

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Igor Ferreira dos Santos

USO DA ORGANOCATÁLISE NA PREPARAÇÃO DE PEPTÍDEOS FUNCIONALIZADOS

Juiz de Fora
2017

Igor Ferreira dos Santos

USO DA ORGANOCATÁLISE NA PREPARAÇÃO DE PEPTÍDEOS FUNCIONALIZADOS

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

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Juiz de Fora
2017

Dedico esse trabalho aos meus pais e irmãos por tantos anos de compreensão, apoio e paciência.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Geny e Mário, por toda atenção, dedicação, apoio e carinho ao longa da vida, sem eles não seria possível chegar até aqui.

Aos meus irmãos Karina, Bruno e Larissa pelo companheirismo e carinho.

Aos meus familiares, por toda convivência, união e momentos especiais que sempre ficarão guardados por toda a vida.

Aos professores que de alguma forma fizeram parte de toda minha caminhada e que puderam acrescentar valores de aprendizado e de cidadão.

Ao professor Dr. Giovanni Wilson Amarante pela orientação, amizade e ensinamentos.

Aos amigos do laboratório de pesquisa GPMS por tornarem essa caminhada menos árdua, pelos momentos de descontração, mas também pelos momentos dedicados aos estudos.

Aos amigos do grupo "IUPAC" Samuel, Paulo Ricardo e Lucas por todos os momentos vividos durante a faculdade e pela grande amizade.

À Ana Luisa, uma pessoa mais que especial, que chegou em minha vida para acrescentar de tudo um pouco. Com todo carinho, amor, dedicação e companheirismo, fez também ser possível que este momento acontecesse.

Ao programa de Pós-Graduação em Química da UFJF por permitir que esse trabalho fosse realizado.

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

“Nada é permanente, exceto a mudança”.

Heráclito

RESUMO

A organocatálise é uma área que vem se destacando ano após ano e consiste em um processo no qual moléculas orgânicas de baixo peso molecular são capazes de catalisar reações orgânicas sem necessitar da presença de metal. Sua abordagem apresenta vantagens como: menor custo, baixa toxicidade e menor sensibilidade dos organocatalisadores à presença de oxigênio e umidade, além de condições reacionais mais brandas, ocorrendo em muitos casos a temperatura ambiente. O presente trabalho aborda a funcionalização de dipeptídeos através de uma abordagem organocatalítica através da utilização de um ácido de Brønsted, o ácido canforssulfônico (ACS) e de álcoois e aminas como nucleófilos. Nos últimos anos, os peptídeos têm emergido como moléculas de geral interesse devido ao seu grande poder biológico dentre outras funções. Os dipeptídeos foram preparados utilizando-se o heterociclo azalactônico como intermediário. Azalactonas são heterociclos derivados de aminoácidos protegidos e foram preparados em duas etapas: uma *N*-acilação dos aminoácidos com cloreto de benzoíla em meio alcalino, levando aos *N*-benzoil aminoácidos com até 81% de rendimento e, subsequentemente, uma reação de ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico, o EDC, conduzindo aos compostos desejados com rendimentos de 90 e 97%. Os dipeptídeos foram então preparados a partir da abertura das azalactonas por aminoácidos e deram origem, após nova ciclização mediada pelo EDC, a anéis azalactônicos mais complexos. Por fim, esses heterociclos mais complexos foram submetidos às condições otimizadas para a funcionalização dos dipeptídeos: 10 mol % de ACS como catalisador, diclorometano como solvente, agitação magnética, peneira molecular, atmosfera inerte e de 4 equivalentes do nucleófilo. Avaliou-se o escopo para diferentes azalactonas e diferentes nucleófilos obtendo bons a ótimos rendimentos, variando de 61 a 91%. Os produtos foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT135, COSY, HMBC, IV e de EMAR.

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

ABSTRACT

Organocatalysis is an area that has been highlighting year after year and consists a process in which organic molecules of low molecular weight are able to catalyze organic reactions without the presence of metal. Their approach has advantages such as: low cost, low toxicity and less sensitivity of the organocatalysts at the presence of oxygen and moisture, in addition to milder reaction conditions, occurring in many cases at room temperature. The present work deals with the functionalization of dipeptides using an organocatalytic approach through the use of a Brønsted acid, camphorsulfonic acid (CSA), and alcohols and amines as nucleophiles. In recent years, peptides have emerged as molecules of general interest due to their great biological power among other functions. The dipeptides are synthesized using azlactones as an intermediate. Azlactones are heterocycles derived from protected amino acids and were prepared in two steps: an *N*-acylation of amino acids with benzoyl chloride in alkaline solution, leading to *N*-benzoyl amino acids in up to 81% yield and subsequently, mediated an intramolecular cyclization reaction by a carboxylic acid activator, EDC, leading to the desired compounds in yields ranging from 90 to 97%. The dipeptides were then prepared from the opening of the azlactones by amino acids and gave rise, after a new cyclization reaction by EDC, to more complex azalactone rings. Finally, these more complex heterocycles were subjected to optimized conditions for the functionalization of the dipeptides: CSA 10 mol% as catalyst, dichloromethane as solvent, magnetic stirring, molecular sieve, inert atmosphere and 4 equivalents of nucleophile. The scope was evaluated for different azlactones and different nucleophiles, obtaining good yields, ranging from 61 to 91%. The products were characterized by ^1H and ^{13}C NMR, DEPT135, COSY, HMBC, IR and HRMS.

Keywords: Organocatalysis. Brønsted acid. Peptide. Azlactone.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Mecanismos de ativação de eletrófilos por ácidos Brønsted..... | 22 |
| Figura 2: Estrutura geral do anel azalactônico. | 23 |
| Figura 3: Ciclo catalítico proposto para a reação entre azalactonas, nucleófilos e (+/-)-ACS. | 25 |
| Figura 4: Estrutura do cloridrato de EDC. | 31 |
| Figura 5: Estrutura da azalactona já conhecida. | 32 |
| Figura 6: Estrutura da azalactona pretendida (inérita)..... | 32 |
| Figura 7: Espectro de RMN de ^1H do composto 1b (DMSO- d_6 , 500 MHz)..... | 35 |
| Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1b (DMSO- d_6 , 125 MHz). | 36 |
| Figura 9: Espectro no IV do composto 1b | 37 |
| Figura 10: Espectro de RMN de ^1H do composto 2b (CDCl_3 , 500 MHz). | 38 |
| Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2b (CDCl_3 , 125 MHz)..... | 39 |
| Figura 12: Espectro no IV do composto 2b | 40 |
| Figura 13: Espectro de RMN de ^1H do composto 3b (500 MHz, CD_3OD). | 42 |
| Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3b (125 MHz, CD_3OD)..... | 43 |
| Figura 15: Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3b (125 MHz, CD_3OD). ... | 44 |
| Figura 16: Espectro no IV do composto 3b | 45 |
| Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do composto 4b (500 MHz, CDCl_3). | 47 |
| Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4b (125 MHz, CDCl_3)..... | 48 |
| Figura 19: Espectro de RMN de DEPT135 do composto 4b (125 MHz, CDCl_3). | 48 |
| Figura 20: Espectro de COSY do composto 4b (CDCl_3). | 49 |
| Figura 21: Expansão do espectro de COSY do composto 4b (CDCl_3)..... | 50 |
| Figura 22: Espectro de RMN de ^1H do composto 5a (500 MHz, CDCl_3). | 52 |
| Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5a (125 MHz, CDCl_3)..... | 53 |
| Figura 24: Espectro no IV do composto 5a | 54 |

| | |
|--|----|
| Figura 25: Espectro de massas de alta resolução do composto 5a | 55 |
| Figura 26: Espectro de RMN de ^1H do composto 5h (500 MHz, CDCl_3). | 56 |
| Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5h (125 MHz, CDCl_3). | 57 |
| Figura 28: Espectro de RMN de DEPT135 do composto 5h (125 MHz, CDCl_3). | 57 |
| Figura 29: Espectro de massas de alta resolução do composto 5h | 58 |
| Figura 30: Espectro de HMBC do composto 5d (CDCl_3). | 59 |
| Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do composto 1a (500 MHz, CD_3OD). | 78 |
| Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1a (125 MHz, CD_3OD). | 78 |
| Figura 33: Espectro IV do composto 1a | 79 |
| Figura 34: Espectro de RMN de ^1H do composto 1b (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$). | 79 |
| Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1b (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$). | 80 |
| Figura 36: Espectro IV do composto 1b | 80 |
| Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do composto 2a (500 MHz, CDCl_3). | 81 |
| Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2a (125 MHz, CDCl_3). | 81 |
| Figura 39: Espectro IV do composto 2a | 82 |
| Figura 40: Espectro de RMN de ^1H do composto 2b (500 MHz, CDCl_3). | 82 |
| Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2b (125 MHz, CDCl_3). | 83 |
| Figura 42: Espectro IV do composto 2b | 83 |
| Figura 43: Espectro de RMN de ^1H do composto 3a (500 MHz, CD_3OD). | 84 |
| Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3a (125 MHz, CD_3OD). | 84 |
| Figura 45: Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3a (125 MHz, CD_3OD). | 85 |
| Figura 46: Espectro IV do composto 3a | 85 |
| Figura 47: Espectro de massas de alta resolução do composto 3a | 86 |
| Figura 48: Espectro de RMN de ^1H do composto 3b (500 MHz, CD_3OD). | 86 |
| Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3b (125 MHz, CD_3OD). | 87 |
| Figura 50: Espectro de RMN de DEPT135 do composto 3b (125 MHz, CD_3OD). | 87 |

| | |
|---|-----|
| Figura 51: Espectro IV do composto 3b | 88 |
| Figura 52: Espectro de massas de alta resolução do composto 3b | 88 |
| Figura 53: Espectro de RMN de ^1H do composto 4a (500 MHz, CDCl_3). | 89 |
| Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4a (125 MHz, CDCl_3). | 89 |
| Figura 55: Espectro de RMN de ^1H do composto 4b (500 MHz, CDCl_3). | 90 |
| Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4b (125 MHz, CDCl_3). | 90 |
| Figura 57: Espectro de COSY do composto 4b (CDCl_3). | 91 |
| Figura 58: Expansão do espectro COSY do composto 4b (CDCl_3). | 91 |
| Figura 59: Espectro de RMN de ^1H do composto 5a (500 MHz, CDCl_3). | 92 |
| Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5a (125 MHz, CDCl_3). | 92 |
| Figura 61: Espectro IV do composto 5a | 93 |
| Figura 62: Espectro de massas de alta resolução do composto 5a | 93 |
| Figura 63: Espectro de RMN de ^1H do composto 5b (500 MHz, CDCl_3). | 94 |
| Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5b (125 MHz, CDCl_3). | 94 |
| Figura 65: Espectro no IV do composto 5b | 95 |
| Figura 66: Espectro de massas de alta resolução do composto 5b | 95 |
| Figura 67: Espectro de RMN de ^1H do composto 5c (500 MHz, CDCl_3). | 96 |
| Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5c (125 MHz, CDCl_3). | 96 |
| Figura 69: Espectro no IV do composto 5c | 97 |
| Figura 70: Espectro de massas de alta resolução do composto 5c | 97 |
| Figura 71: Espectro de RMN de ^1H do composto 5d (500 MHz, CDCl_3). | 98 |
| Figura 72: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5d (125 MHz, CDCl_3). | 98 |
| Figura 73: Espectro no IV do composto 5d | 99 |
| Figura 74: Espectro de massas de alta resolução do composto 5d | 99 |
| Figura 75: Espectro de HMBC do composto 5d | 100 |
| Figura 76: Espectro de RMN de ^1H do composto 5e (500 MHz, CDCl_3). | 100 |

| | |
|---|-----|
| Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5e (125 MHz, CDCl_3)..... | 101 |
| Figura 78: Espectro no IV do composto 5e | 101 |
| Figura 79: Espectro de massas de alta resolução do composto 5e | 102 |
| Figura 80: Espectro de RMN de ^1H do composto 5f (500 MHz, CDCl_3)..... | 103 |
| Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5f (125 MHz, CDCl_3)..... | 103 |
| Figura 82: Espectro no IV do composto 5f | 104 |
| Figura 83: Espectro de massas de alta resolução do composto 5f | 104 |
| Figura 84: Espectro de RMN de ^1H do composto 5g (500 MHz, CDCl_3). | 105 |
| Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5g (125 MHz, CDCl_3)..... | 105 |
| Figura 86: Espectro no IV do composto 5g | 106 |
| Figura 87: Espectro de massas de alta resolução do composto 5g | 106 |
| Figura 88: Espectro de RMN de ^1H do composto 5h (500 MHz, CDCl_3). | 107 |
| Figura 89: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5h (125 MHz, CDCl_3)..... | 107 |
| Figura 90: Espectro de RMN de DEPT135 do composto 5h (125 MHz, CDCl_3). ... | 108 |
| Figura 91: Espectro no IV do composto 5h | 108 |
| Figura 92: Espectro de massas de alta resolução do composto 5h | 109 |
| Figura 93: Espectro de RMN de ^1H do composto 5i (500 MHz, CDCl_3). | 110 |
| Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5i (125 MHz, CDCl_3)..... | 110 |
| Figura 95: Espectro no IV do composto 5i | 111 |
| Figura 96: Espectro de massas de alta resolução do composto 5i | 112 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|--|----|
| Esquema 1: Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalisada por L-prolina. | 19 |
| Esquema 2: Reação aldol catalisada pela L-prolina..... | 19 |
| Esquema 3: Mecanismo proposto para reação aldol catalisada pela L-prolina..... | 20 |
| Esquema 4: Reação de adição de Michael catalisada por ACS..... | 24 |
| Esquema 5: Abertura de azalactonas por álcoois e aminas lipofílicas. | 24 |
| Esquema 6: Escopo dos dipeptídeos sintetizados. | 26 |
| Esquema 7: RCD de azalactonas empregando um derivado da DMAP como catalisador. | 27 |
| Esquema 8: RCD de azalactonas por tiólise. | 27 |
| Esquema 9: Ativação do substrato para ciclização intramolecular..... | 28 |
| Esquema 10: Proposta de funcionalização do dipeptídeo..... | 30 |
| Esquema 11: Ciclização intramolecular do dipeptídeo 3a | 31 |
| Esquema 12: Síntese do dipeptídeo funcionalizado 5a | 33 |
| Esquema 13: Síntese dos aminoácidos benzoilados 1a e 1b | 34 |
| Esquema 14: Ciclização dos aminoácidos benzoilados 1a e 1b | 37 |
| Esquema 15: Síntese dos dipeptídeos 3a e 3b | 40 |
| Esquema 16: Etapas de purificação dos dipeptídeos..... | 41 |
| Esquema 17: Síntese das azalactonas 4a e 4b | 46 |
| Esquema 18: Escopo dos dipeptídeos funcionalizados. | 51 |
| Esquema 19: Tentativa de síntese do tripeptídeo. | 60 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Otimização da quantidade de catalisador (ACS). | 33 |
| Tabela 2: Solventes utilizados para teste de reação. | 60 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|-----------------------------|---|
| (+/-)-ACS | (+/-)-ácido canforsulfônico |
| ATR | Refletância total atenuada |
| CCD | Cromatografia em camada delgada |
| COSY | “Correlation spectroscopy” |
| <i>d</i> | Dupleto |
| <i>dd</i> | Duplo dupleto |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | Dimetilsufóxido deuterado |
| <i>dt</i> | Dupleto de tripleto |
| EDC | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| <i>ee</i> | Excesso enantiomérico |
| EMAR | Espectrometria de massas de alta resolução |
| FF | Faixa de fusão |
| <i>hept</i> | Hepteto |
| HMBC | “Heteronuclear multiple-bond correlation” |
| IV | Infravermelho |
| <i>J</i> | Constante de acoplamento |
| <i>m</i> | Multiplete |
| MHz | Mega hertz |
| PM | Peneira molecular |
| ppm | Partes por milhão |

| | |
|-------------|-------------------------------|
| <i>q</i> | Quarteto |
| <i>qu</i> | Quinteto |
| <i>qut</i> | Quinteto de tripletos |
| RCD | Resolução cinético-dinâmica |
| rd | Razão diastereoisomérica |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| <i>s</i> | Simpleto |
| <i>sext</i> | Sexteto |
| <i>t</i> | Tripleto |
| <i>tt</i> | Tripleto de tripleto |
| UV | Ultravioleta |

Sumário

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 18 |
| 1.1 ASPECTOS GERAIS SOBRE A ORGANOCATÁLISE | 18 |
| 1.2 PEPTÍDEOS E CATÁLISE POR ÁCIDOS DE BRØNSTED | 20 |
| 1.3 AZALACTONAS | 22 |
| 1.4 CONTRIBUIÇÕES DO GRUPO | 23 |
| 1.5 TRABALHOS DA LITERATURA | 26 |
| 2 OBJETIVOS | 29 |
| 2.1 OBJETIVOS GERAIS | 29 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 29 |
| 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 30 |
| 3.1 REAÇÃO DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO: INVESTIGAÇÃO INICIAL | 30 |
| 3.2 BENZOILAÇÃO DE AMINOÁCIDOS | 34 |
| 3.3 CICLIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PREPARAÇÃO DE AZALACTONAS | 37 |
| 3.4 REAÇÃO DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO POR AMINOÁCIDOS: FORMAÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS | 40 |
| 3.5 SÍNTESE DOS DIPEPTÍDEOS FUNCIONALIZADOS | 45 |
| 4 PARTE EXPERIMENTAL | 62 |
| 4.1 MATERIAIS E MÉTODOS | 62 |
| 4.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE AMINOÁCIDOS BENZOILADOS | 63 |
| 4.2.1 Preparação de aminoácidos benzoilados | 63 |
| 4.2.2 Caracterização de aminoácidos benzoilados | 63 |
| 4.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS DERIVADAS DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS | 64 |
| 4.3.1 Preparação das azalactonas | 64 |
| 4.3.2 Caracterização das azalactonas | 65 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS | 66 |
| 4.4.1 Preparação dos dipeptídeos | 66 |
| 4.4.2 Caracterização dos dipeptídeos | 66 |
| 4.5 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS DERIVADAS DOS DIPEPTÍDEOS | 67 |
| 4.5.1 Preparação das azalactonas | 67 |
| 4.5.2 Caracterização das azalactonas | 68 |
| 4.6 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO | 69 |
| 4.6.1 Preparação dos compostos de abertura | 69 |
| 4.6.2 Caracterização dos compostos de abertura do anel azalactônico..... | 69 |
| 5 CONCLUSÕES | 74 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 75 |
| APÊNDICE A - Seção de espectros de ^1H, ^{13}C e IV dos aminoácidos benzoilados..... | 78 |
| APÊNDICE B - Seção de espectros de ^1H, ^{13}C e IV das azalactonas derivadas dos aminoácidos benzoilados. | 81 |
| APÊNDICE C - Seção de espectros de ^1H, ^{13}C, DEPT135, IV e massas de alta resolução dos dipeptídeos | 84 |
| APÊNDICE D - Seção de espectros de ^1H, ^{13}C, DEPT135 e IV dos anéis azalactônicos derivados dos dipeptídeos..... | 89 |
| APÊNDICE E - Seção de espectros de ^1H, ^{13}C, DEPT135, COSY, HMBC, IV e massas de alta resolução dos peptídeos funcionalizados..... | 92 |

1 INTRODUÇÃO

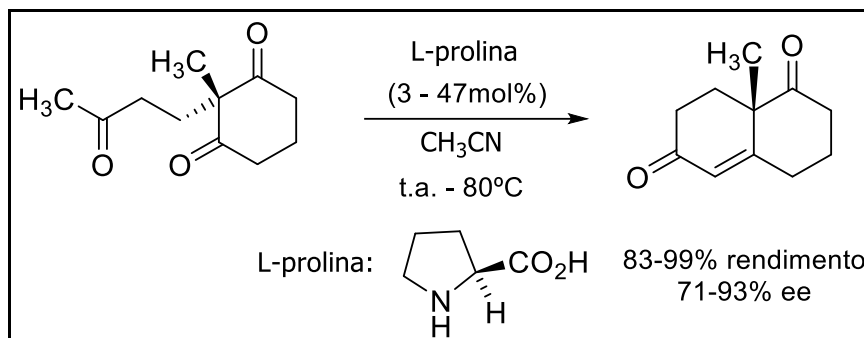
1.1 ASPECTOS GERAIS SOBRE A ORGANOCATÁLISE

A organocatálise consiste em um processo no qual moléculas orgânicas de baixo peso molecular são capazes de catalisar reações orgânicas sem necessitar da presença de metal (ALEXAKIS, 2007; MacMILLAN, 2008).

Essa área que vem se destacando ano após ano ganhou mais atenção e dedicação na pesquisa a partir dos anos 2000. Antes disso, a maioria dos estudos eram voltados para reações catalisadas por metais, o que acabou por diminuir a pesquisa nesse âmbito, deixando de lado por algum tempo uma área hoje muito promissora. É visível, portanto, que hoje a organocatálise vem sendo cada vez mais explorada, e conseqüentemente, mais pesquisas e trabalhos acerca deste tema são publicados pela comunidade científica (AMARANTE e COELHO, 2009).

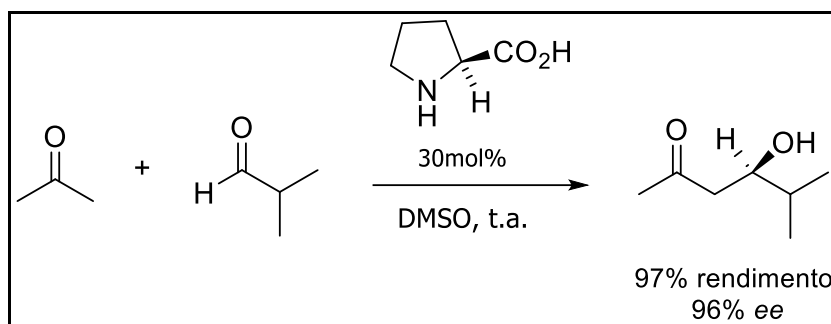
Esse grande interesse deve-se a algumas vantagens, tais como a baixa toxicidade dos produtos químicos empregados, a baixa sensibilidade dos catalisadores à presença de oxigênio atmosférico, o baixo custo da maioria dos catalisadores de origem natural ou sintética, além das condições de reação serem mais brandas, ocorrendo em muitos casos a temperatura ambiente (AMARANTE e COELHO, 2009).

Apesar desse recente destaque para a síntese organocatalítica, alguns estudos foram feitos ainda nos anos 70, como por exemplo, nos trabalhos de Hajos e Parrish (1974) e de Eder *et al.* (1971), que relatam o emprego desse tipo de síntese, envolvendo uma reação de anelação de Robinson assimétrica.

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

Fonte: Adaptado de BERKESSEL e GRÖGER, 2005.

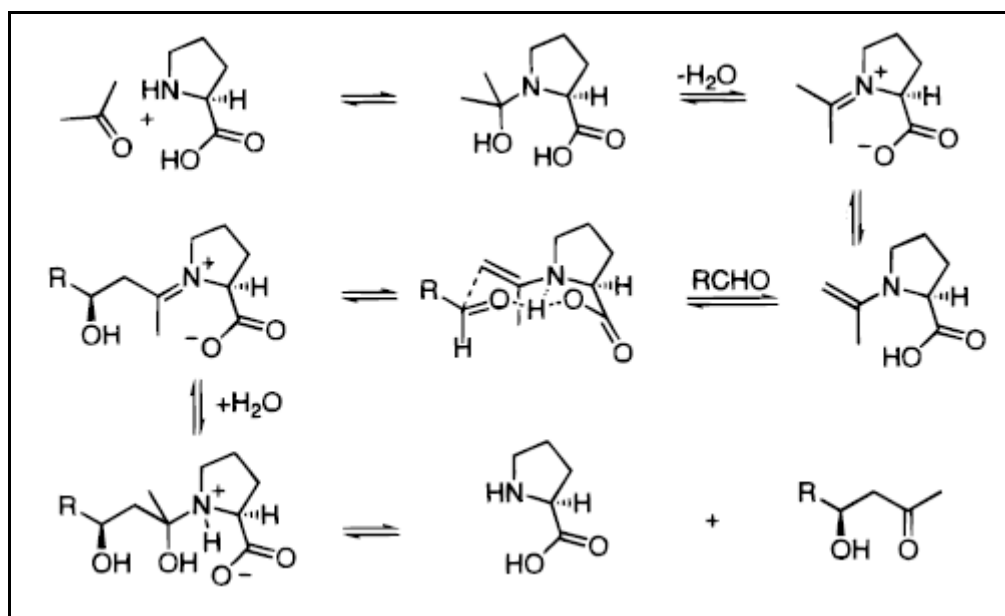
A síntese organocatalítica voltou a ganhar destaque e mais ênfase apenas nos anos 2000, quando List e Barbas III (2000), em seus trabalhos, mostram uma adição aldólica provenientes de uma reação intermolecular catalisada pela L-prolina (Esquema 2).

Esquema 2: Reação aldol catalisada pela L-prolina.

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

Nesse trabalho destaca-se a bifuncionalidade da L-prolina como catalisador, por conter um grupo amina, capaz de agir como um nucleófilo e formar *in situ* um intermediário imínio/enamina. Além disso, a L-prolina também atua como um co-catalisador do tipo ácido de Brønsted, pela interação de seu grupo carboxila com a carbonila do aldeído (LIST *et al.*, 2000), como mostrado no Esquema 3.

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



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

A versatilidade do uso da L-prolina como catalisador e os bons resultados obtidos para rendimentos e enantiosseletividades, atrelado as condições quimicamente brandas utilizadas, fizeram com que a organocatálise despertasse de vez interesse do meio científico (LIST, 2002). Ela é só mais um exemplo de catalisador que pode atuar na catálise através da formação de ligações de hidrogênio no estado de transição, dentre outros que também ganham espaço por serem mais seletivos e suportarem melhor grupos funcionais diversos (TAYLOR e JACOBSEN, 2006). De uma forma geral, esse novo tipo de catálise pode ser conhecido como catálise ácida.

1.2 PEPTÍDEOS E CATÁLISE POR ÁCIDOS DE BRØNSTED

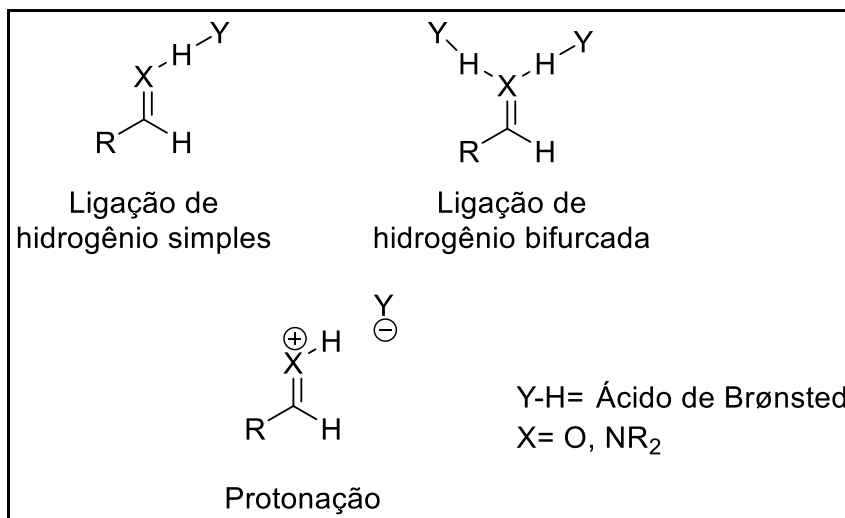
Nos últimos anos, os peptídeos têm emergido como moléculas de grande interesse, uma vez que muitos compostos ativos são peptídeos ou, pelo menos, apresentam uma fração peptídica em suas estruturas (METRANO; MILLER, 2014). Exemplos importantes utilizados na indústria alimentícia como o aspartame e

suplementos para atletas (suporte nutricional para musculatura e articulações), bem como fármacos (antibióticos), mostram a grande relevância deste tipo de fração. Além disso, os peptídeos desempenham um importante papel como hormônios, neurotransmissores e inibidores de enzimas em organismos vivos e, por conseguinte, espera-se que possam desempenhar um papel significativo no tratamento de doenças (MACHADO e MIRANDA, 2004).

Desta forma, o desenvolvimento de reações catalíticas eficientes capazes de formar derivados de aminoácidos biologicamente funcionais e pequenos peptídeos tornou-se uma área de grande importância na química orgânica. Diante da organocatálise, o uso de ácidos de Brønsted parece ser uma estratégia interessante, já que apresentam algumas vantagens em relação ao uso da catálise via ácidos de Lewis, pois, além de ser uma via livre de metais (menor toxicidade), os ácidos de Brønsted também apresentam um menor custo e são geralmente menos sensíveis aos fatores como ar e umidade, além de proporcionarem processos de purificação mais simples e livre de contaminação por metais, o que está intimamente atrelado a química verde e agrada diretamente as indústrias (RUEPING; KUENKEL; ATODIRESEI, 2011). Sua catálise é capaz de acelerar reações orgânicas de duas maneiras distintas: 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 (Figura 1) (URAGUCHI e TERADA, 2004; AKIYAMA *et al.*, 2006).

A protonação do substrato tem a possibilidade de acontecer via catálise ácida específica ou catálise ácida geral, sendo a primeira no pré-equilíbrio, anterior ao ataque do nucleófilo, através de uma protonação reversível do eletrófilo, e a segunda através de uma transferência de próton no estado de transição, que ocorre na etapa determinante da velocidade da reação. (SCHAUS, McDOUGAL, 2003; WALSH; KOZLOWSKI, 2009).

Figura 1: Mecanismos de ativação de eletrófilos por ácidos Brønsted.



Fonte: Adaptado de AKIYAMA *et al.*, 2006.

1.3 AZALACTONAS

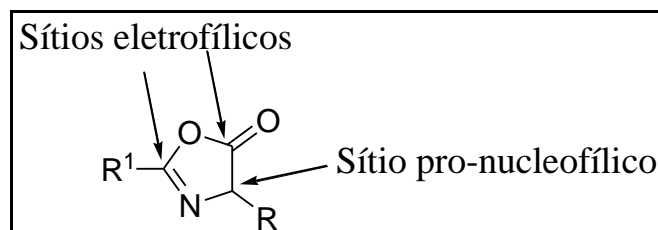
A síntese de aminoácidos com funções biológicas e pequenos peptídeos vem sendo muito estudada por uma subárea da química orgânica pelo grande interesse em moléculas que sejam ativas (SAAVEDRA *et al.*, 2009). Por essas moléculas normalmente apresentarem uma porção peptídica em sua estrutura, as azalactonas se tornaram substratos valiosos na busca da síntese destes tipos de compostos.

Azalactonas são heterociclos derivados de aminoácidos ciclizados. Sua utilização tem sido muito atraente, uma vez que podem atuar como aminoácidos protegidos em sínteses de moléculas naturais ou sintéticas bioativas. O esqueleto azalactônico é geralmente de fácil preparação, tem uma versatilidade estrutural e pode apresentar, ao menos, um centro quiral, sendo essas, portanto, vantagens sintéticas que o fazem ser explorado cada vez mais por diversos grupos de pesquisa (WEBER; FREY; PETERS, 2012, 2013; WEBER *et al.*, 2010).

Uma importante particularidade desses heterociclos é que eles podem atuar como pró-nucleófilos em adições a eletrófilos e como eletrófilos na presença de nucleófilos (ÁVILA, *et al.*, 2013, DE CASTRO, *et al.*, 2016, DE CASTRO, *et al.*, 2016). Essa versatilidade estrutural das azalactonas torna interessante a

investigação desses substratos para diferentes tipos de reações. Geralmente duas vertentes são exploradas, ora reações envolvendo o sítio eletrofílico, ora envolvendo o sítio pró-nucleofílico. Sua estrutura geral é mostrada abaixo, na Figura 2.

Figura 2: Estrutura geral do anel azalactônico.

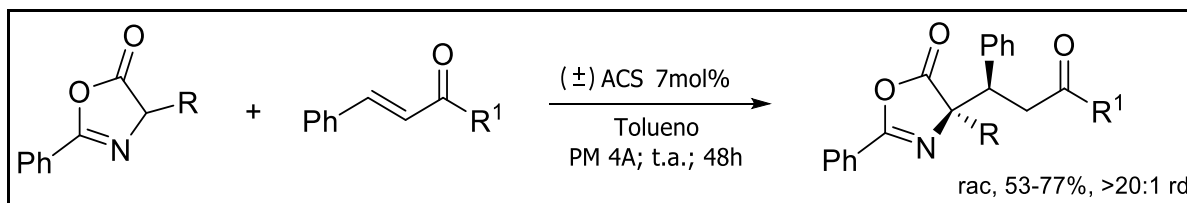


Fonte: Adaptado de PEREIRA, *et al.*, 2014.

É sabido que o carbono carbonílico de azalactonas apresenta uma deficiência eletrônica e, portanto, está sujeito ao ataque de nucleófilos. Desta forma, a presença de dois sítios eletrofílicos no anel azalactônico faz com que, dependendo das condições reacionais, produtos diferentes sejam acessados.

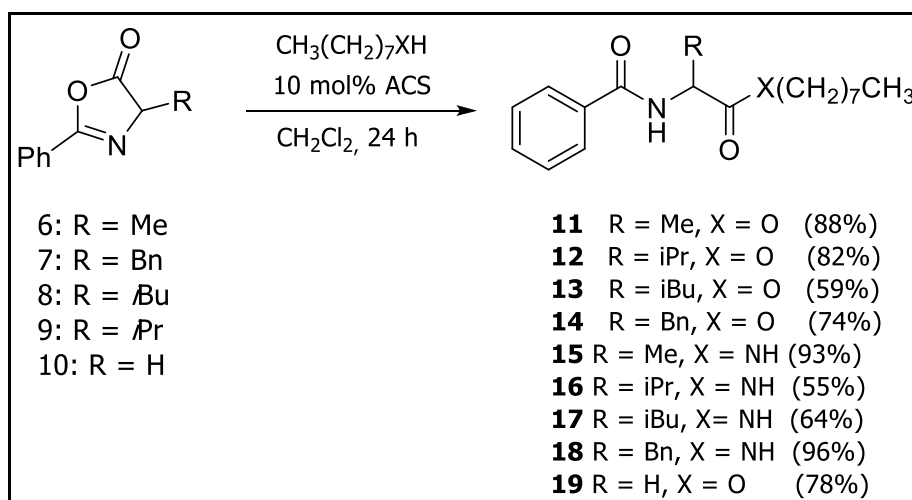
1.4 CONTRIBUIÇÕES DO GRUPO

Diante das possibilidades de interação dos sítios das azalactonas, há uma variedade de estudos envolvendo essas estruturas. Nosso grupo vem trabalhando e se dedicando há algum tempo em explorar tais vertentes. Ávila (2013), assim como Pinheiro (2016), exploraram em seus trabalhos o potencial de azalactonas como pró-nucleófilos na presença de aceptores de Michael em uma abordagem organocatalítica, onde foi utilizado como catalisador um ácido de Brønsted, o ácido canforsulfônico (ACS), como mostra o Esquema 4.

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

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

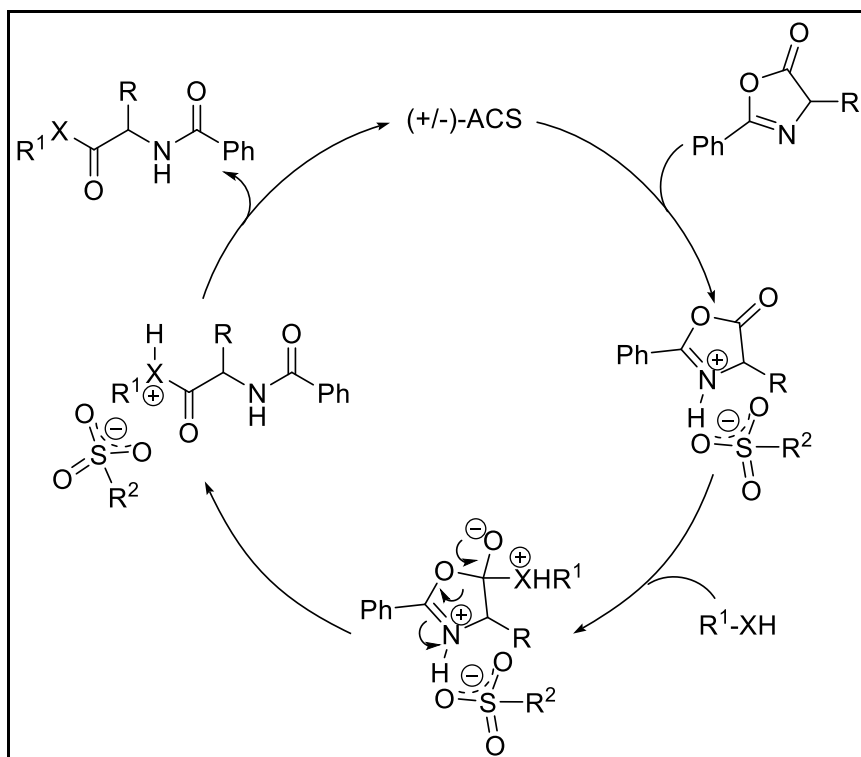
Já Pereira *et al.* (2014), mostraram que com o uso do catalisador ACS, as azalactonas se tornam também propensas ao ataque nucleofílico. O Esquema 5 mostra a variedade de seu escopo, onde há uma variação tanto das estruturas das azalactonas quanto dos nucleófilos, sendo estes álcoois e aminas. Desta forma, com este trabalho, ficou evidenciado que a versatilidade estrutural das azalactonas é realmente um atrante, pois, ao contrário de Ávila *et al.* (2013), explorou-se o sítio eletrofílico, obtendo diversos produtos de abertura com rendimentos moderados a ótimos (55 - 96%).

Esquema 5: Abertura de azalactonas por álcoois e aminas lipofílicas.

Fonte: Adaptado de PEREIRA *et al.*, 2014.

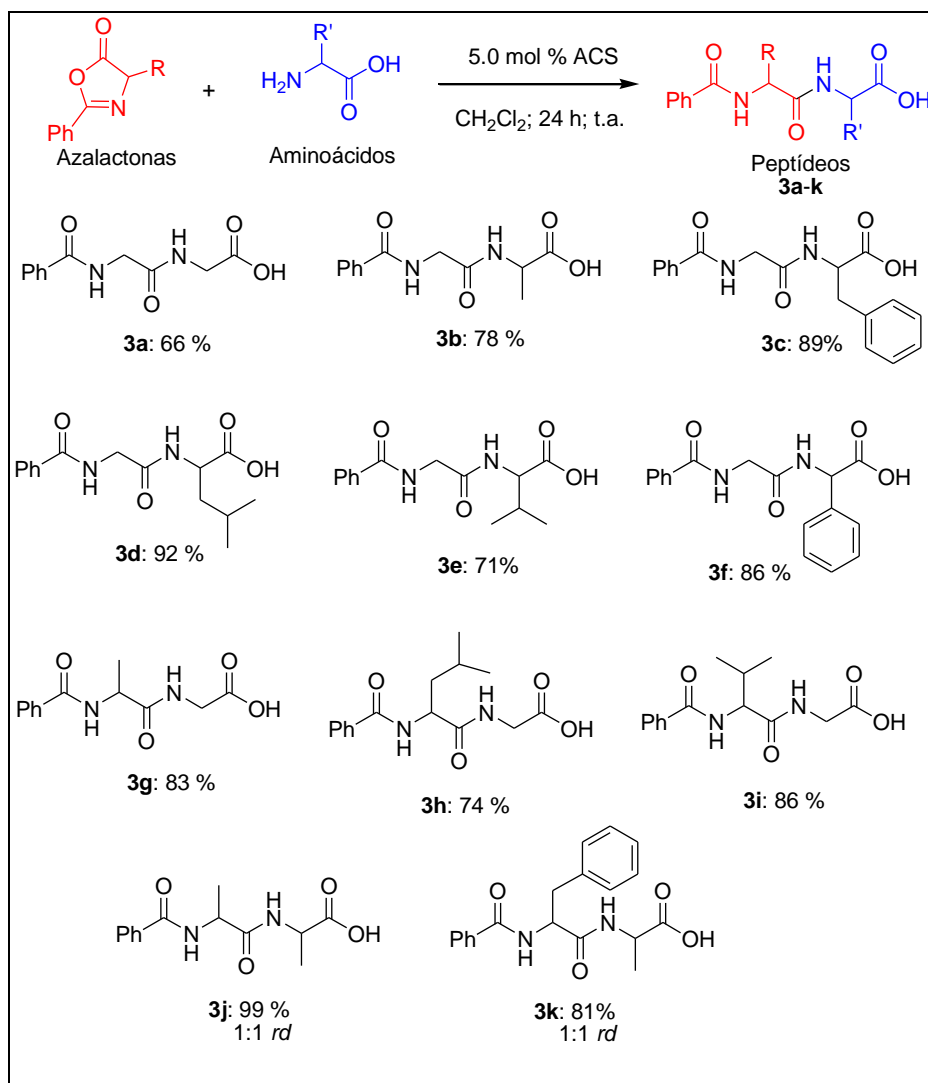
Pereira *et al.* (2014) ainda nos traz grandes informações sobre o mecanismo de abertura do anel azalactônico, ao fazer estudos envolvendo espectrometria de massas e marcação isotópica, propondo assim um ciclo catalítico. Sua investigação propõe que a azalactona seja ativada pelo catalisador da reação, o ácido canforsulfônico (ACS) e em seguida ocorra o ataque do nucleófilo.

Figura 3: Ciclo catalítico proposto para a reação entre azalactonas, nucleófilos e (+/-)-ACS.



Fonte: PEREIRA *et al.*, 2014.

O sucesso obtido por Pereira *et al.* (2014) na abertura dos anéis azalactônicos por nucleófilos, possibilitou que novos trabalhos fossem realizados explorando o mesmo substrato (azalactonas). De Castro *et al.* (2016), investigou a possibilidade de realizar este ataque nucleofílico empregando aminoácidos, um caminho interessante para a síntese de pequenos peptídeos. Esse trabalho resultou na determinação de uma condição eficiente para o preparo e purificação desses compostos. Seu escopo, mostrado no Esquema 6, apresenta uma variedade de dipeptídeos sintetizados, tendo sido possível o emprego de diversas azalactonas e aminoácidos.

Esquema 6: Escopo dos dipeptídeos sintetizados.

Fonte: DE CASTRO *et al.*, 2016.

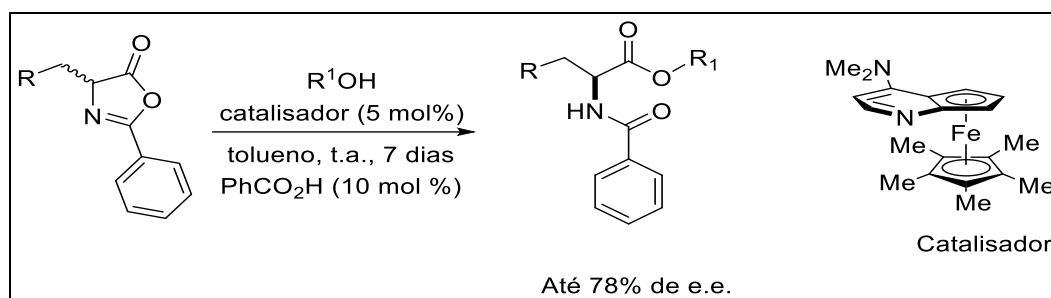
1.5 TRABALHOS DA LITERATURA

Podemos observar na literatura que a abordagem de abertura dos anéis azalactônicos, quando estes atuam como eletrófilos, ocorre através de um ataque nucleofílico, sendo estas espécies geralmente álcoois e aminas, e envolvem estudos acerca da resolução cinético-dinâmica (RCD) (DONG *et al.*, 2013; YU *et al.*, 2015).

