

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

Amanda Catharino de Mello

**Obtenção de Derivados de 1,3-Oxazol através de Reações de Inserção envolvendo
Azalactonas e Diazocompostos**

Juiz de Fora
2018

Amanda Catharino de Mello

**Obtenção de Derivados de 1,3-Oxazol através de Reações de Inserção envolvendo
Azalactonas e Diazocompostos**

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

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

**Juiz de Fora
2018**

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

Mello, Amanda Catharino de.

Obtenção de Derivados de 1,3-Oxazol através de Reações de Inserção envolvendo Azalactonas e Diazocompostos / Amanda Catharino de Mello. -- 2018.

137 p. : il.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2018.

1. Compostos diazocarbonílicos. 2. Azalactonas. 3. Reação de inserção. 4. Aminas terciárias. I. Amarante, Giovanni Wilson, orient. II. Título.

**Obtenção de Derivados de 1,3-Oxazol através de Reações de
Inserção envolvendo Azalactonas e Diazocompostos**


Amanda Catharino de Mello


ORIENTADOR: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

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

Aprovada em 26/07/2018


Prof. Dr. Rodrigo Octávio Mendonça Alves de Souza


Prof.^a. Dr.^a. Fernanda Irene Bombonato


Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Sérgio e Márcia, pelo exemplo e apoio em todos os momentos, por estar sempre por perto e me ajudar a chegar até aqui;

Ao meu irmão Thiago, pelo companheirismo, cumplicidade, suporte e incentivo;

Ao meu irmão Sérgio e minha cunhada Thaís, por me receber quando precisei, me apoiar e pelo pequeno Davi, que mesmo sem saber, é quem me motiva diariamente para seguir em frente;

Ao meu orientador Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante, pela oportunidade, confiança, ensinamentos e paciência;

Aos professores, Dr. Mauro Vieira de Almeida e Dra. Mara Rubia, pelos ensinamentos e pela atenção despendida a mim quando precisei;

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Burtoloso e a Dra. Patrícia Momo, pela colaboração no trabalho realizado;

Aos meus amigos do GPMS, Adriane, Angelina, Arthur, Isabella, Rodrigo, Danielle, Gabriel, Pedro, Marcelo, Alisson e Gustavo pela companhia, ajuda, conversas, cafés e risadas. E também aos demais alunos dos laboratórios de orgânica pelo convívio agradável e momentos de descontração;

Aos amigos do mestrado, Daniel, Ludmila e Lívia, por fazerem da rotina da Farmácia a mais leve e agradável;

Ao meu namorado, Andrés, que sempre me acompanhou, compartilhando dos bons e maus momentos, me amparou e se dedicou a me ajudar;

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

“If you don't know where you want to go, then it doesn't matter which path you take.”

— Cheshire Cat, *Alice in Wonderland* (Lewis Carroll)

RESUMO

Desde a síntese do primeiro diazocomposto por Theodor Curtius em 1883, a química envolvendo compostos contendo o grupo diazo tem sido amplamente explorada. Essa é uma importante classe de composto, visto o grande número de transformações químicas as quais estão associados. Dentre elas, pode-se destacar reações de ciclopropanação, rearranjo de Wolff, cicloadição, inserção em ligação C-H e X-H. No presente trabalho é apresentada uma nova metodologia para reações de inserção entre compostos diazocarbonílicos e azalactonas, na presença de uma amina terciária. Após a otimização da reação, o método desenvolvido pôde ser aplicado a diferentes azalactonas e diazocompostos, levando a um extenso escopo, com rendimentos variando de 74 a 98%. Substratos com substituintes aromáticos, alifáticos e insaturados puderam ser explorados e efeitos doadores e retiradores de elétrons foram avaliados. E, ainda, diazocompostos contendo centros estereogênicos também foram aplicados e a análise por CLAE com coluna quiral mostrou que não houve processo de racemização. Parte dos compostos foram submetidos a uma avaliação de atividade biológica, onde os mesmos demonstraram citotoxicidade frente a duas linhagens tumorais, sendo compostos promissores para futuros ensaios biológicos.

Palavras-chave: Compostos diazocarbonílicos. Azalactonas. Reação de inserção. Aminas terciárias.

ABSTRACT

Since the synthesis of the first diazo compound by Theodor Curtius in 1883, the chemistry involving substances containing a diazo group has been extensively investigated. They are a remarkable class of compounds due to the range of different transformations they can perform. Cyclopropanations, Wolff rearrangement, cycloadditions, insertion to C-H and X-H bonds are some of the reactions that diazocarbonyl compounds can have. In the present study, a new methodology which consists in tertiary base-promoted insertion reactions of diazo carbonyls to azlactones is described. Under the optimized reaction conditions, the developed method allows the preparation of a wide range substrate scope concerning both diazocarbonyl substrates and azlactones, in yields ranging from 74 to 98%. Aromatic, aliphatic and unsaturated substituents were well tolerated and electronic effects were evaluated. Moreover, diazo bearing stereogenic centers were successfully adopted and chiral HPLC analyses revealed no racemization process. Some of the compounds were submitted to biological evaluation and showed cytotoxic activity against two cancer cell lines, appearing as promising compounds for further biological activities.

Key words: Diazocarbonyl compounds. Azlactones. Insertion reactions. Tertiary amines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diazoacetato de etila.	17
Figura 2. Principais estruturas de ressonância para diazocompostos.	17
Figura 3. Aplicações de compostos diazocarbonílicos.	18
Figura 4. Estrutura geral de azalactonas.	28
Figura 5. Estrutura geral de derivados de 1,3-oxazol.	29
Figura 6. Moléculas biologicamente ativas derivadas do oxazol.	29
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do composto 3a (500MHz, CDCl_3).	32
Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3a (125MHz, CDCl_3).	33
Figura 9. Espectro DEPT 135 do composto 3a (125MHz, CDCl_3).	33
Figura 10. Espectro de HMBC do composto 3a (CDCl_3).	34
Figura 11. Espectro no IV do composto 3a	34
Figura 12. Espectro de massas em alta resolução do composto 3a	35
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do composto 4a ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz).	39
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4a ($\text{DMSO}-d_6$, 75MHz).	39
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto 1a (CDCl_3 , 500 MHz).	41
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1a (CDCl_3 , 75 MHz).	42
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto 3c (CDCl_3 , 500MHz).	44
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3c (CDCl_3 , 125MHz).	45
Figura 19. Espectro de DEPT 135 do composto 3c (CDCl_3 , 125MHz).	45
Figura 20. Espectro no IV do composto 3c	46
Figura 21. Espectro de massas em alta resolução do composto 3c	47
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3l	49
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3l	50
Figura 24. Espectro de DEPT 135 (CDCl_3 , 125MHz) do composto 3l	51
Figura 25. Espectro no infravermelho do composto 3l	51
Figura 26. Espectro de massas em alta resolução do composto 3l	52
Figura 27. Espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) dos compostos 3r e 3s	53
Figura 28. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do padrão racêmico.	54
Figura 29. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do enantiômero R obtido pela metodologia padrão.	54
Figura 30. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do padrão racêmico do material de partida.	55
Figura 31. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do composto 2j	56
Figura 32. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do composto 2k	56
Figura 33. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do enantiômero R obtido após 4 horas de reação.	57
Figura 34. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do composto 3r	58
Figura 35. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do composto 3s	58
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 3t	61
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 3t	61
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 4a	85
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 4a	85

Figura 40. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 4a	86
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 4b	86
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 4b	87
Figura 43. Espectro de infravermelho (KBr) do composto 4b	87
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 4c	88
Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 4c	88
Figura 46. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 4c	89
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto 4d	89
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto 4d	90
Figura 49. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 4d	90
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 4e	91
Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 4e	91
Figura 52. Espectro de infravermelho (KBr) do composto 4e	92
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 4f	92
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 4f	93
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto 4g	93
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto 4g	94
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 4h	94
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 4h	95
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 4i	95
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto 4i	96
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1a	97
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 1a	97
Figura 63. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 1a	98
Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1b	98
Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1b	99
Figura 66. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 1b	99
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1c	100
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1c	100
Figura 69. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 1c	101
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1d	101
Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 1d	102
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1e	102
Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1e	103
Figura 74. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 1e	103
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1f	104
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 1f	104
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1g	105
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 1g	105
Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1h	106
Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 1h	106
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1i	107
Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 1i	107
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3a	108

Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3a	108
Figura 85. Espectro no infravermelho do composto 3a	109
Figura 86. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3b	109
Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3b	110
Figura 88. Espectro no infravermelho do composto 3b	110
Figura 89. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3c	111
Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3c	111
Figura 91. Espectro no infravermelho do composto 3c	112
Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3d	112
Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3d	113
Figura 94. Espectro no infravermelho do composto 3d	113
Figura 95. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3e	114
Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3e	114
Figura 97. Espectro no infravermelho do composto 3e	115
Figura 98. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3f	115
Figura 99. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3f	116
Figura 100. Espectro no infravermelho do composto 3f	116
Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3g	117
Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3g	117
Figura 103. Espectro no infravermelho do composto 3g	118
Figura 104. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3h	118
Figura 105. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3h	119
Figura 106. Espectro no infravermelho do composto 3h	119
Figura 107. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3i	120
Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3i	120
Figura 109. Espectro no infravermelho do composto 3i	121
Figura 110. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3j	121
Figura 111. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3j	122
Figura 112. Espectro no infravermelho do composto 3j	122
Figura 113. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3k	123
Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3k	123
Figura 115. Espectro no infravermelho do composto 3k	124
Figura 116. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3l	124
Figura 117. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3l	125
Figura 118. Espectro no infravermelho do composto 3l	125
Figura 119. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3m	126
Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3m	126
Figura 121. Espectro no infravermelho do composto 3m	127
Figura 122. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3n	127
Figura 123. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3n	128
Figura 124. Espectro no infravermelho do composto 3n	128
Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3o	129
Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3o	129
Figura 127. Espectro no infravermelho do composto 3o	130

Figura 128. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3p .	130
Figura 129. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3p .	131
Figura 130. Espectro no infravermelho do composto 3p .	131
Figura 131. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3q .	132
Figura 132. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3q .	132
Figura 133. Espectro no infravermelho do composto 3q .	133
Figura 134. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3r .	133
Figura 135. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3r .	134
Figura 136. Espectro no infravermelho do composto 3r .	134
Figura 137. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3s .	135
Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3s .	135
Figura 139. Espectro no infravermelho do composto 3s .	136
Figura 140. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3t .	136
Figura 141. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3t .	137
Figura 142. Espectro no infravermelho do composto 3t .	137

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: α,α -substituição ou inserção X-Y.....	19
Esquema 2. Mecanismos postulados para reações de inserção X-H.....	20
Esquema 3. Proposta mecanística para reação de inserção X-H via catálise metálica.....	21
Esquema 4. Síntese do antibiótico (+)- tienamicina (<i>Merck</i>).....	21
Esquema 5. Primeira reação de inserção O-H descrito na literatura.....	22
Esquema 6. Primeiro estudo metodológico utilizando Cu como catalisador em reações de inserção de álcoois e fenóis em diazocetonas.....	22
Esquema 7. Inserção de água e álcoois em diazoacetato de etila.....	23
Esquema 8. Reação de Inserção da 2-piridona.....	23
Esquema 9. Reação de Inserção de lactona.....	24
Esquema 10. Inserção assimétrica de álcoois em diazocompostos.....	24
Esquema 11. Síntese total do produto natural Maoecrystal V.....	24
Esquema 12. Síntese da cadeia lateral do taxol.....	25
Esquema 13. Inserção de ácidos carboxílicos em diazometano.....	26
Esquema 14. Reações de inserção entre ácidos carboxílicos e diazoacetatos.....	26
Esquema 15. Utilização de catalisador derivado de ureia em reações de inserção O-H.....	27
Esquema 16. Reação de inserção entre álcoois e diazocompostos, utilizando ácido de Brønsted como catalisador.....	27
Esquema 17. Tautomerização da azalactona em meio básico.....	28
Esquema 18. Reação envolvendo azalactona e diazocomposto, utilizando ACS como catalisador.....	31
Esquema 19. Reação envolvendo azalactona e diazocomposto na presença de base.....	31
Esquema 20. Síntese de amidas a partir de cloreto de acila e amina em meio básico.....	38
Esquema 21. Benzoilação dos aminoácidos.....	38
Esquema 22. Mecanismo de ciclização intramolecular mediado por EDC.....	40
Esquema 23. Síntese dos compostos azalactônicos.....	40
Esquema 24. Escopo dos produtos de inserção obtidos a partir de diferentes azalactonas ^a	43
Esquema 25. Escopo dos produtos de inserção obtidos a partir de diferentes compostos diazocarbônicos ^a	48
Esquema 26. Estereoquímica dos materiais de partida 2j e 2k e dos produtos 3r e 3s	53
Esquema 27. Proposta mecanística para reação de inserção entre azalactonas e diazocompostos.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para Reação de Inserção ^a	36
Tabela 2. Otimização da das condições reacionais para síntese dos compostos 3r e 3s	59
Tabela 3. Otimização das condições reacionais para síntese do composto 3t	59
Tabela 4. Avaliação citotóxica dos compostos sintetizados frente a linhagem celular B16F10.	63
Tabela 5. Valores de IC ₅₀ em µM utillizando a metodologia de MTT para B16F10 e MDA- MB-231.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACS	Ácido canforsulfônico
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
d	Dupleto
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto duplo
ddt	Duplo dupleto de triplete
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMOA	Dimetiloctilamina
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsufóxido deuterado
dq	Duplo quarteto
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
ESI-EM	Espectrometria de massas com ionização por electrospray
FF	Faixa de fusão
HMBC	“Heteronuclear multiple-bond correlation”
HFIP	Hexafluorisopropanol
IV	Espectroscopia no infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
M	Multiplete
MHz	Mega Hertz
pKa	Constante de acidez
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
qu	Quinteto
r.d.	Razão diastereoisomérica
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto

sex	Sexteto
sept	Septeto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
td	Triplo duplete
TFE	Trifluoretanol
Tr	Tempo de retenção
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. ASPECTOS GERAIS SOBRE DIAZOCOMPOSTOS.....	17
1.2. REAÇÕES DE INSERÇÃO X-H COM COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS	19
1.2.1. Reações de inserção O-H	22
1.2.2. Reações de inserção O-H sem utilização de catálise metálica	25
1.3. ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS.....	27
1.4. ASPECTOS GERAIS SOBRE OXAZÓIS.....	28
2. OBJETIVOS	30
2.1. OBJETIVOS GERAIS.....	30
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
3.1. REAÇÃO DE INSERÇÃO ENTRE AZALACTONAS E DIAZOCOMPOSTOS: HIPÓTESE INICIAL	31
3.2. OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE OXAZÓIS.....	35
3.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	37
3.3.1. Benzoilação de aminoácidos: precursores azalactônicos	37
3.3.2. Ciclização dos aminoácidos benzoilados: obtenção das azalactonas	40
3.3.3. Obtenção de compostos diazocarbonílicos	42
3.4. ESCOPO A PARTIR DE DIFERENTES AZALACTONAS	42
3.5. ESCOPO A PARTIR DE DIFERENTES DIAZOCOMPOSTOS	47
3.5.1. Análise quiral dos compostos 3r e 3s	52
3.5.2. Otimização da reação para o composto 3t	59
3.6. PROPOSTA DE MECANISMO PARA REAÇÃO DE INSERÇÃO.....	62
3.7. ATIVIDADE BIOLÓGICA: RESULTADOS PRELIMINARES	62
4. PARTE EXPERIMENTAL	64
4.1. MATERIAIS E MÉTODOS	64
4.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PRECURSORES DAS AZALACTONAS.....	65
4.2.1. Preparação dos aminoácidos benzoilados	65
4.2.2. Caracterização dos aminoácidos benzoilados	65
4.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS.....	68
4.3.1. Preparação das azalactonas	68
4.3.2. Caracterização das azalactonas	68
4.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS DE INSERÇÃO.....	72
4.4.1. Preparação dos produtos de inserção	72
4.4.2. Caracterização dos produtos de inserção	72
5. CONCLUSÃO	80

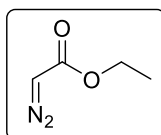
REFERÊNCIAS	81
APÊNDICE A	85
APÊNDICE B	97
APÊNDICE C	108

1. INTRODUÇÃO

1.1. ASPECTOS GERAIS SOBRE DIAZOCOMPOSTOS

Compostos diazocarbonílicos, desde a síntese do diazoacetato de etila (Figura1), primeiro composto alifático contendo o grupo diazo preparado por Curtius em 1883, são uma classe de compostos de grande interesse em síntese orgânica. Tal interesse se deve, principalmente, à diversidade de reações as quais estão associados, podendo ser obtidos sob diferentes condições reacionais, por exemplo, aquecimento, irradiação de luz, catálise por ácidos de Lewis e de Brønsted e decomposição via catalisadores à base de metais de transição (FERREIRA *et al.*, 2001; MAAS, 2009).

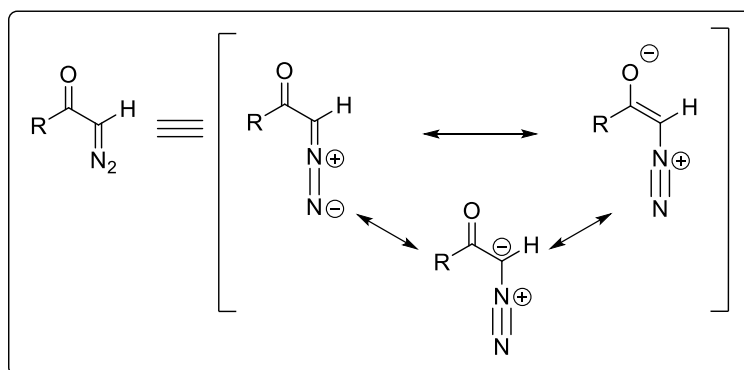
Figura 1. Diazoacetato de etila.



Fonte: Adaptado de CURTIUS, 1883.

Estes compostos apresentam a função diazo em sua forma linear da unidade N_2 e três estruturas de ressonância (Figura 2). Além disso, são considerados bastante reativos devido à perda termodinamicamente favorável de nitrogênio molecular (REGITZ; MAAS, 1986; ZHANG; WANG, 2009).

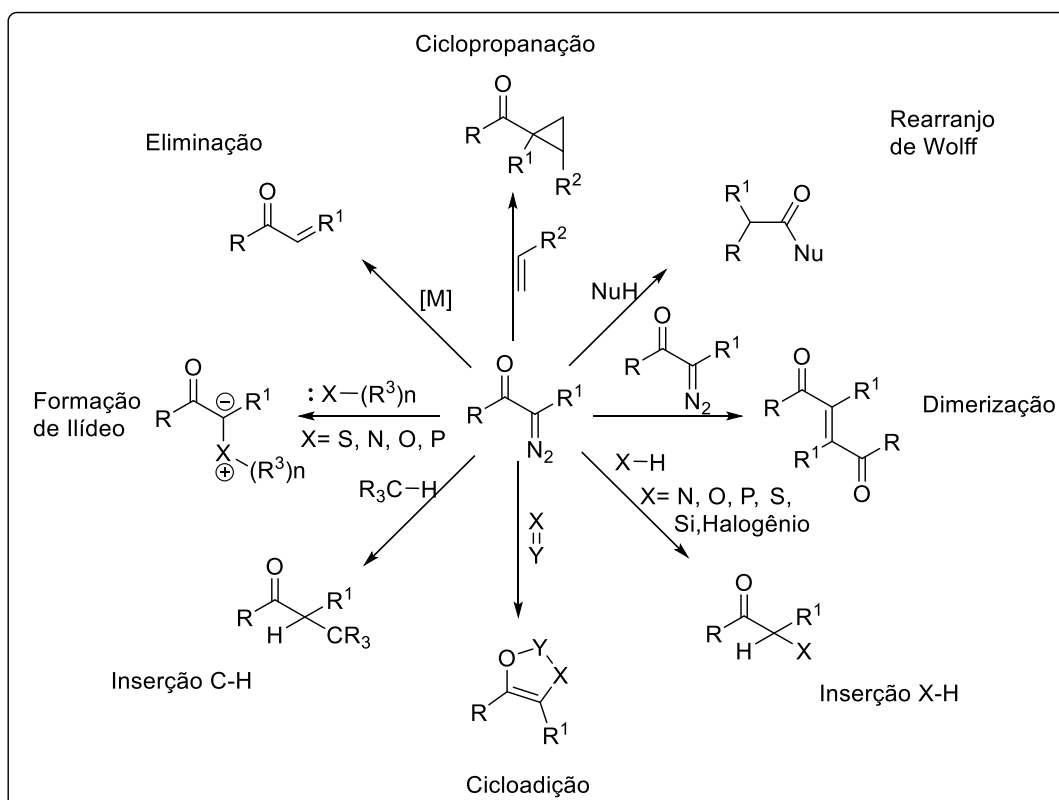
Figura 2. Principais estruturas de ressonância para diazocompostos.



Fonte: Adaptado de ZHANG; WANG, 2009.

Há uma grande variedade de reações possíveis a partir dos diazocompostos, podendo-se citar: reações de substituição; reações de inserção em ligação C-H ou X-H, ciclopropanação, formação de ílideo, rearranjo de Wolf, ciclização catalisada por ácido, cicloadição 1,3-dipolar, formação de ílideo seguida de rearranjo, entre outras (FORD *et al.*, 2015). Essa é uma das poucas classes de compostos associadas a tantas transformações químicas, como mostrado na Figura 3 (BURTOLOSO *et al.*, 2015).

Figura 3. Aplicações de compostos diazocarbonílicos.



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

Dentre todas as possibilidades de aplicação dos diazocompostos, destacam-se as reações de ciclopropanação, uma das mais estudadas em química orgânica, uma vez que os anéis ciclopropanílicos são encontrados em uma diversidade de produtos naturais. Tais anéis são também substratos versáteis, que sob influência de reagentes tanto eletrofílicos quanto nucleofílicos dão origem a importantes intermediários sintéticos (FERREIRA *et al.*, 2001; FORD *et al.*, 2015).

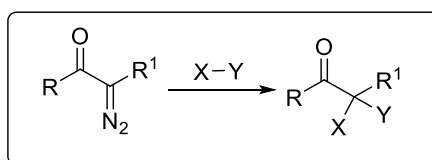
Outra aplicação de importância dentro da química de diazocompostos diz respeito às reações de inserção C-H, que são utilizadas, principalmente, como uma alternativa para funcionalização em posições remotas, através da formação de ligações C-C. As reações de

inserção X-H vem despertando interesse de pesquisadores, por serem uma ferramenta para obtenção de ligações C-heteroátomo, porém ainda menos explorada que as anteriores (FORD *et al.*, 2015; ZHANG; WANG, 2008).

1.2. REAÇÕES DE INSERÇÃO X-H COM COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS

Reações envolvendo compostos diazocarbonílicos, nas quais há substituição do grupo diazo por outros dois novos substituintes (X e Y), são denominadas α,α -substituição. Apesar da denominação estar de acordo com o tipo de transformação química, o termo inserção X-Y é mais utilizado na literatura (Esquema 1) (FORD *et al.*, 2015).

Esquema 1: α,α -substituição ou inserção X-Y.



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

Com relação aos substituintes, o que mais se observa é a combinação onde X é um heteroátomo (O, N, S, Si, P, Halogênio) e Y um átomo de hidrogênio. Como há poucos relatos Y não é um átomo de hidrogênio, este tipo de reação também é conhecida como reação de inserção X-H (FORD *et al.*, 2015).

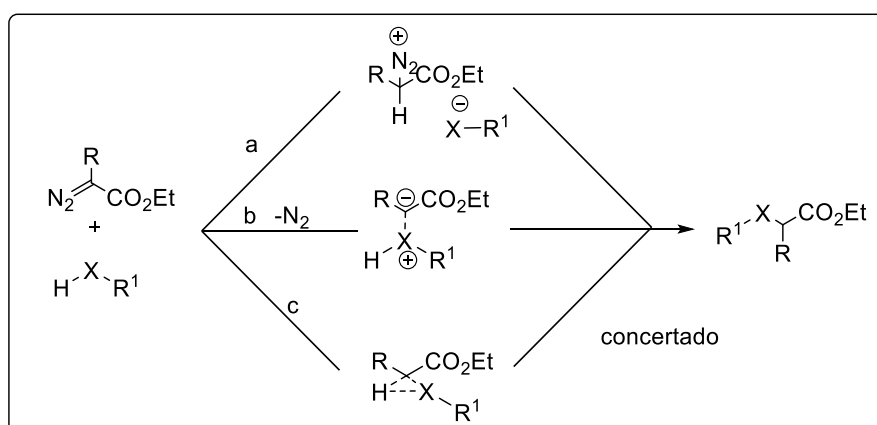
Este tipo de inserção é uma importante via para formação de ligação C-heteroátomo ainda pouco explorada (GILLINGHAM; FEI, 2013), onde uma grande variedade de reagentes podem ser utilizados, dentre eles, os mais explorados recentemente, haletos de hidrogênio, aminas, álcoois e ácidos carboxílicos (FORD *et al.*, 2015).

Além disso, reações de inserção apresentam uma relevante utilidade sintética ao possibilitar a funcionalização regioespecífica na posição α de uma cetona (YE; MCKERVEY, 1994).

Com relação ao mecanismo de reação para essa transformação, discute-se a respeito das condições reacionais empregadas, já que a decomposição do grupo diazo pode ocorrer via ácidos de Brønsted, catálise metálica ou irradiação de luz. Seguida da inserção dos dois novos substituintes envolvidos e extrusão de N_2 . (YE; MCKERVEY, 1994; DOYLE *et al.*, 1998).

No caso de inserções em ligações polares X-H, há três mecanismos principais que são discutidos na literatura (Esquema 2): a) protonação do diazocomposto para formar o íon diazônio, que, em seguida, perde nitrogênio; b) ataque nucleofílico ao carbeno eletrofílico, formando um ílideo, seguido de transferência de hidrogênio; e c) inserção concertada (MILLER; MOODY, 1995; DUMITRESCU *et al.*, 2011; FORD *et al.*, 2015).

Esquema 2. Mecanismos postulados para reações de inserção X-H.

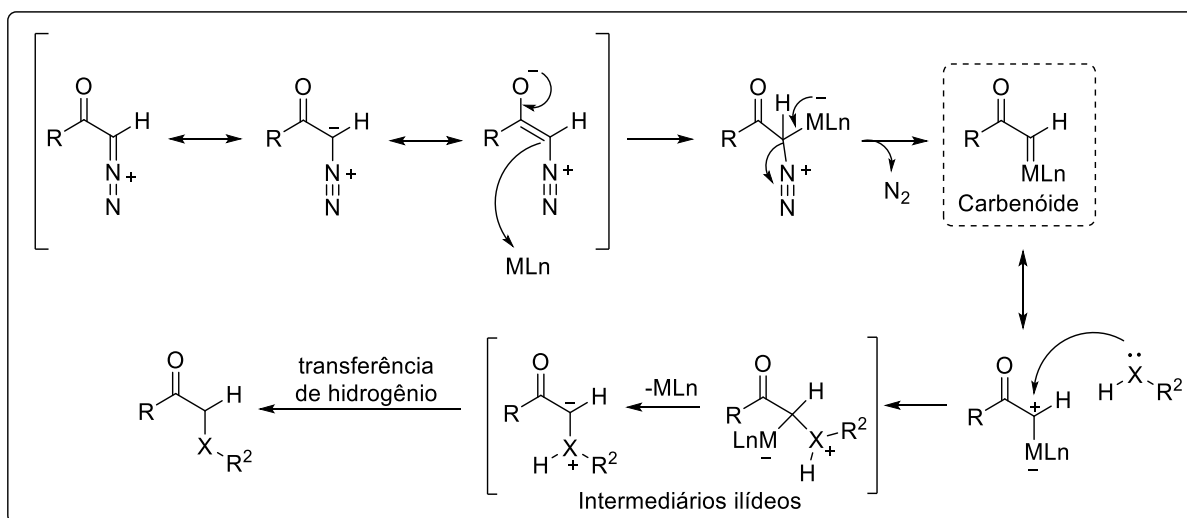


Fonte: Adaptado de DUMITRESCU *et al.*, 2011.

Embora a via concertada (c) não possa ser excluída, não há evidências experimentais que a fundamentem e, aparentemente, a maioria das reações de inserção X-H, se não todas, procedem por uma das vias que envolvem mais de uma etapa (a) ou (b) (MILLER; MOODY, 1995).

Indiscutivelmente, junto com as reações de ciclopropanação e de inserção em ligações C-H, este tipo de inserção é característica de metalo-carbenos (ZHANG; WANG, 2008), sendo assim, a via (b), com formação de intermediário ílideo, é a mais observada. (PADWA; HORNBUCKLE, 1991; FERREIRA *et al.*, 2001; ZHANG; WANG, 2008; ZHAO *et al.*, 2012; GILLINGHAM; FEI, 2013;).

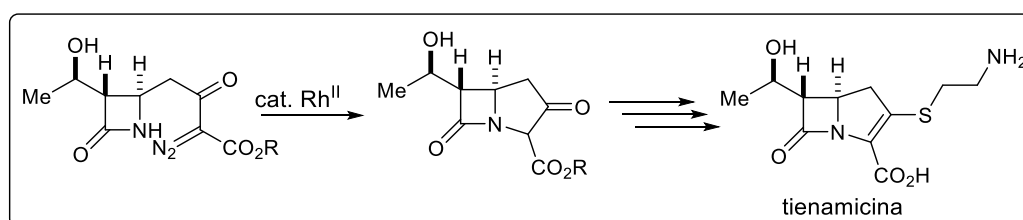
Nas reações catalisadas por metais, a decomposição do grupo diazo leva a formação de um intermediário carbenóide, em seguida, ocorre a adição do nucleófilo a essa espécie, levando a formação do intermediário ílideo, seguido da transferência de hidrogênio (Esquema 3) (DOYLE *et al.*, 1998; BURTOLOSO *et al.*, 2015).

Esquema 3. Proposta mecanística para reação de inserção X-H via catálise metálica.

Fonte: Adaptado de GILLINGHAM; FEI, 2013.

Dentre as diversas combinações X-H, as reações de inserção N-H e O-H têm sido as mais estudadas e é onde se observam os maiores avanços dentro da área (FORD *et al.*, 2015), uma vez que são encontradas em etapas importantes de sínteses de produtos naturais e farmacêuticos (BURTULOSO *et al.*, 2015).

Um exemplo de grande relevância foi a aplicação de uma inserção intramolecular em uma etapa chave da síntese de um potente antibiótico de origem natural, a tienamicina, pela *Merck* em 1980, conforme observado no Esquema 4 (MOODY, 2007). Na rota sintética apresentada, há uma inserção na ligação N-H do anel β -lactâmico através da formação de um metalo-carbeno via catálise com ródio. (MELILLO *et al.*, 1980; WENTRUP; WINTER, 1980).

Esquema 4. Síntese do antibiótico (+)- tienamicina (*Merck*).

Fonte: Adaptado de MOODY, 2007.

Após ter sido demonstrado pela *Merck* que reações de inserção podem ser utilizadas industrialmente, novos métodos de inserção em ligações X-H polares têm sido explorados, porém pouco progresso foi observado (ZHAO *et al.*, 2012). O foco no campo de carbenóides,

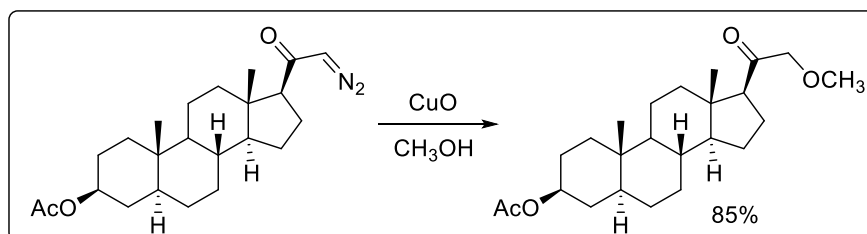
nas últimas décadas, continuou predominantemente em reações de ciclopropanação e inserção C-H (GILLINGHAM; FEI, 2013).

1.2.1. Reações de inserção O-H

Reações de compostos diazocarbonílicos frente a substâncias hidroxílicas, tais como água, álcoois, fenóis e ácidos carboxílicos resultam na formação de uma nova ligação C-O (MILLER; MOODY, 1995), dando origem a compostos oxigenados α -substituídos, incluindo heterociclos contendo oxigênio, e potencialmente, através de catálise assimétrica, a seus análogos oticamente ativos (FORD *et al.*, 2015).

O primeiro relato deste tipo de inserção é de 1950, onde Casanova e Reichstein descreveram a primeira reação onde um derivado esteroidal contendo um grupamento α -diazocetona foi convertido a uma α -metoxicetona, na presença de óxido de cobre II em metanol, ao invés do produto de rearranjo de Wolff esperado (Esquema 5) (CASANOVA; REICHSTEIN, 1950).

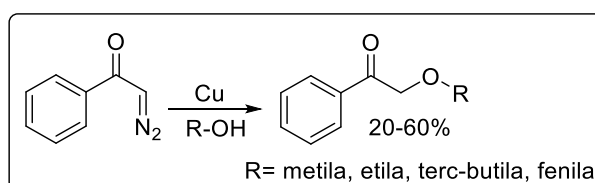
Esquema 5. Primeira reação de inserção O-H descrito na literatura.



Fonte: Adaptado de CASANOVA & REICHSTEIN, 1950.

Pouco tempo depois, Yates reporta o primeiro estudo sistemático utilizando cobre como catalisador, demonstrando que uma variedade de reagentes poderia reagir com α -diazocetonas formando o produto de inserção X-H (Esquema 6) (YATES, 1952).

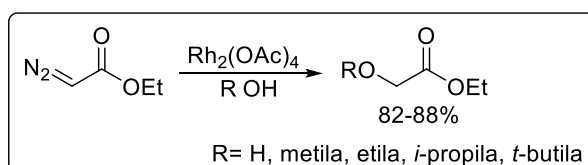
Esquema 6. Primeiro estudo metodológico utilizando Cu como catalisador em reações de inserção de álcoois e fenóis em diazocetonas.



Fonte: Adaptado de YATES, 1952.

Em 1973, Teyssié e colaboradores demonstraram a primeira utilização de catalisadores a base de ródio, mostrando que esses têm melhor desempenho em catalisar inserções de diazocompostos em ligações O-H (Esquema 7), obtendo rendimentos quantitativos (PAULISSEN *et al.*, 1973). Tal descoberta foi de fundamental importância para o desenvolvimento da síntese da tienamicina pela *Merck*, descrita anteriormente, e vem sendo muito utilizada até os dias de hoje.

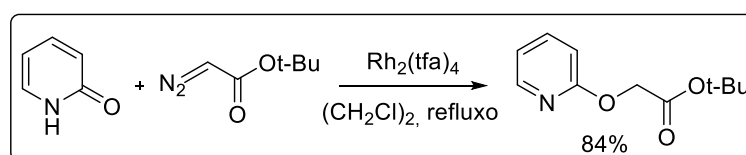
Esquema 7. Inserção de água e álcoois em diazoacetato de etila.



Fonte: Adaptado de PAULISSEN *et al.*, 1973.

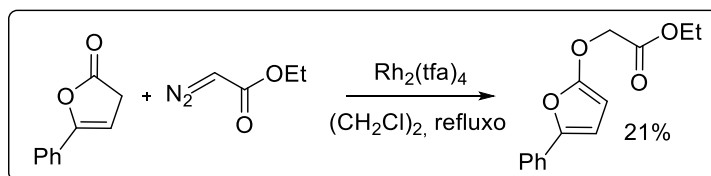
Alguns exemplos mais recentes e de destaque na literatura envolvem a descoberta de Corey e Busch-Petersenn em 2000, que demonstram que a síntese de um éter a partir de um álcool por reação de inserção não exige a disponibilidade do substrato na forma de álcool (FORD *et al.*, 2015). No caso do par tautomérico, hidroxipiridina e 2-piridona, onde a forma ceto é predominante em solução e a enólica é a minoritária, quando a 2-piridona é tratada com diazoacetato de terc-butila, sob catálise de acetato de ródio em dicloroetano, obtém-se o éter, com 84% de rendimento (Esquema 8) (COREY; BUSCH-PETERSENN, 2000).

Esquema 8. Reação de Inserção da 2-piridona.



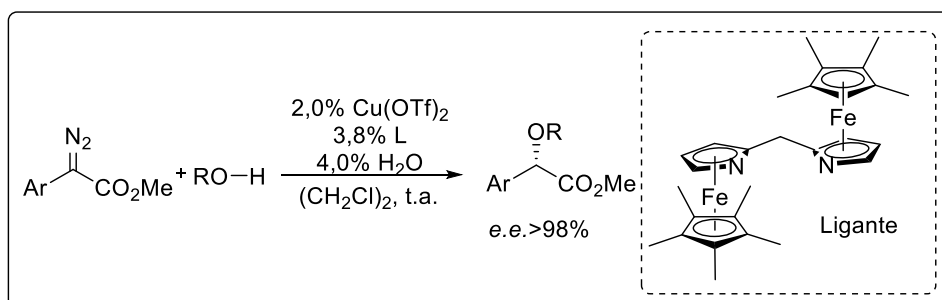
Fonte: Adaptado de COREY & BUSCH-PETERSENN, 2000.

Ainda nesse trabalho, a tentativa de usar uma lactona insaturada como substrato reacional levou ao produto desejado, mas com um modesto rendimento de 21% (Esquema 9) (COREY; BUSCH-PETERSENN, 2000).

Esquema 9. Reação de Inserção de lactona.

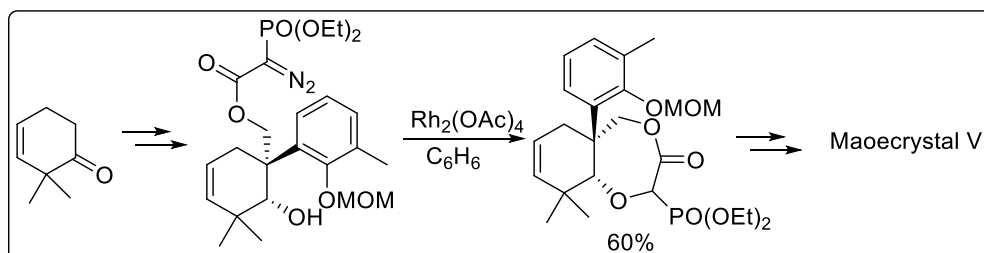
Fonte: Adaptado de COREY & BUSCH-PETERSENN, 2000.

Vários avanços ocorreram em síntese assimétrica em relação a esse tipo de reação. Por exemplo, Fu e Maier, em 2006, retomaram o uso de cobre como catalisador e, em associação com um ligante quiral a base de ferro, demonstraram o primeiro método eficiente de inserção assimétrica de álcoois com excelentes excessos enantioméricos (Esquema 10) (MAIER; FU, 2006).

Esquema 10. Inserção assimétrica de álcoois em diazocompostos.

Fonte: Adaptado de FU & MAIER, 2006.

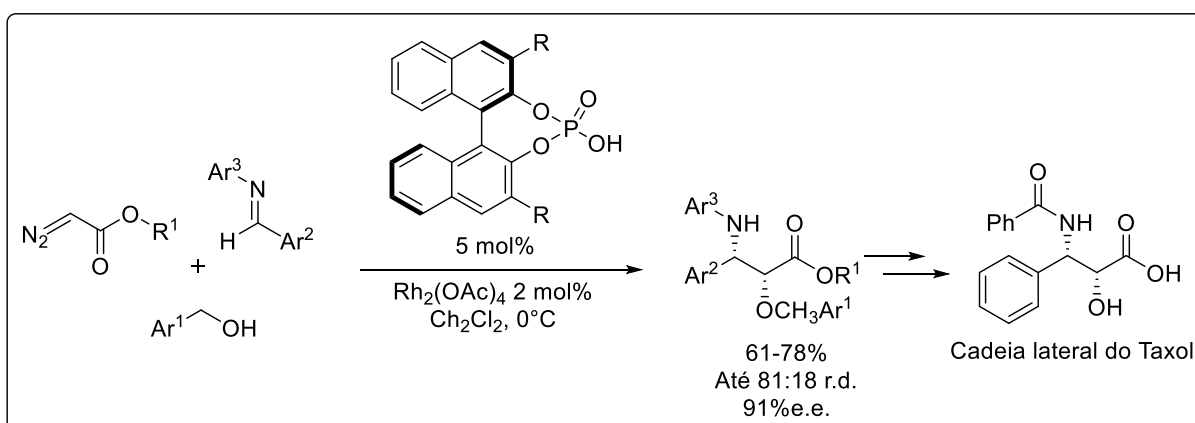
Outro exemplo é a síntese total do produto natural Maoecrystal V, descrita por Li e Yang em 2010, na qual um dos intermediários passava por uma inserção intramolecular O-H, catalisada por acetato de ródio (Esquema 11) (GONG *et al.*, 2010). Nota-se a importância de tal síntese uma vez que o produto apresentou potente ação inibitória de crescimento de células da linhagem HeLa, a mais antiga e resistente linhagem de células tumorais utilizadas em estudo.

Esquema 11. Síntese total do produto natural Maoecrystal V.

Fonte: Adaptado de GONG *et al.*, 2010.

Também, dentro do campo de síntese assimétrica, tem-se o desenvolvimento de sistemas reacionais co-catalíticos. Destaca-se o grupo de pesquisas de Hu, que emprega ácidos de Lewis ou de Brønsted em combinação com catálise metálica para obtenção de moléculas funcionais, muitas delas com interesse biológico (GUO; HU, 2012). Por exemplo, a aplicação de um ácido fosfórico quiral e acetato de ródio para síntese da cadeia lateral do taxol (Esquema 12) (QIAN *et al.*, 2010).

Esquema 12. Síntese da cadeia lateral do taxol.



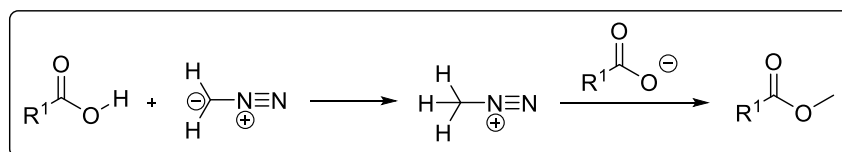
Fonte: Adaptado de QIAN *et al.*, 2010.

1.2.2. Reações de inserção O-H sem utilização de catálise metálica

Diante do que foi exposto até o momento, torna-se indiscutível a importância da catálise metálica em síntese orgânica. Porém, não se pode deixar de dizer que catalisadores a base de metais são mais caros, sensíveis ao ar e umidade, além de serem tóxicos e gerarem resíduos químicos prejudiciais ao meio ambiente. Por essas razões, são cada vez mais procuradas alternativas sintéticas livres de metal (SHELDON, 2007; MACMILLAN, 2008).

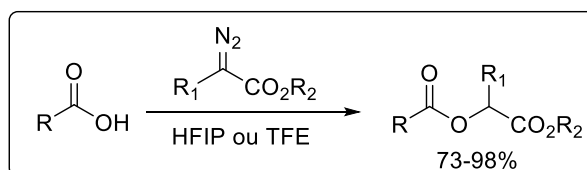
Nesse sentido, especificamente para inserção de ácidos halogenídricos ou ácidos orgânicos com acidez acentuada não há necessidade de uso de catalisadores (DOYLE *et al.*, 1998).

Sendo uma das reações mais conhecidas dos diazocompostos, principalmente o diazometano, a esterificação de ácidos carboxílicos (Esquema 13). A reação procede por protonação inicial do carbono ligado ao grupo diazo, formando um cátion diazônico, que pode reagir diretamente com um nucleófilo, no caso, o carboxilato. Levando, assim, à formação do produto de inserção. (MILLER; MOODY, 1995; KANG *et al.*, 2017).

Esquema 13. Inserção de ácidos carboxílicos em diazometano.

Fonte: Adaptado de KANG *et al.*, 2017.

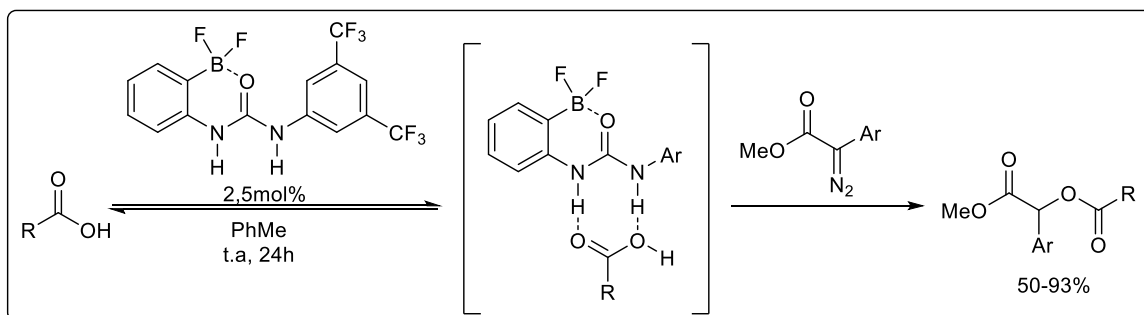
Outra exceção à percepção geral de que inserção O-H de ácidos carboxílicos com substratos diazocarbonílicos requer catálise metálica, foi apresentada por Dumitrescu e colaboradores, em 2011. Tal tipo de reação pode ocorrer à temperatura ambiente, utilizando álcoois fluorinados (hexafluoro-2-etanol e trifluoroetanol) como solvente e na ausência de sais metálicos, obtendo-se o produto em rendimentos que variaram de 73 a 98% (Esquema 14) (DUMITRESCU *et al.*, 2011).

Esquema 14. Reações de inserção entre ácidos carboxílicos e diazoacetatos.

Fonte: Adaptado de DUMITRESCU *et al.*, 2011.

Com relação ao mecanismo, propõe-se que o solvente utilizado atuaria aumentando a acidez do ácido carboxílico, favorecendo a protonação do diazocomposto, seguido do deslocamento do nitrogênio por um grupo carboxilato (DUMITRESCU *et al.*, 2011).

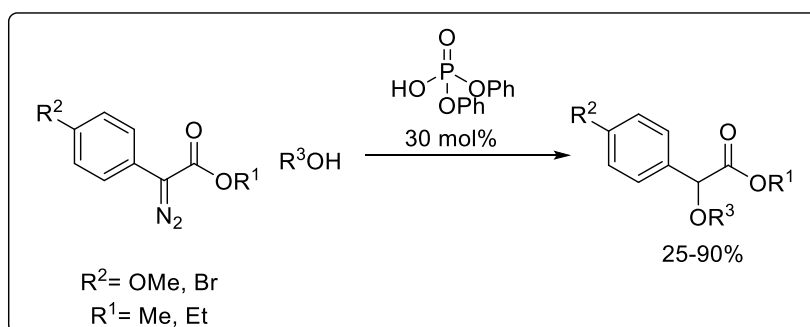
Em 2014, Couch e colaboradores reportaram a utilização de ureia como ativador de ácido carboxílico em reações de inserção X-H. Produtos de inserção foram isolados com rendimentos que variaram de 53-93% ao se reagir α -aril-diazoésteres e ácidos carboxílicos na presença de 2,5 mol% do catalisador à base de ureia. Vale ressaltar que não houve reação na ausência do catalisador (Esquema 15) (COUCH *et al.*, 2014).

Esquema 15. Utilização de catalisador derivado de ureia em reações de inserção O-H.

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

Recentemente, em 2016, Bernardim e colaboradores avaliaram derivados de ácidos fosfóricos como catalisadores em reações de inserção envolvendo diazocompostos. Neste trabalho foram obtidos 4 produtos de inserção, com rendimentos que variaram de 25 a 90%, utilizando 10 equivalentes do álcool e 30 mol% de ácido difenil-fosfórico (Esquema 16) (BERNARDIM *et al.*, 2016).

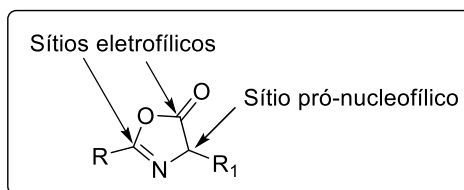
Destacam-se os dois compostos com rendimentos de 87 e 90%, sintetizados a partir do substrato diazocarbonílico com substituinte metoxila e os álcoois etanol e álcool benzílico, respectivamente. Na ausência de catalisador, os rendimentos caíram para 2-6%.

Esquema 16. Reação de inserção entre álcoois e diazocompostos, utilizando ácido de Brønsted como catalisador.

Fonte: Adaptado de BERNARDIM *et al.*, 2016.

1.3. ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS

Azalactonas ou oxazolonas são compostos heterocíclicos derivados de aminoácidos, que vêm sendo explorados por diversos grupos de pesquisa. Sua estrutura apresenta dois sítios eletrofílicos e um pró-nucleofílico (Figura 4), permitindo que sejam utilizadas em diversas reações (SUN *et al.*, 2013; MELHADO *et al.*, 2011).

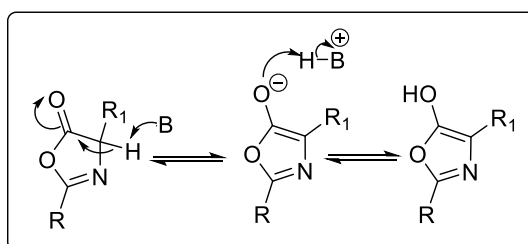
Figura 4. Estrutura geral de azalactonas.

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

Além disso, outras vantagens apresentadas por esses compostos é a sua facilidade de preparação, versatilidade estrutural e o fato de apresentarem ao menos um centro quiral (WEBER *et al.*, 2010; WEBER *et al.*, 2012). Seu esqueleto consiste basicamente de um aminoácido protegido e é uma alternativa atraente para síntese de moléculas bioativas naturais ou sintéticas (PEREIRA *et al.*, 2014), incluindo agentes anti-tumorais (PAPONOV *et al.*, 2012).

Nosso grupo de pesquisa vem estudando, nos últimos anos, a aplicabilidade das azalactonas como substrato em diferentes reações, explorando tanto seu potencial nucleofílico (ÁVILA *et al.*, 2013; ÁVILA *et al.*, 2015; PINHEIRO *et al.*, 2016) quanto eletrofílico (PEREIRA *et al.*, 2014).

Porém, para este trabalho, o que atrai a atenção para este substrato é a tendência deste heterociclo de enolizar em meio básico, devido a presença de um hidrogênio α -carbonílico de caráter ácido ($pK_a \approx 9$) (Esquema 17) (WEBER *et al.*, 2012; DE CASTRO *et al.*, 2016), gerando um potente nucleófilo, na forma de enolato.

Esquema 17. Tautomerização da azalactona em meio básico.

Fonte: Elaborado pela própria autora.

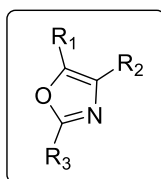
1.4. ASPECTOS GERAIS SOBRE OXAZÓIS

Compostos heterocíclicos são de grande importância biológica e industrial, uma vez que, a maioria dos produtos farmacêuticos e ativos agroquímicos são heterociclos de origem natural

ou derivados sintéticos. Atualmente, mais de 90% dos novos fármacos contêm, ao menos, um anel heterocíclico em sua estrutura (DUA *et al.*, 2011).

Neste contexto, anéis oxazóis representam uma importante classe de heterociclos de 5 membros. Seus derivados contêm uma porção N=C-O (Figura 5) que podem ser utilizados como precursores de produtos naturais, intermediários sintéticos e compostos biologicamente ativos (KIBRIZ *et al.*, 2017).

