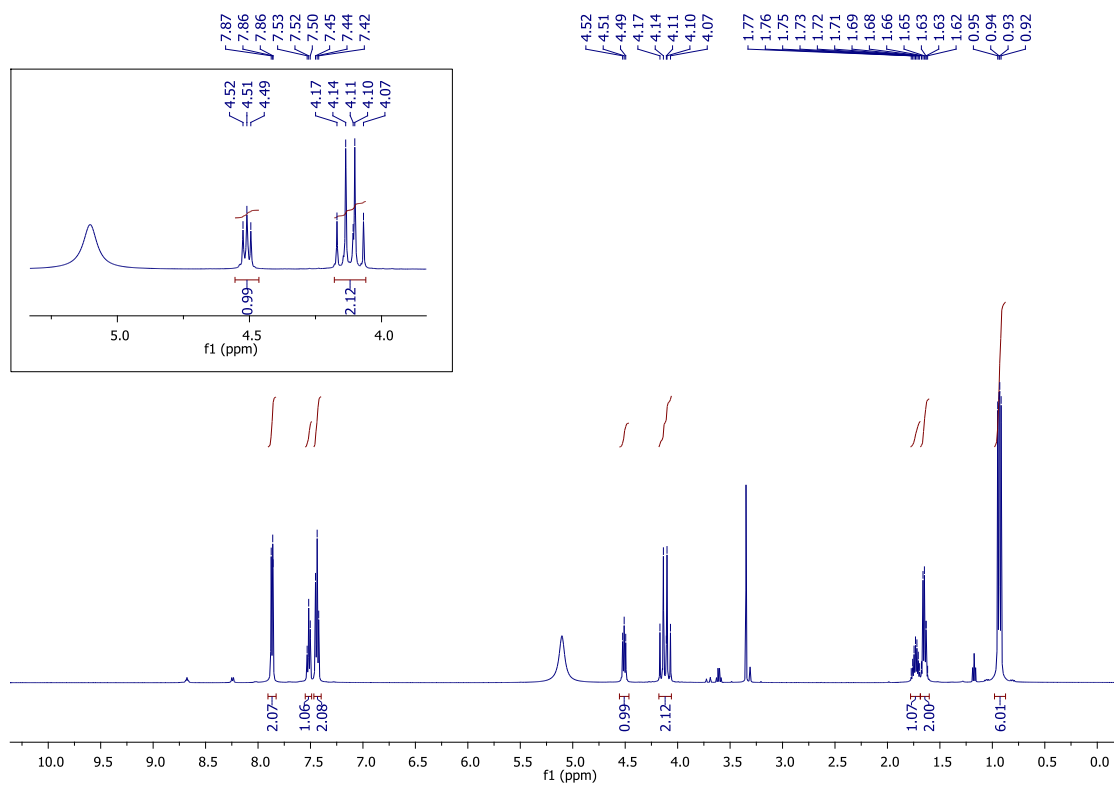


Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3d** (125 MHz, CD_3OD).

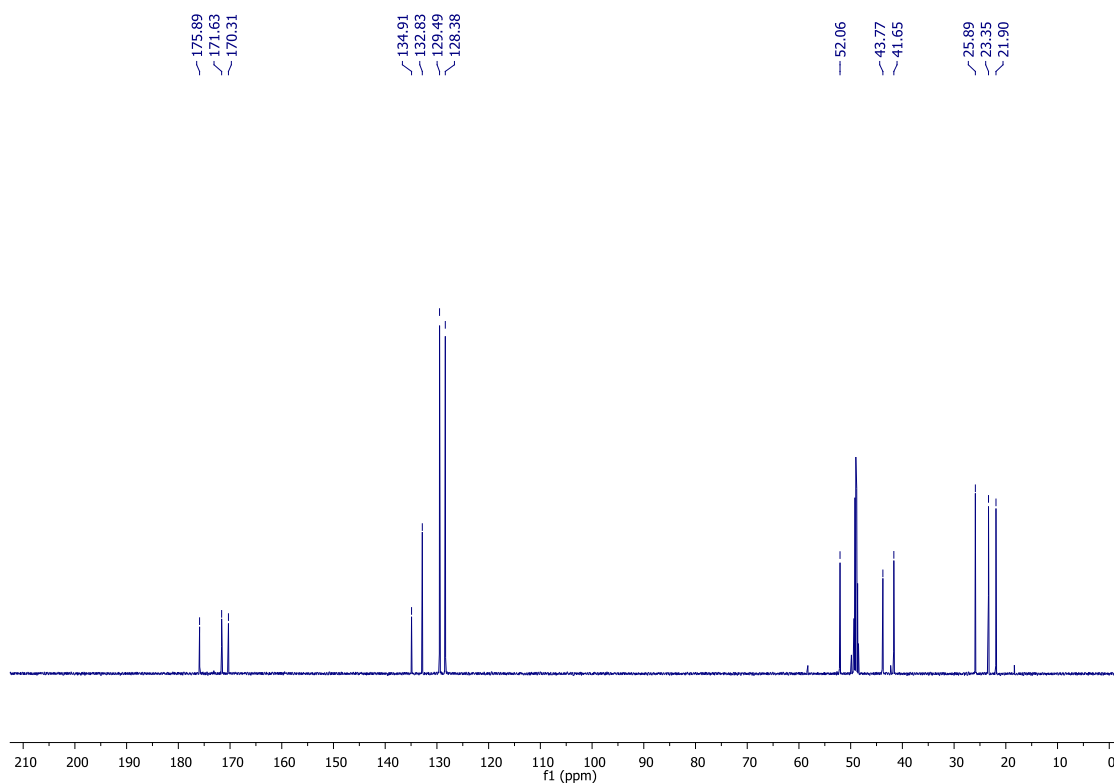


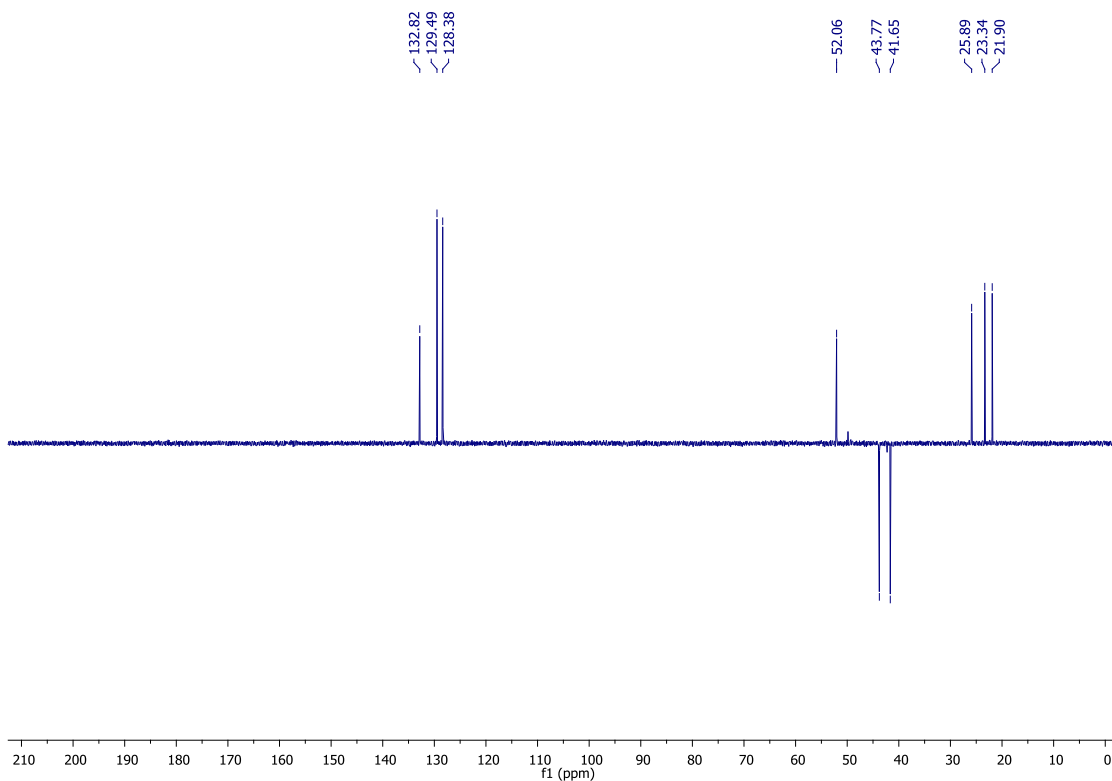
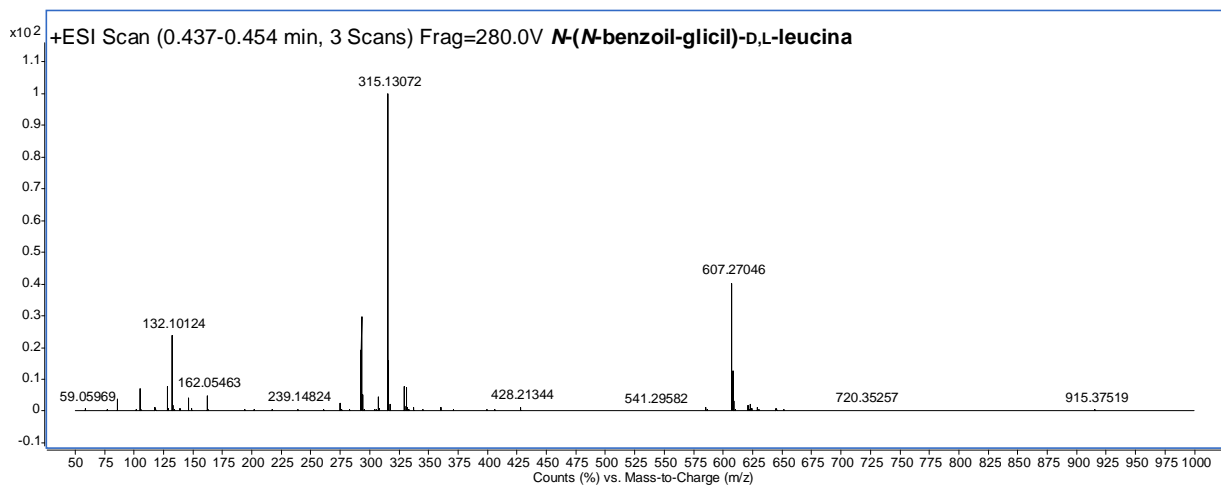
Figura 96. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3d** (125 MHz, CD₃OD).**Figura 97.** Espectro de massas de alta resolução do composto **3d**.

Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3e** (125 MHz, CD_3OD).

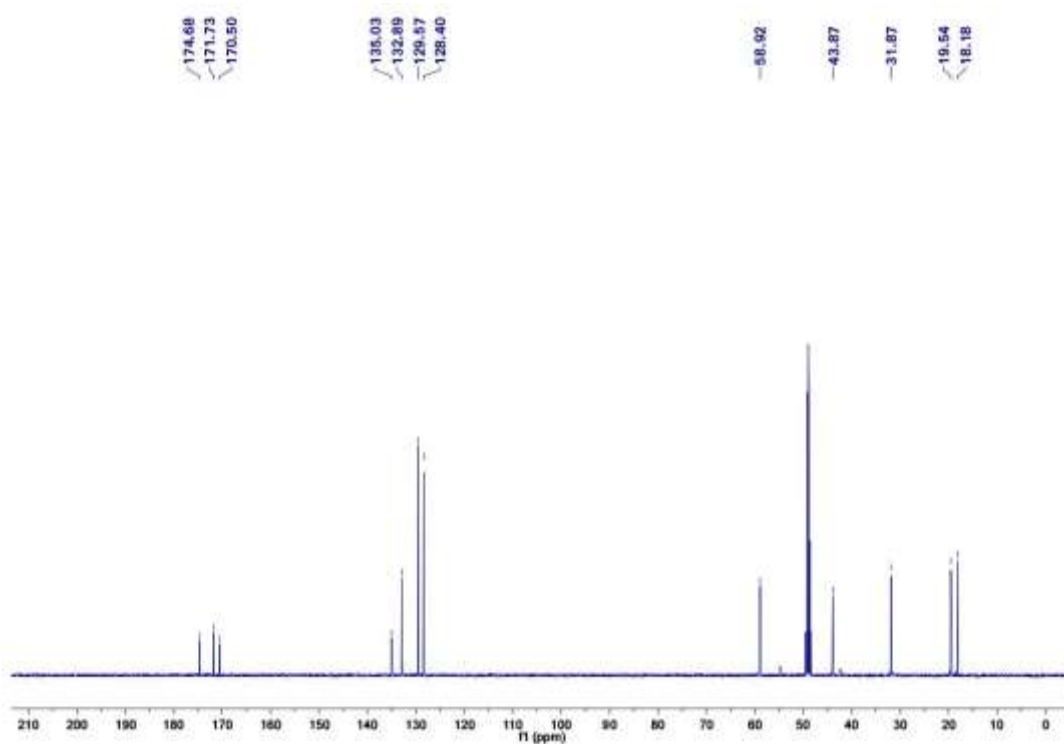


Figura 101. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3e** (125 MHz, CD_3OD).