Fu, em 1998, mostra em um de seus trabalhos, um estudo de RCD na abertura de azalactonas empregando 5 mol% de um catalisador derivado da 4-

dimetilaminopiridina contendo um ferroceno. Tal estudo mostrou excelentes resultados quanto ao rendimento para a abertura dos anéis azalactônicos, até 98%, mas o mesmo não foi observado para o excesso enantiomérico, que compreende de 44 a 78% (Esquema 7).

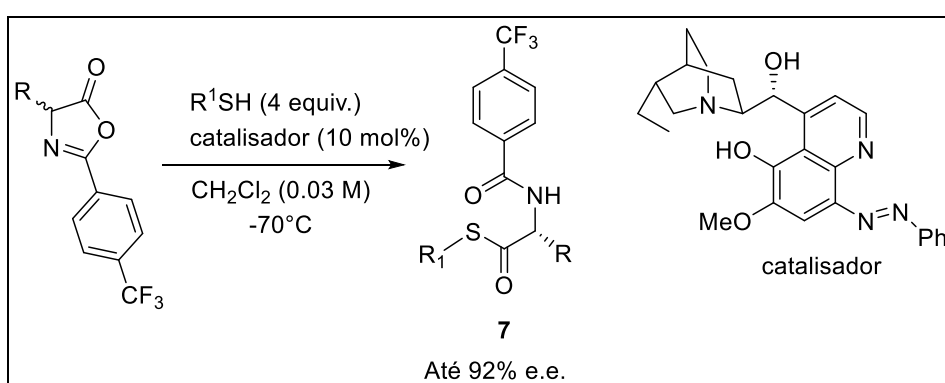
Esquema 7: RCD de azalactonas empregando um derivado da DMAP como catalisador.



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

Já no trabalho de Palacio e Connon (2013), mostrou-se através da tiólise assimétrica de azalactonas, ótimos resultados para o excesso enantiomérico, isolando tioésteres em até 92% e.e. e utilizando catalisador a base de cinchona. Porém, problemas foram encontrados nos rendimentos, que variaram entre 24 e 60%, devido a uma desativação promovida pelo catalisador (Esquema 8).

Esquema 8: RCD de azalactonas por tiólise.

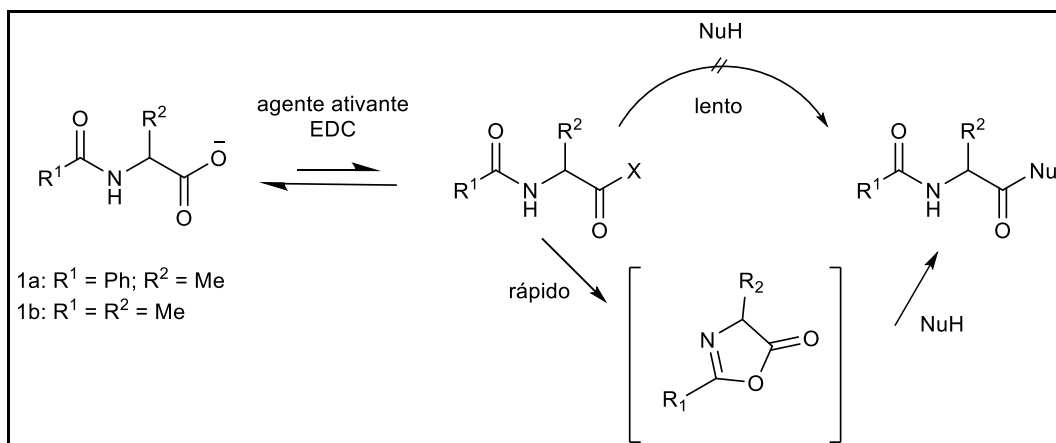


Fonte: Adaptado de PALACIO; CONNON, 2013.

Danger *et al.* (2013), também utilizou azalactonas como um substrato para suas reações, mas agora como intermediários para a síntese de peptídeos. 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. Além disso, mostrou a importância do EDC e o papel que o mesmo tem na formação do esqueleto azalactônico, representado no Esquema 9.

Esquema 9: Ativação do substrato para ciclização intramolecular.



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

Uma deficiência nesse estudo consiste no baixo grau 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 OBJETIVOS GERAIS

- Este trabalho teve por objetivo desenvolver metodologias de organocatálise, utilizando o conceito de ácido de Brønsted, através de aberturas de azalactonas por nucleófilos.

- Síntese de peptídeos funcionalizados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Otimizar as condições de reação, de modo a permitir a formação dos produtos desejados em rendimentos satisfatórios.

- Sintetizar azalactonas derivadas de aminoácidos benzilados para posterior abertura com aminoácidos.

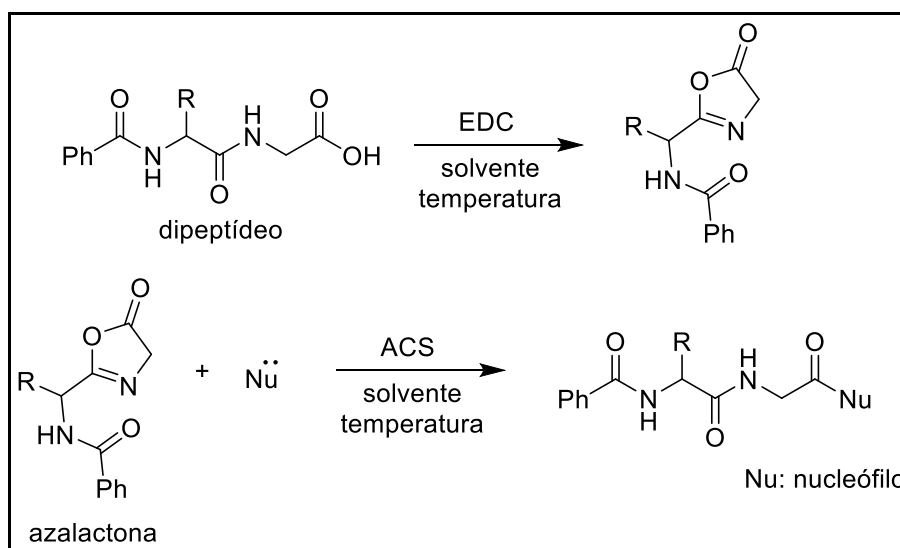
- Sintetizar azalactonas derivadas de dipeptídeos para posterior abertura por álcoois e aminas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 REAÇÃO DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO: INVESTIGAÇÃO INICIAL

Baseado em todos os argumentos que foram apresentados, fica evidente como é promissor os estudos acerca da azalactona como substrato. O presente trabalho, portanto, tem o intuito de continuar a avaliar a capacidade eletrofílica do anel azalactônico frente a nucleófilos, e promover a abertura de azalactonas derivadas de dipeptídeos, ou seja, anéis azalactônicos mais complexos, dentro de uma metodologia acessível, mantendo como catalisador o ácido de Brønsted ACS. Inicialmente, pensou-se na utilização de alguns álcoois como nucleófilos. Abaixo está representado o Esquema 10, um esquema simplificado de qual é a proposta deste trabalho.

Esquema 10: Proposta de funcionalização do dipeptídeo.

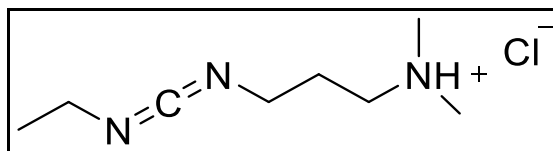


Fonte: Elaborado pelo autor.

Diante das pretensões de pesquisa, os estudos iniciaram com a tentativa de síntese de uma azalactona derivada de um dipeptídeo (leucina + glicina). Esta

reação envolve uma ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico, cloridrato de EDC (Figura 4) (MELHADO *et al.*, 2011).

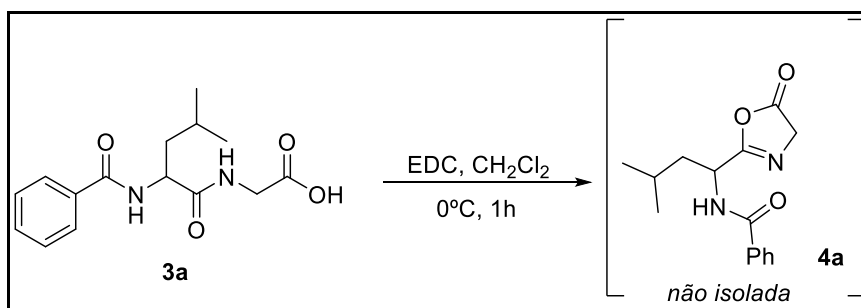
Figura 4: Estrutura do cloridrato de EDC.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Inicialmente foram encontrados alguns problemas referentes à formação deste novo tipo de esqueleto (Esquema 11). Foi observado que essa azalactona mais complexa, inédita na literatura, é muito instável, sendo observado sua provável degradação nas placas cromatográficas e por isso necessita de maiores cuidados durante sua síntese, o que acabou dificultando em se obter, num primeiro momento, sua caracterização.

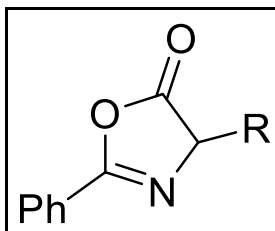
Esquema 11: Ciclização intramolecular do dipeptídeo **3a**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

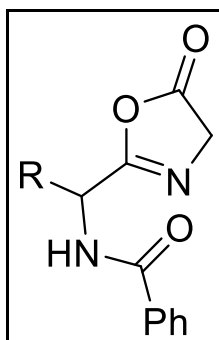
Desta forma, a provável formação desta azalactona durante o curso da reação, foi monitorada através de placas cromatográficas com revelador UV, onde foi possível observar nas placas cromatográficas o aparecimento de uma mancha com R_f similar ao de outros anéis azalactônicos já conhecidos dentro do grupo e desta maneira, pôde-se então inferir que o produto de interesse estava sendo formado. As figuras 5 e 6 mostram as semelhanças existentes entre as estruturas dessas azalactonas.

Figura 5: Estrutura da azalactona já conhecida.



Fonte: Elaborado pelo autor.

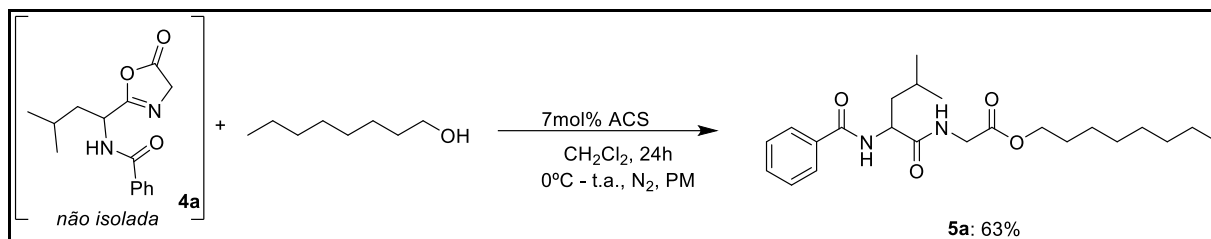
Figura 6: Estrutura da azalactona pretendida (iné dita).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Diante, portanto, da possível formação deste novo tipo de esqueleto, azalactona **4a**, seguiu-se com a possibilidade de abertura desses anéis mais complexos por nucleófilos. A abertura consistiu na transferência da azalactona para um balão previamente preparado contendo o catalisador e o nucleófilo. A primeira tentativa se deu com a utilização do octanol atuando como nucleófilo e, mesmo com os adventos enfrentados pela instabilidade da azalactona, foi possível obter o composto de interesse **5a** com rendimento de 63% (Esquema 12). Vale ressaltar que este rendimento é válido para as duas etapas, pois, como dito anteriormente, até então a azalactona não havia sido isolada. As metodologias serão melhor descritas mais à frente quando for discutida a síntese dos dipeptídeos funcionalizados.

Esquema 12: Síntese do dipeptídeo funcionalizado 5a.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Antes de seguir com as possibilidades para a montagem do escopo foram realizados alguns testes para otimização da quantidade de catalisador utilizado. Ao realizar tais testes, envolvendo 3, 5, 7, 10, e 15 mol% do catalisador e ausência do mesmo, concluiu-se que para melhores resultados a condição ideal seria a utilização de 10 mol% de ACS.

Tabela 1: Otimização da quantidade de catalisador (ACS).

| Quantidade de catalisador | Rendimento (%) |
|---------------------------|----------------|
| Sem catalisador | - |
| 3 mol% | 46 |
| 5 mol% | 52 |
| 7 mol% | 63 |
| 10 mol% | 87 |
| 15 mol% | 78 |

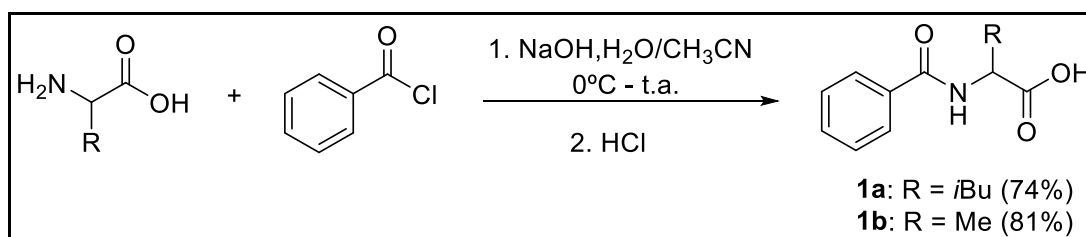
Fonte: Elaborada pelo autor.

Diante do sucesso dessa metodologia deu-se sequência ao trabalho e, para enriquecê-lo, julgou-se necessário o aumento do seu escopo. Neste momento, fez-se então necessário, a síntese de novos materiais de partida, que ao serem sintetizados, poderiam ser testados com outros nucleófilos, não somente o octanol. As etapas necessárias para que se chegue até os dipeptídeos e sua posterior funcionalização, assim como as metodologias utilizadas, estão discutidas a seguir.

3.2 BENZOILAÇÃO DE AMINOÁCIDOS

Seguiu-se uma metodologia na qual se emprega adição de cloreto de benzoíla a uma mistura contendo o aminoácido e o hidróxido de sódio dissolvidos em água e acetonitrila. Essa adição de cloreto de benzoíla ocorreu de forma lenta, sendo que a mistura permaneceu sob agitação magnética e em banho de gelo (MELHADO *et al.*, 2011). Após neutralização da solução com ácido clorídrico, pôde-se então obter os produtos desejados com moderados a bons rendimentos (74-81%) após uma recristalização do sólido em água/etanol ou em hexano/acetato.

Esquema 13: Síntese dos aminoácidos benzoilados **1a** e **1b**.



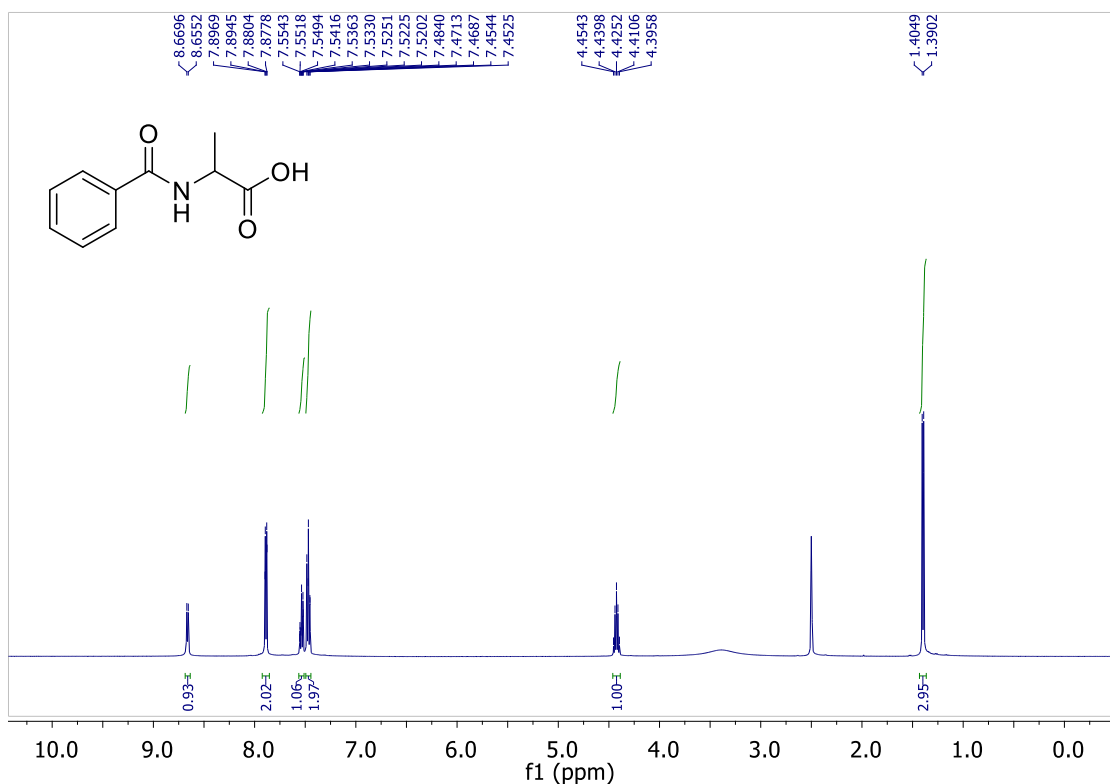
Fonte: Elaborado pelo autor.

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

Devido à semelhança estrutural dos compostos benzoilados **1a** e **1b**, será abordado aqui, a título de exemplificação, a caracterização de um dos derivados, o aminoácido benzoilado **1b**.

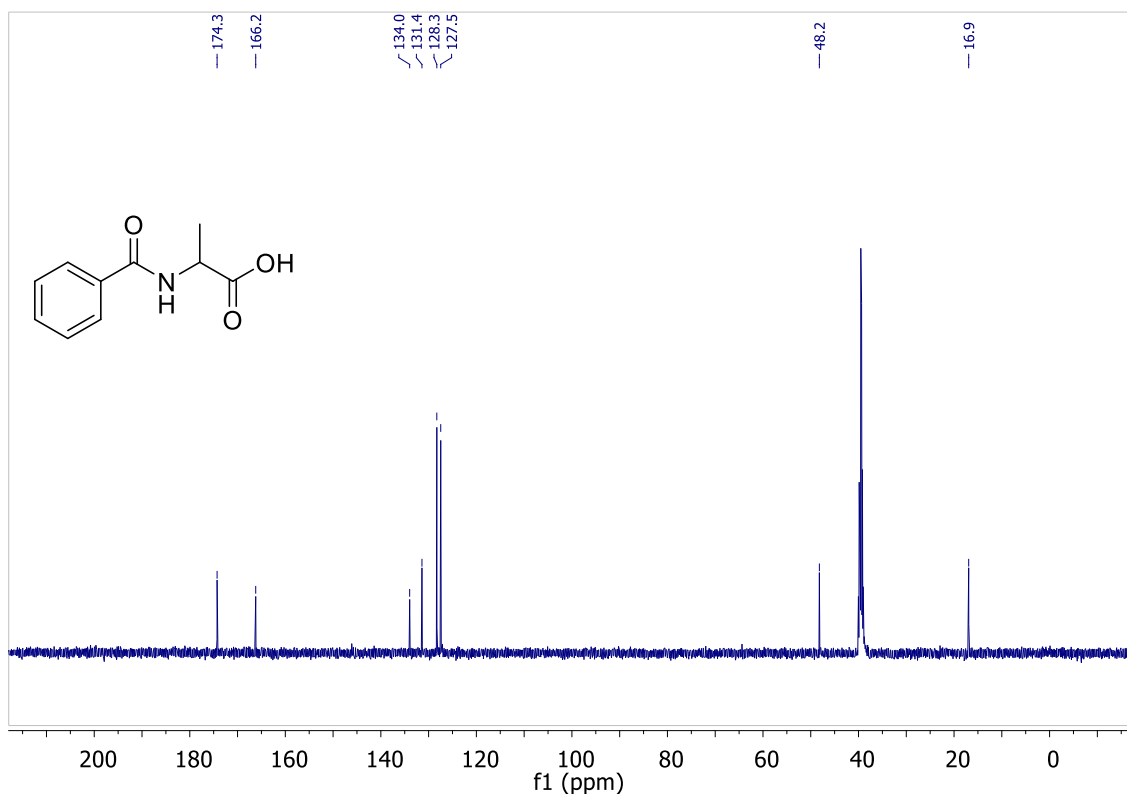
No espectro de RMN de ^1H (Figura 7) é possível observar sinais na região de hidrogênios aromáticos, entre 7,90 e 7,45 ppm (5H); há também a presença de um duplete centrado em 8,66 ppm (1H, $J=7,2$ Hz), referente ao hidrogênio de N-H. Observou-se ainda um quinteto centrado em 4,43 ppm (1H, $J=7,3$ Hz) referente ao hidrogênio C-H e de um duplete centrado em 1,40 ppm (3H, $J=7,4$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos.

Figura 7: Espectro de RMN de ^1H do composto **1b** ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz).

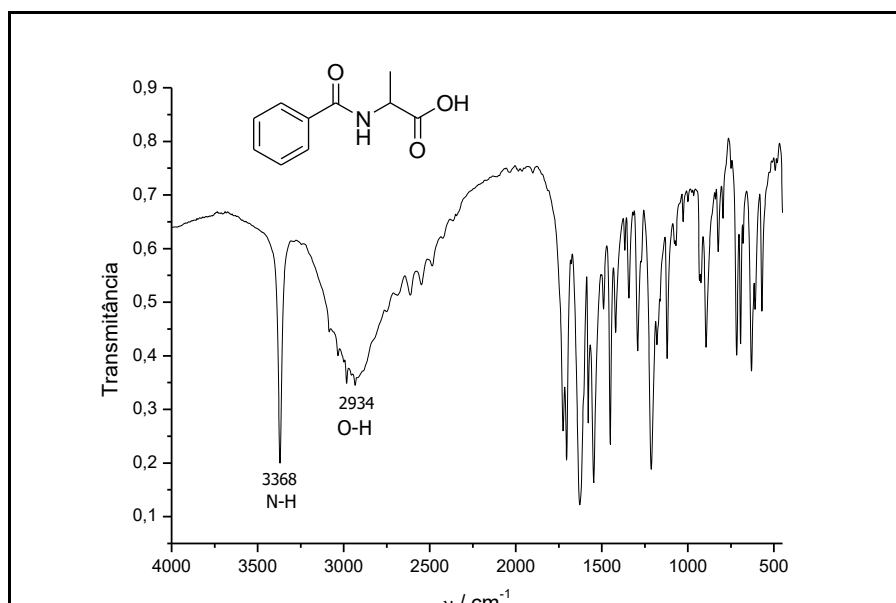


Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8) é possível observar a existência de sinais referentes às carbonilas de ácido e amida em 174,3 e 166,2 ppm, respectivamente. Há ainda sinais na região de aromáticos entre 134,0 a 127,5 ppm. Finalmente, em 48,2 ppm tem-se um sinal referente ao carbono metínico e em 16,9 ppm um sinal referente ao carbono metílico.

Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1b** (DMSO- d_6 , 125 MHz).

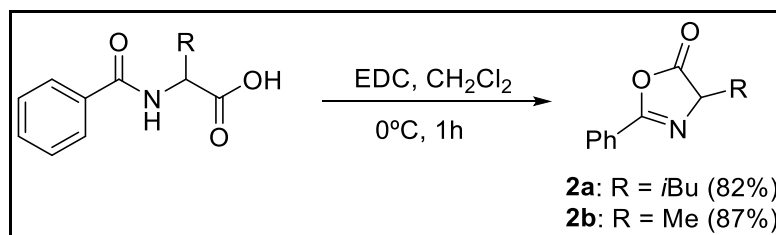


No espectro na região do infravermelho (IV) (Figura 9), verificou-se a existência de uma banda de absorção em 3368 cm^{-1} referente ao estiramento N-H; uma banda de absorção em 2934 cm^{-1} referente ao estiramento O-H, característico de hidroxila de ácidos carboxílicos, além de bandas de absorção em 1725 cm^{-1} e 1629 cm^{-1} referentes, respectivamente, aos estiramentos dos grupos C=O do ácido e da amida.

Figura 9: Espectro no IV do composto **1b**.

3.3 CICLIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PREPARAÇÃO DE AZALACTONAS

Após a síntese dos aminoácidos benzoilados, estes foram submetidos a uma reação de ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico, o EDC, como mostra o Esquema 14. Após uma hora de reação, as azalactonas foram obtidas em bons rendimentos após purificação. Para purificá-las, foram realizadas sucessivas lavagens da fase orgânica com água destilada gelada. Por fim, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou o diclorometano no sistema de baixa pressão (rotavapor).

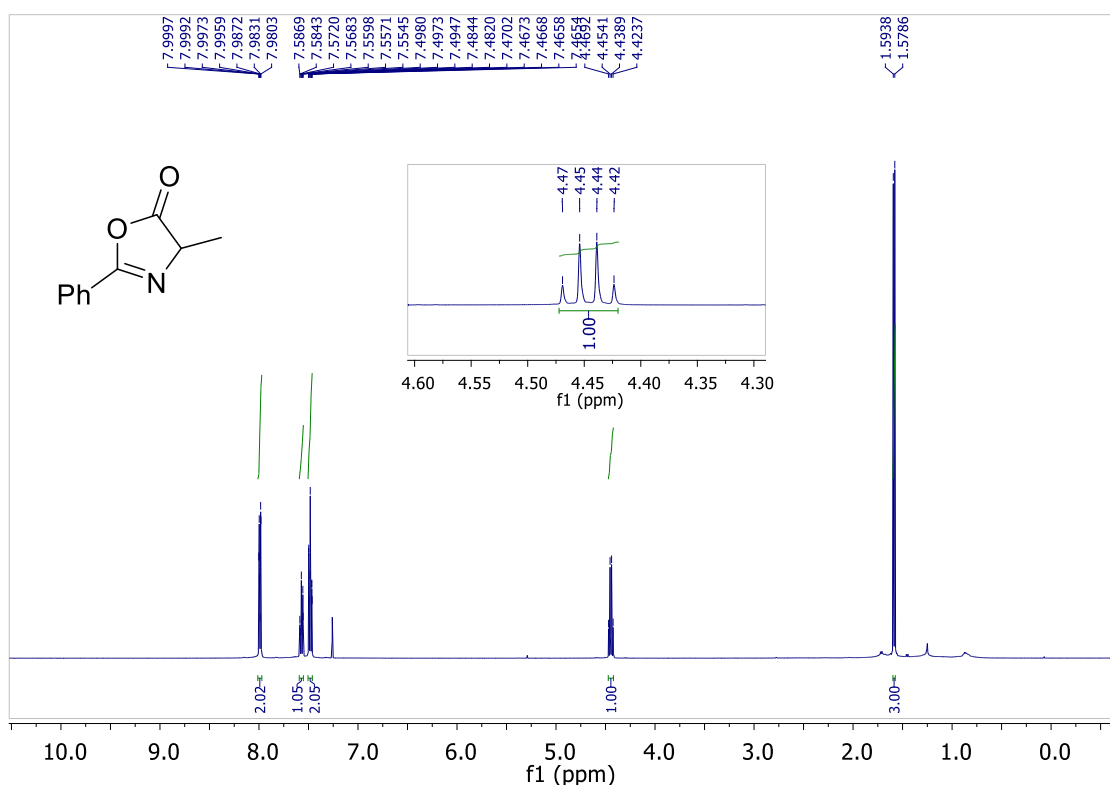
Esquema 14: Ciclização dos aminoácidos benzoilados **1a** e **1b**.

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 destes compostos, será discutida a título de exemplificação a caracterização da azalactona **2b**.

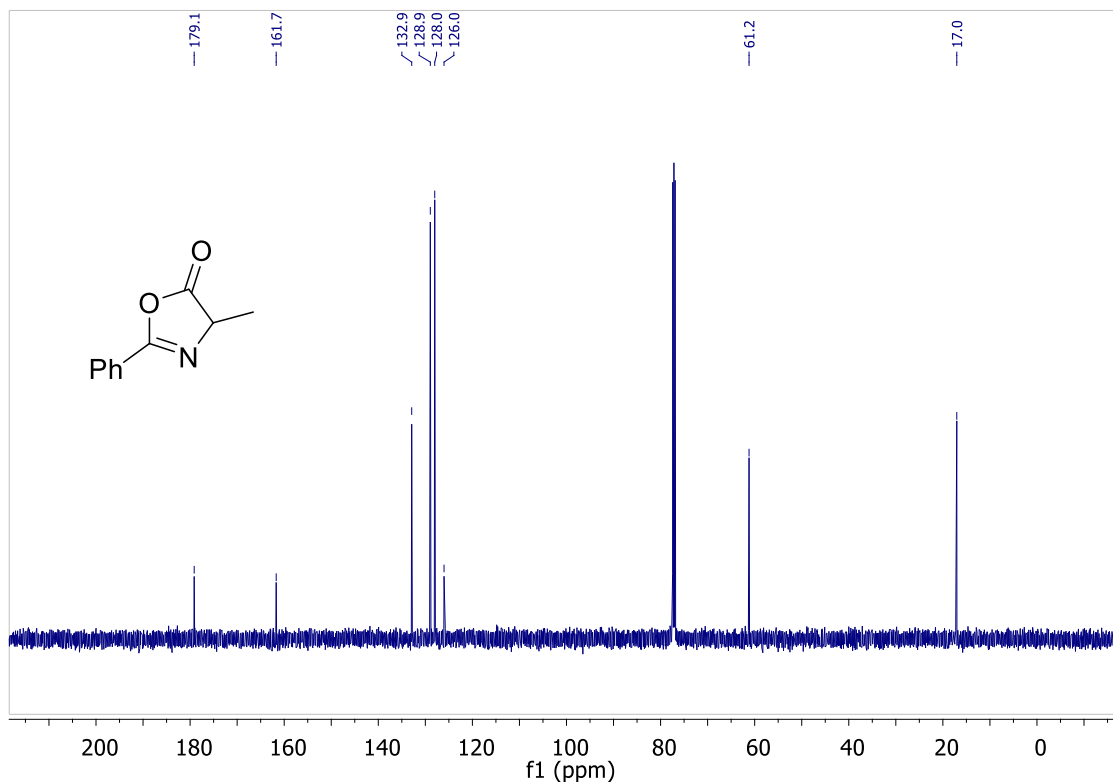
Na análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 10) uma evidência para a formação da azalactona pode ser atribuída à ausência do sinal referente ao hidrogênio do grupo N-H, presente no seu precursor. Observou-se ainda um quarteto em 4,45 ppm (1H, $J=7,6$ Hz) referente ao hidrogênio metínico e um duplete em 1,59 ppm (3H, $J=7,6$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos.

Figura 10: Espectro de RMN de ^1H do composto **2b** (CDCl_3 , 500 MHz).



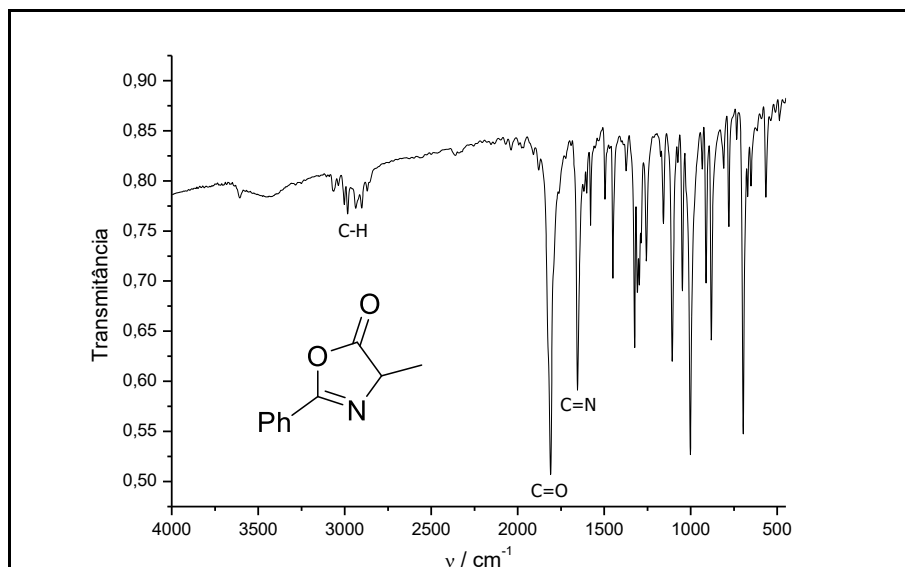
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11), além dos sinais referentes aos carbonos aromáticos na faixa de 132,9 a 126,0 ppm, observou-se um sinal em 179,1 ppm referente ao carbono carbonílico da lactona, um sinal em 161,7 ppm referente ao carbono C=N, em 61,2 ppm um sinal referente ao carbono de CH e em 17,0 ppm o sinal correspondente ao carbono metílico.

Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2b** (CDCl_3 , 125 MHz).



No espectro na região do infravermelho (Figura 12), verificou-se, em comparação com o aminoácido benzilado, o desaparecimento das bandas de absorção em 3368 e 2934 cm^{-1} referentes aos estiramentos N-H da amida e O-H do ácido carboxílico; observou-se ainda uma banda de absorção em 3064 e 2982 cm^{-1} 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.

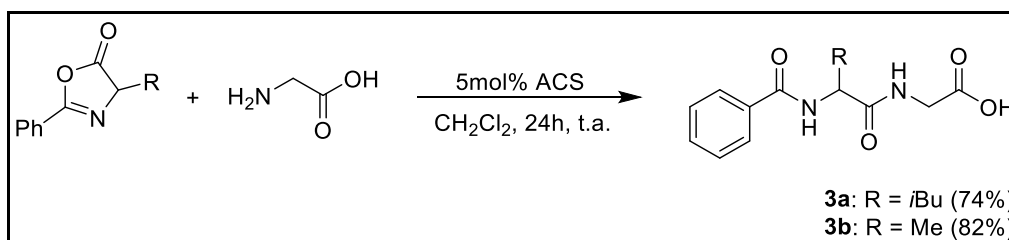
Figura 12: Espectro no IV do composto **2b**.



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

Os dipeptídeos foram sintetizados seguindo o protocolo descrito por de De Castro *et al.* (2016). Sua metodologia descreve a mistura da azalactona com o devido aminoácido, nesse caso a glicina, por 24h em diclorometano na presença do ACS como catalisador (Esquema 15). Ao término da reação, a mistura reacional foi concentrada em rotavapor e purificada por extrações. Primeiro, tolueno e água seguido da extração da fase aquosa obtida com acetato de etila. Por fim, a fase orgânica foi evaporada, obtendo-se assim o produto desejado na forma de um sólido (Esquema 16).

Esquema 15: Síntese dos dipeptídeos **3a** e **3b**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Esquema 16: Etapas de purificação dos dipeptídeos.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Inicialmente, o diclorometano utilizado na reação foi evaporado no rotavapor sob pressão reduzida, obtendo-se assim um sólido. Este sólido foi solubilizado no mínimo possível de metanol e em sequência transferido para um funil de separação para realizar uma extração com água destilada e tolueno (primeira fração). A fase aquosa obtida nesse primeiro momento foi novamente extraída por mais duas frações de tolueno. Essa primeira extração teve como objetivo eliminar quaisquer resquícios de azalactona remanescente, pois, este anel tem a preferência de ficar presente na fase orgânica e o dipeptídeo na fase aquosa.

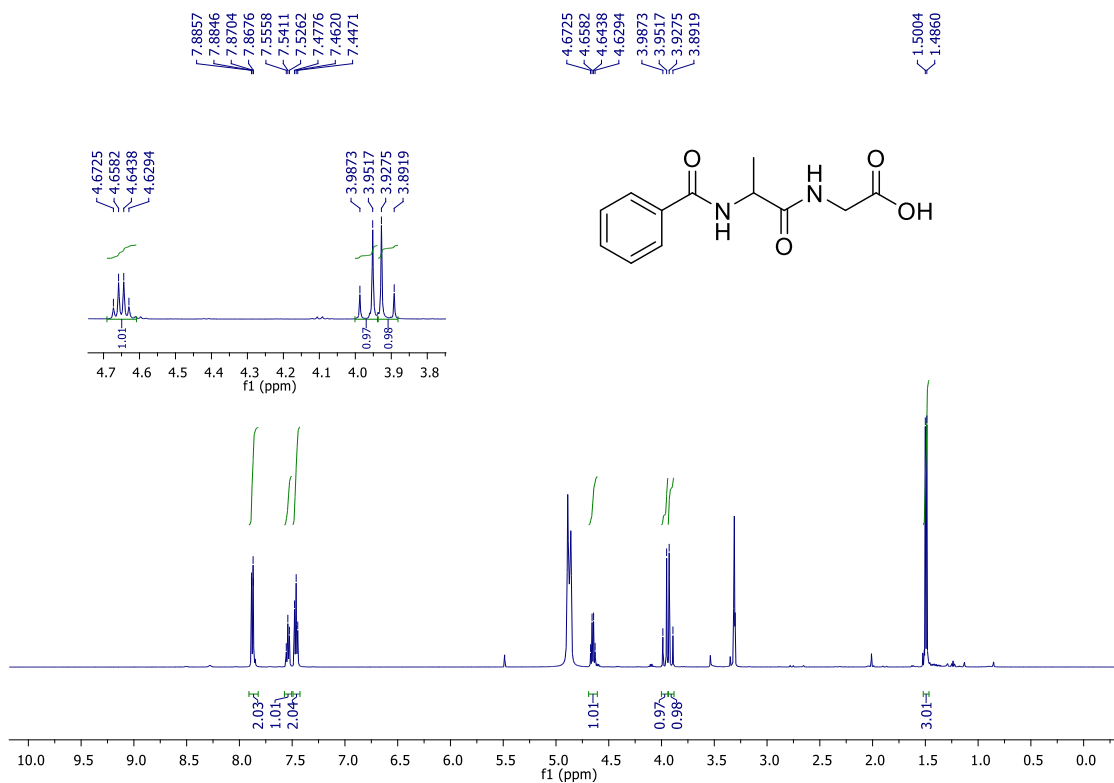
Por fim, a fase aquosa então obtida, é novamente levada ao funil de separação para extração com acetato de etila afim de eliminar outras possíveis impurezas, como resquícios do catalisador e do aminoácido, que possuem maior afinidade pela fase aquosa, ao contrário do dipeptídeo, nosso produto final, que permanece em maior quantidade na fase orgânica utilizada. Nesta etapa a fase

aquosa foi extraída por 5 frações de acetato de etila. Ao final do processo evaporou-se o solvente orgânico no rotavapor sobre pressão reduzida obtendo-se assim o produto puro.

Os dipeptídeos foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros na região do infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C . A título de exemplificação discutiremos a caracterização do produto **3b**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 13) é possível observar os sinais característicos de hidrogênios aromáticos: um multiplete em 7,89-7,87 ppm (2H), um tripleto em 7,54 ppm (1H, $J=7,5$ Hz) e um tripleto em 7,46 ppm (2H, $J=7,5$ Hz). Observa-se também a presença de um quarteto em 4,65 ppm (1H, $J=7,5$ Hz) referente ao hidrogênio metínico, e de dois dupletos, em 3,97 ppm (1H, $J=17,8$ Hz) e em 3,91 ppm (1H, $J=17,8$ Hz) correspondentes aos hidrogênios metilênicos da glicina e de outro duplete centrado em 1,49 ppm (3H, $J=7,0$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos da alanina.

Figura 13: Espectro de RMN de ^1H do composto **3b** (500 MHz, CD_3OD).



Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14) observa-se a presença de três sinais característicos em 175,6 ppm, 172,9 ppm e 170,1 ppm referentes, respectivamente, às carbonilas de ácido carboxílico e das amidas. Há ainda sinais em 135,2, 132,9, 129,5 e 128,6 ppm referentes aos carbonos aromáticos. Observa-se também sinais em 50,9, 41,9 e 18,1 ppm referentes, respectivamente, aos carbonos metínico, metilênico e metílico. O espectro de DEPT135 (Figura 19) complementa os dados obtidos no espectro de ^{13}C , destacando o sinal em 41,9, que ao aparecer como um carbono metilênico reitera que trata-se do $-\text{CH}_2$ proveniente do aminoácido glicina.

Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** (125 MHz, CD_3OD).