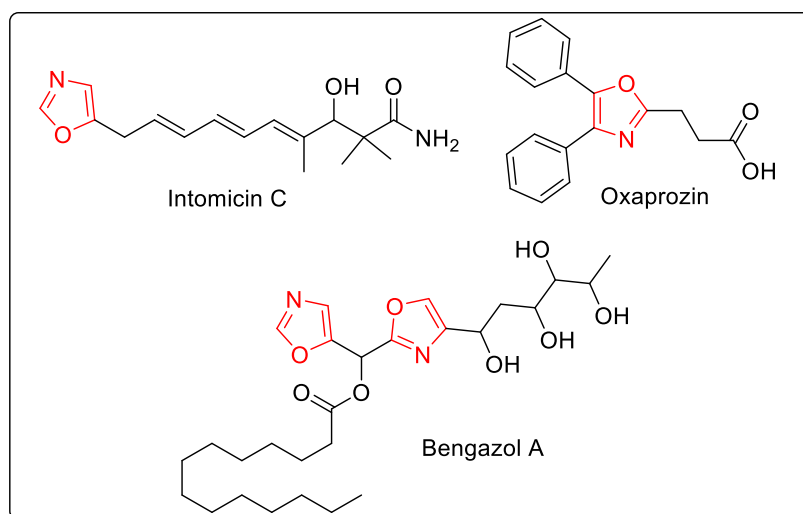
Figura 5. Estrutura geral de derivados de 1,3-oxazol.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Unidades oxazólicas podem ser observadas em diferentes classes de fármacos, por exemplo, antineoplásicos, como Intomicin C (HALE *et al.*, 2014), antiinflamatórios não-esteroidais, como Oxaprozín (WENLOCK *et al.*, 2011), antifúngicos, como Bengazol A (CHANDRASEKHAR; SUDHAKAR 2010), entre outros (Figura 6). Nesse sentido, fica evidente a importância da preparação desses heterociclos, associado ao desenvolvimento de uma metodologia para reação de inserção envolvendo azalactonas e diazocompostos.

Figura 6. Moléculas biologicamente ativas derivadas do oxazol.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Desenvolver uma metodologia para síntese de derivados de 1,3-oxazol a partir de compostos α -diazocarbonílicos e azalactonas, através de uma reação de inserção na presença de uma base de Brønsted.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Desenvolver metodologia para obtenção de heterociclos oxazólicos, utilizando uma amina terciária como base de Brønsted.

Otimizar as condições reacionais para se obter os produtos de inserção desejados com altos rendimentos.

Preparar os substratos com alto grau de pureza e rendimentos satisfatórios.

Aplicar metodologia em escopo de diferentes azalactonas.

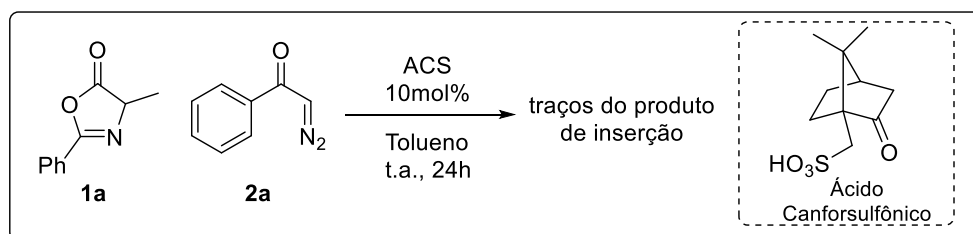
Estender o escopo para diferentes compostos diazocarbonílicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. REAÇÃO DE INSERÇÃO ENTRE AZALACTONAS E DIAZOCOMPOSTOS: HIPÓTESE INICIAL

O estudo teve início através da reação entre a azalactona derivada da alanina (**1a**) e a α -diazocetofenona (**2a**), utilizando 10 mol% de ácido canforsulfônico (ACS) como catalisador, em tolueno, à temperatura ambiente, por 24 horas (Esquema 18).

Esquema 18. Reação envolvendo azalactona e diazocomposto, utilizando ACS como catalisador.



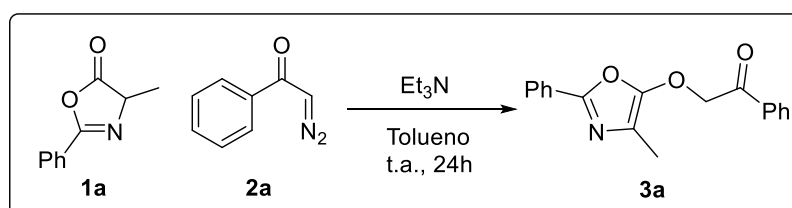
Fonte. Elaborado pela própria autora.

Inicialmente optou-se pela utilização do ácido canforsulfônico devido ao que foi observado na literatura com relação ao uso de ácidos de Bronsted como catalisadores em reações de inserção envolvendo compostos diazocarbonílicos.

Nas condições reacionais utilizadas, porém, o emprego desse catalisador não foi adequado para a reação proposta, levando a apenas traços do produto de inserção desejado.

Ao se substituir o ACS por trietilamina (Esquema 19), foi possível observar a formação do composto **3a**, na forma de um sólido branco, que através de uma simples filtração levou ao produto de inserção desejado puro com 79% de rendimento.

Esquema 19. Reação envolvendo azalactona e diazocomposto na presença de base.



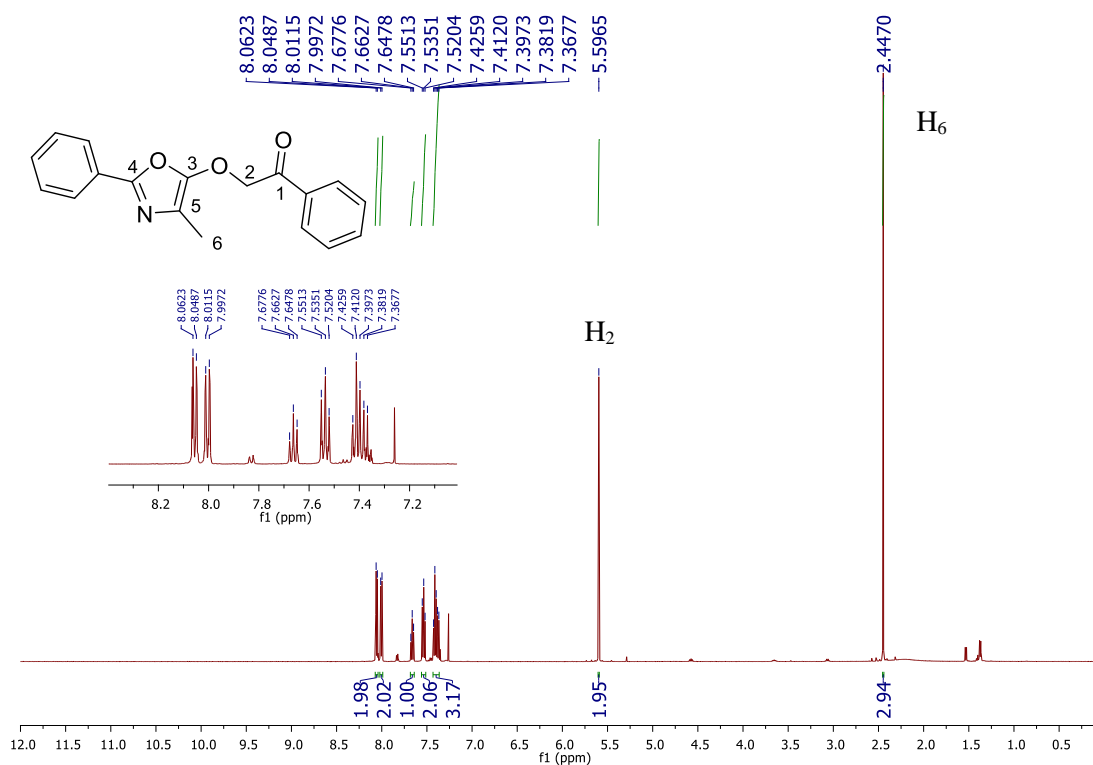
Fonte. Elaborado pela própria autora.

O produto obtido (**3a**) foi devidamente caracterizado através de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT135, HMBC, espectroscopia no infravermelho (IV) e espectrometria de massas em alta resolução (EMAR).

Nas caracterizações foi adotada uma numeração para facilitar a identificação dos sinais nos espectros, porém, essa pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H (Figura 7), observou-se, além dos hidrogênios na região de aromáticos entre 8,06 e 7,36 ppm (10H), a presença de um simpleto em 5,60 ppm (2H) referente aos hidrogênios metilênicos e um simpleto em 2,45 ppm (3H), referente aos hidrogênios metílicos, indicando a ocorrência da reação. Além disso, ao se comparar com o espectro do material de partida (Figura 14, adiante), nota-se o desaparecimento do sinal em 4,45 ppm, referente ao H ácido, presente em **1a**.

Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (500MHz, CDCl_3).



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8), observou-se um sinal em 190,6 ppm referente ao carbono carbonílico, um sinal em 161,1 ppm referente ao carbono C=N, um sinal em 154,6 ppm referente ao carbono não hydrogenado C₃, ligado aos oxigênios, e um sinal em 129,1 ppm referente ao carbono não hydrogenado C₅, sendo estes dois últimos, evidência da estrutura oxazólica formada. Além dos sinais referentes aos carbonos aromáticos na região entre 134,4-126,3 ppm, também se observa um sinal em 12,0 ppm referente ao carbono metílico e um sinal

em 54,5 ppm referente ao carbono metilênico, que evidencia a formação da ligação C-O do produto. A análise do espectro de DEPT 135 (Figura 9) reafirma que o sinal em 54,5 ppm corresponde a um carbono metilênico, corroborando com a formação do produto.

Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** (125MHz, CDCl_3).

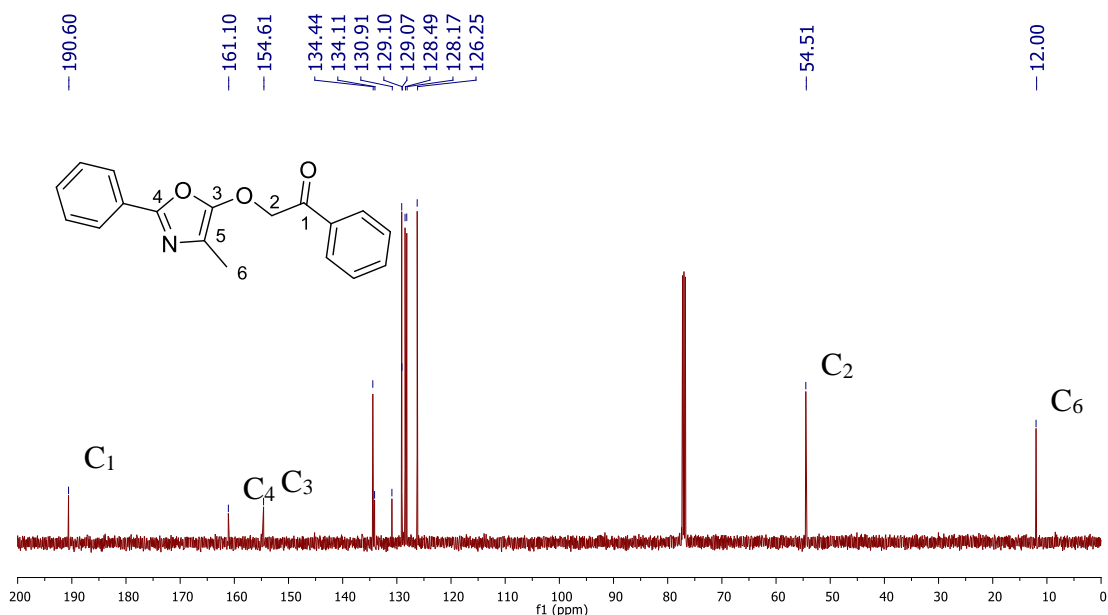
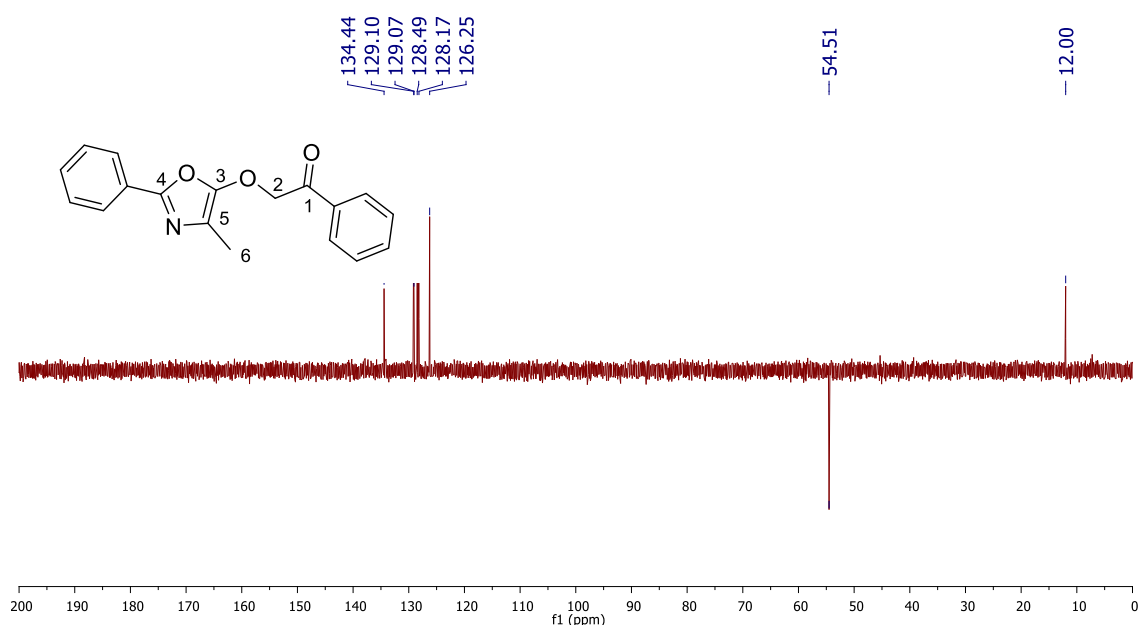
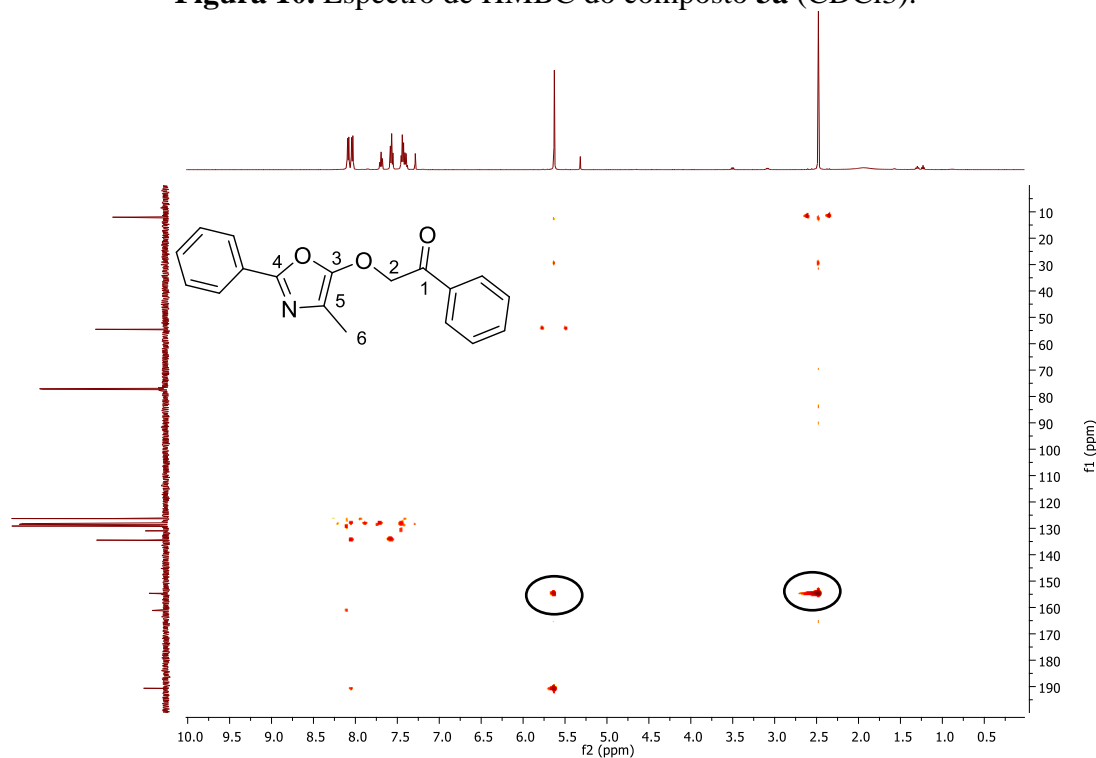


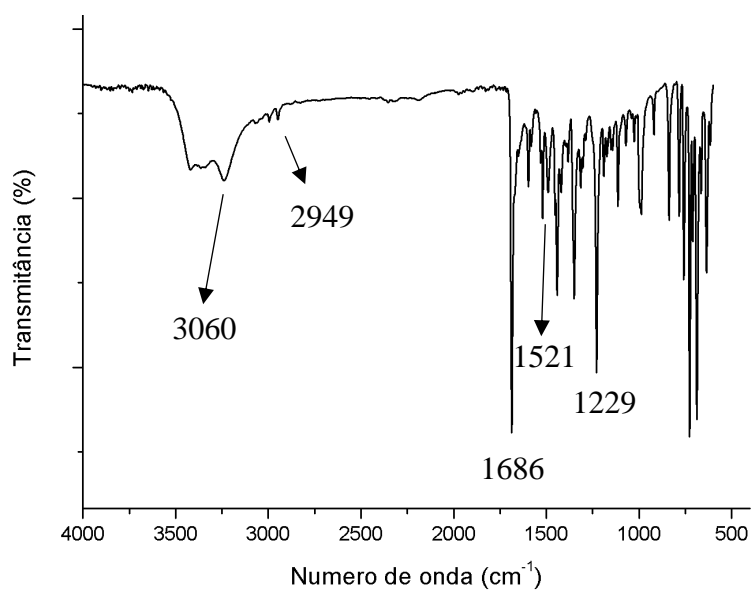
Figura 9. Espectro DEPT 135 do composto **3a** (125MHz, CDCl_3).



O espectro de HMBC (Figura 10) também revela um indício da formação do produto de inserção, ao apresentar duas correlações em 3J entre o carbono não hidrogenado C_3 e os hidrogênios metílicos, da azalactona derivada da alanina, e os hidrogênios metilênicos, da nova ligação C-O formada, proveniente do esqueleto diazocarbonílico.

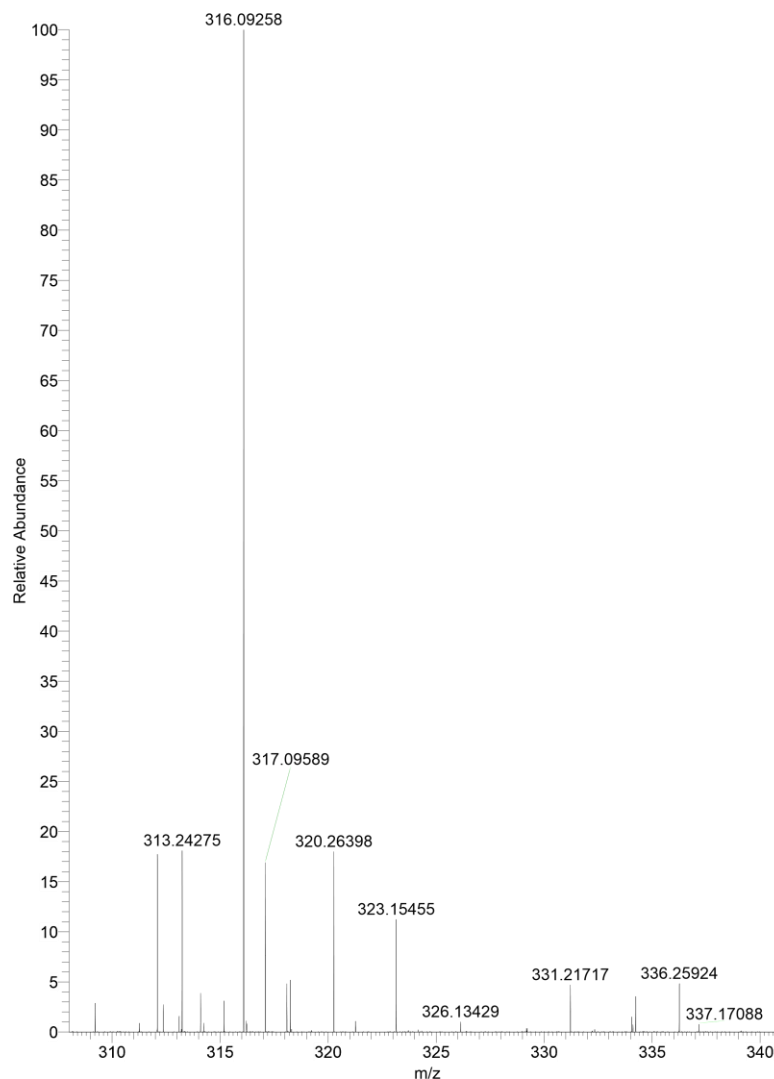
Figura 10. Espectro de HMBC do composto **3a** (CDCl₃).

No espectro obtido na região do Infravermelho (Figura 11), observa-se bandas de absorção em 3060 e 2949 cm⁻¹ referentes à vibração C-H aromático e alifático, respectivamente, uma banda de absorção em 1686 cm⁻¹ referente ao estiramento C=O da carbonila, uma banda de absorção em 1521 cm⁻¹ referente ao estiramento do grupo C=N e uma banda de absorção em 1229 cm⁻¹, referente ao estiramento C-O.

Figura 11. Espectro no IV do composto **3a**.

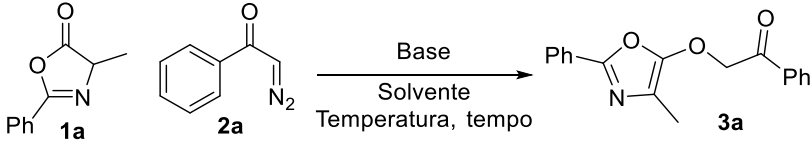
No espectro de massas do composto **3a** (Figura 12) observa-se um bom acordo entre a massa molar calculada e o valor encontrado. Valor calculado: $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}] + ([\text{M}+\text{Na}]^+)$: m/z 316,09441, encontrado: m/z 316,09258.

Figura 12. Espectro de massas em alta resolução do composto **3a**.



3.2. OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE OXAZÓIS

Após a elucidação do produto obtido, seguiu-se com a otimização da reação, com o objetivo de se obter produtos com melhores rendimentos. Para tal, foram avaliados diferentes bases e solventes, além de variações nos parâmetros temperatura, tempo e concentração reacional (Tabela 1).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para Reação de Inserção^a.


Entrada	Base (equiv)	Solvente	Conc. (mol.L ⁻¹)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	Et ₃ N (1,0)	Tolueno	0,2	t.a.	24	79
2	DABCO (1,0)	Tolueno	0,2	t.a.	24	48
3	-	Tolueno	0,2	t.a.	24	-
4	DMOA (1,0)	Tolueno	0,2	t.a.	24	71
5	DMAP (1,0)	Tolueno	0,2	t.a.	24	66
6	Piridina (1,0)	Tolueno	0,2	t.a.	24	17
7	DIPEA (1,0)	Tolueno	0,2	t.a.	24	82
8	DIPEA (1,0)	Benzeno	0,2	t.a.	24	53
9	DIPEA (1,0)	Nitrometano	0,2	t.a.	24	37
10	DIPEA (1,0)	Fluorobenzeno	0,2	t.a.	24	87
11	DIPEA (1,0)	Fluorobenzeno	0,2	t.a.	48	73
12	DIPEA (1,0)	Fluorobenzeno	0,2	t.a.	8	49
13	DIPEA (1,0)	Fluorobenzeno	0,2	0	8	73
14	DIPEA (1,0)	Fluorobenzeno	0,2	0	24	77
15	DIPEA (0,5)	Fluorobenzeno	0,2	t.a.	24	69
16	DIPEA (0,75)	Fluorobenzeno	0,2	t.a.	24	71
17	DIPEA (1,0)	Fluorobenzeno	0,3	t.a.	24	97
18	DIPEA (1,0)	Fluorobenzeno	0,4	t.a.	24	87

^a Reações realizadas utilizando 1 equiv de **1a** e 1,1 equiv de **2a**.

Partindo-se das condições utilizadas na reação teste, inicialmente variou-se a amina terciária utilizada (Entradas 1-7), observando um rendimento um pouco maior com a utilização de DIPEA (Entrada 7). Vale ressaltar que a reação não ocorreu na ausência de base (Entrada 3).

Apesar da diferença de rendimento do produto utilizando trietilamina (Entrada 1) e diisopropilamina (Entrada 7) não ter sido significativa, 79 e 82%, respectivamente, observou-se, através de análise por RMN, que o espectro do produto obtido com a Et₃N mostrava a presença de algumas impurezas sendo mais fácil a purificação do produto obtido com a DIPEA, por isso seguiu-se a otimização com essa última como amina terciária de escolha.

Em seguida, foram avaliados diferentes solventes (Entradas 7-10), observando-se que a utilização do fluorbenzeno (Entrada 10) levou ao melhor rendimento de 87%.

Com relação ao parâmetro tempo reacional, foram acompanhadas reações por 24, 48 e 8 horas (Entradas 10-12), onde observou-se que a escolha inicial de 24 horas (Entrada 10) era a melhor condição.

Avaliou-se ainda a temperatura, acompanhando-se duas reações por 8 horas, uma à temperatura ambiente e a outra a 0 °C, por 8 horas (Entradas 12 e 13) e, observou-se, que a utilização de temperatura mais baixa forneceu um rendimento maior, possivelmente por favorecer a precipitação do produto. Porém, ao tentar estender o tempo para 24 horas a temperatura baixa (Entrada 14), não se obteve um rendimento satisfatório.

A próxima etapa foi, então, avaliar uma possível condição subestequiométrica, reduzindo a quantidade de base utilizada, para 0,5 e 0,75 equivalentes (Entradas 15 e 16), mas notou-se que havia uma redução do rendimento juntamente com a redução da base.

As últimas modificações propostas foram com relação à concentração reacional, avaliando-se a condição de 0,3 mol L⁻¹ (Entrada 17), onde obteve-se o melhor rendimento, 97%, e utilizando 0,4 mol L⁻¹ (Entrada 18), não se observou o mesmo perfil de rendimento, onde através de análise por RMN do bruto reacional, notou-se uma maior presença dos materiais de partida não consumidos.

Diante do excelente resultado obtido, estabeleceu-se como condição reacional padrão, os parâmetros utilizados na entrada 17, e, assim, iniciou-se uma avaliação de escopo de substratos para metodologia. Neste momento, fez-se necessária a preparação dos materiais de partida.

3.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

As azalactonas foram obtidas segundo protocolo já estabelecido na literatura, através de duas etapas reacionais. A primeira consistiu na acilação de aminoácidos com cloreto de benzoíla, em meio alcalino, e a segunda, na ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico (MELHADO *et al.*, 2011).

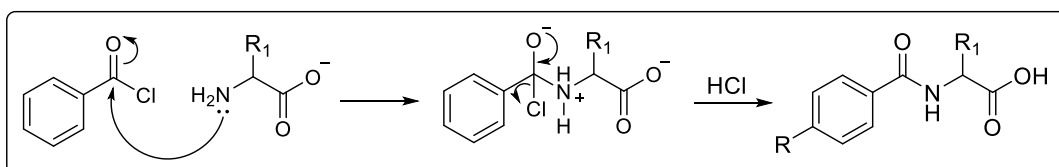
Os diazocompostos utilizados foram sintetizados pelo grupo de Síntese Orgânica do Professor Dr. Antonio Carlos Burtoloso, no Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo (IQSC - USP).

3.3.1. Benzoilação de aminoácidos: precursores azalactônicos

A síntese das amidas foi realizada através da reação da porção amina dos aminoácidos com cloretos de ácido em meio básico (Esquema 20). A preparação dos aminoácidos

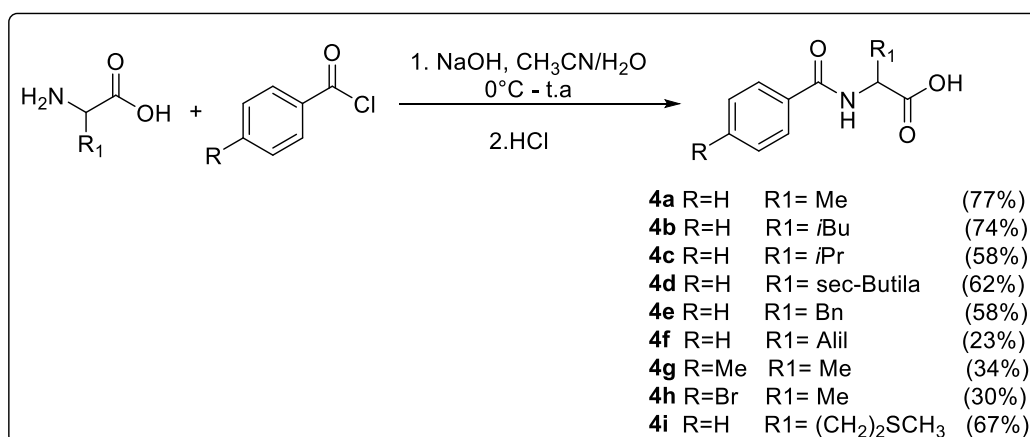
benzoíladados se deu pela adição lenta de cloreto de benzoíla a uma solução alcalina (4 equivalentes de hidróxido de sódio) contendo os respectivos aminoácidos em uma mistura de água/acetonitrila na proporção de 3:1, em banho de gelo (MELHADO *et al.*, 2011). Os produtos foram obtidos após a neutralização com HCl e recristalização do sólido em uma mistura de hexano/ acetato de etila (Esquema 21).

Esquema 20. Síntese de amidas a partir de cloreto de acila e amina em meio básico.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Esquema 21. Benzoilação dos aminoácidos.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

A caracterização das amidas foi feita pela análise de seus espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C. Devido à semelhança estrutural de alguns compostos, em cada etapa, será discutida a caracterização de apenas um derivado. A título de exemplificação será utilizado o aminoácido benzoílado **4a**.

No espectro de RMN de ¹H (Figura 13), pode-se observar, além dos sinais na região de aromáticos de 6,91 a 6,46 ppm (5H), um duplete centrado em 7,70 ppm (1H, *J* = 7,2 Hz) referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio, um quinteto centrado em 3,44 ppm (1H, *J* = 7,2 Hz) referente ao hidrogênio metínico e um duplete centrado em 0,42 ppm (3H, *J* = 7,2 Hz) referente aos hidrogênios metílicos.

Pela análise do espectro de RMN de ¹³C (Figura 14), verifica-se a presença de sinais em 174,3 e 166,3 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos do ácido e amida, respectivamente.

Além dos sinais na região de aromáticos entre 133,9 e 127,5 ppm, há um sinal em 48,3 ppm referente ao carbono metínico e um em 16,9 ppm, referente ao carbono metílico.

Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do composto **4a** (DMSO- d_6 , 300MHz).

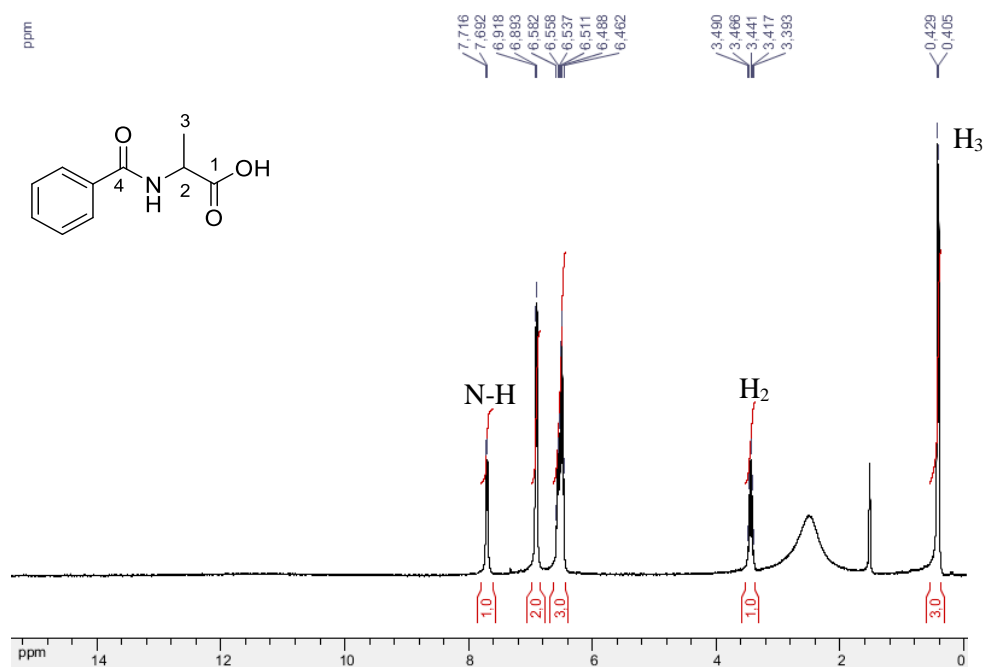
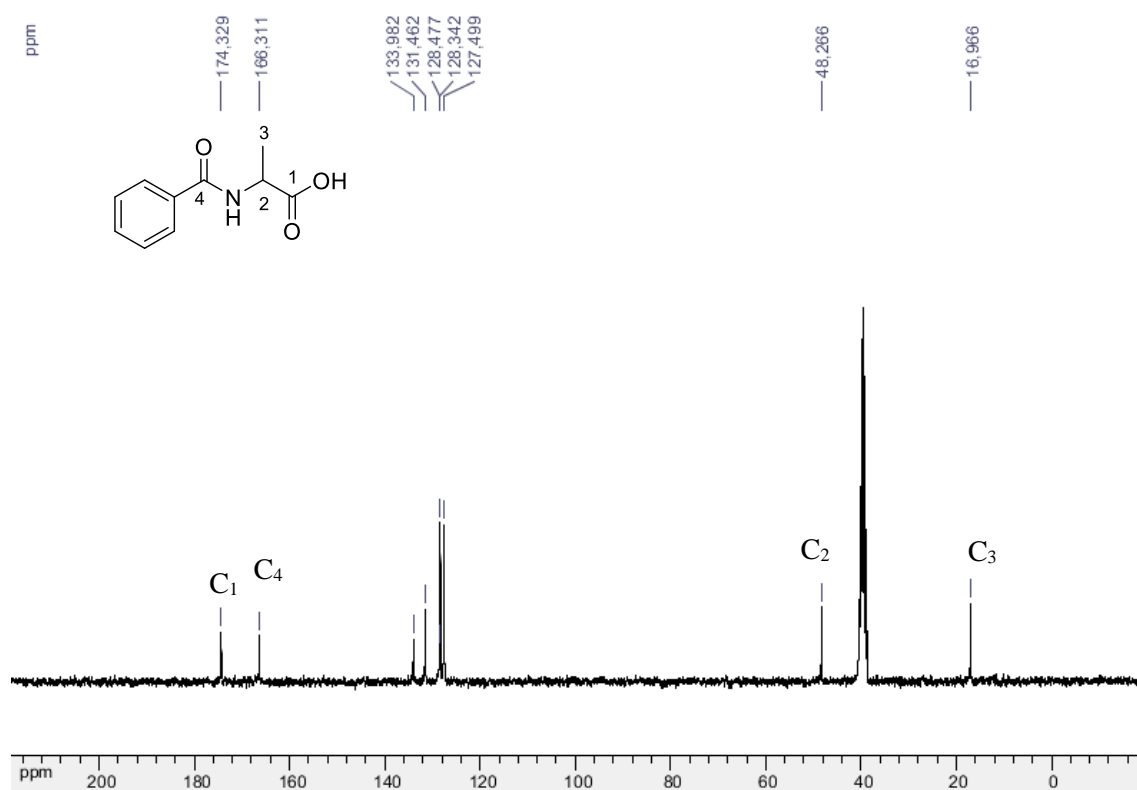


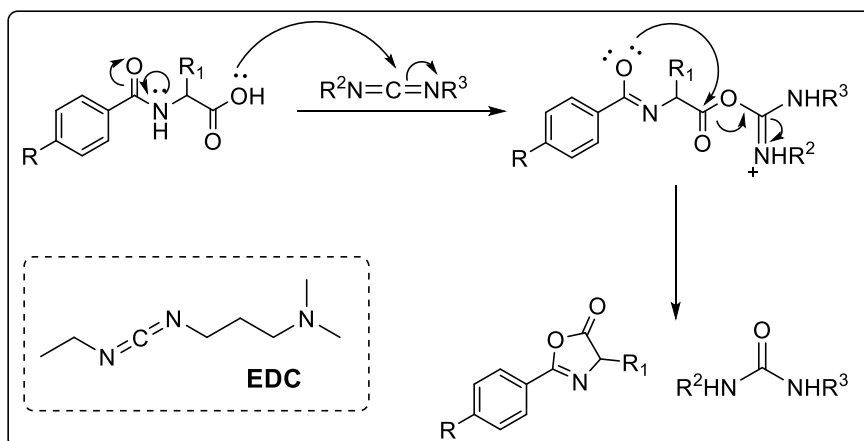
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** (DMSO- d_6 , 75MHz).



3.3.2. Ciclização dos aminoácidos benzoíladados: obtenção das azalactonas

De posse dos aminoácidos benzoíladados devidamente caracterizados, o preparo das azalactonas se deu através de uma reação de ciclização intramolecular, mediada por um ativador de ácido carboxílico, o cloridrato de EDC [Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida] (MELHADO *et al.*, 2011) (Esquema 22).

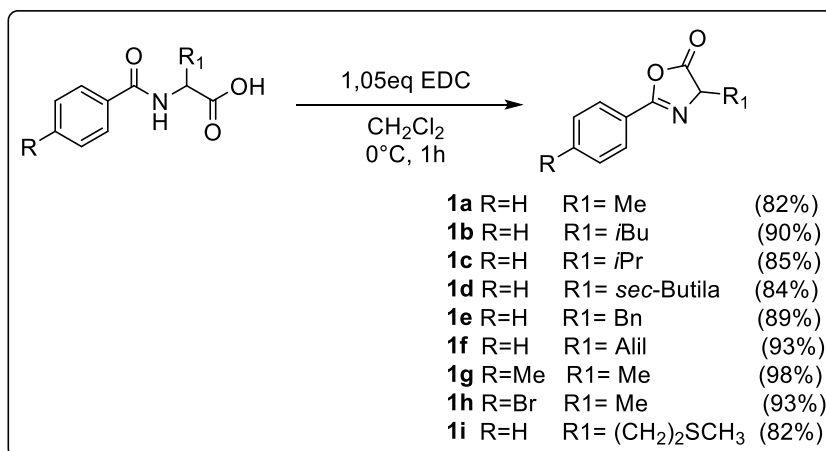
Esquema 22. Mecanismo de ciclização intramolecular mediado por EDC.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

As azalactonas foram obtidas em bons rendimentos após sucessivas lavagens da fase orgânica com água gelada e evaporação da fase orgânica (Esquema 23).

Esquema 23. Síntese dos compostos azalactônicos.



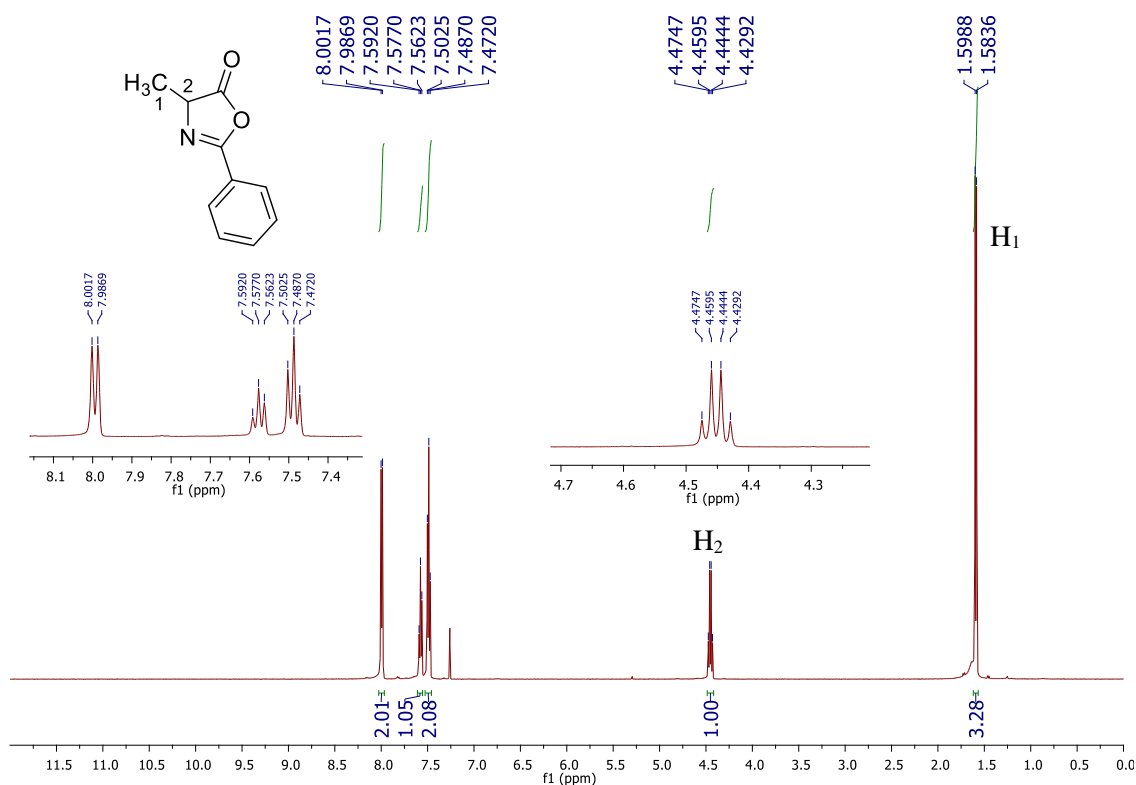
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Vale ressaltar que empregando essa metodologia, os anéis azalactônicos foram sintetizados em apenas duas etapas a partir dos respectivos aminoácidos, sem a necessidade de purificação por cromatografia em coluna.

A caracterização das azalactonas foi feita pela análise de seus espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C . Devido à semelhança estrutural entre os compostos, será discutida apenas a caracterização do composto **1a**.

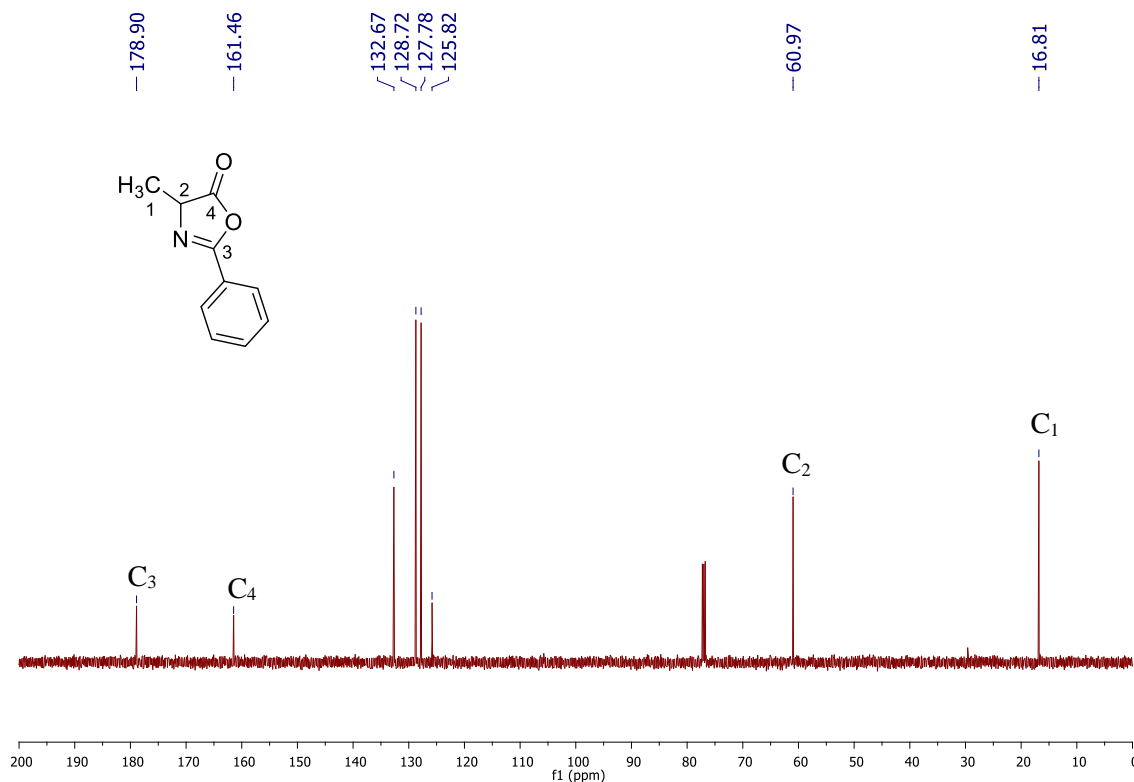
Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 15), além dos sinais na região de hidrogênios aromáticos entre 8,00 e 7,47 ppm (5H), observou-se um quarteto em 4,45 ppm (1H, $J = 7,6$ Hz) referente ao hidrogênio metínico e um duplete em 1,58 ppm (3H, $J = 7,6$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos. Além disso, uma evidência para a formação da azalactona é a ausência do sinal referente ao hidrogênio do grupo N-H.

Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto **1a** (CDCl_3 , 500 MHz).



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16), além dos sinais referentes aos carbonos aromáticos, observaram-se sinais em 178,9 ppm referente à carbonila da lactona, em 161,5 ppm referente ao carbono $\text{C}=\text{N}$, em 61,0 ppm referente ao carbono metínico e em 16,8 ppm referente ao carbono metílico.

Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1a** (CDCl_3 , 75 MHz).



3.3.3. Obtenção de compostos diazocarbonílicos

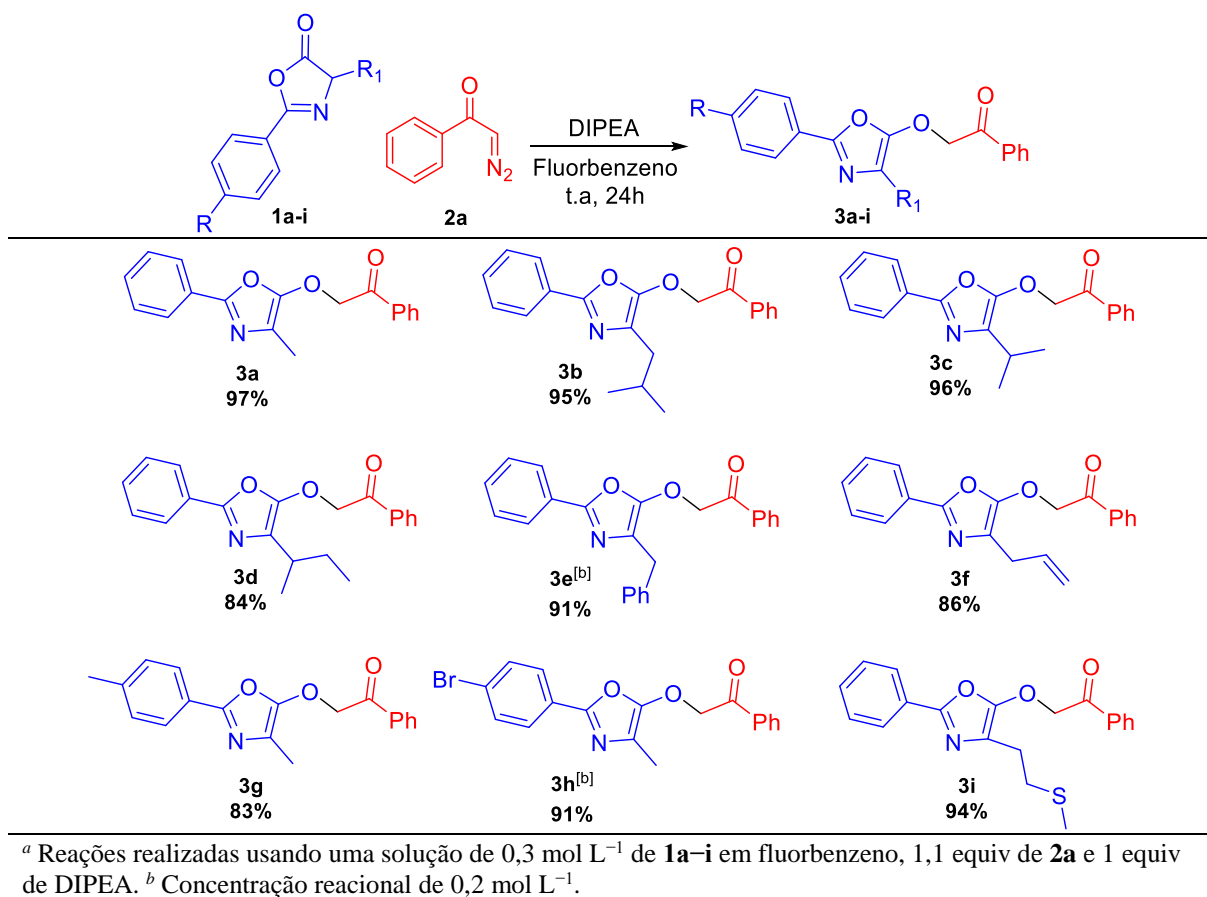
A síntese dos compostos diazocarbonílicos foi realizada através de adição lenta dos respectivos cloretos de benzoíla a uma solução etérea de diazometano (0,4M, 2,5 equivalentes) a 0 °C. Após duas horas de reação à temperatura ambiente e evaporação do solvente, os produtos foram obtidos através de purificação por coluna cromatográfica.

3.4. ESCOPO A PARTIR DE DIFERENTES AZALACTONAS

Sintetizados os materiais de partida, seguiu-se com o escopo da reação de inserção variando-se o substrato azalactônico.

Utilizando as condições otimizadas anteriormente, a partir da reação entre α -diazocetofenona e diversas azalactonas à temperatura ambiente por 24 horas, foi possível obter produtos de inserção com rendimentos variando de bons a ótimos, de 83 a 97% (Esquema 24).

Esquema 24. Escopo dos produtos de inserção obtidos a partir de diferentes azalactonas^a.



Foram utilizadas azalactonas com diferentes substituintes em **R** e **R₁** e os resultados revelaram que a metodologia desenvolvida pôde ser estendida para os diferentes substratos.

Tanto azalactonas com menor padrão de substituição, como a derivada da alanina (**1a**), quanto azalactonas impedidas do ponto de vista estéreo como as derivadas dos aminoácidos leucina (**1b**), valina (**1c**) e isoleucina (**1d**) puderam ser utilizadas, levando aos respectivos produtos **3b**, **3c** e **3d** em rendimentos de 95, 96 e 84%.

Azalactonas com substituintes -CH₃ e -Br na posição *para* do anel aromático, também puderam ser exploradas, obtendo-se os produtos **3g** e **3h** com rendimentos de 83 e 91%.

E ainda, azalactonas contendo o grupo tioéter e substituinte alílico também levaram aos produtos **3i** e **3f** com altos rendimentos, 94 e 86%, respectivamente.