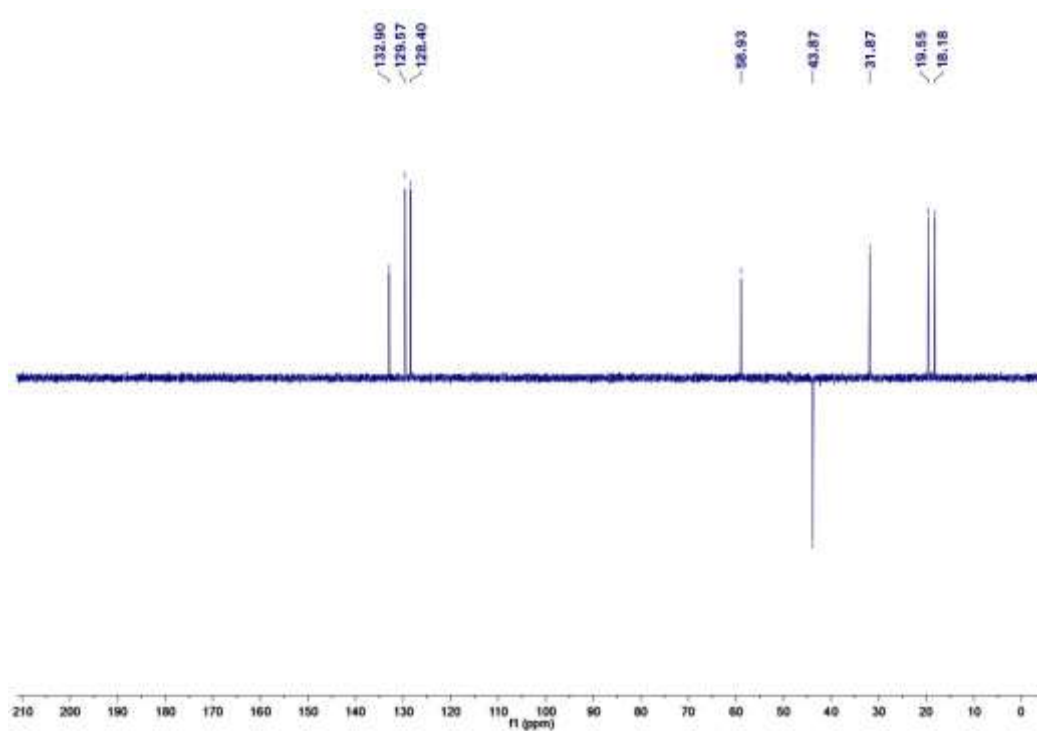


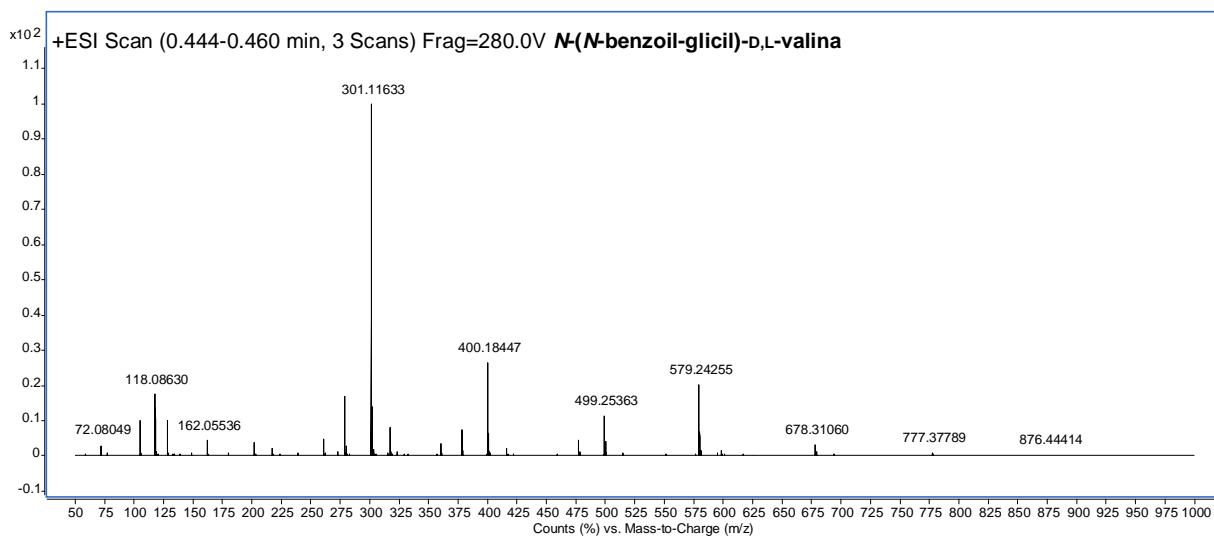
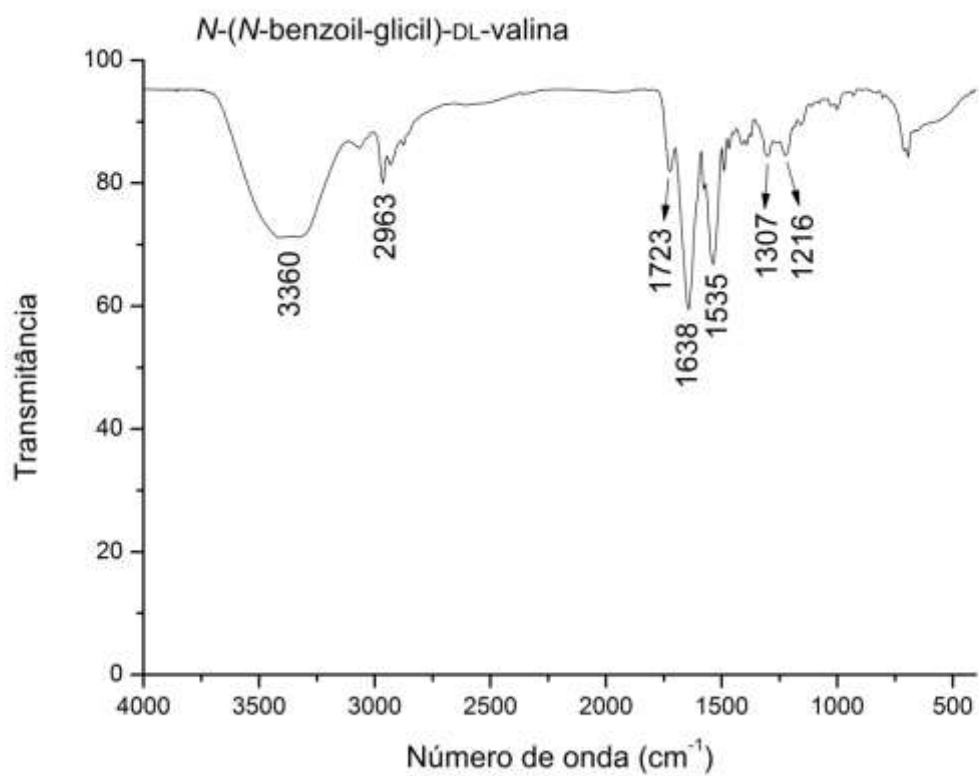
Figura 102. Espectro de massas de alta resolução do composto **3e**.**Figura 103.** Espectro no IV do composto **3e**.

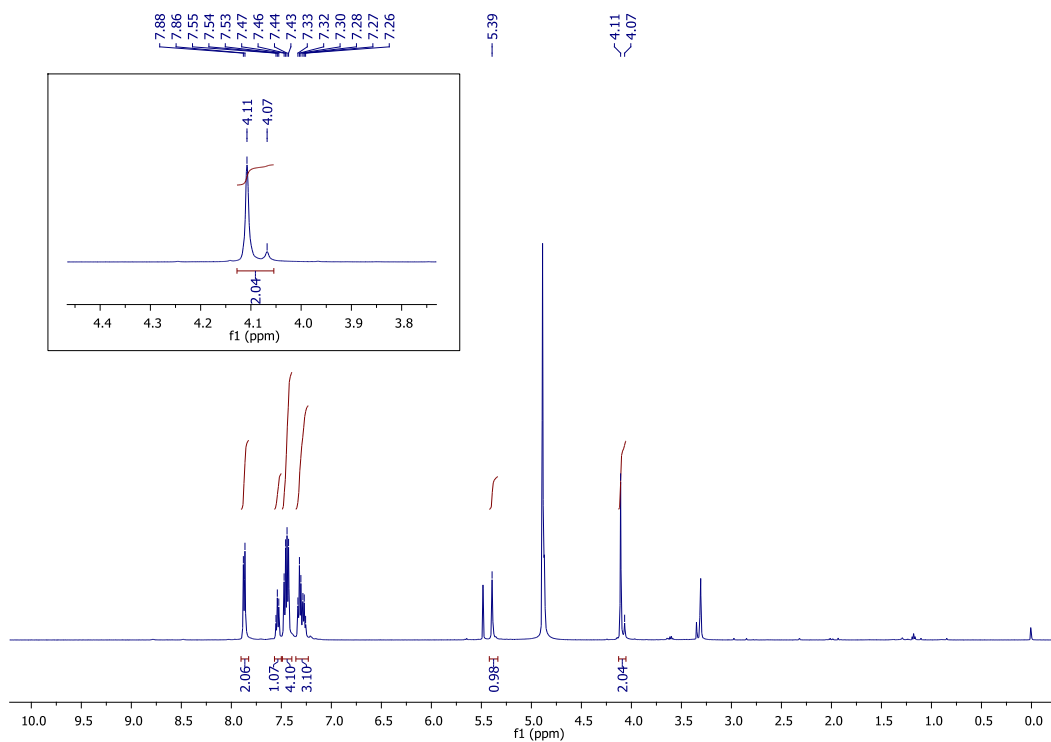
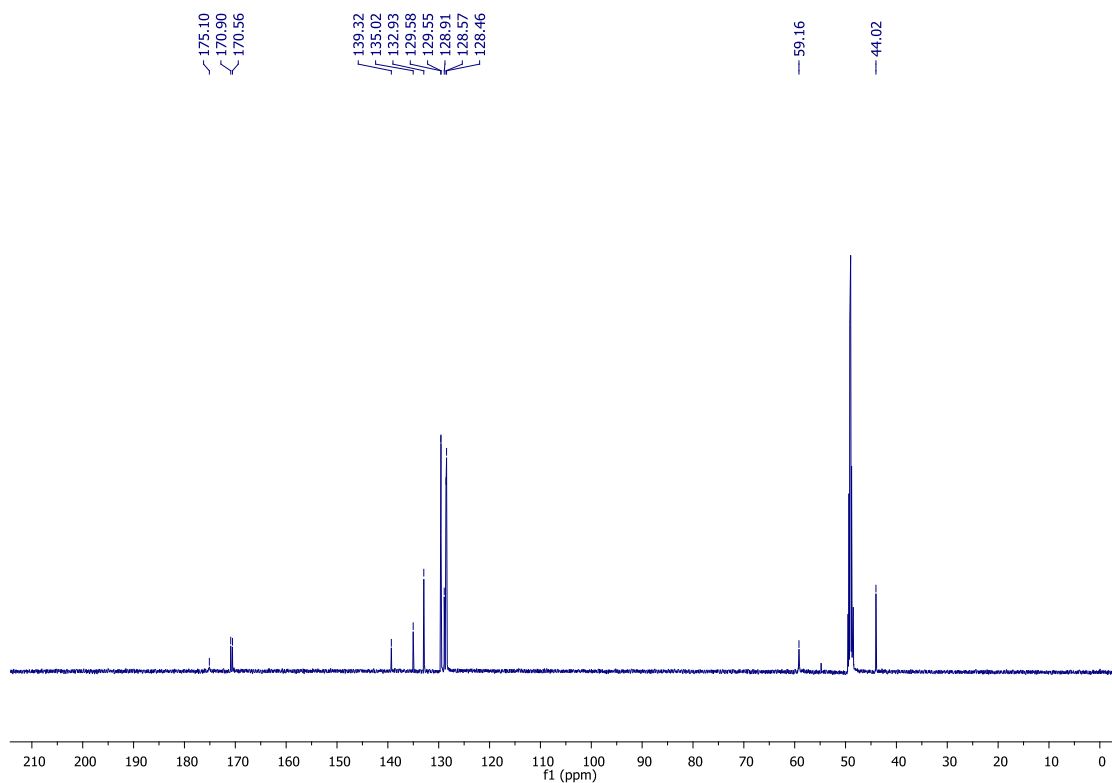
Figura 104. Espectro de RMN de ^1H do composto **3f** (500 MHz, CD_3OD).**Figura 105.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3f** (125 MHz, CD_3OD).