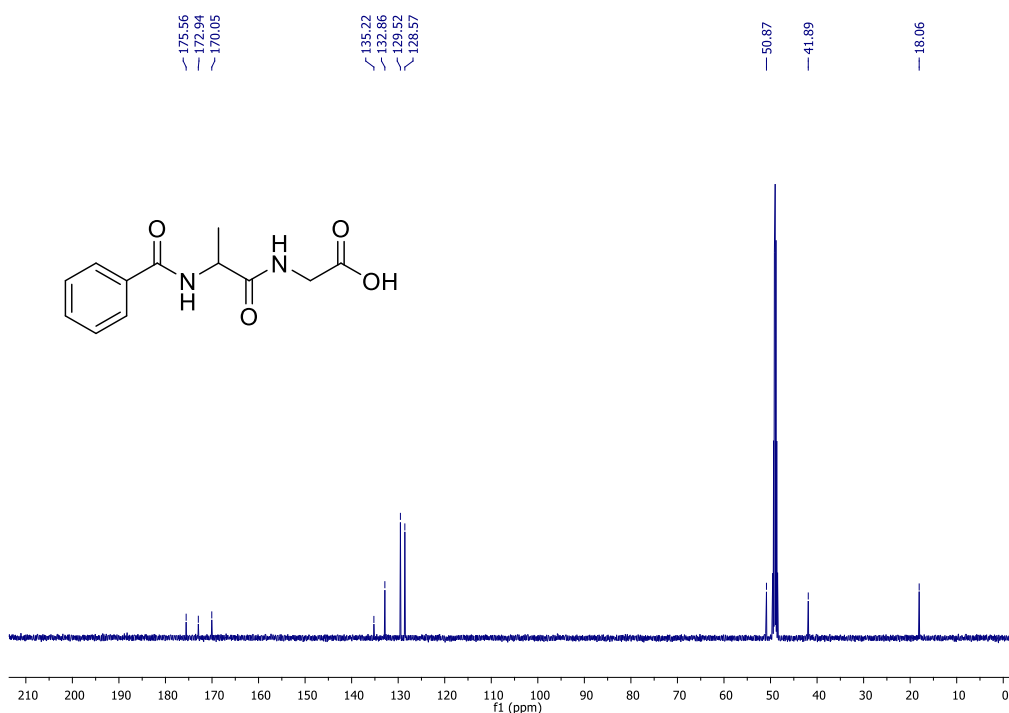
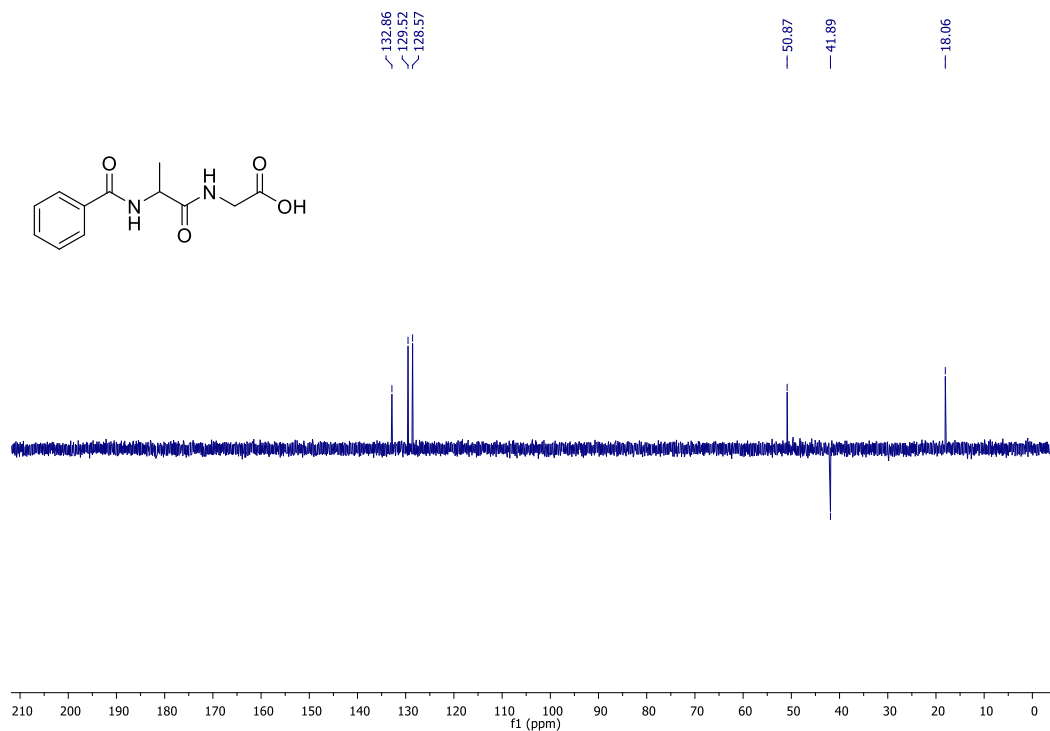
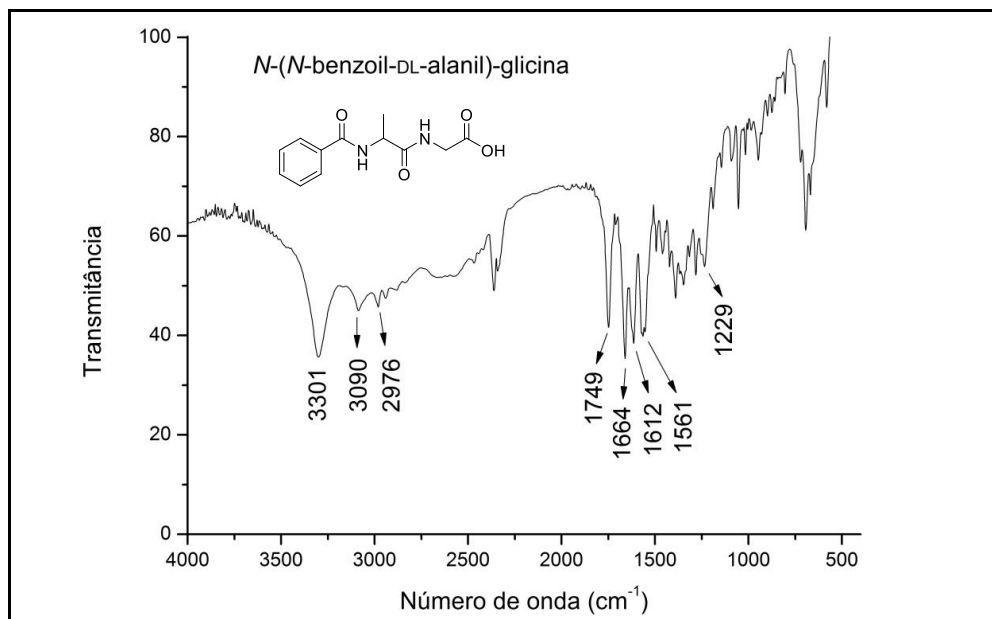


Figura 15: Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3b** (125 MHz, CD₃OD).



No espectro no infravermelho (Figura 16) observa-se o aparecimento de uma banda de absorção em 3301 cm^{-1} referente ao estiramento N-H. Verifica-se também bandas de absorção em 1749 , 1664 e 1612 cm^{-1} , referentes aos estiramentos característicos do grupo (C=O) do ácido carboxílico e das amidas, respectivamente. Há ainda bandas de absorção em 1561 cm^{-1} , referente ao estiramento C=C de aromático, e em 1229 cm^{-1} referente ao estiramento C-O.

Figura 16: Espectro no IV do composto **3b**.

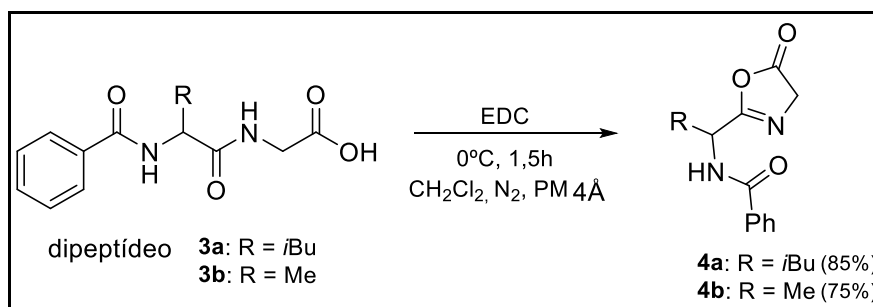
3.5 SÍNTESE DOS DIPEPTÍDEOS FUNCIONALIZADOS

Após a síntese dos dipeptídeos, pôde-se então prosseguir com a tentativa de aumentar o escopo e, desta maneira, confirmar a eficiência da metodologia empregada. Temos, já como sucesso, a síntese do composto **5a** e dados de otimização para a quantidade de catalisador a ser utilizada.

A metodologia consistiu, em um primeiro momento, na formação das azalactonas através da ciclização intramolecular dos dipeptídeos **3a** e **3b** mediada pelo EDC. Essa ciclização foi realizada em um balão de fundo redondo, no qual adicionou-se o solvente, o dipeptídeo e o EDC, que permaneceram em banho de gelo e sob agitação magnética por uma hora e meia (Esquema 17). Devido à instabilidade das azalactonas **4a** e **4b**, foram necessários alguns cuidados para minimizar a degradação das mesmas, como flambar bem o balão, realizar a troca de atmosfera (N₂), utilizar aditivo de peneira molecular e fazer o acompanhamento da reação por placa cromatográfica. Até esse momento, este novo anel azalactônico proposto não havia sido completamente isolado e por isso uma melhor comprovação de sua formação ainda não foi apresentada. Porém, depois de algumas tentativas foi

possível isolá-lo e caracterizá-lo por ressonância magnética nuclear (RMN) e por infravermelho (IV). Para purificação deste anel, foi necessária uma lavagem da fase orgânica com água destilada gelada e utilização do rotavapor para eliminar o solvente orgânico (diclorometano).

Esquema 17: Síntese das azalactonas **4a** e **4b**.

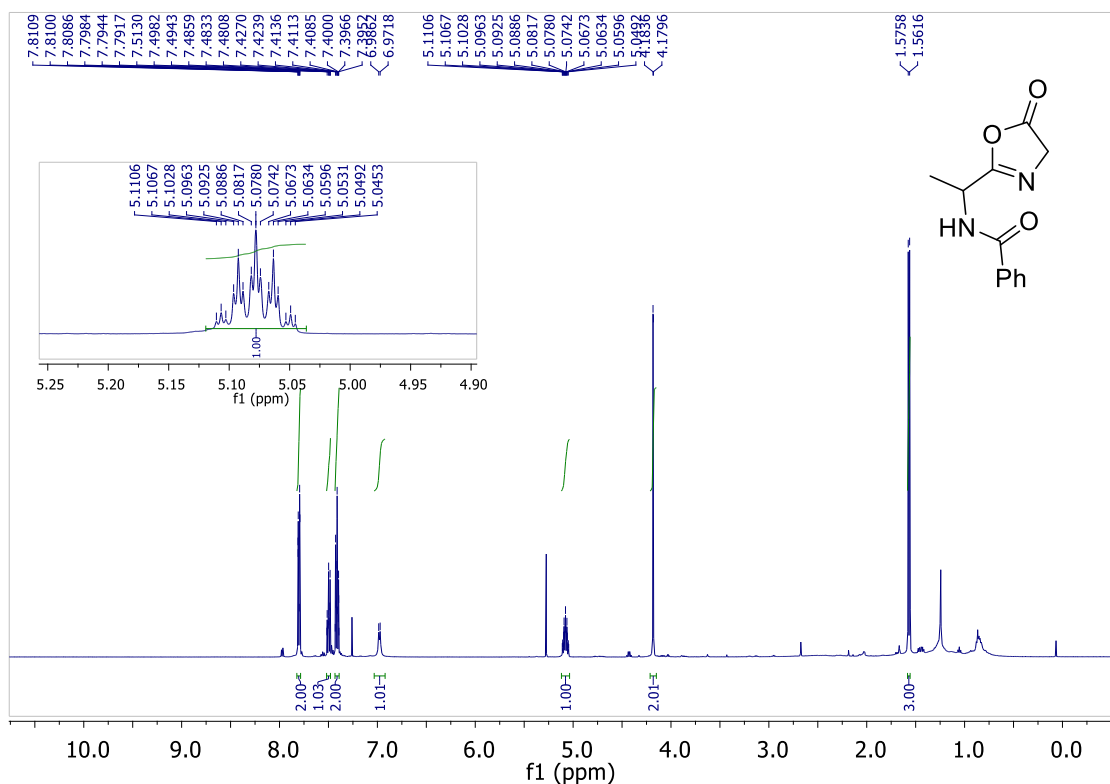


Fonte: Elaborado pelo autor.

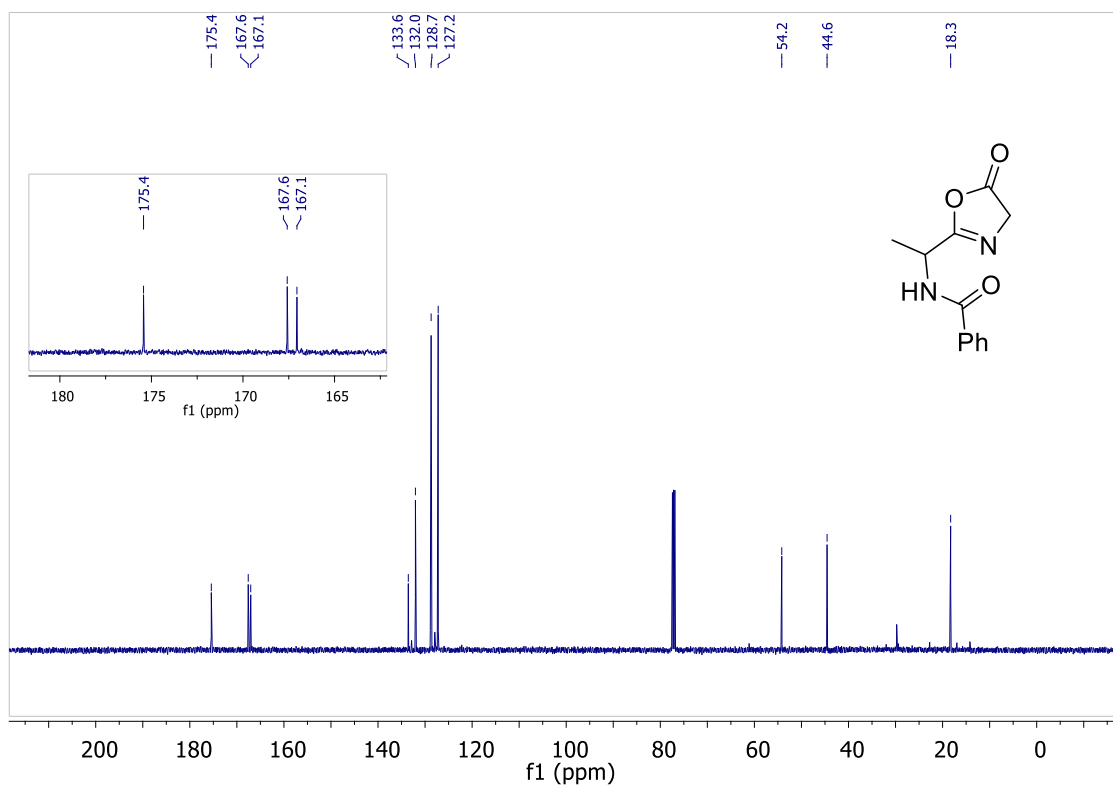
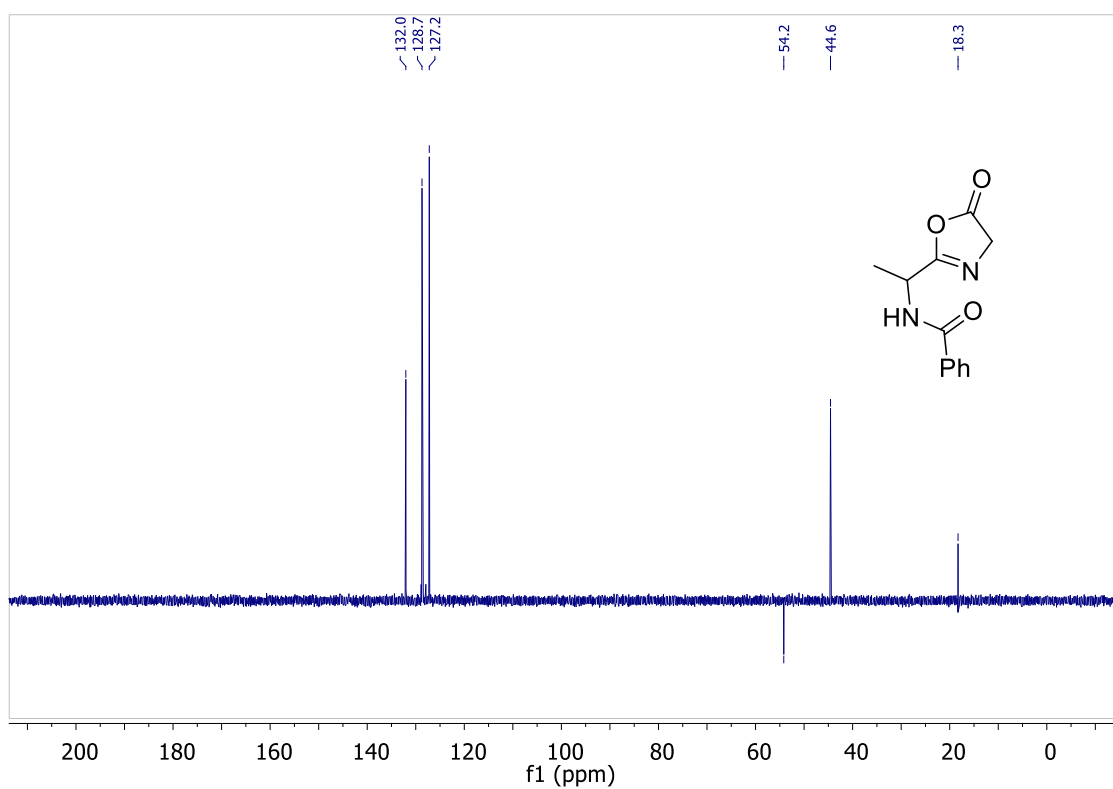
Devido a semelhança das estruturas **4a** e **4b**, a título de exemplificação, discutiremos aqui apenas a análise dos espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e DEPT135 do produto **4b**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **4b** (Figura 17) podemos observar além dos sinais característicos de hidrogênios aromáticos na faixa de 7,81-7,39 ppm (5H), hidrogênio de amida em 6,98 ppm como um duplete (1H, $J=7,2$ Hz), um quinteto de tripletos em 5,08 ppm (1H, $J=1,9$ Hz, $J=7,2$ Hz) referente ao hidrogênio metínico e um duplete em 4,18 (d, 2H, $J=2,0$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos. Por fim, podemos observar outro duplete em 1,57 (d, 3H, $J=7,1$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos.

Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do composto **4b** (500 MHz, CDCl_3).



No espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b** (Figura 18), foi possível observar o aparecimento de três sinais em 175,4; 167,6 e 167,1 ppm referentes ao carbono carbonílico de lactona, a carbonila de amida e da ligação $\text{C}=\text{N}$ respectivamente. Sinais característicos de carbonos aromáticos apareceram em 133,6; 132,0, 128,7 e 127,2. Já em 54,2; 44,6; e 18,3 ppm os carbonos metilênico, metínico e metílico respectivamente, que puderam também ser observados pelo espectro de DEPT135 (Figura 19).

Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b** (125 MHz, CDCl_3).**Figura 19:** Espectro de RMN de DEPT135 do composto **4b** (125 MHz, CDCl_3).

Além dos espectros já aqui mostrados em uma dimensão (1D), a técnica de ressonância magnética nuclear também nos permite obter espectros em duas dimensões (2D). Para melhor caracterização foram também feitos experimentos de COSY e HMBC de alguns compostos que permitiram assim maior precisão na análise da formação dos produtos aqui propostos.

Como exemplo da utilização da técnica de 2D merece destaque, portanto, o espectro de COSY do composto **4b** (Figura 20) e sua expansão (Figura 21). O espectro de COSY nos permite observar uma correlação em 5J entre o hidrogênio metínico e os hidrogênios metilênicos do anel. A multiplicidade encontrada (quinteto de tripletos) para o hidrogênio metínico só é possível por esse acoplamento a longa distância.

Figura 20: Espectro de COSY do composto **4b** (CDCl_3).

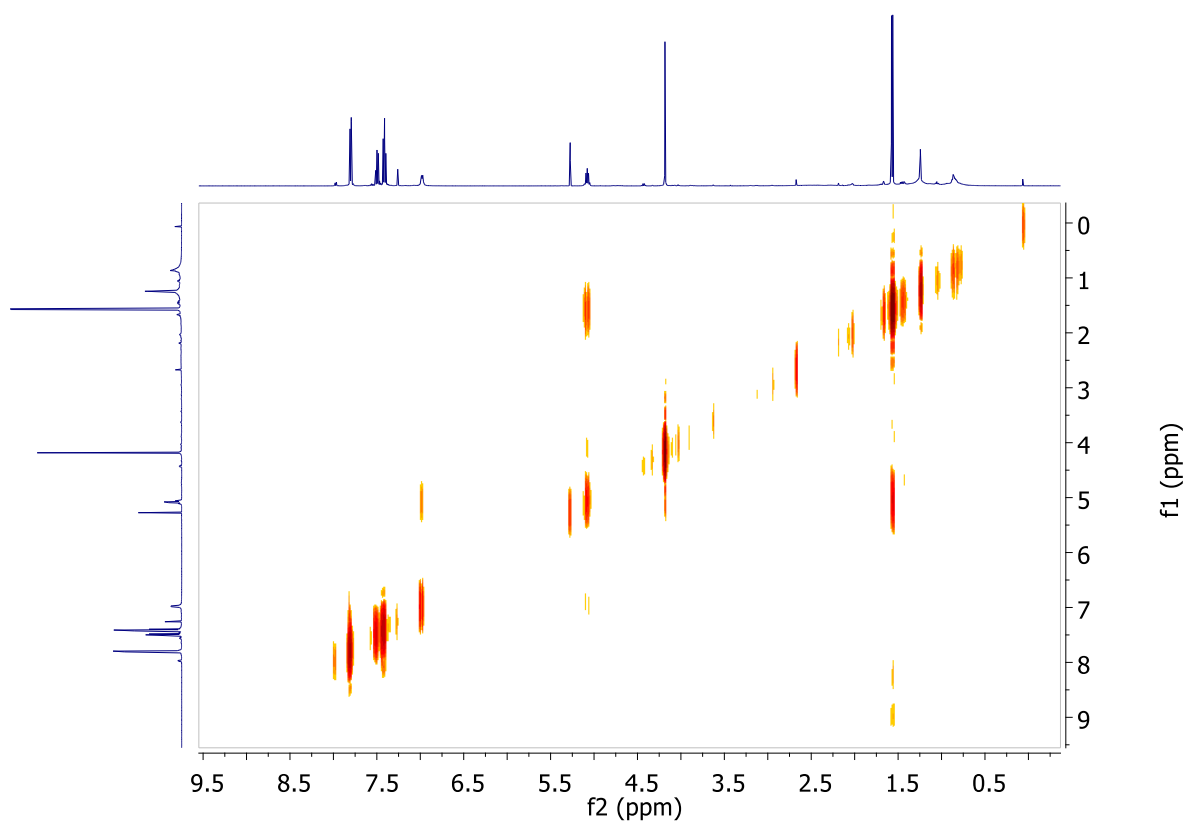
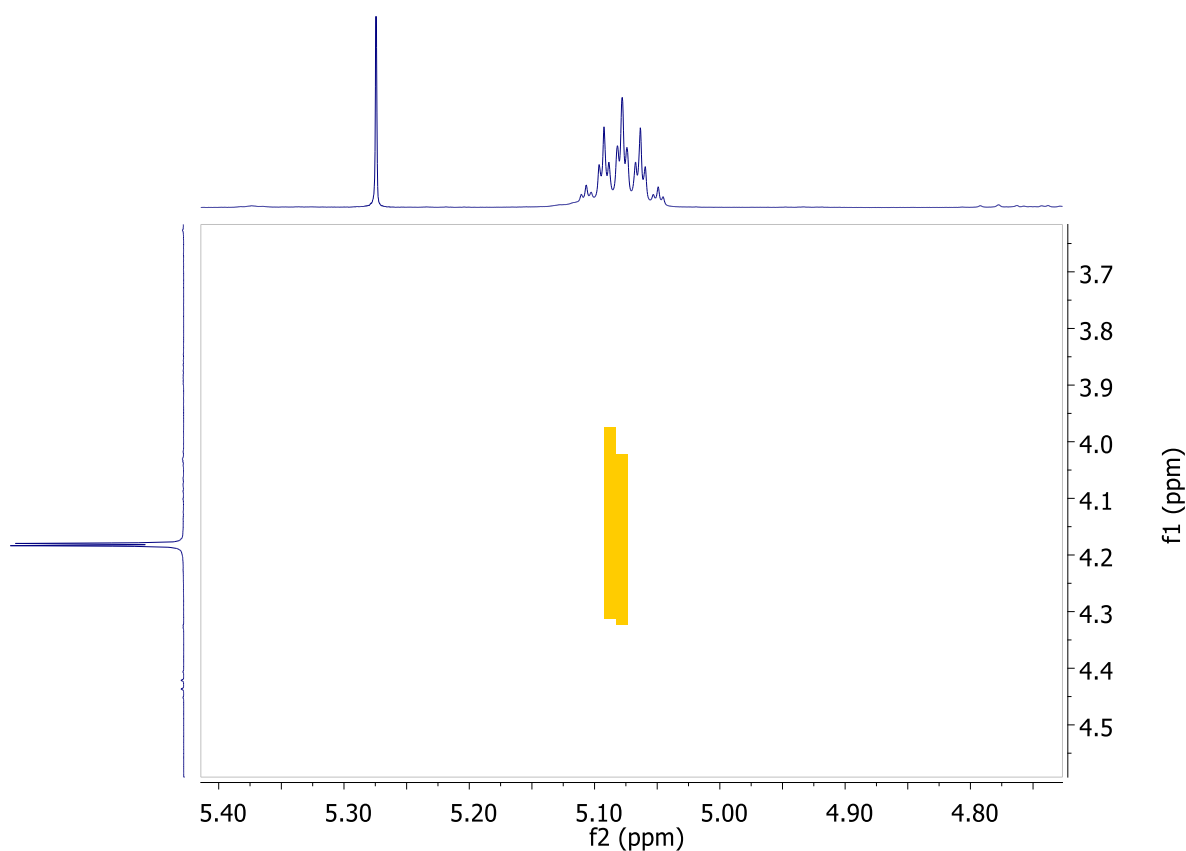
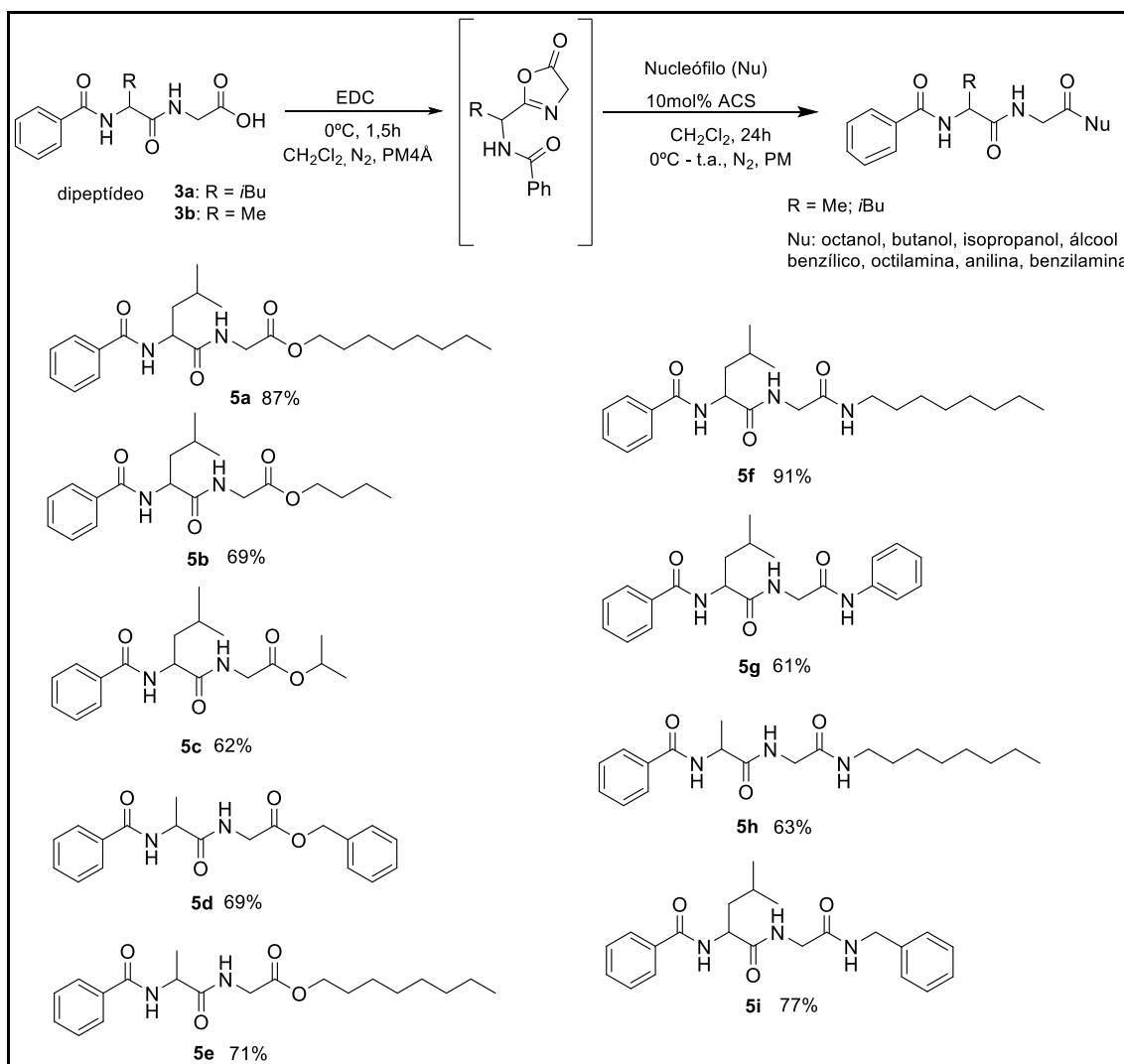


Figura 21: Expansão do espectro de COSY do composto **4b** (CDCl₃).

Após a formação da azalactona, a mesma foi adicionada a outro balão previamente preparado, contendo o nucleófilo de interesse, o solvente e o catalisador. Esta última etapa, de abertura do anel azalactônico, também se iniciou em banho de gelo e apresentou os mesmos cuidados, como atmosfera inerte e uso de peneira molecular. A reação permaneceu por 24h sob agitação e para purificação do produto final realizou-se coluna cromatográfica ou placa preparativa. Vale ressaltar que neste momento não houve a preocupação em caracterizar a azalactona devido a sua grande instabilidade. Na tentativa de diminuir essa possível degradação e amenizar as perdas de rendimento, sua utilização foi feita de forma imediata.

A seguir, está representado no Esquema 18 o escopo montado a partir das condições otimizadas.

Esquema 18: Escopo dos dipeptídeos funcionalizados.



Fonte: Elaborado pelo autor.

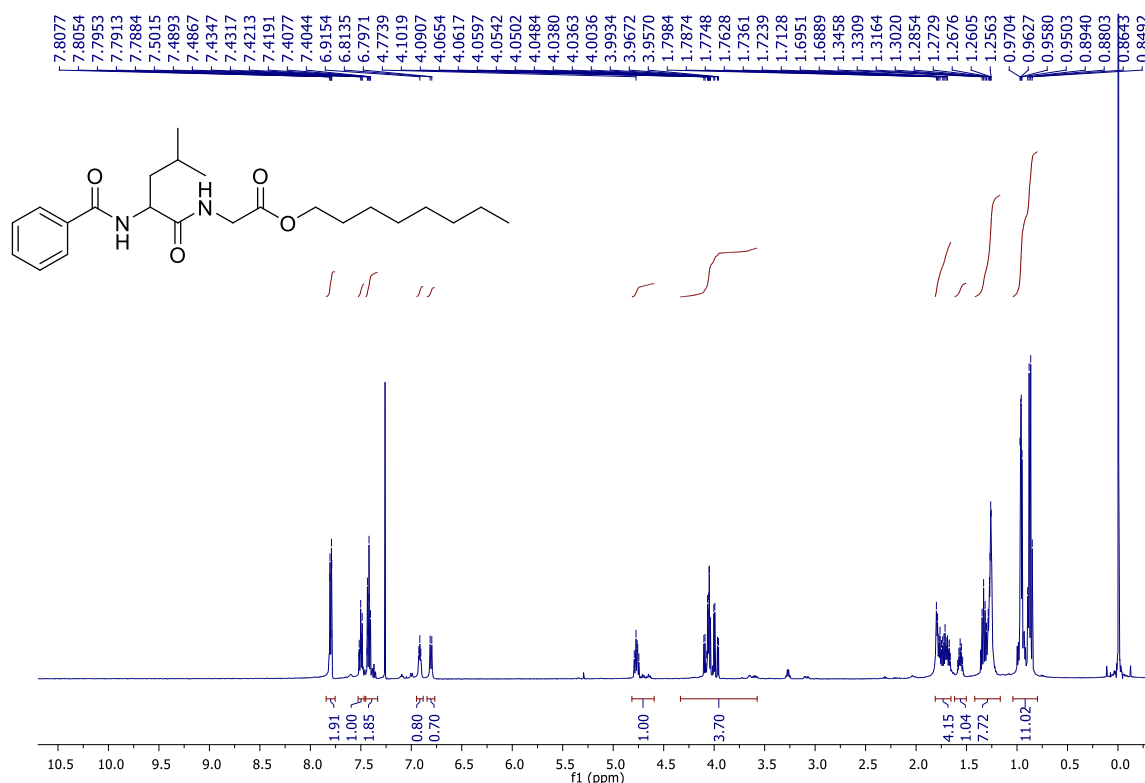
Diante do escopo apresentado, mostrou-se uma metodologia eficiente para a síntese de dipeptídeos funcionalizados. Foi possível, portanto, através de uma rota sintética suave e branda, incorporar um nucleófilo ao dipeptídeo, passando pela formação de uma azalactona mais complexa e, mesmo que instável, obter os produtos **5a-5i** com rendimentos na faixa de 61 a 91%. Foram utilizados como nucleófilos tanto álcoois como aminas, dentre os quais álcoois impedidos estericamente, como o isopropanol e aminas pouco nucleofílicas, como a anilina. Tentativas de funcionalização dos dipeptídeos com o nucleófilo *tert*-butanol também foram realizadas, mas sem êxito.

Após a purificação das amostras, as mesmas foram submetidas a técnica de RMN. Analisando as informações contidas nos espectros de RMN de ¹H, ¹³C e

DEPT135 foi possível sugerir que houve sucesso na síntese dos compostos **5a-5i**. Como complemento para a caracterização dos compostos sintetizados, também foram analisados espectros na região do infravermelho e por espectrometria de massas de alta resolução. A título de exemplificação será discutido aqui a caracterização dos produtos **5a** e **5h**, já que todos possuem semelhança estrutural.

No espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (Figura 22) pode-se observar além dos sinais característicos de hidrogênios aromáticos na faixa de 7,81-7,40 ppm (5H), hidrogênios de amida em 6,92 ppm como um tripleto (1H, $J=5$ Hz) e em 6,80 ppm como um duplete (1H, $J=8,2$ Hz). Um multipletto é visto em 4,79-4,75 ppm (1H) referente ao hidrogênio metínico vizinho a amida e outros quatro multipletos em 4,10-3,96 ppm (4H), em 1,80-1,66 ppm (4H), em 1,36-1,26 ppm (8H) e em 0,97-0,85 ppm (11H). Por fim tem-se um quinteto em 1,56 ppm (1H, $J=6,0$ Hz).

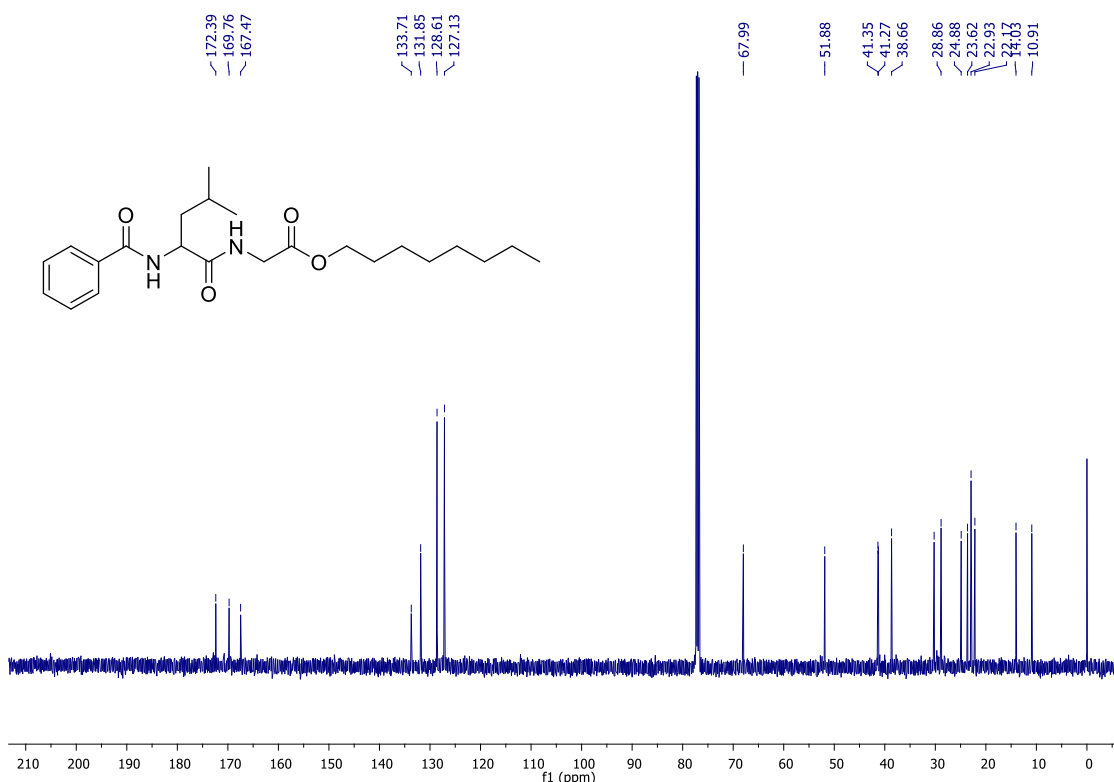
Figura 22: Espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (500 MHz, CDCl_3).



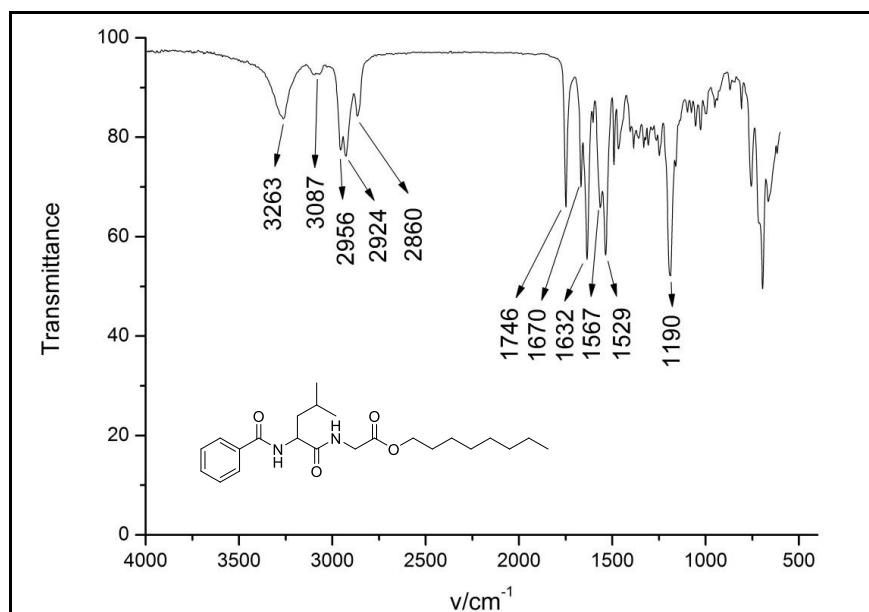
No espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a** (Figura 23), foi possível observar o aparecimento de três sinais característicos em 172,4; 169,8 e 167,5 ppm,

referentes as carbonilas de éster e das amidas e os sinais em 133,7; 131,9, 128,6 e 127,1 ppm referentes aos carbonos do anel aromático. Na faixa de 68,0-10,9 ppm encontram-se os carbonos alifáticos provindos do octanol e os carbonos alifáticos provenientes da leucina e da glicina.

Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a** (125 MHz, CDCl_3).

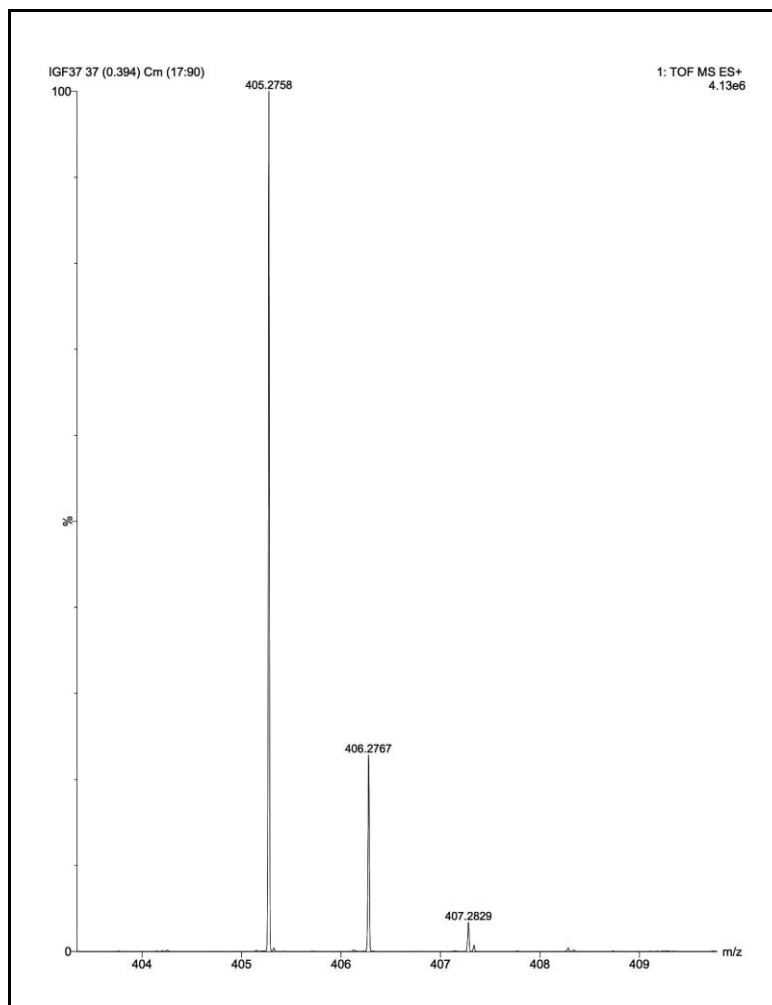


No espectro no infravermelho (Figura 24) observou-se o aparecimento de uma banda de absorção em 3263 cm^{-1} referente ao estiramento N-H e em 3087 cm^{-1} referente ao estiramento C-H de aromático, além de absorções em 2956 , 2924 e 2860 cm^{-1} referentes ao estiramento de C-H de alifáticos. Verificou-se também bandas de absorção em 1746 , 1670 e 1632 cm^{-1} , referentes aos estiramentos característicos do grupo (C=O) do éster e das amidas, respectivamente. Houveram ainda bandas de absorção em 1567 e 1529 cm^{-1} , referentes ao estiramento C=C de aromático, e em 1190 cm^{-1} referente ao estiramento C-O de éster.

Figura 24: Espectro no IV do composto **5a**.

Outro dado importante e que corrobora com nossas especulações sobre a estrutura do composto sintetizado **5a** foi obtido através da técnica de espectrometria de massas em alta resolução (Figura 25). Foi observado uma boa correlação entre a massa molar calculada e o valor obtido: valor calculado: $[\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): m/z 405,2753, encontrado m/z 405,2758.

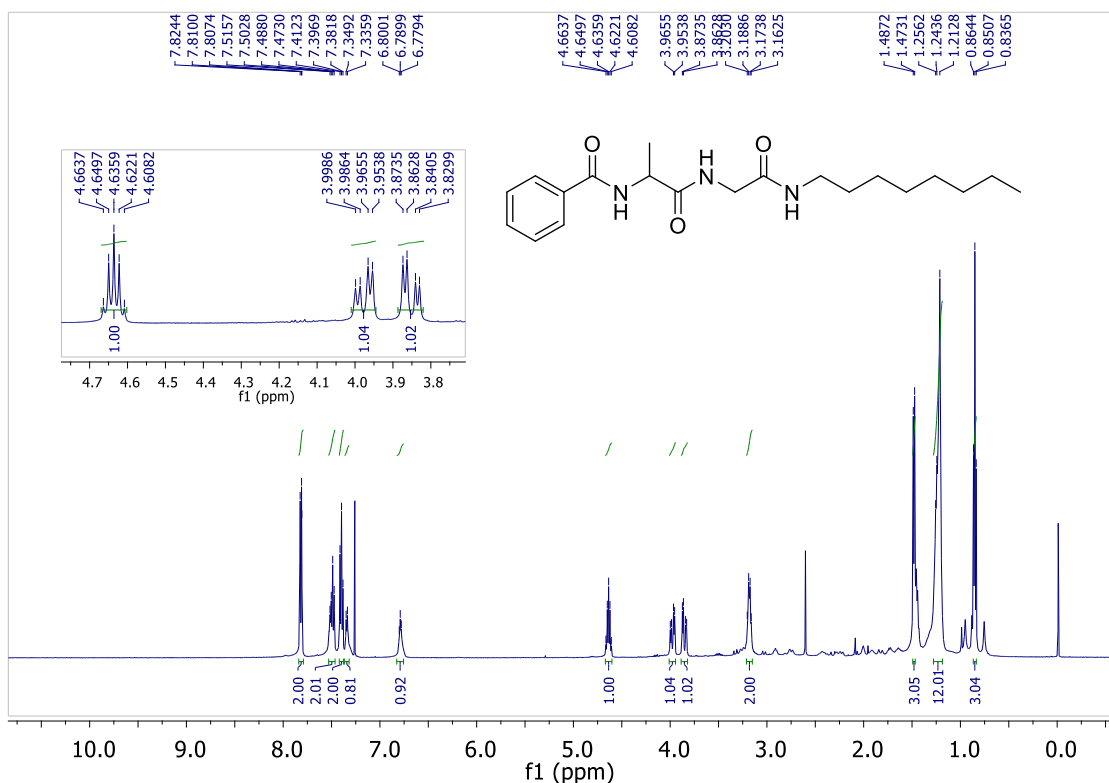
Figura 25: Espectro de massas de alta resolução do composto **5a**.