Todos os produtos finais foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, DEPT135, infravermelho e massas de alta resolução. Devido a semelhança estrutural dos produtos obtidos, será discutida apenas a caracterização do composto **3c**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 17), além dos hidrogênios na região de aromáticos entre 8,08-7,36 ppm (10H), pode-se observar um simpleto em 5,62 ppm (2H), referente aos hidrogênios metilênicos, que evidencia a ocorrência da reação, um septeto centrado em 2,90 ppm (1H, $J = 6,8\text{Hz}$), referente ao hidrogênio metínico do substituinte *iso*-propila e um duplete centrado em 1,39 ppm (6H, $J = 6,8\text{Hz}$), referente aos hidrogênios metílicos, também do grupo substituinte.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18), observou-se um sinal em 191,0 ppm referente ao carbono carbonílico, um sinal em 162,8 ppm referente ao carbono $\text{C}=\text{N}$, um sinal em 161,3 ppm referente ao carbono não hydrogenado C_3 , ligado aos oxigênios, e um sinal em 129,1 ppm referente ao carbono não hydrogenado C_5 , sendo estes dois últimos, evidências do esqueleto oxazólico formado. Além dos carbonos na região de aromáticos entre 134,3-126,5 ppm, também se observa um sinal em 21,4 ppm referente aos carbonos metílicos e um sinal em 26,0 ppm referente ao carbono metínico, ambos do grupo substituinte *iso*-propila e um sinal em 54,2 ppm referente ao carbono metilênico, que evidencia a formação da ligação $\text{C}-\text{O}$ do produto de inserção.

Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto **3c** (CDCl_3 , 500MHz).

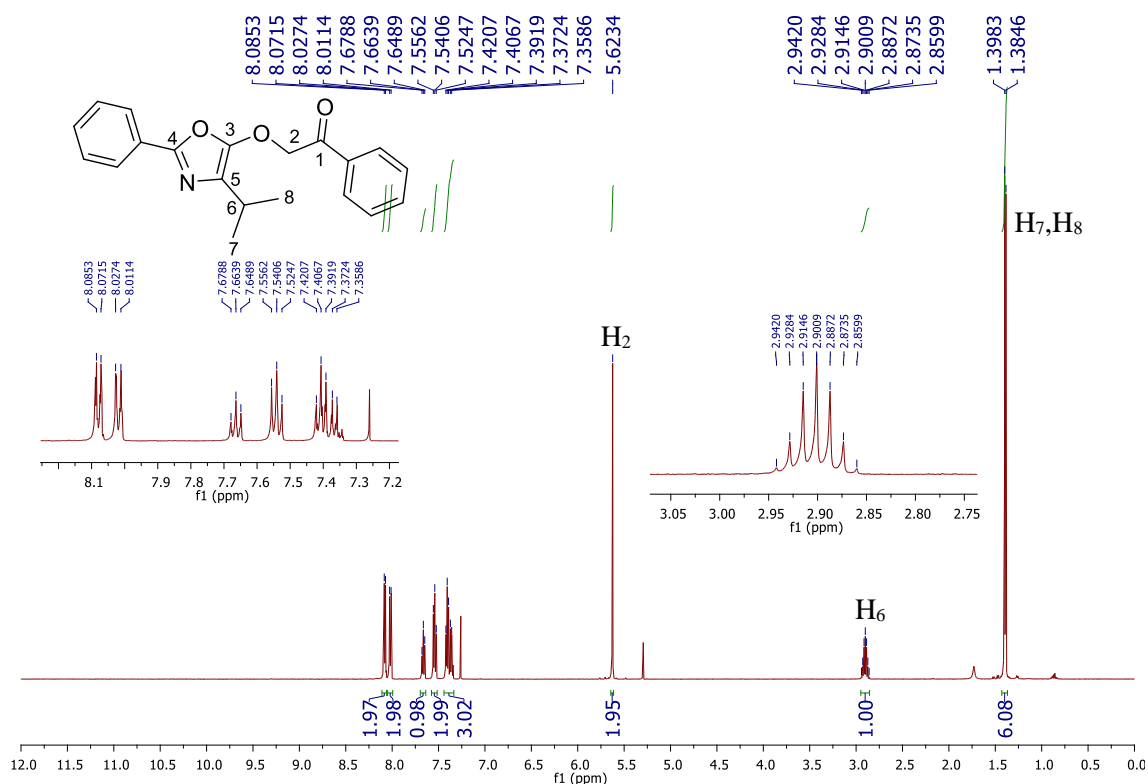
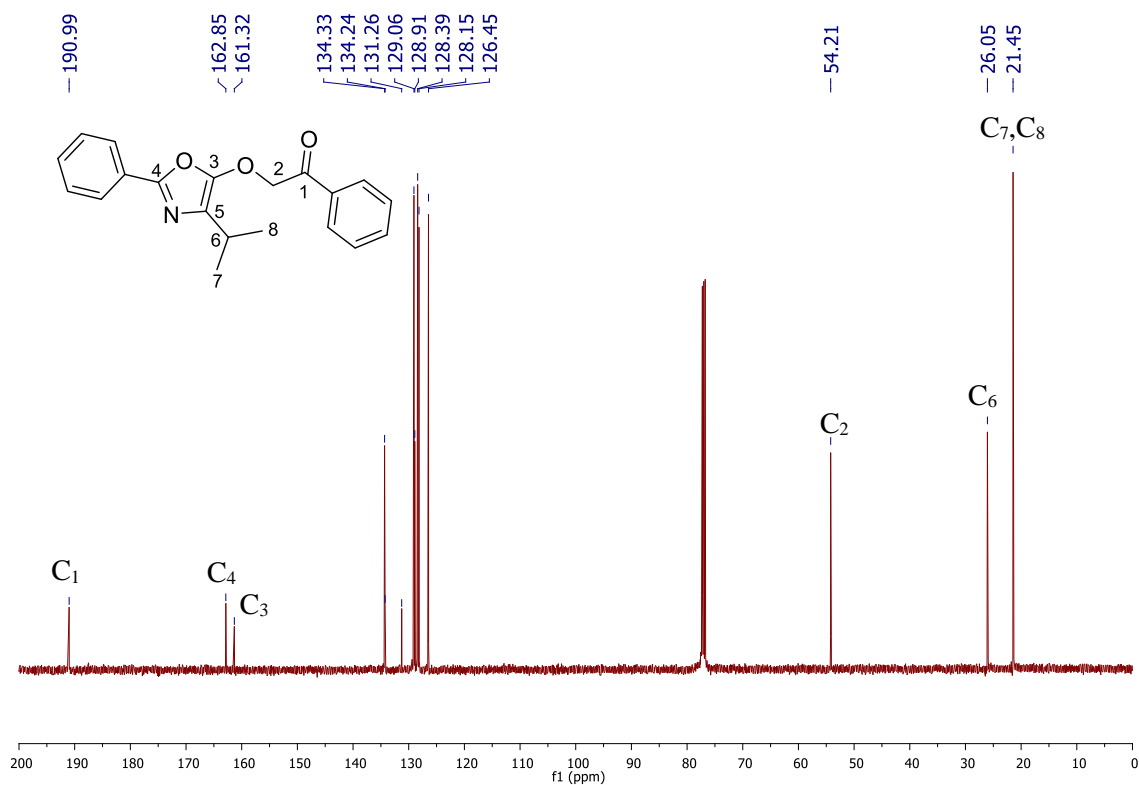
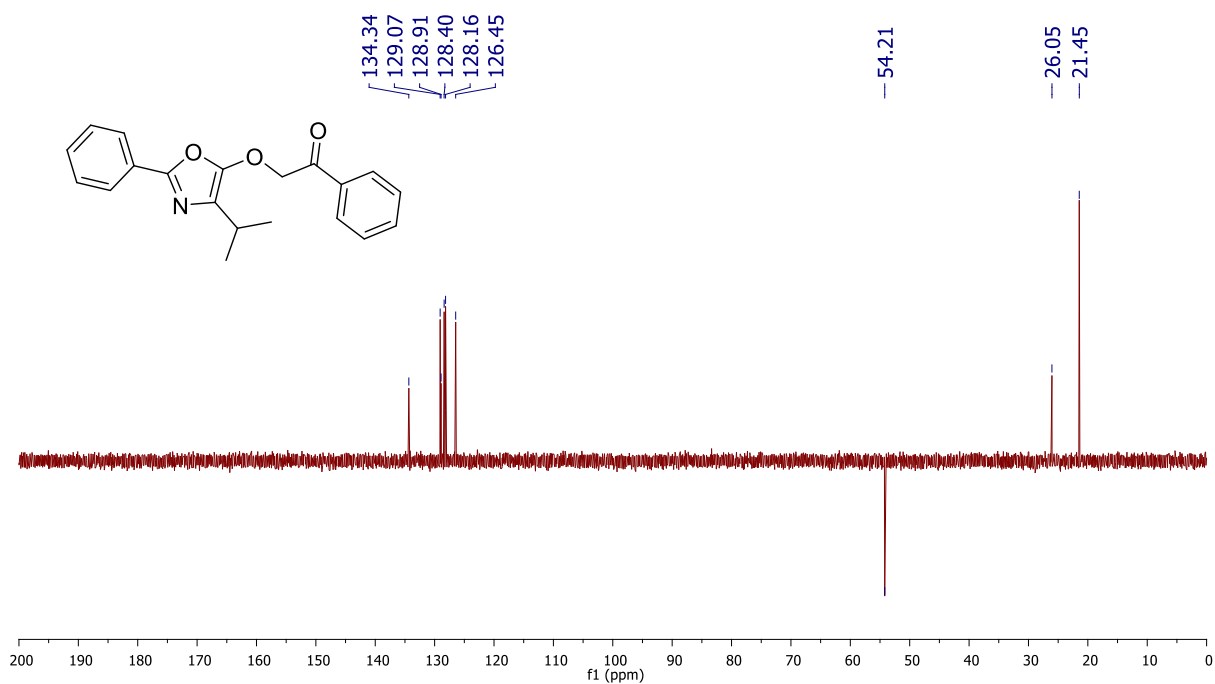


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3c** (CDCl_3 , 125MHz).

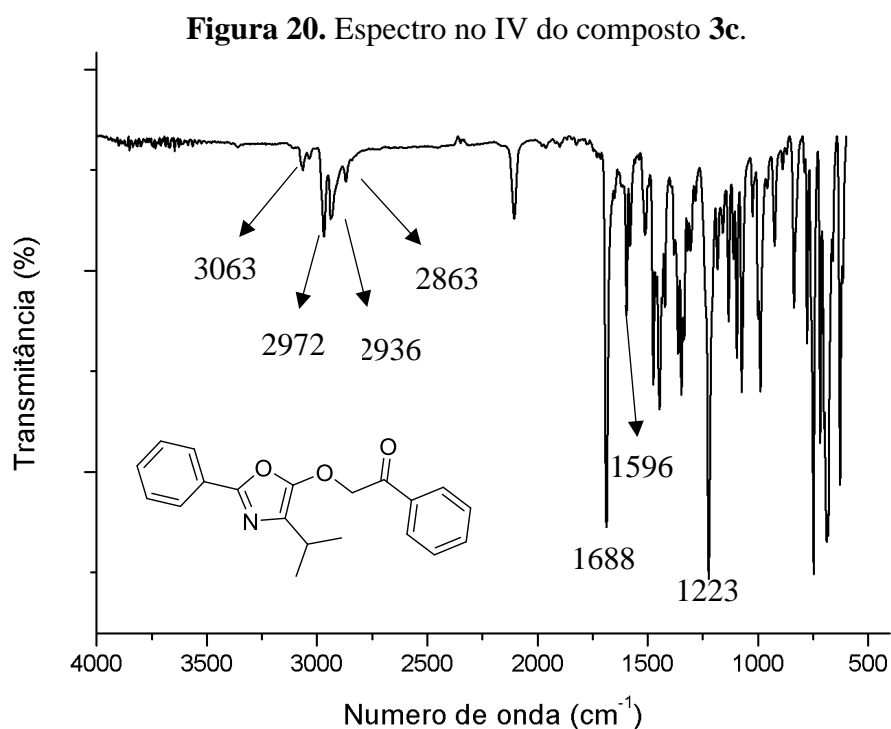


A análise do espectro de DEPT 135 (Figura 19) reafirmou o sinal em 54,2 ppm como referente a um carbono metilênico, corroborando com a formação do produto de inserção.

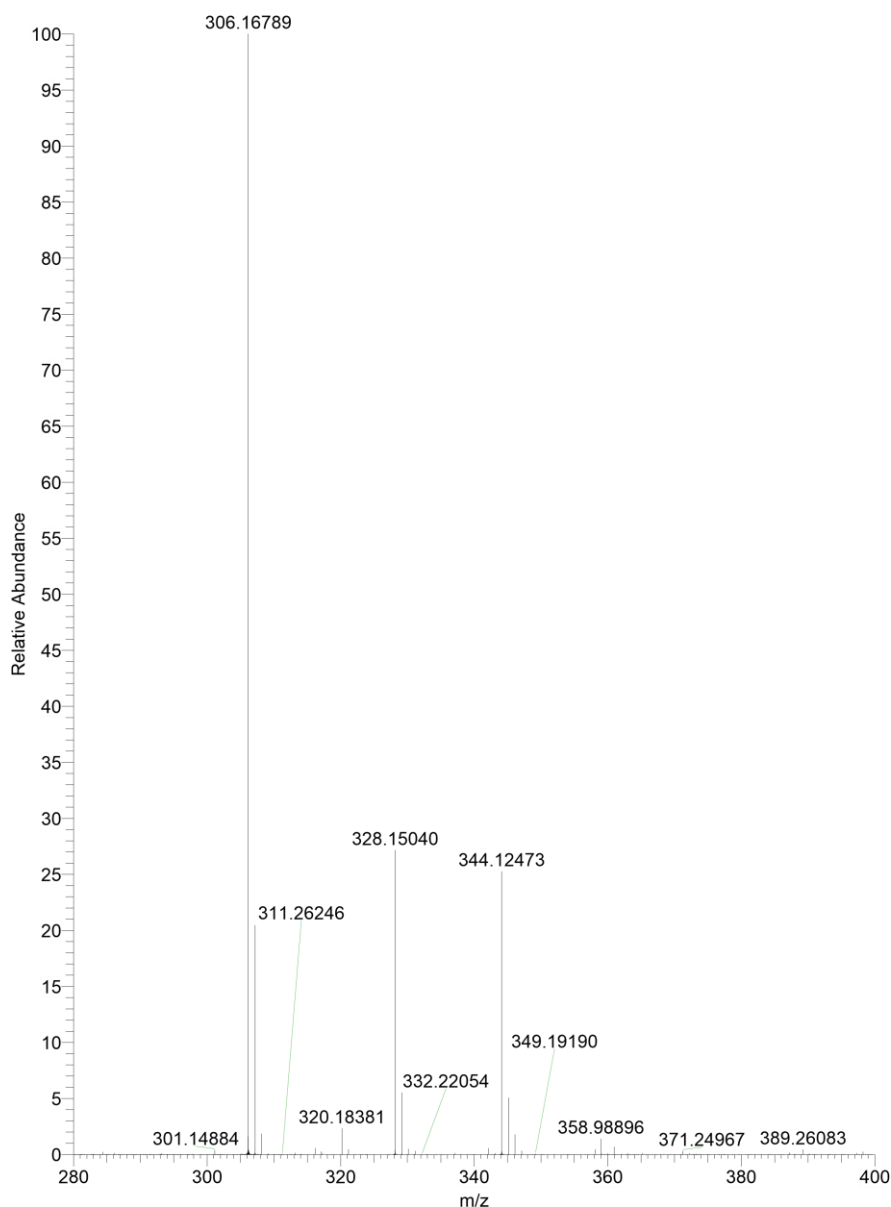
Figura 19. Espectro de DEPT 135 do composto **3c** (CDCl_3 , 125MHz).



No espectro no infravermelho (Figura 20), observam-se bandas de absorção em 3063 cm^{-1} referente ao estiramento C-H de aromático e em 2972 , 2936 e 2863 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H de alifático. Em 1688 cm^{-1} , há uma banda de absorção referente ao estiramento C=O da carbonila, em 1596 cm^{-1} , uma banda de absorção referente ao estiramento do grupo C=N e, em 1223 cm^{-1} , uma banda de absorção referente ao estiramento C-O.



No espectro de massas do composto **3c** (Figura 21) observa-se um bom acordo entre a massa molar calculada e o valor encontrado. Valor calculado: $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}] + ([\text{M}+\text{Na}]^+)$: m/z 344,12571, encontrado: m/z 344,12473.

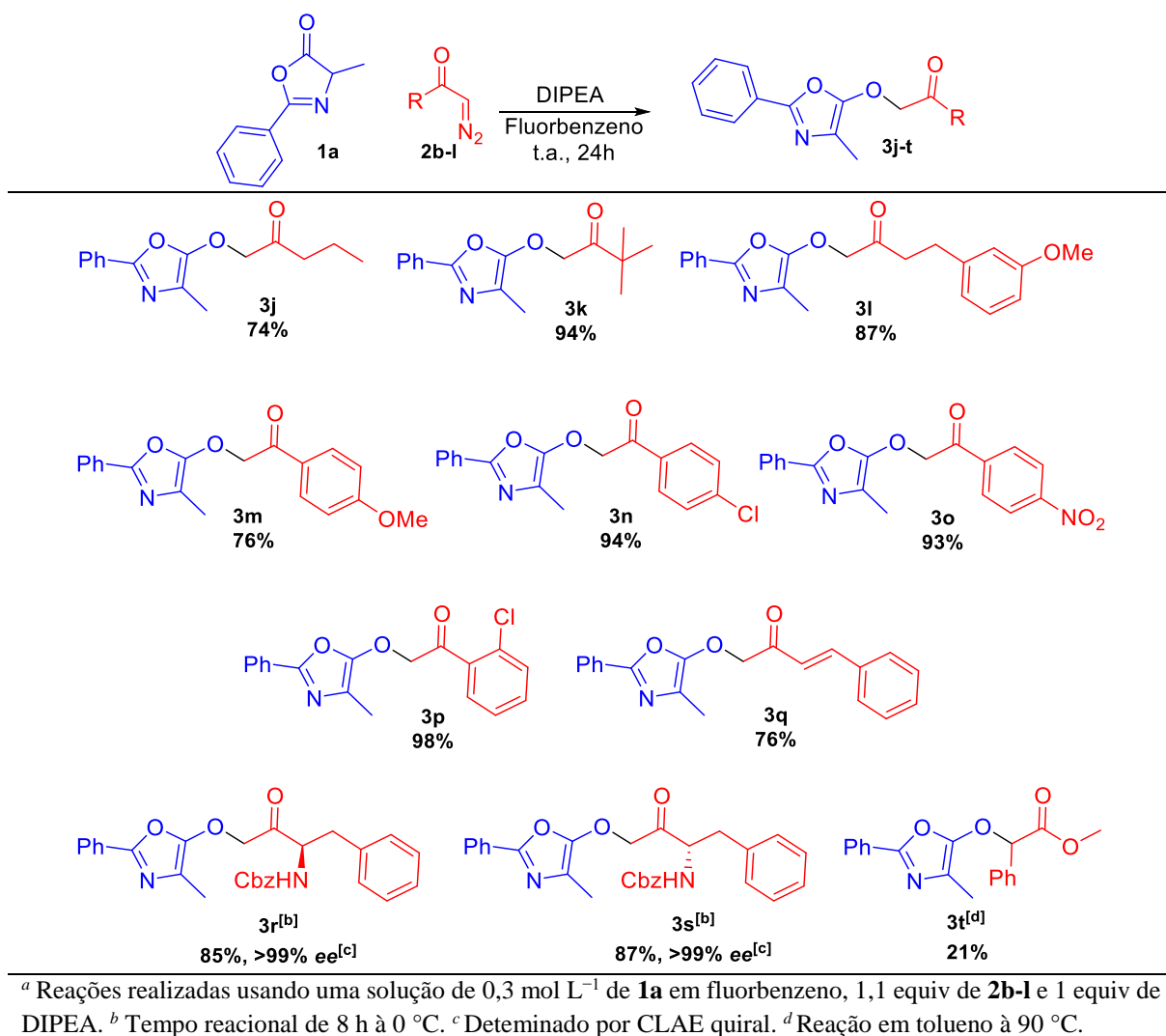
Figura 21. Espectro de massas em alta resolução do composto **3c**.

3.5. ESCOPO A PARTIR DE DIFERENTES DIAZOCOMPOSTOS

Diante dos bons resultados obtidos com as diferentes azalactonas, seguiu-se o trabalho estendendo o escopo reacional. A metodologia desenvolvida foi, também, eficiente quando aplicada a compostos diazocarbonílicos.

A reação entre a azalactona derivada da alanina e diferentes diazocompostos em condições brandas levou aos produtos de inserção desejados com rendimentos de bons a ótimos (Esquema 25).

Esquema 25. Escopo dos produtos de inserção obtidos a partir de diferentes compostos diazocarbonílicos^a.



Uma grande variedade de diazocompostos pôde ser explorada, incluindo compostos alifáticos e insaturados que levaram aos produtos de inserção desejados **3j**, **3k** e **3q** com rendimentos de 74%, 94% e 76%, respectivamente.

Além disso, substituições no anel aromático dos compostos diazocarbonílicos foram avaliadas. Grupos retiradores de elétrons, como cloro e nitro, foram utilizados nas posições *orto* e *para*, levando aos melhores resultados com os produtos **3n**, **3o** e **3p**. E o grupo metoxila na posição *meta*, levando ao produto **3l** com 87% de rendimento.

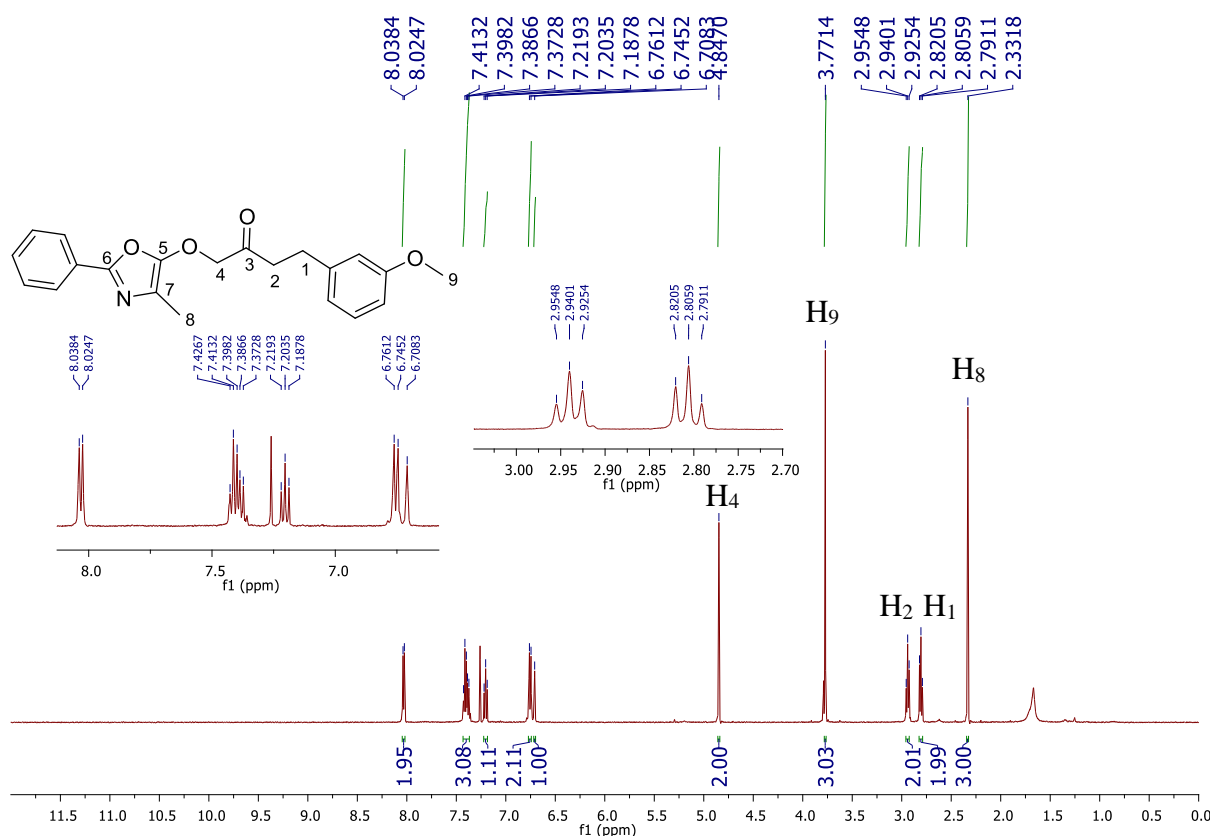
Foi possível também a aplicação do grupo metoxila como doador de elétrons, na posição *para* do anel aromático, levando ao produto **3m** com 76% de rendimento.

Vale ressaltar os três últimos produtos sintetizados, os carbamatos **3r** e **3s** que foram obtidos em bons rendimentos, mas principalmente, tiveram sua estereoquímica mantida e o produto **3t**, obtido a partir de um diazocomposto secundário. Esses serão discutidos adiante.

Todos os produtos finais foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT135, infravermelho e massas de alta resolução. Devido a semelhança estrutural dos produtos obtidos, será discutida apenas a caracterização do composto **3l**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 22), além dos hidrogênios na região de aromáticos entre 8,04-6,71 ppm (9H), pode-se observar um simpleto em 4,85 ppm (2H), referente aos hidrogênios metilênicos, que comprovam a ocorrência da reação, um simpleto em 3,77 ppm (3H) referente ao grupo metoxila e um simpleto em 2,33 ppm referente aos hidrogênios metílicos da porção azalactônica. Além desses, observam-se dois tripletos, um centrado em 2,94 ppm (2H, $J = 7,3$ Hz), referente aos hidrogênios metilênicos α -carbonílicos e o outro centrado em 2,81 ppm (2H, $J = 7,3$ Hz) referentes aos hidrogênios metilênicos próximos ao anel aromático, todos eles do grupo substituinte.

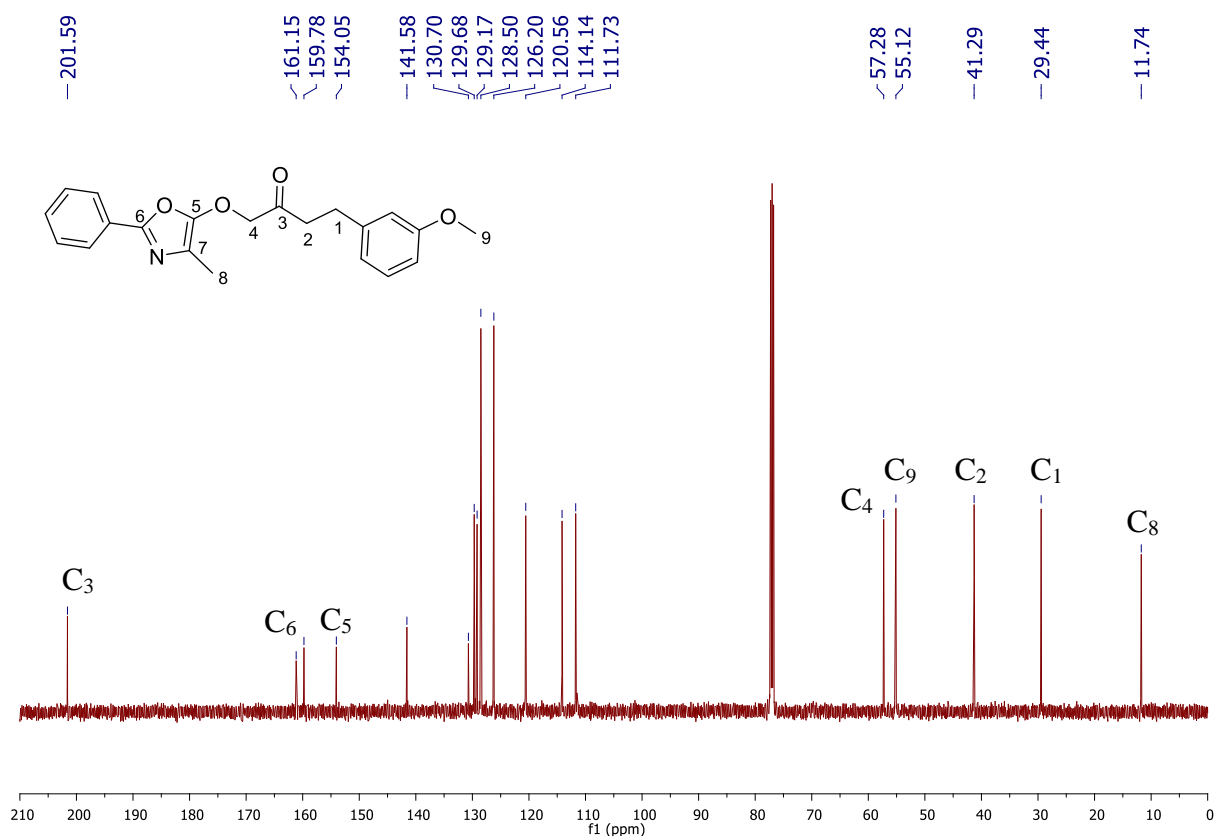
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3l**.



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23), observou-se um sinal em 201,0 ppm referente à carbonila, um sinal em 161,2 ppm referente ao carbono $\text{C}=\text{N}$, um sinal em 154,1 ppm referente ao carbono não hidrogenado C_5 , ligado aos oxigênios, e um sinal em 129,2 ppm referente ao carbono não hidrogenado C_7 , sendo estes dois últimos, evidência do oxazol formado. Além dos

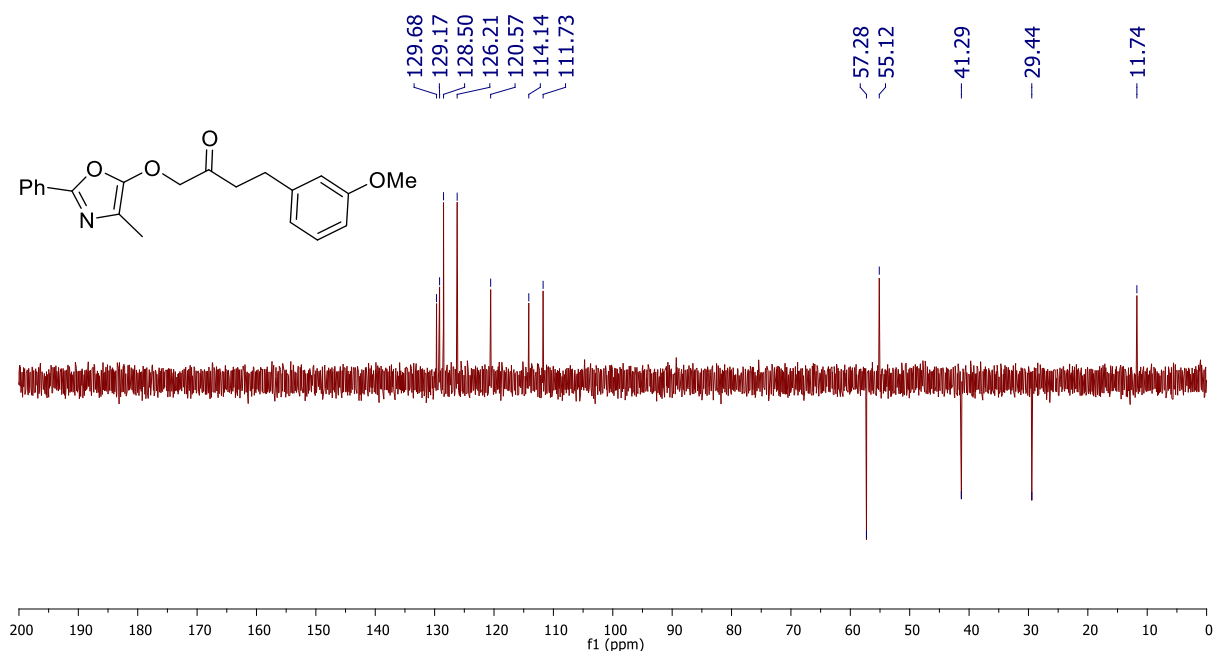
carbonos na região de aromáticos entre 141,6-126,5 ppm, também se observa um sinal em 11,7 ppm referente ao carbono metílico da parte azalactônica, sinais em 29,4 e 41,3 ppm, referentes aos carbonos metilênicos do grupo substituinte, um sinal em 55,1 ppm referente ao carbono metoxílico e um sinal em 57,3 ppm referente ao carbono metilênico, que evidencia a formação da ligação C-O do produto de inserção.

Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **31**.



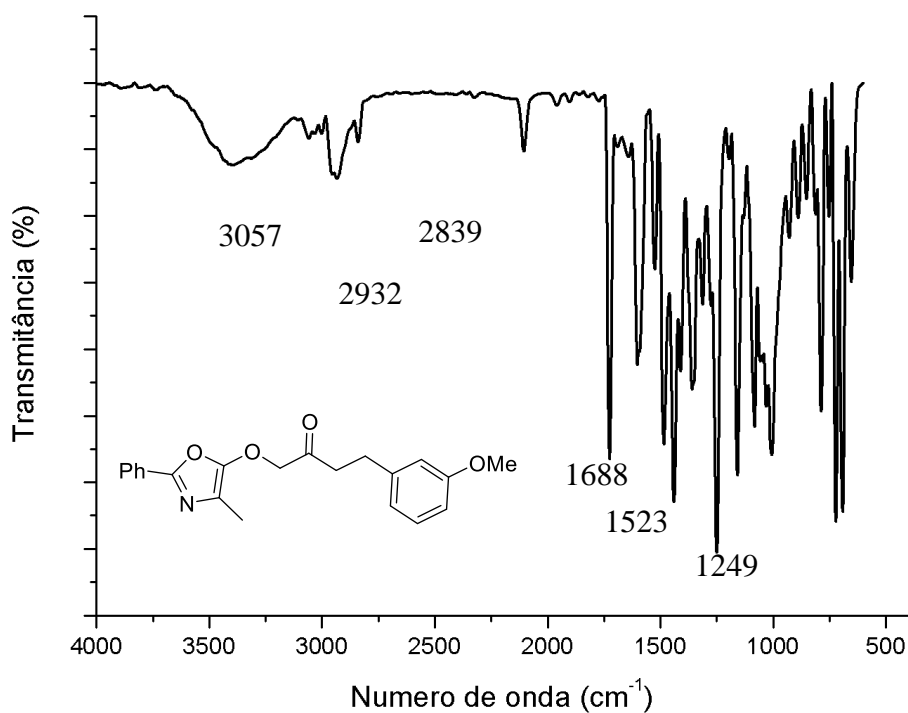
A análise do espectro de DEPT 135 (Figura 24) confirma o sinal em 57,3 ppm referente a um carbono metilênico, corroborando com a formação do produto de inserção.

Figura 24. Espectro de DEPT 135 (CDCl₃, 125MHz) do composto **31**.



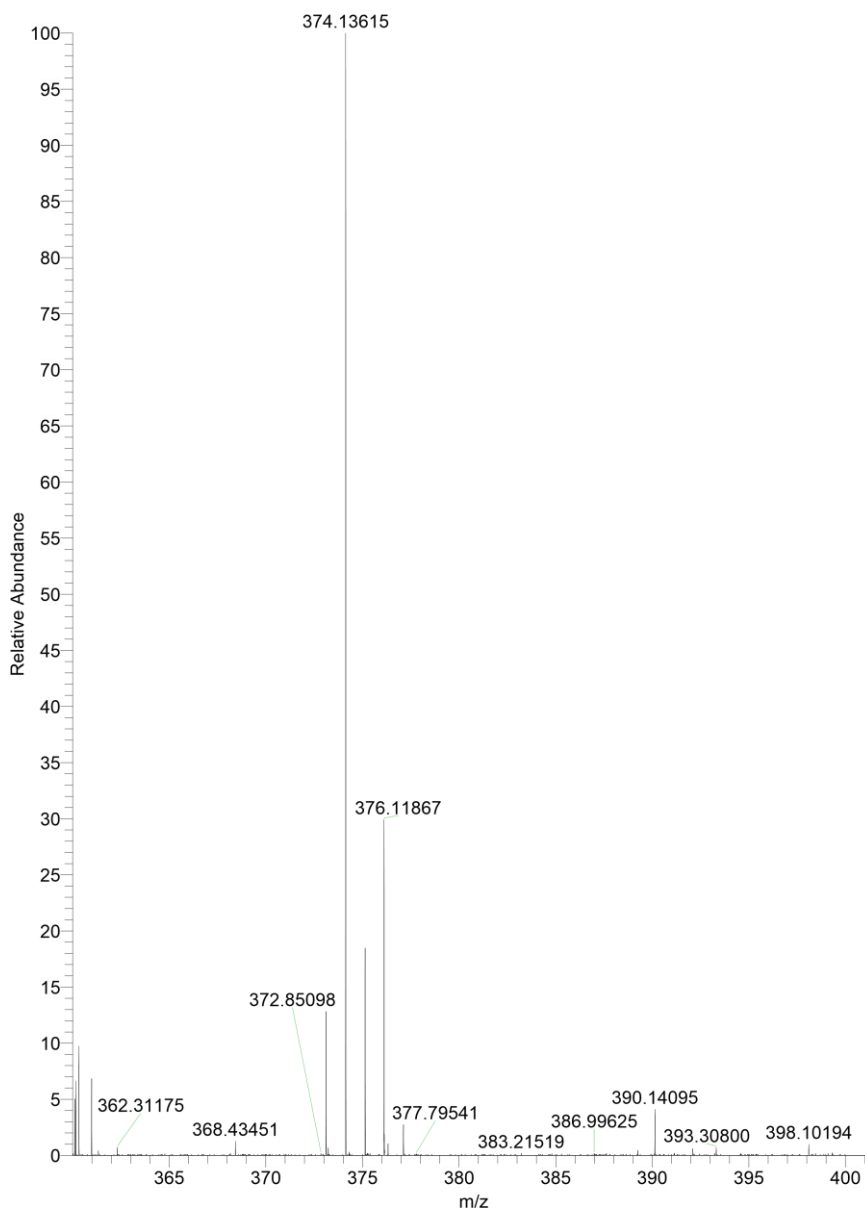
No espectro no infravermelho (Figura 25), observam-se bandas de absorção em 3057 cm⁻¹ referente ao estiramento C-H de aromático e em 2932 e 2839 cm⁻¹ referentes ao estiramento C-H de alifático. Em 1723 cm⁻¹, há uma banda de absorção referente ao estiramento C=O da carbonila, em 1523 cm⁻¹, uma banda de absorção referente ao estiramento do grupo C=N e, em 1249 cm⁻¹, uma banda de absorção referente ao estiramento C-O.

Figura 25. Espectro no infravermelho do composto **31**.



No espectro de massas do composto **3l** (Figura 26) observa-se um bom acordo entre a massa molar calculada e o valor encontrado. Valor calculado: $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}] + ([\text{M}+\text{Na}]^+)$: m/z 374,13628, encontrado: m/z 374,13615.

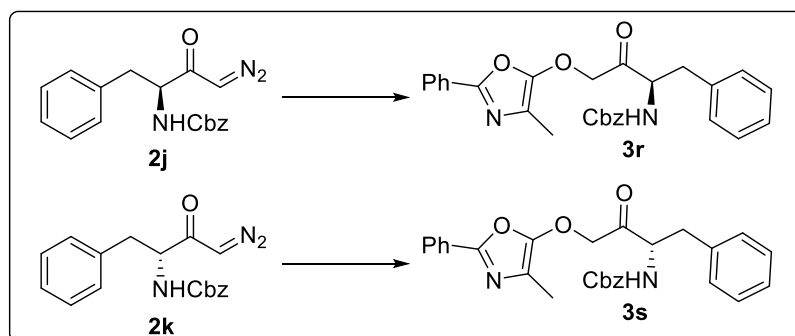
Figura 26. Espectro de massas em alta resolução do composto **3l**.



3.5.1. Análise quiral dos compostos **3r** e **3s**

Os compostos **3r** e **3s** foram sintetizados a partir dos diazocompostos enantioméricos puros **2j** e **2k**, respectivamente (Esquema 26). E foi feita a análise quiral dos mesmos para avaliar se a metodologia desenvolvida era capaz de conservar a estereoquímica observada nos materiais de partida.

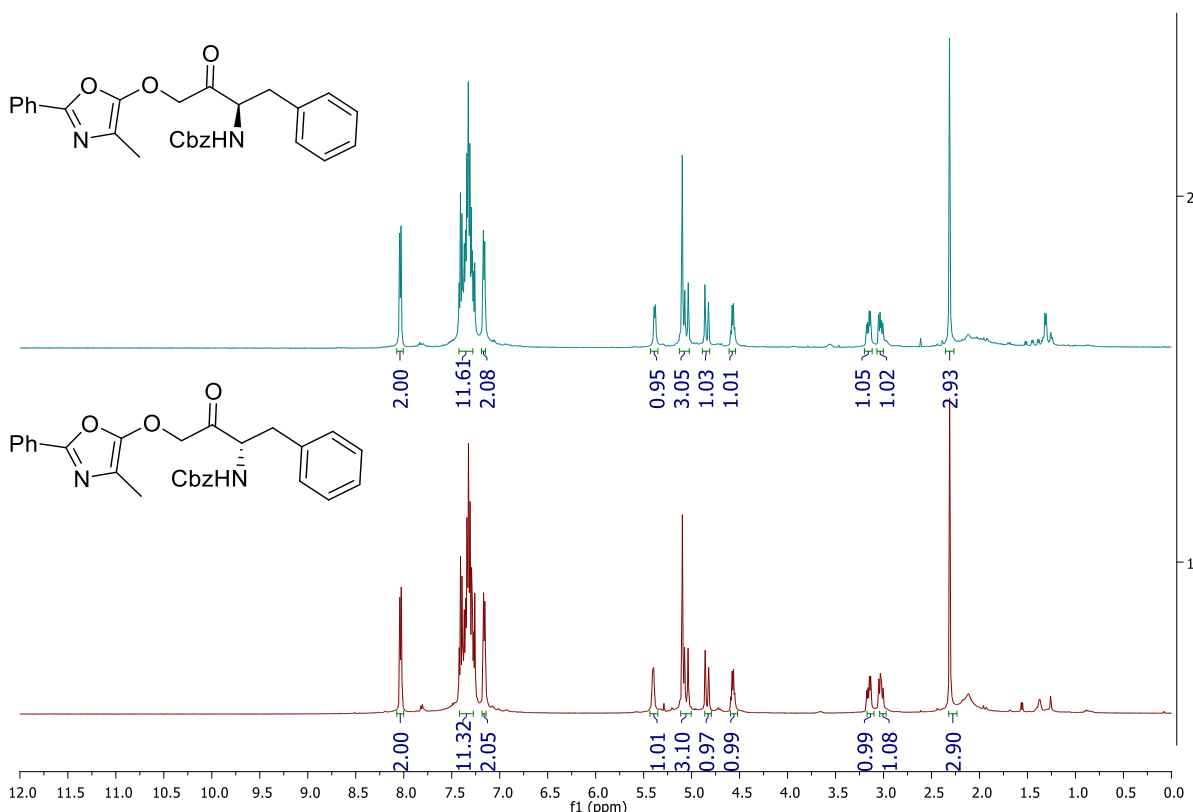
Esquema 26. Estereoquímica dos materiais de partida **2j** e **2k** e dos produtos **3r** e **3s**.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

A comparação dos espectros de RMN ^1H (Figura 27) dos compostos sintetizados **3r** e **3s** mostram que os produtos de inserção desejados foram obtidos e a similaridade entre eles, porém através desta técnica não é possível inferir a respeito da estereoquímica dos mesmos.

Figura 27. Espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) dos compostos **3r** e **3s**.

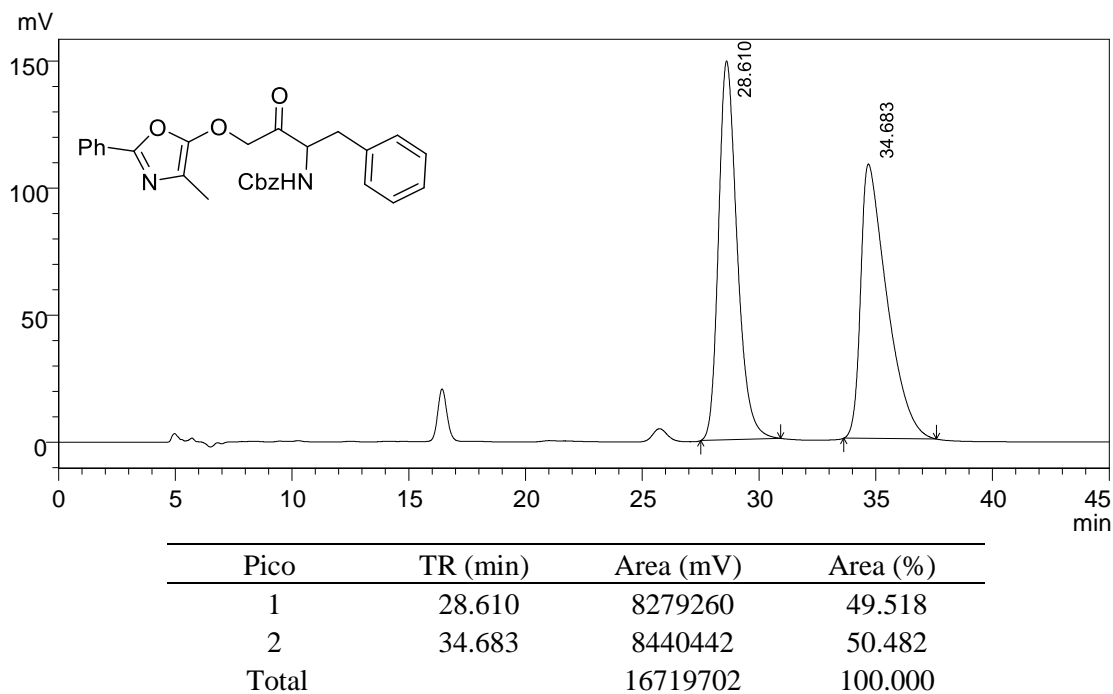


Portanto, para avaliar a pureza enantiomérica dos compostos, esses foram submetidos à análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com coluna quiral.

Inicialmente, preparou-se o padrão racêmico para comparação dos tempos de retenção dos compostos (Figura 28). No cromatograma, pôde-se observar um pico em 28 minutos

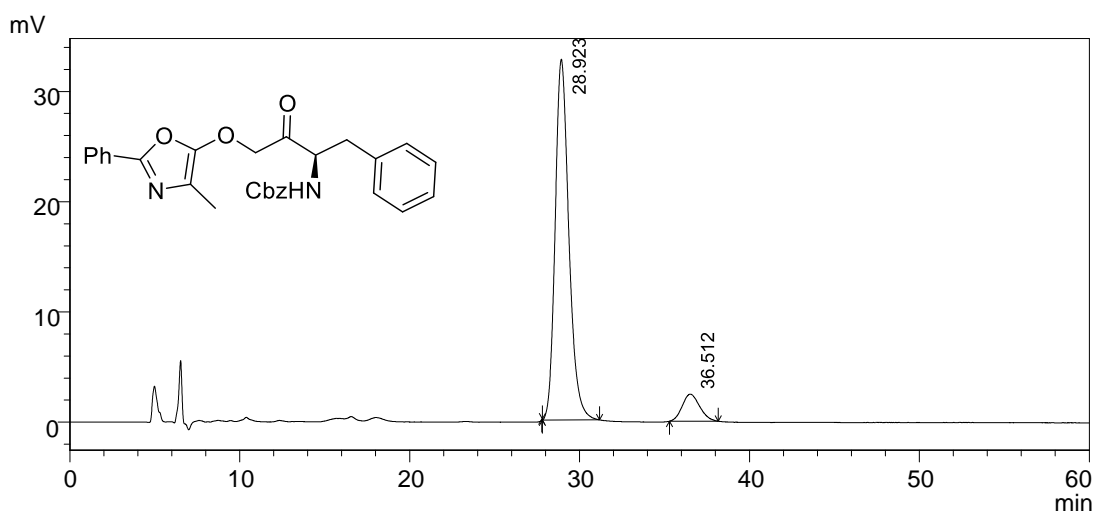
referente ao enantiômero R e um pico em 34 minutos referente ao enantiômero S. Seguiu-se com a análise dos compostos sintetizados.

Figura 28. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do padrão racêmico.



A primeira tentativa sintética revelou que o produto obtido a partir do composto **2j** nas condições reacionais de 24 horas com concentração de $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ não havia conservado a estereoquímica do material de partida (Figura 29). Comparando-se com o cromatograma do padrão racêmico, observou-se um excesso enantiomérico de 82%. As mesmas observações foram feitas para o produto sintetizado a partir do composto **2k**.

Figura 29. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do enantiômero R obtido pela metodologia padrão.

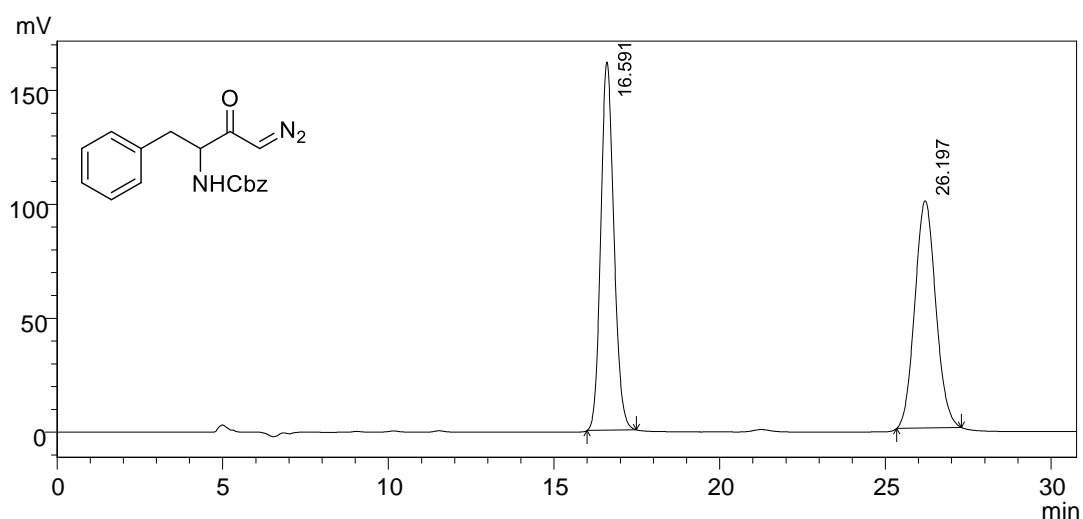


Pico	TR (min)	Area (mV)	Area (%)
1	28.923	1833609	91.300
2	36.512	175074	8.717
Total		2008336	100.000

Diante dos resultados obtidos, duas hipóteses foram propostas: os materiais de partida utilizados não eram enantiomericamente puros ou a condição reacional utilizada não era adequada para a conservação da quiralidade.