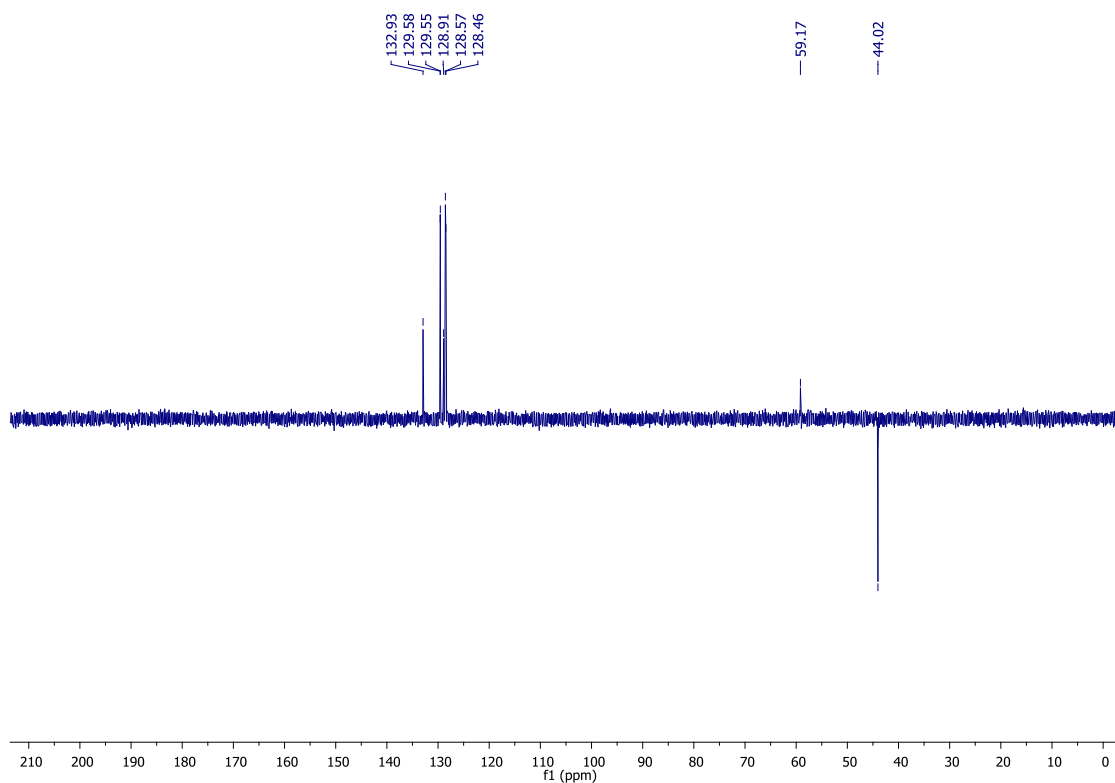
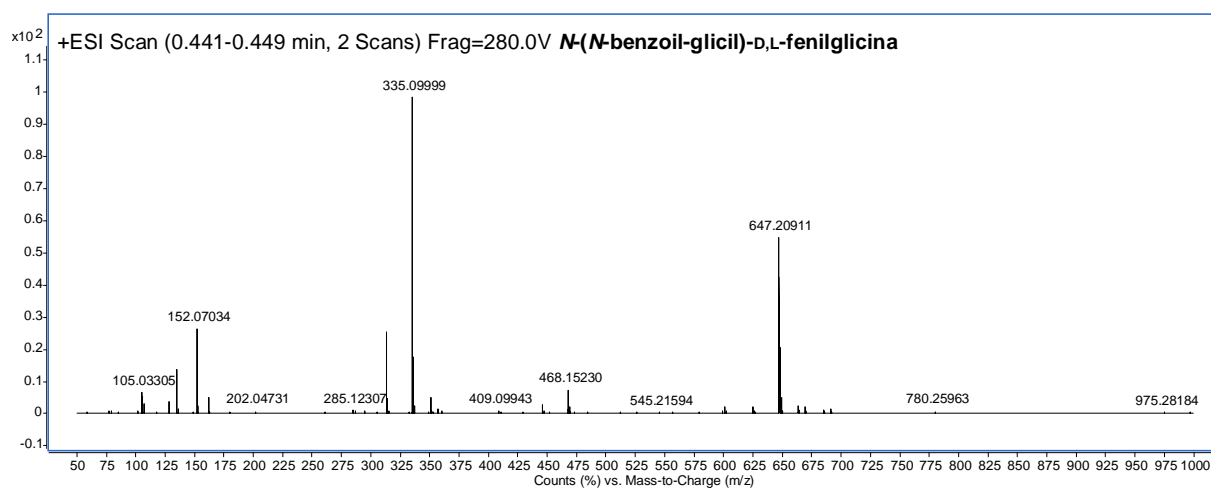
Figura 106. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3f** (125 MHz, CD₃OD).**Figura 107.** Espectro de massas de alta resolução do composto **3f**.

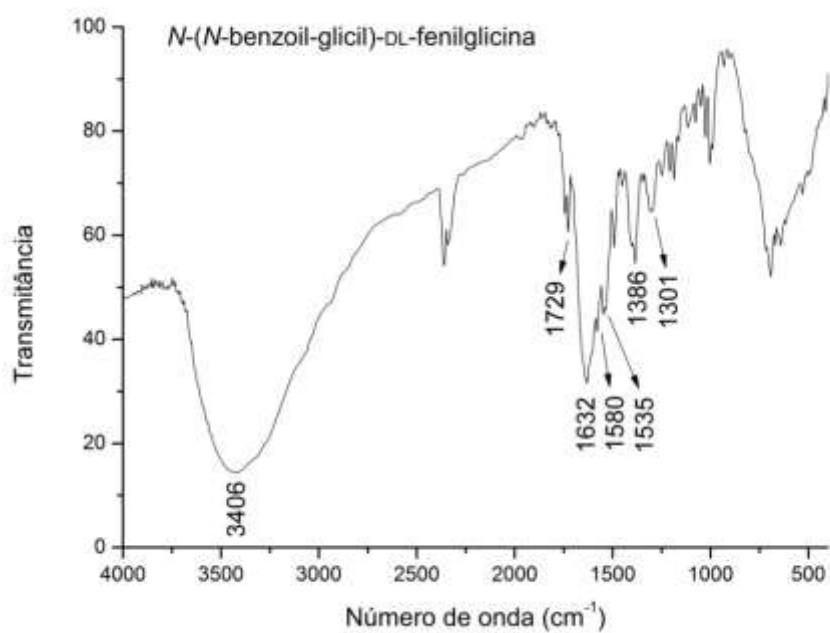
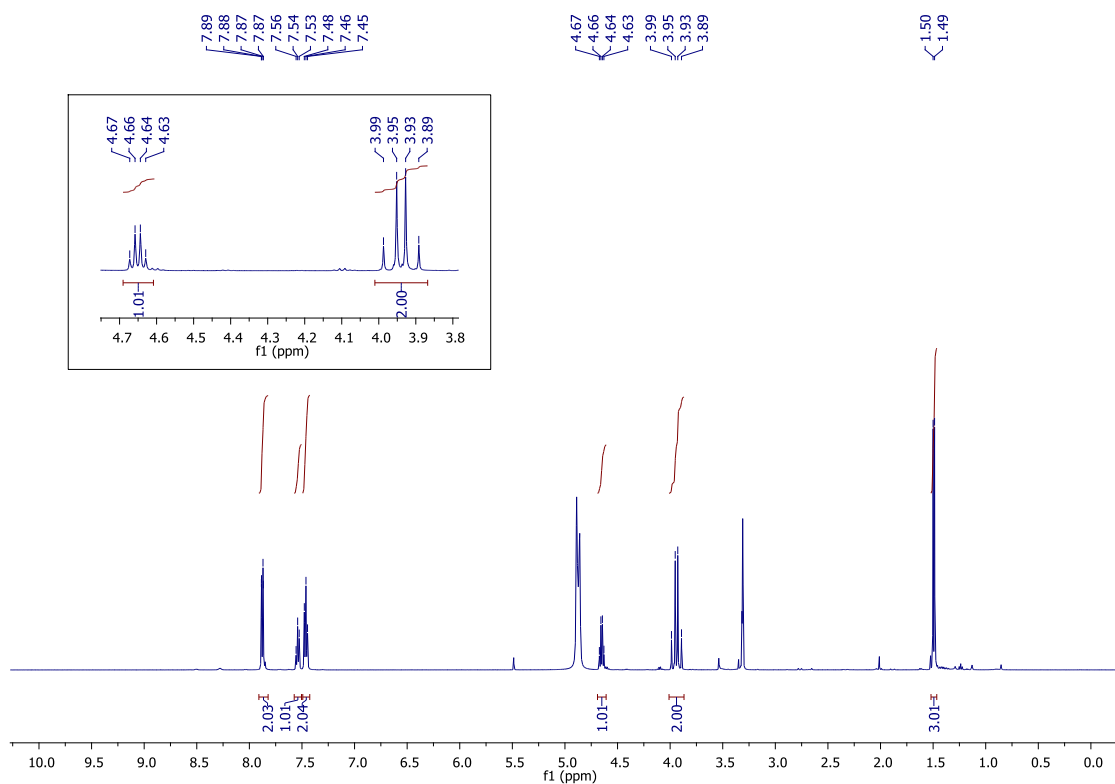
Figura 108. Espectro no IV do composto **3f**.**Figura 109.** Espectro de RMN de ^1H do composto **3g** (500 MHz, CD_3OD).

Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3g** (125 MHz, CD_3OD).

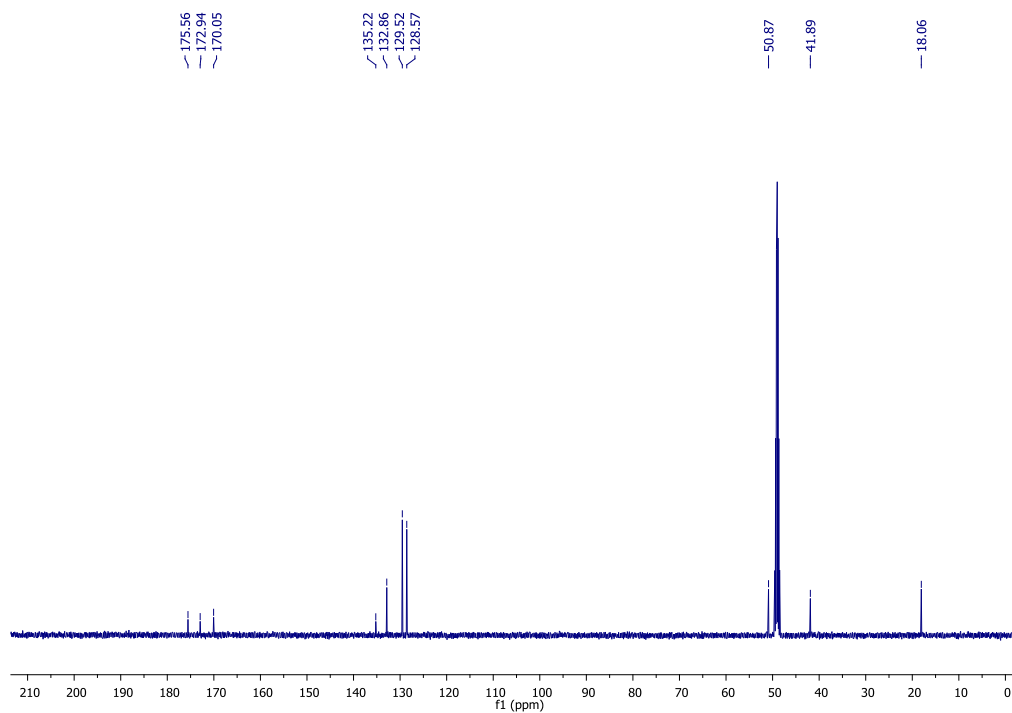


Figura 111. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3g** (125 MHz, CD_3OD).