No espectro de RMN de ^1H para o composto **5h** (Figura 26) pode-se observar sinais característicos de hidrogênios aromáticos em 7,82-7,81 ppm como um multipletto (2H), em 7,52-7,47 ppm, também multipletto (2H), contendo um hidrogênio de amida, além de um triplete em 7,40 ppm (2H, $J=7,6$ Hz). Outros hidrogênios de amida foram observados respectivamente em 7,34 ppm, como um dupletto (1H, $J=6,7$ Hz) e em 6,79 ppm, como um triplete (1H, $J=5,2$ Hz). Observou-se também a presença de um quinteto em 4,64 ppm (1H, $J=6,9$ Hz) referente ao hidrogênio metínico e de dois duplos dupletos, sendo um deles em 3,98 ppm (1H, $J=6,0$ Hz, $J=16,3$ Hz) e o outro em 3,85 ppm (1H, $J=5,4$ Hz, $J=16,5$ Hz) correspondentes aos hidrogênios metilênicos da glicina. Já centrado em 1,48 ppm (3H, $J=7,1$ Hz) um dupletto referente aos hidrogênios metílicos da alanina. Para os hidrogênios alifáticos

foi possível visualizar dois multipletos, um em 3,20-3,16 ppm (2H) e outro em 1,26-1,21 ppm (12H) além de um tripleto em 0,85 ppm (3H, $J=7,0$ Hz).

Figura 26: Espectro de RMN de ^1H do composto **5h** (500 MHz, CDCl_3).



Na análise do espectro de RMN de ^{13}C do composto **5h** (Figura 27) observou-se a presença de três sinais característicos em 173,4 ppm, 169,0 ppm e 167,9 ppm referentes às carbonilas de amidas. Há ainda sinais em 133,5, 132,1, 128,7 e 127,4 ppm referentes aos carbonos aromáticos. Observou-se também 11 sinais entre 50,2 - 14,2 ppm, sendo 8 destes referentes aos carbonos da cadeia alifática provinda da octilamina e mais 3 sinais referentes aos carbonos metínico (50,2) e metílico (18,1) da alanina e ao carbono metilênico (43,4) da glicina.

A análise do espectro de DEPT135 (Figura 28) nos permitiu observar a presença de 8 carbonos metilênicos e que um dos sinais de carbono aromático era um carbono não hidrogenado. Essas informações corroboraram com os dados obtidos no espectro de RMN de ^{13}C e fortaleceram a ideia inicial da estrutura proposta para o composto **5h**.

Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5h** (125 MHz, CDCl_3).

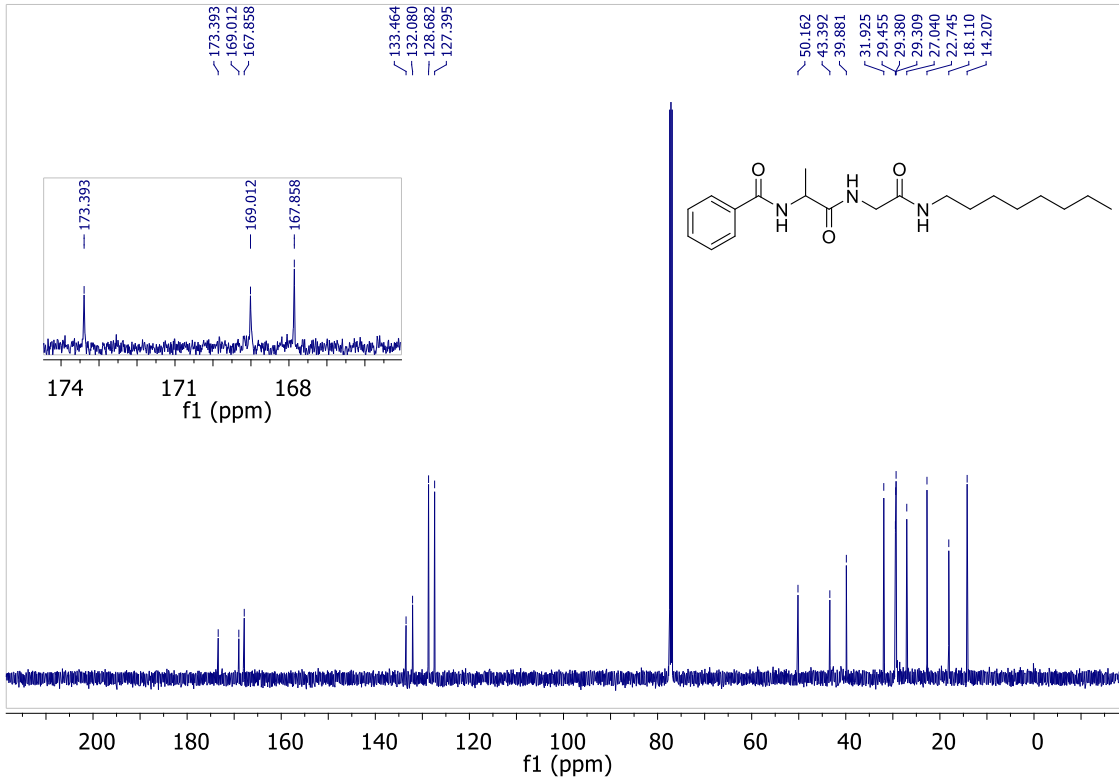
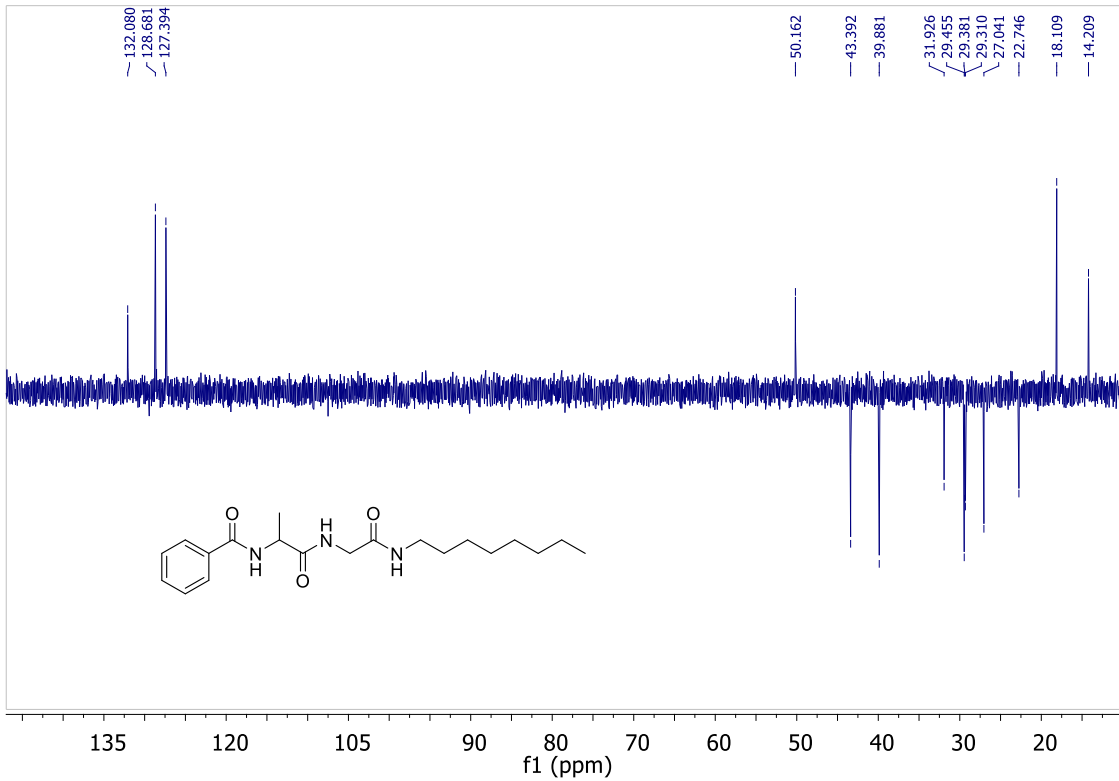
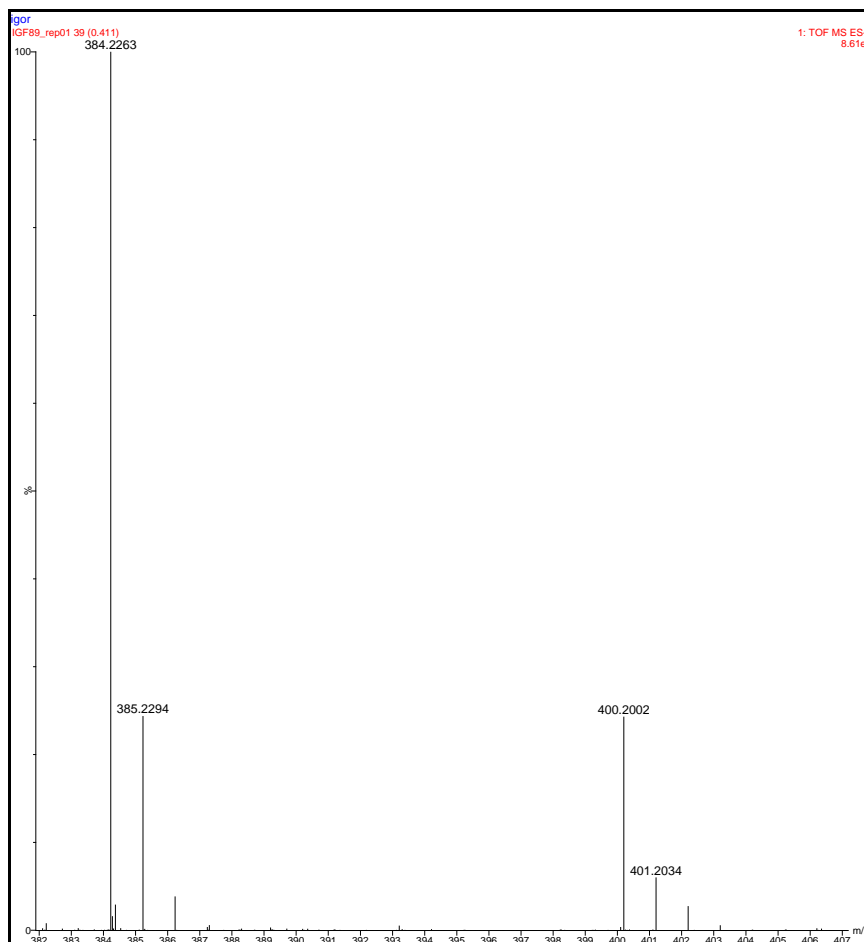


Figura 28: Espectro de RMN de DEPT135 do composto **5h** (125 MHz, CDCl_3).

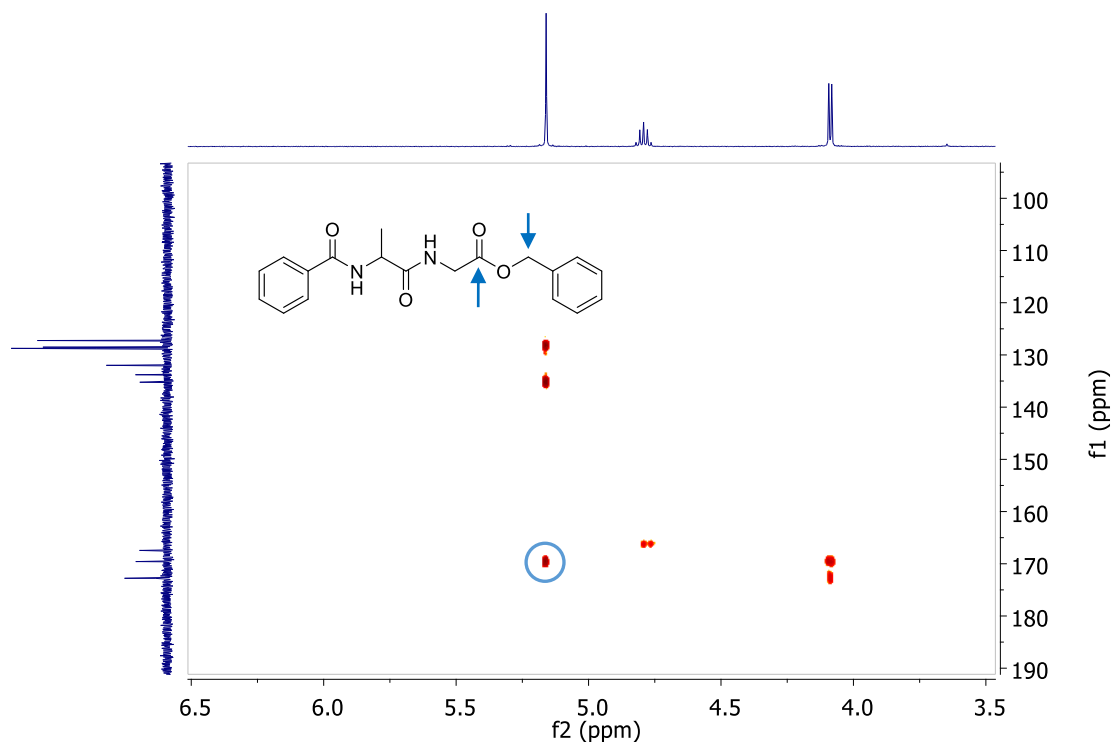


Também pôde-se observar através da técnica de espectrometria de massas de alta resolução uma boa correlação entre a massa molar calculada e o valor obtido (Figura 29): valor calculado: $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_3]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 384,2263, encontrado 384,2263.

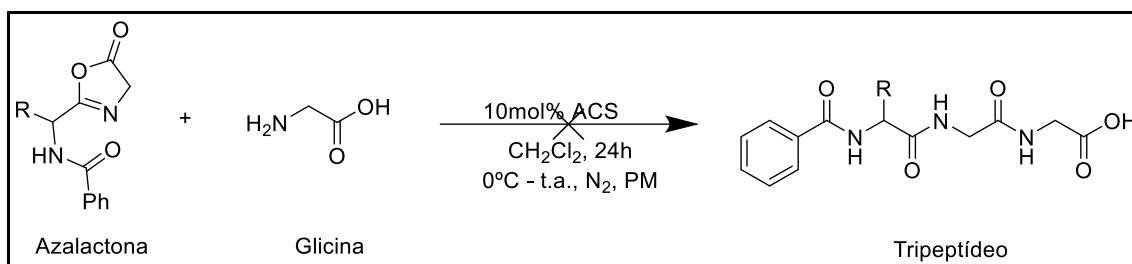
Figura 29: Espectro de massas de alta resolução do composto **5h**.



Outro exemplo da utilização da técnica de 2D que merece destaque é mostrado no espectro de HMBC do composto **5d** (figura 30). O espectro de HMBC revelou um indício mais concreto da formação do composto desejado ao apresentar uma correlação em ^3J entre os hidrogênios metilênicos ($-\text{CH}_2$) provenientes do álcool benzílico e a carbonila de éster. Vale ressaltar que essa correlação só se mostra presente no produto decorrente da abertura da azalactona e que não existe nos materiais de partida.

Figura 30: Espectro de HMBC do composto **5d** (CDCl₃).

Diante do sucesso que a metodologia apresentou para as reações de abertura das azalactonas **4a** e **4b** com diferentes álcoois e aminas, imaginou-se também se não seria possível utilizar um aminoácido como nucleófilo. Sabendo da importância e aplicação dos peptídeos em diversos campos, acreditamos também ser relevante essa outra proposta. Dessa maneira, pensamos que a utilização de aminoácidos na mesma metodologia nos proporcionaria a incorporação de mais um aminoácido ao material de partida (dipeptídeo), fornecendo como produto um tripeptídeo. Inicialmente a glicina foi escolhida como aminoácido para os primeiros testes.

Esquema 19: Tentativa de síntese do tripeptídeo.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Nas primeiras tentativas a síntese do tripeptídeo não foi satisfatória. Pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi possível observar que se tratava de um composto com apenas três carbonilas e sem a segunda fração do aminoácido glicina ($-\text{CH}_2$). Avaliou-se que um dos problemas poderia ter sido a pouca solubilidade da glicina no solvente utilizado (diclorometano) e, desta forma, agregada à instabilidade da azalactona, o dipeptídeo de partida provavelmente estaria sendo regenerado. Uma primeira alternativa encontrada para tentar driblar o insucesso da reação, foi realizar alguns testes modificando o solvente da reação ou sua proporção.

Tabela 2: Solventes utilizados para teste de reação.

| Solventes testados |
|--|
| DMSO + diclorometano |
| Acetonitrila + água (pequena quantidade) |
| DMSO + água (pequena quantidade) |
| Água + acetonitrila (9:1) |

Fonte: Elaborada pelo autor.

Mesmo com todas essas modificações da condição reacional não foi possível obter o produto de interesse. Porém, fica ainda, como uma perspectiva de trabalho

do grupo, a busca por uma condição ideal que possa nos permitir a realização, com êxito, da síntese desses peptídeos maiores.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , de DEPT135, de COSY e HMBC 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 em alguns casos.

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 ou em módulo ATR, equipado com cristal de Seleneto de Zinco (ZnSe) de alta capacidade para análise de pós, sólidos, pastas e líquidos.

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 Xevo G2-S Q-Tof na Universidade Federal de Juiz de Fora.

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

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200 (70-230 mesh ASTM).

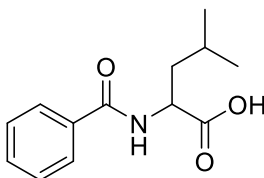
Os nomes dos compostos sintetizados aqui mostrados foram obtidos pelo programa ChemBioDrawn Ultra.

4.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE AMINOÁCIDOS BENZOILADOS

4.2.1 Preparação de aminoácidos benzoilados

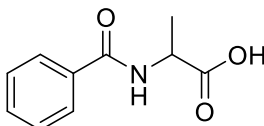
Em um balão contendo 150 mL água e acetonitrila na razão de 3:1, solubilizou-se um equivalente do aminoácido e quatro equivalentes de NaOH. A mistura permaneceu sob agitação em banho de gelo, sendo adicionados gota a gota 1,05 equivalentes de cloreto de benzoila. A reação permaneceu a 0 °C por 30 minutos e a temperatura ambiente por mais 4 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 ou hexano e acetato de etila.

4.2.2 Caracterização de aminoácidos benzoilados



N-Benzoylleucina

O produto **1a** 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 (500 MHz, CD₃OD)** δ (ppm): 7,86-7,84 (m, 2H); 7,54 (tt, 1H, *J*=1,6 Hz, *J*=7,4 Hz); 7,48-7,44 (m, 2H); 4,68 (dd, 1H, *J*=4,5 Hz, *J*=4,2 Hz); 1,84-1,73 (m, 3H); 1,00 (d, 3H, *J*=6,2 Hz); 0,98 (d, 3H, *J*=6,2 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD)** δ (ppm): 176,2; 170,5; 135,4; 132,8; 129,5; 128,5; 52,6; 41,4; 26,3; 23,4; 21,8.



N-Benzoilalanina

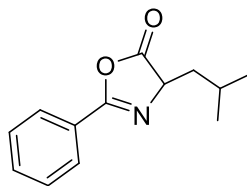
O produto **1b** foi obtido como um sólido branco (10,48 g; 81 %); **FF (°C)**: 158,8 – 160,9; **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3368, 2934, 1725, 1704, 1629, 1578, 1547, 1452, 1213; **RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ (ppm): 8,66 (d, 1H, *J*=7,2 Hz); 7,90-7,88 (m, 2H); 7,54 (tt, 1H, *J*=1,5 Hz, *J*=7,3 Hz); 7,48-7,45 (m, 2H); 4,43 (qu, 1H, *J*=7,3 Hz); 1,40 (d, 3H, *J*=7,4 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ (ppm): 174,3; 166,2; 134,0; 131,4; 128,3; 127,5; 48,2; 16,9.

4.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS DERIVADAS DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS

4.3.1 Preparação das azalactonas

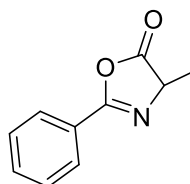
Em um balão de fundo redondo, previamente flambado e sob atmosfera inerte contendo N₂, adicionou-se primeiramente o solvente (CH₂Cl₂ anidro, 15 mL) e 1 equivalente de aminoácido benzoilado. Em seguida o sistema foi colocado em banho de gelo com posterior adição de 1,05 equivalentes de EDC. A reação, que ficou sob agitação magnética, se completou com uma hora e então foi feita uma lavagem do meio reacional com água destilada gelada (7x20 mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro à 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 3:1, revelador UV).

4.3.2 Caracterização das azalactonas



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

O produto **2a** foi obtido como um sólido branco (358,7 mg, 97 %); **FF (°C)**: 51,9 – 52,3; **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3071, 2960, 2874, 1819, 1654, 1578, 1495, 1320, 1043; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8,01-7,99 (m, 2H); 7,57 (tt, 1H, *J*=1,5 Hz, *J*=7,4 Hz); 7,50-7,47 (m, 2H); 4,41 (dd, 1H, *J*=5,7 Hz, *J*=9,0 Hz); 2,10-2,02 (m, 1H); 1,87-1,81 (m, 1H); 1,71-1,65 (m, 1H); 1,03 (d, 3H, *J*=6,6 Hz); 1,01 (d, 3H, *J*=6,7 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 179,2; 161,5; 132,8; 128,9; 128,0; 126,2; 64,1; 40,9; 25,4; 22,9; 22,2.



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

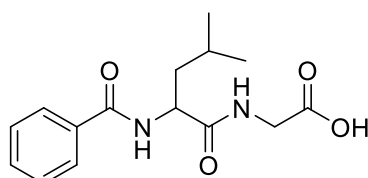
O produto **2b** foi obtido como um sólido branco (326,4 mg, 90 %); **FF (°C)**: 36,1 – 36,4; **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3064, 2982, 2936, 2901, 1810, 1654, 1495, 1450, 1322, 1253, 1106; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8,00-7,98 (m, 2H); 7,57 (tt, 1H, *J*=1,3 Hz, *J*=7,5 Hz); 7,50-7,47 (m, 2H); 4,45 (q, 1H, *J*=7,6 Hz); 1,59 (d, 3H, *J*=7,6 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 179,1; 161,7; 132,9; 128,9; 128,0; 126,0; 61,2; 17,0.

4.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DIPEPTÍDEOS

4.4.1 Preparação dos dipeptídeos

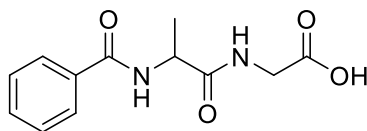
Em um balão de fundo redondo previamente flambado adicionou-se 1 equivalente de azalactona, 5,0 mol% de (+/-)-ácido canforsulfônico (ACS) e 1,05 equivalente de aminoácido em diclorometano anidro. A reação permaneceu com agitação magnética por 24 horas, a temperatura ambiente e em atmosfera de nitrogênio. 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 dipeptídeos



N-Benzoilleucilglicina

O produto **3a** 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, CD₃OD)** 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 ¹³C (125 MHz, CD₃OD)** 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 [C₁₅H₂₀N₂NaO₄]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 315,13208, encontrado 315,13161.



N-Benzoilalanilglicina

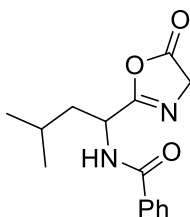
O produto **3b** foi obtido como um sólido branco (223 mg, 82 %); **FF (°C)**: 164,0 – 165,2; **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3301; 3090; 2976; 1749; 1664; 1612; 1561; 1229; **RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD)** δ (ppm): 7,89-7,87 (m, 2H); 7,54 (t, 1H, *J*=7,5 Hz); 7,46 (t, 2H, *J*=7,5 Hz); 4,65 (q, 1H, *J*=7,5 Hz); 3,97 (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.

4.5 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS DERIVADAS DOS DIPEPTÍDEOS

4.5.1 Preparação das azalactonas

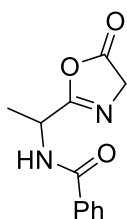
Em um balão de fundo redondo, previamente flambado e com aditivo de peneira molecular, adicionou-se 10 a 15 mL de diclorometano anidro (solvente), 1 equivalente do dipeptídeo de interesse e, com o balão em banho de gelo, adicionou-se 1,1 equivalentes de EDC. A reação permaneceu por uma hora e meia em agitação magnética e com atmosfera inerte (N₂). A reação foi monitorada via CCD, revelador UV. Ao término da reação, o meio reacional foi lavado com água destilada gelada. Adicionou-se sulfato de sódio anidro à fase orgânica, filtrou-se e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida utilizando-se rotavapor em temperatura ambiente ou menor afim de não degradar a azalactona.

4.5.2 Caracterização das azalactonas



***N*-(3-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidrooxazol-2-il)butil)benzamida**

O produto **4a** foi obtido como um óleo amarelo (41,9 mg, 85 %); **IV (ZnSe, cm^{-1}):** 3295; 3067; 2963; 2924; 2860; 1827; 1646; 1529; 1281; 1027; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7,81-7,79 (m, 2H); 7,50 (tt, 1H, $J=1,4$ Hz, $J=7,8$ Hz); 7,41 (t, 2H, $J=7,6$ Hz); 6,81 (d, 1H, $J=8,0$ Hz); 5,16-5,11 (m, 1H); 4,17 (d, 2H, $J=1,6$ Hz); 1,81-1,72 (m, 3H); 0,99-0,97 (m, 6H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 175,5; 167,4; 167,3; 133,6; 132,1; 128,8; 127,2; 54,2; 47,1; 41,4; 25,0; 22,9; 22,0.



***N*-(1-(5-oxo-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)benzamida**

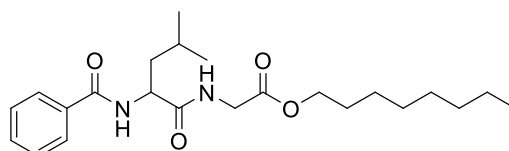
O produto **4b** foi obtido como um óleo amarelo (55,7 mg, 75 %); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7,81-7,79 (m, 2H); 7,50 (tt, 1H, $J=1,5$ Hz, $J=7,8$ Hz); 7,43-7,39 (m, 2H); 6,98 (d, 1H, $J=7,2$ Hz); 5,08 (qut, 1H, $J=1,9$ Hz, $J=7,2$ Hz); 4,18 (d, 2H, $J=2,0$ Hz); 1,57 (d, 3H, $J=7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 175,4; 167,6; 167,1; 133,6; 132,0; 128,7; 127,2; 54,2; 44,6; 18,3.

4.6 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO

4.6.1 Preparação dos compostos de abertura

Em um balão, previamente flambado, com aditivo de peneira molecular e sob banho de gelo, foram adicionados 10 mL de diclorometano anidro (solvente), 10 mol% de ACS e 4 equivalentes do nucleófilo de interesse. Em seguida, adicionou-se 1 equivalente da azalactona e deixou-se a reação em atmosfera inerte (N₂) e agitação magnética por 24h. A reação foi monitorada via CCD, revelador UV. Ao término da reação, o diclorometano foi eliminado por secagem em pressão reduzida e purificou-se o produto por coluna cromatográfica ou placa preparativa. Utilizou-se misturas de eluentes como diclorometano e metanol e/ou hexano e acetato de etila como fase móvel. O produto foi obtido em alto grau de pureza após nova evaporação da fração de interesse em rotavapor.

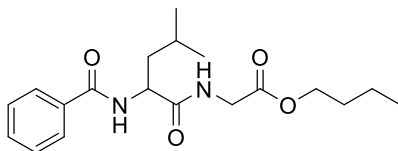
4.6.2 Caracterização dos compostos de abertura do anel azalactônico



N-benzoilleucilglicinato de octila

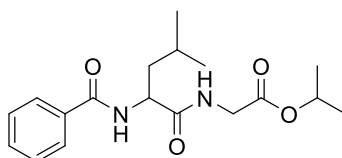
O produto **5a** foi obtido como um sólido branco (43,4 mg, 87%); **FF (°C)**: 61 – 63; **IV (ZnSe, cm⁻¹)**: 3263; 3087; 2956; 2924; 2860; 1746; 1670; 1632; 1567; 1529; 1190; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7,81-7,79 (m, 2H); 7,50 (tt, 1H, *J*=1,5 Hz, *J*=7,4 Hz); 7,43-7,40 (m, 2H); 6,92 (t, 1H, *J*=4,9 Hz); 6,81 (d, 1H, *J*=8,2 Hz); 4,79-4,75 (m, 1H); 4,11-3,96 (m, 4H); 1,80-1,67 (m, 4H); 1,59-1,54 (m, 1H); 1,35-1,26 (m, 8H); 0,97-0,85 (m, 11H); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 172,5; 169,9; 167,6; 133,8; 132,0; 128,7; 127,3; 68,1; 52,0; 41,5; 41,4; 38,8; 30,4; 29,0; 25,0; 23,8;

23,1; 22,3; 14,2; 11,0; **EMAR**: calculado para $[C_{23}H_{37}N_2O_4]^+$ ($[M+H]^+$): m/z 405,2753, encontrado m/z 405,2758.



N-benzoilileucilglicinato de butila

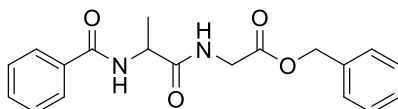
O produto **5b** foi obtido como um sólido amarelo (37,0 mg, 69%); **FF (°C)**: 82 – 84; **IV (ZnSe, cm^{-1})**: 3289; 3080; 2958; 2925; 2867; 1746; 1660; 1629; 1536; 1199; **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 7,80-7,79 (m, 2H); 7,51 (tt, 1H, $J=1,5$ Hz, $J=7,4$ Hz); 7,44-7,41 (m, 2H); 6,89 (t, 1H, $J=5,1$ Hz); 6,77 (d, 1H, $J=8,2$ Hz); 4,79-4,74 (m, 1H); 4,13 (t, 2H, $J=6,7$ Hz); 4,07 (dd, 1H, $J=5,6$ Hz, $J=18,2$ Hz); 3,98 (dd, 1H, $J=5,2$ Hz, $J=18,2$ Hz); 1,81-1,67 (m, 3H) 1,60 (qu, 2H, $J=7,1$ Hz); 1,35 (sext, 2H, $J=7,5$ Hz); 0,98-0,96 (m, 6H); 0,91 (t, 3H, $J=7,4$ Hz) **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 172,6; 169,8; 167,6; 133,8; 132,0; 128,7; 127,3; 65,5; 52,0; 41,5; 41,3; 30,6; 25,0; 23,0; 22,3; 19,1; 13,8; **EMAR**: calculado para $[C_{19}H_{28}N_2NaO_4]^+$ ($[M+Na]^+$): m/z 371,1947, encontrado 371,1939.



N-benzoilileucilglicinato de isopropila

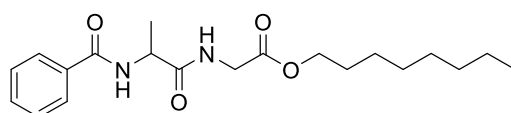
O produto **5c** foi obtido como um sólido amarelo (35,2 mg, 62%); **FF (°C)**: 134 – 137; **IV (ZnSe, cm^{-1})**: 3286; 3080; 2958; 2927; 2862; 1744; 1667; 1634; 1566; 1532; 1200; 1105; **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 7,81-7,79 (m, 2H); 7,50 (tt, 1H, $J=1,6$ Hz, $J=7,7$ Hz); 7,44-7,41 (m, 2H); 6,89 (t, 1H, $J=5,0$ Hz); 6,81 (d, 1H, $J=8,3$ Hz); 5,05 (hept, 1H, $J=6,3$ Hz); 4,77 (dt, 1H, $J=5,8$ Hz, $J=8,6$ Hz); 4,03 (dd, 1H, $J=5,6$ Hz, $J=18,2$ Hz); 3,95 (dd, 1H, $J=5,2$ Hz, $J=18,2$ Hz); 1,82-1,66 (m, 3H) 1,24 (d, 6H,

$J=6,3$ Hz); 0,97 (d, 3H, $J=4,2$ Hz); 0,96 (d, 3H, $J=4,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 172,5; 169,2; 167,6; 133,8; 132,0; 128,8; 127,3; 69,5; 52,0; 41,8; 41,4; 29,8; 25,0; 23,0; 22,4; 21,9; **EMAR:** calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 357,1790, encontrado 357,1791.



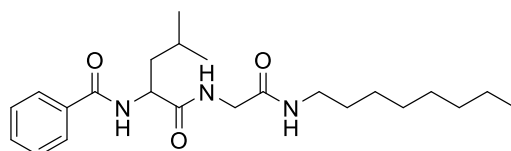
N-benzoilalanilglicinato de benzila

O produto **5d** foi obtido como um sólido branco (50,0 mg, 69%); **FF ($^{\circ}\text{C}$):** 142,5 – 145,0; **IV (ZnSe , cm^{-1}):** 3292; 3069; 1738; 1650; 1627; 1540; 1199; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7,80-7,78 (m, 2H); 7,51 (tt, 1H, $J=1,5$ Hz, $J=7,8$ Hz); 7,44-7,41 (m, 2H); 7,37-7,31 (m, 5H); 7,02 (t, 1H, $J=5,2$ Hz); 6,94 (d, 1H, $J=7,6$ Hz) 5,16 (s, 2H); 4,79 (qu, 1H, $J=7,1$ Hz) 4,09 (d, 2H, $J=5,5$ Hz); 1,49 (d, 3H, $J=7,0$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 172,8; 169,6; 167,4; 135,2; 133,8; 132,0; 128,8; 128,7; 128,6; 128,5; 127,2; 67,4; 49,2; 41,6; 18,4; **EMAR:** calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 363,1321, encontrado 363,1321.



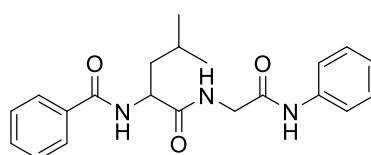
N-benzoilalanilglicinato de octila

O produto **5e** foi obtido como um óleo amarelo (49,7 mg, 71%); **IV (ZnSe , cm^{-1}):** 3309; 3270; 2957; 2928; 2865; 1722; 1658; 1632; 1531; 1223; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7,82-7,80 (m, 2H); 7,49 (tt, 1H, $J=1,6$ Hz, $J=7,8$ Hz); 7,43-7,40 (m, 2H); 7,13 (t, 1H, $J=5,1$ Hz); 7,10 (d, 1H, $J=7,5$ Hz); 4,81 (qu, 1H, $J=7,1$ Hz); 4,06-4,03 (m, 4H); 1,50 (d, 3H, $J=7,0$ Hz); 1,34-1,25 (m, 10H); 0,87-0,84 (m, 5H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 172,9; 169,9; 167,4; 133,8; 132,0; 128,7; 127,3; 68,1; 49,2; 41,5; 38,8; 30,4; 29,0; 23,7; 23,0; 18,5; 14,1; 11,0; **EMAR:** calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): m/z 363,2284, encontrado m/z 363,2287.



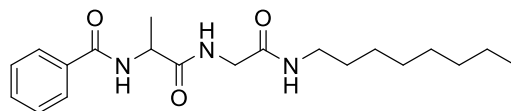
N-(4-metil-1-((2-(octilamino)-2-oxoetil)amino)-1-oxopentan-2-il)benzamida

O produto **5f** foi obtido como um óleo (67,2 mg, 91%); **IV (ZnSe, cm⁻¹):** 3295; 2955; 2926; 2854; 1638; 1536; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7,81-7,79 (m, 2H); 7,72 (t, 1H, *J*=5,8 Hz); 7,57 (d, 1H, *J*=7,2 Hz); 7,47-7,44 (m, 1H); 7,37-7,33 (m, 2H); 6,98 (t, 1H, *J*=5,5 Hz); 4,59 (q, 1H, *J*=7,2 Hz); 3,95 (dd, 1H, *J*=6,3 Hz, *J*=16,6 Hz); 3,81 (dd, 1H, *J*=5,5 Hz, *J*=16,6 Hz); 3,14 (q, 2H, *J*=6,8 Hz); 1,68-1,65 (m, 3H); 1,43 (qu, 2H, *J*=7,1 Hz); 1,24-1,20 (m, 10H); 0,90 (d, 3H, *J*=6,0 Hz); 0,87 (d, 3H, *J*=6,1 Hz); 0,84 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 173,3; 169,0; 168,1; 133,4; 131,9; 128,5; 127,4; 53,1; 43,3; 40,7; 39,7; 31,8; 29,4; 29,3; 29,2; 26,9; 24,9; 22,9; 22,6; 22,0; 14,1; **EMAR:** calculado para [C₂₃H₃₇N₃NaO₃]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 426,2733, encontrado 426,2735.



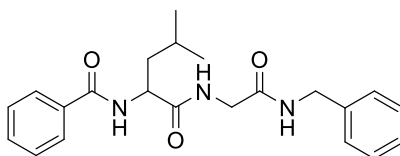
N-(4-metil-1-oxo-1-((2-oxo-2-(fenilamino)etil)amino)pentan-2-il)benzamida

O produto **5g** foi obtido como um sólido amarelo (75,0 mg, 61%); **FF (°C):** 177,0 – 180,0; **IV (ZnSe, cm⁻¹):** 3290; 2956, 2925, 2861; 1701, 1645, 1625; 1519, 1497, 1444; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 8,90 (s, 1H); 7,78-7,76 (m, 3H); 7,58 (d, 2H, *J*=7,7 Hz); 7,44-7,41 (m, 2H); 7,32 (t, 2H, *J*=7,8 Hz); 7,22 (t, 2H, *J*=7,9 Hz); 7,05 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 4,61 (q, 1H, *J*=7,1 Hz); 4,13 (dd, 1H, *J*=6,4 Hz, *J*=16,8 Hz); 3,95 (dd, 1H, *J*=5,4 Hz, *J*=16,7 Hz); 1,69-1,68 (m, 2H); 1,29-1,25 (m, 1H); 0,89 (d, 3H, *J*=5,4 Hz); 0,86 (d, 3H, *J*=5,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 173,5; 168,5; 167,5; 137,9; 133,3; 132,2; 129,0; 128,7; 127,4; 124,5; 120,3; 53,4; 44,2; 40,6; 25,1; 22,9; 22,2; **EMAR:** calculado para [C₂₁H₂₅N₃NaO₃]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 390,1794, encontrado 390,1792.



***N*-(1-((2-(octilamino)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)benzamida**

O produto **5h** foi obtido como um sólido branco (47,5 mg, 63%); **FF (°C)**: 131,0 – 133,7; **IV (ZnSe, cm⁻¹)**: 3332; 3288; 3085; 2924; 2855; 1692; 1637; 1527; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 7,82-7,81 (m, 2H); 7,52-7,47 (m, 2H); 7,40 (t, 2H, *J*=7,6 Hz); 7,34(d, 1H, *J*=6,7 Hz); 6,79 (t, 1H, *J*=5,2 Hz); 4,64 (qu, 1H, *J*=6,9 Hz); 3,98 (dd, 1H, *J*=6,0 Hz, *J*=16,3 Hz); 3,85 (dd, 1H, *J*=5,4 Hz, *J*=16,5 Hz); 3,20-3,16 (m, 2H); 1,48 (d, 3H, *J*=7,1 Hz); 1,26-1,21 (m, 12H); 0,85 (t, 3H, *J*=7,0 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 173,4; 169,0; 167,9; 133,5; 132,1; 128,7; 127,4; 50,2; 43,4; 39,9; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 27,0; 22,7; 18,1; 14,2; **EMAR**: calculado para [C₂₀H₃₁N₃NaO₃]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 384,2263, encontrado 384,2263.



***N*-(1-((2-(benzilamino)-2-oxoetil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)benzamida**

O produto **5i** foi obtido como um óleo amarelo (39,8 mg, 77%); **IV (ZnSe, cm⁻¹)**: 3274; 3064; 2961; 2930; 2869; 1633; 1537; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 7,66-7,64 (m, 2H); 7,51-7,47 (m, 1H); 7,37 (t, 2H, *J*=7,7 Hz); 7,25-7,21 (m, 5H); 7,16(t, 1H, *J*=5,0 Hz); 7,09 (t, 1H, *J*=4,8 Hz); 6,87 (d, 1H, *J*=6,9 Hz); 4,54 (q, 1H, *J*=7,1 Hz); 4,45-4,37 (m, 2H); 4,06 (dd, 1H, *J*=6,5 Hz, *J*=16,7 Hz); 3,86 (dd, 1H, *J*=5,3 Hz, *J*=16,7 Hz); 1,75-1,66 (m, 3H); 0,95 (d, 3H, *J*=6,2 Hz); 0,93 (d, 3H, *J*=6,2 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 173,4; 169,1; 168,2; 138,1; 133,4; 132,0; 128,7; 128,6; 127,7; 127,4; 127,3; 53,1; 43,5; 43,4; 40,8; 25,0; 22,9; 22,2; **EMAR**: calculado para [C₂₂H₂₈N₃O₃]⁺ ([M+H]⁺): *m/z* 382,2131, encontrado *m/z* 382,2131.

5 CONCLUSÕES

Foi possível neste trabalho realizar com sucesso a síntese de aminoácidos benzilados e suas derivadas azalactonas, com rendimentos que variaram entre 74 e 97%. Além disso, realizou-se também a síntese, com bons rendimentos, (74 e 82%) dos dipeptídeos, numa abordagem organocatalítica, onde se utilizou como catalisador um ácido de Brønsted, o ACS. A purificação dos dipeptídeos foi feita através de extrações, não sendo necessário a realização de cromatografia em coluna.

Mostrou-se ainda uma metodologia eficiente para a funcionalização dos dipeptídeos. Essa funcionalização consistiu na ciclização dos dipeptídeos pelo EDC (formação de azalactonas mais complexas) e sua posterior abertura por diferentes nucleófilos (álcoois e aminas). Empregou-se também uma abordagem organocatalítica, catalisada pelo mesmo ácido de Brønsted em quantidade de 10 mol% em condições totalmente acessíveis e responsáveis, como utilização de aminoácidos livres e temperatura ambiente. Após purificação, feita através de cromatografia em coluna ou placa preparativa, foi possível obter produtos com bons rendimentos, sendo estes na faixa de 61 a 91% (SANTOS *et al.*, 2017).