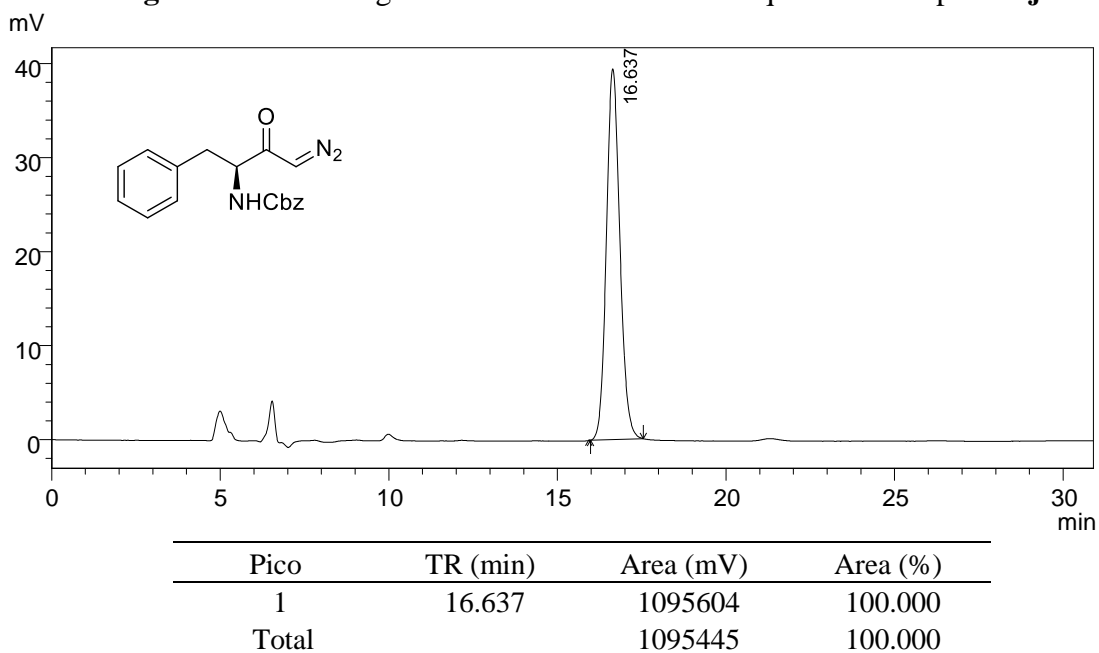
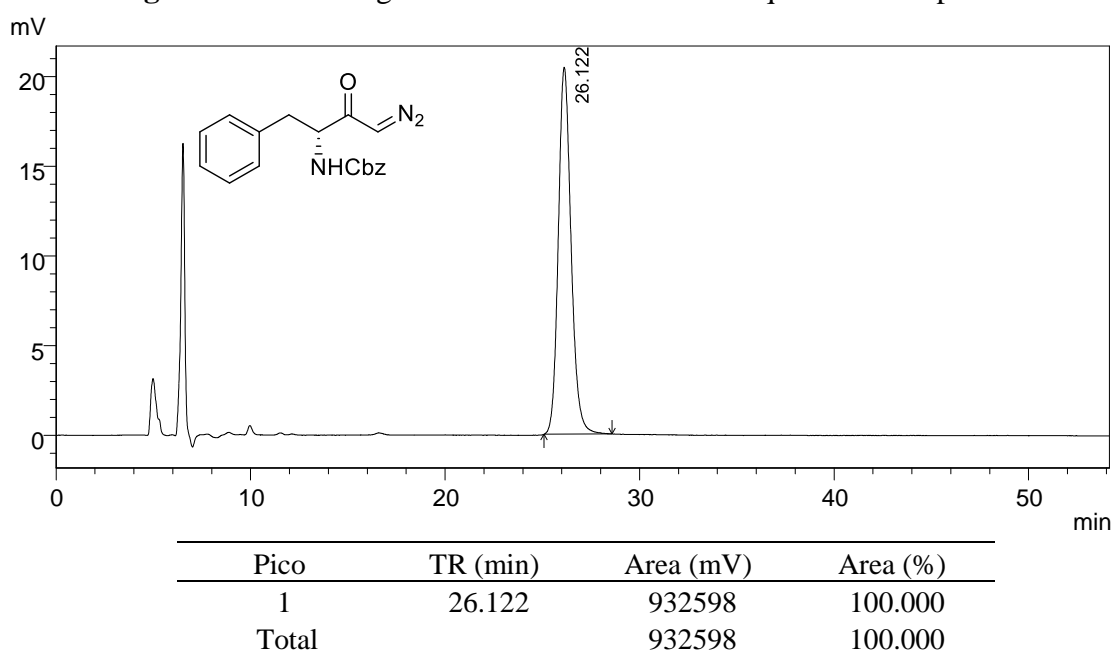
Para avaliar a primeira hipótese, realizou-se a análise por CLAE com coluna quiral dos compostos **2j** e **2k**. Preparou-se o padrão racêmico dos materiais de partida (Figura 30), observando um pico em 16 minutos referente ao enantiômero R e um pico em 26 minutos referente ao enantiômero S.

Figura 30. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do padrão racêmico do material de partida.



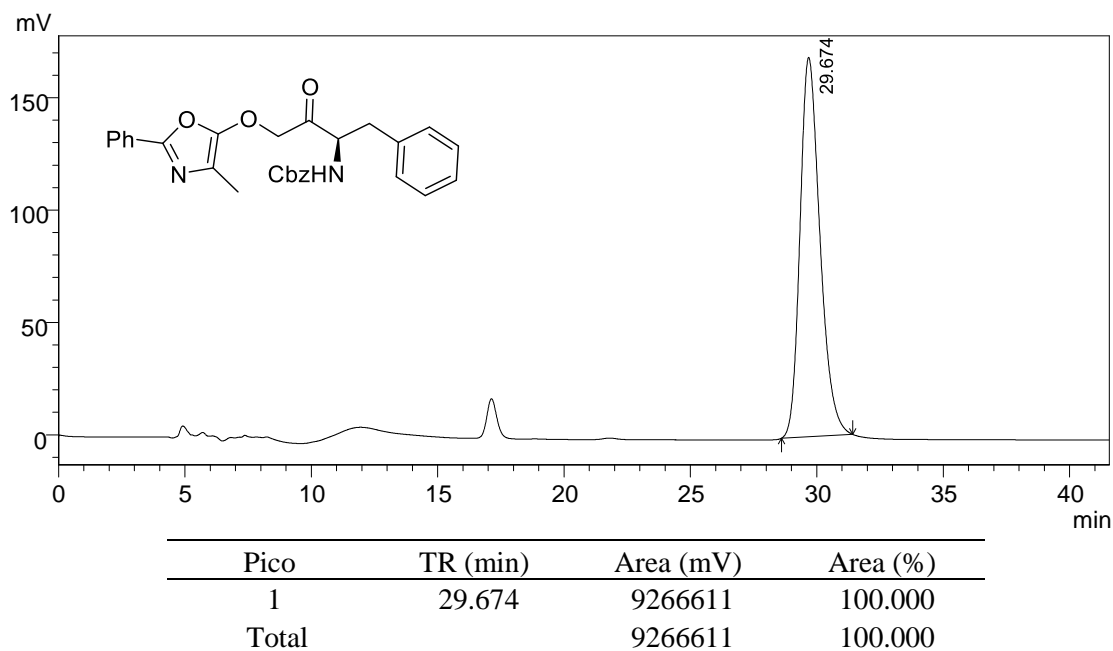
Pico	TR (min)	Area (mV)	Area (%)
1	16.591	4453992	50.375
2	26.197	4387753	49.625
Total		8841745	100.000

Seguiu-se com a análise dos compostos **2j** (Figura 31) e **2k** (Figura 32). Comparando-se os cromatogramas obtidos com o cromatograma do padrão racêmico dos material de partida, concluiu-se que os materiais de partida eram enantiômeros puros e, então, voltou-se para análise da segunda hipótese proposta.

Figura 31. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do composto **2j**.**Figura 32.** Cromatograma em CLAE com coluna quiral do composto **2k**.

Avaliando-se as condições utilizadas nas primeiras reações, o longo tempo reacional em meio básico, poderia estar levando a racemização do produto. Então, optou-se por utilizar as condições reacionais previamente otimizadas, com concentração reacional de $0,3 \text{ mol L}^{-1}$. Observou-se formação do produto e interrompeu-se a reação após 4 horas. O mesmo foi submetido a análise cromatográfica com coluna quiral (Figura 33).

Figura 33. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do enantiômero R obtido após 4 horas de reação.

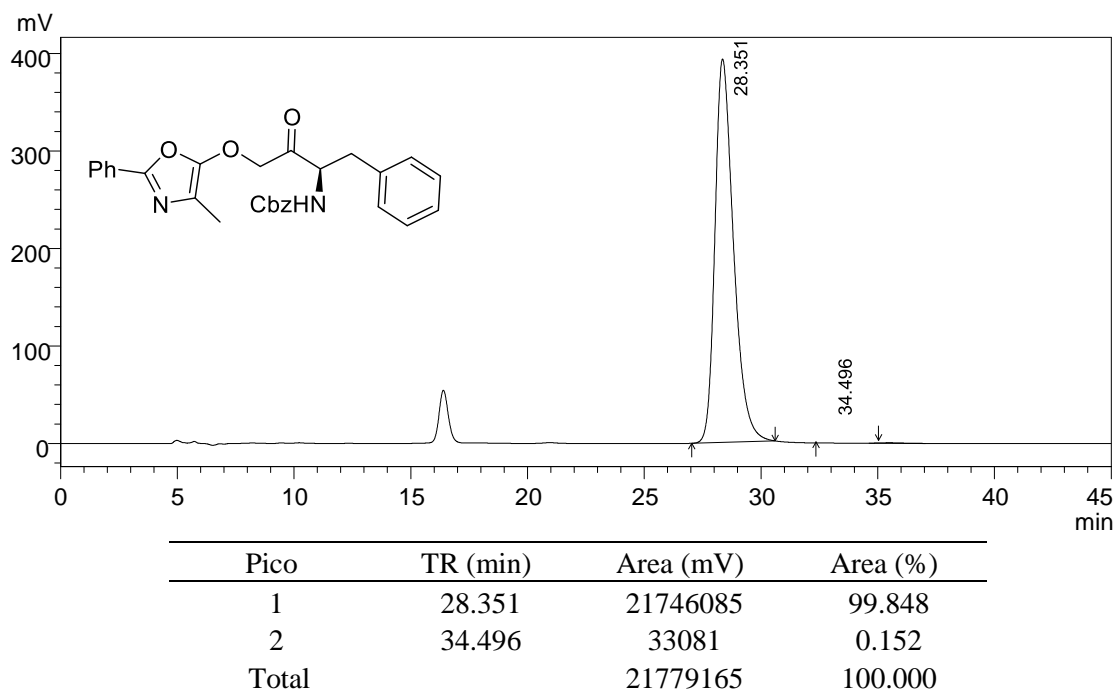
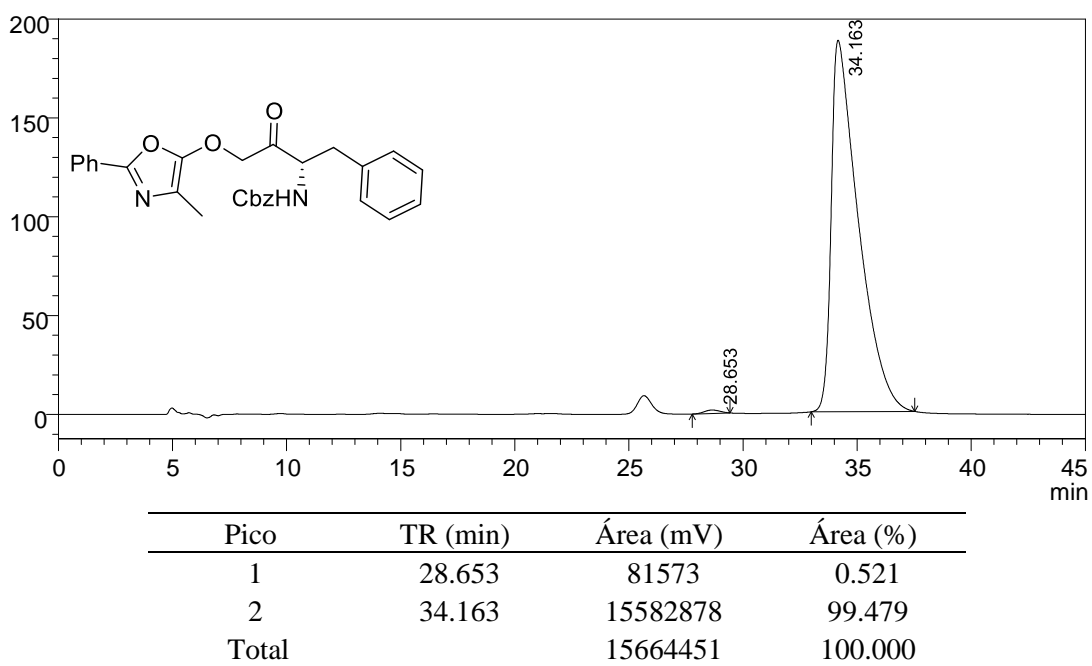


A partir do cromatograma anterior, comparando-se com o cromatograma do padrão racêmico, foi possível concluir que o produto era formado enantiomericamente puro e a racemização ocorria durante o longo tempo reacional. Porém, apesar de ter sido obtido o produto desejado, o rendimento da reação passou de 91 para 49%. As mesmas observações foram feitas para o produto sintetizado a partir do composto **2k** nessas condições.

Com isso, o objetivo em relação a esses pontos do escopo reacional foi a obtenção dos produtos com a conservação do centro quiral em um rendimento satisfatório.

Sendo assim, seguiu-se com a terceira tentativa de sintetizar os compostos, utilizando uma das condições reacionais que já havia sido testada durante a etapa de otimização da reação (entrada 13, Tabela 1). Utilizando 8 horas de reação em banho de gelo, mas optando por utilizar concentração reacional de $0,3 \text{ mol L}^{-1}$.

Nessas condições, foi possível obter os compostos **3r** e **3s**, com rendimentos de 87 e 85%, respectivamente. E ainda, os mesmos foram submetidos à análise cromatográfica (Figuras 34 e 35), onde foi comprovado que houve conservação da quiralidade, com excessos enantioméricos maior ou igual a 99%.

Figura 34. Cromatograma em CLAE com coluna quiral do composto **3r**.**Figura 35.** Cromatograma em CLAE com coluna quiral do composto **3s**.

Em resumo, foram realizadas três tentativas para obtenção dos compostos **3r** e **3s** com conservação do centro estereogênico e altos rendimentos (Tabela 2).

Tabela 2. Otimização da das condições reacionais para síntese dos compostos **3r** e **3s**.

Entrada	Condições Reacionais ^a			Rendimento (%)		<i>ee</i> (%) ^b	
	Concentração	Tempo	Temperatura	(3r)	(3s)	(R)	(S)
1	0,2 mol L ⁻¹	24 h	t.a	91	94	82	67
2	0,3 mol L ⁻¹	4h	t.a	49	50	> 99	> 99
3	0,3 mol L ⁻¹	8 h	0 °C	87	85	> 99	= 99

^a Reações realizadas 1equiv de **1a** em fluorbenzeno, 1.1 equiv de **2j** ou **2k** e 1 equiv de DIPEA. ^b Determinado por CLAE com coluna quiral

3.5.2. Otimização da reação para o composto **3t**

A utilização de um composto diazocarbonílico secundário mostrou-se uma limitação para a metodologia desenvolvida. Por isso, foi necessária uma nova otimização das condições reacionais para a síntese do composto **3t** (Tabela 3).

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para síntese do composto **3t**.

Entrada	Condições Reacionais ^a			Conversão ^b (%)	Rendimento ^c (%)
	Tempo	Solvente	Temperatura		
1	24 h	Fluorbenzeno	t.a	8	-
2	72 h	Fluorbenzeno	t.a	10	-
3	24 h	Fluorbenzeno	40 °C	13	-
4	24 h	Fluorbenzeno	60 °C	15	-
5	24 h	Fluorbenzeno	65 °C	17	-
6	24 h	Fluorbenzeno	65 – 80 °C	22	13
7	24 h	Tolueno	80 °C	27	17
8	24 h	Tolueno	80 – 90 °C	30	21
9	24 h	Xilenos	95 °C	Traços	-

^a Reações realizadas usando uma solução de 0.3 mol L⁻¹ de **1a**, 1.1 equiv de **2l** e 1 equiv de DIPEA. ^b Determinado através de análise por RMN ¹H do bruto reacional. ^c Calculado após purificação por coluna cromatográfica.

A aplicação da metodologia otimizada ao substrato **2i** levou a formação do produto desejado com 8% de conversão (Entrada 1, Tabela 3). Na tentativa de aumentar a conversão para conseguir isolar e caracterizar o produto adequadamente, avaliou-se dois parâmetros reacionais: tempo e temperatura.

Realizaram-se dois experimentos iniciais, acompanhamento do tempo reacional até 72 horas (Entrada 2, Tabela 3) e aumento da temperatura para 40 °C (Entrada 3, Tabela 3). Em ambas as condições se observou um pequeno aumento da conversão, 10 e 13%, respectivamente.

Como o aumento da temperatura levou a uma conversão um pouco maior, seguiu-se nessa linha de otimização. Elevou-se a temperatura até cerca de 90 °C, trocando o solvente para tolueno quando necessário, devido ao seu ponto de ebulição ser mais elevado que o do fluorbenzeno.

Observou-se que com o aumento da temperatura aumentava-se também a conversão. Na tentativa de se atingir uma temperatura mais elevada, foi necessária uma nova troca de solvente, porém, a utilização de uma mistura de xilenos não levou ao resultado esperado, apresentando apenas traços do produto desejado (Entrada 9, Tabela 3).

Sendo assim, a melhor condição encontrada foi a utilização de tolueno como solvente à 90 °C (Entrada 8, Tabela 3). O produto **3t** foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando como solvente uma mistura de hexano/acetato de etila (3:1), com rendimento de 21%.

Com o produto isolado, foi possível realizar a caracterização do mesmo através de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

No espectro de RMN de ^1H (Figura 36), além dos hidrogênios na região de aromáticos entre 8,08 - 7,37 ppm (10H), pode-se observar um simpleto em 6,24 ppm (1H), referente ao hidrogênio metínico, que comprova a ocorrência da reação, um simpleto em 3,86 ppm (3H) referente aos hidrogênios metoxílicos, provenientes do grupo substituinte do diazocomposto e um simpleto em 2,33 ppm (3H), referente aos hidrogênios metílicos da porção azalactônica.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 36), observou-se um sinal em 168,0 ppm referente à carbonila, um sinal em 160,7 ppm referente ao carbono C=N, um sinal em 153,8 ppm referente ao carbono não hidrogenado C₄, ligado aos oxigênios, e um sinal em 129,1 ppm referente ao carbono não hidrogenado C₆, sendo estes dois últimos, evidência do oxazol formado. Além dos carbonos na região de aromáticos entre 133,1-126,3 ppm, também se observa um sinal em 12,8 ppm referente aos carbonos metílicos, um sinal em 53,2 ppm referente ao carbono do grupo

metoxila e um sinal em 65,2 ppm referente ao carbono metínico, que evidencia a formação da ligação C-O do produto de inserção.

Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **3t**.

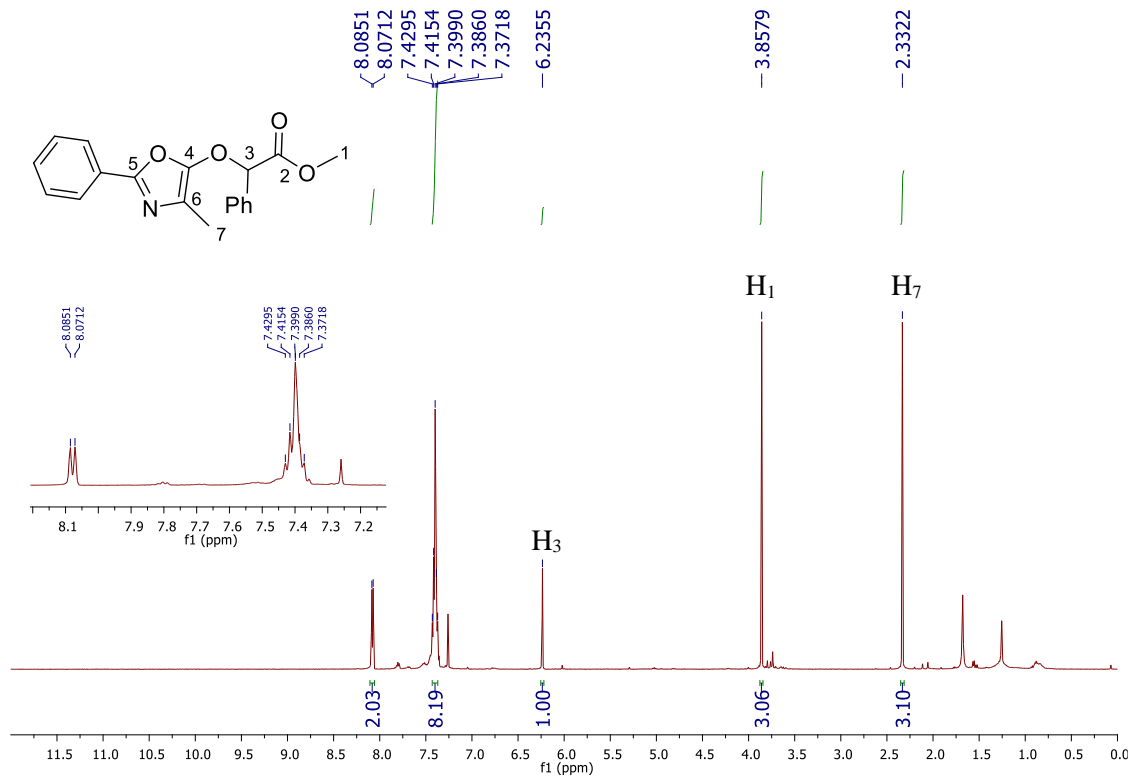
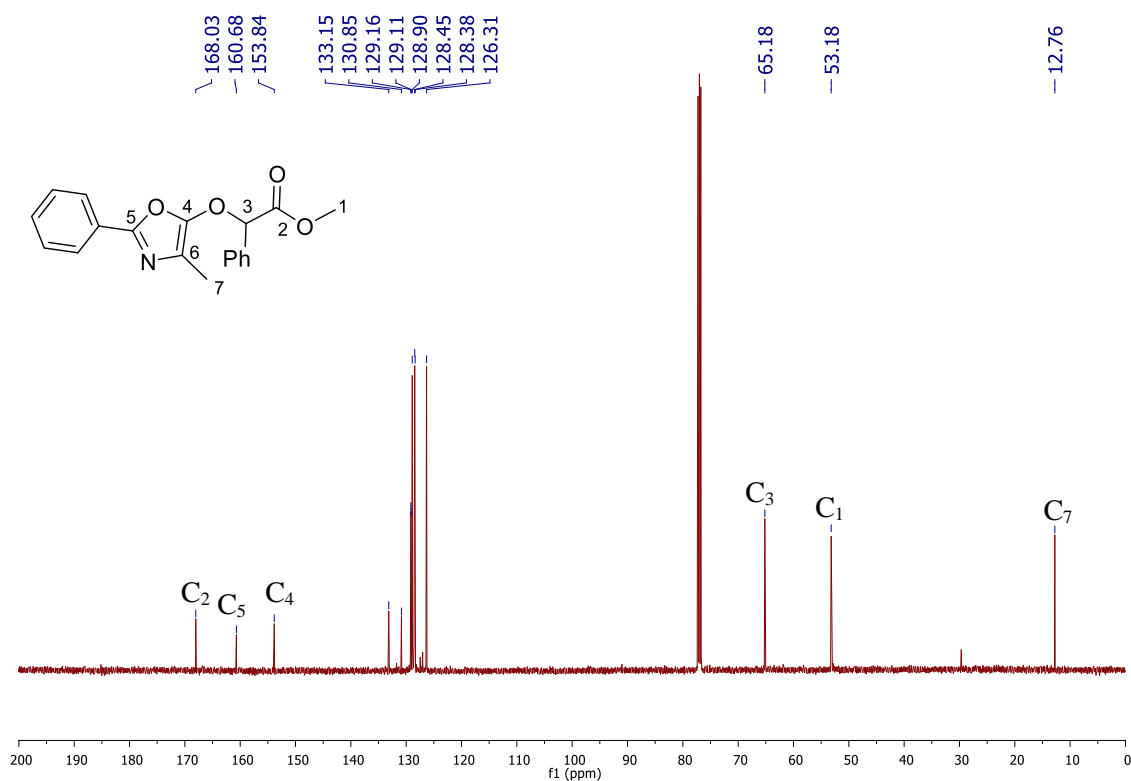


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **3t**.

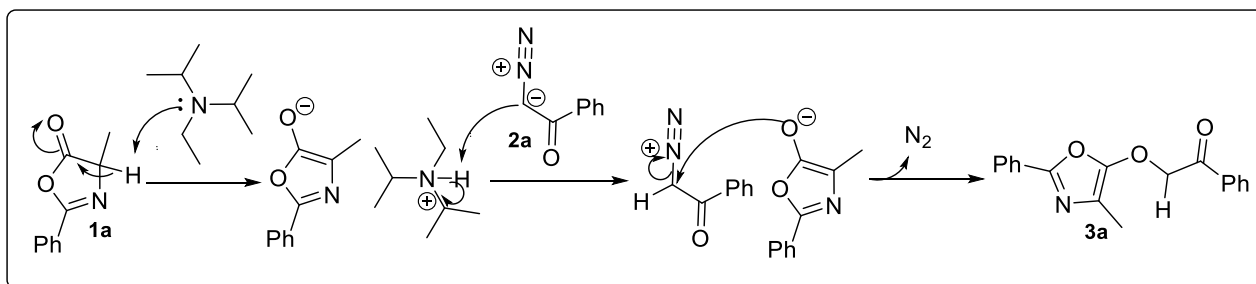


3.6. PROPOSTA DE MECANISMO PARA REAÇÃO DE INSERÇÃO

A partir do que foi exposto, é possível propor um mecanismo plausível para a reação de inserção de azalactonas a diazocompostos na presença de uma amina terciária (Esquema 27).

Devido a presença de um hidrogênio α -carbonílico de caráter ácido ($pK_a \approx 9$) na estrutura azalactônica, sugere-se que inicialmente ocorra a abstração desse pela DIPEA, levando a formação do enolato e do ácido conjugado da amina. O ácido formado, apesar de fraco, seria responsável pela protonação do composto diazocarbonílico formando o íon diazônico, que sofreria um ataque nucleofílico do enolato, com subsequente perda de nitrogênio molecular. Levando, assim, ao produto de inserção.

Esquema 27. Proposta mecanística para reação de inserção entre azalactonas e diazocompostos.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Estudos para confirmar o mecanismo proposto para reação de inserção envolvendo azalactonas e diazocompostos em meio básico estão em andamento no Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo (IQSC - USP), em colaboração com o Prof. Dr. Antonio Carlos Burtoloso.

3.7. ATIVIDADE BIOLÓGICA: RESULTADOS PRELIMINARES

A avaliação biológica foi realizada no laboratório de pesquisa do Professor Dr. Gustavo Bressan, na Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Inicialmente, 11 dos compostos sintetizados foram submetidos a avaliação de sua citotoxicidade frente a linhagem celular de melanoma metastático B16F10, a fim de verificar se os compostos seriam tóxicos para esse tipo de célula tumoral.

Os compostos foram avaliados na concentração 100 μ M durante 48 e 72h de incubação. Os valores de viabilidade celular foram expressos em porcentagem em relação ao tratamento

controle DMSO (veículo de diluição dos compostos), considerado como 100% de viabilidade celular. Os resultados foram mostrados como média \pm desvio padrão de triplicatas (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação citotóxica dos compostos sintetizados frente a linhagem celular B16F10.

Composto [100 μ L]	Células viáveis – B16F10 (%)			
	24 h		72 h	
3a	61,63063	5,969317	56,04535	1,141147
3b	99,43996	8,346577	56,58986	2,383635
3e	82,5649	10,94662	61,91519	5,745798
3h	73,01381	1,122126	60,80687	4,158012
3l	84,07571	10,96157	60,37822	2,045086
3n	61,26161	1,324464	57,20387	2,060158
3o	40,54441	0,878435	31,75118	3,183641
3p	107,8449	7,325178	76,68632	5,144017
3q	27,56794	5,080388	8,538295	0,223447
3r	23,08327	6,25562	11,78215	1,354577
3s	23,28297	1,719214	12,36141	0,966792

A partir dos resultados obtidos, pôde-se observar um efeito citotóxico por tempo dependente dos compostos testados para a linhagem de melanoma metastático. Sendo esse efeito maior para os compostos **3q**, **3r** e **3s**.

Sendo assim, seguiu-se com a determinação da concentração na qual ocorre diminuição da viabilidade celular de 50% das células (IC_{50}) dos compostos mais promissores sobre essa e outra linhagem tumoral.

Para isso, as linhagens celulares B16F10 e MDA-MB-231, melanoma e câncer de mama, respectivamente, foram tratadas com concentrações crescentes (0-200 μ M) de cada composto por 48 ou 72 horas. A viabilidade celular foi determinada através do ensaio de MTT e os resultados foram mostrados como média \pm desvio padrão de triplicatas (Tabela 5).

Tabela 5. Valores de IC₅₀ em μM utilizando a metodologia de MTT para B16F10 e MDA-MB-231

IC ₅₀ [μM] Composto	Linhagem celular	
	B16F10 ^a	MDA-MB-231 ^b
3q	27,7 \pm 1,6	22,2 \pm 3,7
3r	30,5 \pm 2,0	33,6 \pm 6,9
3s	47,1 \pm 1,9	47,2 \pm 4,3

^aB16F10: melanoma murino metastático; ^bMDA-MB-231: adenocarcinoma de mama.

Os resultados apresentados na Tabela 5 confirmam a atividade citotóxica destes compostos, sendo necessário verificar a atividade dos mesmos sobre uma linhagem não-tumoral, para uma avaliação de seletividade.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem purificação prévia.

Para análise de pureza e andamento reacional foi empregada a cromatografia em camada delgada (CCD) revelada por lâmpada de UV. Para purificação dos produtos obtidos utilizou-se cromatografia em coluna de sílica gel do tipo flash (230-400 mesh, Sigma-Aldrich).

Os espectros de RMN de ¹H, de ¹³C, de DEPT135 e de HMBC foram obtidos em CDCl₃ e DMSO-*d*₆ e registrados nos espectrômetros BRUKER AVANCE III 500 MHz e BRUKER AVANCE DRX/300, operando a 500 ou 300 MHz para ¹H e 125 ou 75 MHz para ¹³C e DEPT135, no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BRUCKER ALPHA FT-IR MB102, no Departamento de Química da UFJF. Para aquisição dos espectros, utilizou-se o modo ATR (Attenuated Total Reflectance) com interface de ZnSe ou pastilhas de KBr, na região de 4000 a 400 cm⁻¹.

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

Os cromatogramas foram registrados por Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência SHIMADZU, com bomba L20AT, equipado com coluna quiral CHIRALPAK-IA de dimensões 4.6 × 250 mm e detector UV-Vis ($\lambda=254$ nm), no Departamento de Química da UFJF. Na análise foi utilizado como fase móvel mistura de hexano/isopropanol (80:20) e fluxo de 0,6 mL/min.

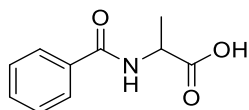
Os espectros de massas de alta resolução (ESI-EM) foram obtidos no Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo (IQSC - USP).

4.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PRECURSORES DAS AZALACTONAS

4.2.1. Preparação dos aminoácidos benzoilados

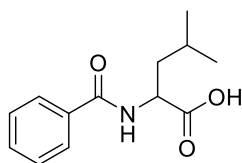
Em um balão contendo água e acetonitrila na razão de 3:1, solubilizou-se 1,00 equivalente do aminoácido e 4,00 equivalentes de NaOH. A mistura foi agitada em banho de gelo para adição gota a gota de 1,05 equivalentes de cloreto de benzoíla, permanecendo nessa condição por 30 minutos, seguido de 2 horas à temperatura ambiente. Terminados estes procedimentos, o balão contendo a solução foi levado ao rotaevaporador para remoção de acetonitrila, seguido de adição de HCl concentrado em banho de gelo, a fim de precipitar o produto desejado. O sólido formado foi filtrado e posteriormente recristalizado em uma mistura de hexano e acetato de etila a 70-80 °C.

4.2.2. Caracterização dos aminoácidos benzoilados



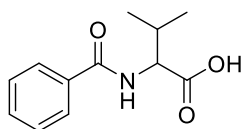
Ácido 2 – benzamidopropanóico

O produto **4a** foi obtido como um sólido branco (6,70 g; 77%); **FF** (°C): 158,8 – 160,9; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3357, 2906, 1733, 1702, 1628, 1581, 1547, 1480, 1453, 1284, 1203; **RMN de ^1H** (**300 MHz**, **DMSO** – d_6) δ (ppm): 7,70 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 6,90 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 6,58 – 6,46 (m, 3H); 3,44 (qu, 1H, $J = 7,2$ Hz); 0,42 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz); **RMN de ^{13}C** (**75 MHz**) δ (ppm): 174,3; 166,3; 133,9; 131,5; 128,5; 128,3; 127,5; 48,3; 16,9.



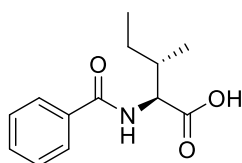
Ácido 2 – benzamido - 4 - metilpentanóico

O produto **4b** foi obtido como um sólido branco (7,82 g; 74%); **FF** (°C): 134,5 – 134,9 **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3282, 3070, 2960, 2871, 1722, 1636, 1600, 1581, 1532, 1491, 1243; **RMN de ^1H** (**300 MHz**, **DMSO** – d_6) δ (ppm): 7,75 – 7,72 (m, 1H); 7,03 – 7,01 (m, 2H); 6,70 – 6,57 (m, 3H); 3,62 – 3,54 (m, 1H); 0,96 – 0,68 (m, 3H); 0,06 – 0,00 (m, 6H). **RMN de ^{13}C** (**75 MHz**) δ (ppm): 174,2; 166,5; 134,0; 131,3; 128,2; 127,4; 50,8; 24,5; 22,9; 21,1.



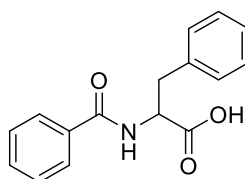
Ácido 2 – benzamido - 3 – metilbutanóico

O produto **4c** foi obtido como um sólido branco (5,70 g; 58%); **FF** (°C): 131,3 – 132,8; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3365, 2965, 2664, 2474, 1730, 1627, 1578, 1537, 1493, 1208; **RMN de ^1H** (**300 MHz**, **DMSO** – d_6) δ (ppm): 7,53 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,99 – 6,96 (m, 2H); 6,65 – 6,63 (m, 3H); 3,41 – 3,35 (m, 1H); 1,36 – 1,23 (m, 1H); 0,08 – 0,04 (m, 6H). **RMN de ^{13}C** (**75 MHz**) δ (ppm): 173,1; 166,8; 134,1; 131,2; 128,1; 127,5; 58,3; 29,5; 19,3; 18,7.



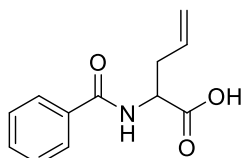
Ácido (2S,3S)–benzamido-metilpentanóico

O produto **4d** foi obtido como um sólido branco (3,42 g; 62%); **FF** (°C): 113,9 – 114,7; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3314, 3223, 3061, 2971, 2930, 2880, 1723, 1696, 1630, 1535, 1236; **RMN de ^1H** (**500 MHz**, **DMSO** – d_6) δ (ppm): 8,42 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,87 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,53 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 4,33 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 1,98 – 1,93 (m, 1H); 1,56 – 1,48 (m, 1H); 1,32 – 1,23 (m, 1H); 0,93 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz); 0,86 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); **RMN de ^{13}C** (**125 MHz**, **DMSO**– d_6) δ (ppm): 173,4; 167,0; 134,2; 131,5; 128,3; 127,7; 57,4; 35,8; 25,3; 15,8; 11,2.



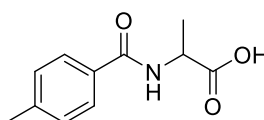
Ácido 2 – benzamido -3-fenilpropanóico

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



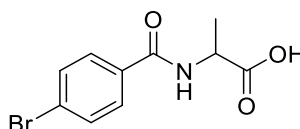
Ácido 2 – benzamido -4-pentenóico

O produto **4f** foi obtido como um sólido branco (0,50 g; 23%); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7,78 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,53 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,44 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 6,75 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz); 5,80 (ddt, 1H, $J = 17,1, 10,1, 7,2$ Hz); 5,21 (dd, 1H, $J = 17,1, 1,45$ Hz); 5,20 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz); 4,88 (q, 1H, $J = 6,3$ Hz); 2,81 – 2,74 (m, 1H); 2,72 – 2,65 (m, 1H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 175,2; 167,8; 133,5; 132,1; 132,0; 128,7; 127,1; 119,8; 52,0; 36,1.



Ácido *p*-metil - 2 – benzamidopropanóico

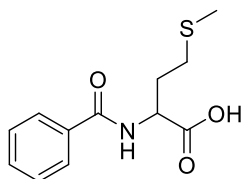
O produto **4g** foi obtido como um sólido branco (0,35 g; 34%); **RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 8,56 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,80 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,28 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,41 (qu, 1H, $J = 6,3$ Hz); 2,36 (s, 3H); 1,39 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz). **RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 174,8; 160,4; 141,7; 131,6; 129,8; 129,2; 127,9; 48,5; 21,4; 17,4.



Ácido *p*-bromo - 2 – benzamidopropanóico

O produto **4h** foi obtido como um sólido branco (0,38 g; 30%); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7,68 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,60 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 6,64 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz); 4,79 (qu,

1H, $J = 7,1$ Hz); 1,59 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 174,5; 167,1; 131,9; 128,7; 126,9; 125,5; 48,5; 18,0.



Ácido 2 – benzamido - 4 – tiometilbutanóico

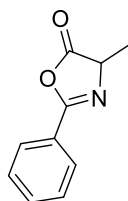
O produto **4i** foi obtido como um sólido branco (1,14 g; 67%); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7,81 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz); 7,51 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,42 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,26 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 4,83 (q, 1H, $J = 7,3$ Hz); 2,62 (td, 2H, $J = 7,4\text{Hz}, 2,2$ Hz); 2,32 - 2,23(m, 1H); 2,18 - 2,09 (m, 4H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 174,0; 167,3; 134,3; 131,9; 128,7; 128,0; 52,1; 30,6; 15,0.

4.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS

4.3.1. Preparação das azalactonas

Em um balão, previamente flambado e sob atmosfera de N_2 , adicionou-se 1 equivalente de aminoácido e o solvente (CH_2Cl_2 anidro, $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Em seguida o sistema foi colocado em banho de gelo para adição de 1,05 equivalentes de EDC. A mistura reacional ficou sob agitação por uma hora e então foram feitas extrações da solução com diclorometano e água gelada. Adicionou-se sulfato de sódio anidro na fase orgânica e o solvente foi removido utilizando-se o rotaevaporador. O término da reação foi monitorado por CCD (eluente hexano/acetato de etila 3:1, revelador UV).

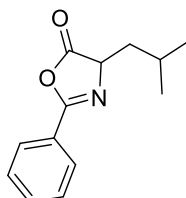
4.3.2. Caracterização das azalactonas



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

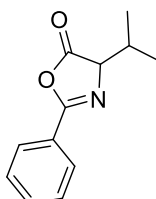
O produto **1a** foi obtido como um sólido branco (226 mg; 82%); **FF ($^\circ\text{C}$)**: 36,1 – 36,4; **IV (KBr, cm^{-1})**: 3064, 2982, 2936, 2901, 1810, 1654, 1495, 1450, 1322, 1253, 1106; **RMN de ^1H (500**

MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,99 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz); 7,58 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,49 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 4,45 (q, 1H, $J = 7,6$ Hz); 1,59 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ (ppm): 179,0; 161,5; 132,7; 128,7; 127,8; 125,8; 61,0; 16,8.



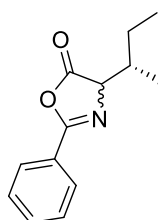
4-isobutil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **1b** foi obtido como um sólido branco (82 mg; 90%); **FF (°C)**: 51,9 – 52,3; **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3071, 2960, 2874, 1819, 1654, 1578, 1495, 1320, 1043; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 8,00 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,60 - 7,46 (m, 3H); 4,42 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, $J = 5,7$ Hz); 2,13 - 2,02 (m, 1H); 1,89 - 1,80 (m, 1H); 1,73 - 1,64 (m, 1H); 1,05-1,03 (m, 6H); **RMN ¹³C (75MHz)** δ (ppm): 179,1; 161,7; 133,0; 129,0; 128,8; 128,2; 127,3; 126,2; 64,1; 41,0; 25,4; 23,0; 22,3.



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

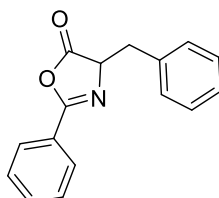
O produto **1c** foi obtido como um sólido branco (86 mg; 85%); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 2963, 2931, 2904, 2874, 1817, 1651, 1457, 1296; **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 8,03 - 8,00 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H); 7,51 - 7,46 (m, 2H); 4,31 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 2,45 - 2,34 (m, 1H); 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); 1,02 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); **RMN de ¹³C (75MHz)** δ (ppm): 178,0; 161,9; 132,8; 129,0; 128,1; 126,2; 70,9; 31,5; 19,0; 17,8.



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

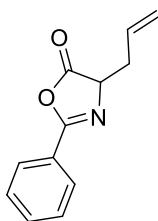
O produto **1d** foi obtido como um óleo amarelo (186 mg; 84%); **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ (ppm, mistura de diastereoisômeros): 8,02 - 7,99 (m, 2H); 7,58 - 7,55 (m, 1H); 7,50

- 7,46 (m, 2H); 4,39 (d, 1H, $J=4,5$ Hz); 2,17 - 2,12 (m, 1H); 1,73 - 1,53 (m, 1H); 1,49 - 1,36 (m, 1H); 1,07 - 0,90 (m, 6H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm, mistura de diastereoisômeros): 178,7; 177,9; 161,8; 161,7; 132,8; 130,7; 129,0; 128,9; 128,0; 126,1; 69,9; 69,3; 37,9; 26,4; 25,1; 15,6; 14,6; 11,9; 11,8.



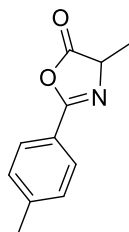
4-benzil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **1e** foi obtido como um sólido branco (89 mg; 89%); **FF** ($^{\circ}\text{C}$): 63,7 - 64,9; **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3028, 2928, 1826, 1812, 1647, 1599, 1578, 1491, 1449, 1298, 1152; **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7,89 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 7,55 - 7,50 (m, 1H); 7,49 - 7,40 (m, 2H); 7,28 - 7,19 (m, 5H); 4,67 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz, $J = 6,6$ Hz); 3,36 (dd, 1H, $J = 4,8$ Hz, $J = 14$ Hz); 3,17 (dd, 1H, $J = 6,6$ Hz, $J = 14$ Hz); **RMN de ^{13}C (75MHz)** δ (ppm): 177,7; 161,9; 135,5; 132,6; 129,7; 128,9; 128,6; 128,0; 127,3; 126,0; 66,7; 37,5.



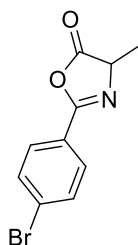
4-allyl-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **1f** foi obtido como um óleo amarelo (67 mg; 93%); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 8,03 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz); 7,6 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,51 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 5,82 (ddt, 1H, $J = 17,4$ Hz, 10,2 Hz, 6,9 Hz); 5,27 (dq, 1H, $J = 17,1$ Hz, 1,4 Hz); 5,19 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, 1,4 Hz); 4,52 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz, 5,5 Hz); 2,84 (ddd, 1H, $J = 14,1$ Hz, 6,7 Hz, 5,5 Hz); 2,67 (ddd, 1H, $J = 14,2$ Hz, 7,5 Hz, 6,5 Hz); **RMN de ^{13}C (125MHz)** δ (ppm): 177,7, 161,9; 132,8; 132,6; 131,4; 128,8; 128,0; 119,8; 65,4; 35,4.



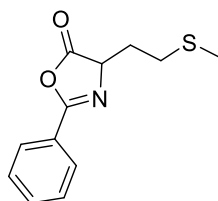
4-metil-2-(p-touil)oxazol-5(4H)-ona

O produto **1g** foi obtido como um sólido branco (74 mg; 98%); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7,90 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,32 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 4,46 (q, 1H, $J = 7,5$ Hz); 2,45 (s, 3H); 1,61 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz). **RMN de ^{13}C (125 MHz)** δ (ppm): 179,1; 161,6; 143,5; 129,6; 127,9; 123,1; 61,0; 21,7; 17,0.



4-metil-2-(bromofenil)oxazol-5(4H)-ona

O produto **1h** foi obtido como um sólido branco (71 mg; 93%); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7,86 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 7,64 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 4,44 (q, 1H, $J = 7,6$ Hz); 1,59 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz). **RMN de ^{13}C (125 MHz)** δ (ppm): 178,6, 160,9; 132,2; 129,3; 127,7; 124,8; 61,2; 16,8.



4-(2-(metiltio)etil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

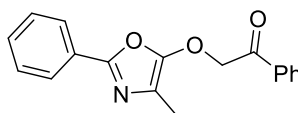
O produto **1i** foi obtido como um óleo branco (77 mg; 82%); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7,99 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,57 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,48 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 4,60 (t, 1H, $J = 6,5$ Hz); 2,73 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz); 2,34 - 2,27 (m, 1H); 2,18 - 2,09 (m, 4H). **RMN de ^{13}C (125 MHz)** δ (ppm): 178,6, 160,9; 132,2; 129,3; 127,7; 124,8; 61,2; 16,8.

4.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS DE INSERÇÃO

4.4.1. Preparação dos produtos de inserção

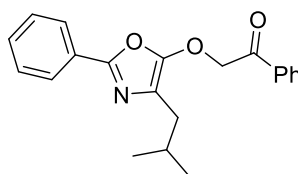
Em um vial, previamente flambado e sob atmosfera de N₂, adicionou-se 1eq de azalactona (0,1mmol) e 1,1 equivalente do diazocomposto (0,11mmol), solubilizando em 0,3mL de fluorbenzeno. Em seguida, adicionou-se 1equivalente de DIPEA. A mistura reacional ficou sob agitação por 24h. Após esse tempo reacional, houve precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado a vácuo.

4.4.2. Caracterização dos produtos de inserção



2-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-fenil-1-etanona

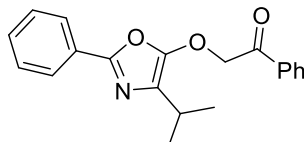
O produto **3a** foi obtido como um sólido branco (28,6 mg; 97%); **FF** (°C): 96,8 - 98,7. **IV** (ZnSe, cm⁻¹): 3419, 3357, 3242, 2996, 2949, 1686, 1521, 1442, 1349, 1229, 838, 726, 688. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8,06 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz); 8,00 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,66 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,54 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz); 7,43-7,36 (m, 3H); 5,60 (s, 2H); 2,45 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 190,6; 161,1; 154,6; 134,4; 134,1; 130,9; 129,1; 129,1; 128,5; 128,2; 126,2; 54,5; 12,0. **EMAR**: calcd para [C₁₈H₁₅NO₃Na]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 316,09441, encontrado 316,09258.



2-(4-isobutil-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-fenil-1-etanona

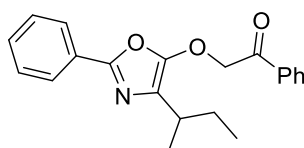
O produto **3b** foi obtido como um sólido branco (31,8 mg, 95%); **FF** (°C): 71,2-72,6. **IV** (ZnSe, cm⁻¹): 3060, 2960, 2929, 2873, 1693, 1596, 1481, 1445, 1349, 1226, 984, 751, 718, 689, 844. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8,08 (d, 2H, *J* = 7 Hz); 8,02 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,67 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz); 7,55 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz); 7,44-7,36 (m, 3H); 5,61 (s, 2H); 2,57 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 2,29 – 2,20 (m, 1H); 1,01 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz). **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 190,8; 161,3; 157,6; 134,4; 134,2; 131,1; 129,1; 129,0; 128,4; 128,2; 126,4; 54,3; 34,9;

27,9; 22,4. **EMAR:** calcd para $[C_{21}H_{21}NO_3Na]^+$ ($[M+Na]^+$): m/z 358,14136, encontrado 358,14194.



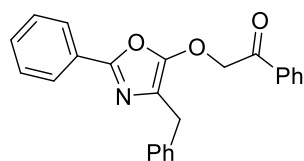
2-(4-isopropil-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-fenil-1-etanona

O produto **3c** foi obtido como um sólido branco (30,8 mg, 96%); **FF** (°C):145,6 - 148,2. **IV** (**ZnSe**, cm^{-1}): 3063, 2972, 2936, 2863, 1688, 1596, 1496, 1453, 1348, 1223, 838, 748, 680. **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 8,08 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz); 8,02 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,66 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,54 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz); 7,44-7,33 (m, 3H); 5,62 (s, 2H); 2,90 (sept, 1H, $J = 6,8$ Hz); 1,39 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz). **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 191,0; 162,8; 161,3; 134,3; 134,2; 131,3; 129,1; 128,9; 128,4; 128,2; 126,4; 54,2; 26,0; 21,4. **EMAR:** calcd para $[C_{20}H_{19}NO_3Na]^+$ ($[M+Na]^+$): m/z 344,12571, encontrado 344,12473.



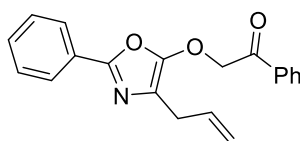
2-(4-sec-butyl-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-fenil-1-etanona

O produto **3d** foi obtido como um sólido branco (28,2 mg, 84%); **FF** (°C):88,8-91,9. **IV** (**ZnSe**, cm^{-1}): 3063, 2962, 2924, 2870, 1690, 1595, 1479, 1448, 1346, 1222, 986, 746, 684. **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 8,08 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 8,02 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,66 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,54 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,42 - 7,36 (m, 3H); 5,67 (d, 1H, $J = 17,8$ Hz); 5,58 (d, 1H, $J = 17,8$ Hz); 2,66 (sex, 1H, $J = 6,9$ Hz); 1,96 - 1,87 (m, 1H); 1,75 - 1,67 (m, 1H) 1,37 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz). **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 191,0; 162,3; 161,4; 134,3; 134,3; 131,3; 129,1; 128,9; 128,4; 128,2; 126,5; 54,2; 33,1; 28,9; 19,3; 12,0. **EMAR:** calcd para $[C_{21}H_{21}NO_3Na]^+$ ($[M+Na]^+$): m/z 358,14136, encontrado 358,14061.



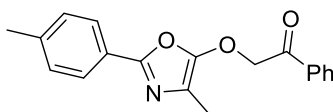
2-(4-benzil-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-fenil-1-etanona

O produto **4e** foi obtido, através do procedimento geral com concentração reacional de 0,2 mol L⁻¹, como um sólido branco (33,5 mg, 91%); **FF** (°C):159,7 - 161,2. **IV** (ZnSe, cm⁻¹): 3080, 3059, 3026, 2977, 2936, 1692, 1596, 1479, 1438, 1348, 1226, 841, 761, 716, 691. **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,11 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz); 7,86 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,64 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz); 7,49 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz); 7,46 - 7,36 (m, 3H); 7,30 - 7,16 (m, 5H); 5,37 (s, 2H); 4,22 (s, 2H). **RMN de ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 190,8; 161,2; 156,2; 135,0; 134,3; 134,1; 130,9; 129,1; 129,0; 128,9; 128,6; 128,5; 128,0; 127,2; 126,3; 54,8; 32,8. **EMAR**: calcd para [C₂₄H₁₉NO₃Na]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 392,12571, encontrado 392,12611.