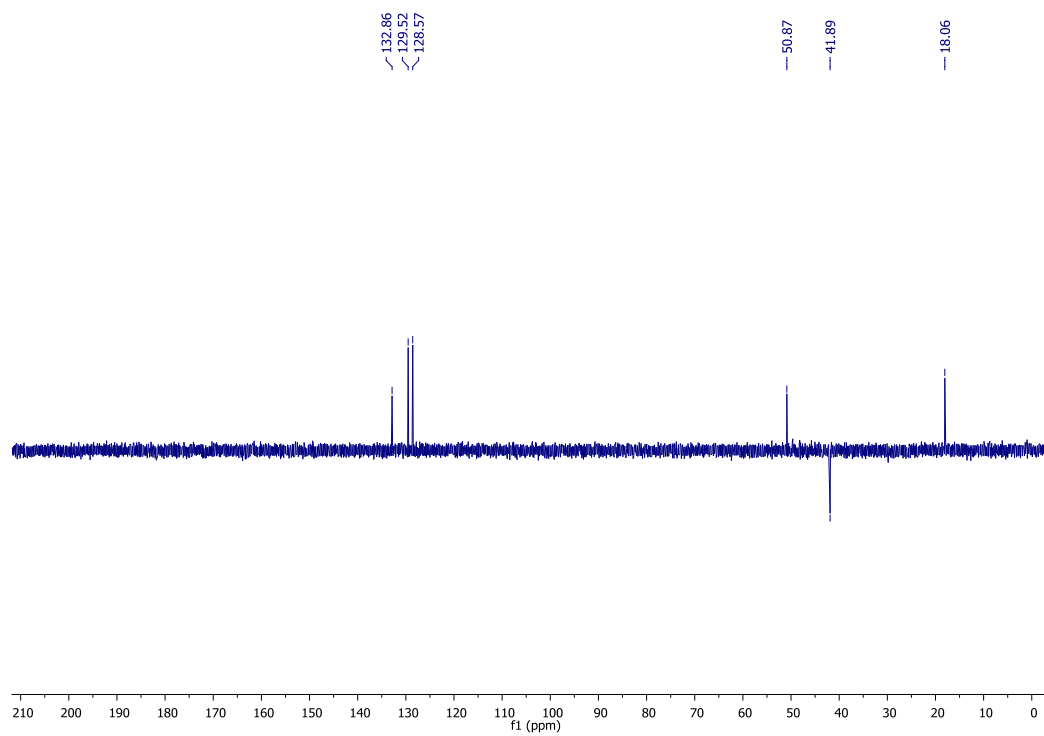


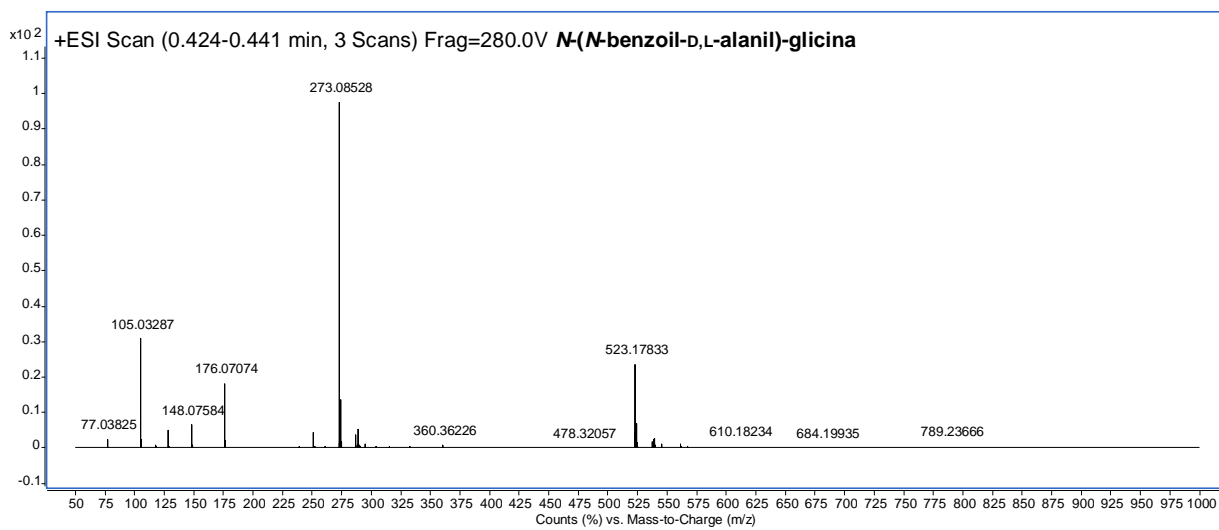
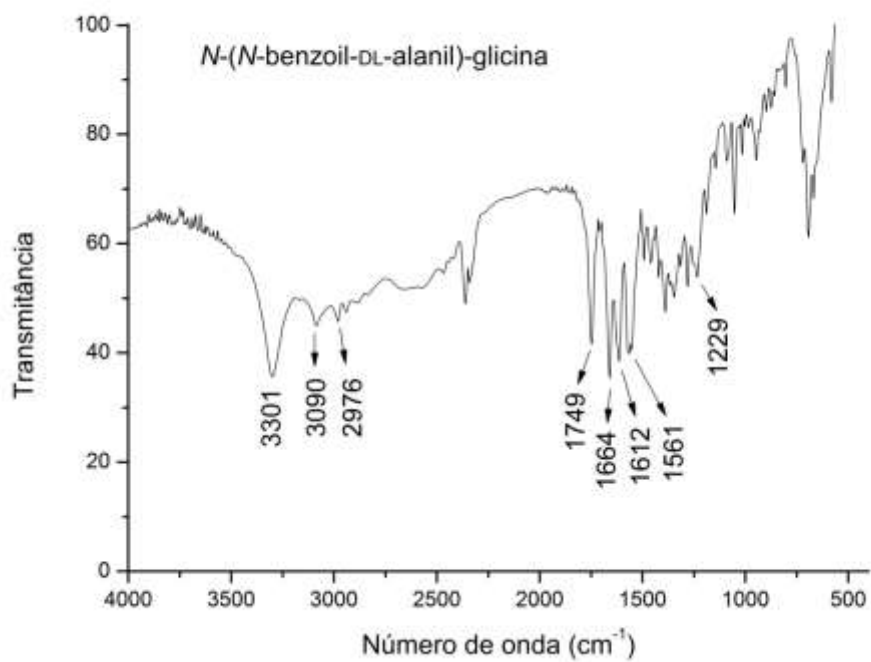
Figura 112. Espectro de massas de alta resolução do composto **3g**.**Figura 113.** Espectro no IV do composto **3g**.

Figura 114. Espectro de RMN de ^1H do composto **3h** (500 MHz, CD_3OD).

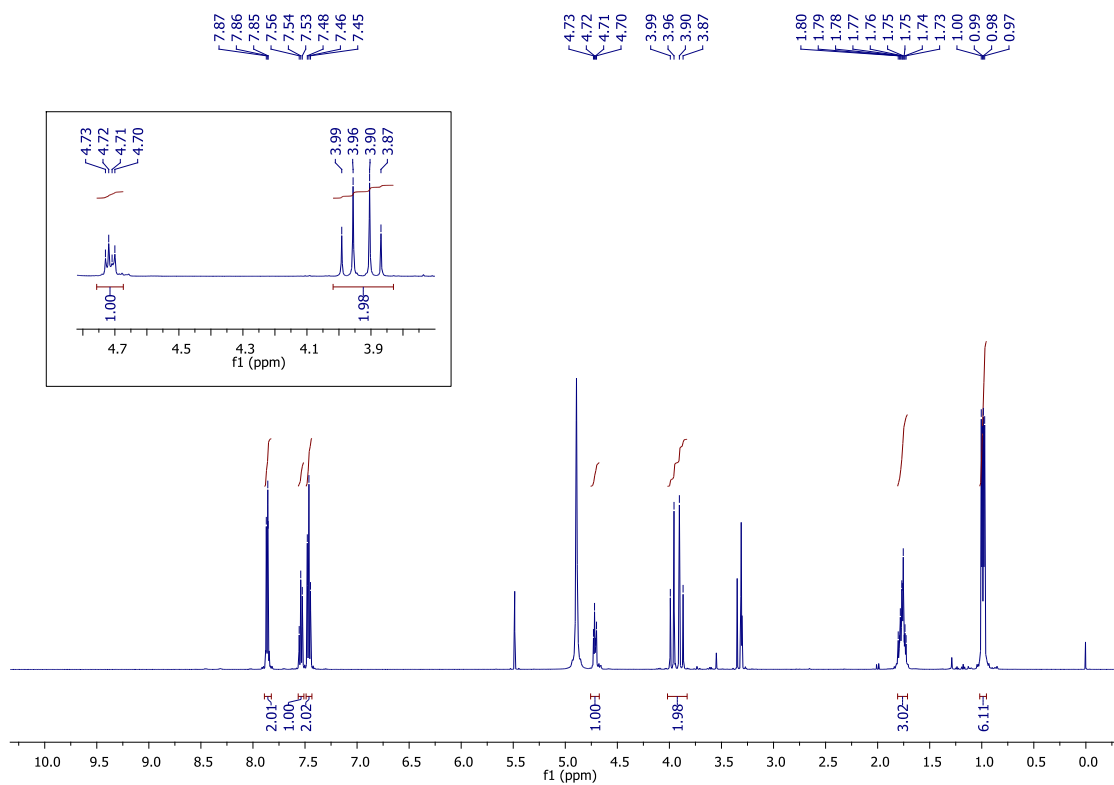


Figura 115. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3h** (125 MHz, CD_3OD).

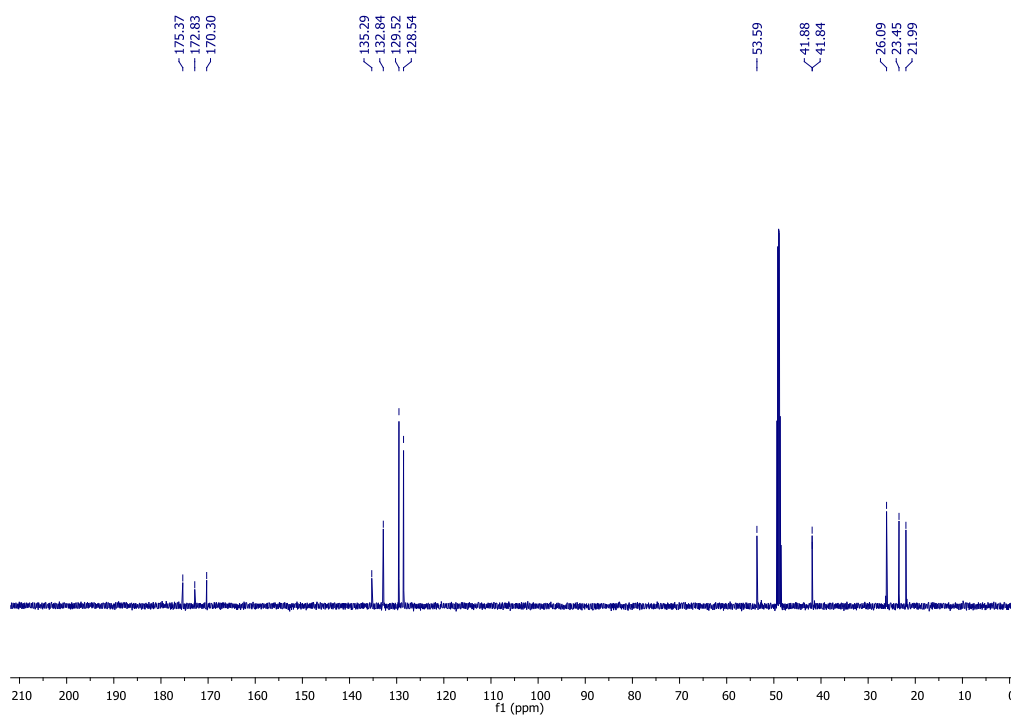


Figura 116. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3h** (125 MHz, CD₃OD).