Também foi proposto uma tentativa de síntese de tripeptídeos, seguindo a mesma metodologia que obteve sucesso para a formação dos dipeptídeos funcionalizados **5a-5i**. Alguns testes foram realizados, mas nenhum proporcionou êxito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKIYAMA, T.; ITOH, J.; FUCHIBE, K. Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 348, p. 999–1010, 2006.
- ALEXAKIS, A. Why Organocatalysis? **Chimia**, v. 61, n. 5, p. 212, 2007.
- 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.; MELLO, A.C. de.; DINIZ, R.; AMARANTE, G.W. Brønsted Acid Catalyzed Highly Diastereoselective Michael-Type Addition Of Azlactones To Enones. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 1881–1883, 2013.
- BERKESSEL, A.; GRÖGER, H. **Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis**. 1 ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
- DANGER, G.; MICHAUT, A.; BUCCHI, M.; BOITEAU, L.; CANAL, J.; PLASSON, R.; PASCAL, R. 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**, v. 2, p. 1-26, 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.
- DONG, S.; LIU, X.; ZHU, Y.; HE, P.; LIN, L.; FENG, X. 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.
- 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.; LERNER, R.A.; BARBAS III, C.F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 13, p. 2395-2396, 2000.

MACHADO, A.; LIRIA, C.W.; PROTI, P.B.; REMUZGO, C.; MIRANDA, M.T.M. Sínteses Química e Enzimática de Peptídeos: Princípios Básicos e Aplicações. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 781-789, 2004.

MACMILLAN, D.W.C. The advent and development of organocatalysis. **Nature**, v. 455, p. 304-308, 2008.

MELHADO, A.D.; AMARANTE, G.W.; WANG, Z.J.; LUPARIA, M.; TOSTE, F.D. 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 Thiolysis. **European Journal of Organic Chemistry**. p. 5398-5413, 2013.

PEREIRA, A.A.; CASTRO, P.P. de.; MELLO, A.C. de.; FERREIRA, B.R.V.; EBERLIN, M.N.; AMARANTE, G.W. Brønsted Acid Catalyzed Azlactone Ring Opening By Nucleophiles. **Tetrahedron**, v. 70, n. 20, p. 3271-3275, 2014.

PINHEIRO, D.J. L; BATISTA, G.M.F.; GONÇALVES, J.R.; DUARTE, T.N.; AMARANTE, G.W. Sugar-Based Organocatalyst For The Diastereoselective Desymmetrization Of Dibenzylideneacetones. **European Journal of Organic Chemistry**. v. 2016, n. 3, p. 459-462, 2016.

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.; HERNÁNDEZ, R.; BOTO, A.; ÁLVAREZ, E. 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.

SANTOS, I.F.; DE CASTRO, P.P.; ALMEIDA, A.M.; AMARANTE, G.W (no prelo). Brønsted Acid-Catalyzed Dipeptides Functionalization through Azlactones. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, 2017. <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20170058>

SCHAUS, S.E.; McDOUGAL, N.T. Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reactions Catalyzed by Chiral Brønsted Acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 40, p. 12094-12095, 2003.

TAYLOR, M. S.; Jacobsen, E. N. Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 45, p. 1520-1543, 2006.

URAGUCHI, D.; TERADA, M. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 17, p. 5356-5357, 2004.

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

WEBER, M.; JAUTZE, S.; FREY, W.; PETERS, R. 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.

APÊNDICE A - Seção de espectros de ^1H , ^{13}C e IV dos aminoácidos benzilados.

Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do composto **1a** (500 MHz, CD_3OD).

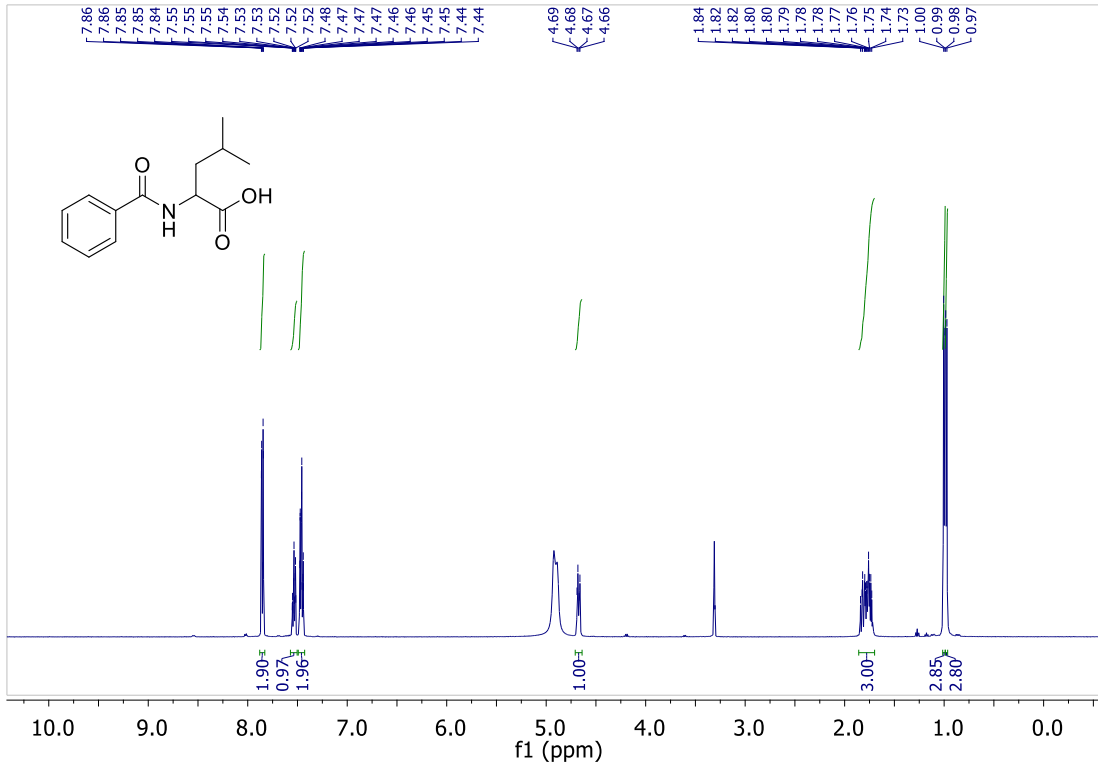


Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1a** (125 MHz, CD_3OD).

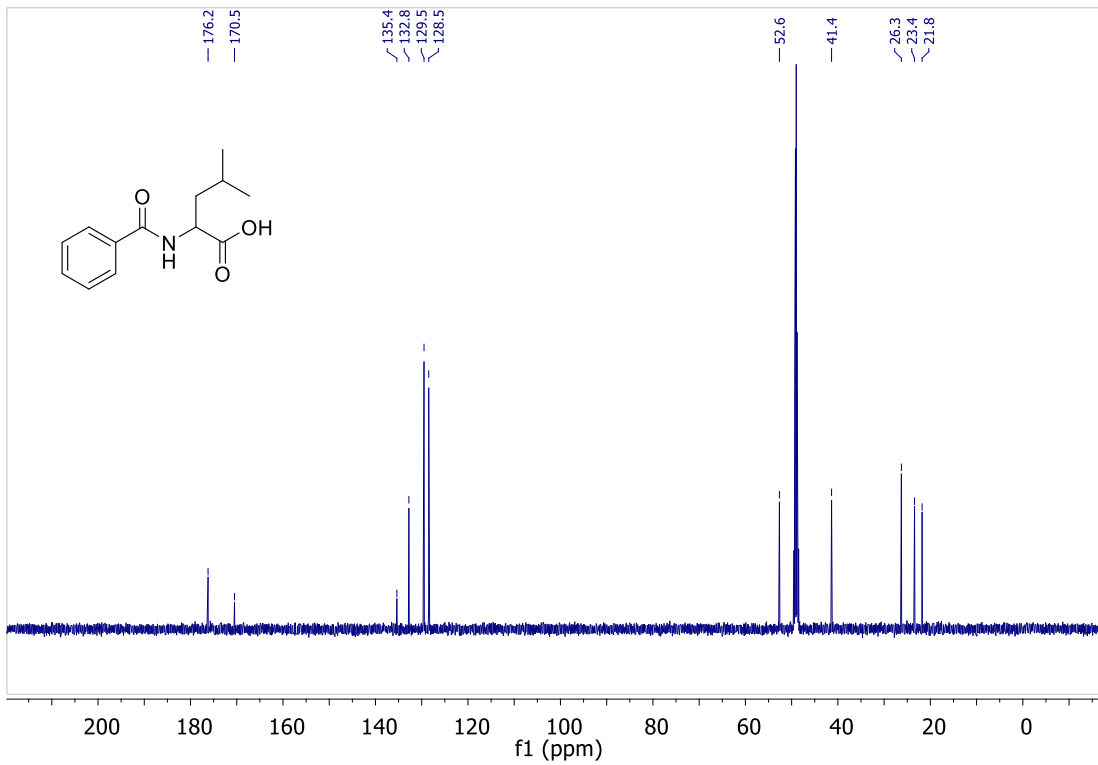


Figura 33: Espectro IV do composto 1a.

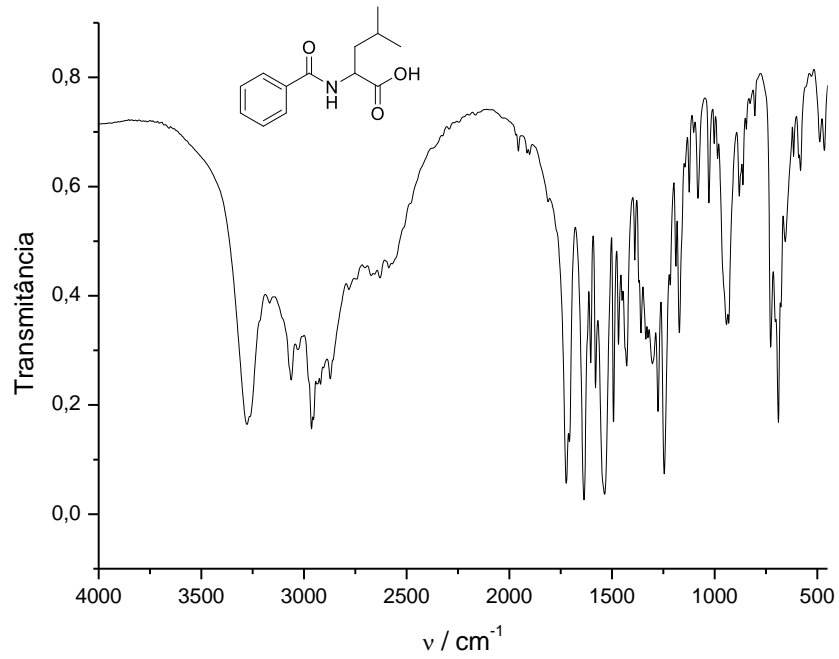


Figura 34: Espectro de RMN de ^1H do composto 1b (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

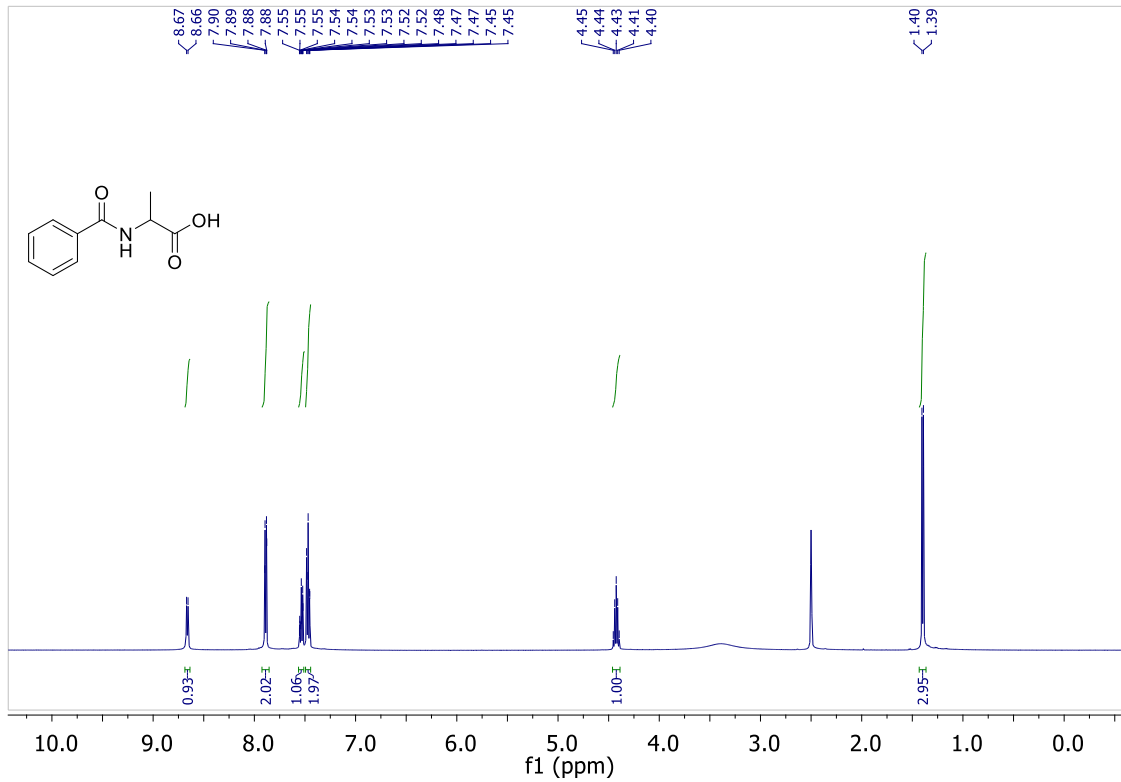
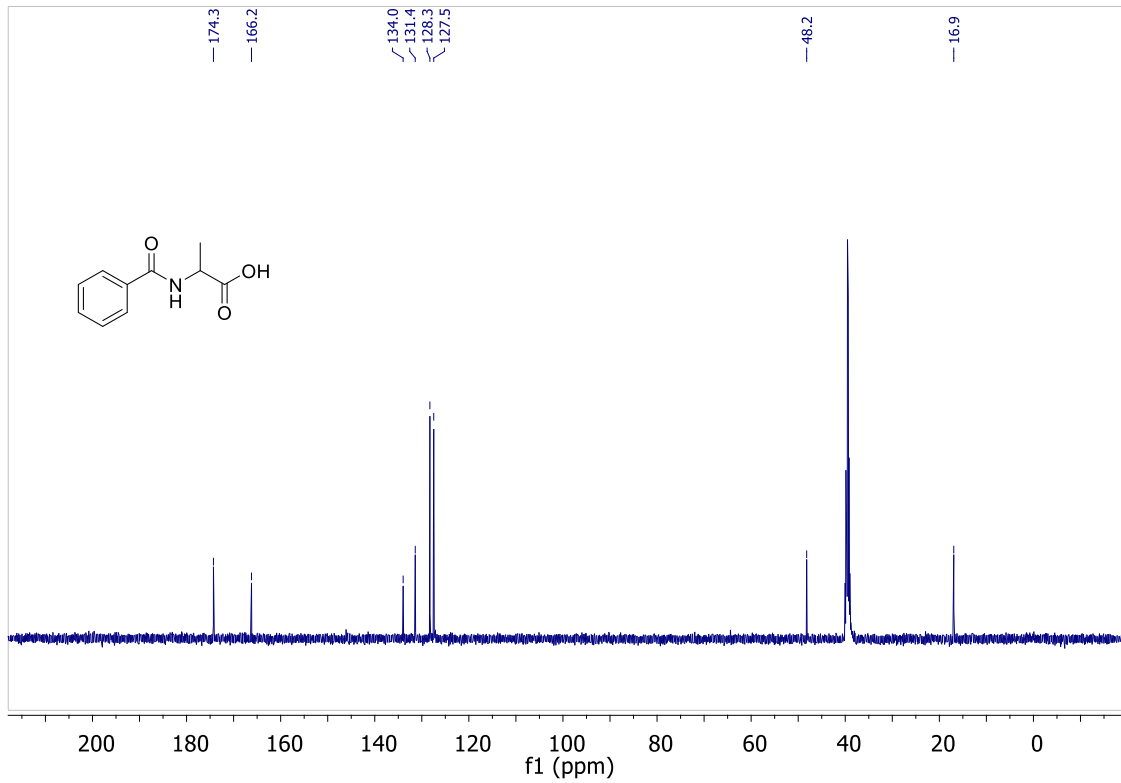
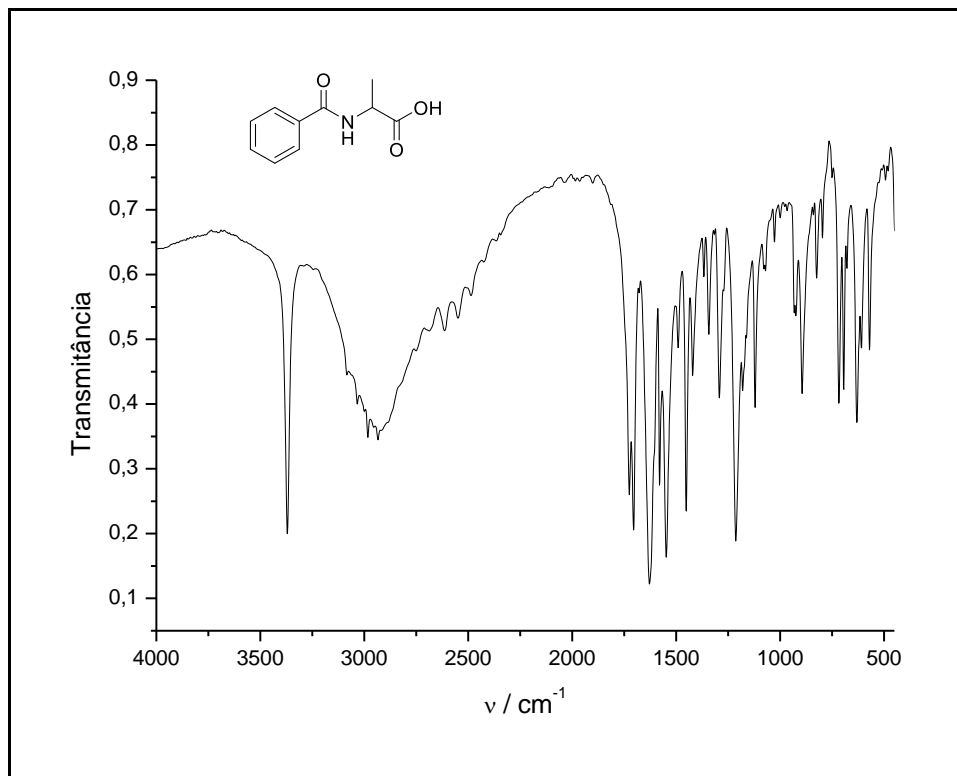


Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1b** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).**Figura 36:** Espectro IV do composto **1b**.

APÊNDICE B - Seção de espectros de ^1H , ^{13}C e IV das azalactonas derivadas dos aminoácidos benzilados.

Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do composto **2a** (500 MHz, CDCl_3).

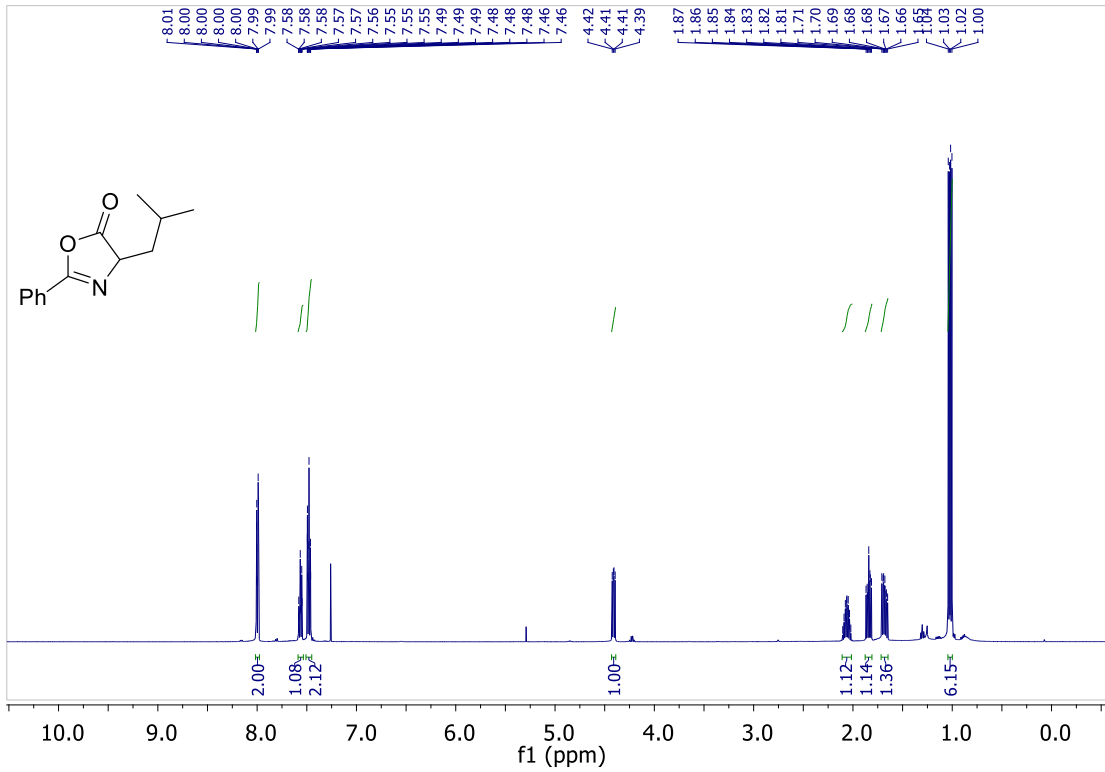


Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (125 MHz, CDCl_3).

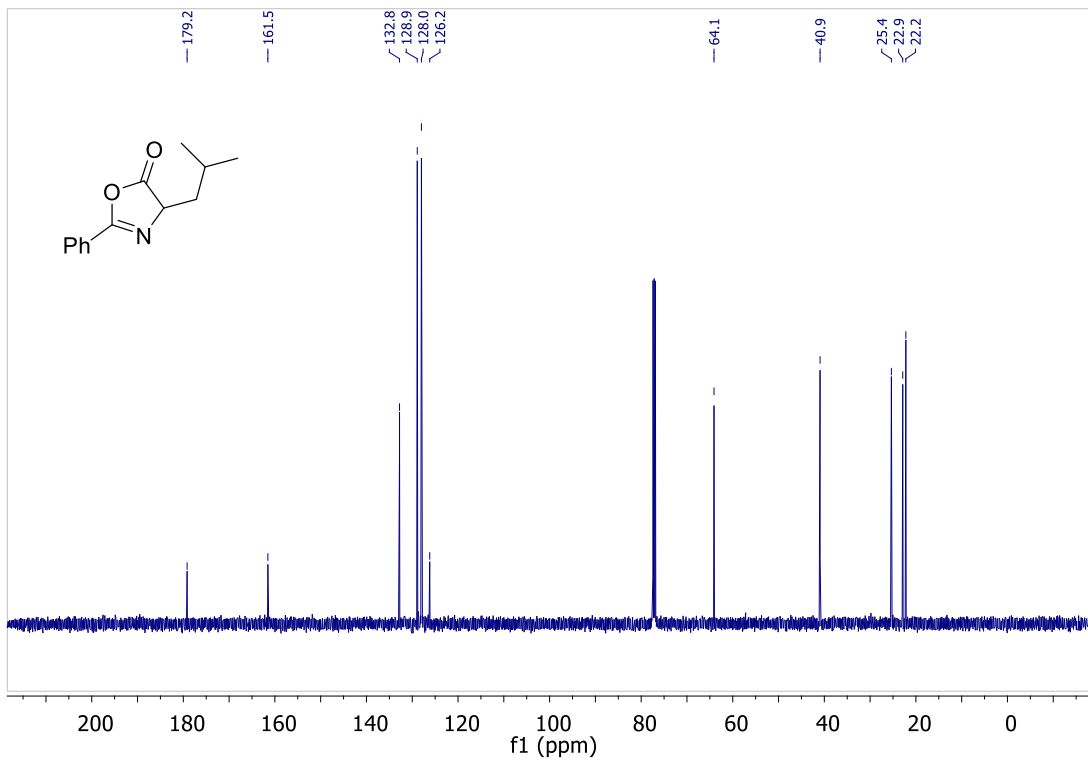


Figura 39: Espectro IV do composto **2a**.

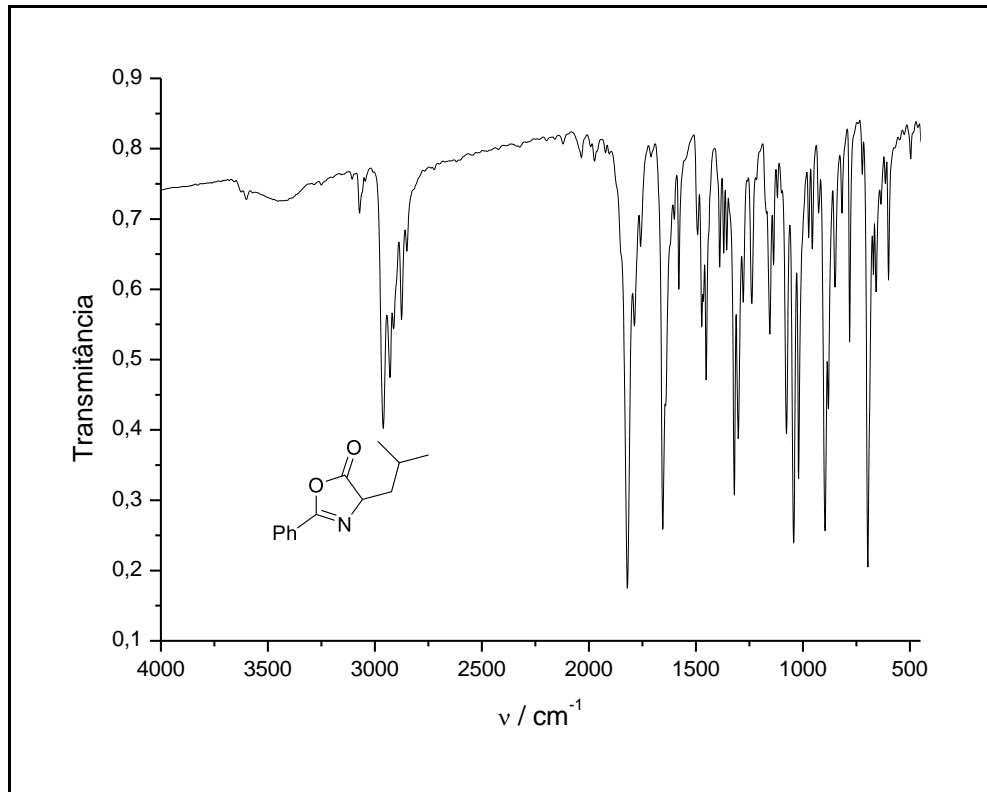


Figura 40: Espectro de RMN de ^1H do composto **2b** (500 MHz, CDCl_3).

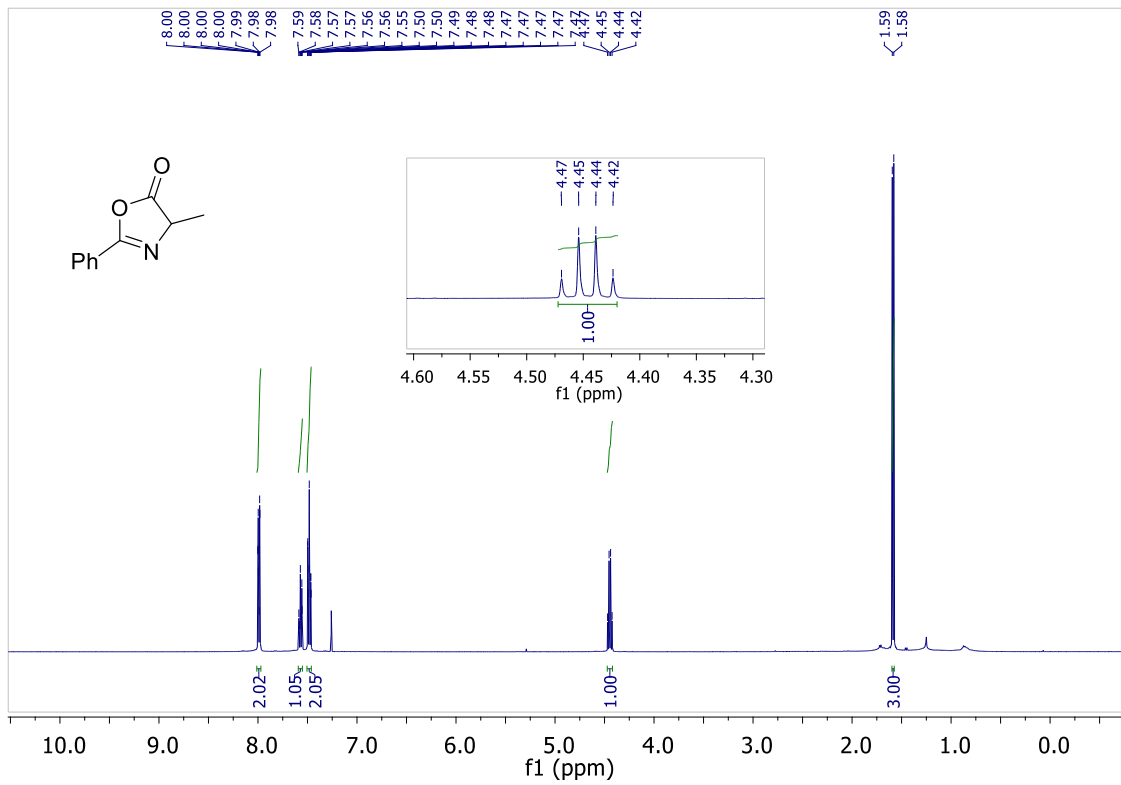


Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2b** (125 MHz, CDCl_3).

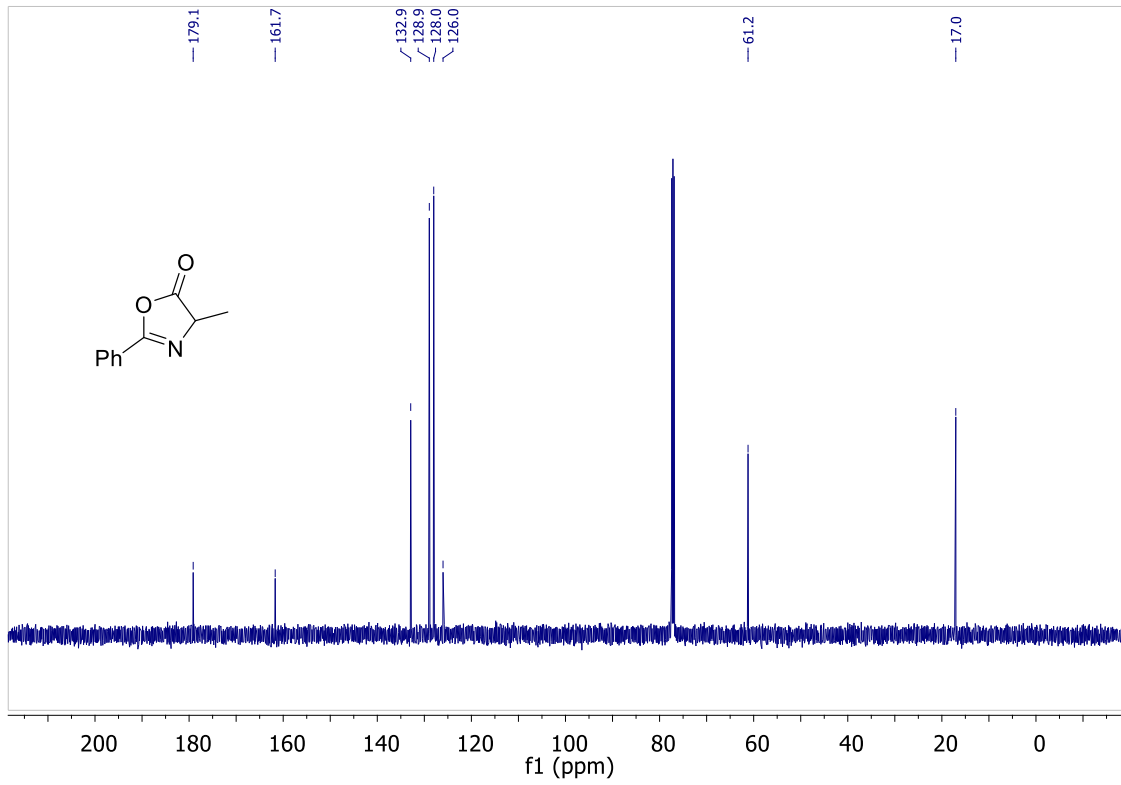
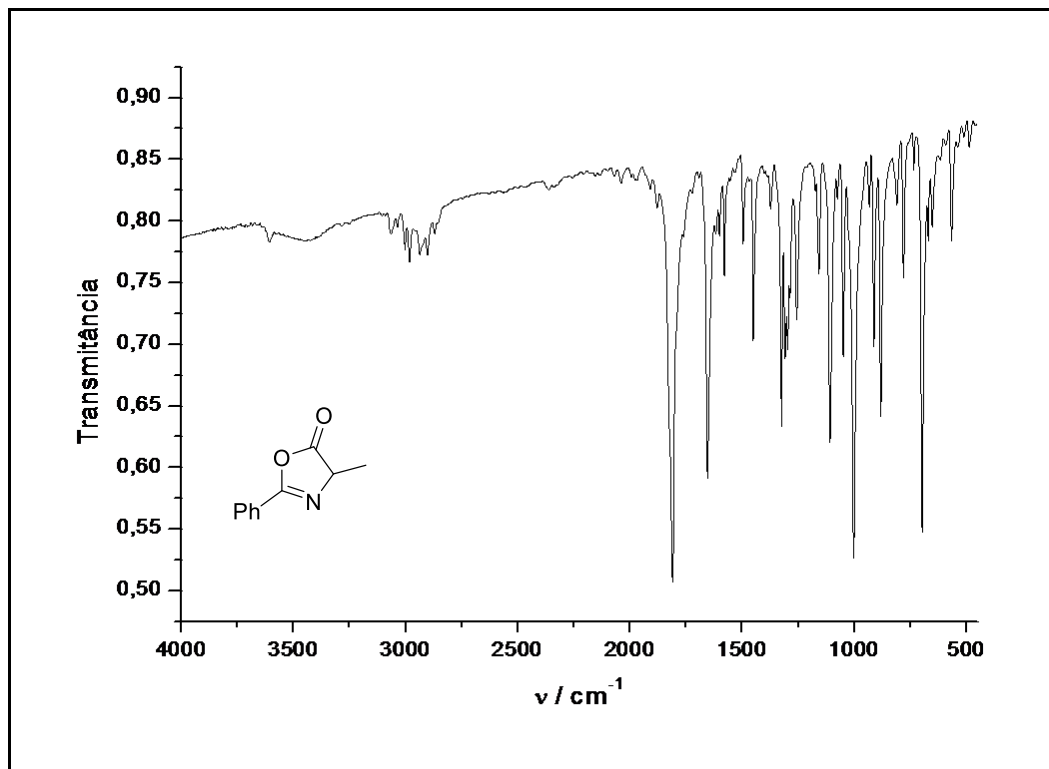


Figura 42: Espectro IV do composto **2b**.



APÊNDICE C - Seção de espectros de ^1H , ^{13}C , DEPT135, IV e massas de alta resolução dos dipeptídeos.

Figura 43: Espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (500 MHz, CD_3OD).

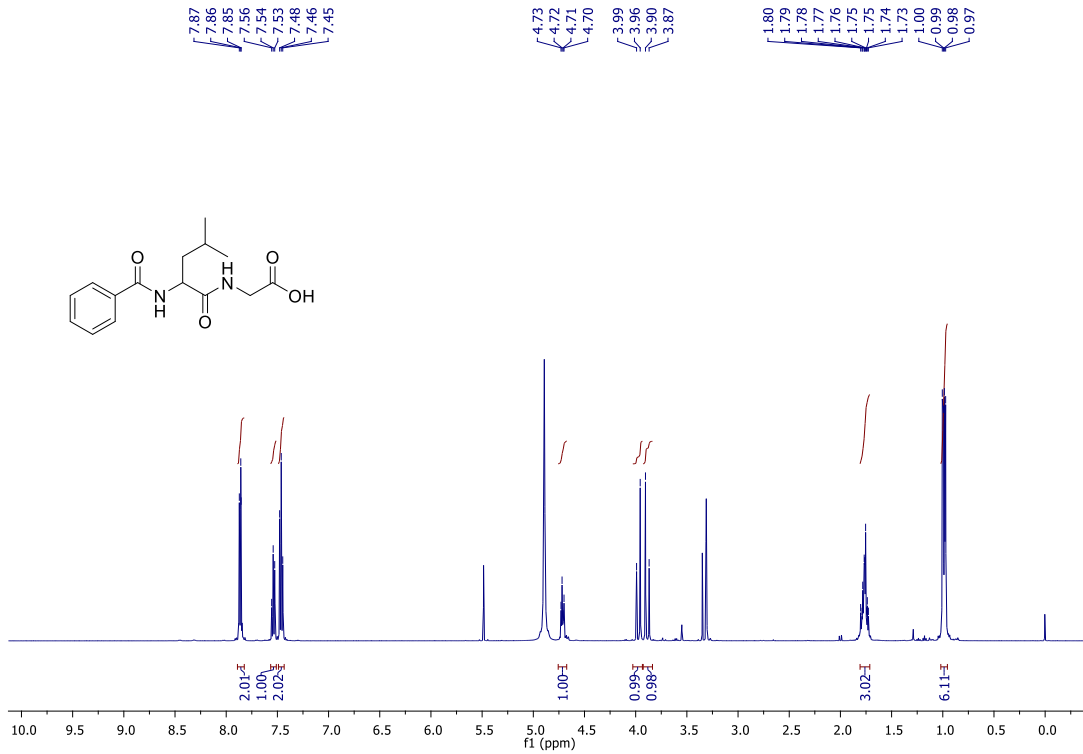


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** (125 MHz, CD_3OD).

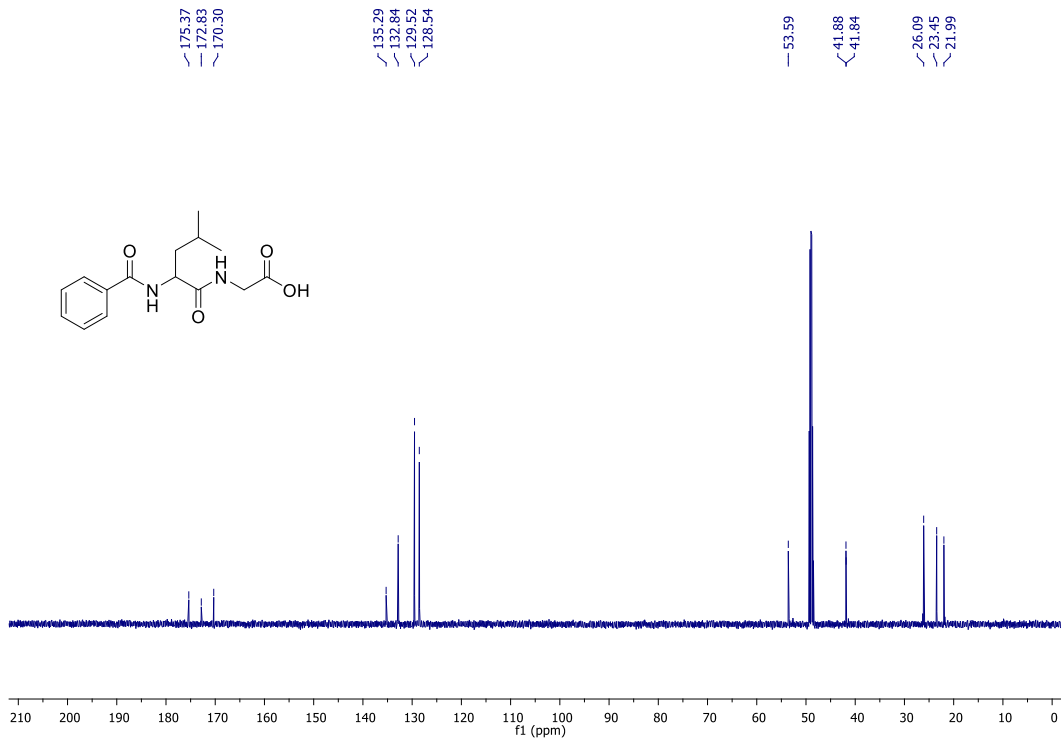


Figura 45: Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3a** (125 MHz, CD₃OD).

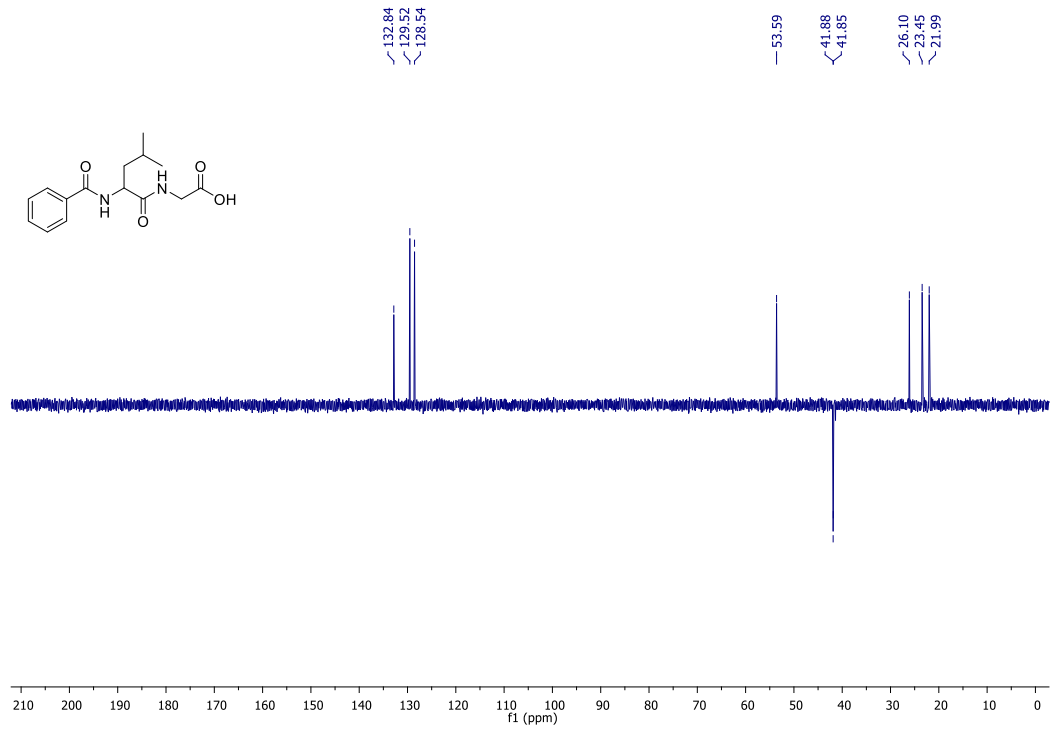


Figura 46: Espectro IV do composto **3a**.