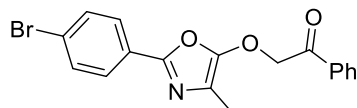
2-(4-alil-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-fenil-1-etanona

O produto **3f** foi obtido como um sólido alaranjado (27,3 mg, 86%); **FF** (°C):126,7 - 128,0. **IV** (ZnSe, cm⁻¹): 3067, 2982, 2922, 1696, 1592, 1475, 1446, 1345, 1221, 922, 724, 684. **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,08 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,99 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); 7,66 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,54 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz); 7,45 - 7,35 (m, 3H); 6,01 - 5,94 (m, 1H); 5,62 (s, 2H); 5,17 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz); 5,13 (d, 1H, *J* = 17,2 Hz); 3,58 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz). **RMN de ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 190,8; 161,3; 155,5; 134,4; 134,2; 131,7; 130,9; 129,1; 128,5; 128,1; 126,3; 118,3; 54,6; 30,9. **EMAR**: calcd para [C₂₀H₁₇NO₃Na]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 342,11006, encontrado 342,10843.



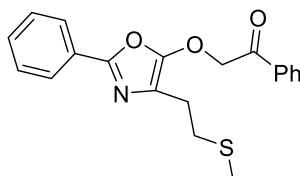
2-(4-metil-2-p-toluiloxazol-5-iloxi)-1-fenil-1-etanona

O produto **3g** foi obtido como um sólido branco (25,5 mg, 83%); **FF** (°C):156,4 - 157,6. **IV** (ZnSe, cm⁻¹): 3064, 3037, 2934, 1695, 1592, 1492, 1452, 1338, 1222, 748, 688. **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,01 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz); 7,94 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,67 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,54 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz); 7,22 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz); 5,59 (s, 2H); 2,44 (s, 3H); 2,38 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 190,7; 161,2; 154,5; 139,0; 134,4; 134,1; 129,2; 129,1; 128,2; 126,2; 54,5; 21,4; 12,0. **EMAR**: calcd para [C₁₉H₁₇NO₃Na]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 330,11006, encontrado 330,10860.



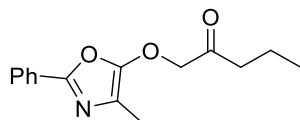
2-(2-(4-bromofenil)-4-metiloxazol-5-iloxi)-1-fenil-1-etanona

O produto **3h** foi obtido, através do procedimento geral com concentração reacional de 0,2 mol L⁻¹, como um sólido branco (21,2 mg, 91%); **FF** (°C):166,9 - 169,4. **IV** (**ZnSe**, cm⁻¹): 3033, 2920, 2854, 1695, 1593, 1485, 1452, 1405, 1225, 836, 685, 636. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 8,01 (d, 2H, *J* = 7,2Hz); 7,93 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 7,68 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,56 - 7,53 (m, 4H); 5,60 (s, 2H); 2,45 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 190,5; 160,3; 154,8; 134,5; 134,0; 131,7; 129,9; 129,1; 128,2; 127,8; 123,3; 54,5; 12,0. **EMAR:** calcd para [C₁₈H₁₄BrNO₃Na]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 394,00493, encontrado 394,00508.



2-(4-(2-(metiltio)etil)-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-fenil-1-etanona

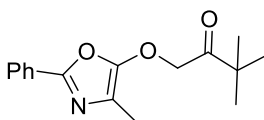
O produto **3i** foi obtido como um sólido branco (31,5 mg, 94%); **FF** (°C):108,7 - 110,3. **IV** (**ZnSe**, cm⁻¹): 3059, 2942, 2914, 2836, 1682, 1593, 1481, 1448, 1351, 1226, 929, 762, 691. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 8,06 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz); 8,02 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,68 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,55 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,45 - 7,37 (m, 3H); 5,71 (s, 2H); 3,05 - 2,96 (m, 4H); 2,11 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 190,8; 161,3; 156,6; 134,5; 134,1; 130,9; 129,1; 128,5; 128,2; 126,3; 54,5; 32,0; 26,8; 15,9. **EMAR:** calcd para [C₂₀H₁₉NO₃SK]⁺ ([M+K]⁺): *m/z* 392,07227, encontrado 392,07468.



1-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)-2-pentanona

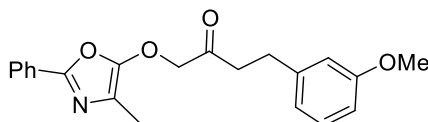
O produto **3j** foi obtido como um sólido amarelo (19,2 mg, 74%), após purificação por coluna cromatográfica (eluição: hexano/acetato de etila, 3:1). **FF** (°C): 53,7 – 55,2. **IV** (**ZnSe**, cm⁻¹): 3347, 3063, 2962, 2929, 2874, 1722, 1668, 1519, 1442, 1356, 1112, 1036, 795, 722, 689. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 8,04 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz); 7,43 – 7,37 (m, 3H); 4,90 (s, 2H);

2,46 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 2,42 (s, 3H); 1,67 (sex, 2H, $J = 7,4$ Hz); 0,94 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 202,3; 161,2; 154,0; 130,8; 129,1; 128,5; 126,2; 57,0; 41,7; 16,7; 13,6; 11,9. **EMAR:** calcd para $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 282,11006, encontrado 282,10733.



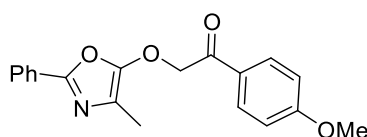
1-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)- 3,3-dimetil-2-butanona.

O produto **3k** foi obtido como um óleo amarelo (25,6 mg, 94%), após purificação por coluna cromatográfica (eluição: hexano/acetato de etila, 3:1). **IV (ZnSe , cm^{-1}):** 3394, 3064, 2969, 2872, 1722, 1673, 1523, 1478, 1443, 1352, 1109, 1064, 1006, 822, 725, 688 **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8,03 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz); 7,42 – 7,35 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,28 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 206,3; 160,9; 154,2; 130,9; 129,0; 128,4; 126,2; 52,6; 43,4; 26,1; 11,8. **EMAR:** calcd para $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 296,12571, encontrado 296,12353.



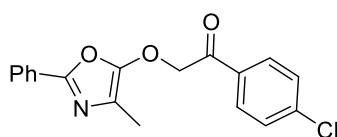
1-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)- 4-(3-metoxi-fenil)-2-butanona.

O produto **3l** foi obtido como um sólido branco (30,6 mg, 87%). **FF ($^{\circ}\text{C}$):** 107,8 - 108,9. **IV (ZnSe , cm^{-1}):** 3396, 3057, 2932, 2839, 2105, 1723, 1601, 1523, 1483, 1439, 1359, 1158, 1005, 786, 721, 691. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8,03 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz); 7,43 – 7,37 (m, 3H); 7,20 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,75 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 6,71 (s, 1H); 4,85 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); 2,94 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 2,81 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 2,33 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 201,6; 161,1; 159,8; 154,0; 141,6; 130,7; 129,7; 129,2; 128,5; 126,2; 120,6; 114,1; 111,7; 57,3; 55,1; 41,3; 29,4; 11,7. **EMAR:** calcd para $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 374,13628, encontrado 374,13615.



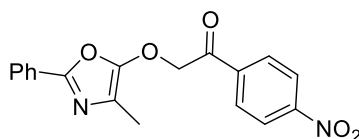
2-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)- 1-(4-metoxi-fenil)-1-etanona

O produto **3m** foi obtido como um sólido amarelo (24,5 mg, 76%), após purificação por coluna cromatográfica (eluição: hexano/acetato de etila, 3:1). **FF (°C)**: 126.6 - 127.7. **IV (ZnSe, cm⁻¹)**: 3367, 3059, 2924, 2844, 1685, 1596, 1512, 1441, 1353, 1311, 1165, 1016, 984, 816, 719, 688. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8,05 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,96 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,42 – 7,35 (m, 3H); 6,97 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 5,52 (s, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,43 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 189,0; 164,4; 160,9; 154,6; 130,9; 130,5; 129,0; 128,4; 127,0; 126,2; 114,2; 55,6; 54,2; 12,0. **EMAR**: calcd para [C₁₉H₁₇NO₄Na]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 346,10498, encontrado 346,10387.



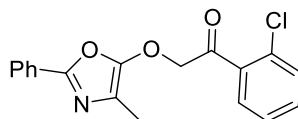
2-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-(4-cloro-fenil)-1-etanona

O produto **3n** foi obtido como um sólido branco (30,8 mg, 94%). **FF (°C)**: 137,4-139,0 °C. **IV (ZnSe, cm⁻¹)**: 3364, 3089, 2923, 1689, 1585, 1522, 1442, 1349, 1296, 1223, 1091, 988, 835, 722, 688. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8,05 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz); 7,95 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,51 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 7,44 – 7,36 (m, 3H); 5,55 (s, 2H); 2,44 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 189,6; 161,2; 154,6; 141,1; 132,4; 130,8; 129,6; 129,5; 129,2; 128,5; 126,2; 54,4; 12,0. **EMAR**: calcd para [C₁₈H₁₄ClNO₃Na]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 350,05544, encontrado 350,05448.



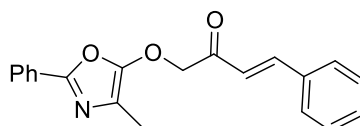
2-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-(4-nitrofenil)-1-etanona

O produto **3o** foi obtido como um sólido amarelo (31,5 mg, 93%). **FF (°C)**: 162,8 – 164,4. **IV (ZnSe, cm⁻¹)**: 3067, 2927, 2110, 1709, 1595, 1515, 1436, 1405, 1335, 1205, 1105, 984, 851, 719, 686. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8,37 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 8,17 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 8,04 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz); 7,44 – 7,38 (m, 3H); 5,60 (s, 2H); 2,47 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 189,6; 161,4; 154,6; 151,0; 138,4; 130,7; 129,4; 129,3; 128,6; 126,2; 124,3; 54,7; 12,0.



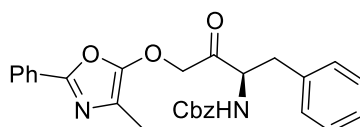
2-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)-1-(2-cloro-fenil)-1-etanona

O produto **3p** foi obtido como um sólido laranja (32,1 mg, 98%). **FF** (°C): 103,7 - 105,5. **IV** (**ZnSe**, cm^{-1}): 3057, 2924, 2853, 2106, 1700, 1585, 1523, 1472, 1436, 1351, 1209, 1101, 1065, 979, 834, 719, 688. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8,04 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz); 7,66 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,47 (d, 2H, $J = 3,7$ Hz); 7,43 – 7,36 (m, 3H); 5,55 (s, 2H); 2,48 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 193,5; 161,1; 154,4; 135,6; 133,3; 131,5; 130,8; 130,1; 129,1; 128,5; 127,4; 126,2; 57,4; 12,0. **EMAR:** calcd para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{Na}]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 350,05544, encontrado 350,05408.



1-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)-4-fenil-3-buten-2-ona

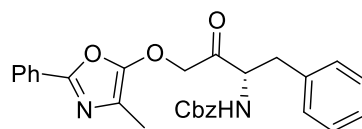
O produto **3q** foi obtido como um sólido amarelo (24,3 mg, 76%), após purificação por coluna cromatográfica (eluição: hexano/acetato de etila, 3:1). **FF** (°C): 143,7 – 144,6. **IV** (**ZnSe**, cm^{-1}): 3357, 3024, 2923, 2853, 1783, 1665, 1622, 1523, 1491, 1442, 1352, 1311, 1193, 1101, 1071, 994, 829, 719, 685. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8,07 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,77 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz); 7,45 – 7,38 (m, 6H); 6,77 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz); 5,19 (s, 2H); 2,46 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 190,9; 161,2; 154,3; 145,8; 133,7; 131,4; 130,8; 129,1; 129,1; 128,7; 128,5; 126,2; 121,4; 56,2; 12,0.



(R)-1-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)-3-benzilcarbato-4-phenil-2-butanona

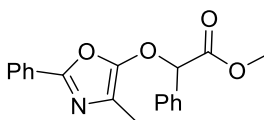
O produto **3r** foi obtido, através do procedimento geral após 8 h de reação à 0 °C, como um sólido branco (40,2 mg, 85%). **FF** (°C): 123,7 – 124,6. **IV** (**ZnSe**, cm^{-1}): 3306, 3033, 2923, 2856, 1726, 1682, 1531, 1443, 1349, 1256, 1153, 1029, 979, 719, 688. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8,04 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,42 – 7,28 (m, 11H); 7,16 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 5,38 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz); 5,10 (s, 2H); 5,05 (d, 1H, $J = 18,2$ Hz); 4,84 (d, 1H, $J = 18,2$ Hz); 4,57 (dd,

1H, $J = 14,1, 7,1$ Hz); 3,16 (dd, 1H, $J = 13,9, 6,3$ Hz); 3,03 (dd, 1H, $J = 13,9, 7,7$ Hz), 2,31 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 190,9; 161,2; 154,3; 145,8; 133,7; 131,4; 130,8; 129,1; 129,1; 128,7; 128,5; 126,2; 121,4; 56,2; 12,0.



(S)-1-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)-3-benzilcarbato-4-phenyl-2-butanona

O produto **3s** foi obtido, através do procedimento geral após 8 h de reação à 0 °C, como um sólido branco (40.9 mg, 87%). **FF (°C):** 125,4 – 127,3. **IV (ZnSe, cm^{-1}):** 3310, 3034, 2926, 2854, 1725, 1670, 1528, 1446, 1345, 1273, 1155, 1036, 979, 721, 691. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8,03 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,42 – 7,27 (m, 11H); 7,16 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 5,40 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz); 5,10 (s, 2H); 5,05 (d, 1H, $J = 18,3$ Hz); 4,84 (d, 1H, $J = 18,2$ Hz); 4,57 (dd, 1H, $J = 13,9, 6,9$ Hz); 3,15 (dd, 1H, $J = 13,9, 6,4$ Hz); 3,03 (dd, 1H, $J = 13,9, 7,7$ Hz); 2,31 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 201,2; 161,1; 156,1; 154,6; 135,8; 135,2; 130,7; 129,2; 129,1; 129,0; 128,6; 128,5; 128,4; 128,1; 127,5; 126,2; 67,4; 56,0; 55,8; 36,8; 11,6. **EMAR:** calcd para $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 493,17339, encontrado 493,17544.



2-(4-metil-2-feniloxazol-5-iloxi)-2-fenilacetato

O produto **3t** foi obtido, através do procedimento geral utilizando tolueno à 90 °C, como um sólido amarelo (6,8 mg, 21%), após purificação por coluna cromatográfica (eluição: hexano/acetato de etila, 3:1). **FF (°C):** 79,9 – 81,7. **IV (ZnSe, cm^{-1}):** 3064, 2953, 1748, 1653, 1521, 1442, 1345, 1269, 1212, 1171, 1109, 1002, 911, 724, 696. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8,08 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,43 – 7,37 (m, 8H); 6,24 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 2,33 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 168,0; 160,7; 153,8; 133,1; 130,8; 129,2; 129,1; 128,9; 128,4; 128,4; 126,3; 65,2; 53,2; 12,8.

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi desenvolvida uma metodologia para obtenção de derivados de 1,3-oxazol através de reação de inserção, sem a utilização de catálise metálica, através do emprego de uma base de Brønsted.

A nova metodologia foi otimizada utilizando-se a azalactona derivada da alanina e o composto diazocarbonílico, α -diazocetofenona, com a amina terciária, diisopropiletilamina (DIPEA), como a espécie básica.

Diferentes compostos azalactônicos foram sintetizados através de uma metodologia simples, em duas etapas a partir de aminoácidos comerciais, com ótimos rendimentos (82-98%) e puderam ser utilizados como substratos na reação.

A partir desses, nove produtos de inserção foram obtidos e caracterizados com rendimentos de bons a elevados, variando de 83 a 97%.

A metodologia pôde ser estendida para compostos diazocarbonílicos, obtendo-se dez produtos com rendimentos de 74 a 98 %. E, ainda, foi possível utilizar um diazocomposto secundário que levou ao produto desejado com 21% de rendimento.

Substratos com substituintes aromáticos, alifáticos e insaturados puderam ser explorados e efeitos doadores e retiradores de elétrons foram avaliados. E, ainda, diazocompostos contendo centros estereogênicos também foram aplicados e a análise por CLAE com coluna quiral mostrou que houve a conservação da quiralidade nos produtos.

Parte dos compostos sintetizados foram submetidos a uma avaliação de atividade biológica, onde os mesmos demonstraram citotoxicidade frente a duas linhagens tumorais, mas ainda é necessária a realização de outros testes para confirmar esse resultado preliminar.

REFERÊNCIAS

ÁVILA, E. P.; DE MELLO, A. C.; DINIZ, R.; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Highly Diastereoselective Michael-Type Addition of Azlactones to Enones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 1881-1883, 2013.

ÁVILA, E. P.; JUSTO, R. M. S.; GONÇALVES, V. P.; DINIZ, R.; AMARANTE, G. W. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Stereoselective Mannich-Type Reaction of Azlactones with Aldimines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 1, p. 590-594, 2015.

BACHMANN, S.; FIELENBACH, D.; JØRGENSEN, K. A. Cu(I)-carbenoid- and Ag(I)-Lewis acid-catalyzed asymmetric intermolecular insertion of α -diazo compounds into N–H bonds. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 3044-30349, 2004.

BERNARDIM, B.; COUCH, E. D.; HARDMAN-BALDWIN, A. M.; BURTOLOSO, A. C. B.; ANITA E. MATTSON, A. E. Divergent Roles of Urea and Phosphoric Acid Derived Catalysts in Reactions of Diazo Compounds. **Synthesis**, v. 48, p. 677–686, 2016.

BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; BERNARDIM, B. α,β -Unsaturated Diazoketones As Useful Platforms in the Synthesis of Nitrogen Heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 4, p. 921–934, 2015.

BURTOLOSO, A. C. B.; SANTIAGO, J. V.; BERNARDIM, B.; TALERO, A. G. Advances in the Enantioselective Metal-catalyzed N-H and O-H Insertion Reactions with Diazocarbonyl Compounds. **Current Organic Synthesis**, v. 12, n. 5, p. 650-659, 2015.

CASANOVA, R.; REICHSTEIN, T. Methoxyketone aus Diazoketonen. Steroide, 5. Mitteilung. **Helvetica Chimica Acta.**, v. 33, n. 2, p. 417-422, 1950.

CHANDRASEKHAR, S.; AMBADI SUDHAKAR, A. Total Synthesis of Bengazole A. **Organic Letters**, v. 12, n. 2, p. 236-238, 2010.

COUCH, E.D.; AUVIL, T.J.; MATTSON, A. E. Urea-Induced Acid Amplification: A New Approach for Metal-Free Insertion Chemistry. **Chemistry-A European Journal** . v. 20, n. 27, p. 8283–8287, 2014.

COREY, E. J.; BUSCH-PETERSEN, J. A Rhodium(II) Catalytic Approach to the Synthesis of Ethers of a Minor Component in a Tautomeric Set. **Organic Letters**, v. 2, n. 11, p. 1641-1643, 2000.

CURTIUS, T. Ueber die Einwirkung von salpetriger Saure auf salzsauren Glycocollather. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 16, p. 2230–2231, 1883.

DE CASTRO, P. P.; CARPANEZ, A. G.; AMARANTE, G. W. Azlactone Reaction Developments. **Chemistry-A European Journal** . v. 22, n. 30, p. 10294–10318, 2016.

DOYLE, M. P.; MCKERVEY, M. A.; YE, T. **Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides**. 1st. ed. New York: Wiley-Inter- science, 1998.

DUA, R.; SHRIVASTAVA, S.; SONWANE, S. K.; SRIVASTAVA, S. K. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review. **Advances in Biological Research**, v. 5, n. 3, p. 120-144, 2011.

DUMITRESCU, L.; AZZOUZI-ZRIBA, K.; BONNET-DELPON, D.; CROUSSE, B. Nonmetal Catalyzed Insertion Reactions of Diazocarbonyls to Acid Derivatives in Fluorinated Alcohols. **Organic Letters**, v. 13, n. 4, p. 692-695, 2011.

FERREIRA, V. F.; PEREIRA, L. O. R.; DE SOUZA, M. C. B. V. Compostos alfa-diazo carbonílicos: Uma estratégia atraente para a síntese orgânica. **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 540-553, 2001.

FORD, A.; MIEL, H.; RING, A; SLATTERY, C. N.; MAGUIRE, A. R.; MCKERVEY, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 18, p. 9981-10080, 2015.

GILLINGHAM, D.; FEI, N. Catalytic X-H insertion reactions based on carbenoids. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 12, p. 4918, 2013.

GONG, J.; LIN, G.; SUN, W.; LI, C.; YANG, Z. Total Synthesis of (\pm) Maoecrystal V. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 47, p. 16745-16746, 2010.

GUO, X.; HU, W. Novel Multicomponent Reactions via Trapping of Protic Onium Ylides with Electrophiles. **Accounts of Chemical Research**, v. 46, n. 11, p. 2427-2440, 2013.

HALE, K. J.; GRABSKI, M.; MANAVIAZAR, S.; MACZKA, M. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Inthomycin C via O-Directed Free Radical Alkyne Hydrostannation with Ph_3SnH and Catalytic Et_3B : Reinstatement of the Zeeck-Taylor (3R)-Structure for (+)-Inthomycin C. **Organic Letters**, v. 16, p. 1164-1167, 2014.

KANG, K-T; KIM, S. T.; HWANG, G-S; RYU, H. Catalytic Enantioselective Protonation/Nucleophilic Addition of Diazoesters with Chiral Oxazaborolidinium Ion Activated Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 14, p. 3977-3981, 2017.

KIBRIZ, I. E.; SAÇMACI, M; ŞAHIN, E.; YILDIRIM, I. Preparation of novel pyrrol-2-one derivatives via an effective synthesis of new oxazole scaffold. **Tetrahedron**, v. 73, n. 14, p. 1795-1802, 2017.

MAAS, G. New syntheses of diazo compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 44, p. 8186-8195, 2009.

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

304-308, 2008.

MAIER, T. C.; FU, G. C. Catalytic Enantioselective O-H Insertion Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 14, p. 4594-4595, 2006.

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.

MELILLO, D. G.; SHUKAL, I.; LIU, T.; RYAN, K.; SLETZIAGER, M. A practical synthesis of (+)-thienamycin. **Tetrahedron Letters**, v. 21, n. 29, p. 2783-2786, 1980.

MILLER, DAVID J.; MOODY, C. J. Synthetic Applications of the O-H Insertion Reactions of Carbenes and Carbenoids derived from Diazocarbonyl and Related Diazo Compounds. **Tetrahedron**, v. 51, n. 40, 1995.

MOODY, C. J. Enantioselective insertion of metal carbenes into N-H bonds: A potentially versatile route to chiral amine derivatives. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 48, p. 9148-9150, 2007.

PADWA, A; HORNBUCKLE, S. Ylide Formation From the Reaction of Carbenes and Carbenoids With Heteroatom Lonepairs. **Chemical Reviews**, v. 91, p. 263-309, 1991.

PAPONOV, B. V.; LVOV, S.V.; ICHETOVKINA, E. V.; PANASENKO, I. A.; STEPAN, G.; STEPANIAN, S. G. Ultrasound-assisted synthesis of azlactone and its reactions with nucleophiles. **Mendeleev Communications**, v. 22, p. 273-274, 2012

PAULISSEN, R; REIMLINGER, H; HAYES, E; HUBERT, A. J.; TEYSSIE, P. Transition metal catalysed reactions of diazocompounds – II insertion in the hydroxylic bond. **Tetrahedron Letters**, v. 14, n. 24, p. 2233 – 2236, 1973.

PEREIRA, A. A.; DE CASTRO, P. P.; DE MELLO, A. C.; FERREIRA, B. R. V.; EBERLIN, M. N.; AMARANTE, G. W. Brønsted acid catalyzed azlactone ring opening by nucleophiles. **Tetrahedron**, v. 70, p. 3271-3275, 2014.

PINHEIRO, D. L. J.; 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.

QIAN, Y.; XU, X.; JIANG, L; PRAJAPATI, D; HU, W. A Strategy to Synthesize Taxol Side Chain and (-)-epi Cytoxazone via Chiral Brønsted Acid-Rh₂(OAc)₄ Co-catalyzed Enantioselective Three-Component Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 7483-7486, 2010.

REGITZ, M.; MAAS, G. Chapter 1: Structure and Spectroscopic Properties. Em: **Diazo**

Compounds - Properties and Synthesis. Academic Press, p. 3–64, 1986.

SHELDON, R. A.; ARENDS, I. W. C. E.; HANEFELD, U. **Green Chemistry and Catalysis**, 1 Ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.

SUN, W; ZHU, G; WU, G; LI, G; HONG, L.; WANG, R. Organocatalytic Diastereo- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azlactones and Methyleneindolinones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 33, p. 8633-8637, 2013.

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 Chemistry and Catalysis**, v. 354, n. 8, p. 1443-1449, 2012.

WENLOCK, M. C.; BARTON, P.; LUKER, T. Lipophilicity of acidic compounds: Impact of ion pair partitioning on drug design. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 3550–3556, 2011.

WENTRUP, C; WINTER, H-W. A stereocontrolled synthesis of (+)-thienamycin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 19, p. 6161–6163, 1980.

YATES, P. The Copper-catalyzed Decomposition of Diazoketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, n. 21, p. 5376–5381, 1952.

YE, T.; MCKERVEY, M. A. Organic Synthesis with α -Diazo Carbonyl Compounds. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 4, p. 1091–1160, 1994.

ZHANG, Y.; WANG, J. Recent development of reactions with α -diazocarbonyl compounds as nucleophiles. **Chemical Communications**, n. 36, p. 5350, 2009.

ZHANG, Z.; WANG, J. Recent studies on the reactions of α -diazocarbonyl compounds. **Tetrahedron**, v. 64, n. 28, p. 6577–6605, 2008.

ZHAO, X.; ZHANG, Y.; WANG, J. Recent developments in copper-catalyzed reactions of diazo compounds. **Chemical Communications**, v. 48, n. 82, p. 10162, 2012.

APÊNDICE A

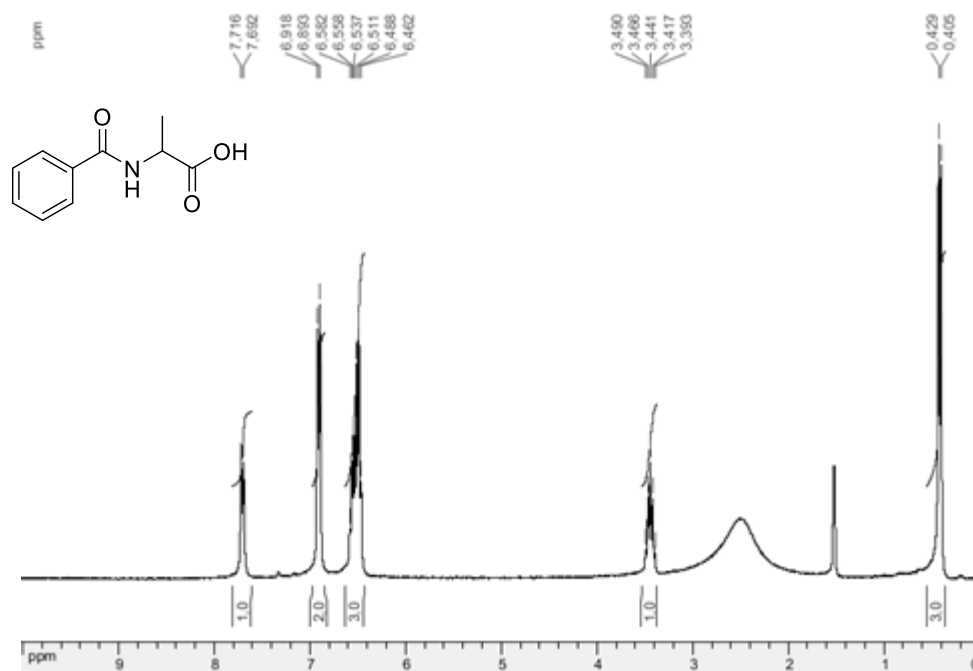
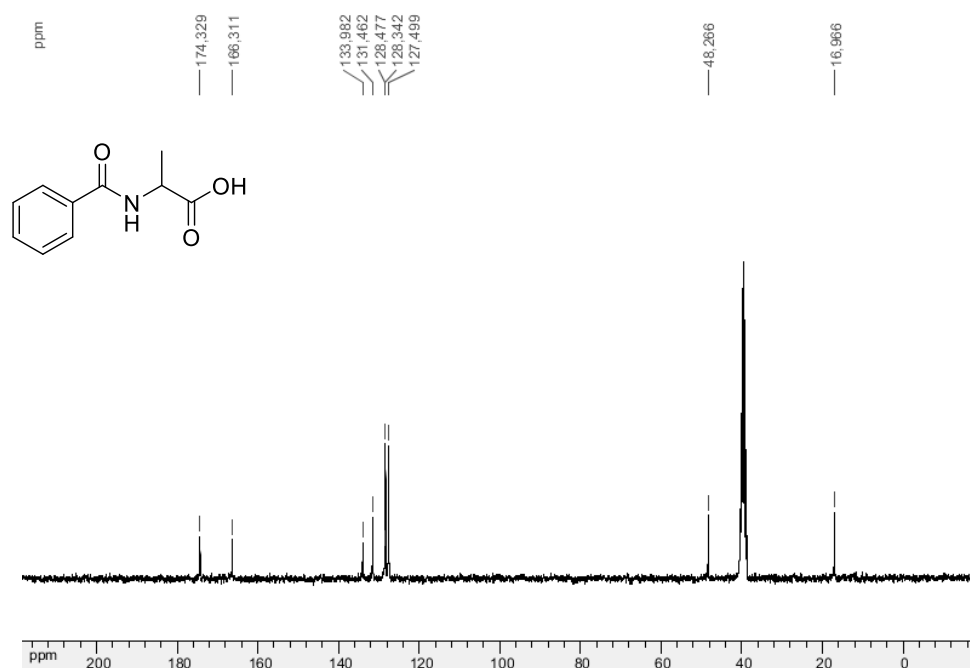
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C E IV DOS AMINOÁCIDOS BENZOÍLADOS.**Figura 38.** Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto **4a**.**Figura 39.** Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **4a**.

Figura 40. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 4a.

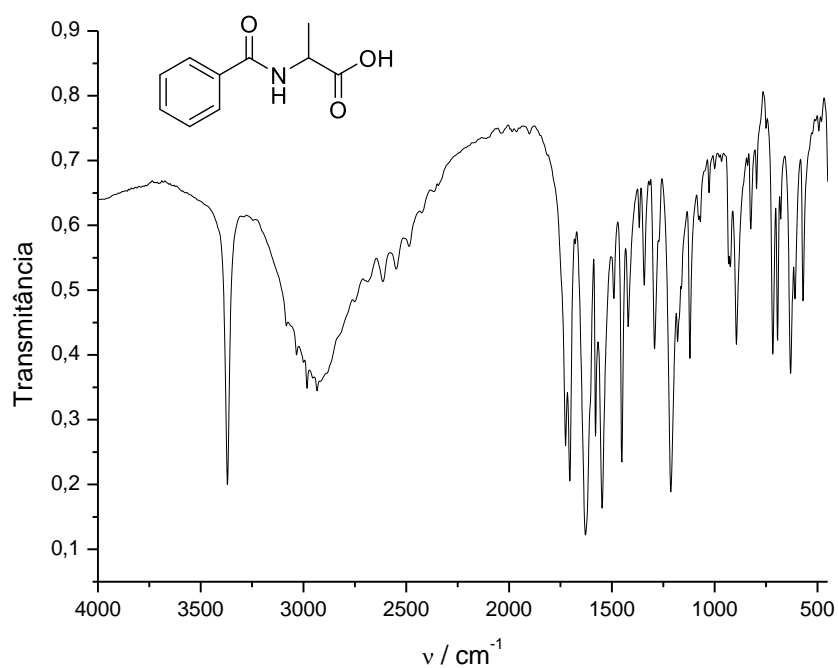


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 4b.

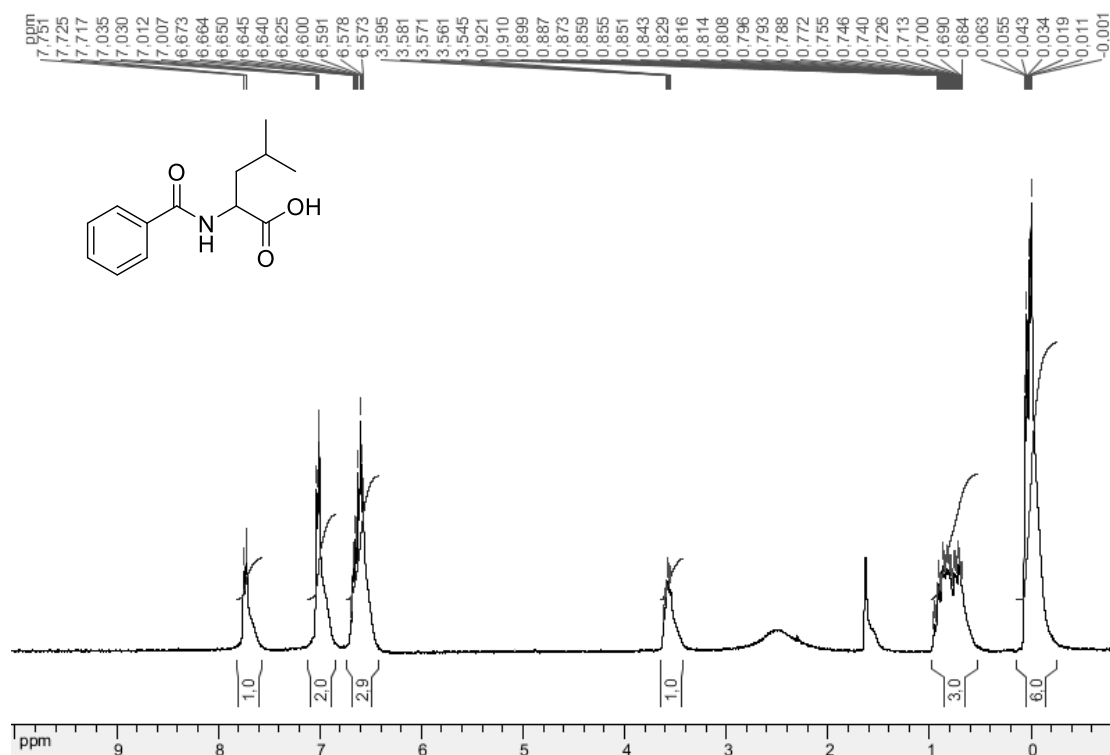


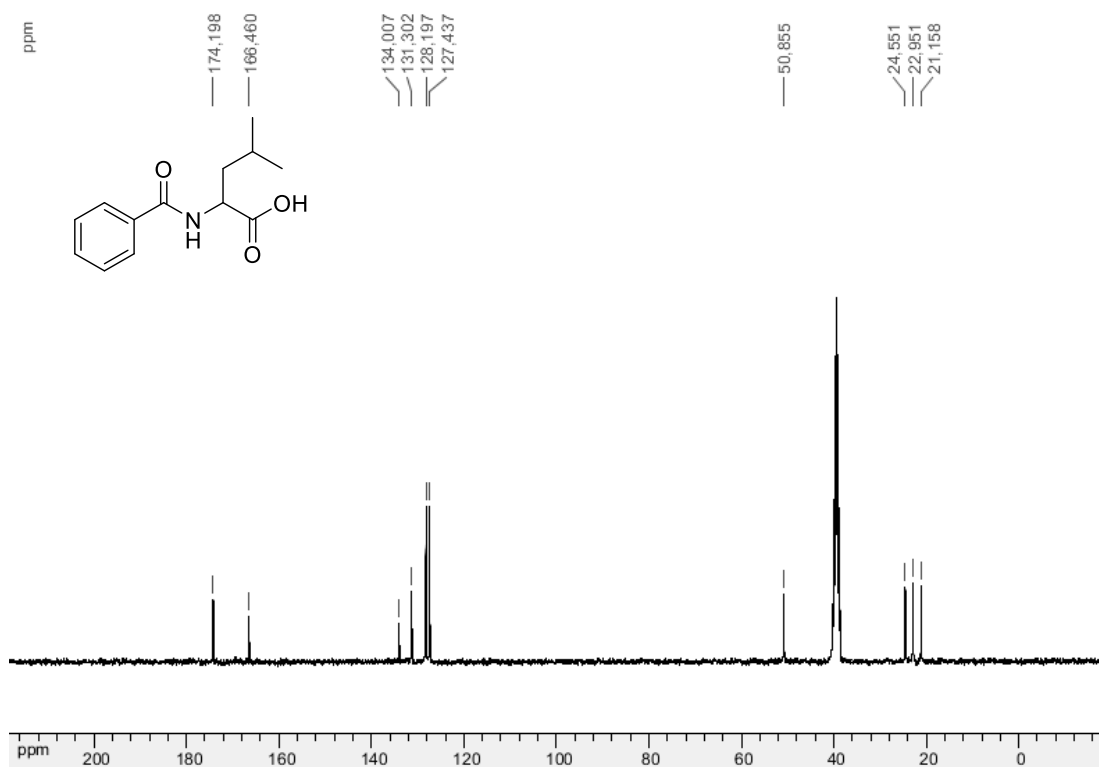
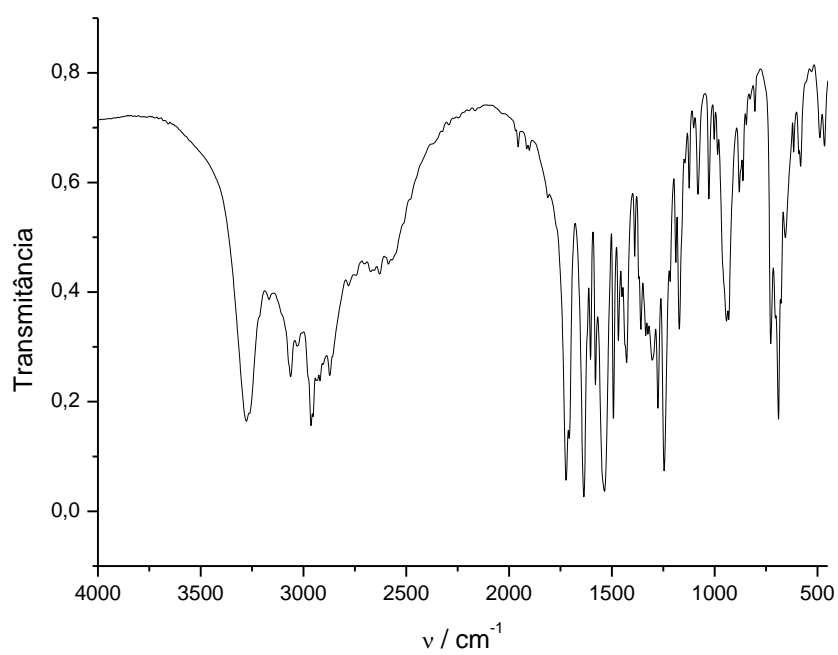
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4b**.**Figura 43.** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **4b**.

Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4c**.

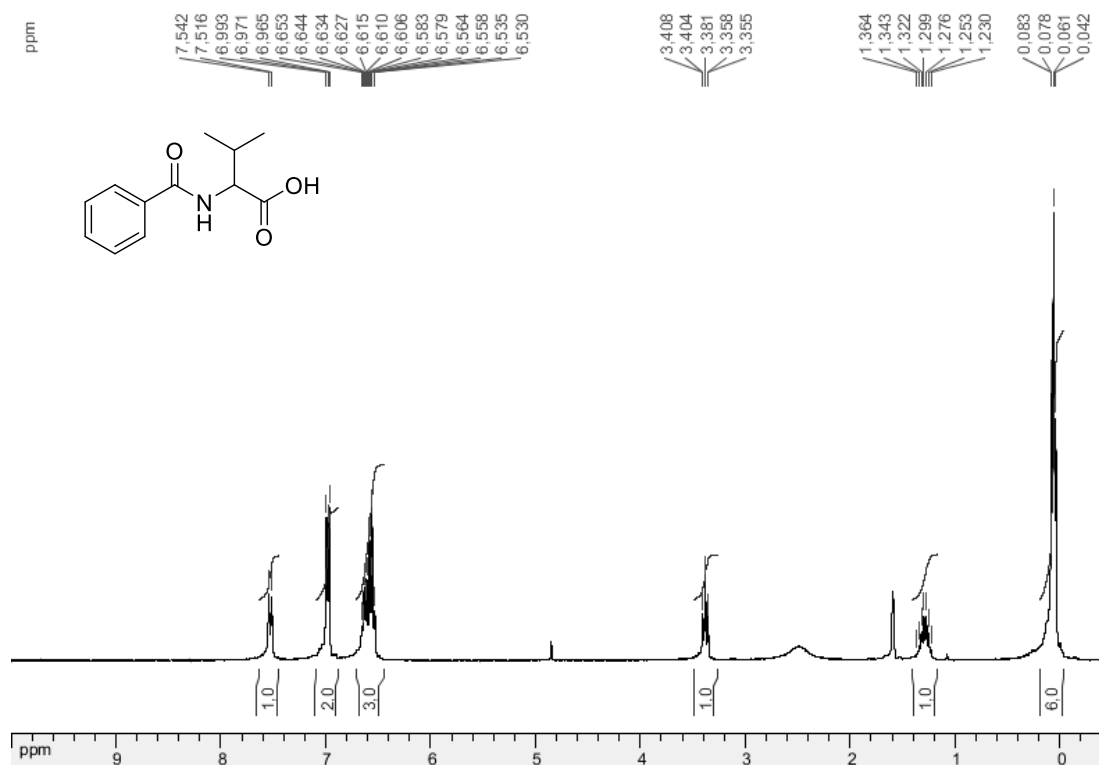


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4c**.

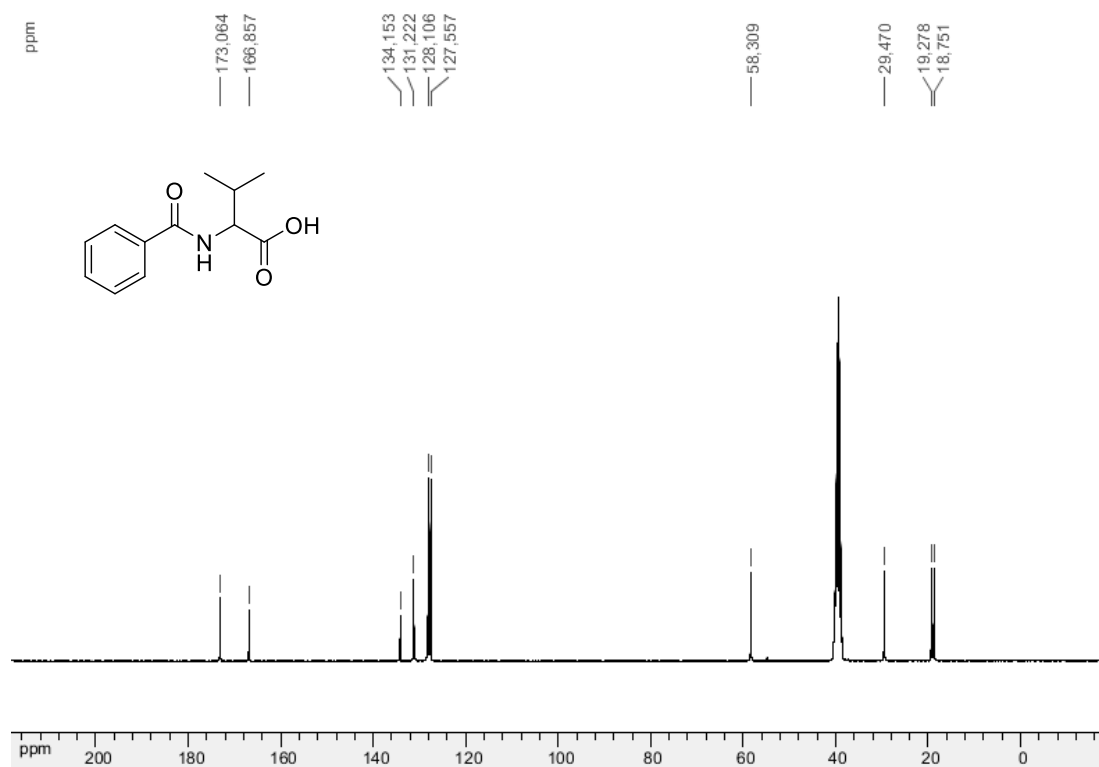


Figura 46. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **4c**.

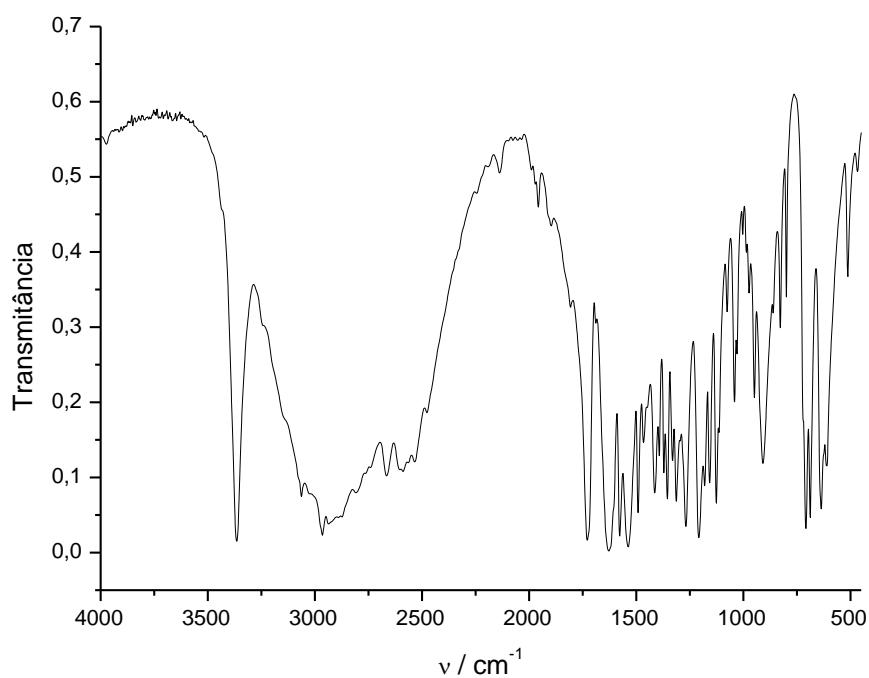


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4d**.

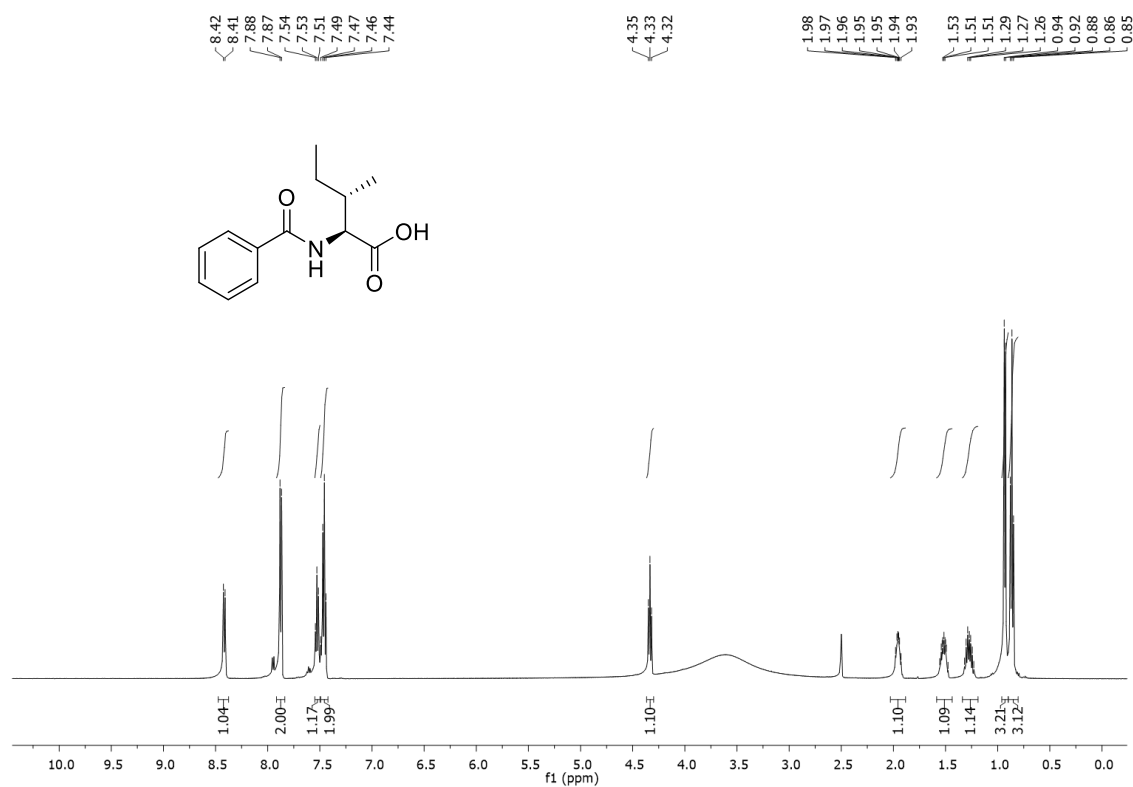


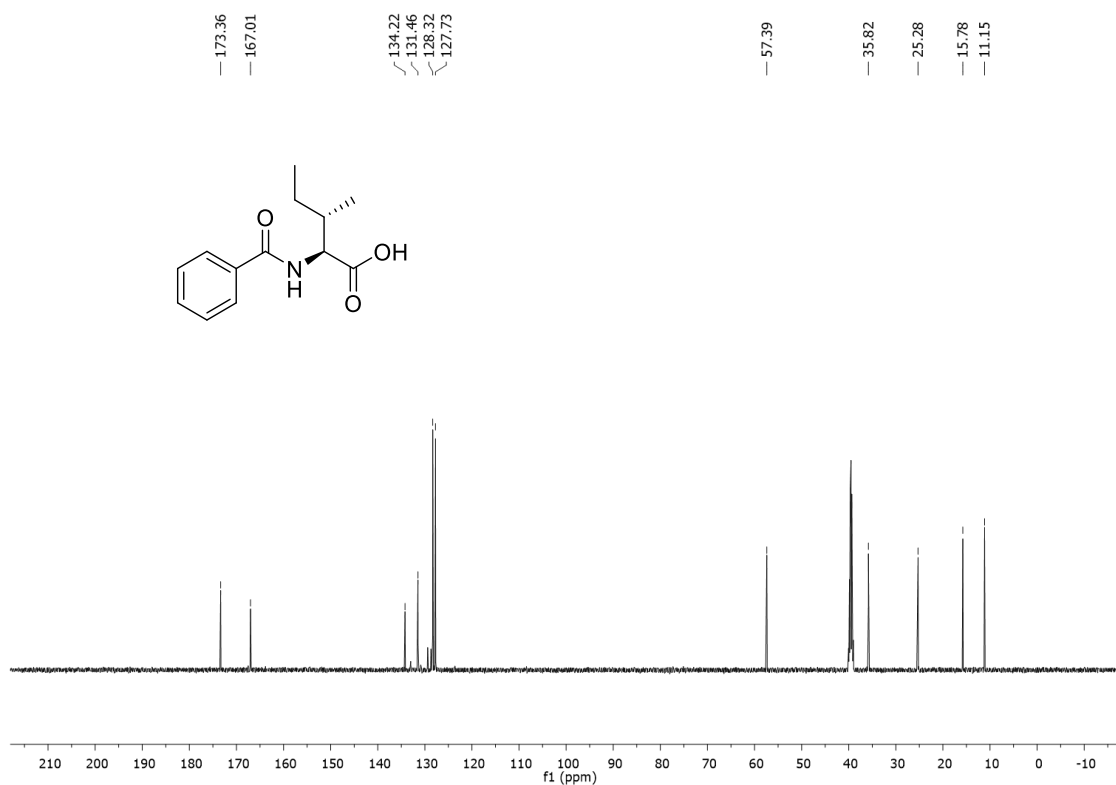
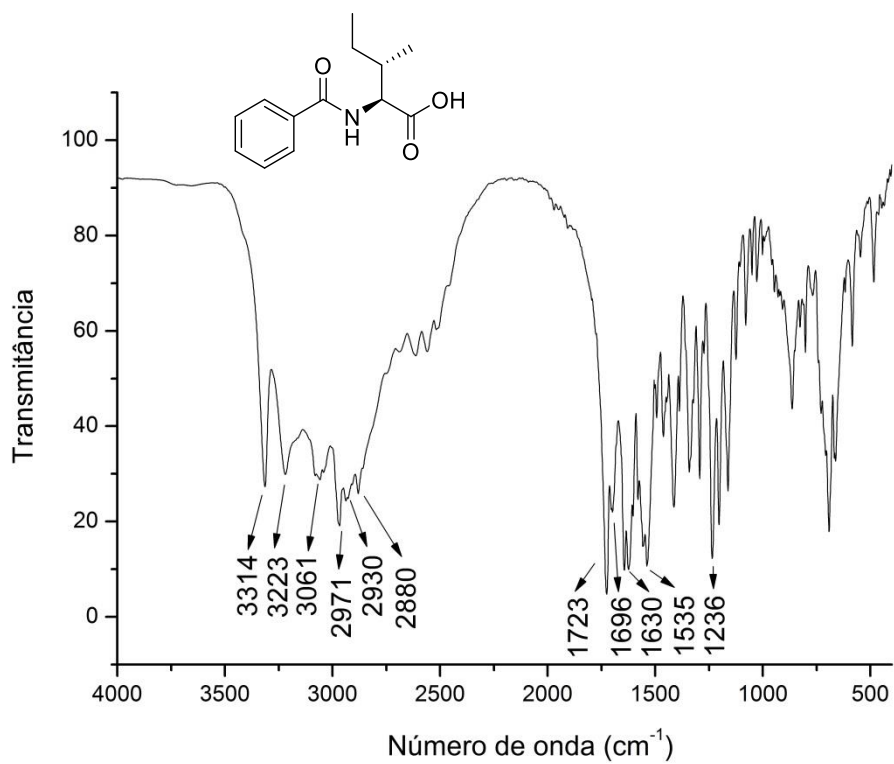
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4d**.**Figura 49.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **4d**.

Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4e**.

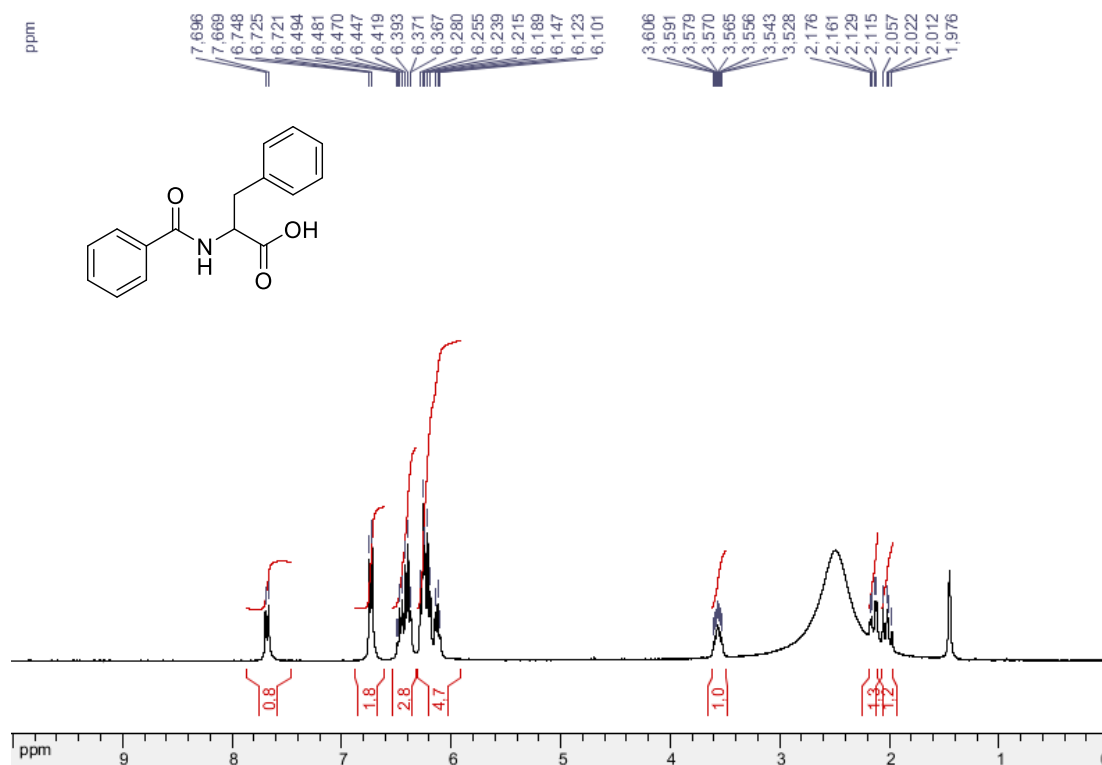


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4e**.

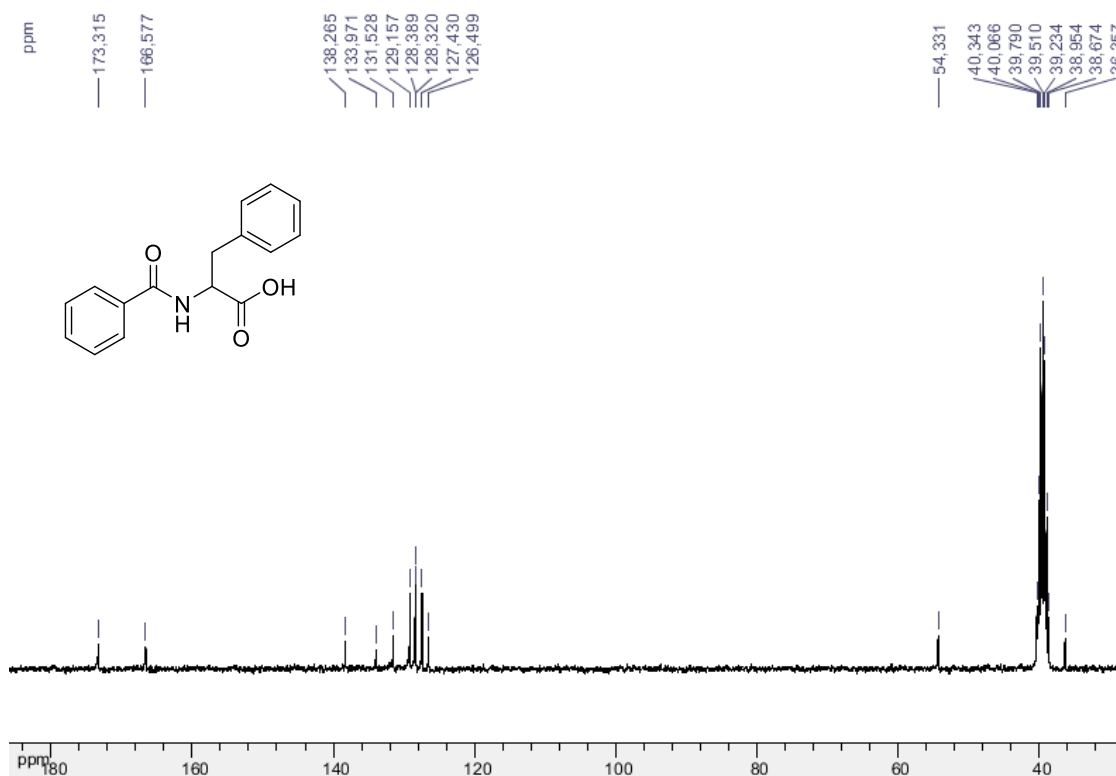


Figura 52. Espectro de infravermelho (KBr) do composto **4e**.

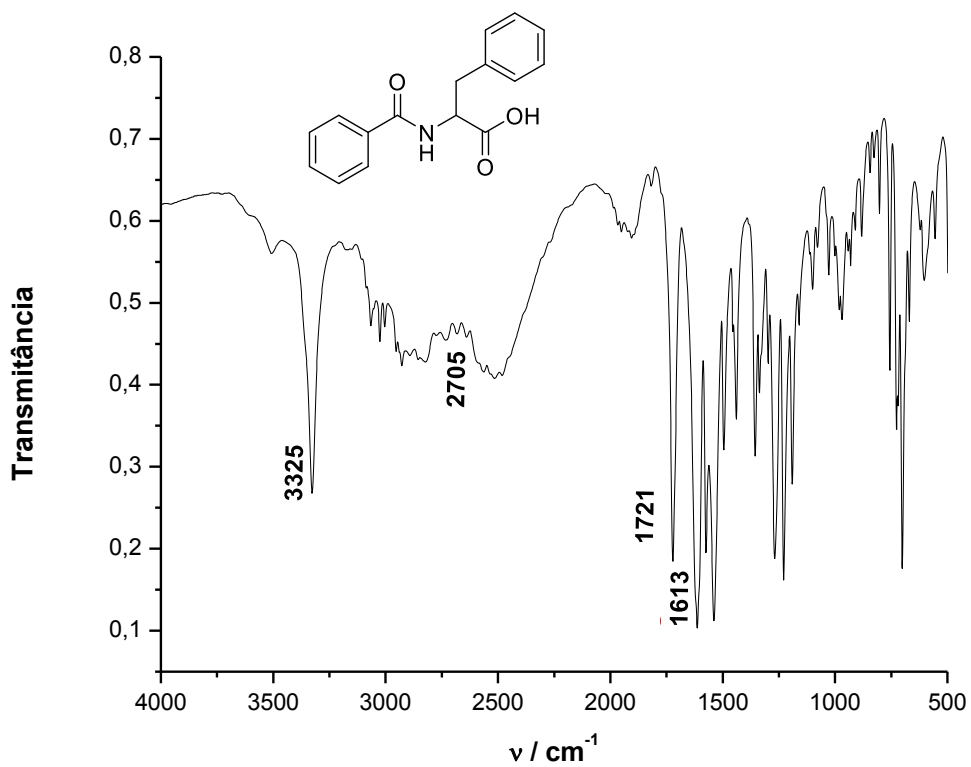


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **4f**.

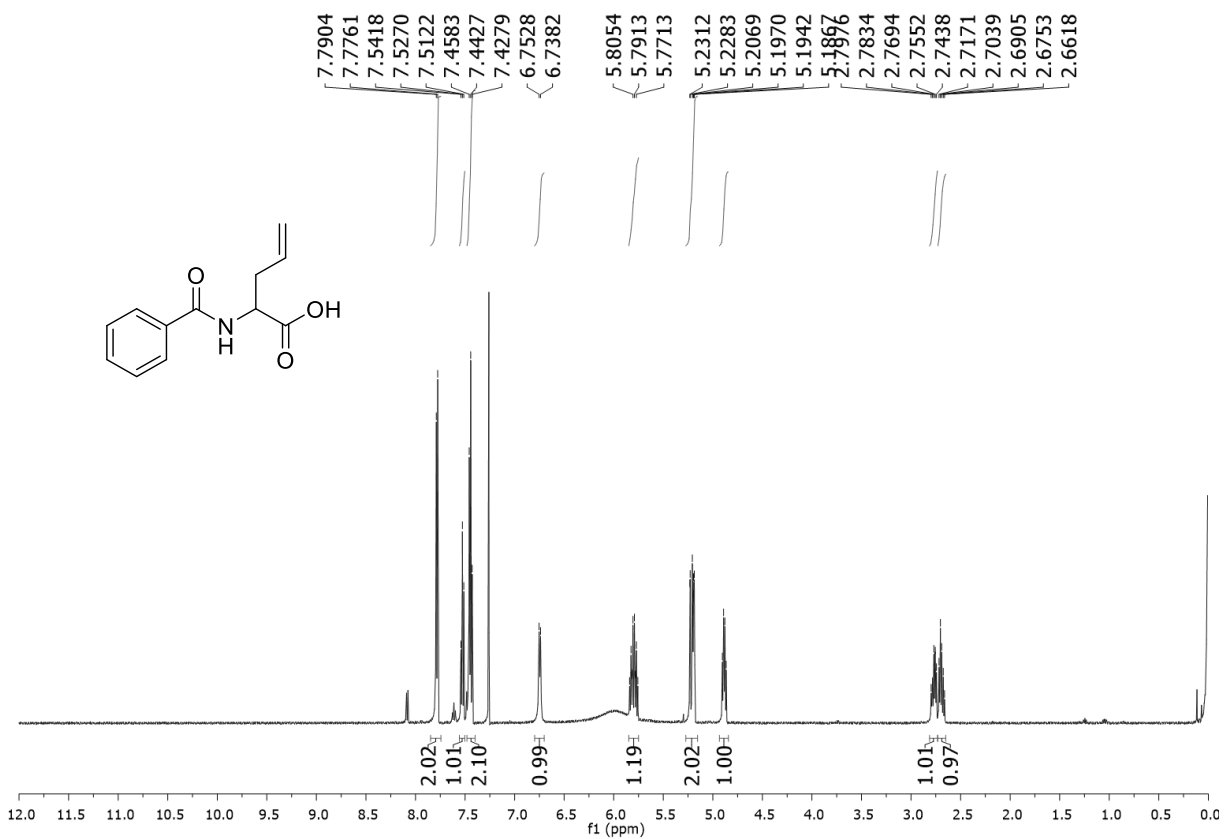


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **4f**.

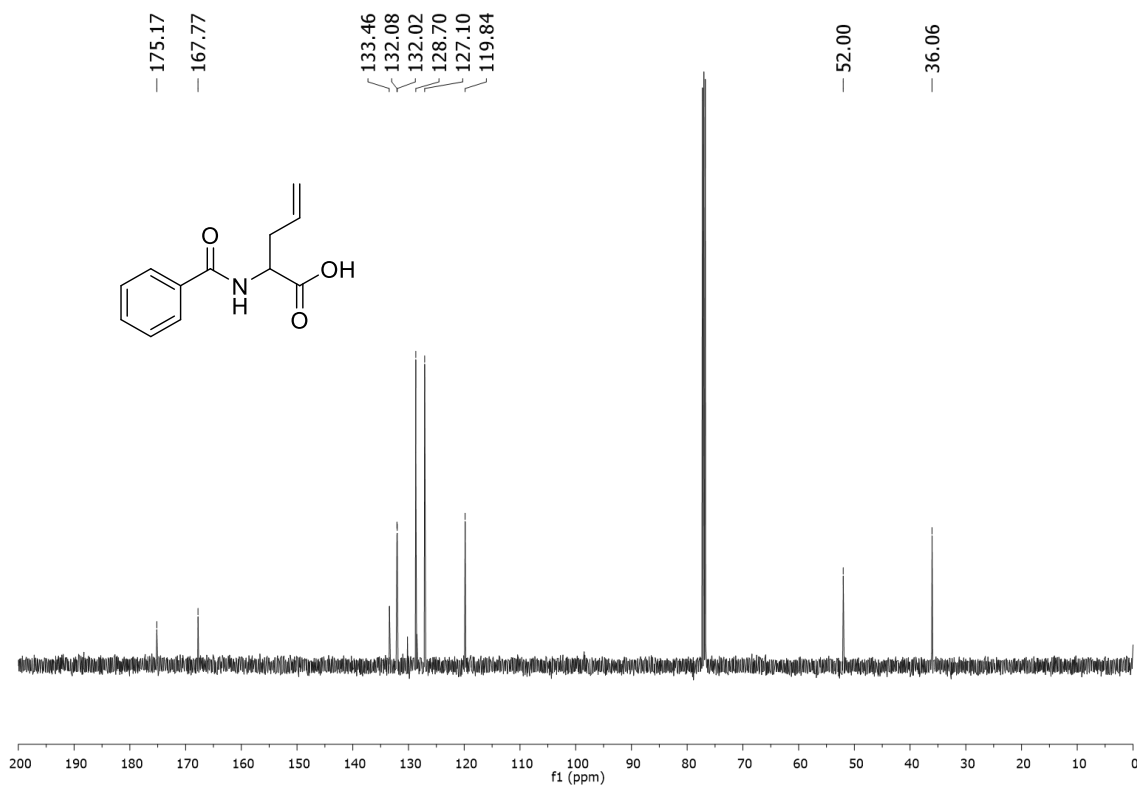


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4g**.

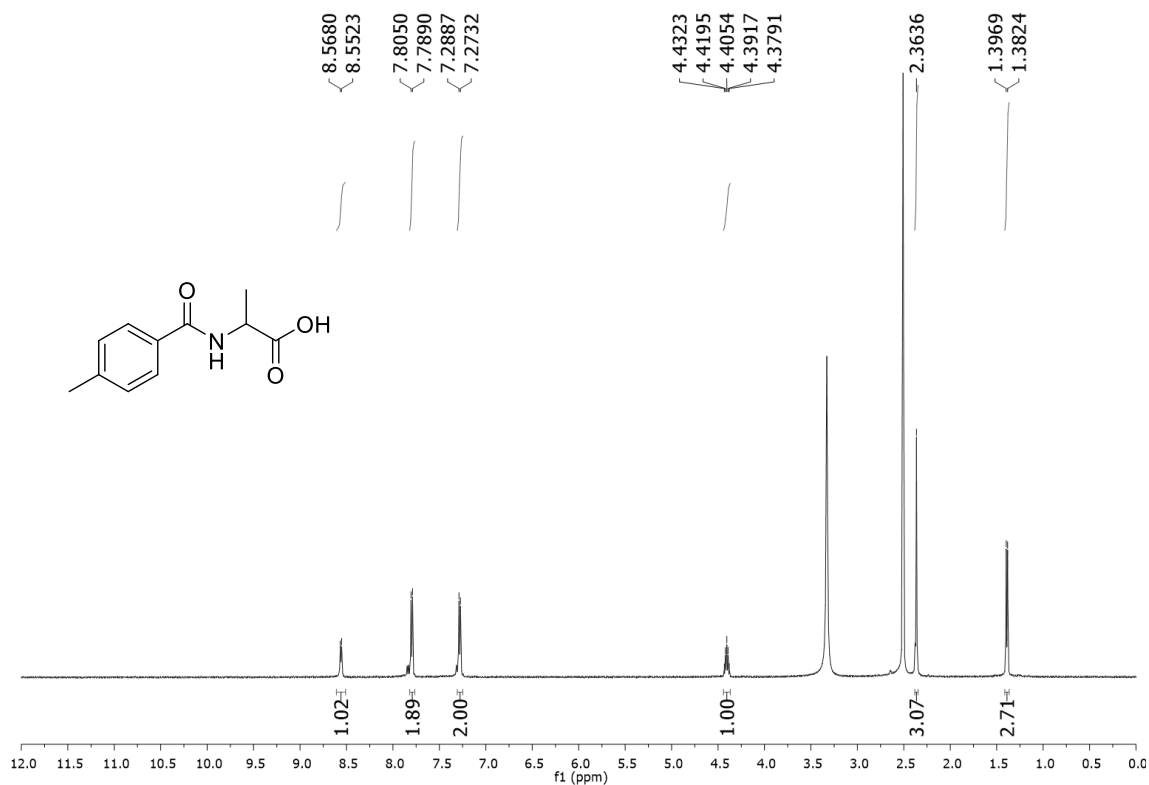


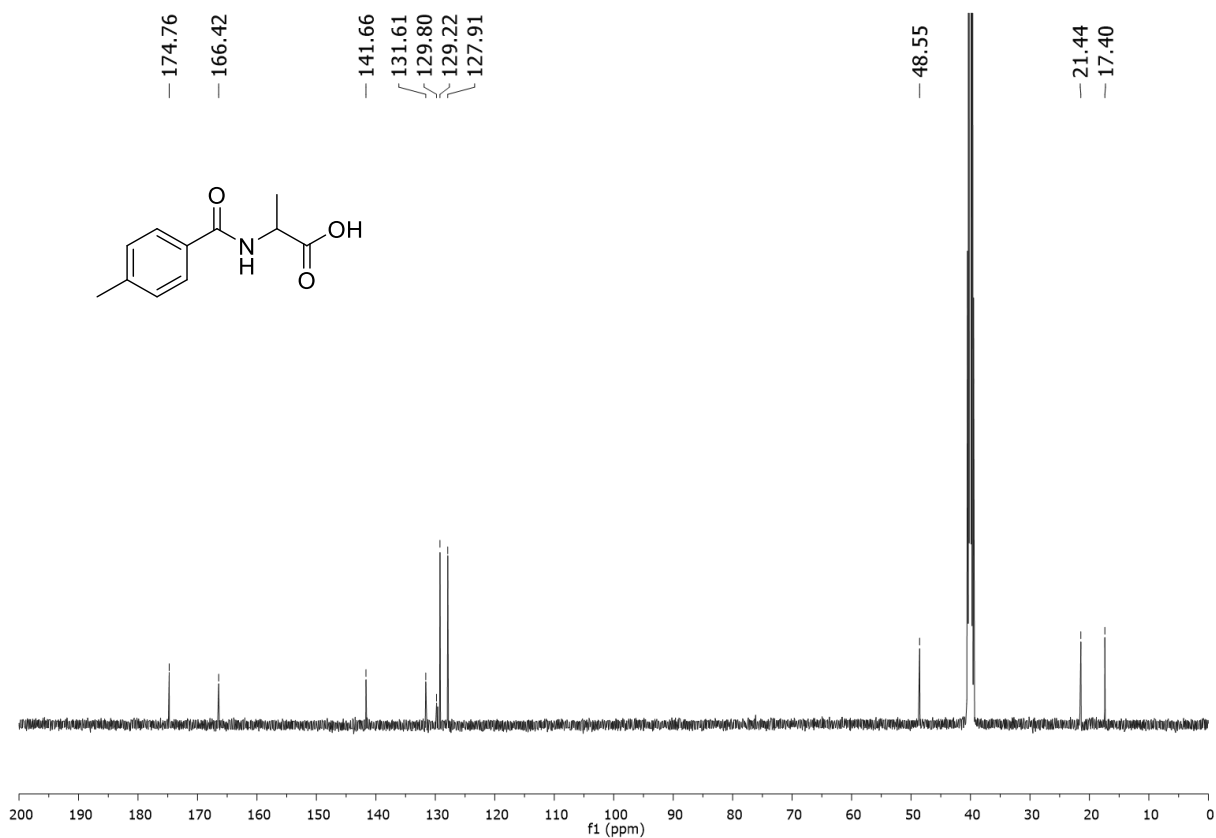
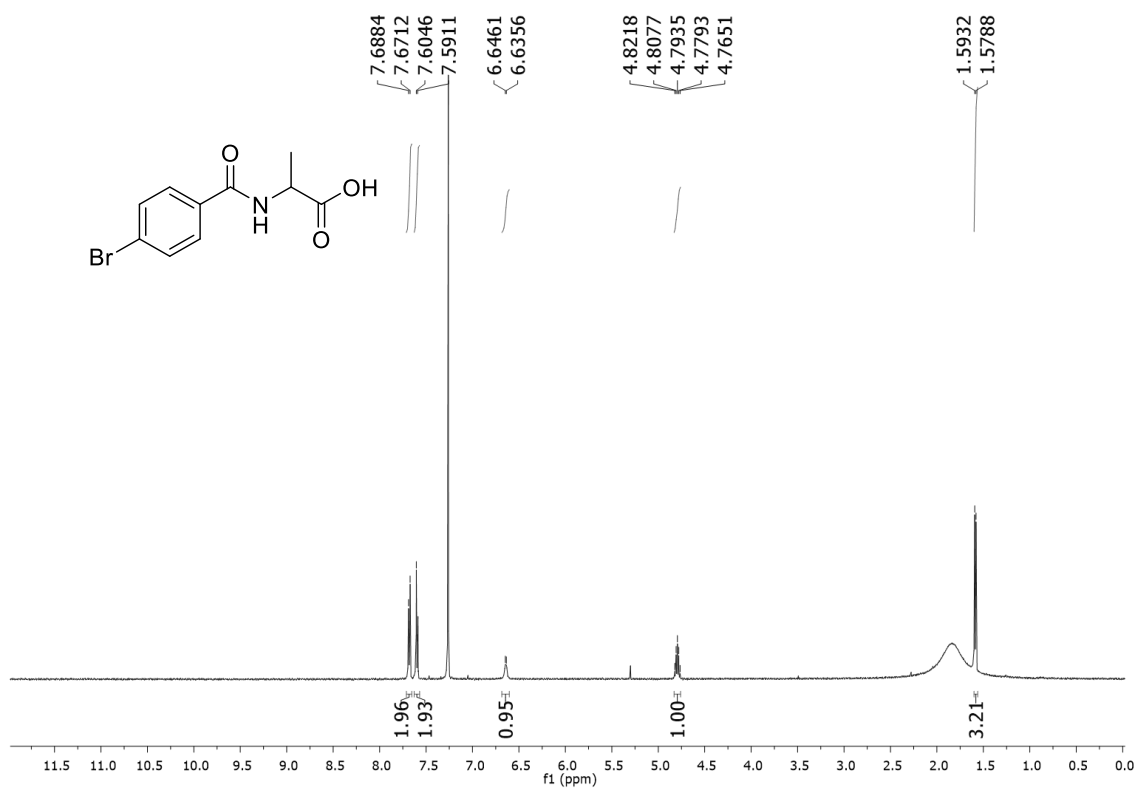
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4g**.**Figura 57.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

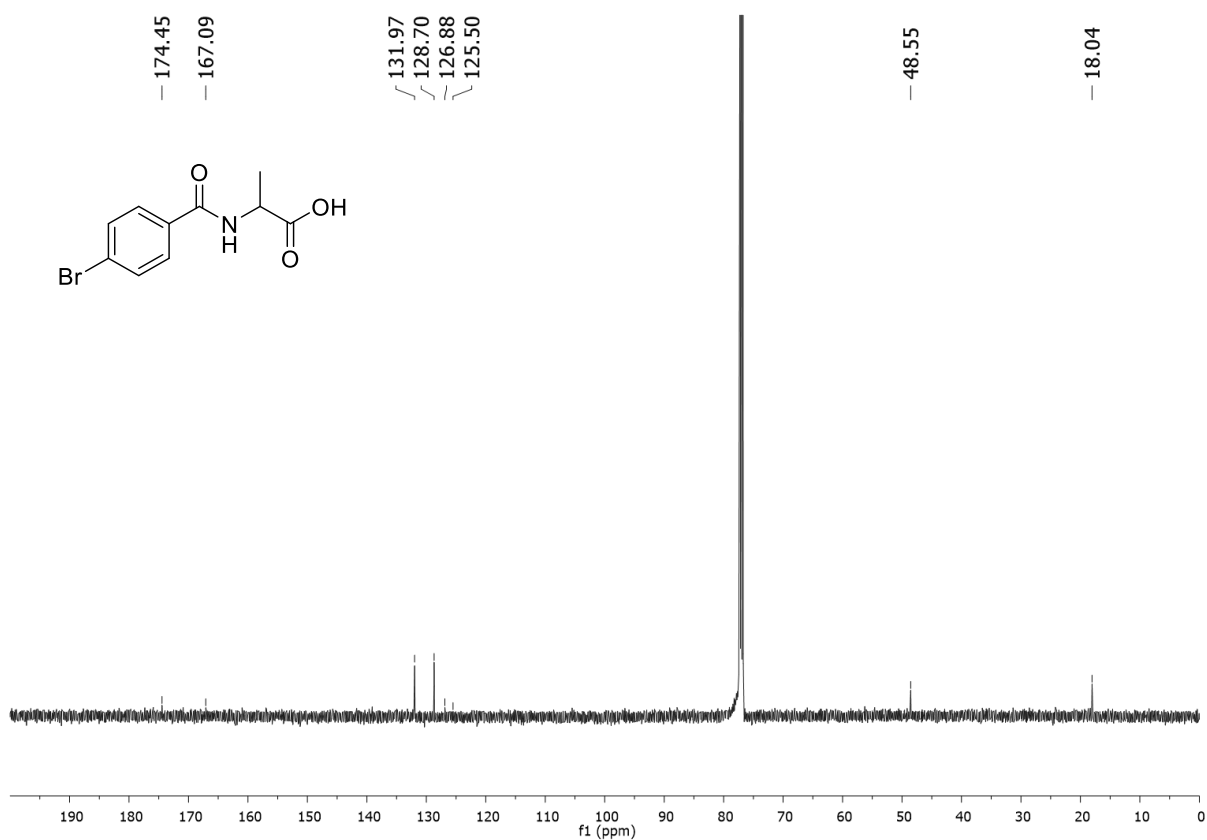


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **4i**.

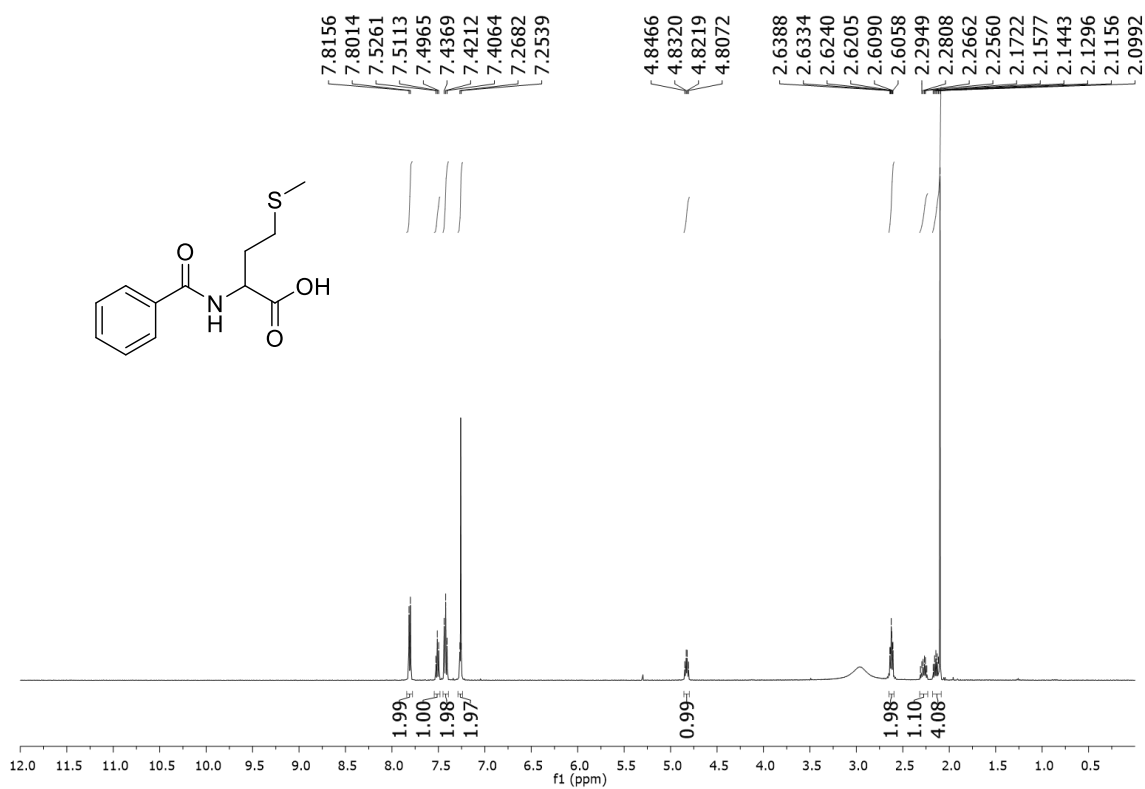
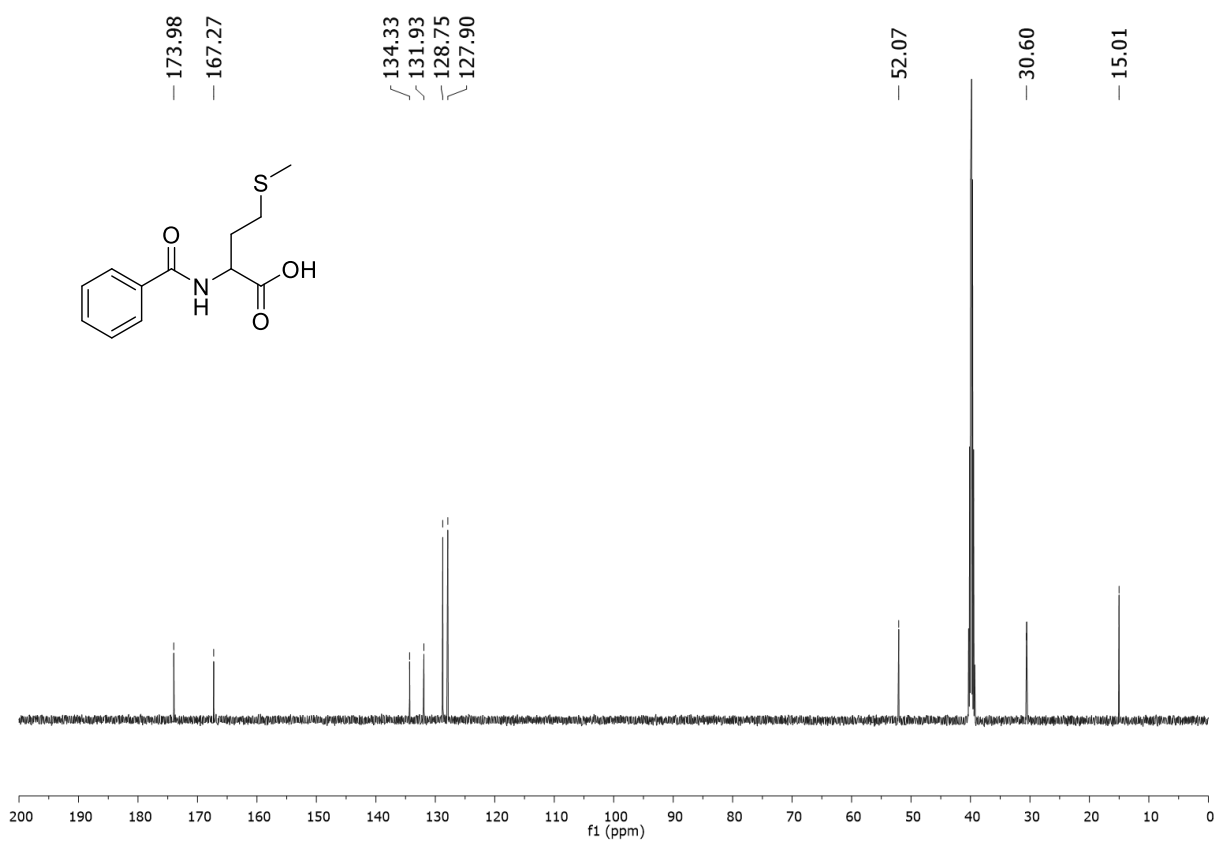


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4i**.

APÊNDICE B

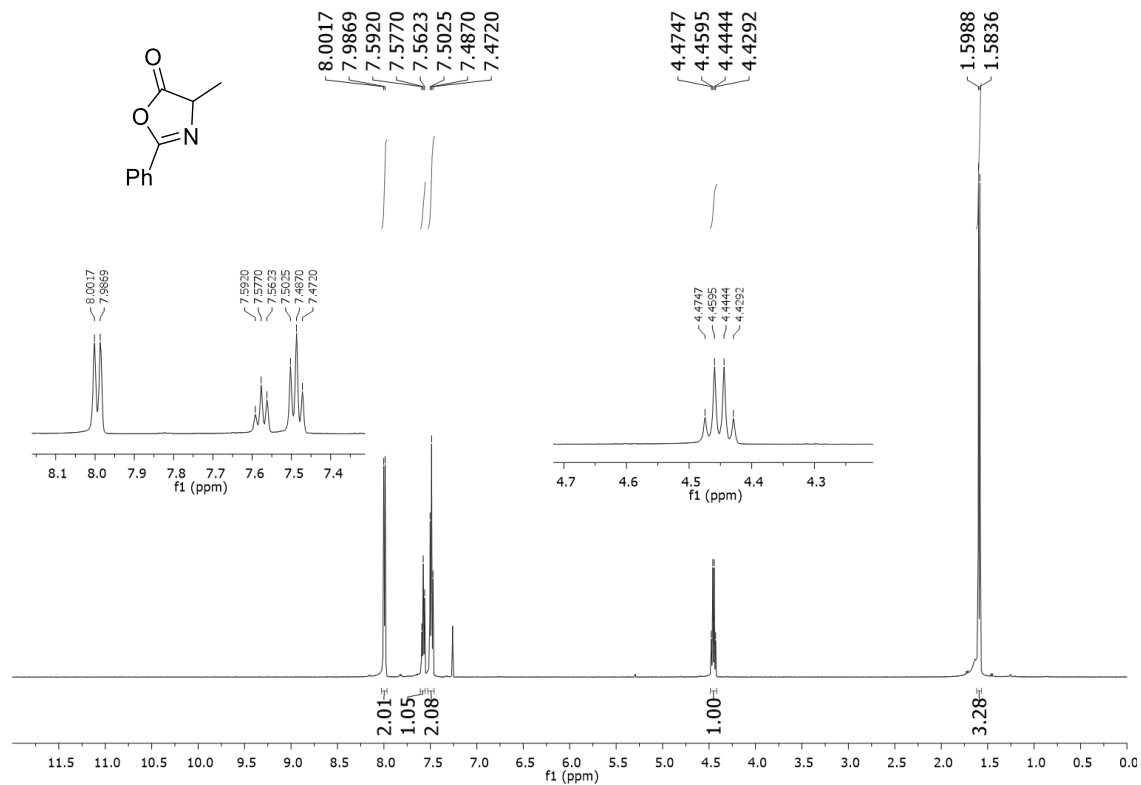
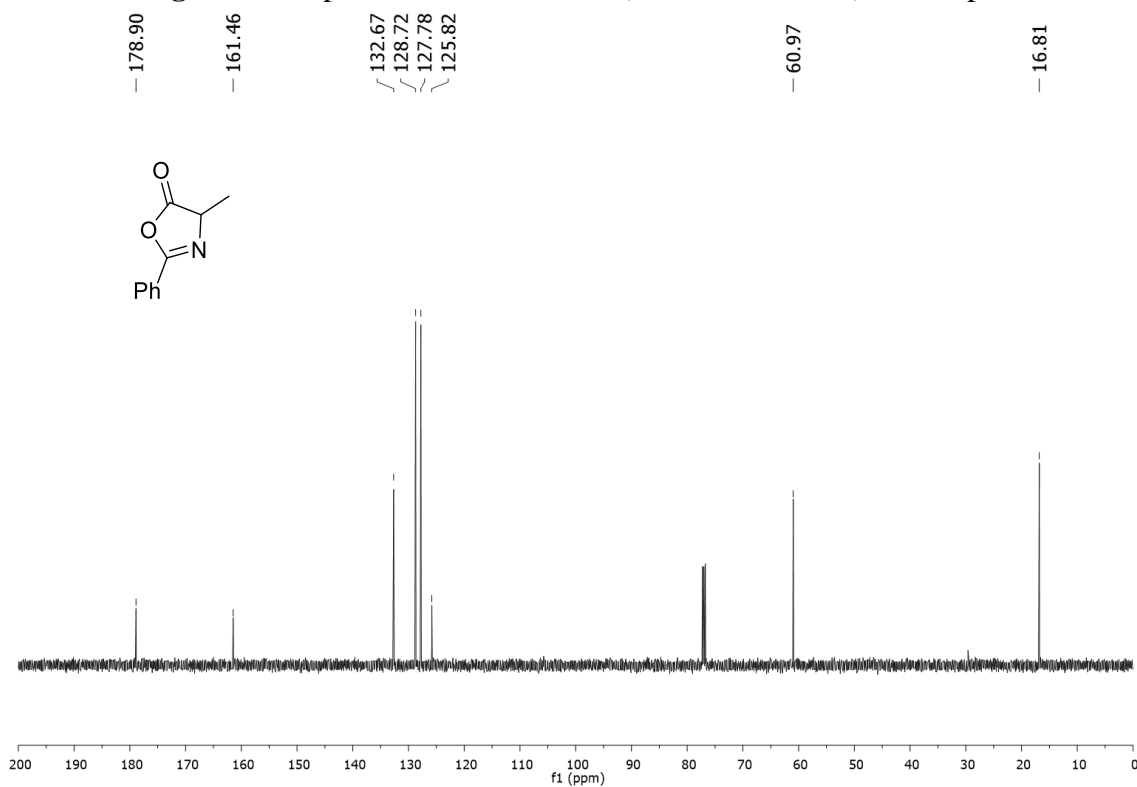
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C E IV DAS AZALACTONAS.**Figura 61.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **1a**.**Figura 62.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **1a**.

Figura 63. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **1a**.

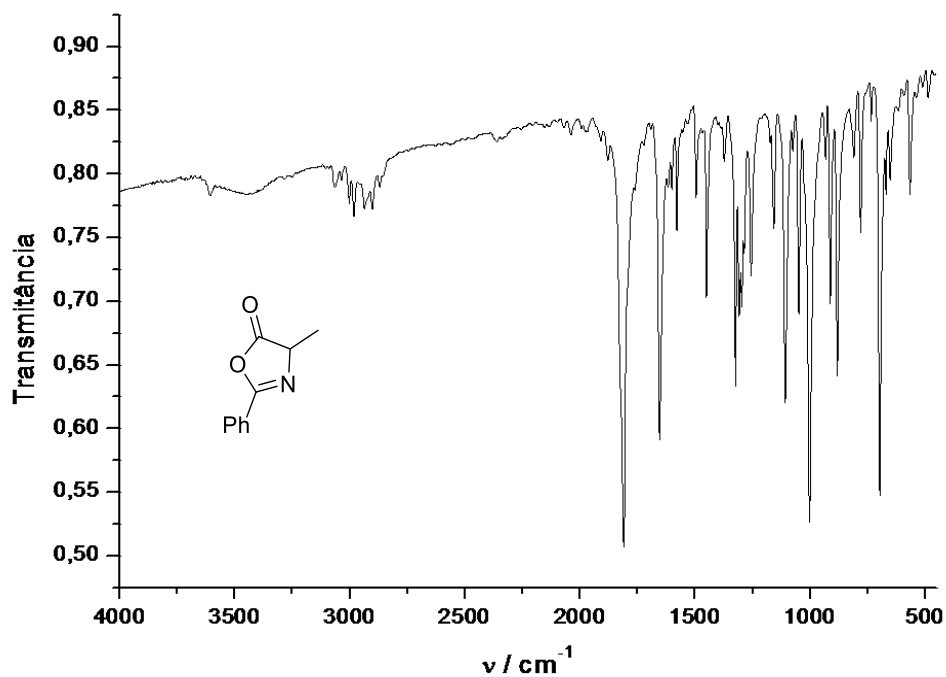


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **1b**.

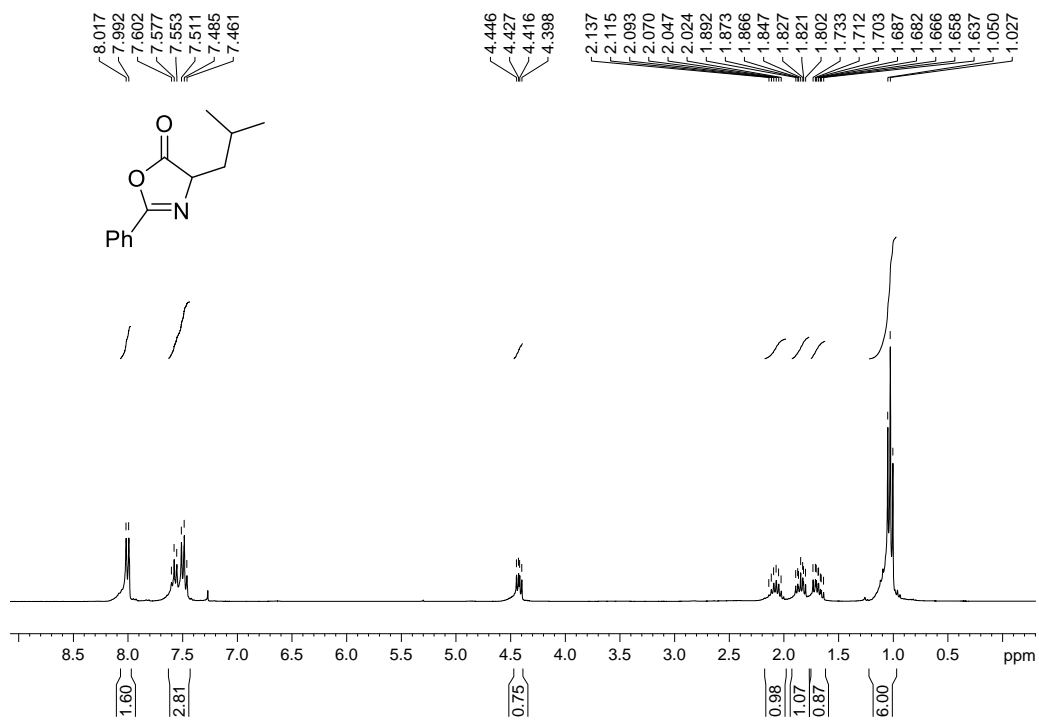


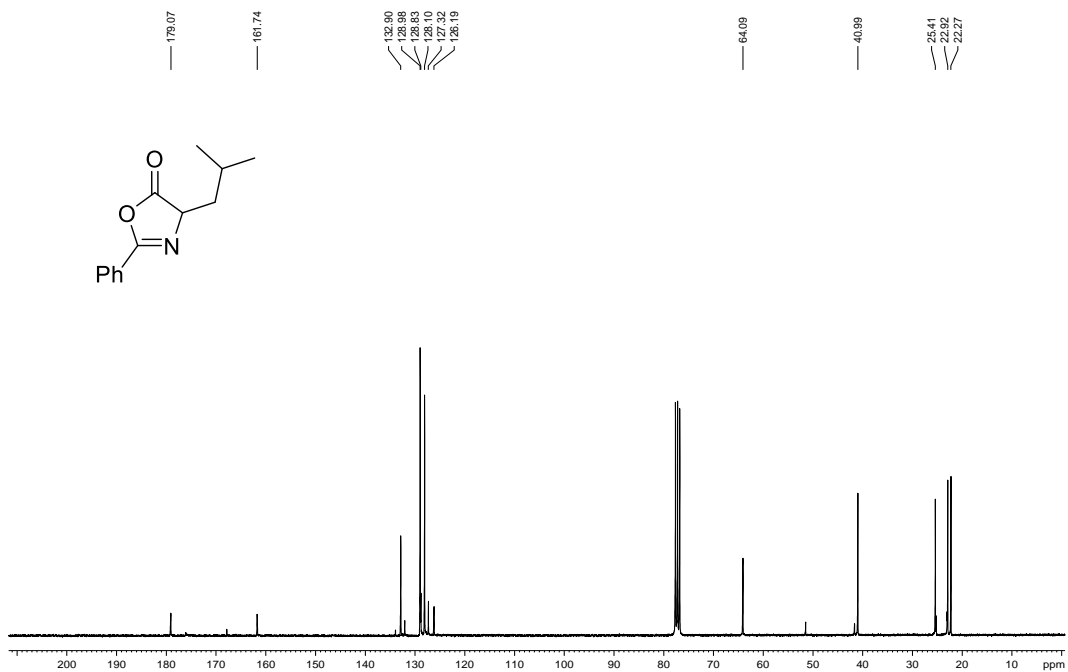
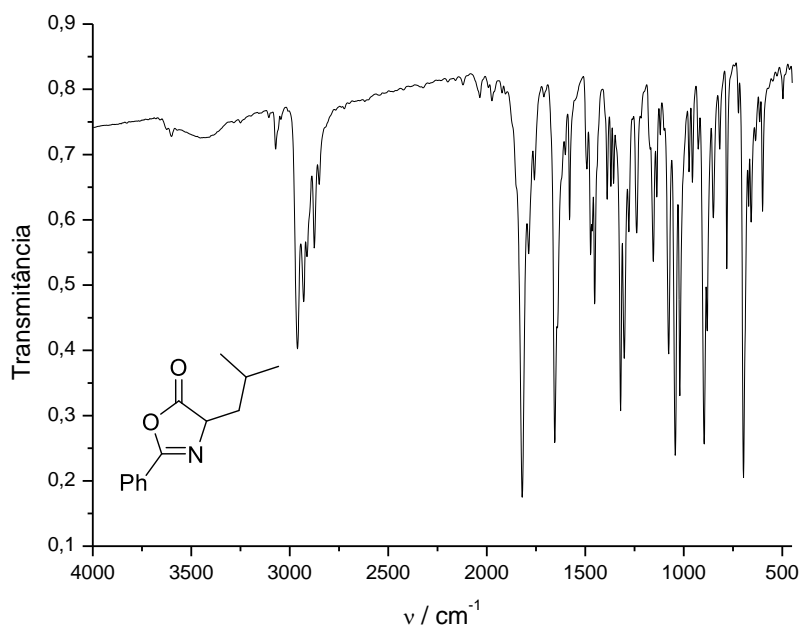
Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1b**.**Figura 66.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **1b**.

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

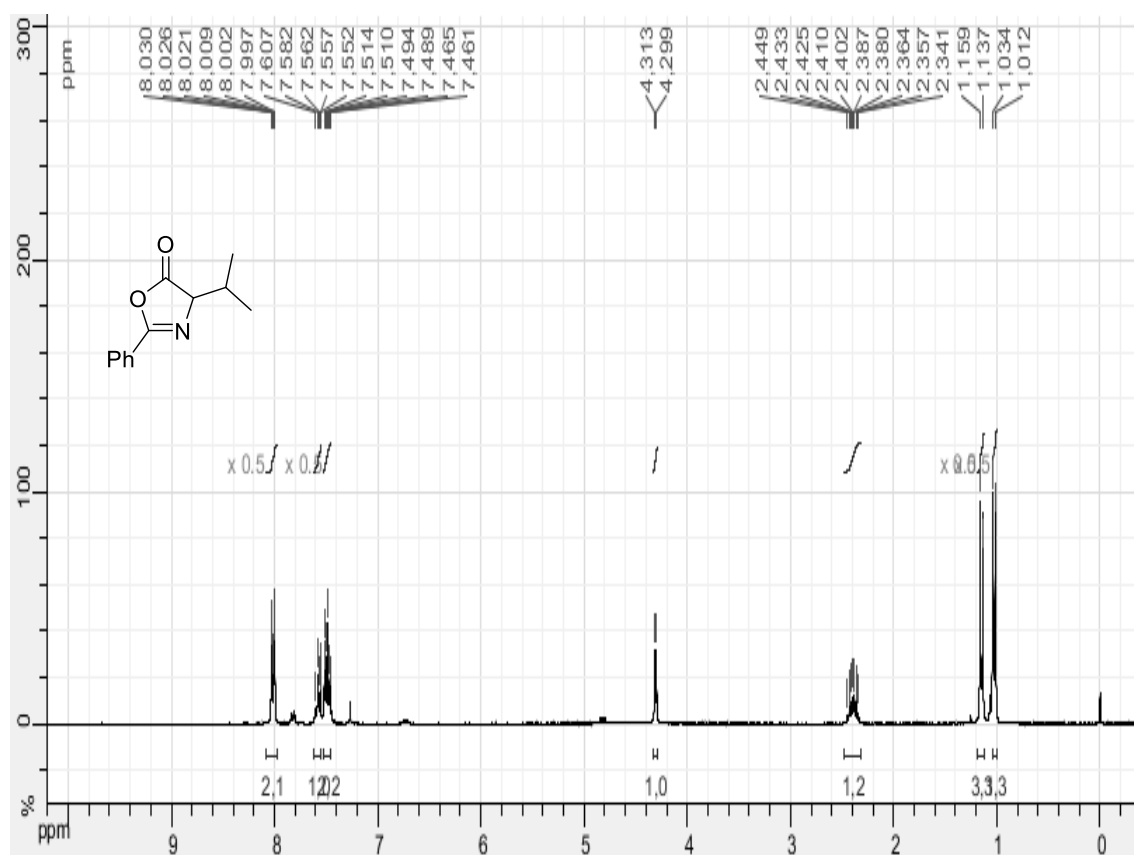


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1c**.