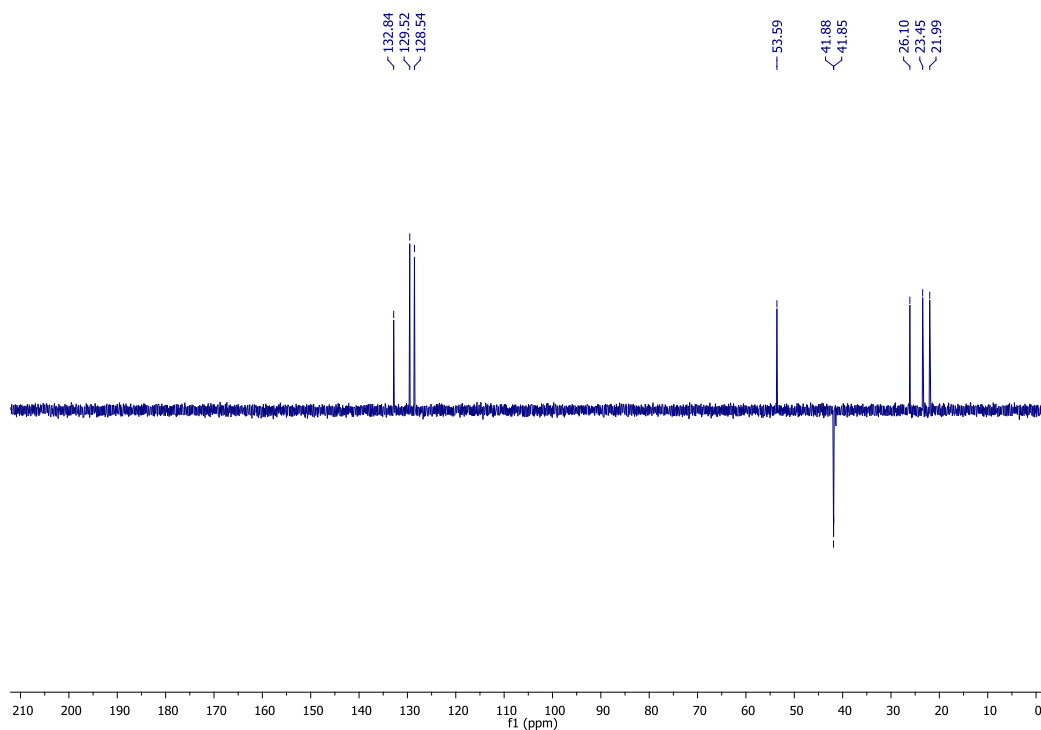


Figura 117. Espectro de massas de alta resolução do composto **3h**.

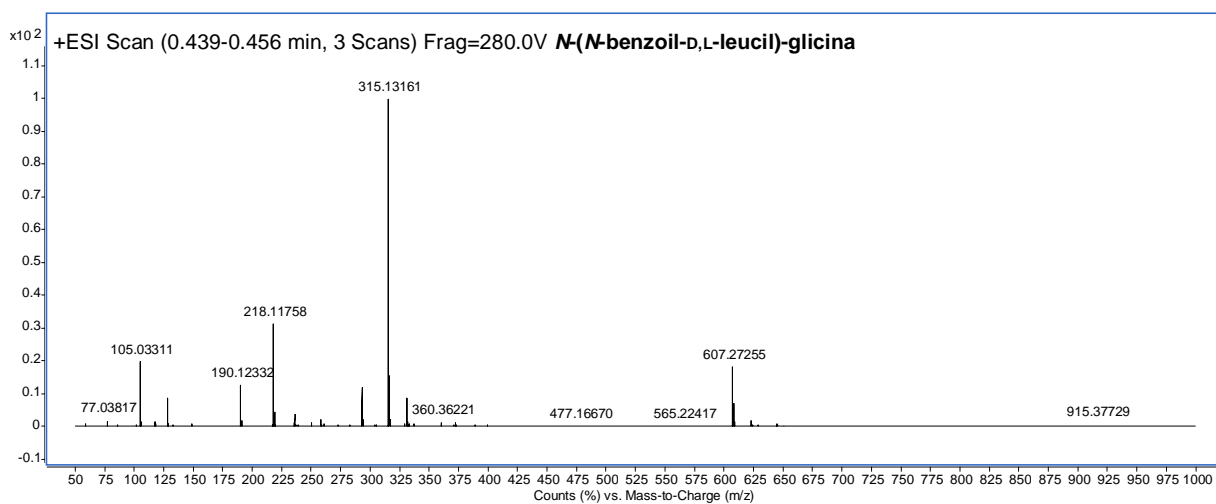


Figura 118. Espectro no IV do composto **3h**.

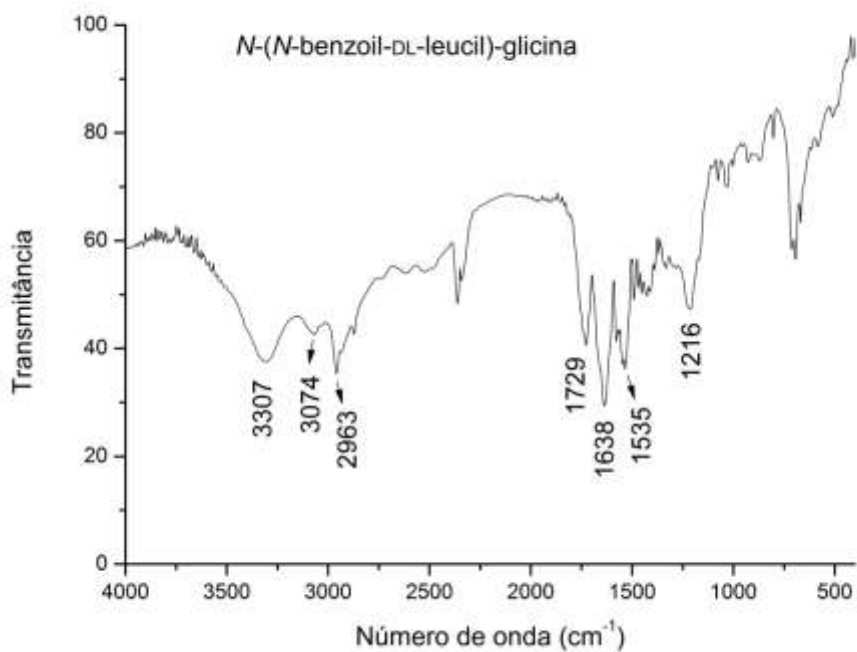


Figura 119. Espectro de RMN de ^1H do composto **3i** (500 MHz, CD_3OD).

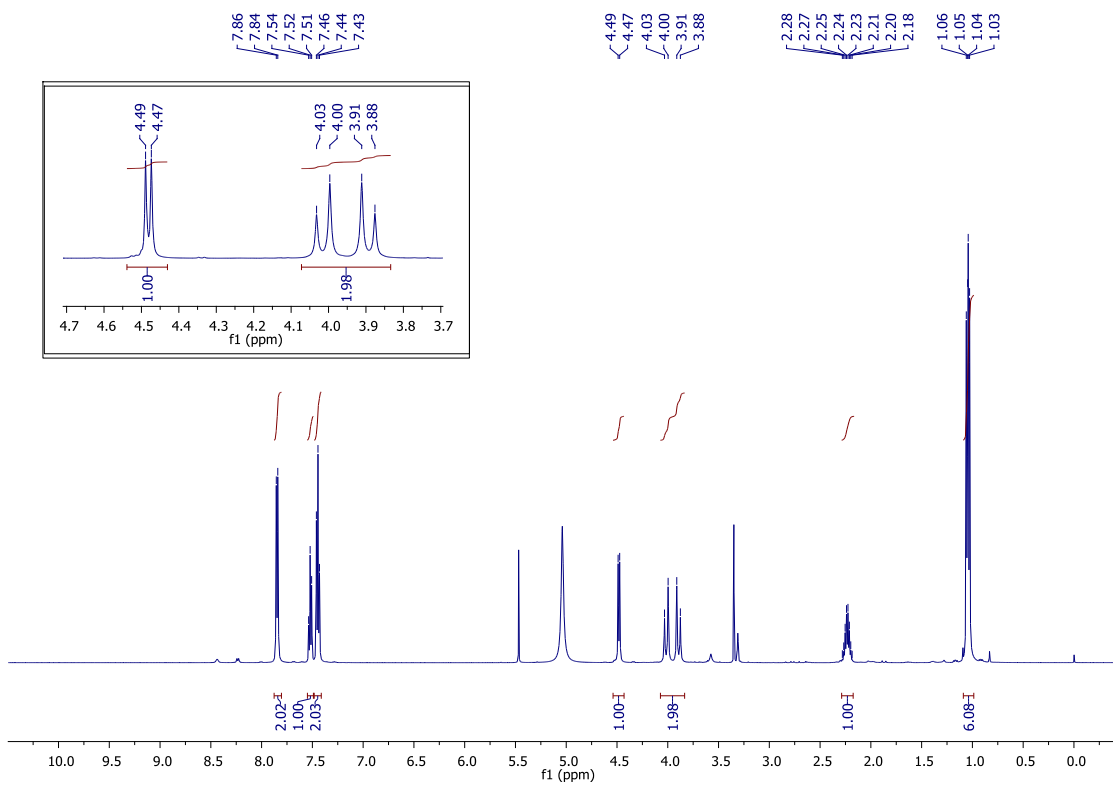


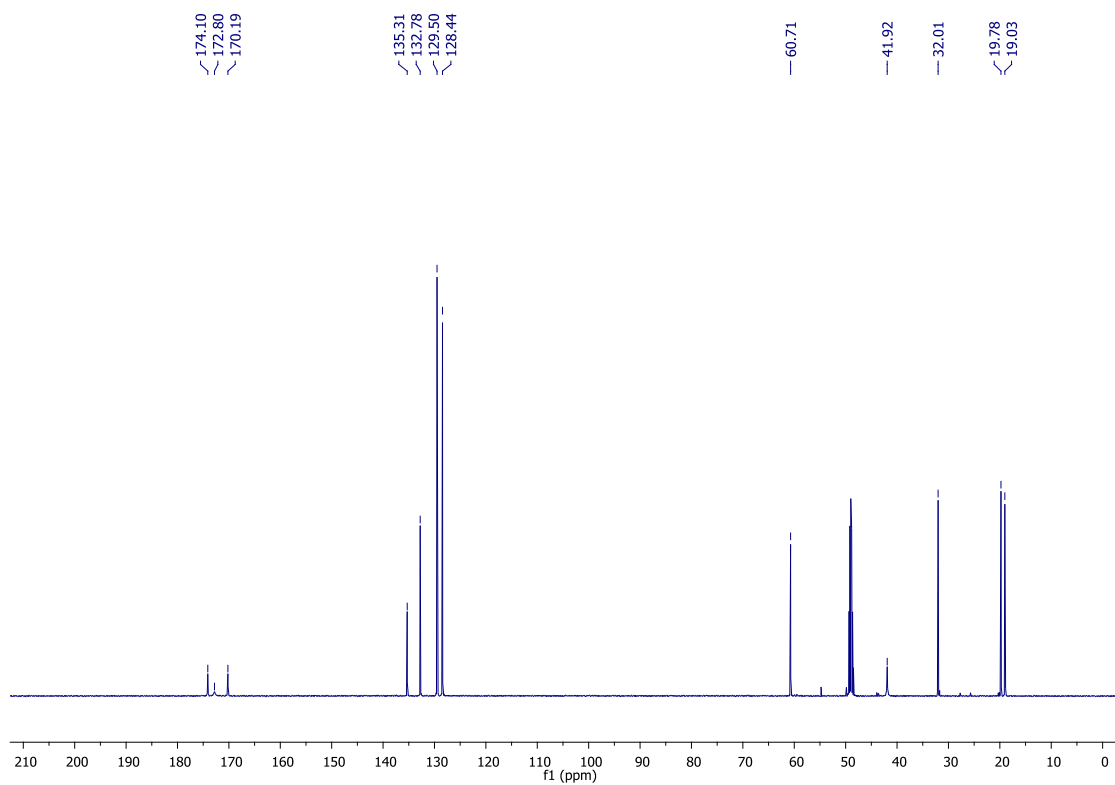
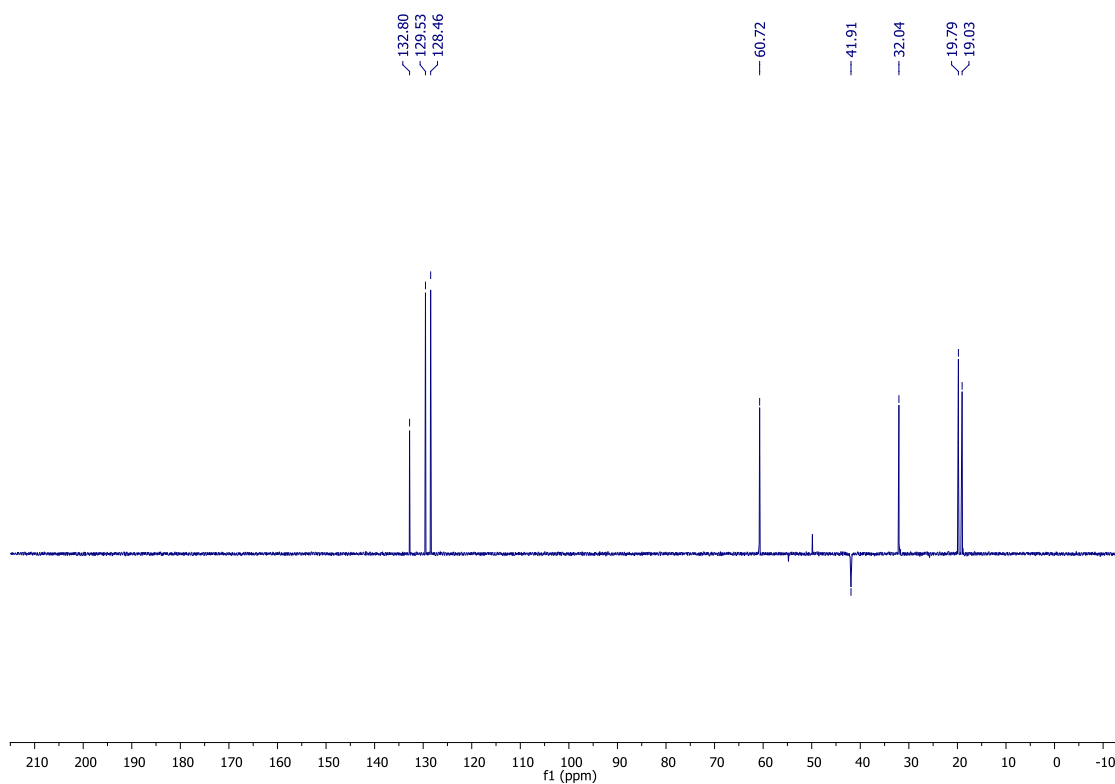
Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3i** (125 MHz, CD_3OD).**Figura 121.** Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3i** (125 MHz, CD_3OD).