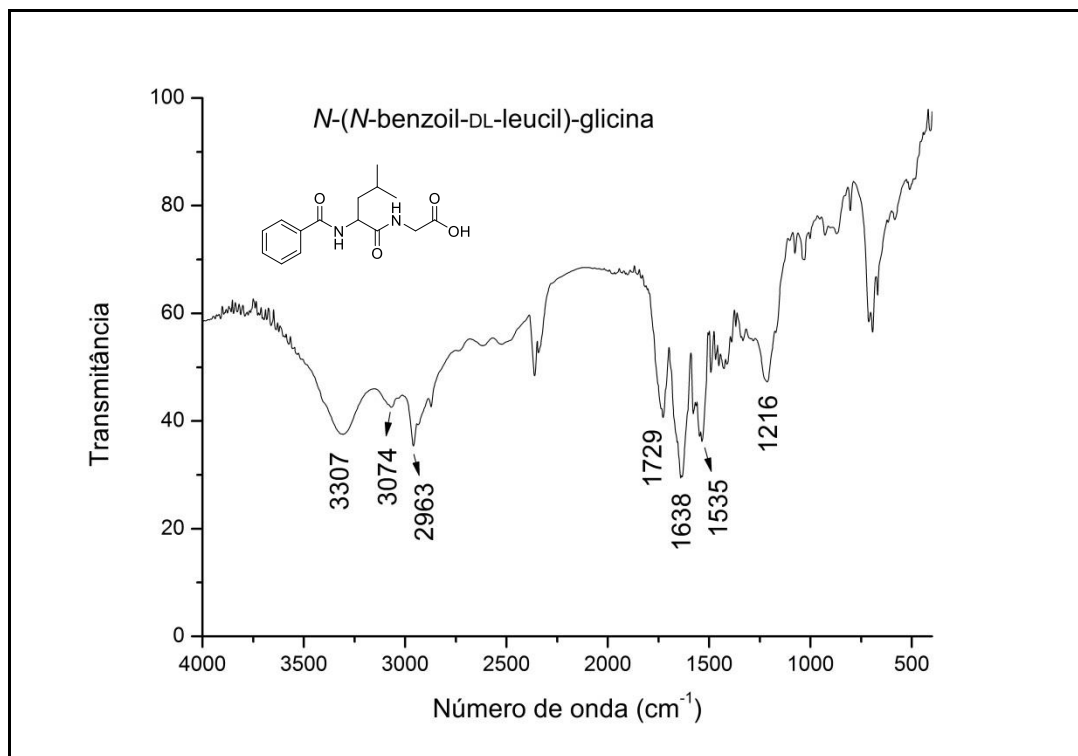


Figura 47: Espectro de massas de alta resolução do composto **3a**.

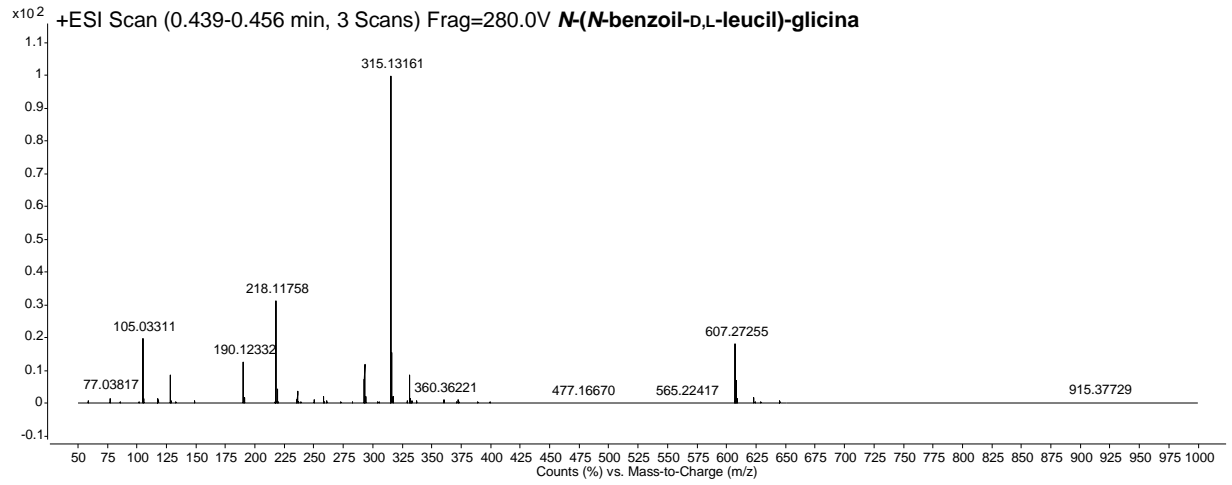


Figura 48: Espectro de RMN de ¹H do composto **3b** (500 MHz, CD₃OD).

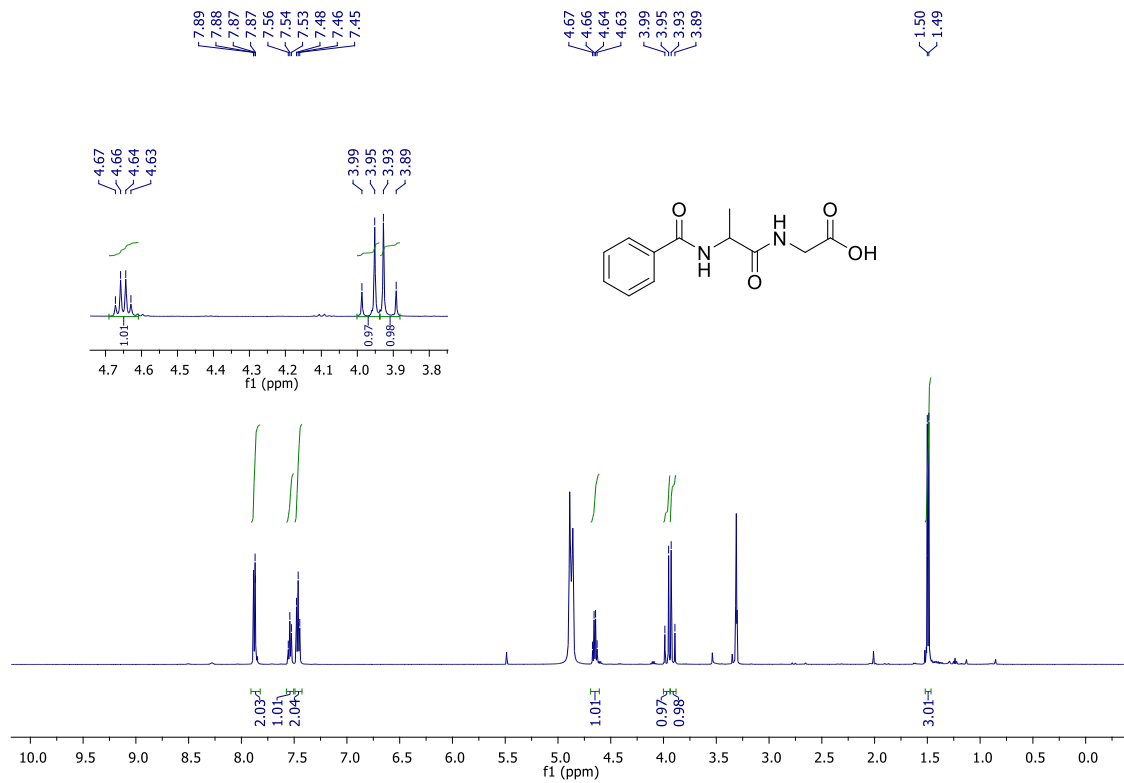


Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** (125 MHz, CD_3OD).

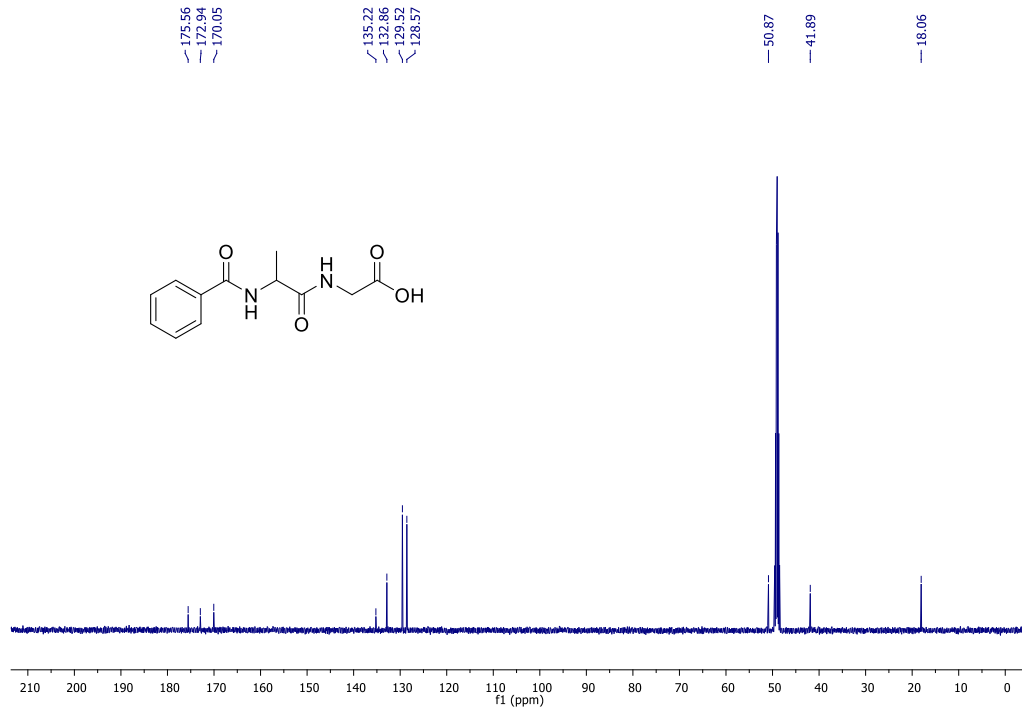


Figura 50: Espectro de RMN de DEPT135 do composto **3b** (125 MHz, CD_3OD).

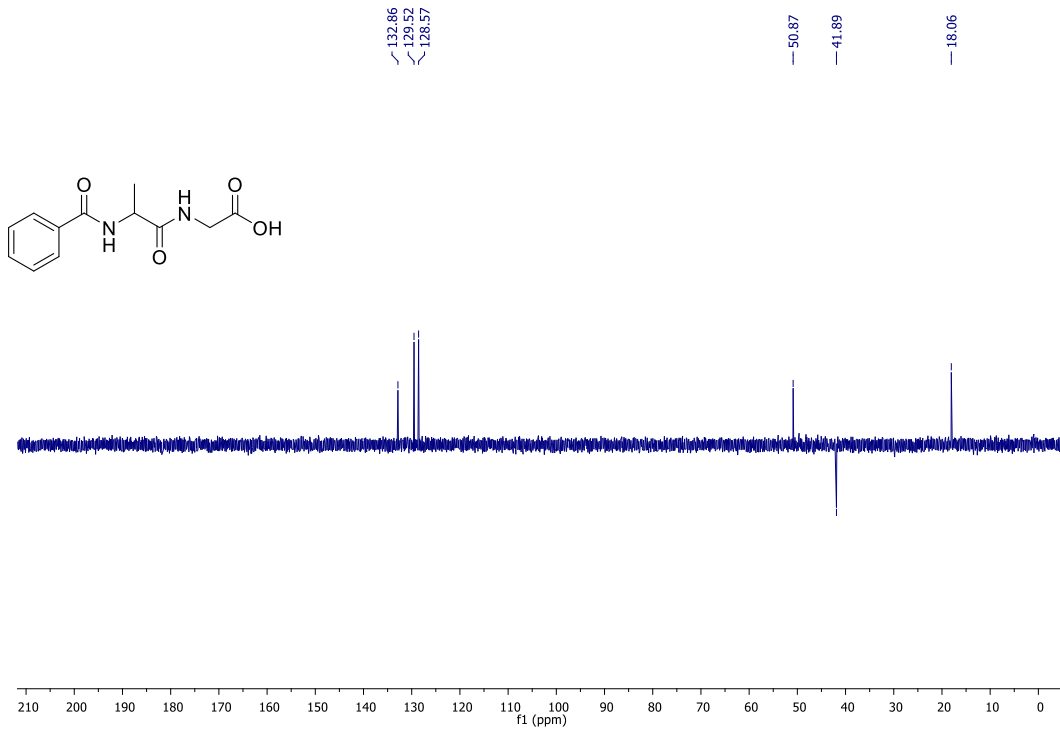


Figura 51: Espectro IV do composto **3b**.

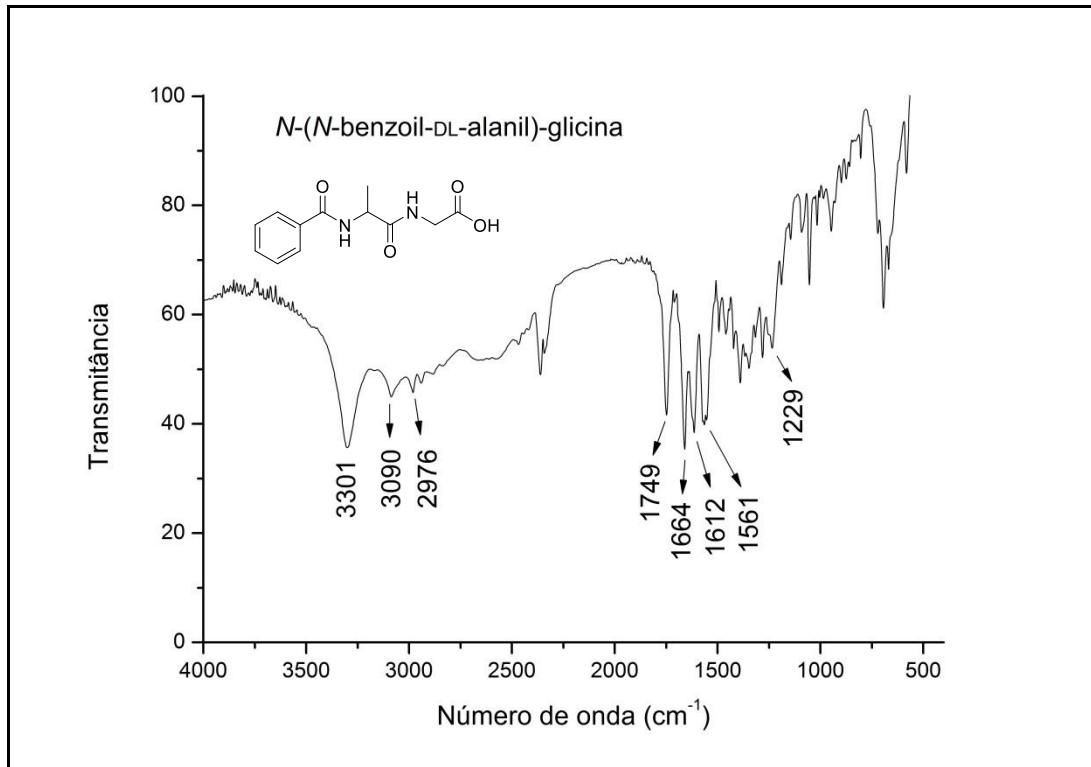
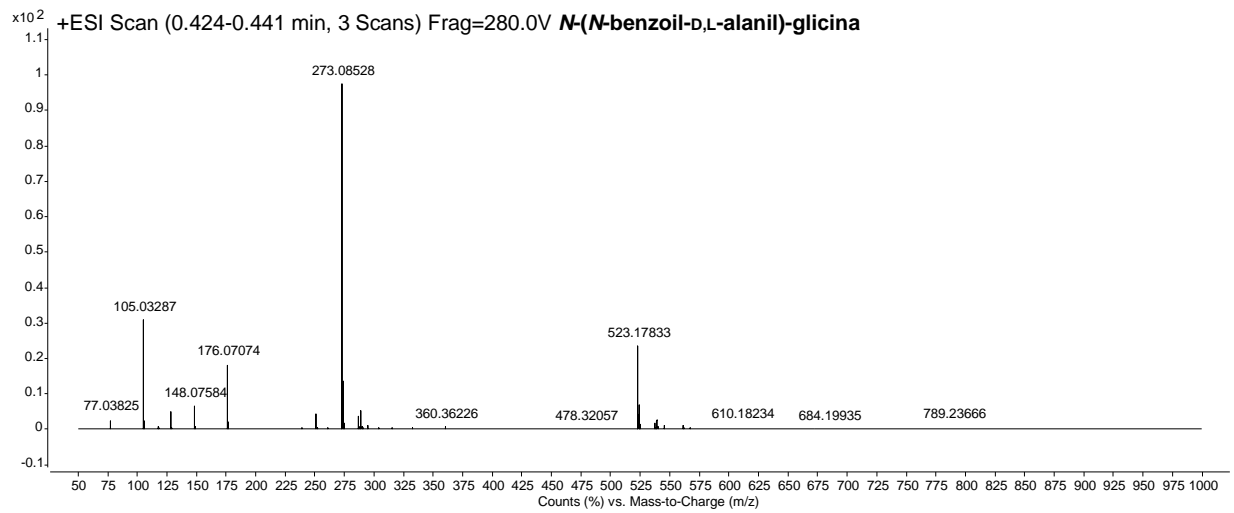


Figura 52: Espectro de massas de alta resolução do composto **3b**.



APÊNDICE D - Seção de espectros de ^1H , ^{13}C , DEPT135 e IV dos anéis azalactônicos derivados dos dipeptídeos.

Figura 53: Espectro de RMN de ^1H do composto **4a** (500 MHz, CDCl_3).

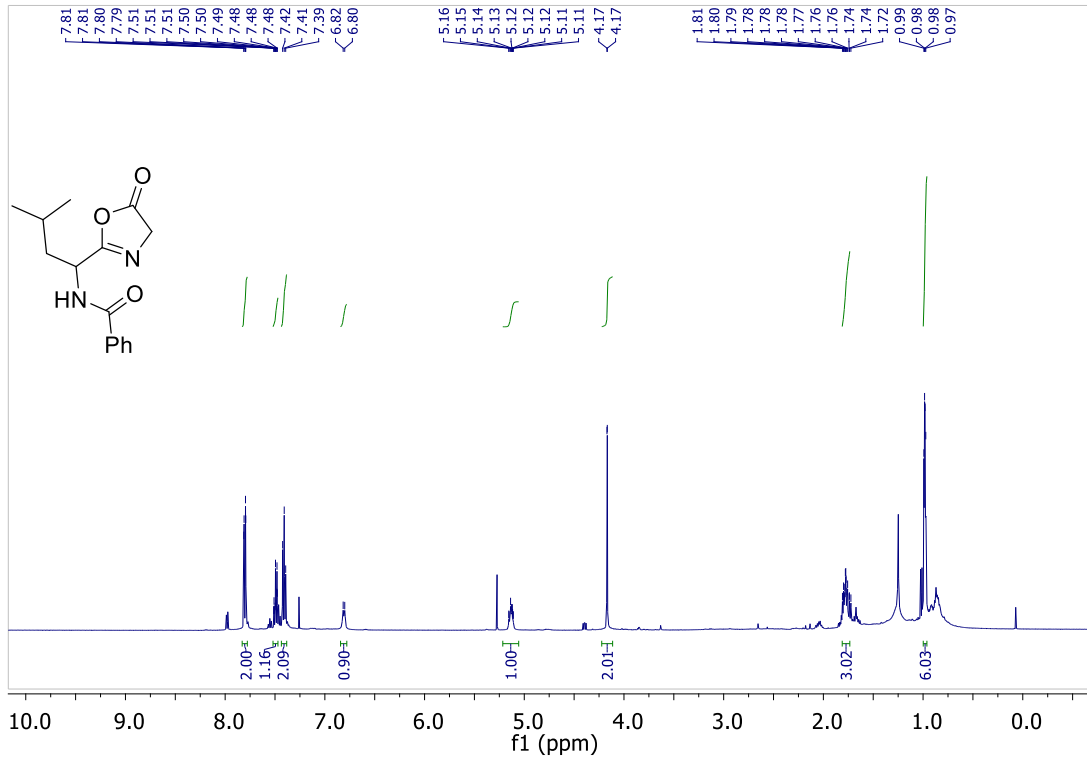


Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** (125 MHz, CDCl_3).

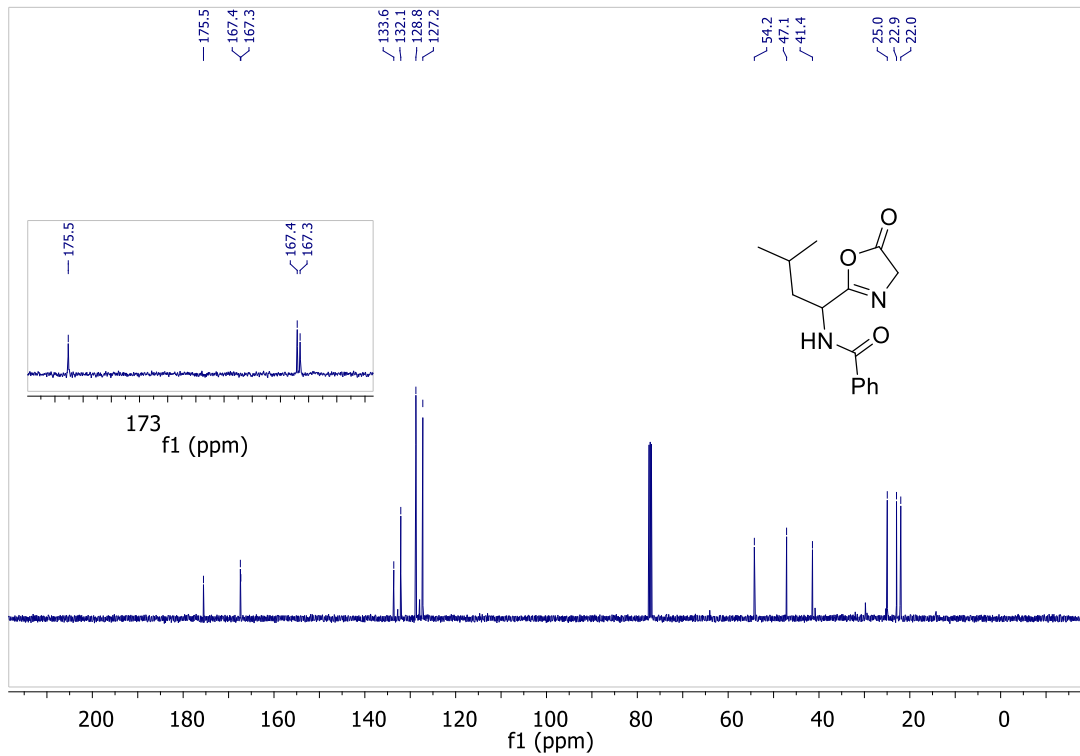


Figura 55: Espectro de RMN de ^1H do composto **4b** (500 MHz, CDCl_3).

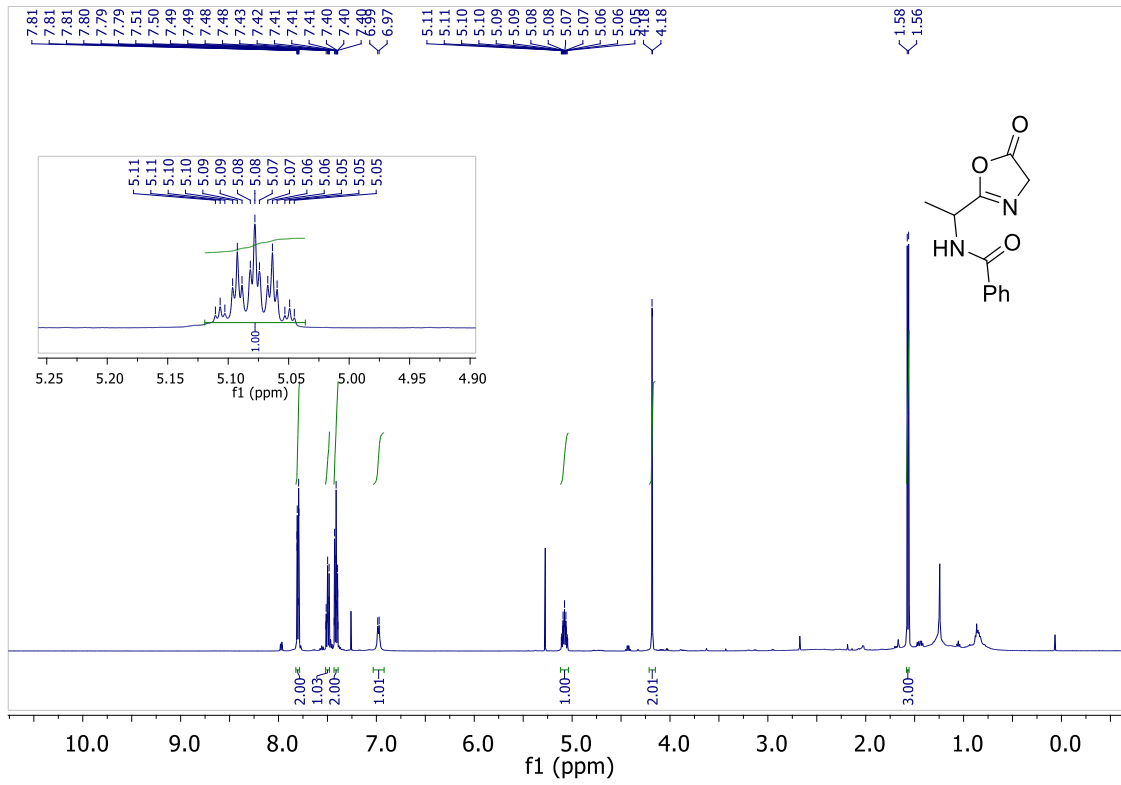


Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b** (125 MHz, CDCl_3).

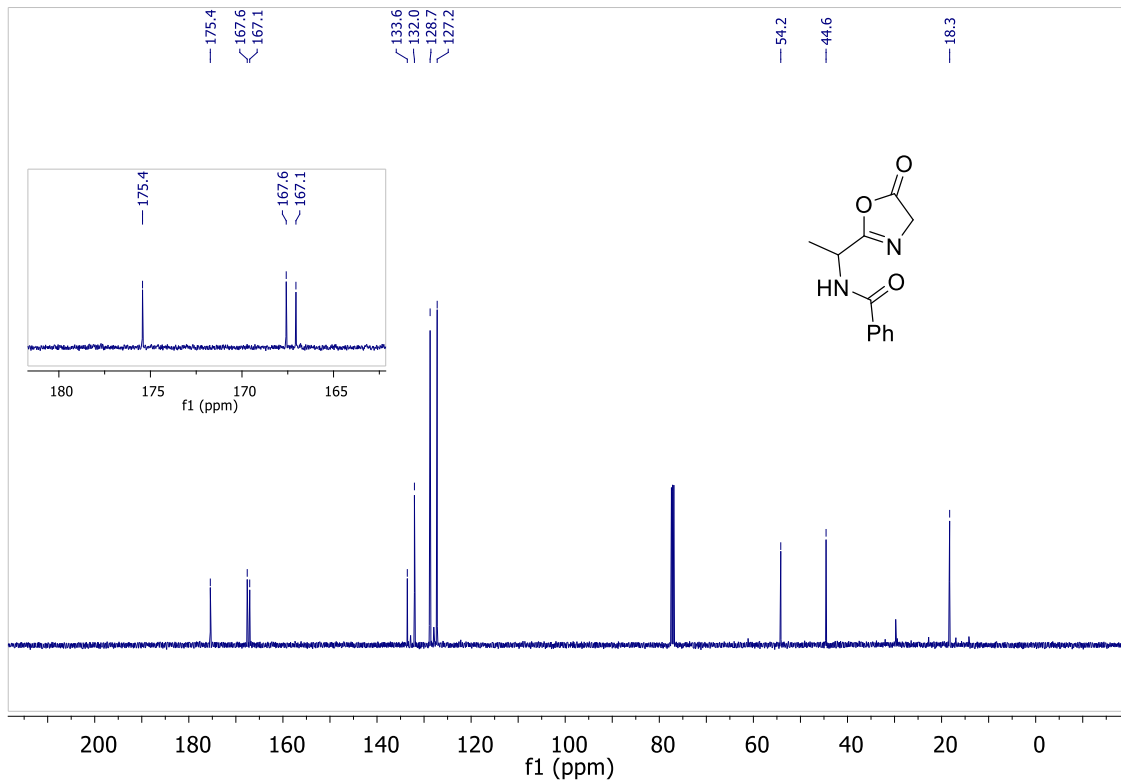


Figura 57: Espectro de COSY do composto **4b** (CDCl₃).

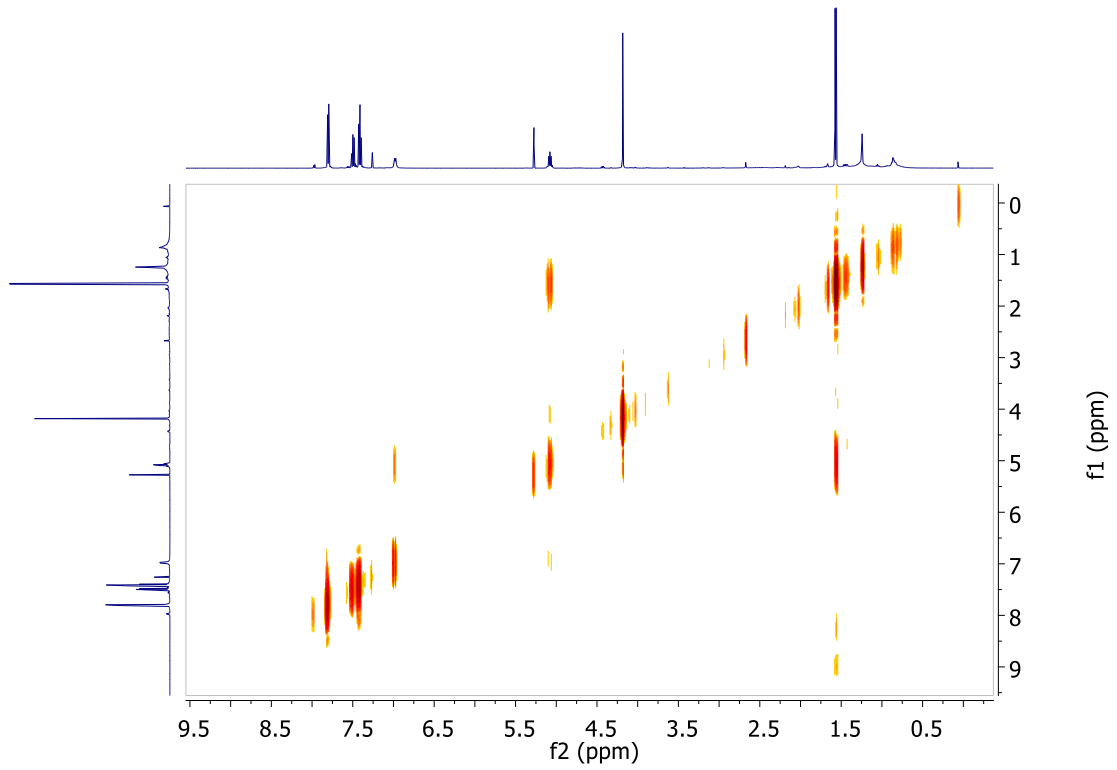
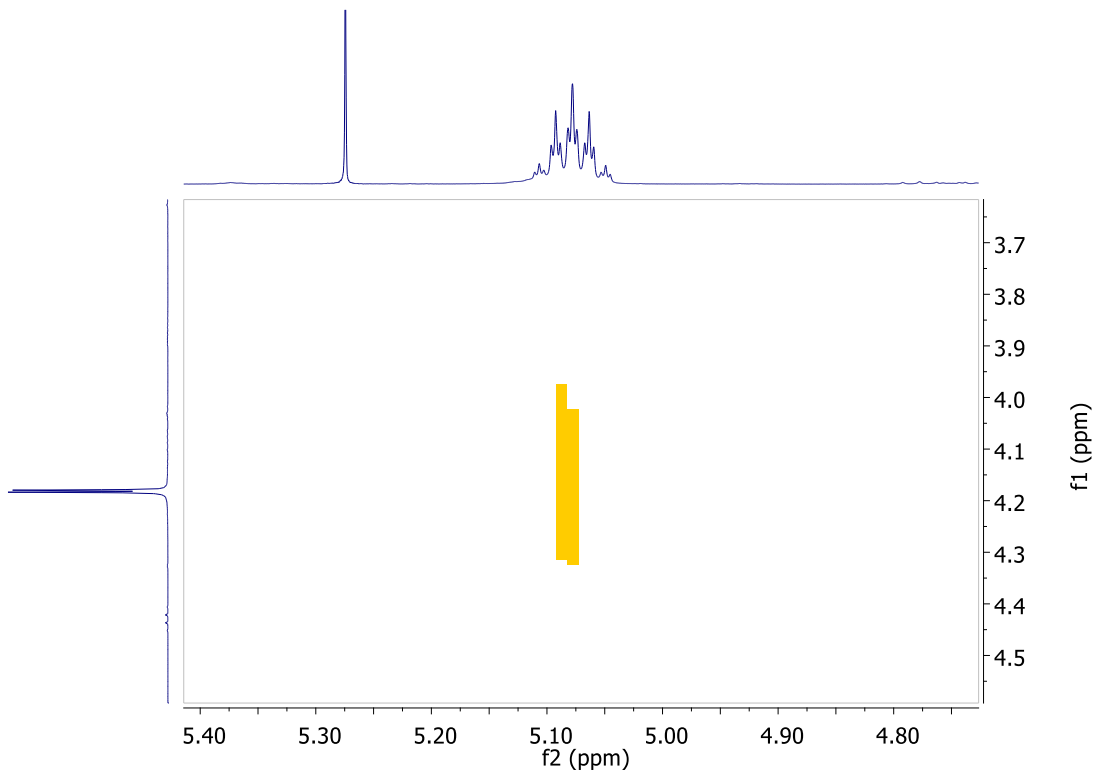


Figura 58: Expansão do espectro COSY do composto **4b** (CDCl₃).



APÊNDICE E - Seção de espectros de ^1H , ^{13}C , DEPT135, COSY, HMBC, IV e massas de alta resolução dos peptídeos funcionalizados.

Figura 59: Espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (500 MHz, CDCl_3).

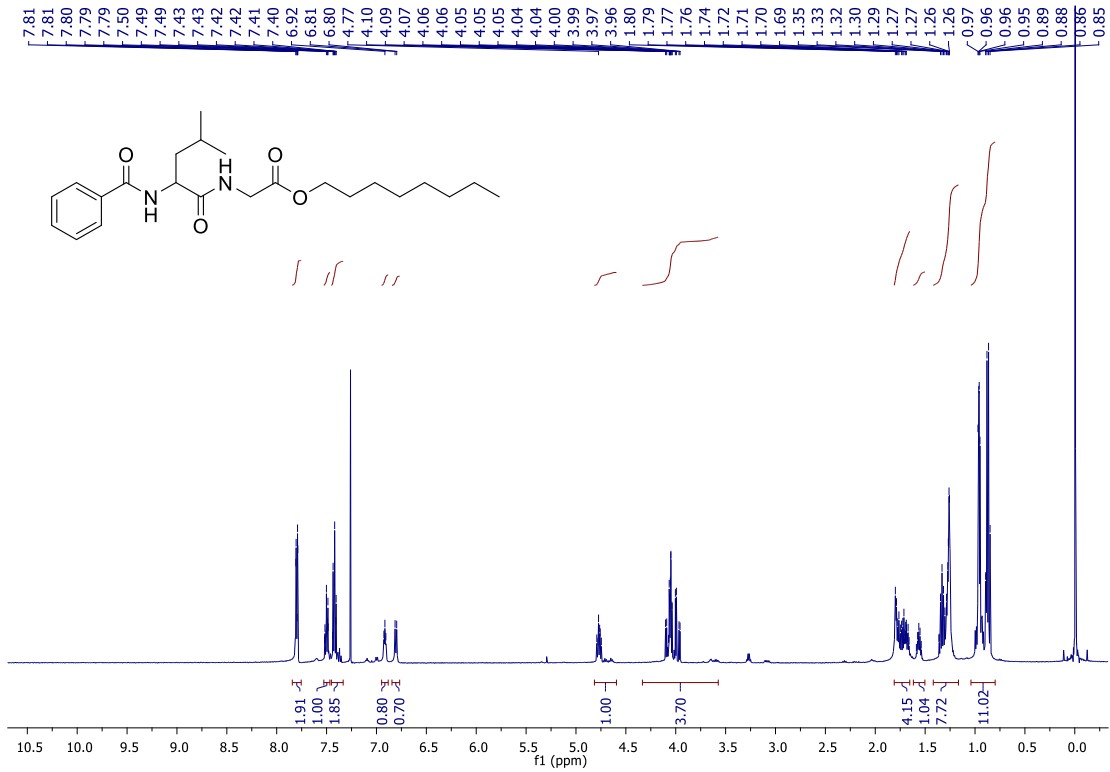


Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a** (125 MHz, CDCl_3).

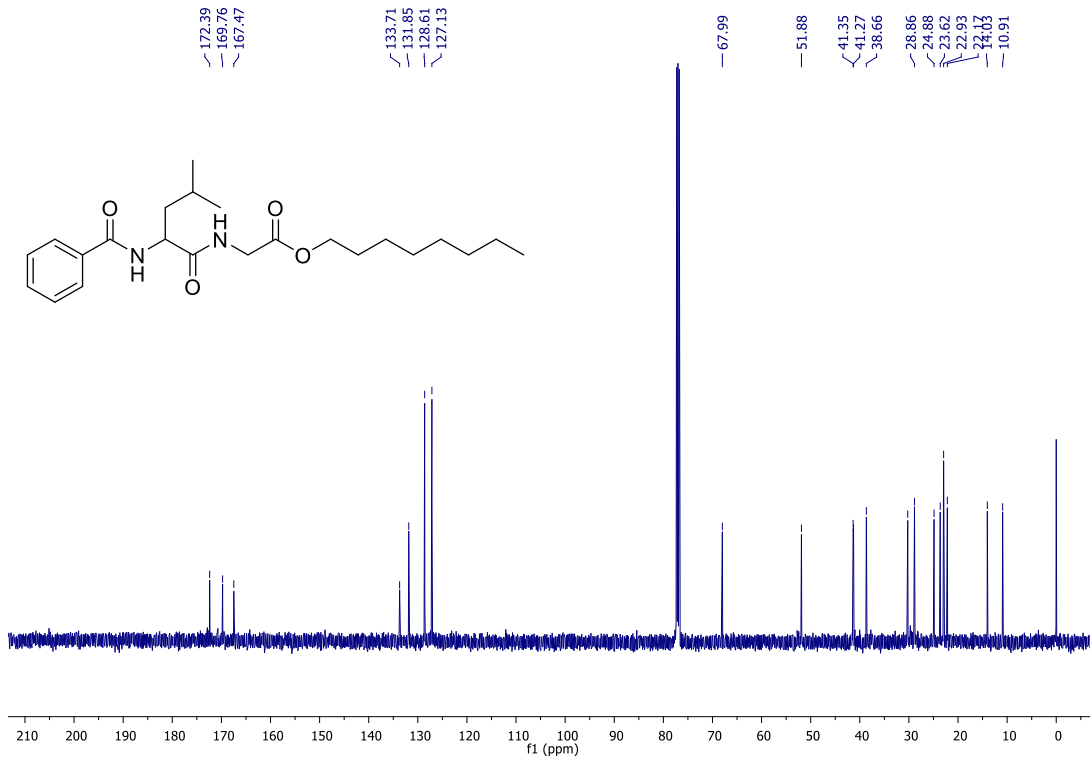


Figura 61: Espectro IV do composto **5a**.

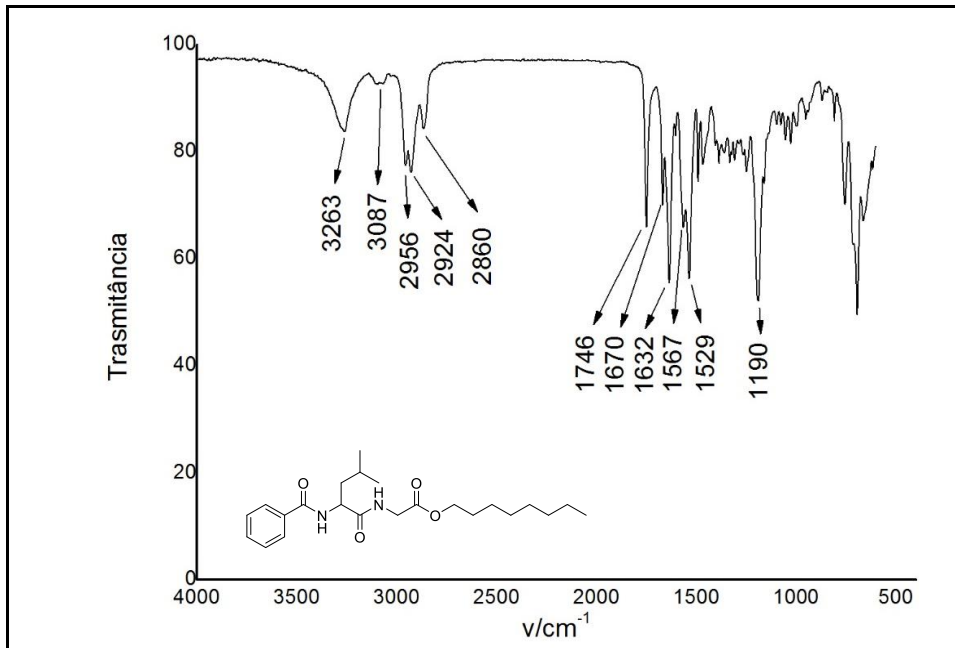


Figura 62: Espectro de massas de alta resolução do composto **5a**.

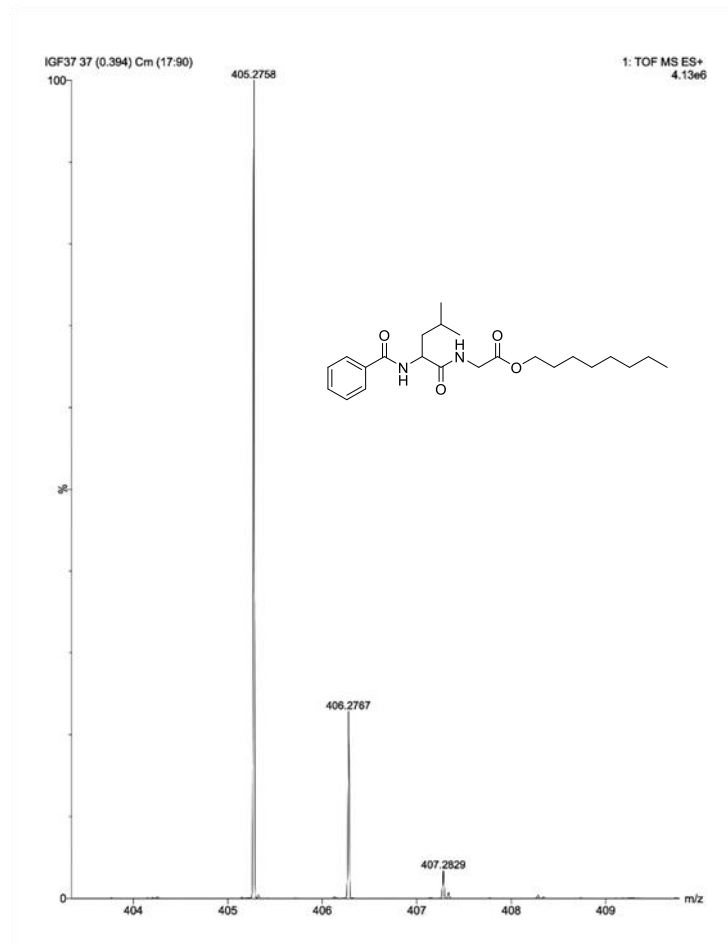


Figura 63: Espectro de RMN de ^1H do composto **5b** (500 MHz, CDCl_3).