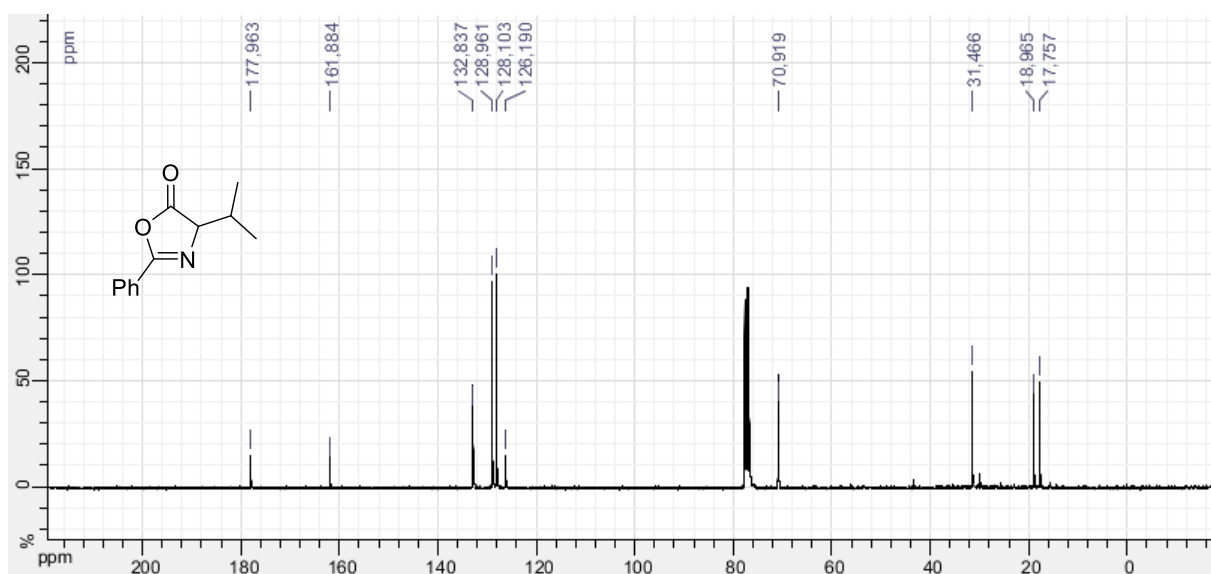


Figura 69. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **1c**.

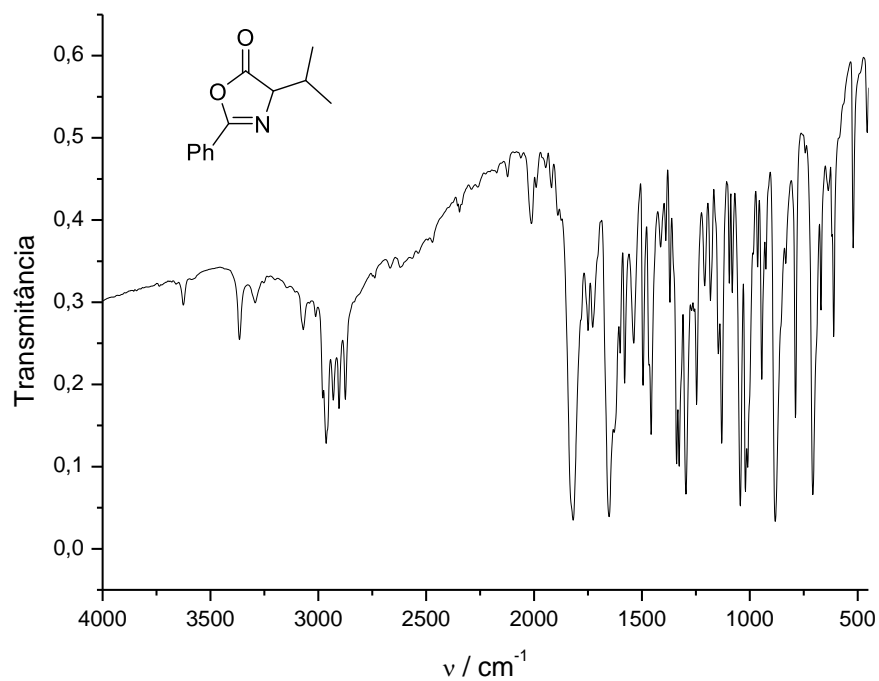


Figura 70. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **1d**.

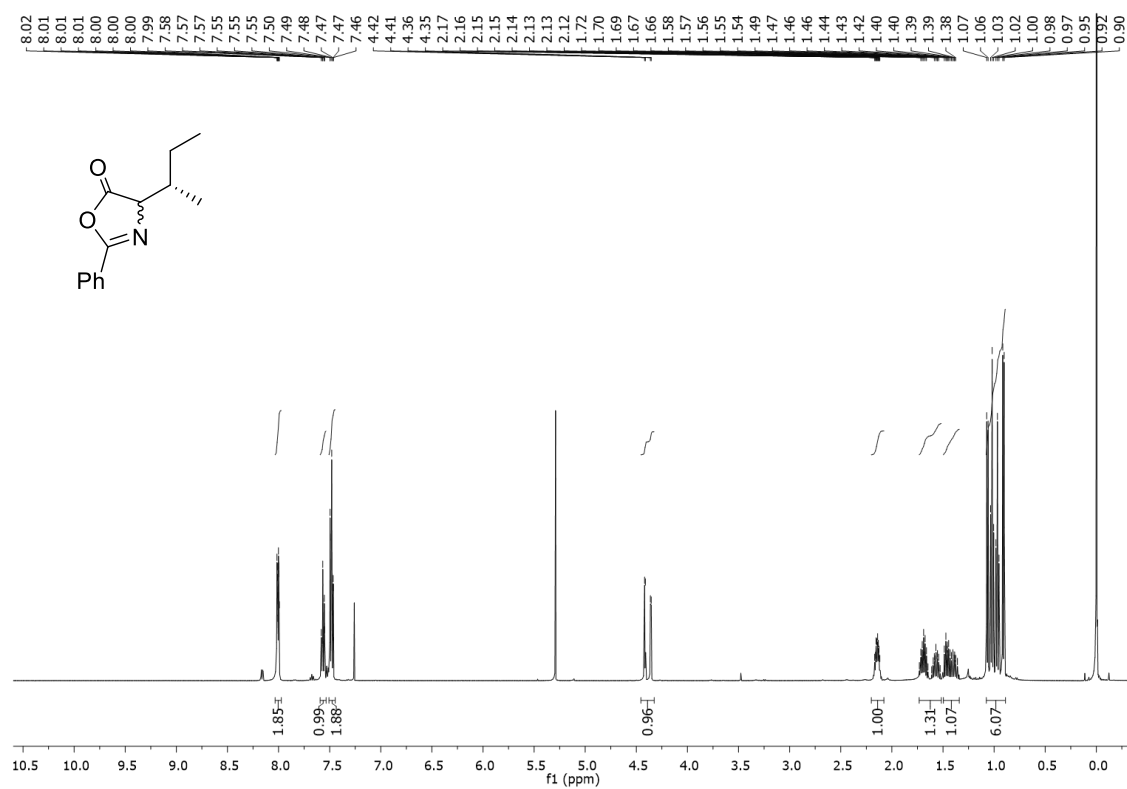


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **1d**.

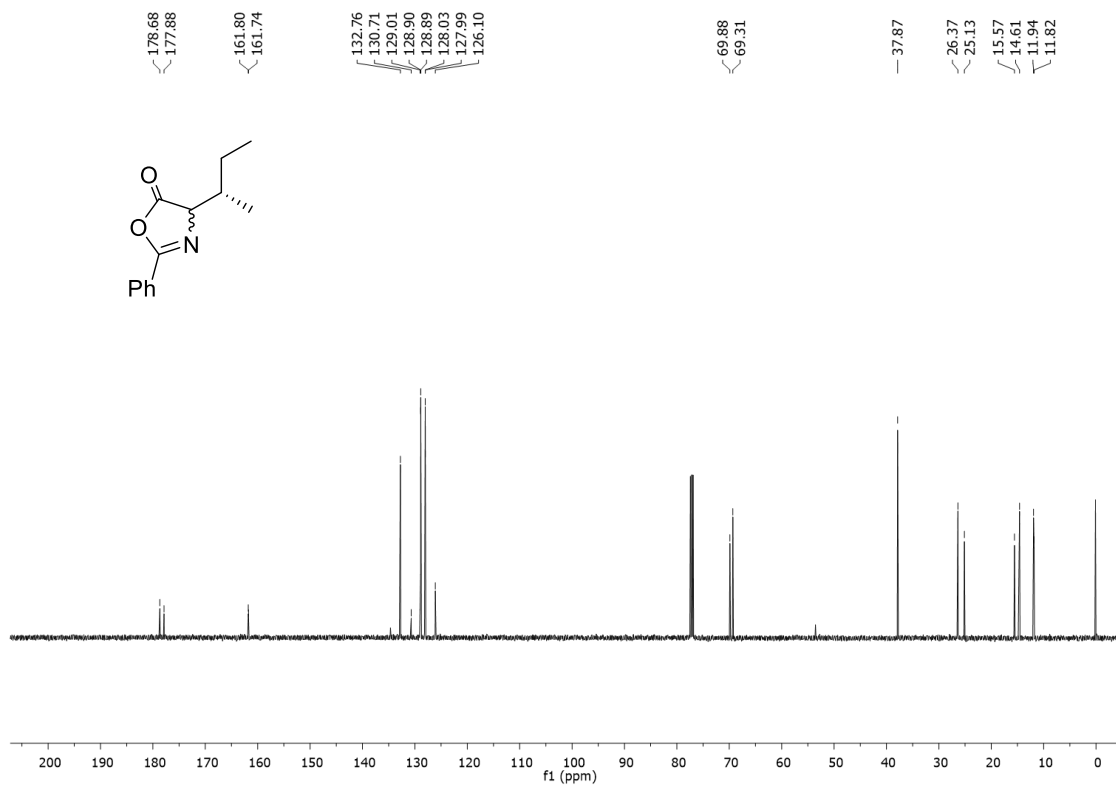


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **1e**.

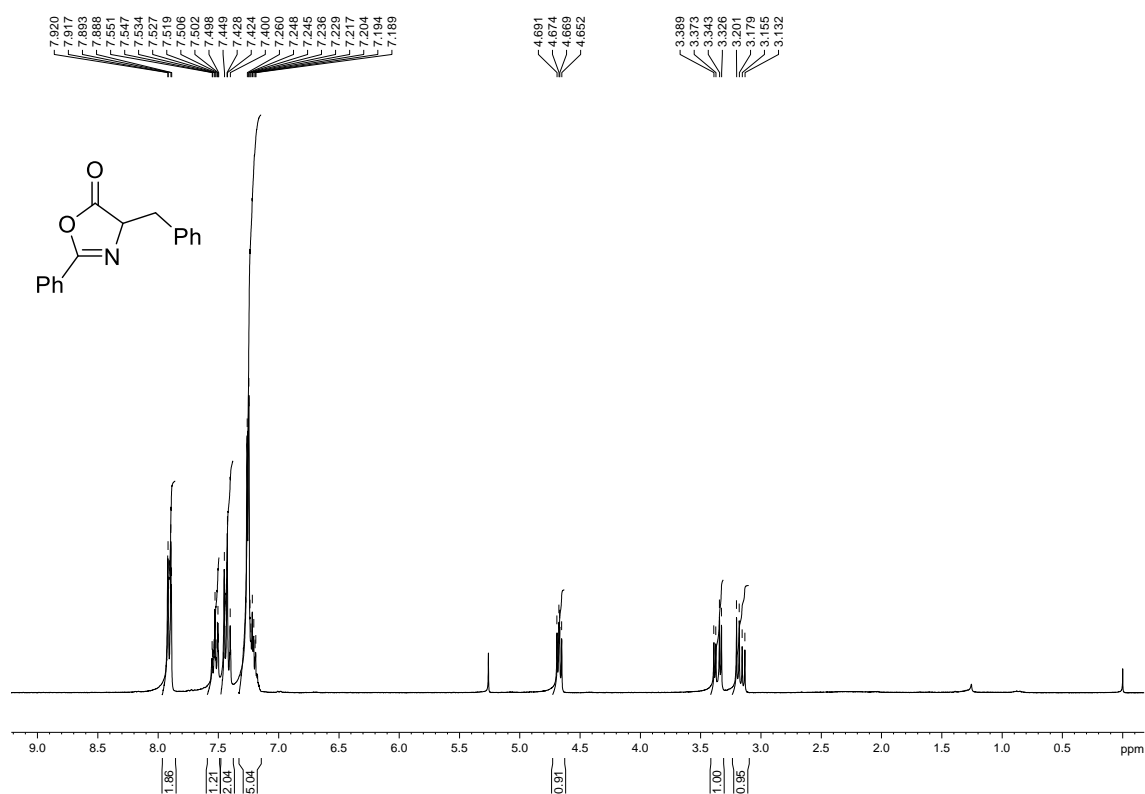


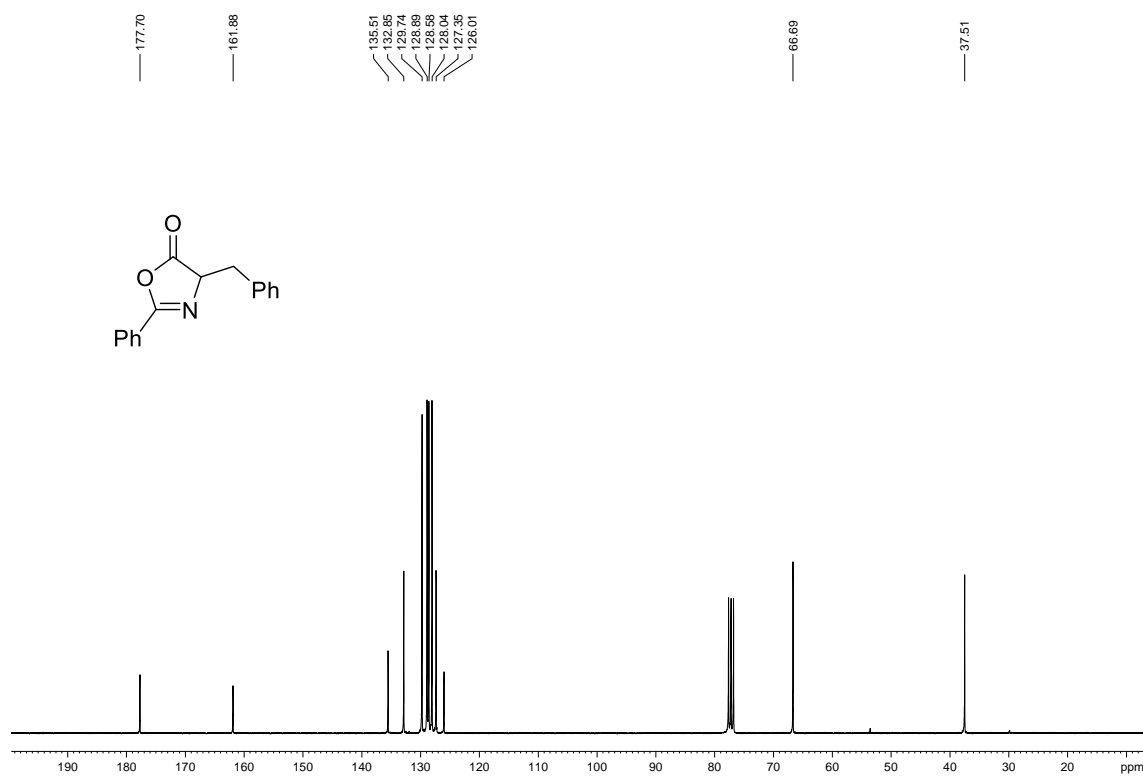
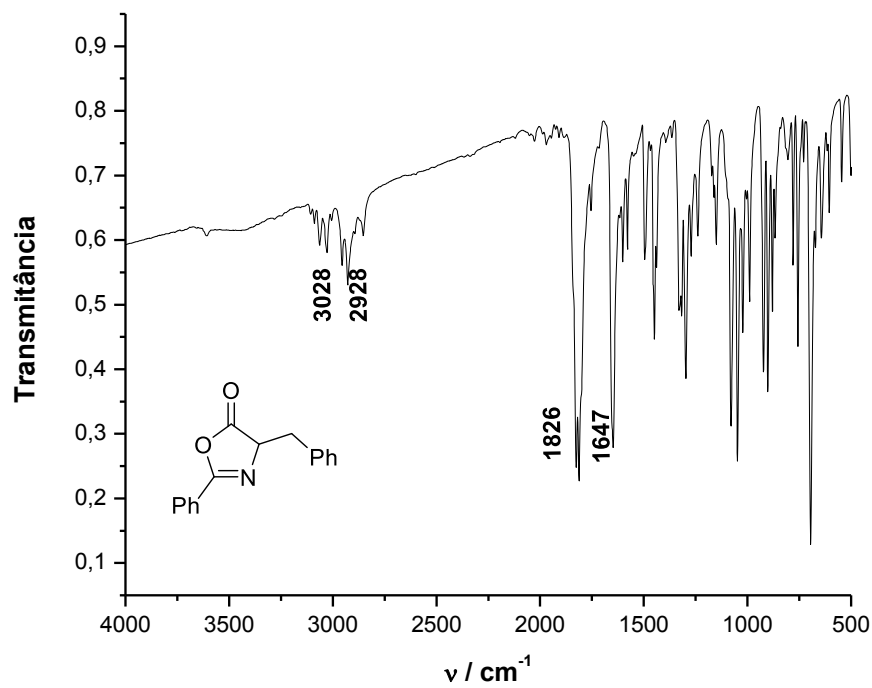
Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1e**.**Figura 74.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **1e**.

Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **1f**.

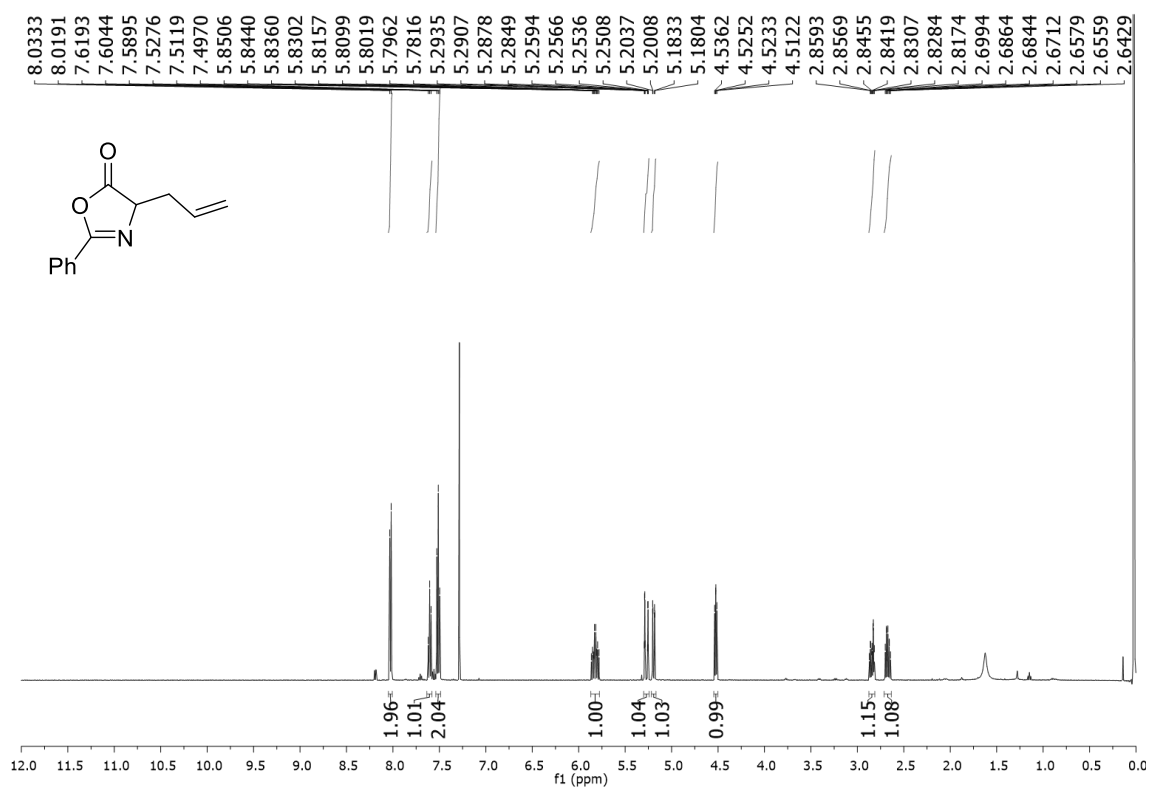


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **1f**.

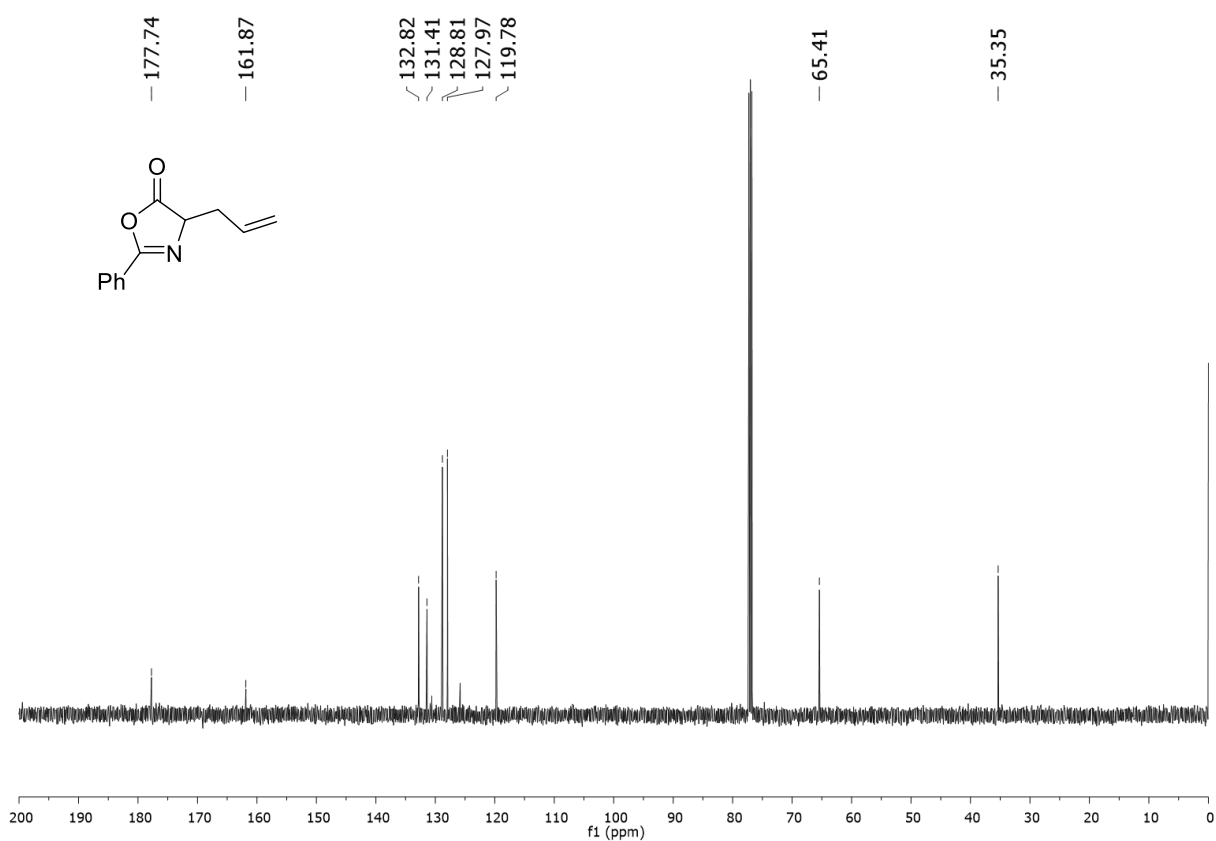


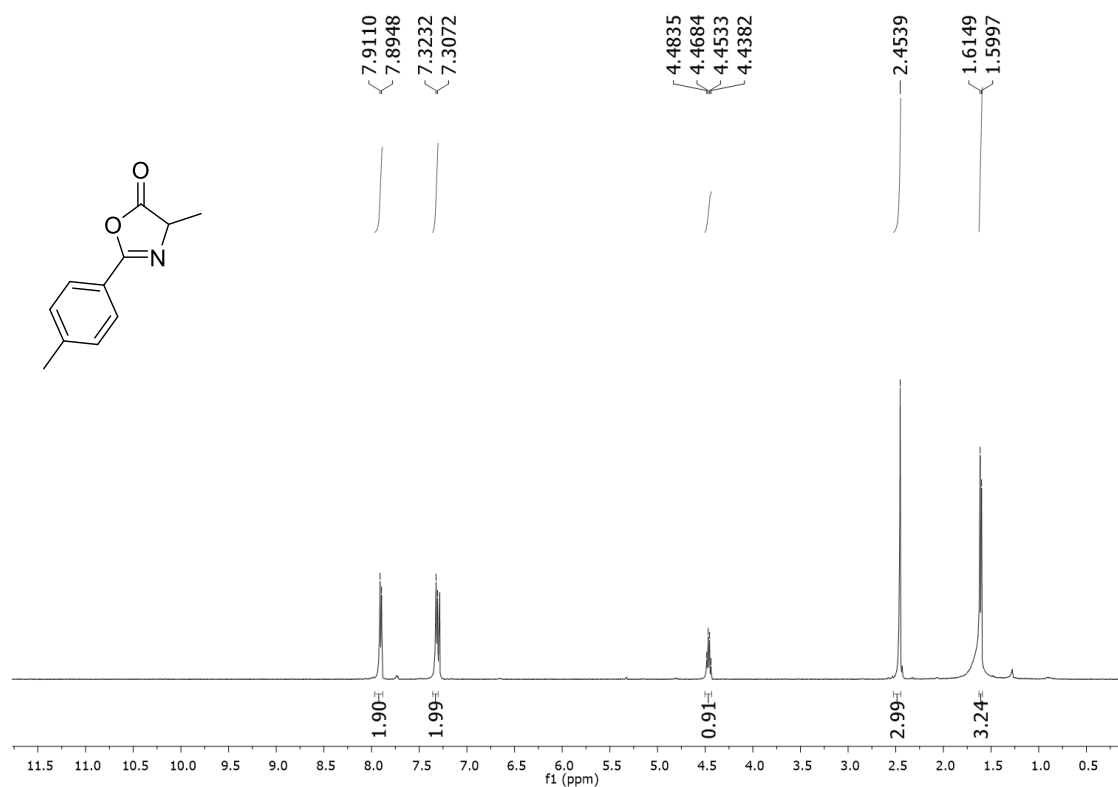
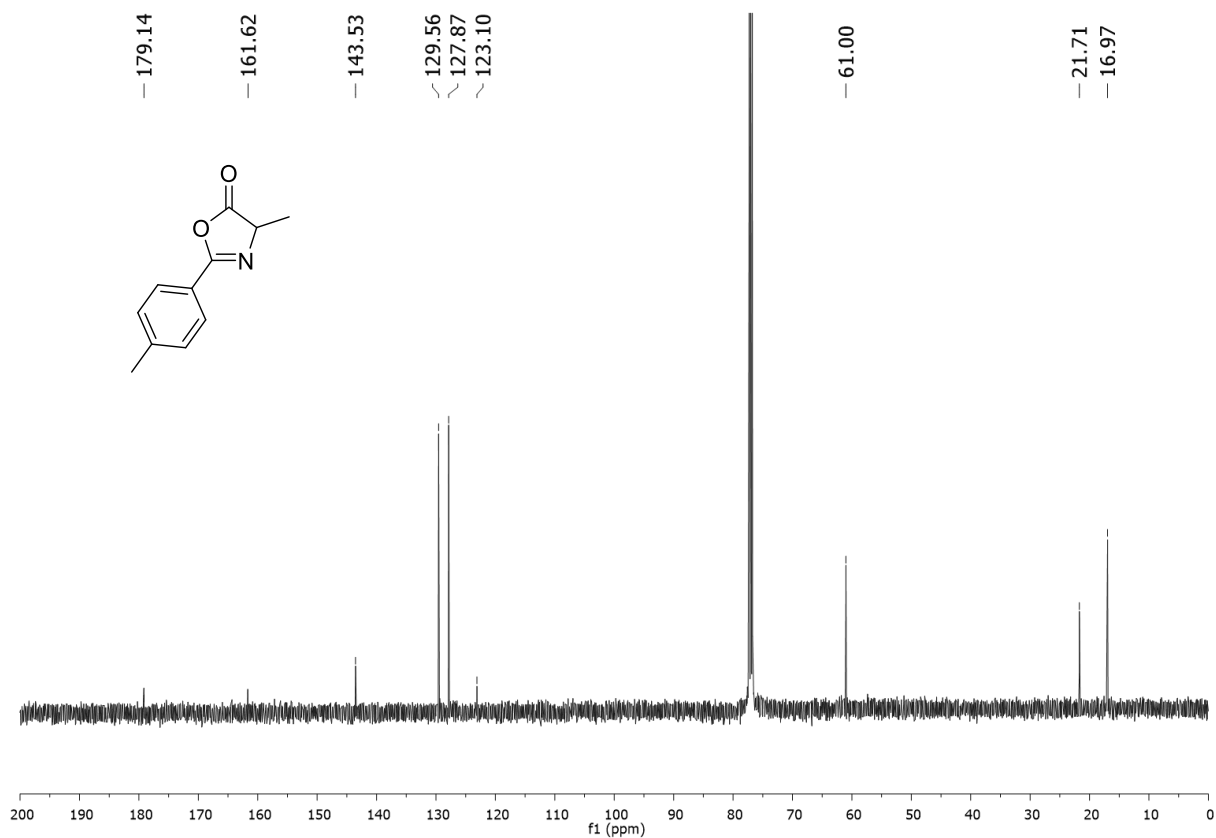
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **1g**.**Figura 78.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **1g**.

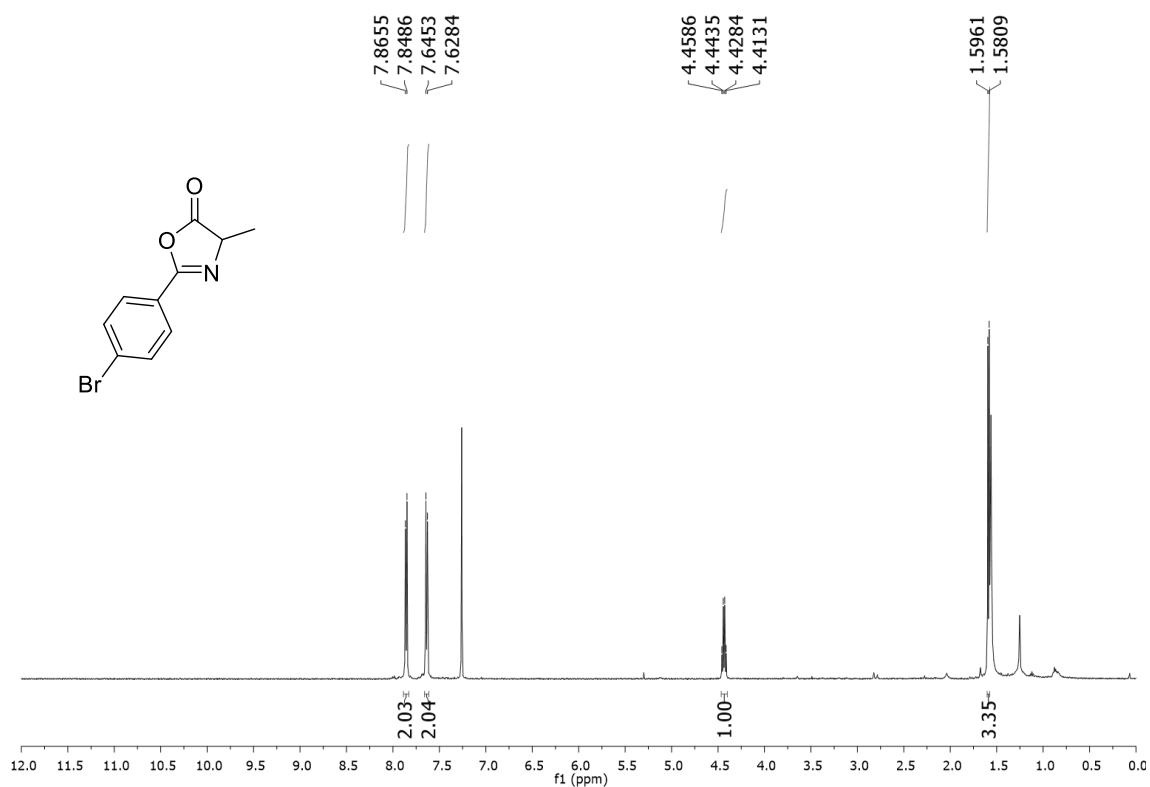
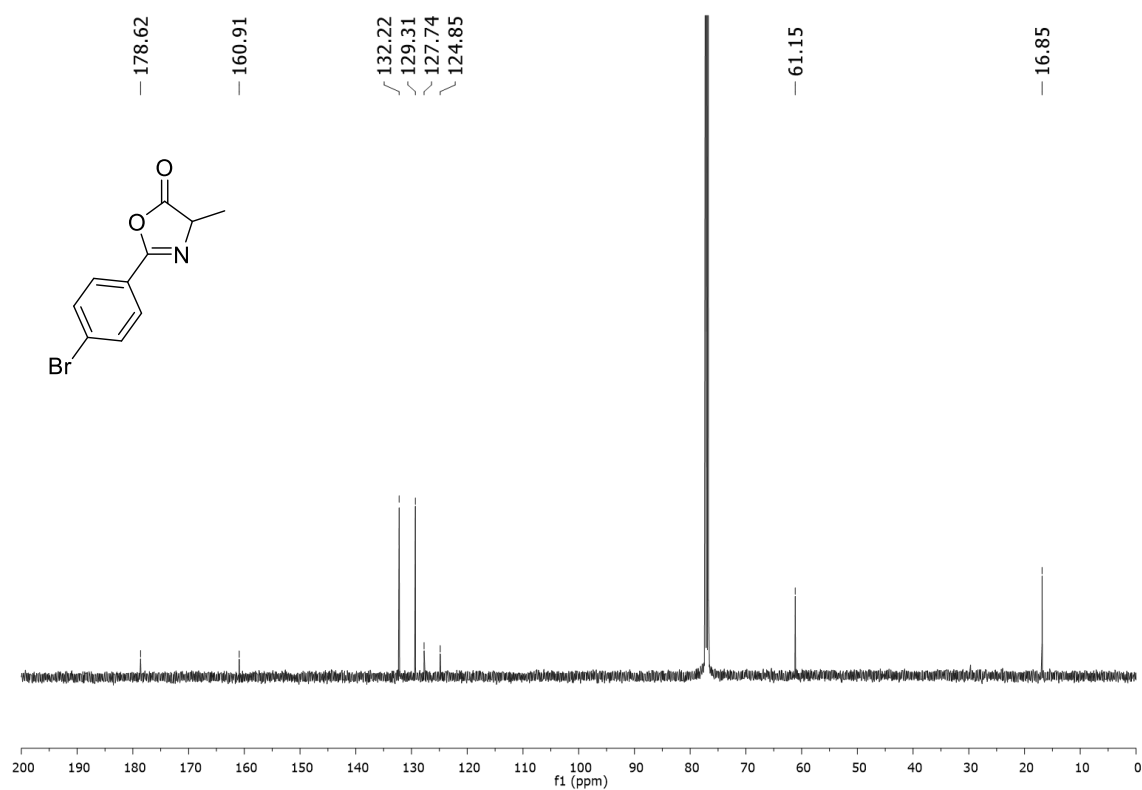
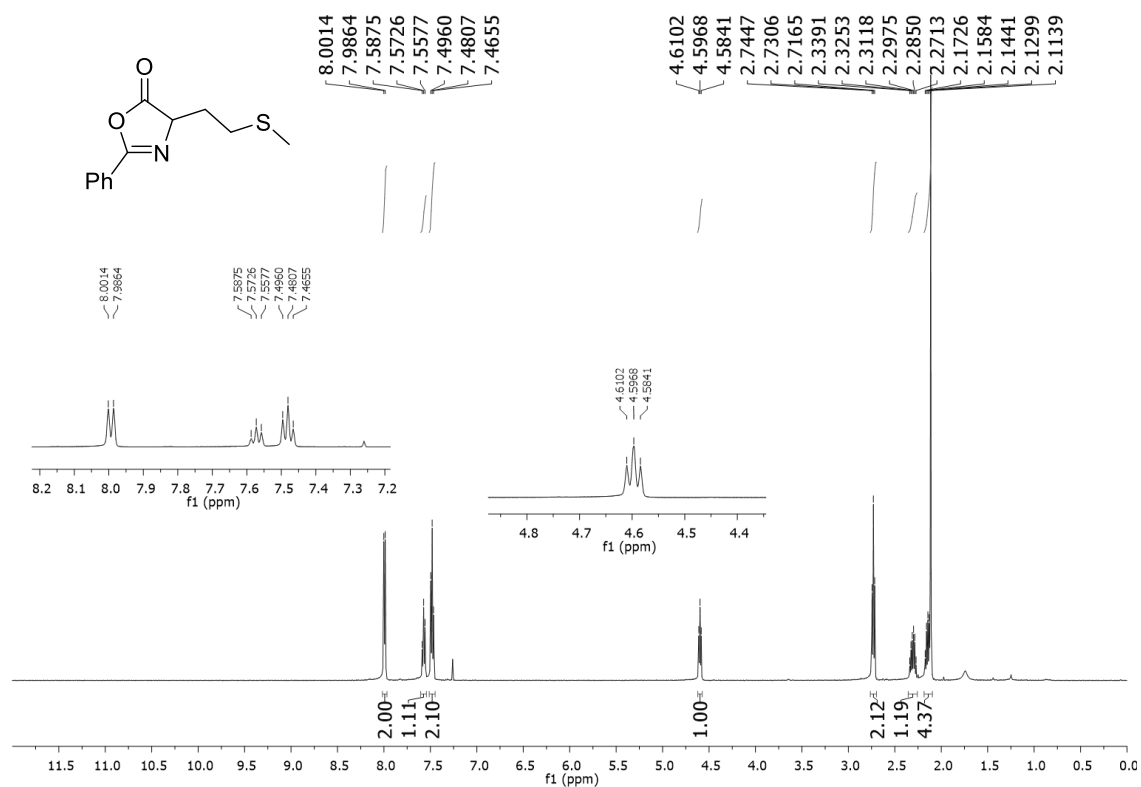
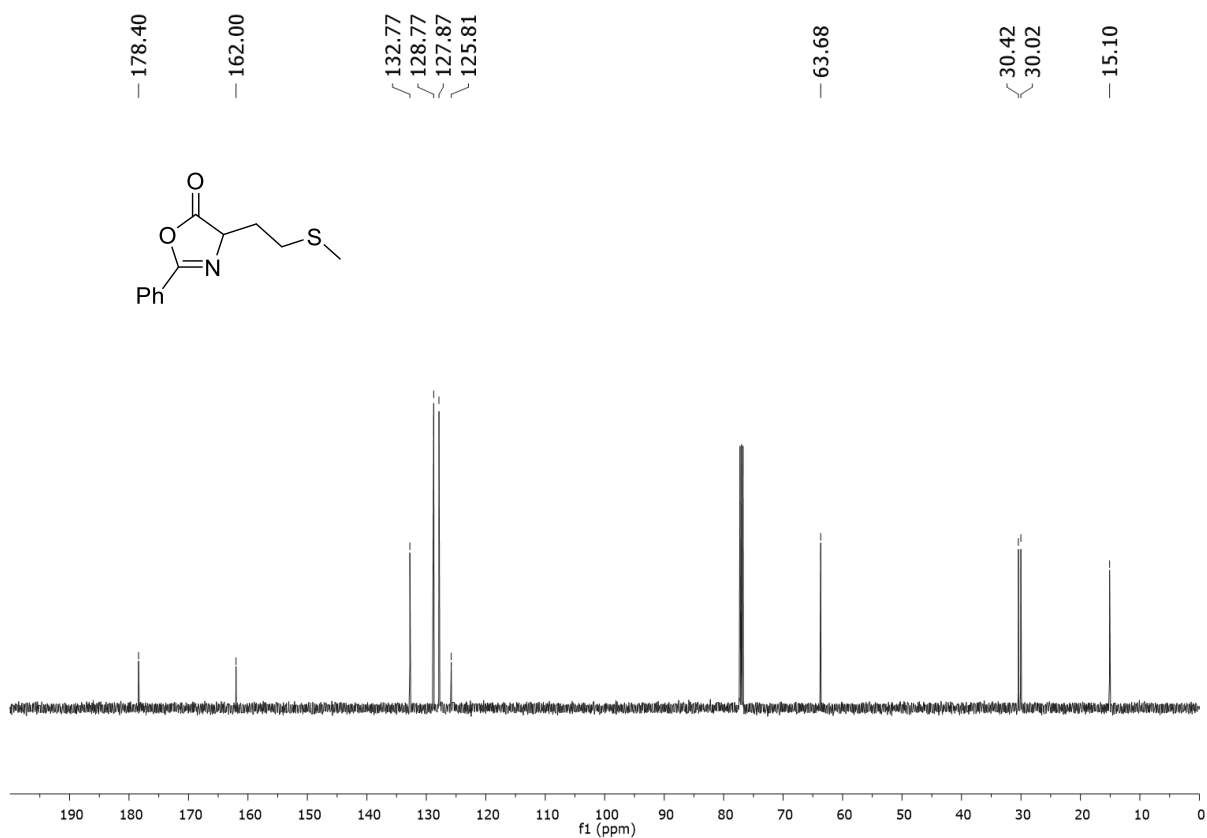
Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **1h**.**Figura 80.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **1h**.

Figura 81. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **1i**.**Figura 82.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **1i**.

APÊNDICE C

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C E IV DOS COMPOSTOS DE INSERÇÃO.

Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3a**

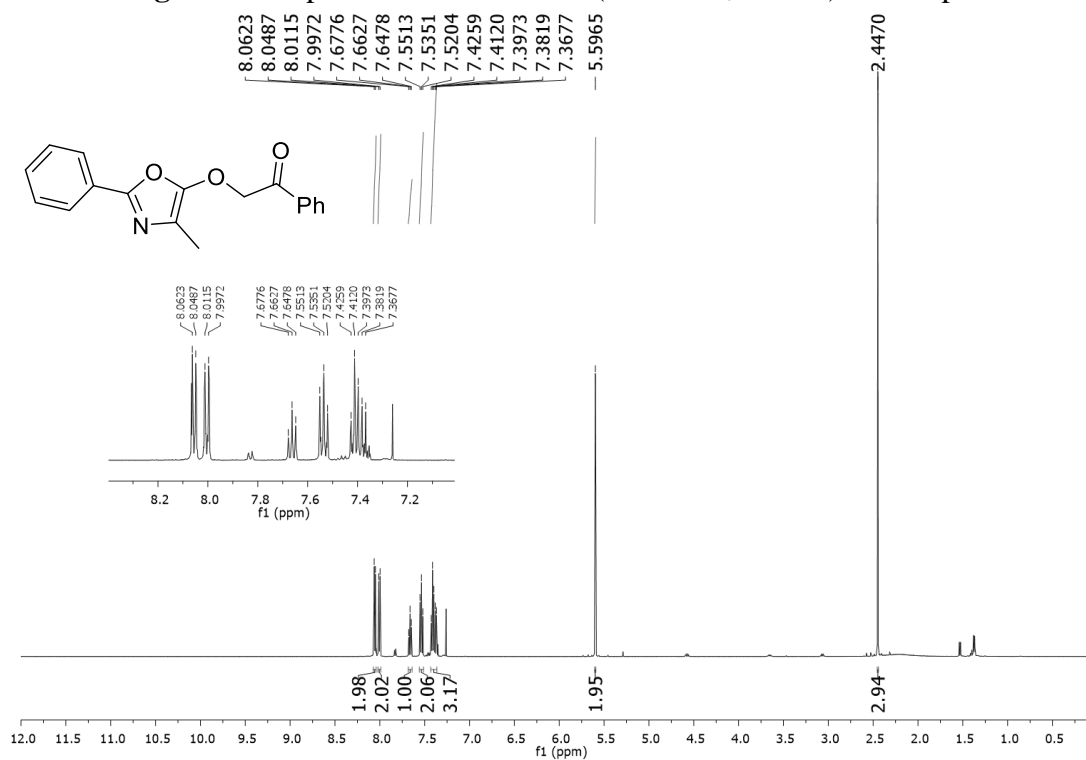


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3a**

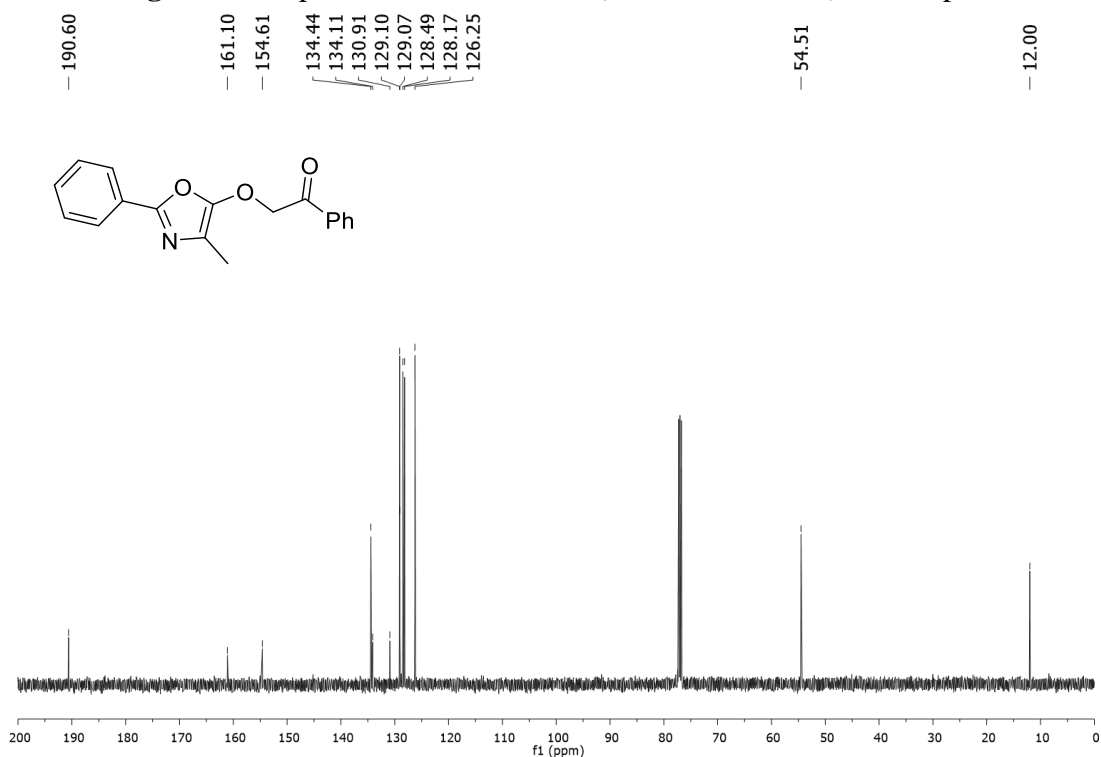


Figura 85. Espectro no infravermelho do composto **3a**.