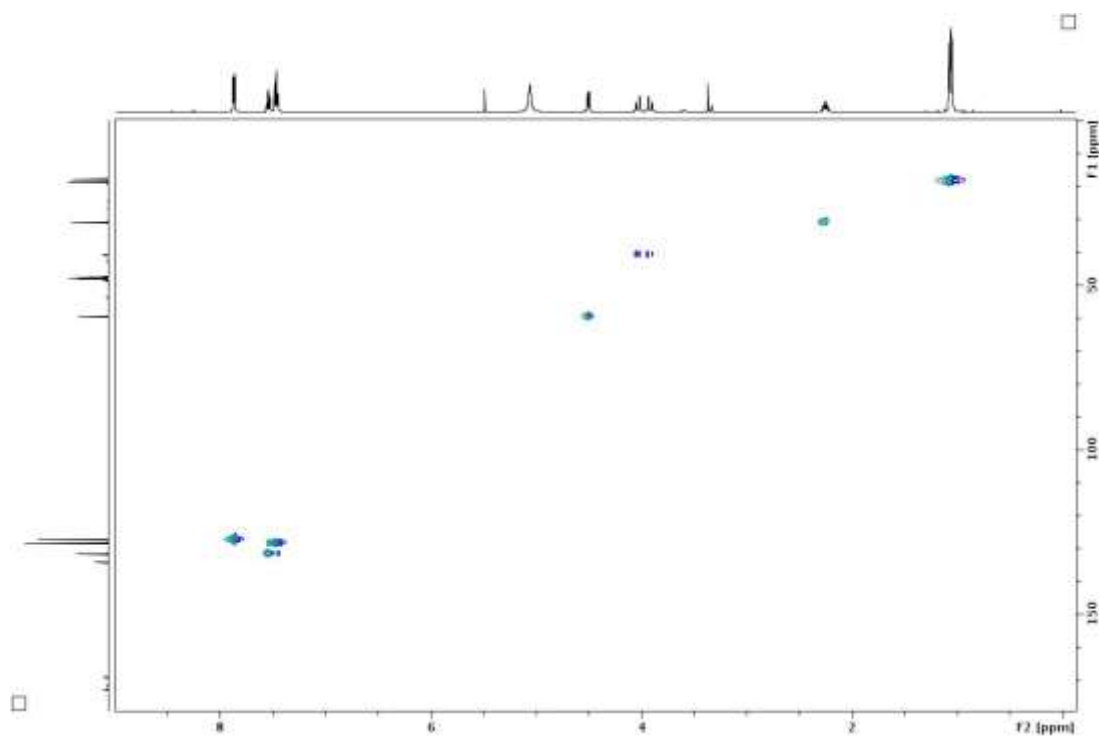
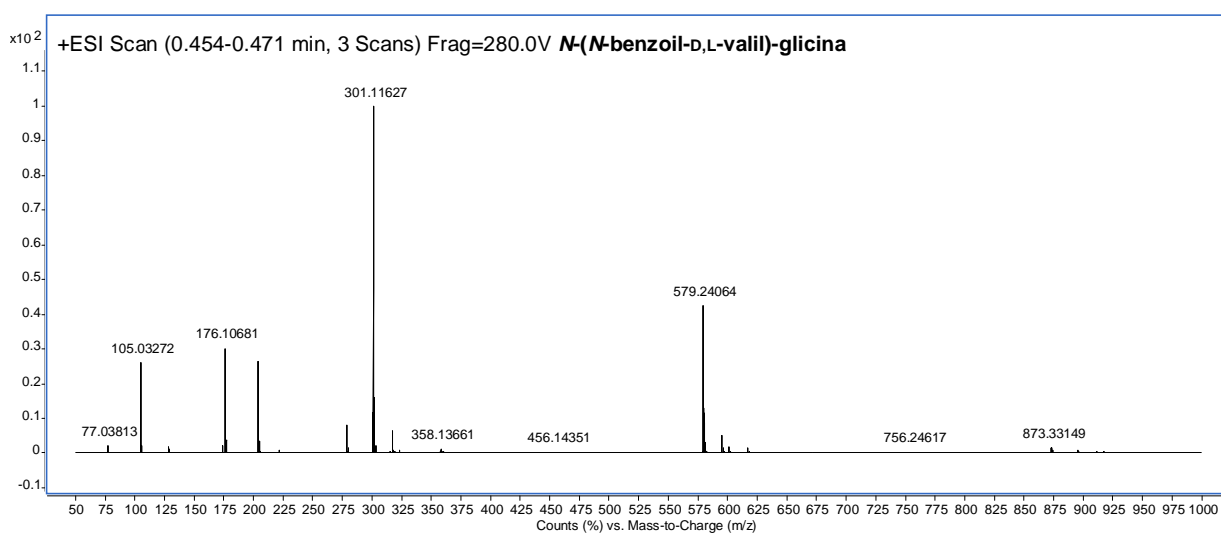
Figura 122. Espectro de HSQC do composto **3i** (CD₃OD).**Figura 123.** Espectro de massas de alta resolução do composto **3i**.

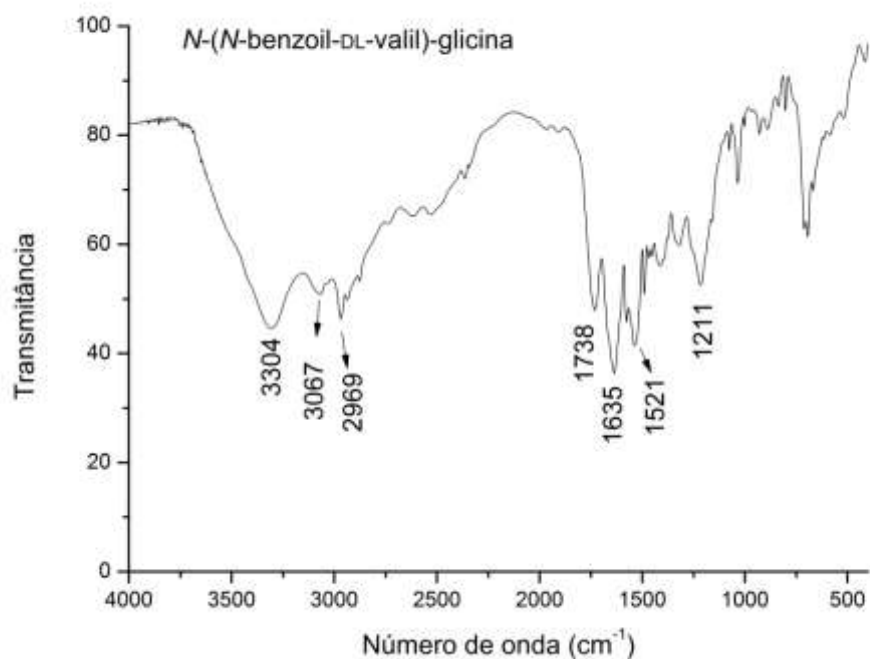
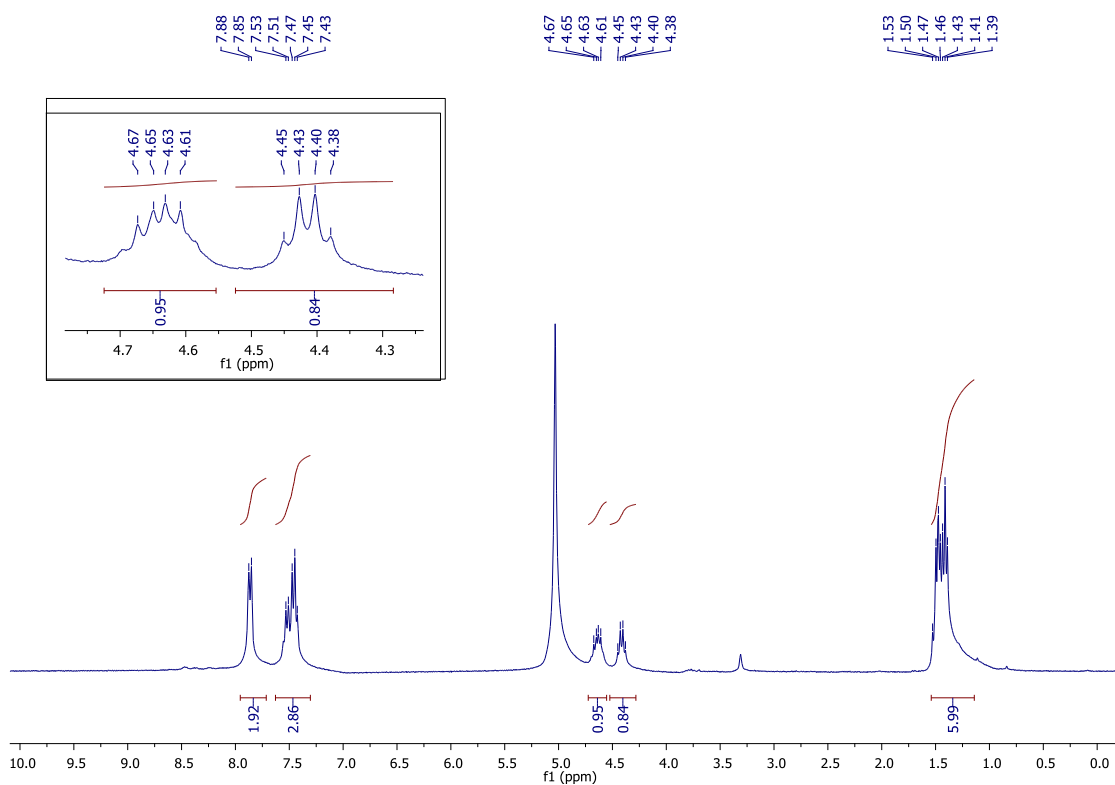
Figura 124. Espectro no IV do composto **3i**.**Figura 125.** Espectro de RMN de ^1H do composto **3j** (300 MHz, CD_3OD).

Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3j** (75 MHz, CD_3OD).

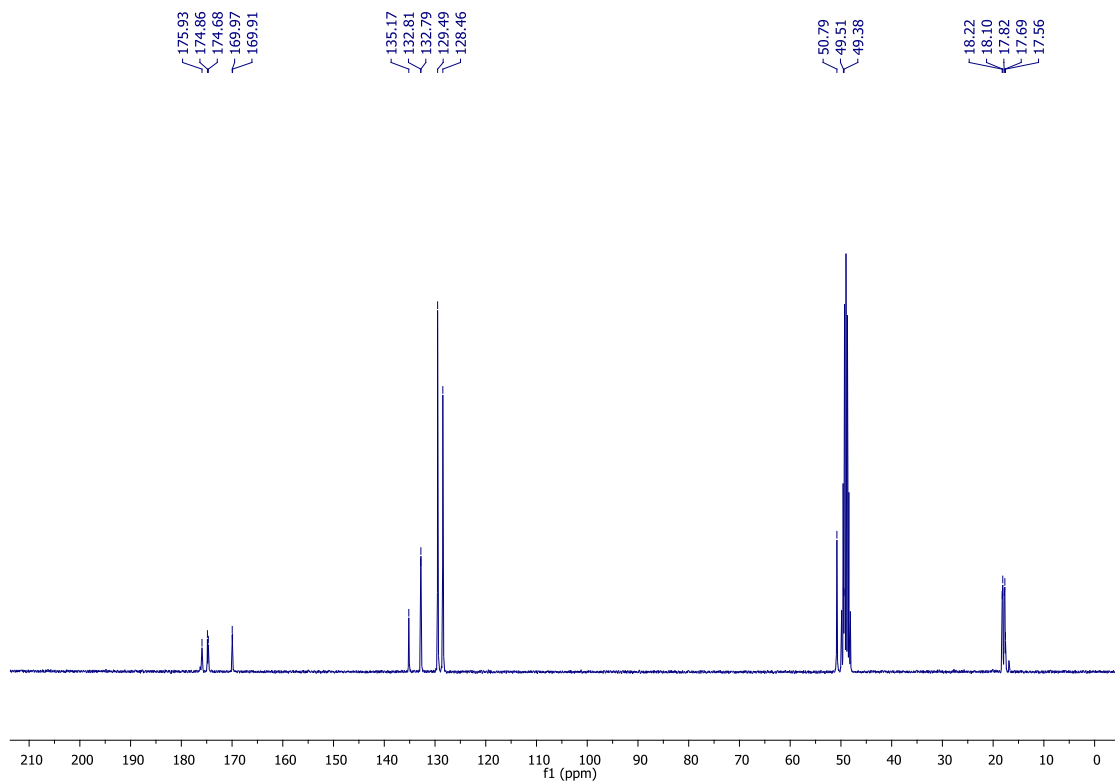


Figura 127. Espectro de massas de alta resolução do composto **3j**.