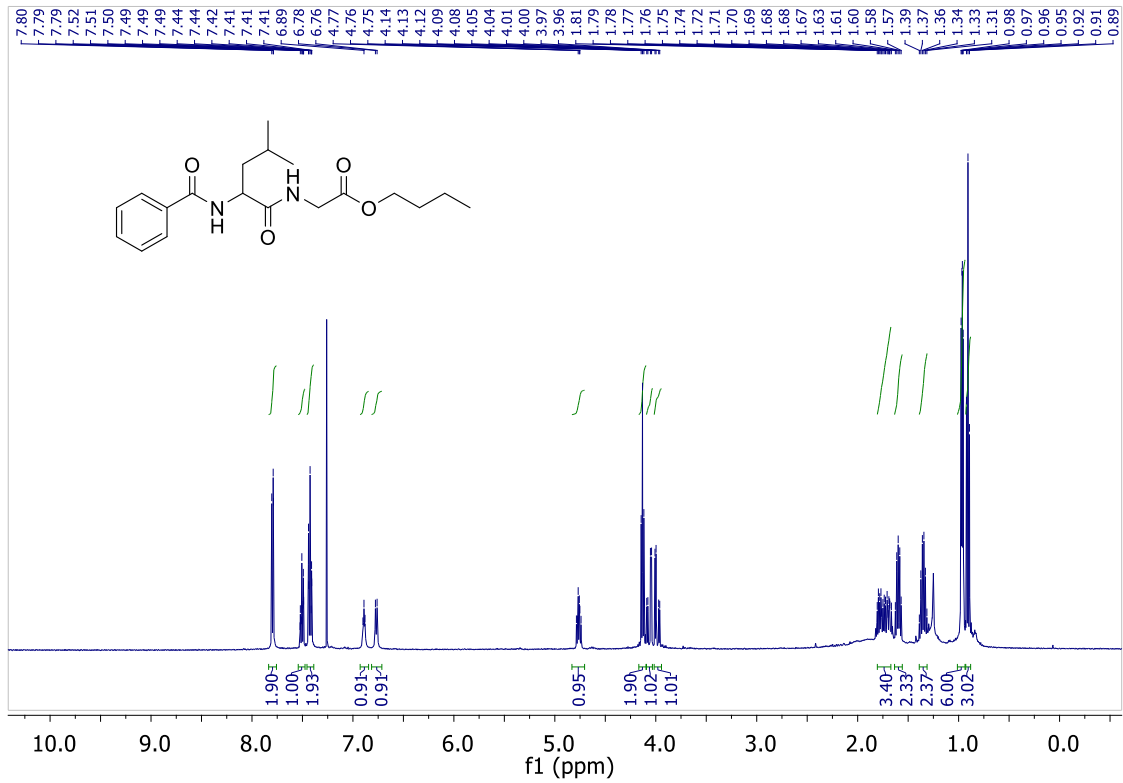


Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5b** (125 MHz, CDCl_3).

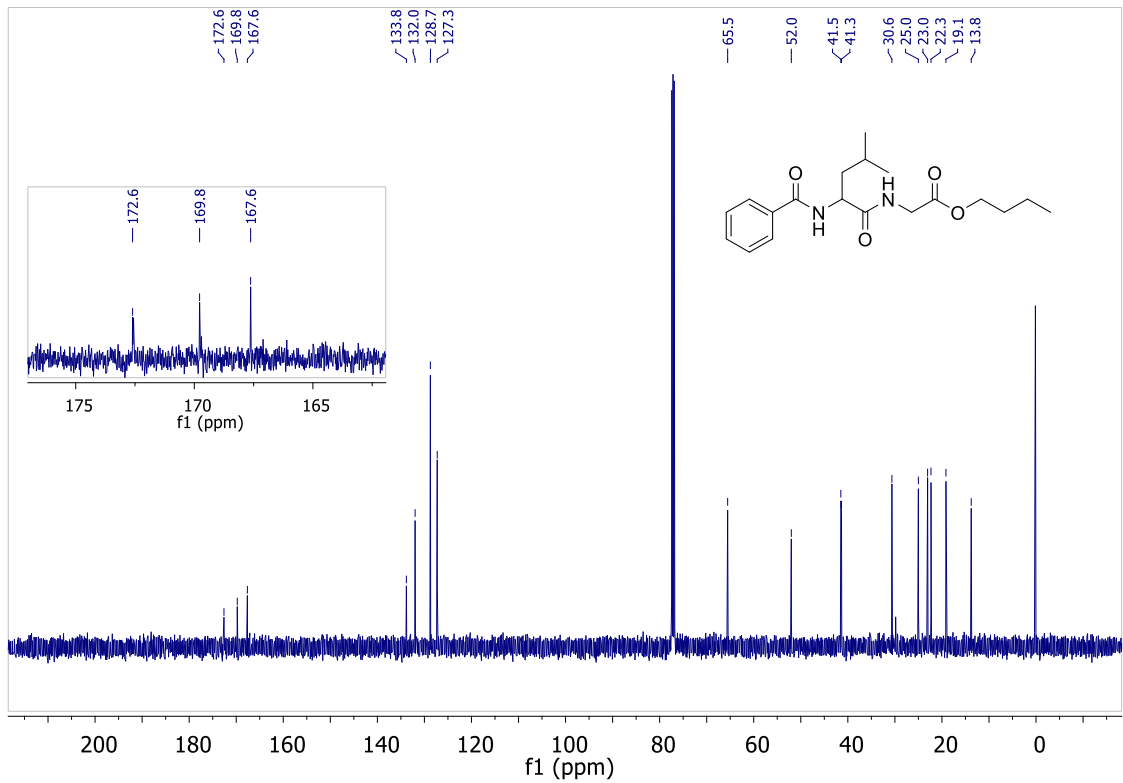


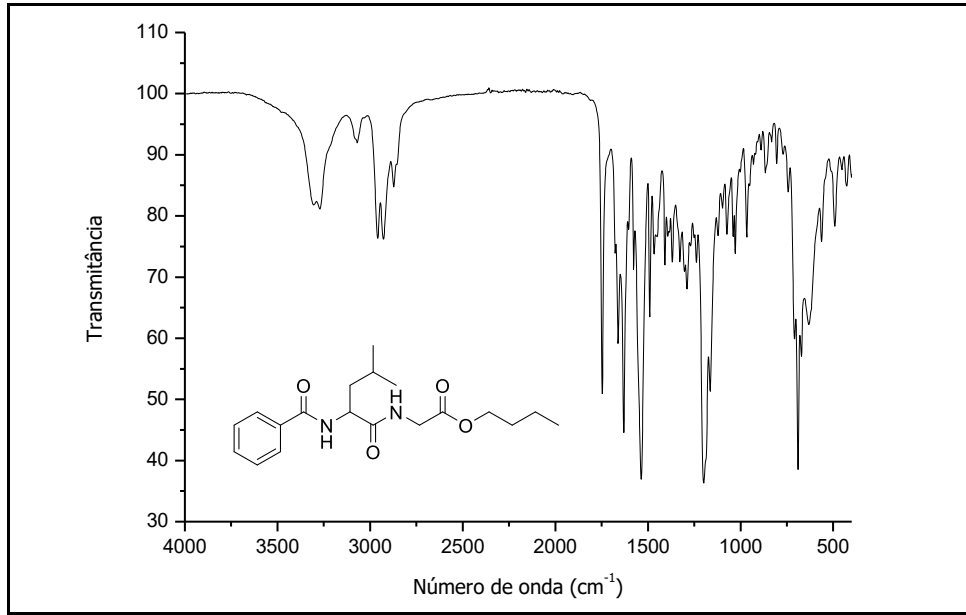
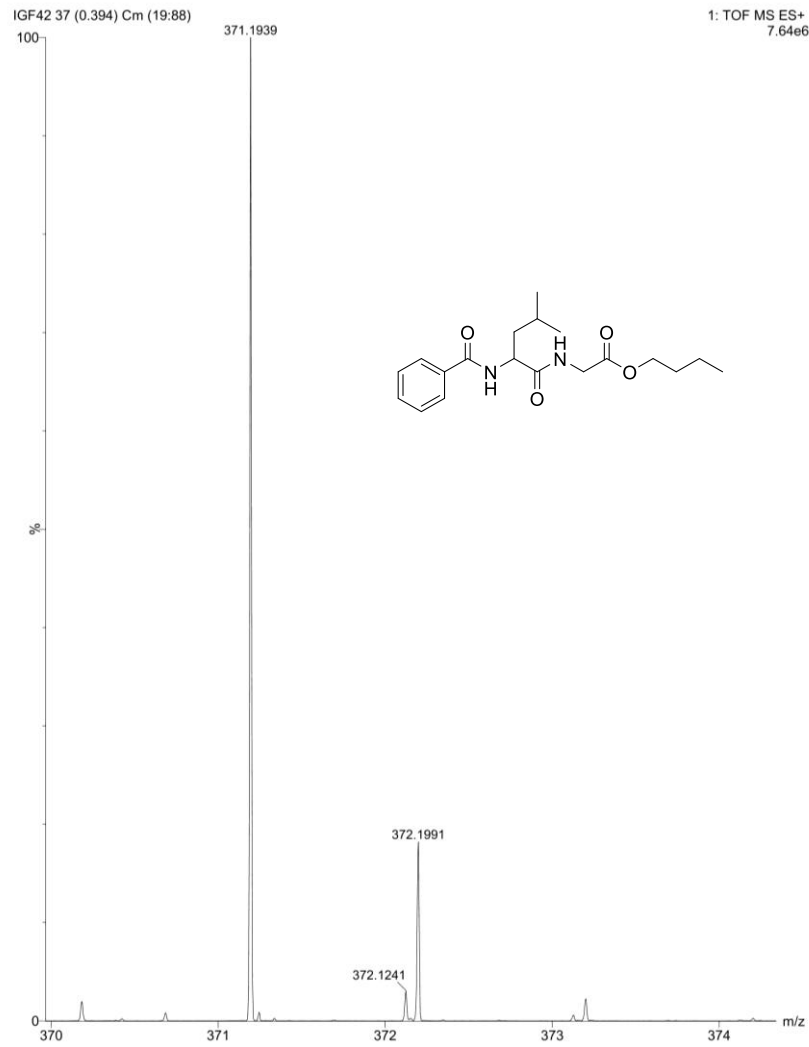
Figura 65: Espectro no IV do composto **5b**.**Figura 66:** Espectro de massas de alta resolução do composto **5b**.

Figura 67: Espectro de RMN de ^1H do composto **5c** (500 MHz, CDCl_3).

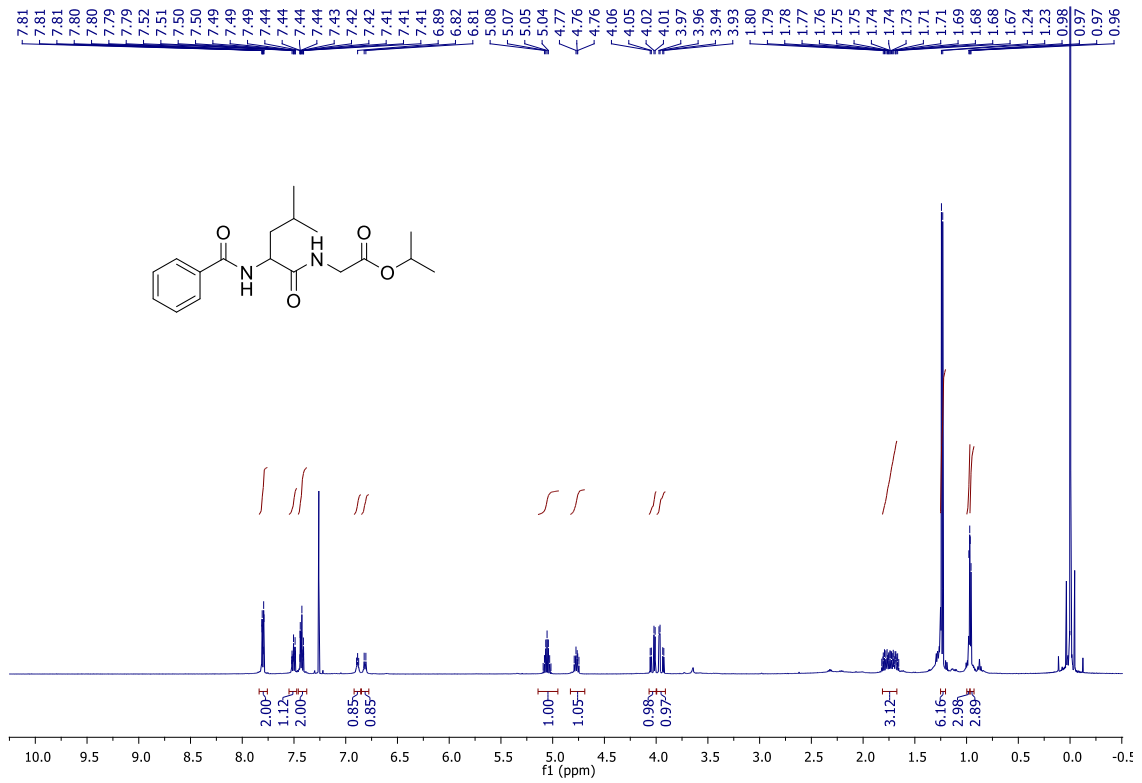


Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5c** (125 MHz, CDCl_3).

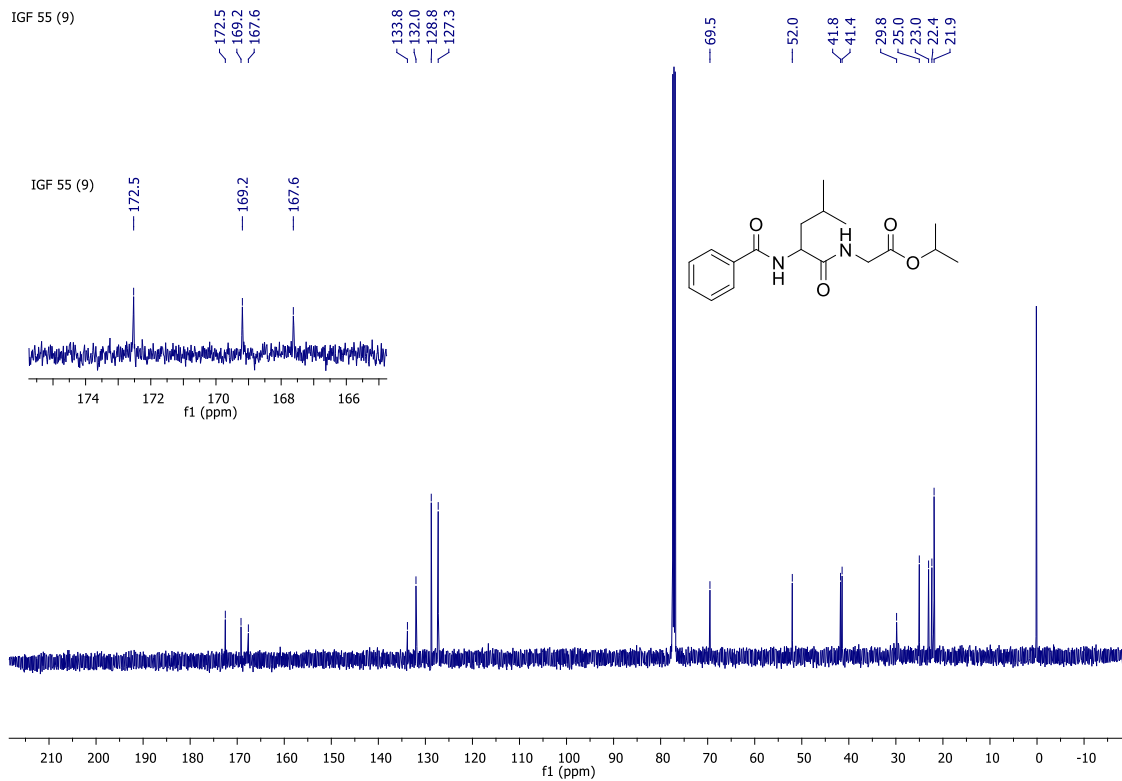


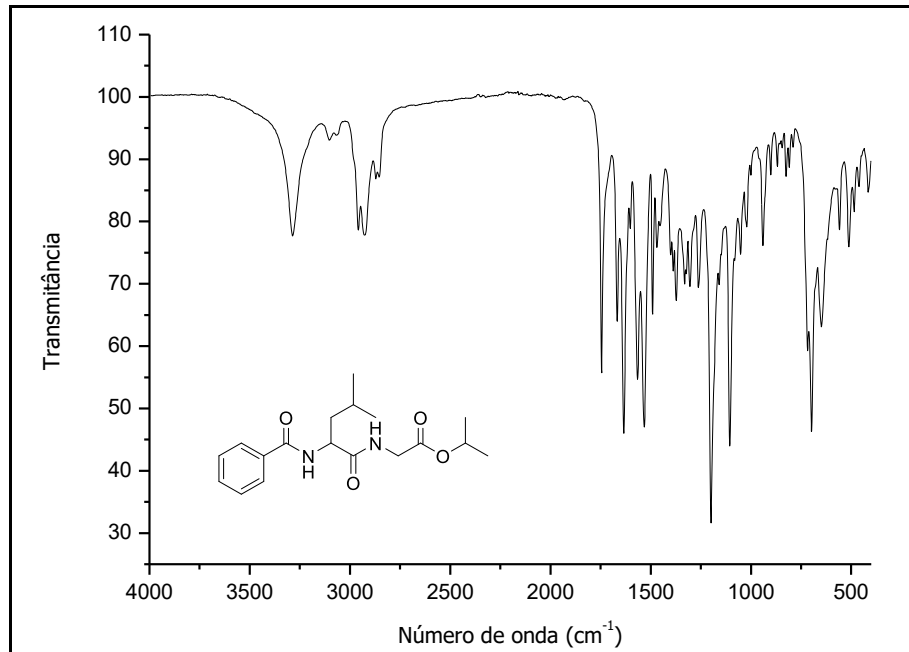
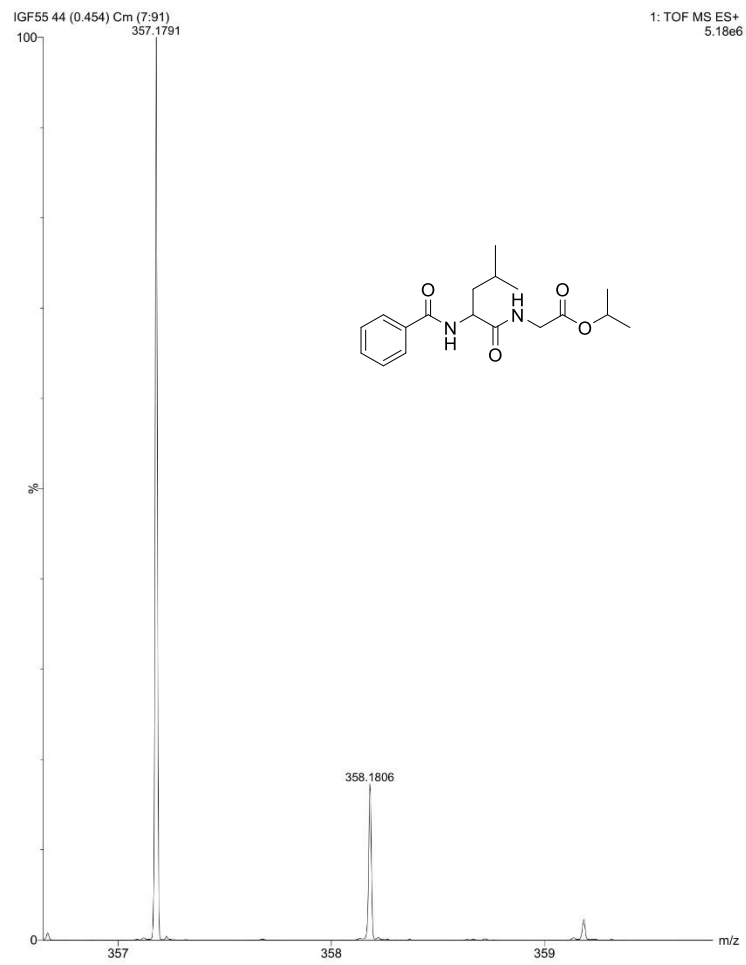
Figura 69: Espectro no IV do composto **5c**.**Figura 70:** Espectro de massas de alta resolução do composto **5c**.

Figura 71: Espectro de RMN de ^1H do composto **5d** (500 MHz, CDCl_3).

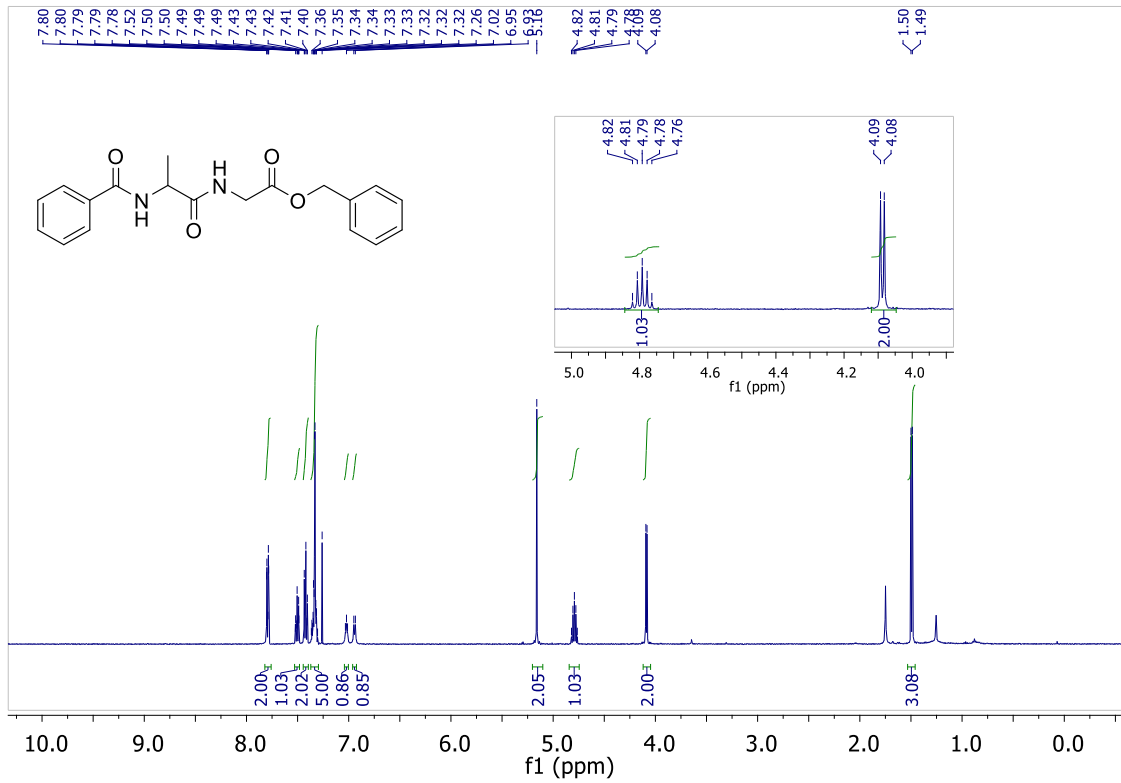


Figura 72: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5d** (125 MHz, CDCl_3).

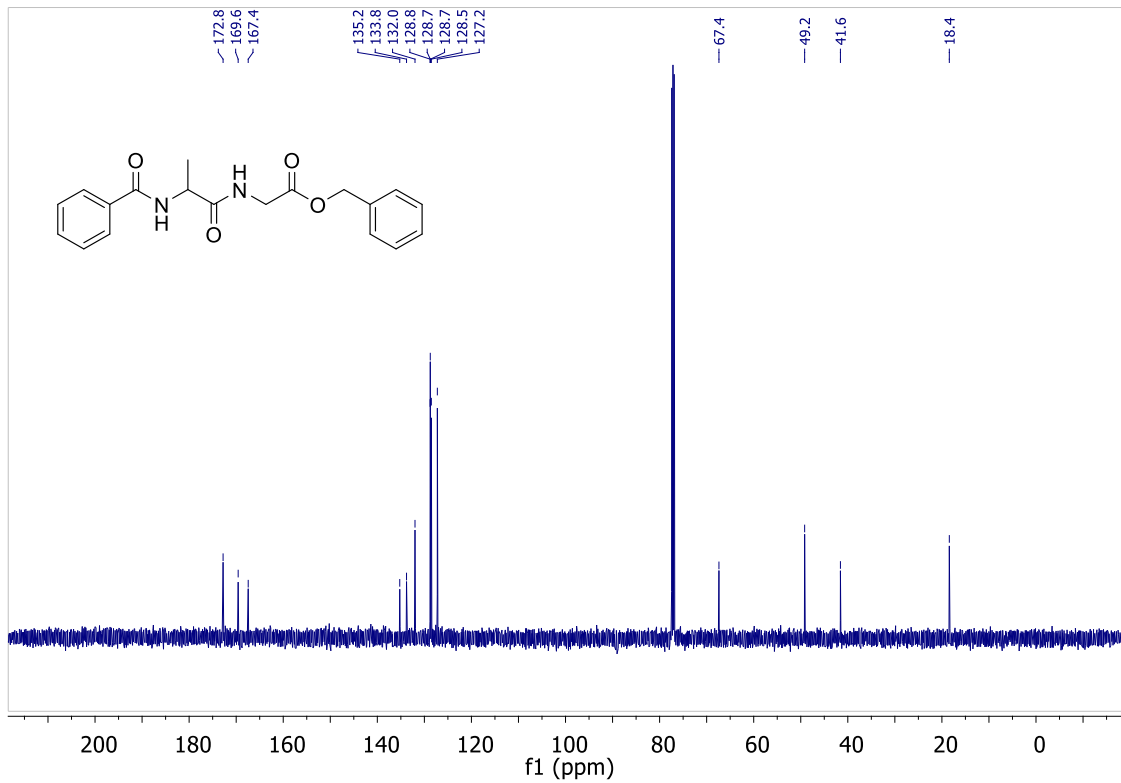


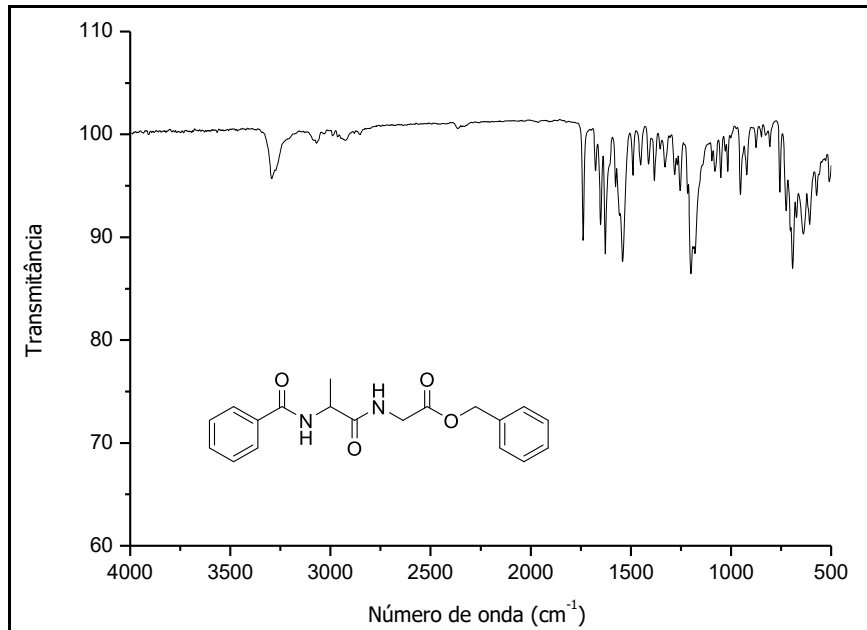
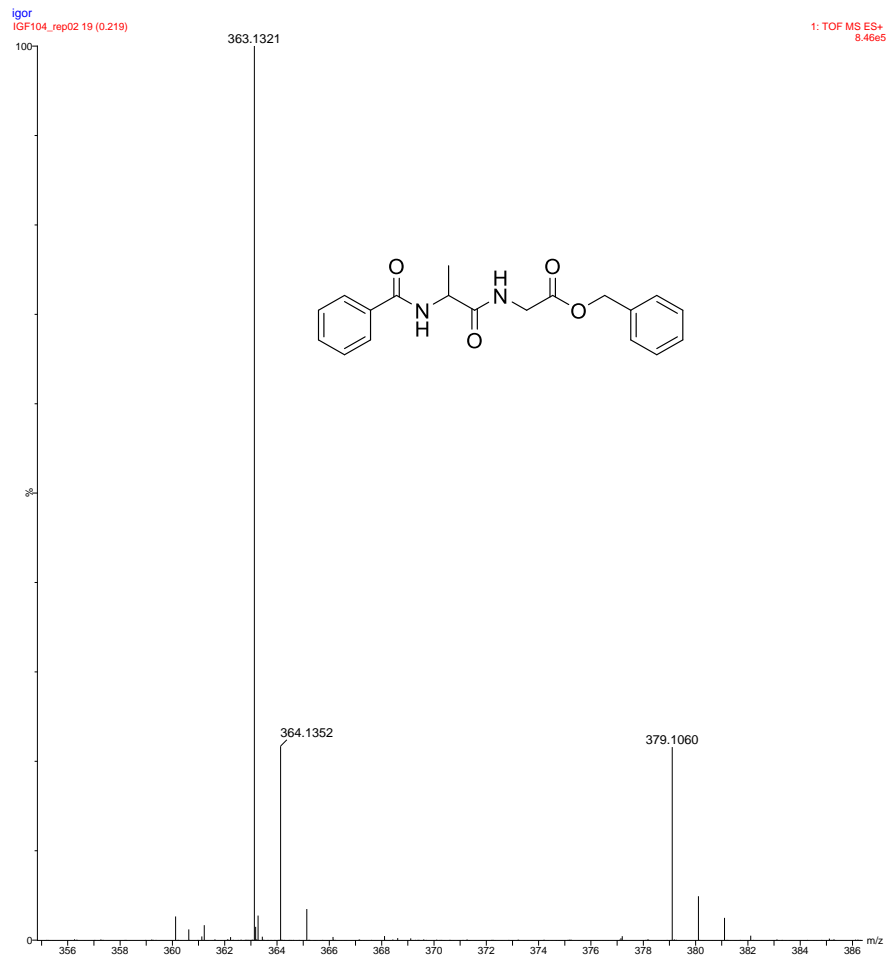
Figura 73: Espectro no IV do composto **5d**.**Figura 74:** Espectro de massas de alta resolução do composto **5d**.

Figura 75: Espectro de HMBC do composto **5d**.

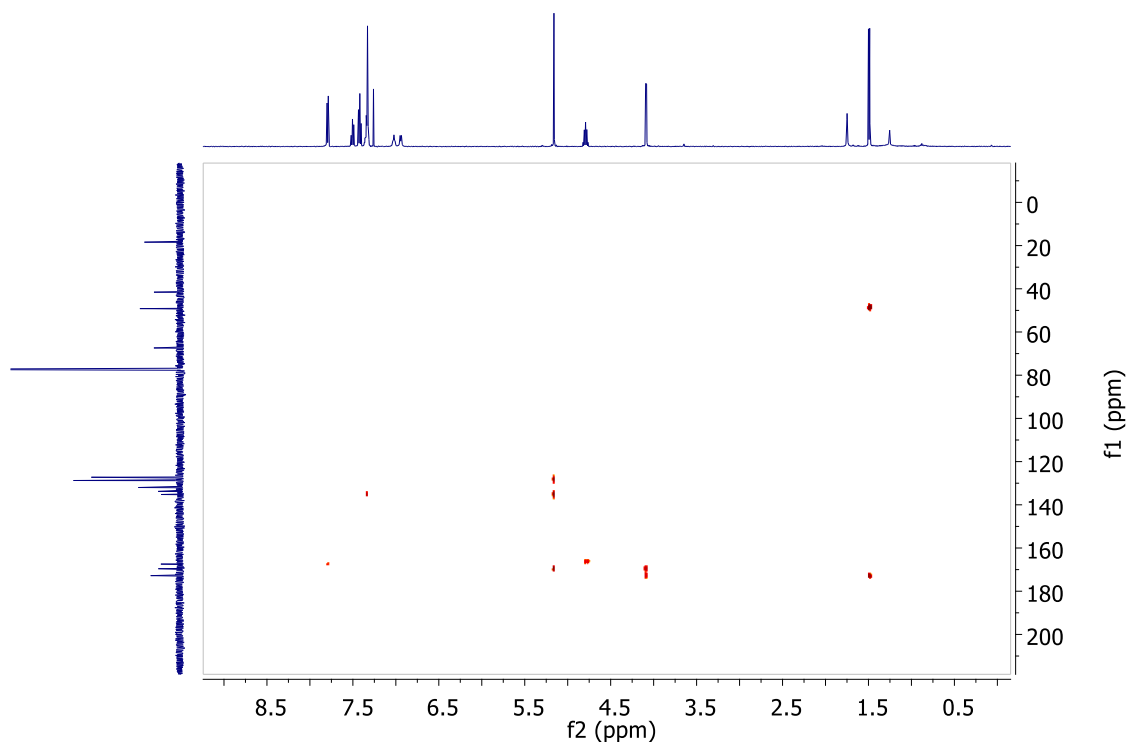


Figura 76: Espectro de RMN de ^1H do composto **5e** (500 MHz, CDCl_3).

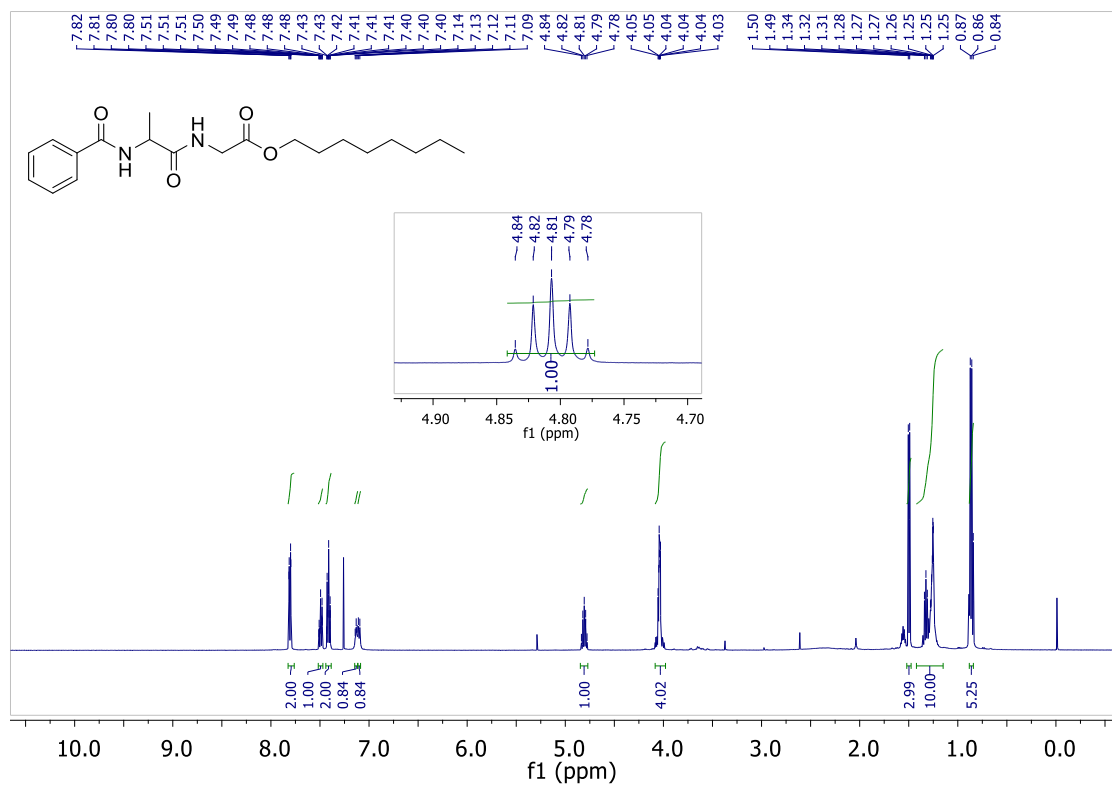


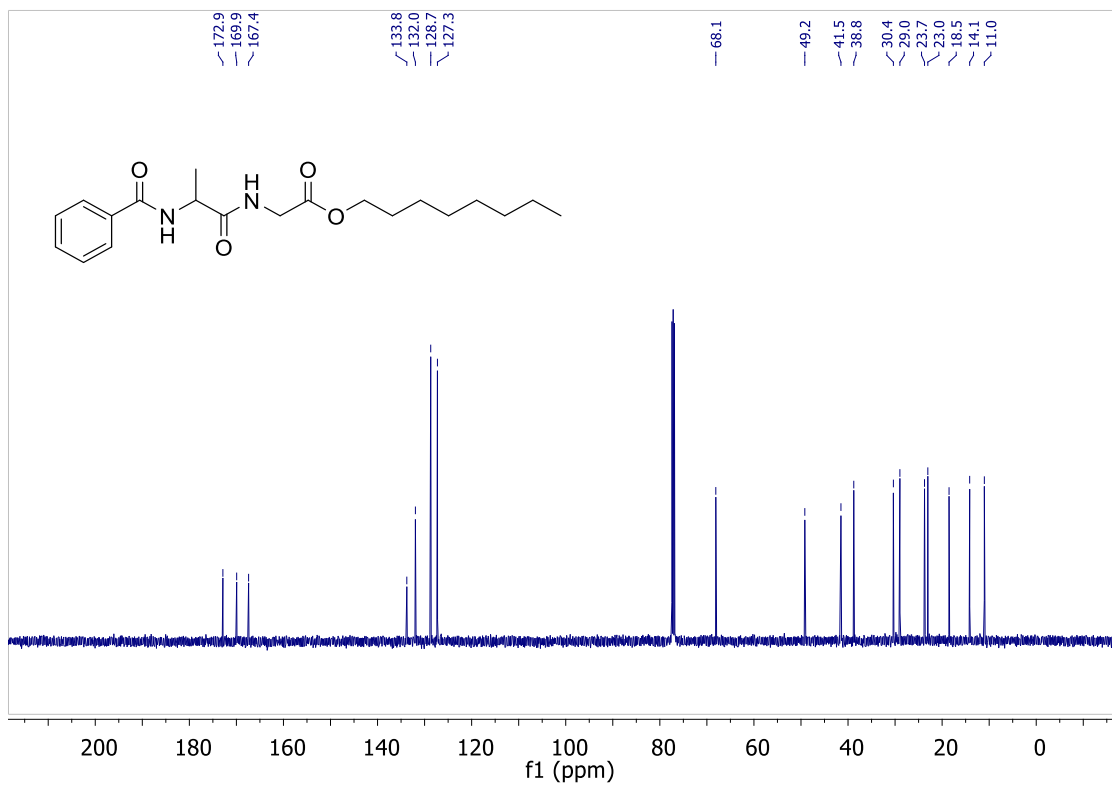
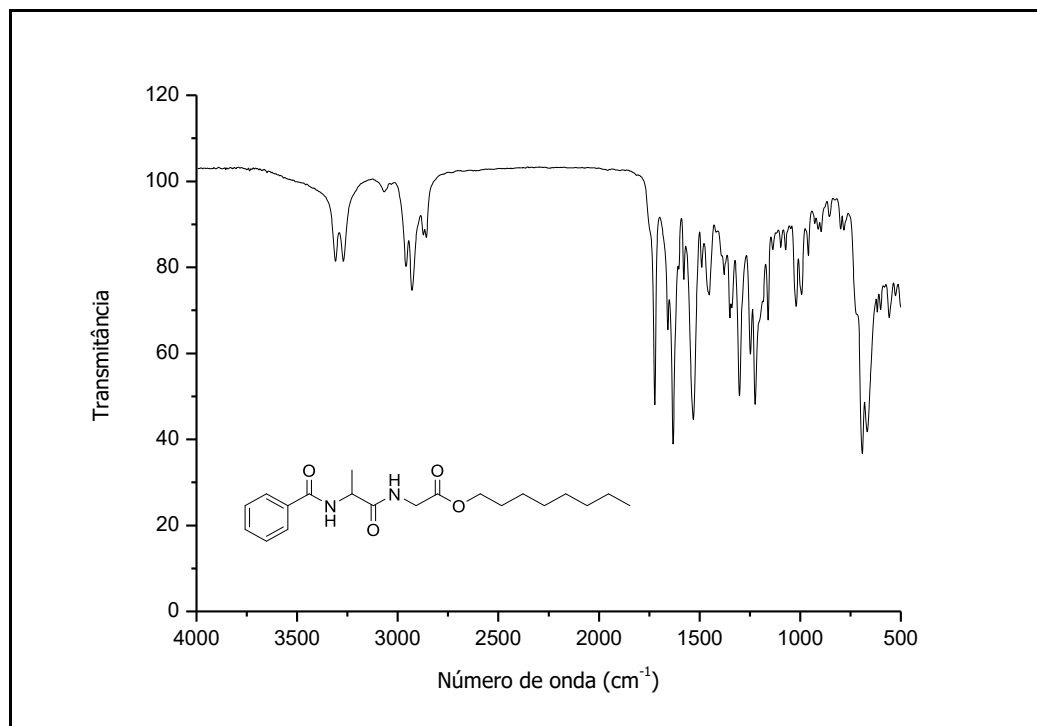
Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5e** (125 MHz, CDCl_3).**Figura 78:** Espectro no IV do composto **5e**.

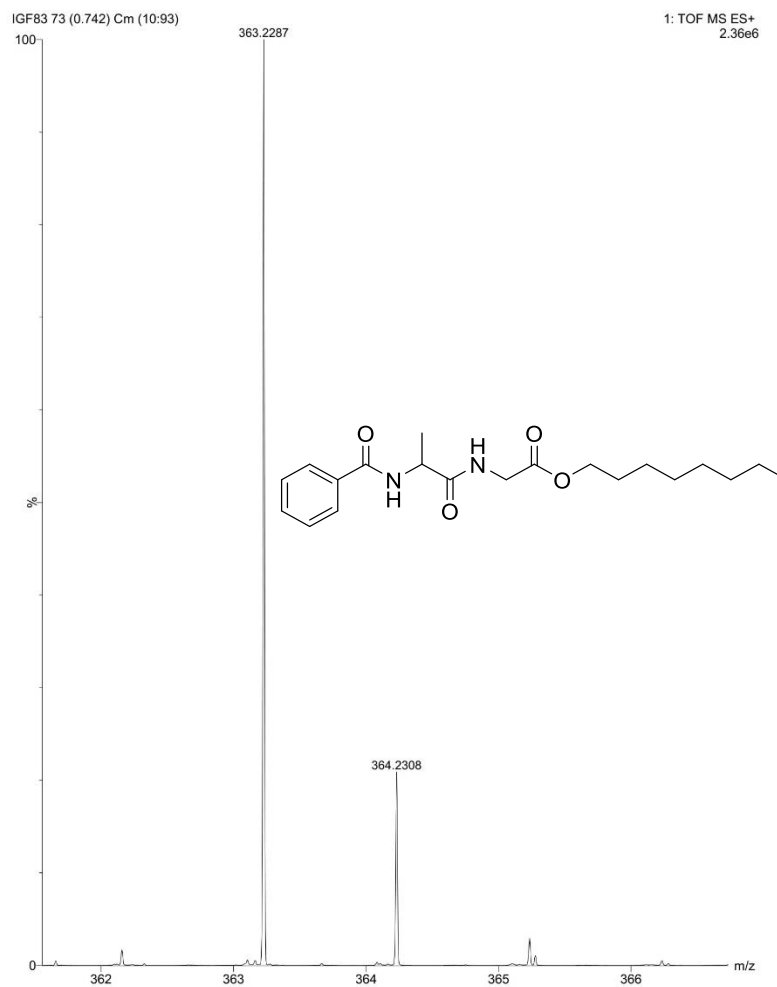
Figura 79: Espectro de massas de alta resolução do composto **5e**.

Figura 80: Espectro de RMN de ^1H do composto **5f** (500 MHz, CDCl_3).

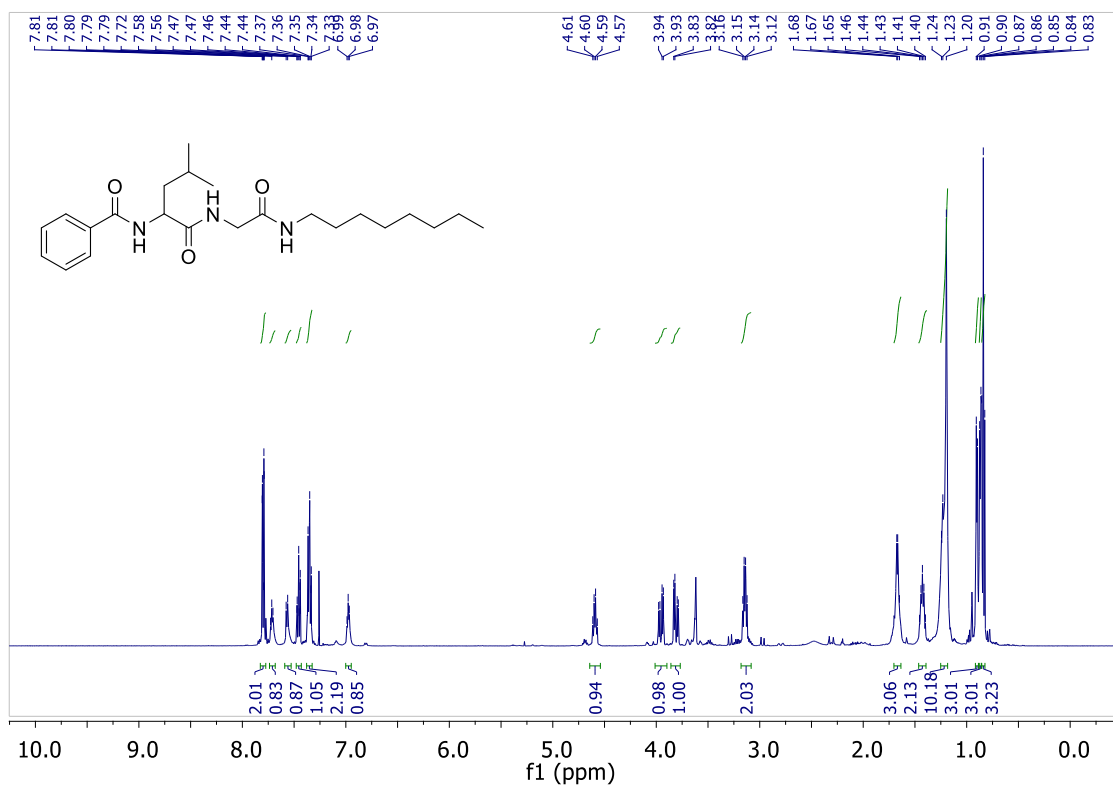


Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5f** (125 MHz, CDCl_3).

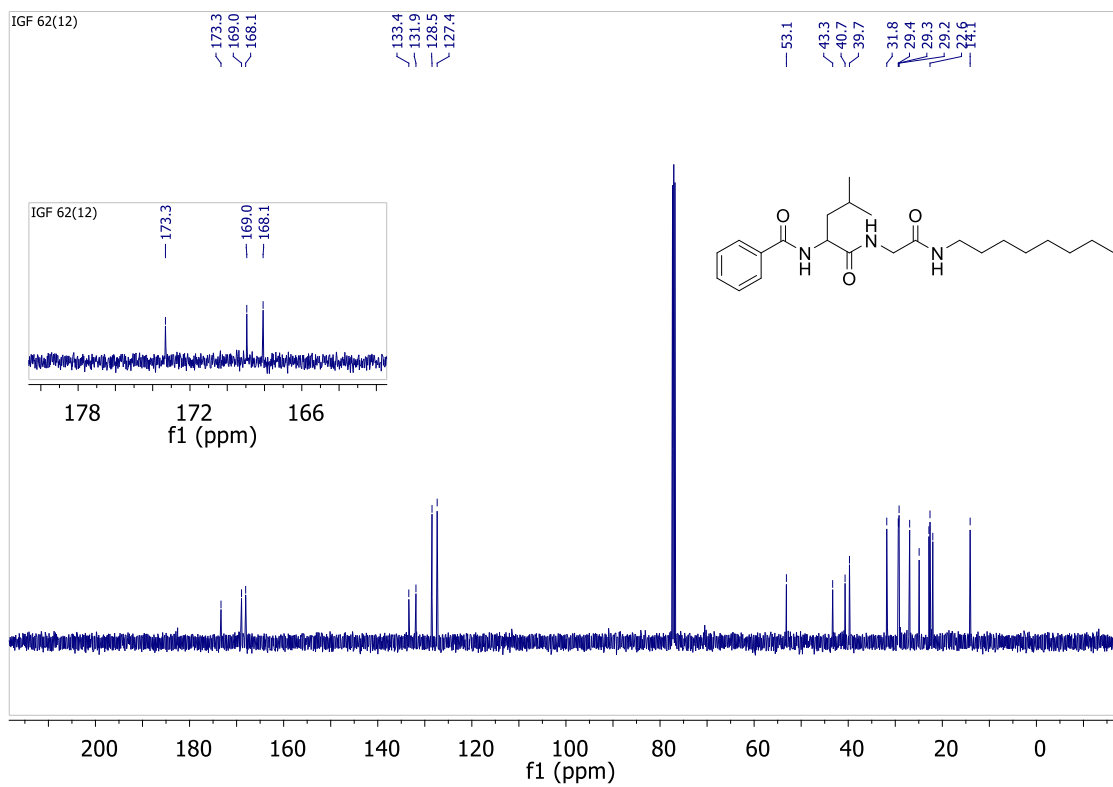


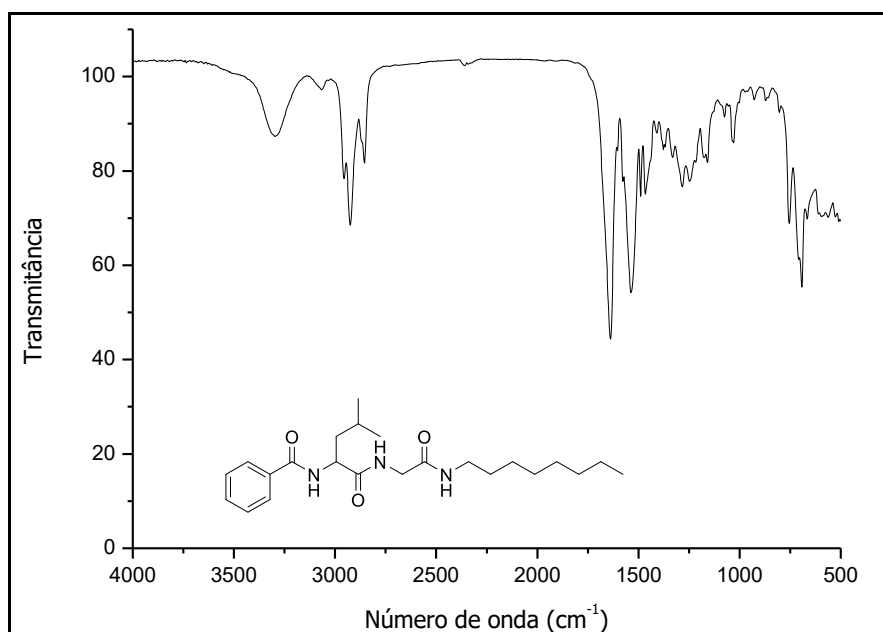
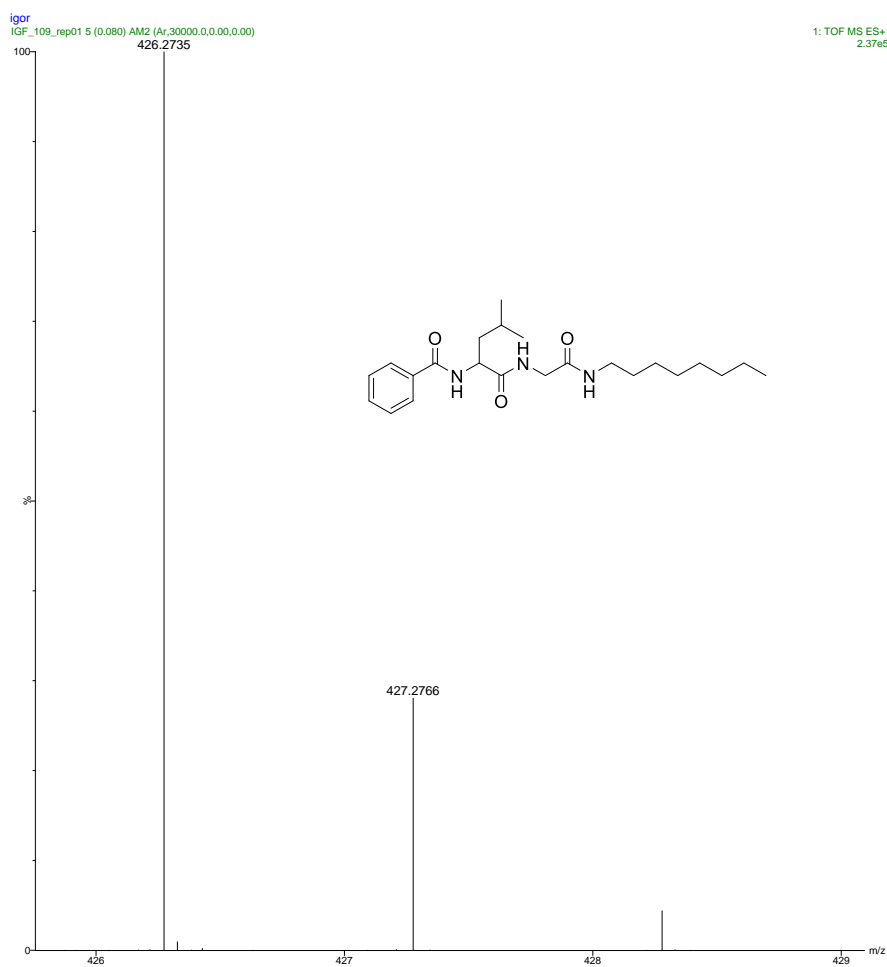
Figura 82: Espectro no IV do composto **5f**.**Figura 83:** Espectro de massas de alta resolução do composto **5f**.

Figura 84: Espectro de RMN de ^1H do composto **5g** (500 MHz, CDCl_3).

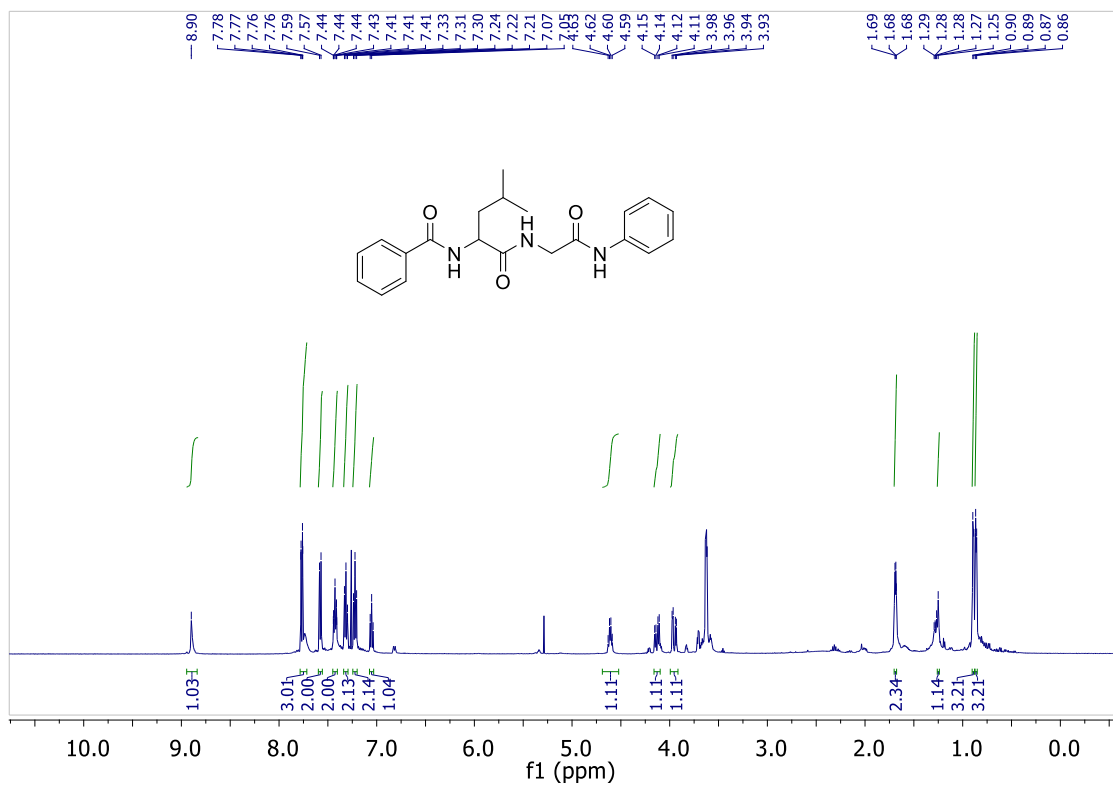


Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5g** (125 MHz, CDCl_3).

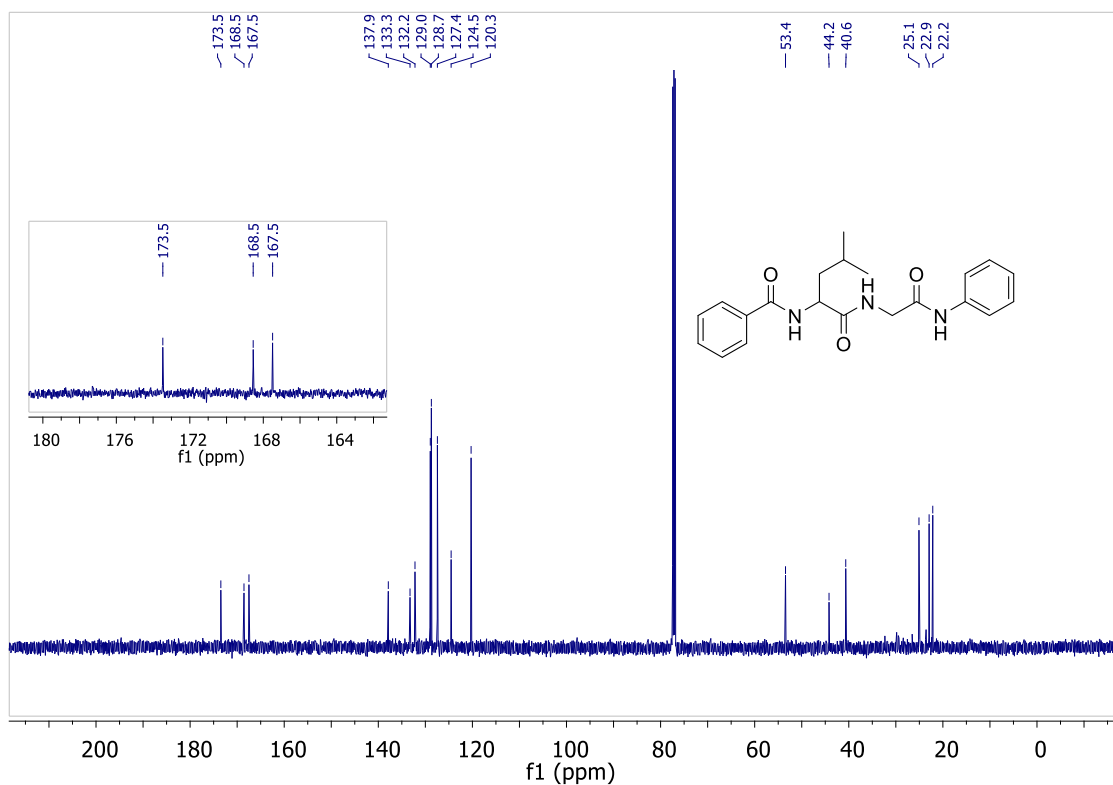


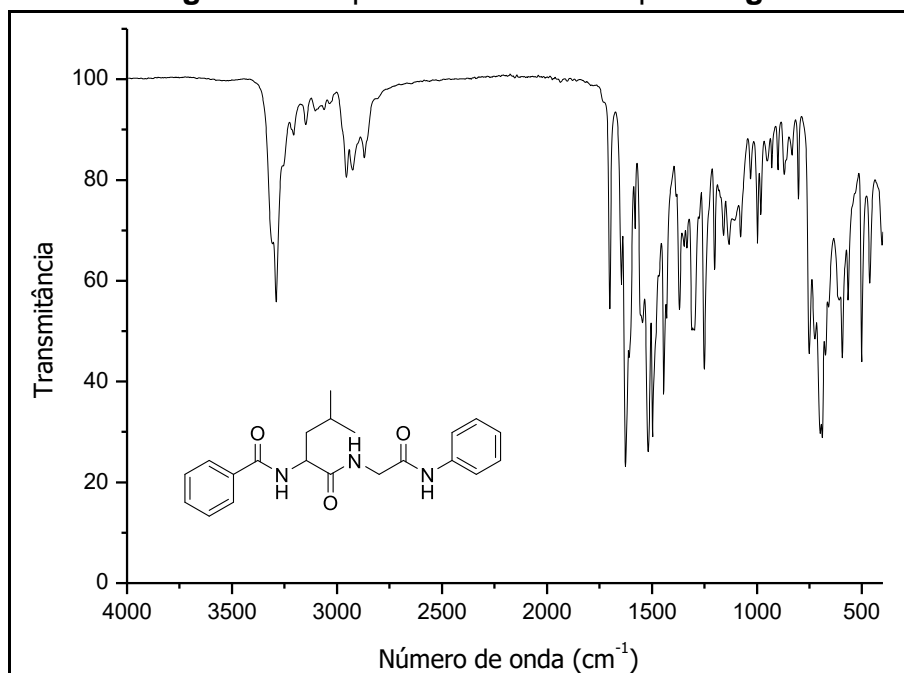
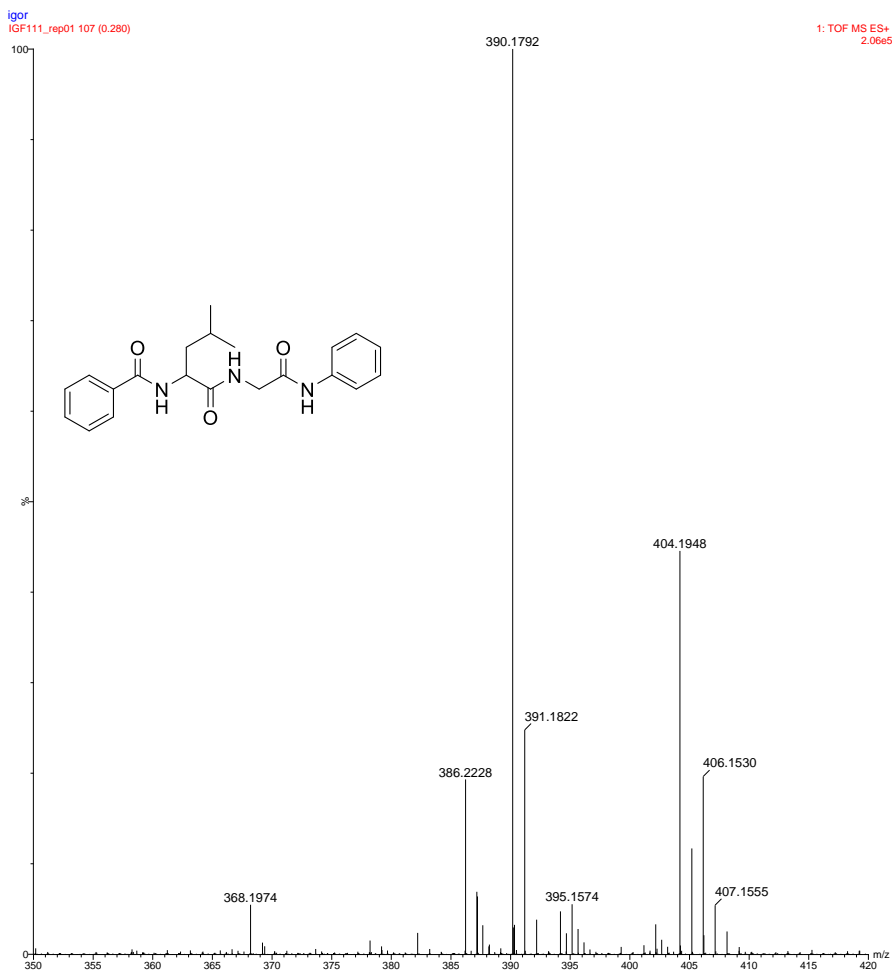
Figura 86: Espectro no IV do composto 5g.**Figura 87: Espectro de massas de alta resolução do composto 5g.**

Figura 88: Espectro de RMN de ^1H do composto **5h** (500 MHz, CDCl_3).

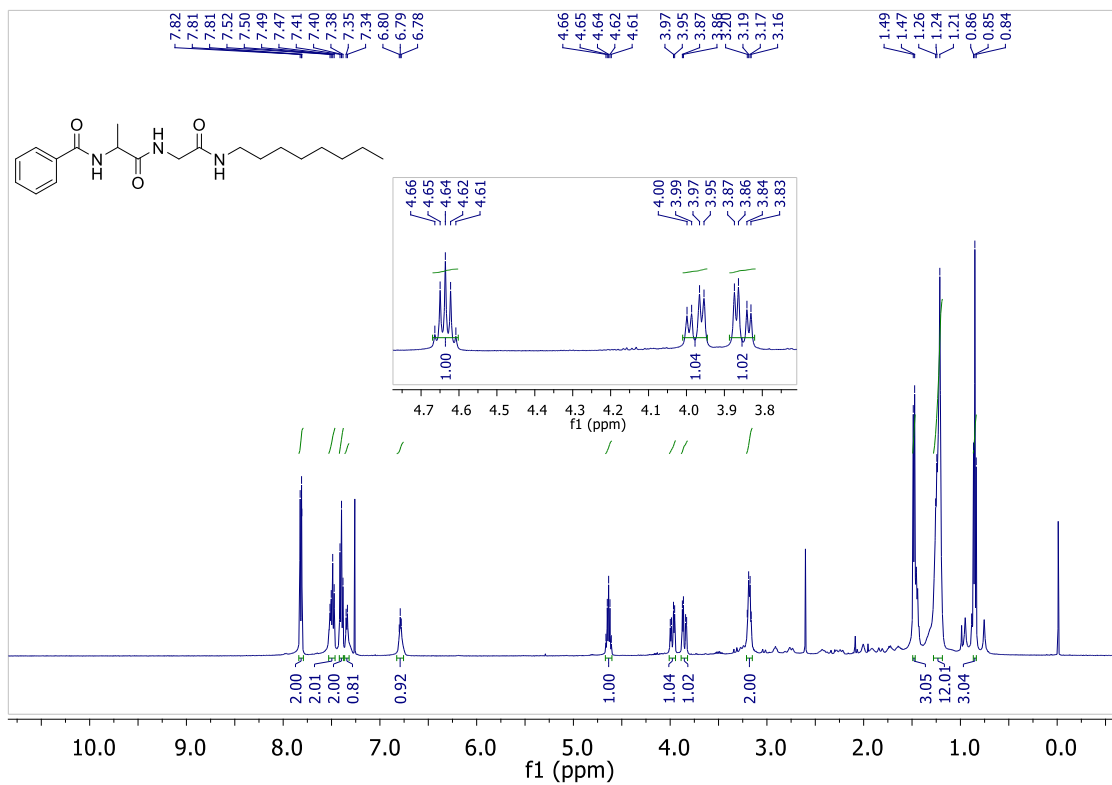


Figura 89: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5h** (125 MHz, CDCl_3).

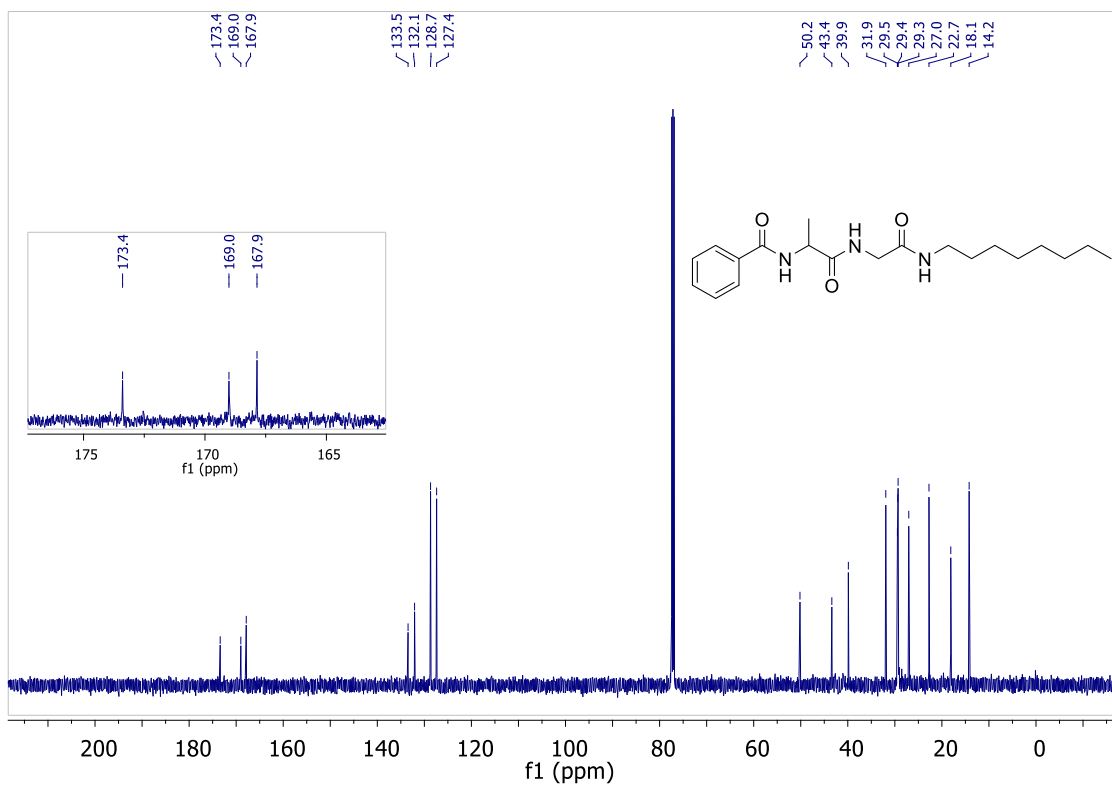


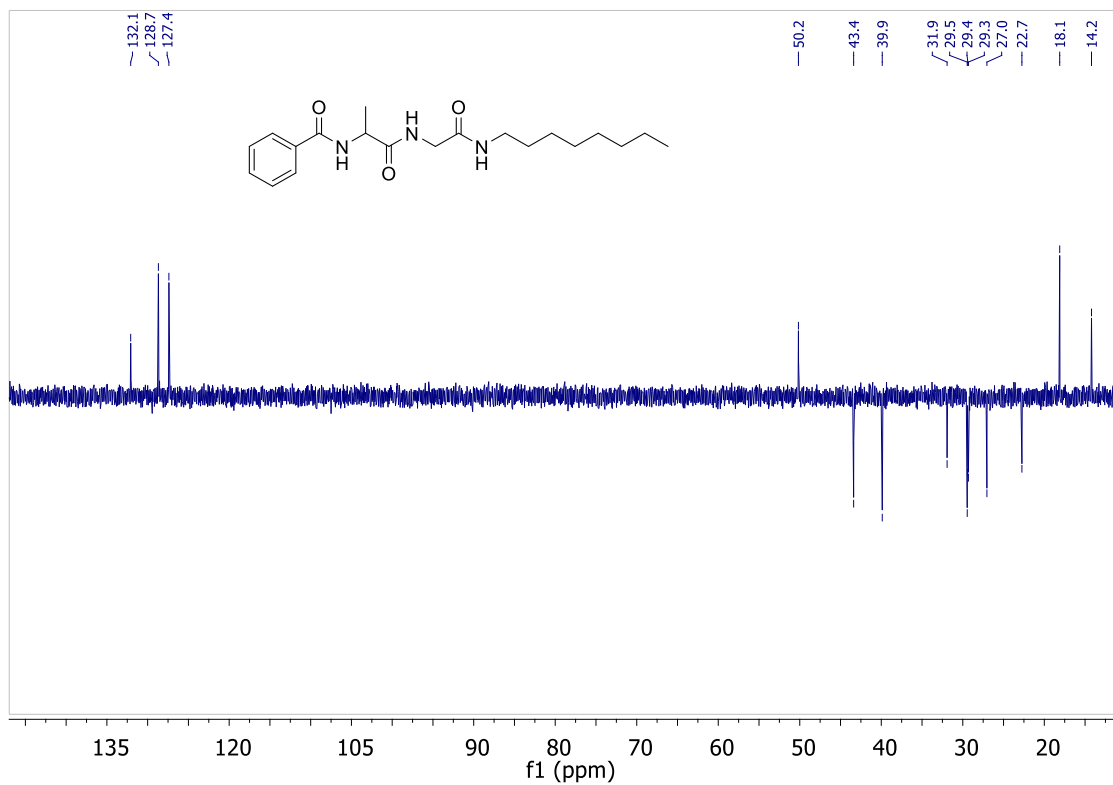
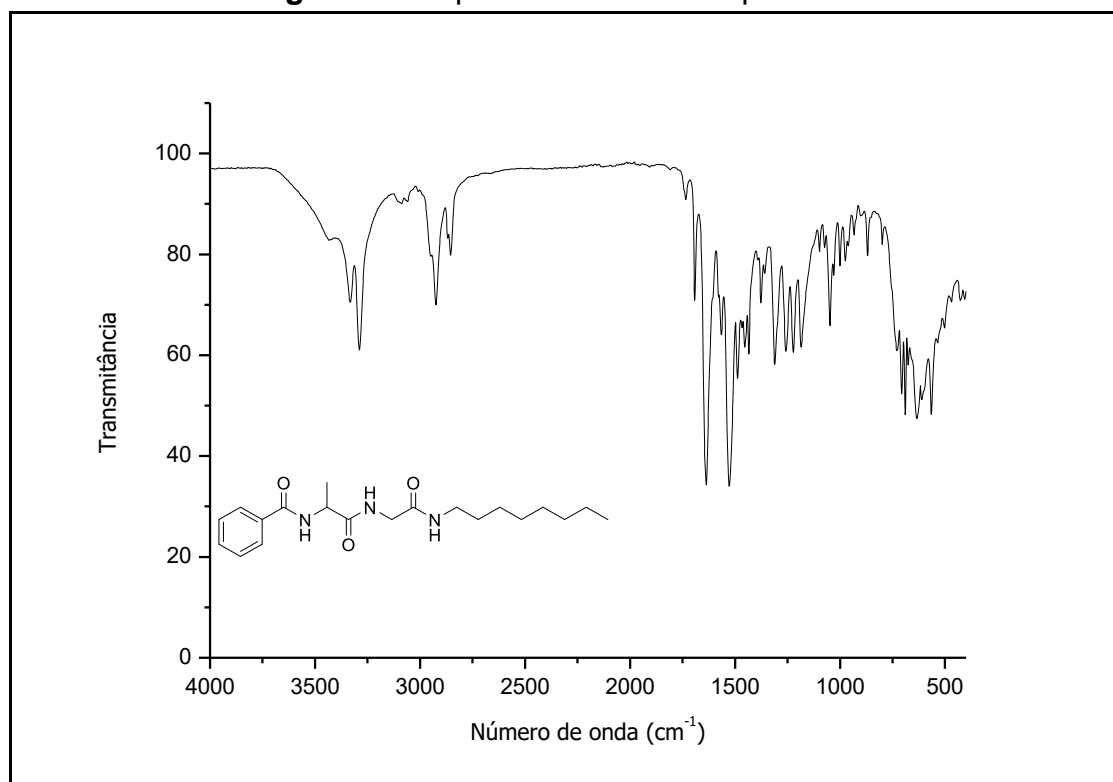
Figura 90: Espectro de RMN de DEPT135 do composto **5h** (125 MHz, CDCl₃).**Figura 91:** Espectro no IV do composto **5h**.

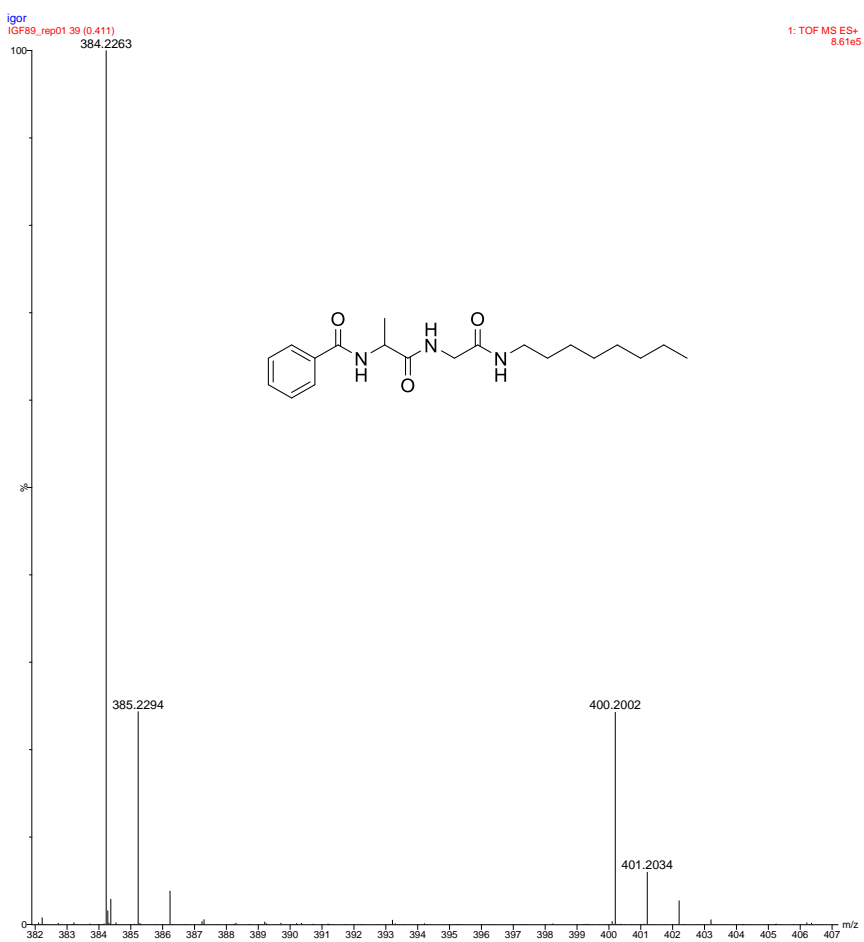
Figura 92: Espectro de massas de alta resolução do composto **5h**.

Figura 93: Espectro de RMN de ^1H do composto **5i** (500 MHz, CDCl_3).

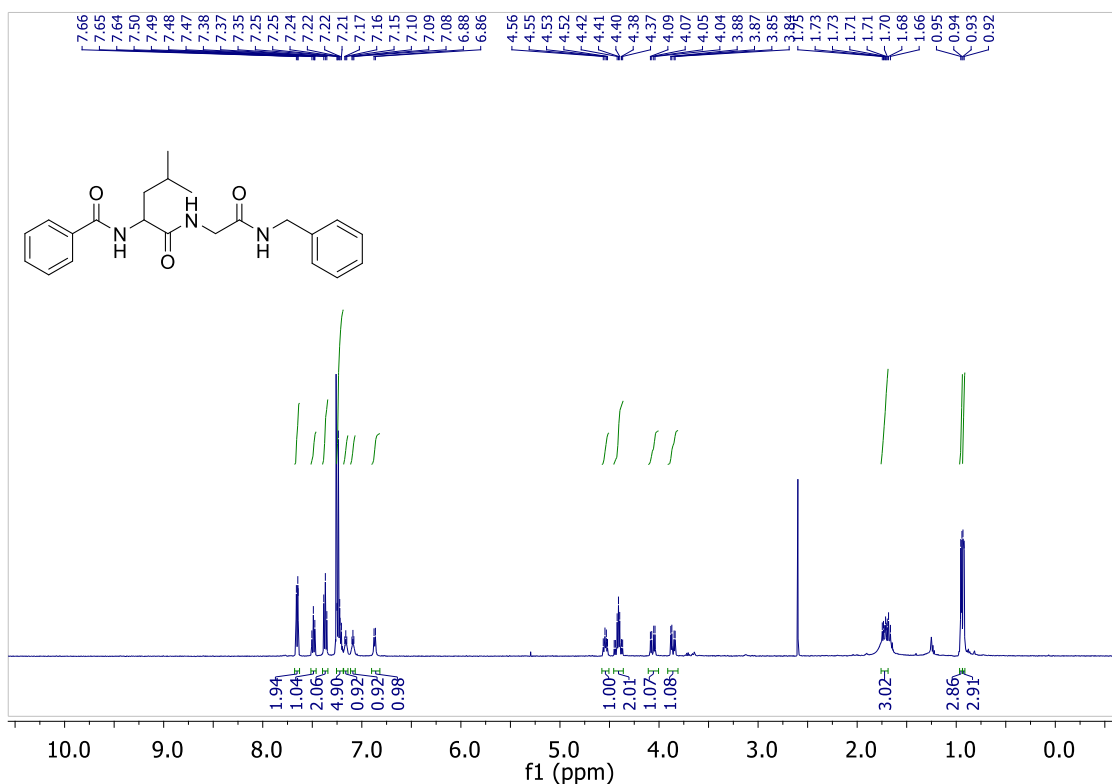


Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5i** (125 MHz, CDCl_3).

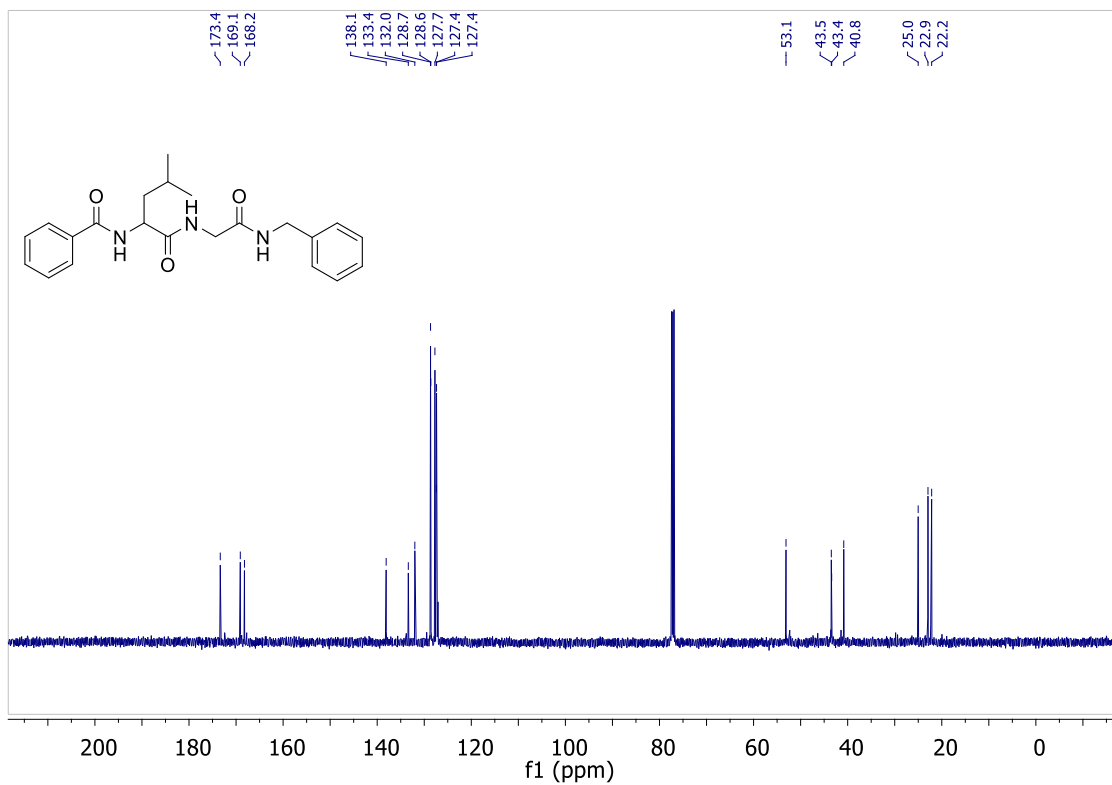


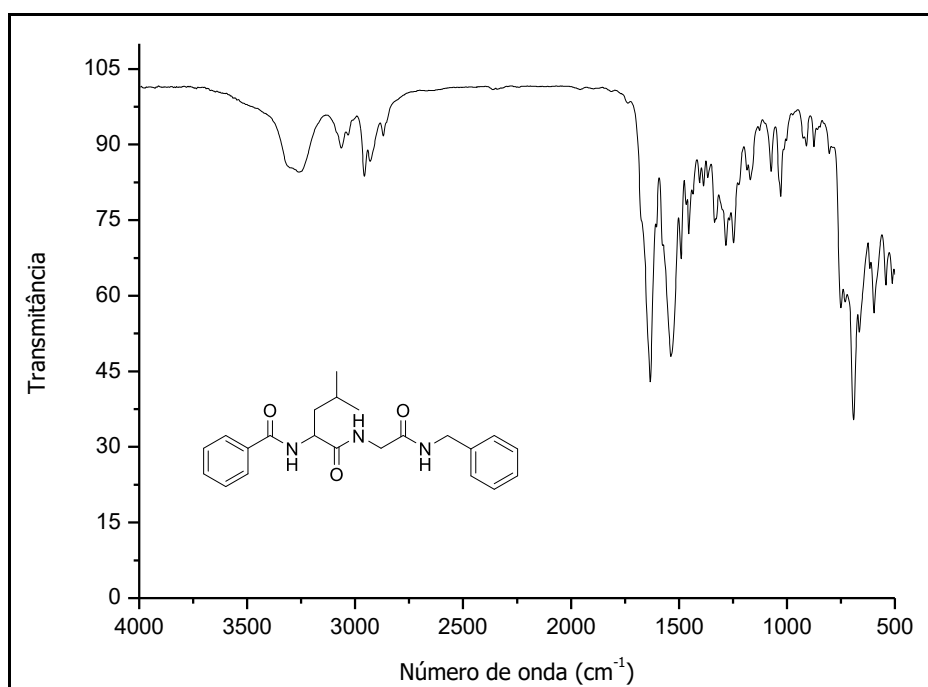
Figura 95: Espectro no IV do composto **5i**.

Figura 96: Espectro de massas de alta resolução do composto **5i**.