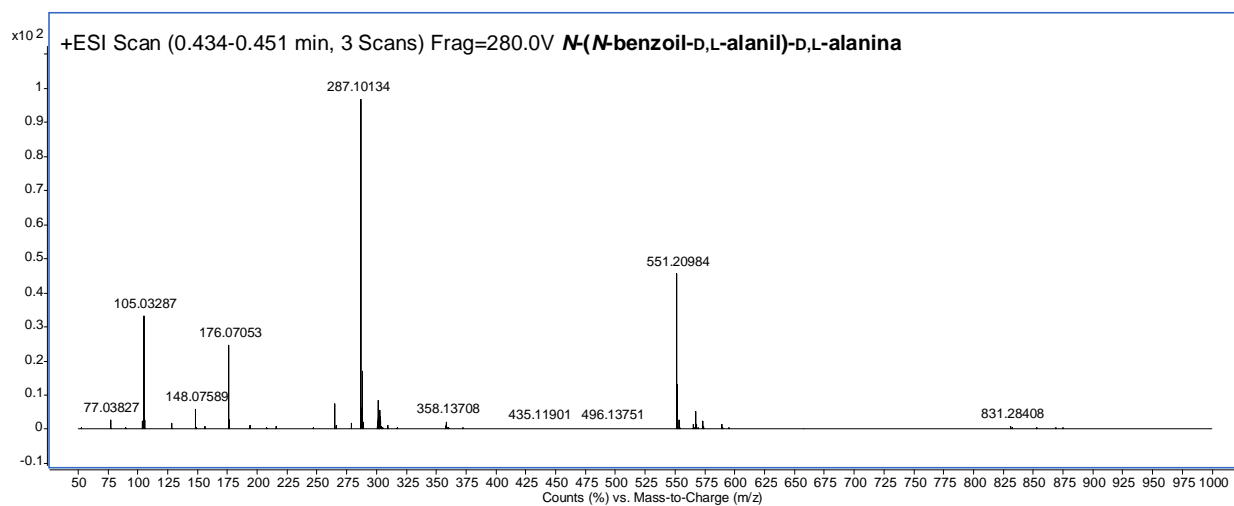


Figura 128. Espectro no IV do composto **3j**.

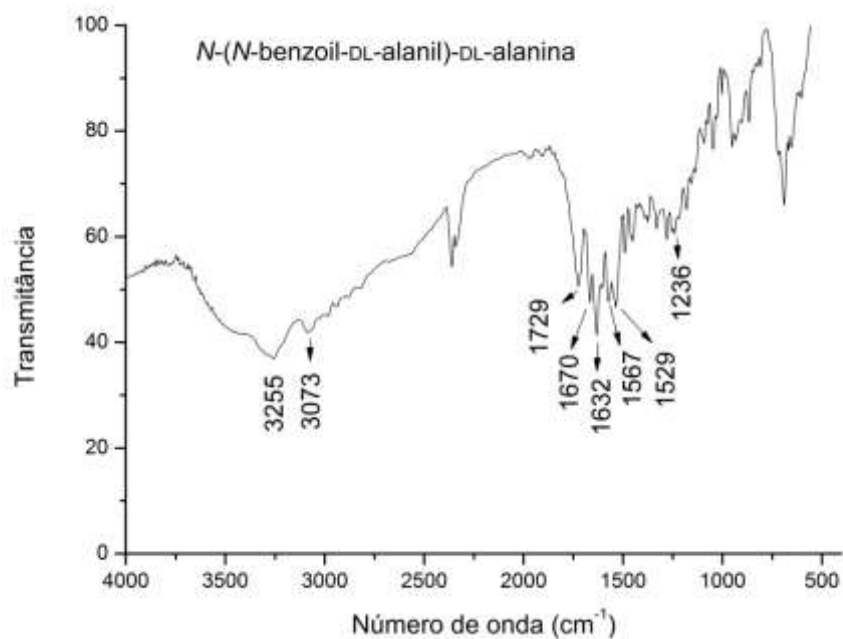


Figura 129. Espectro de RMN de ¹H do composto **3k** (500 MHz, CD₃OD).

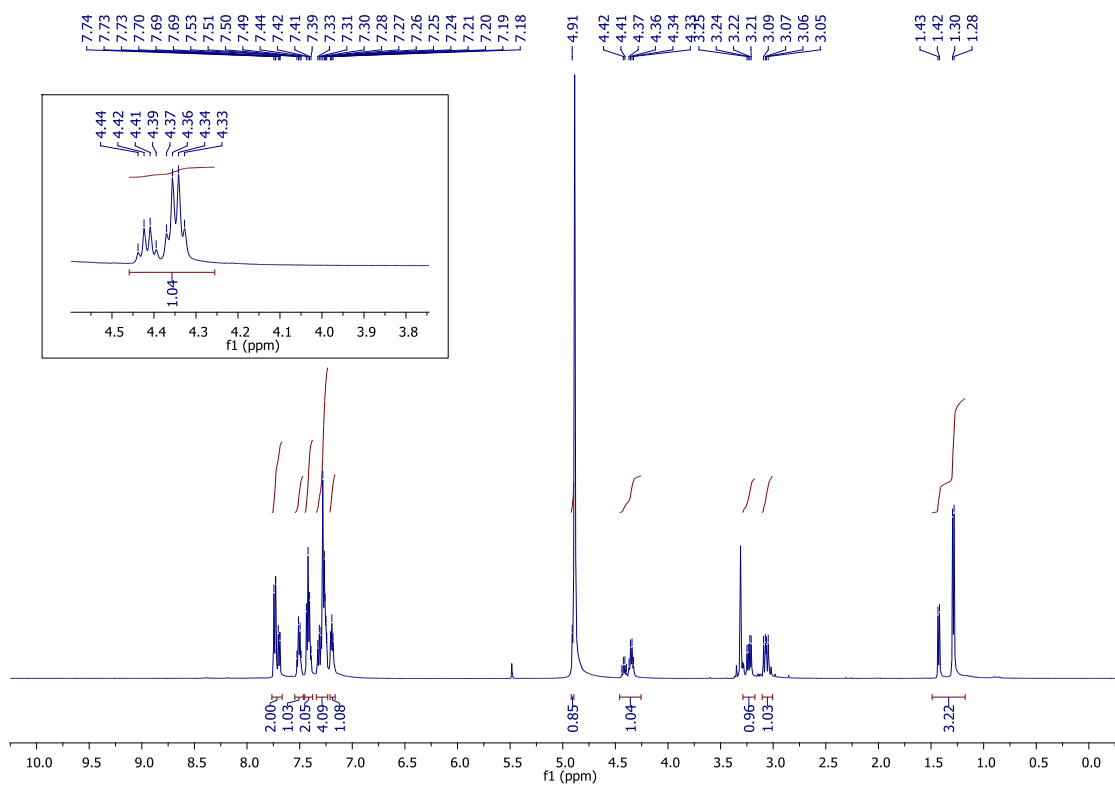


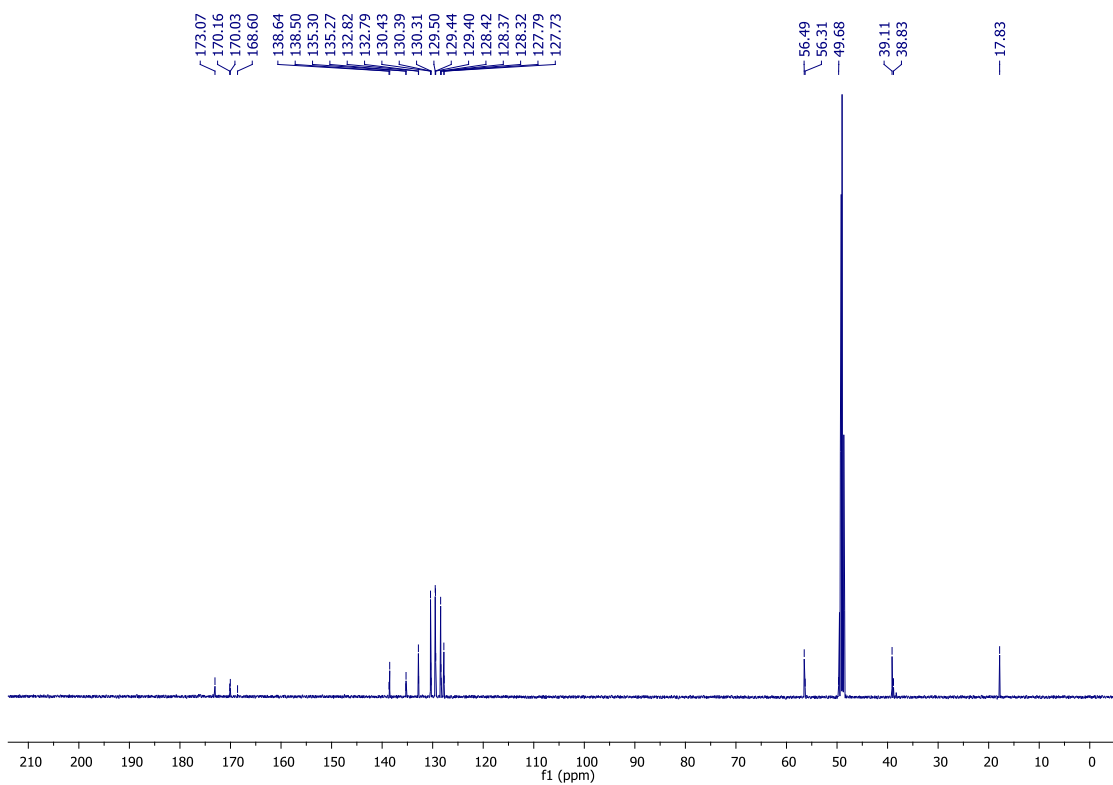
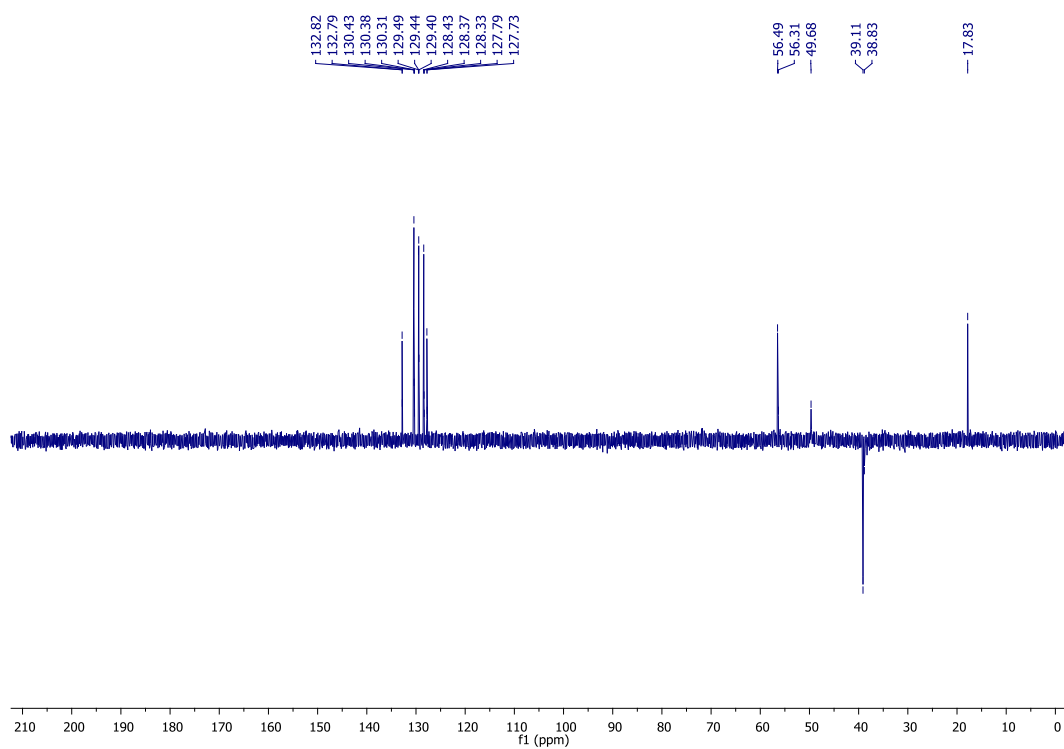
Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3k** (125 MHz, CD_3OD).**Figura 131.** Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3k** (125 MHz, CD_3OD).

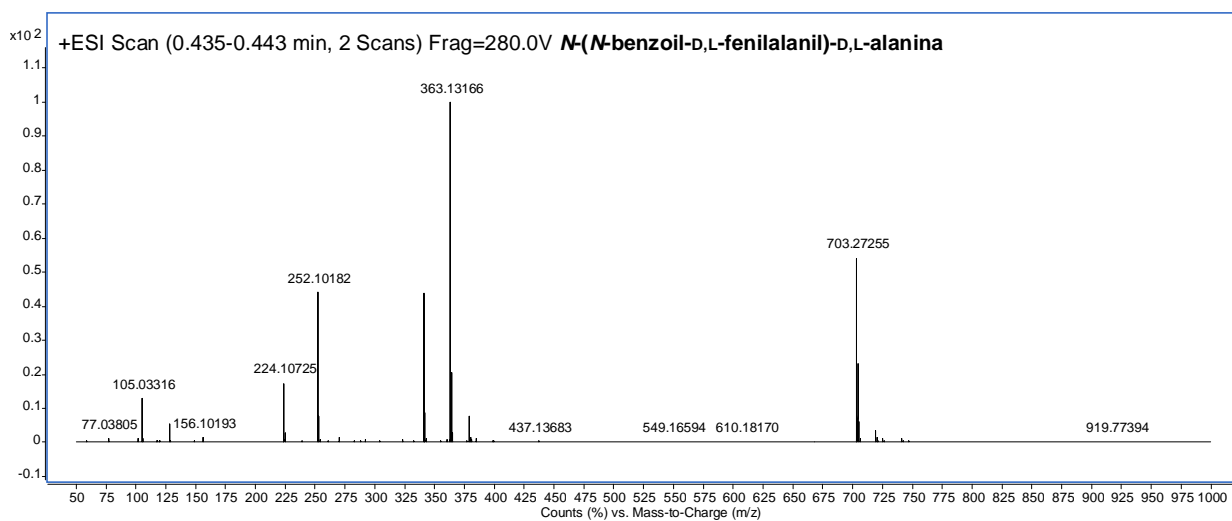
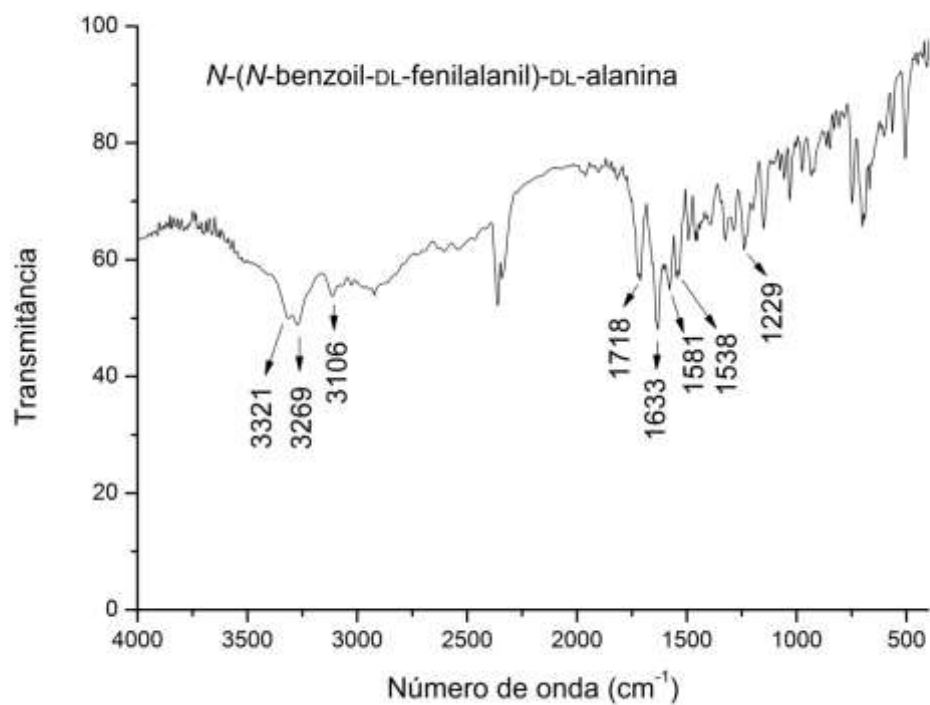
Figura 132. Espectro de massas de alta resolução do composto **3k**.**Figura 133.** Espectro no IV do composto **3k**.

Figura 134. Espectro de RMN de ^1H do composto **31** (500 MHz, CDCl_3).

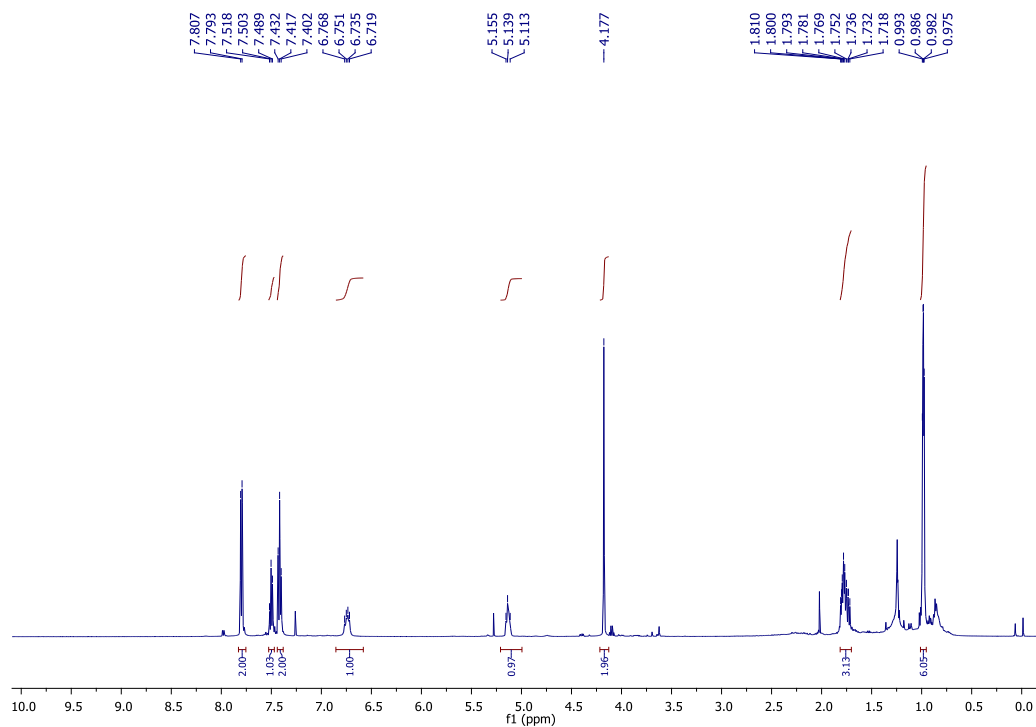


Figura 135. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31** (125 MHz, CDCl_3).

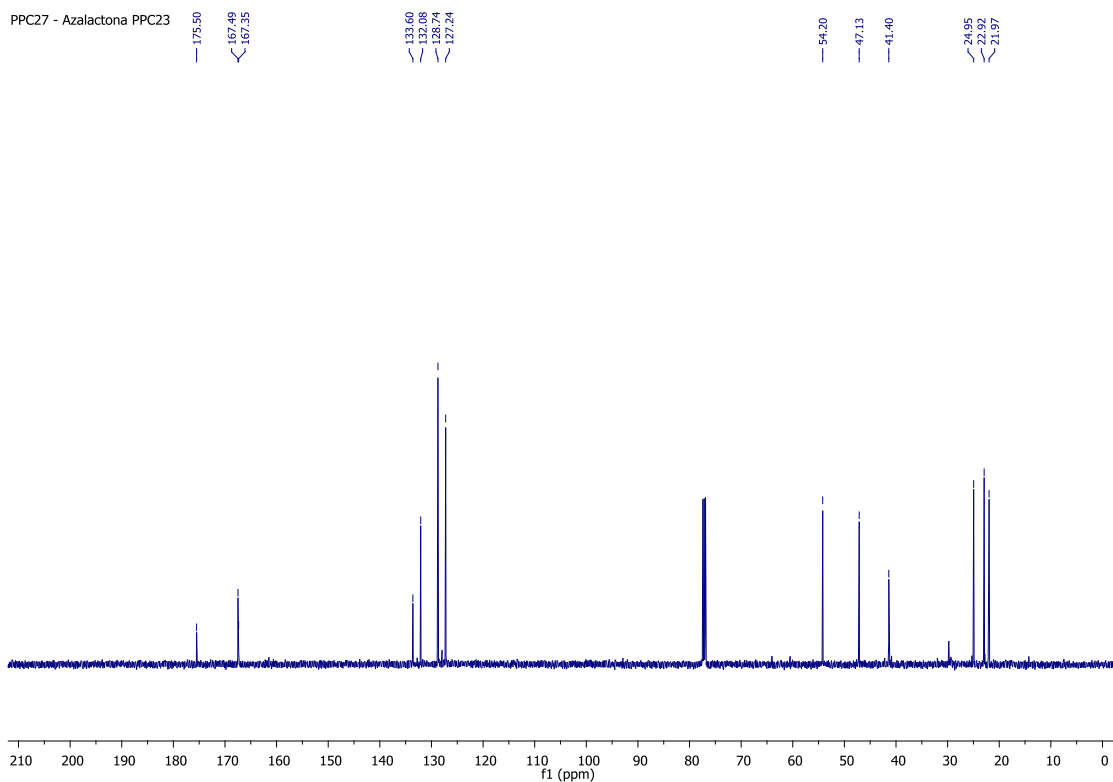
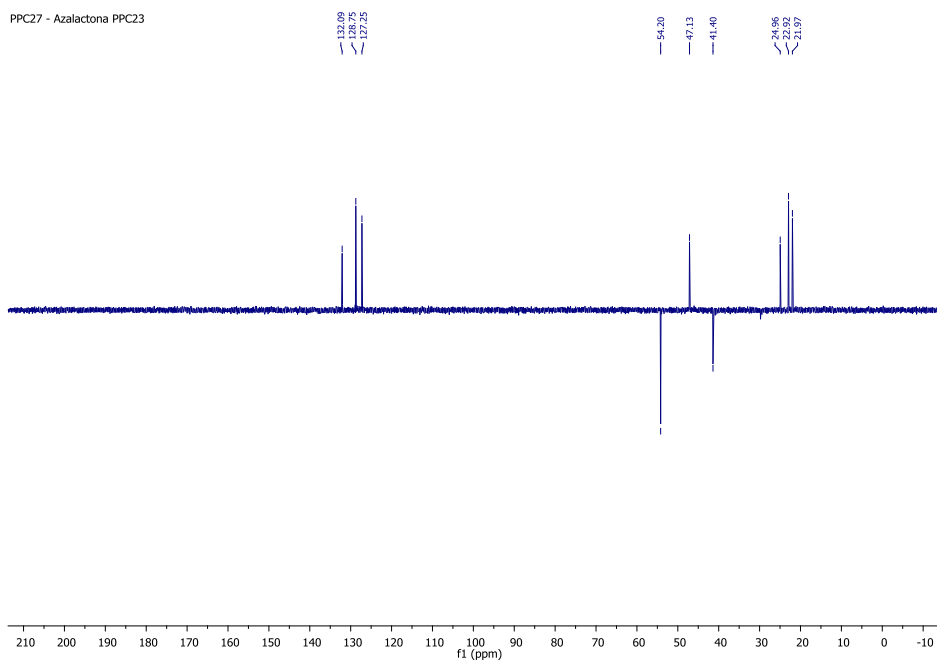


Figura 136. Espectro de RMN de DEPT135 do composto **31** (125 MHz, CDCl_3).**Figura 137.** Espectro no IV do composto **31**.