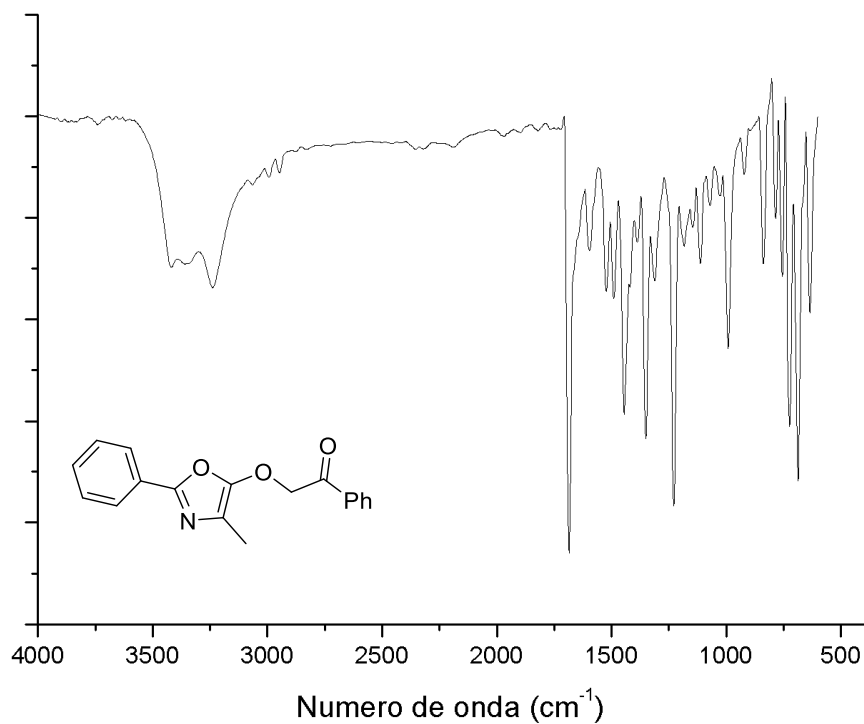


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

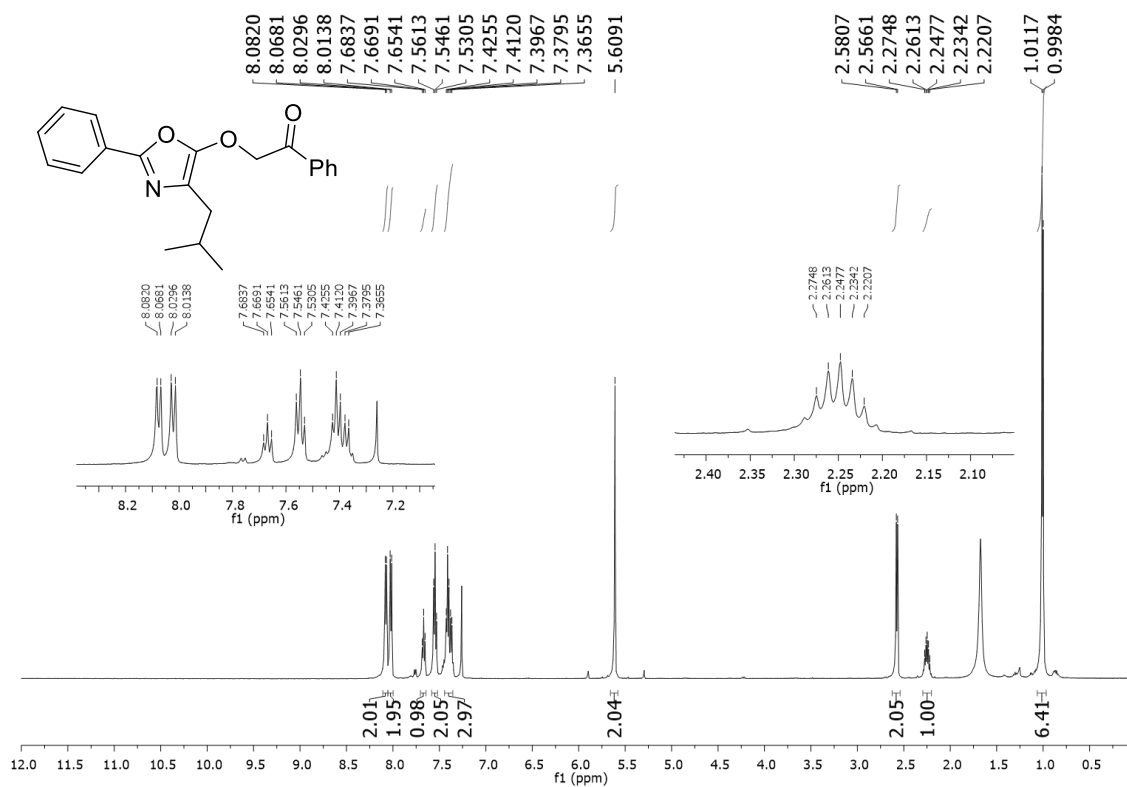


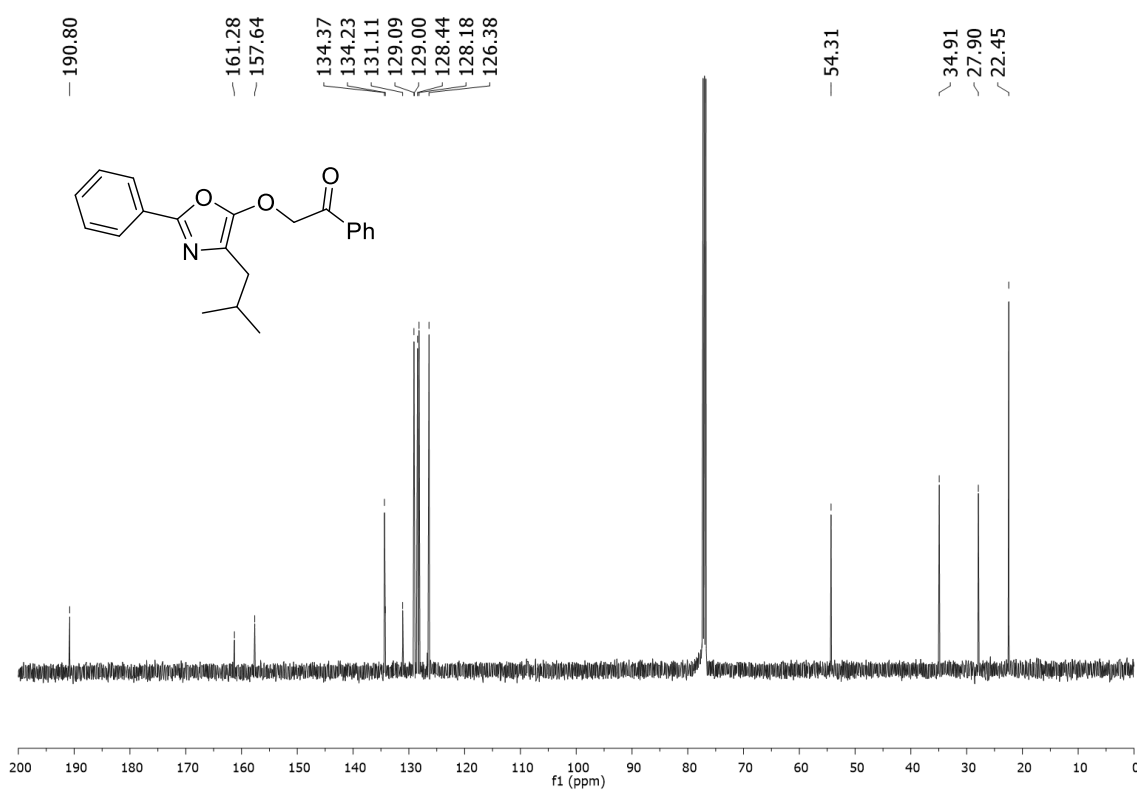
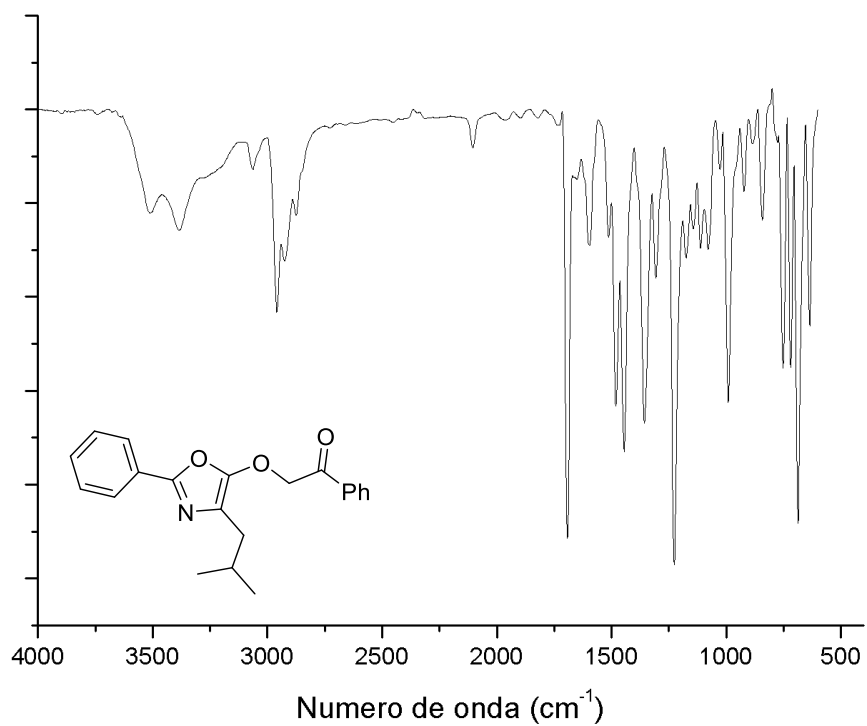
Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.**Figura 88.** Espectro no infravermelho do composto **3b**.

Figura 89. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

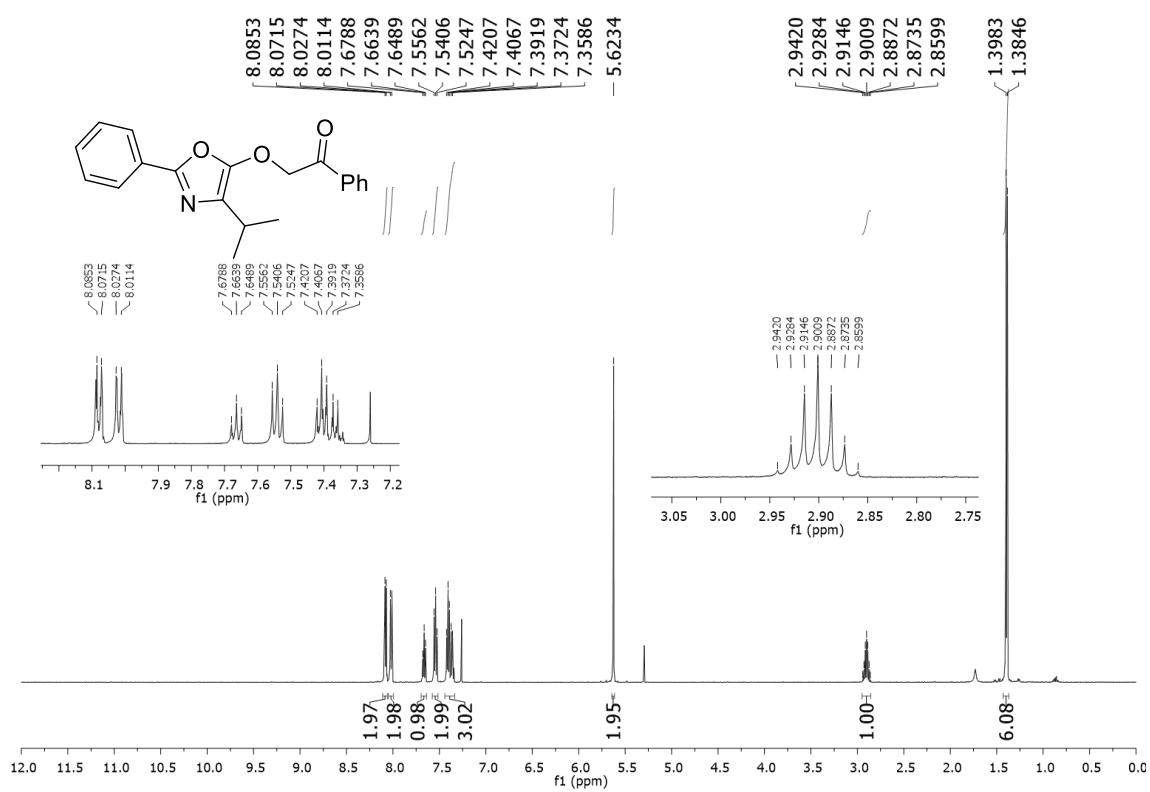


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

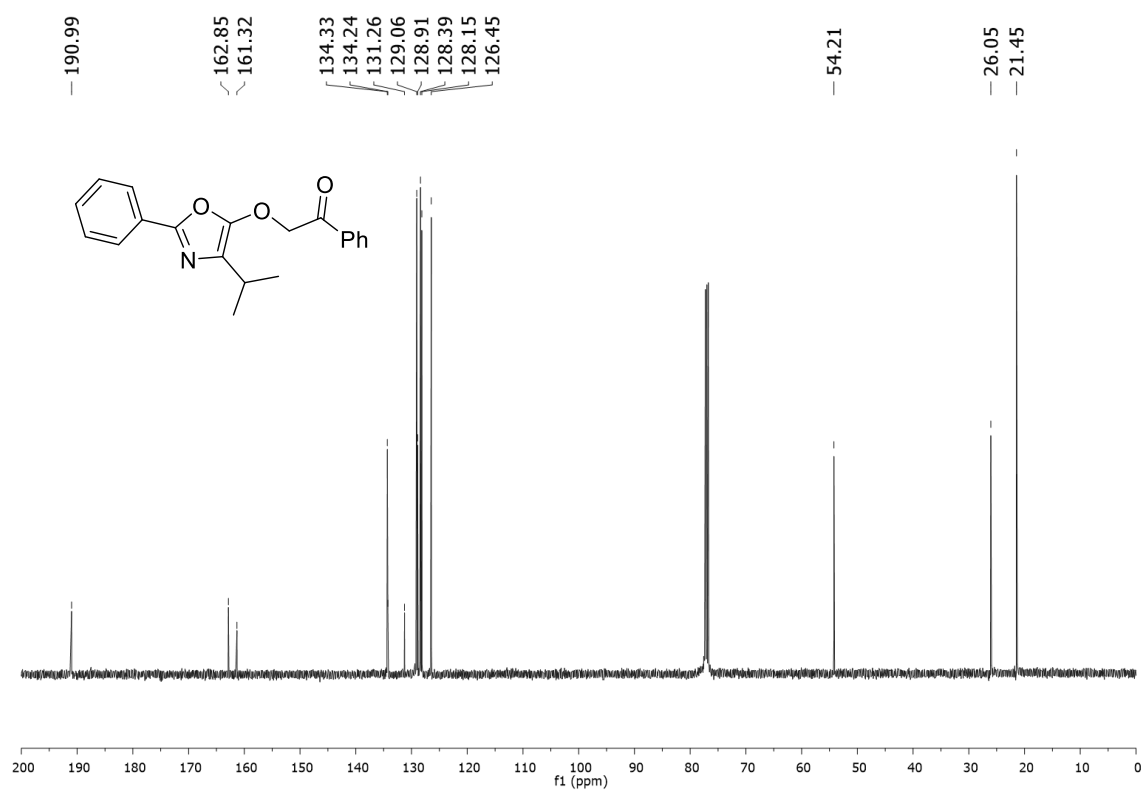


Figura 91. Espectro no infravermelho do composto **3c**.

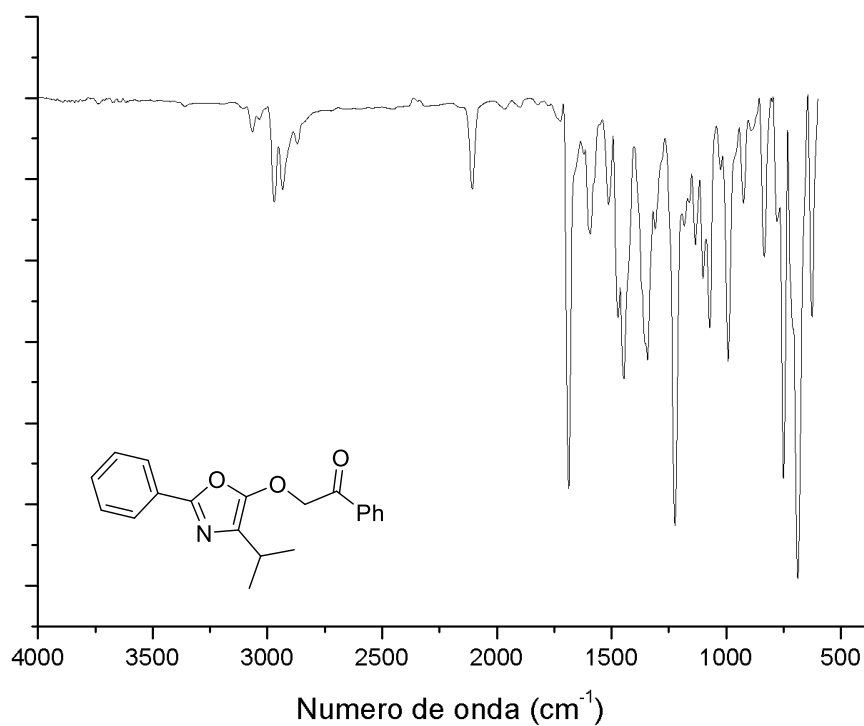


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.

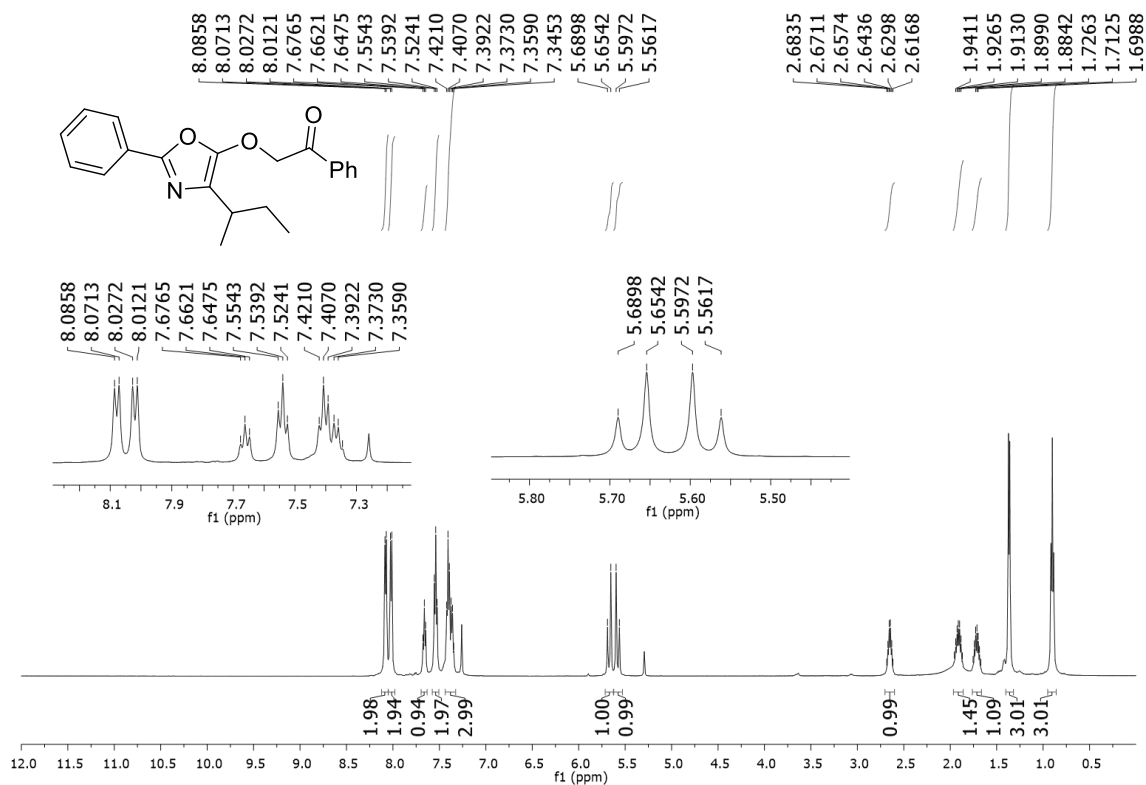


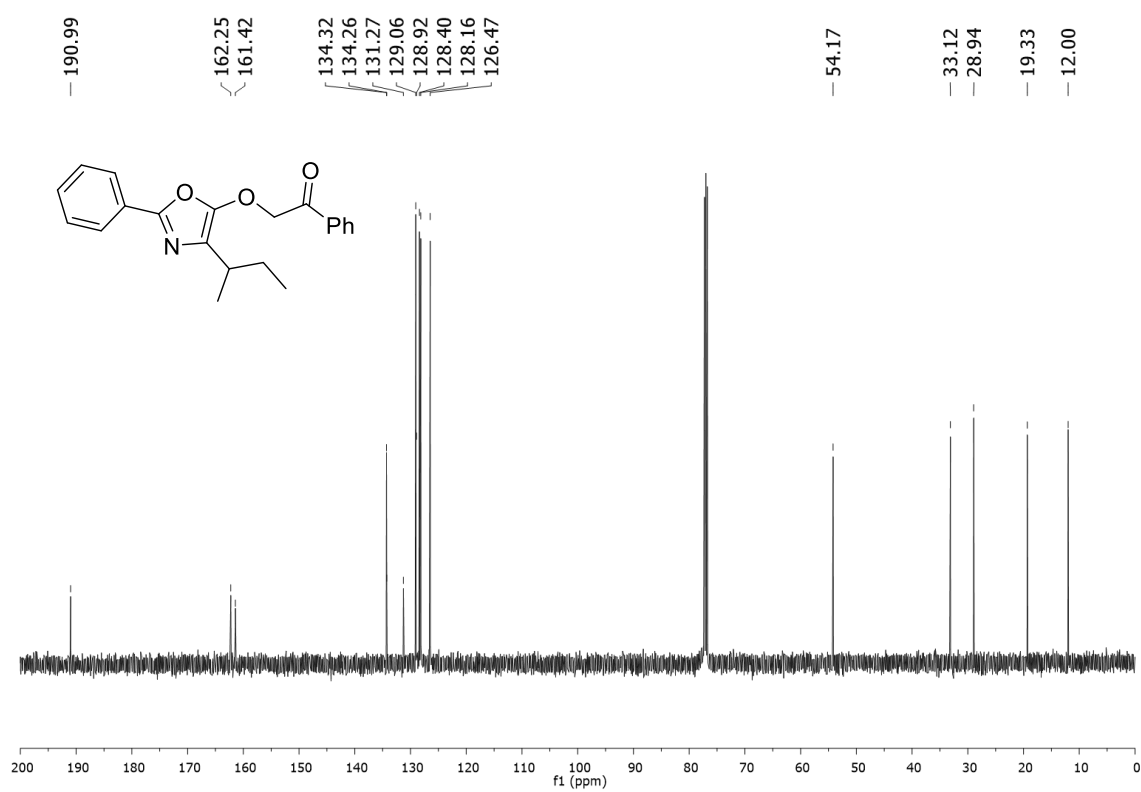
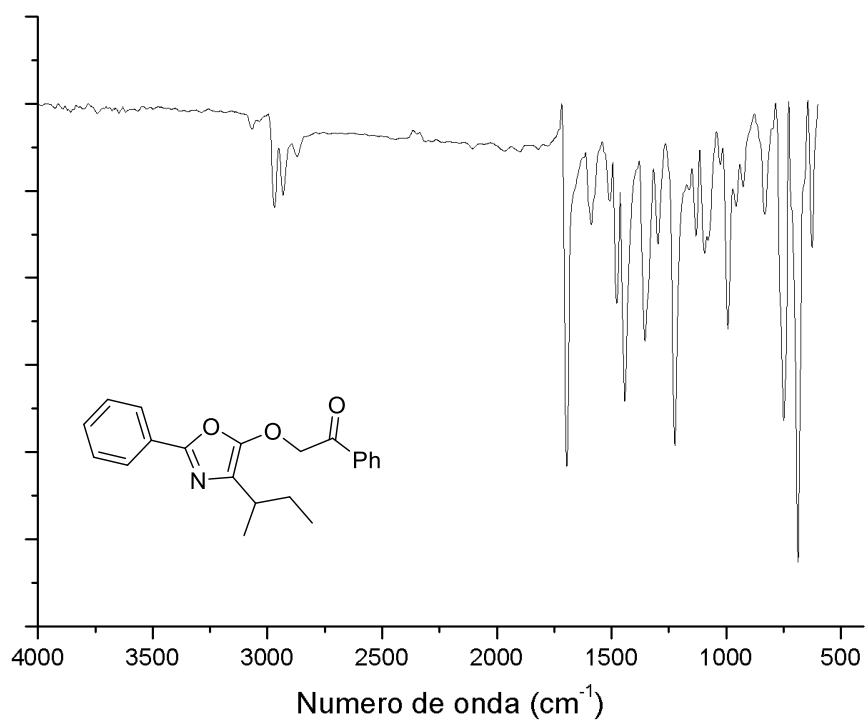
Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.**Figura 94.** Espectro no infravermelho do composto **3d**.

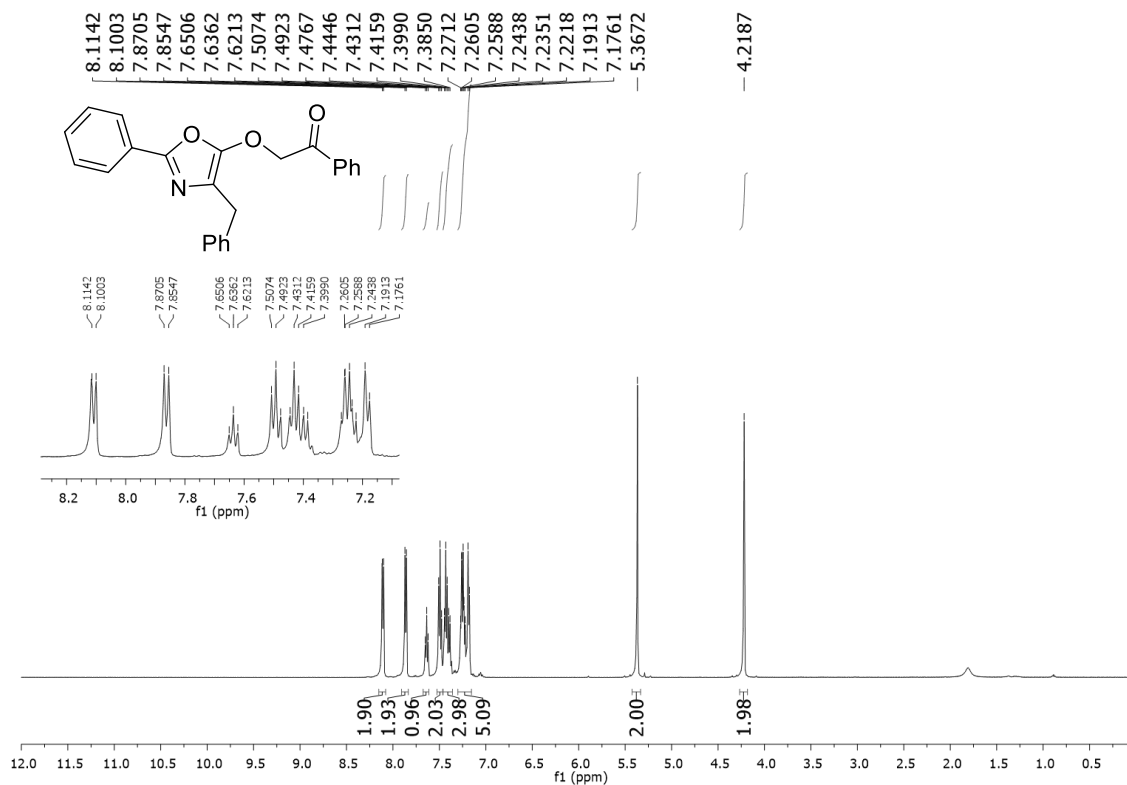
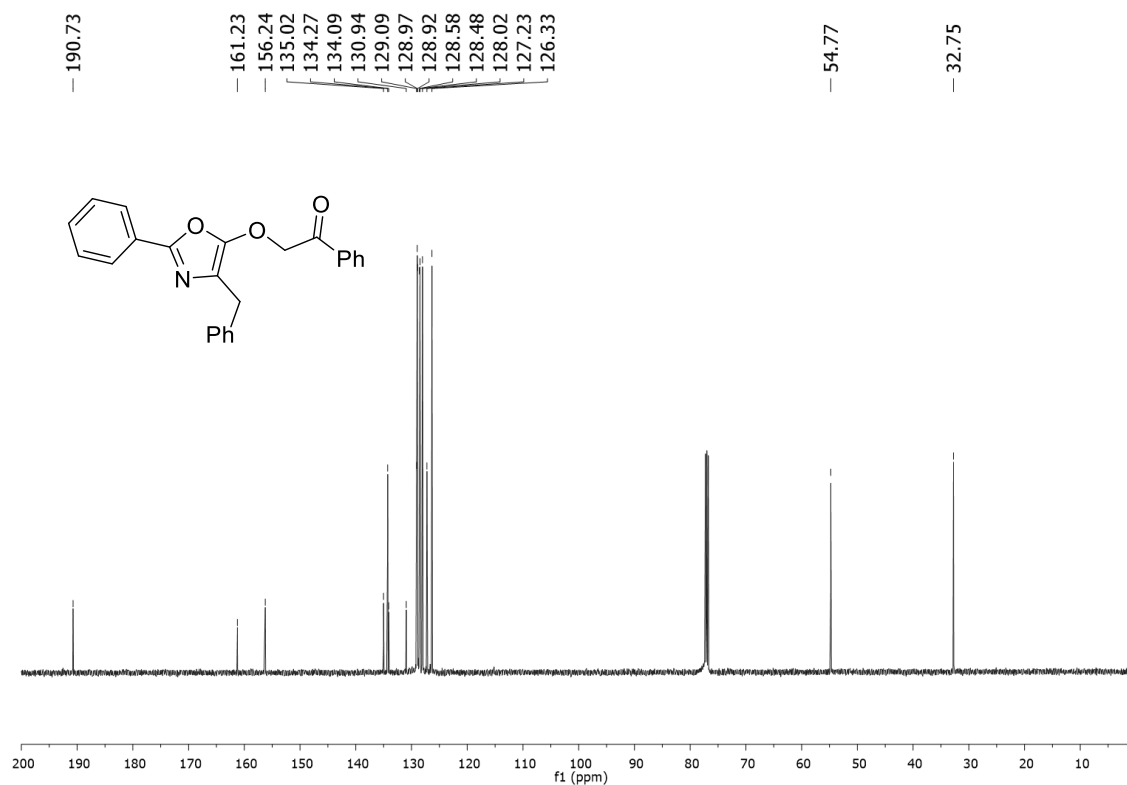
Figura 95. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.**Figura 96.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

Figura 97. Espectro no infravermelho do composto **3e**.

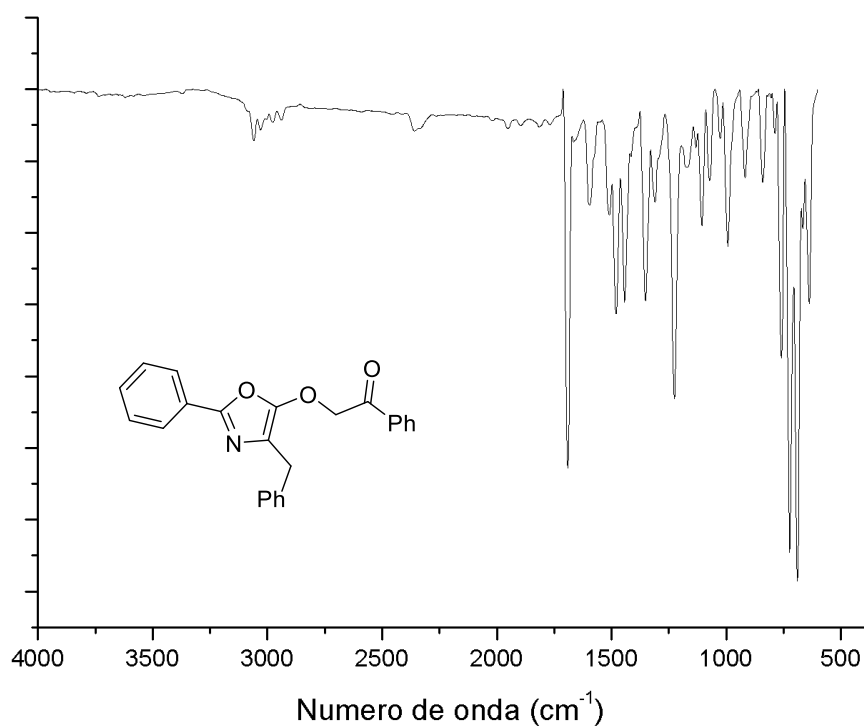


Figura 98. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.

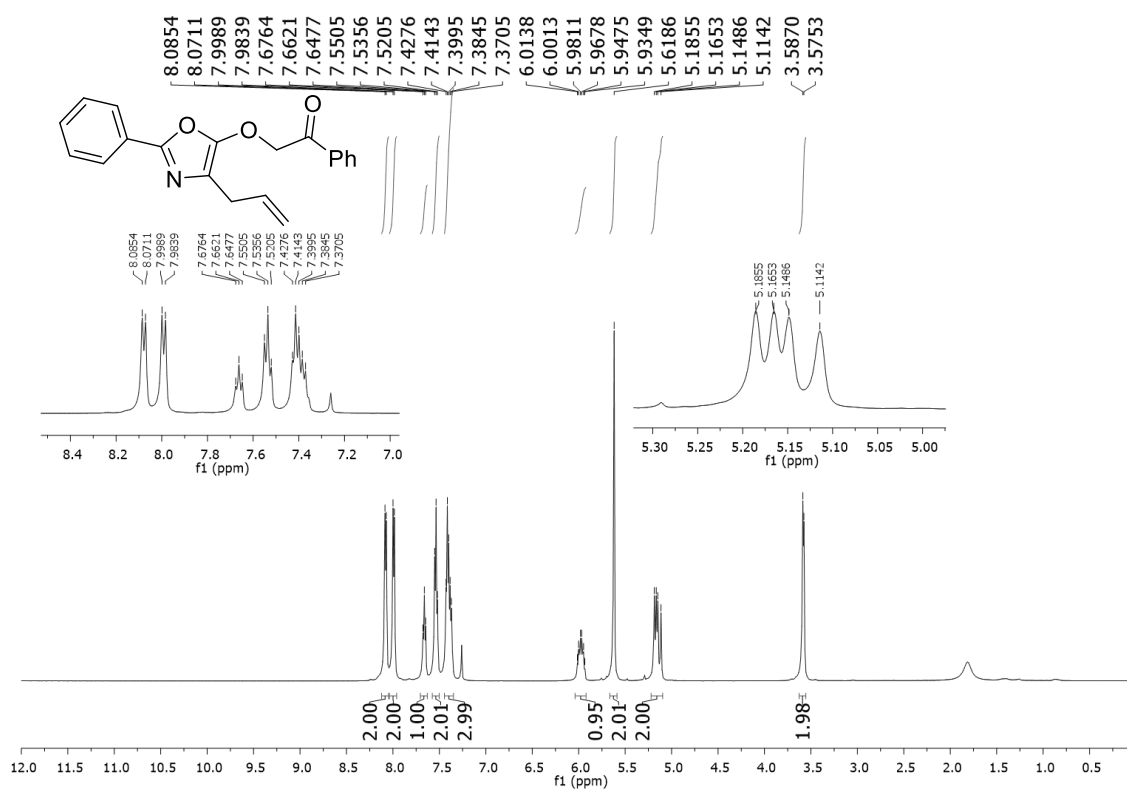


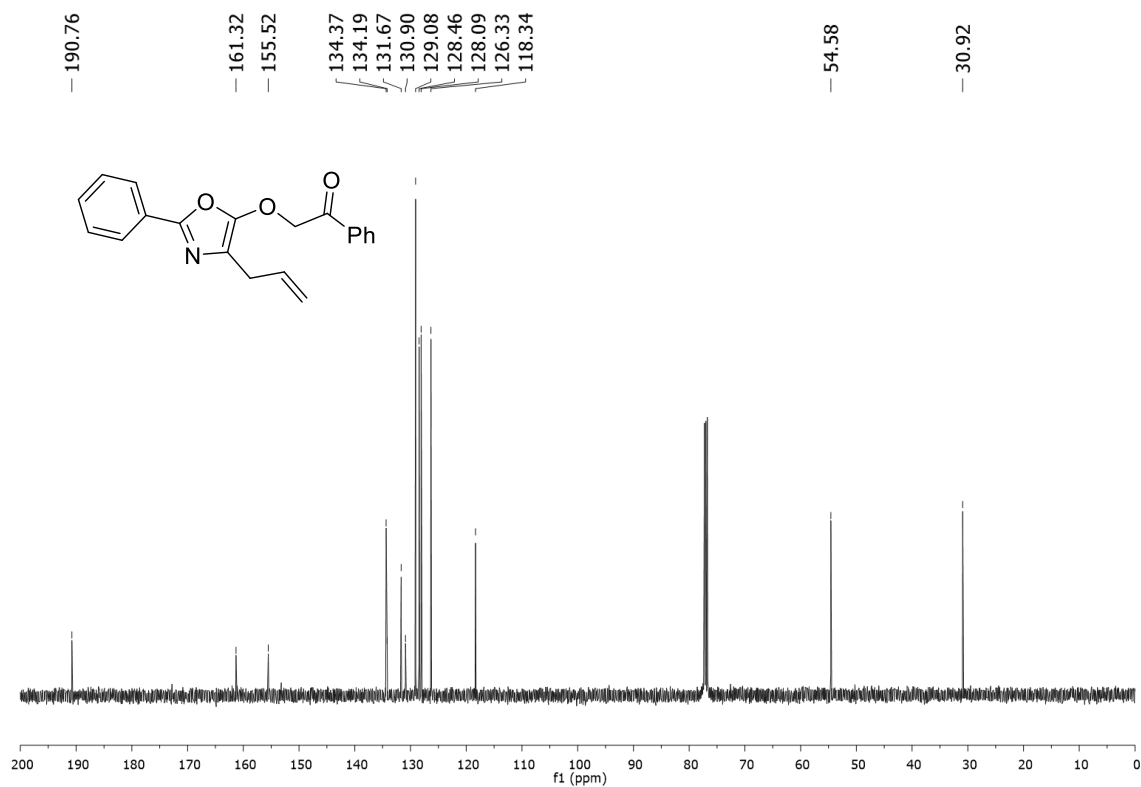
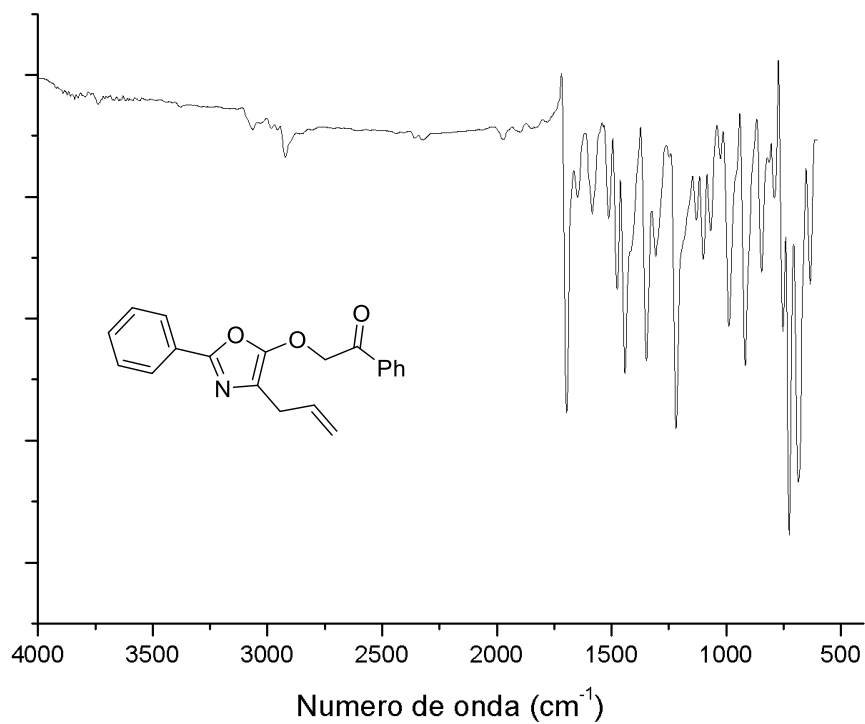
Figura 99. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.**Figura 100.** Espectro no infravermelho do composto **3f**.

Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3g**.

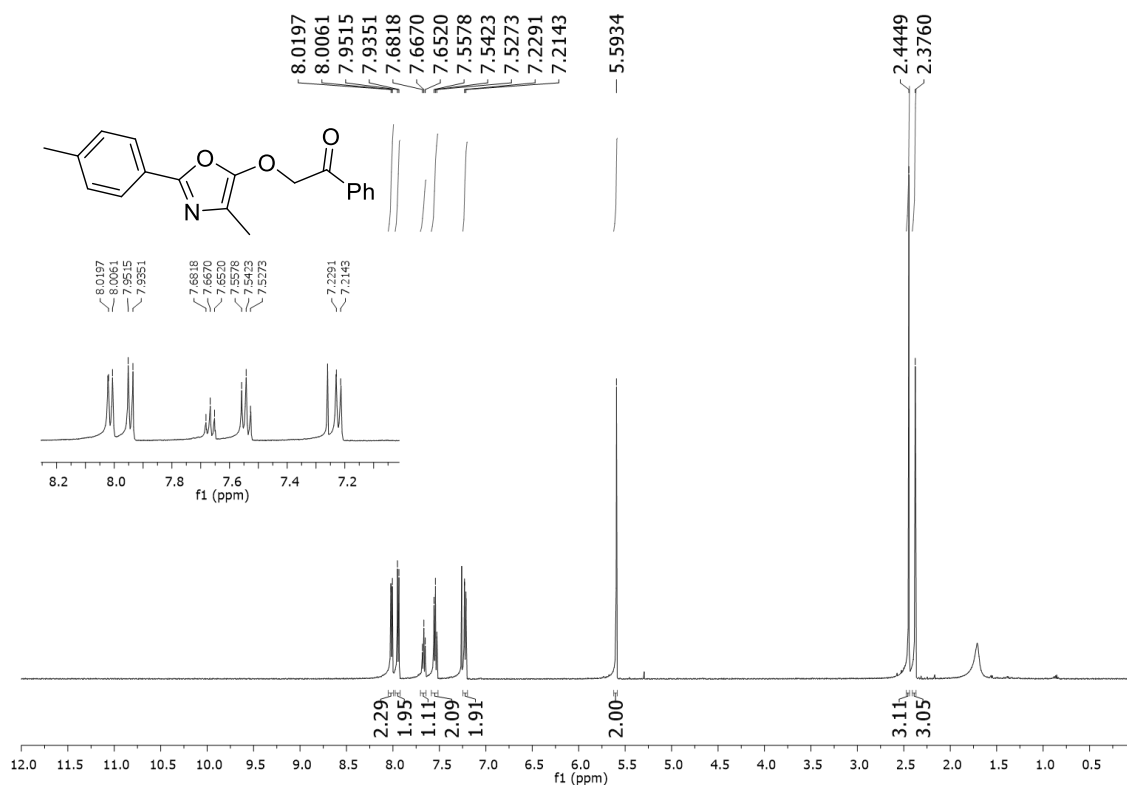


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3g**.

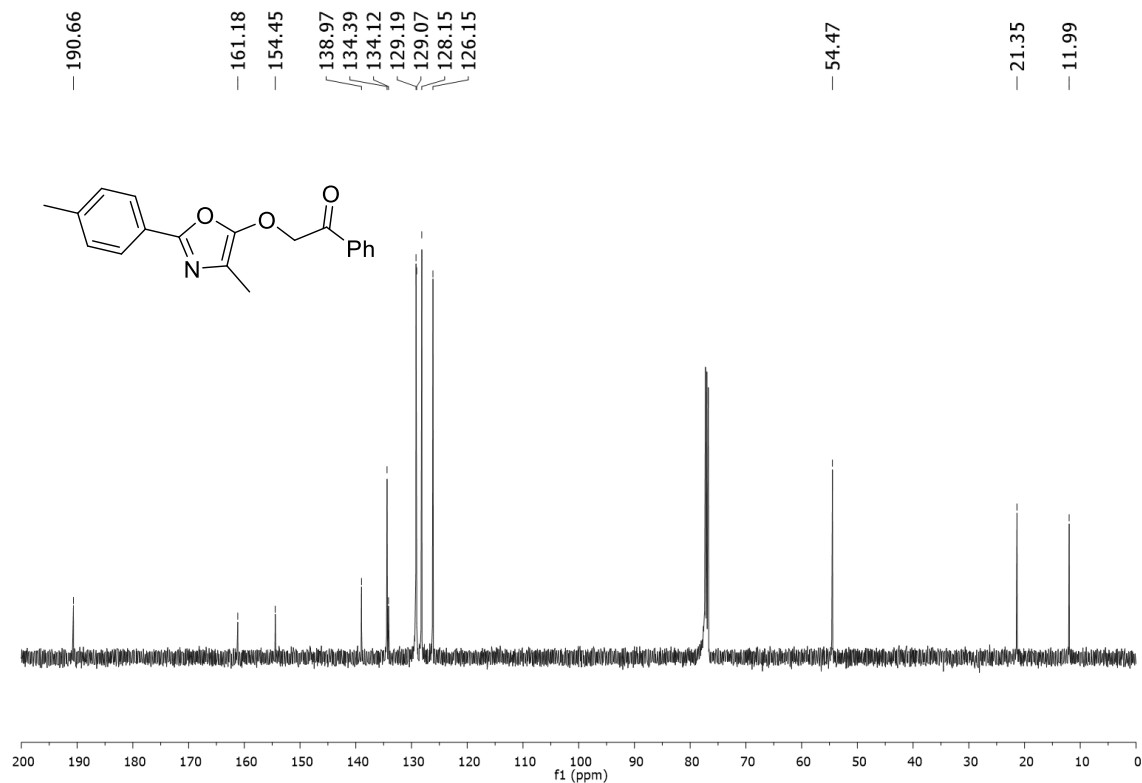


Figura 103. Espectro no infravermelho do composto **3g**.

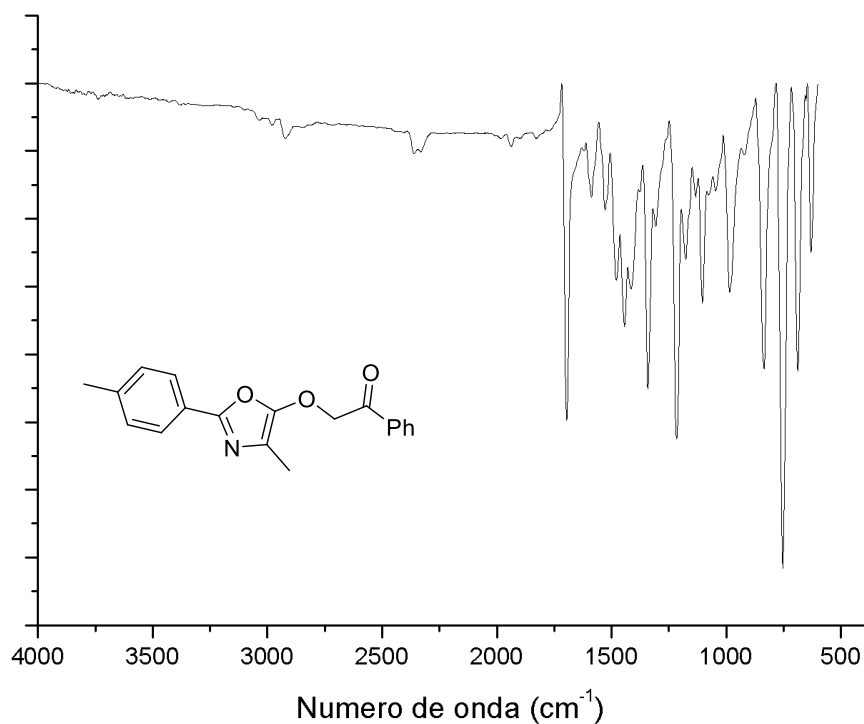


Figura 104. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.

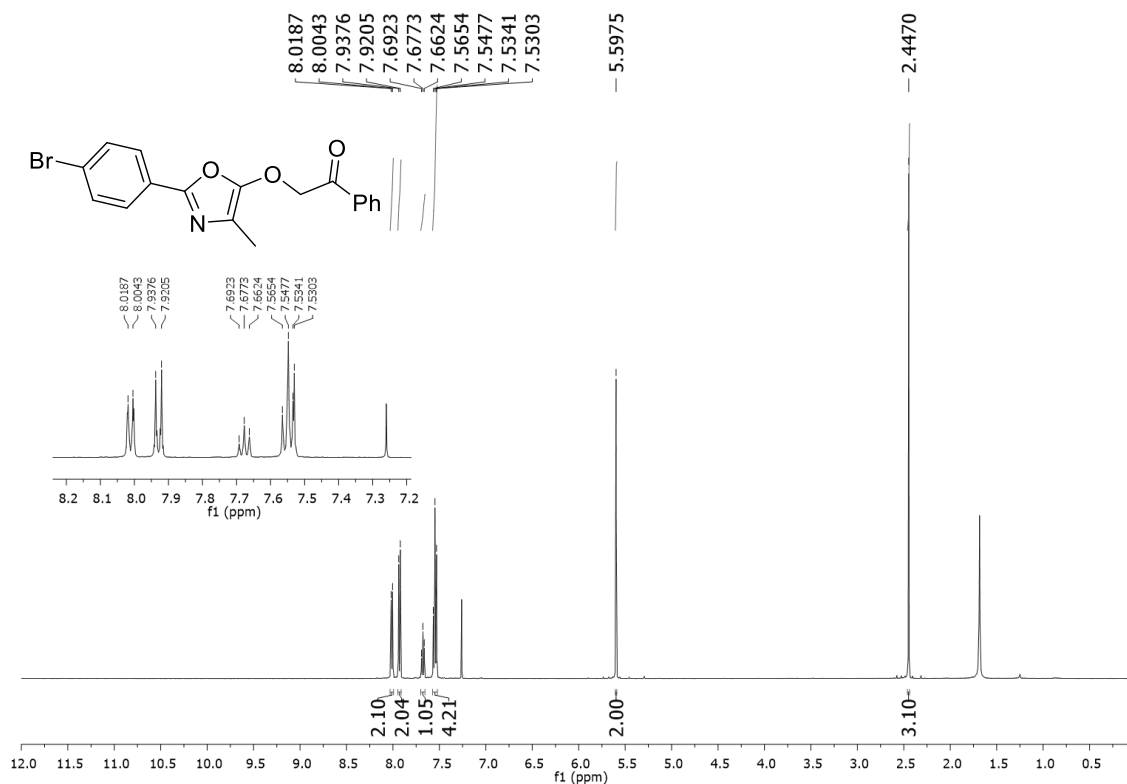


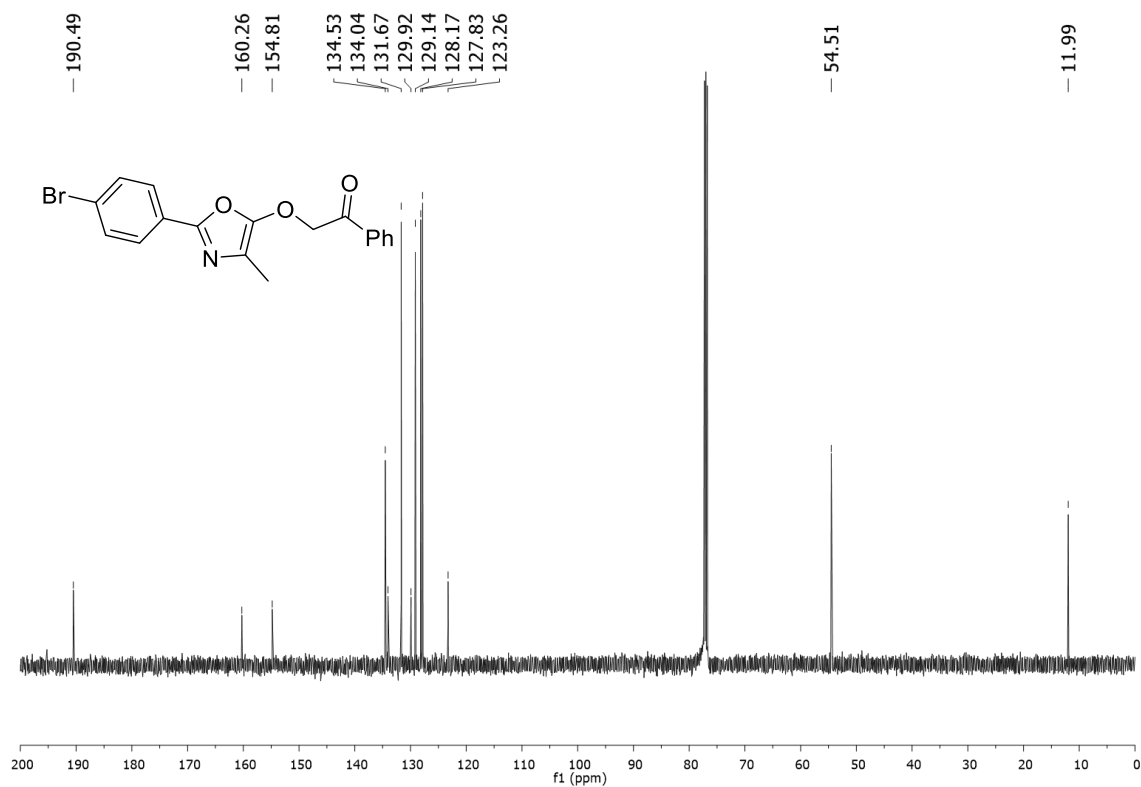
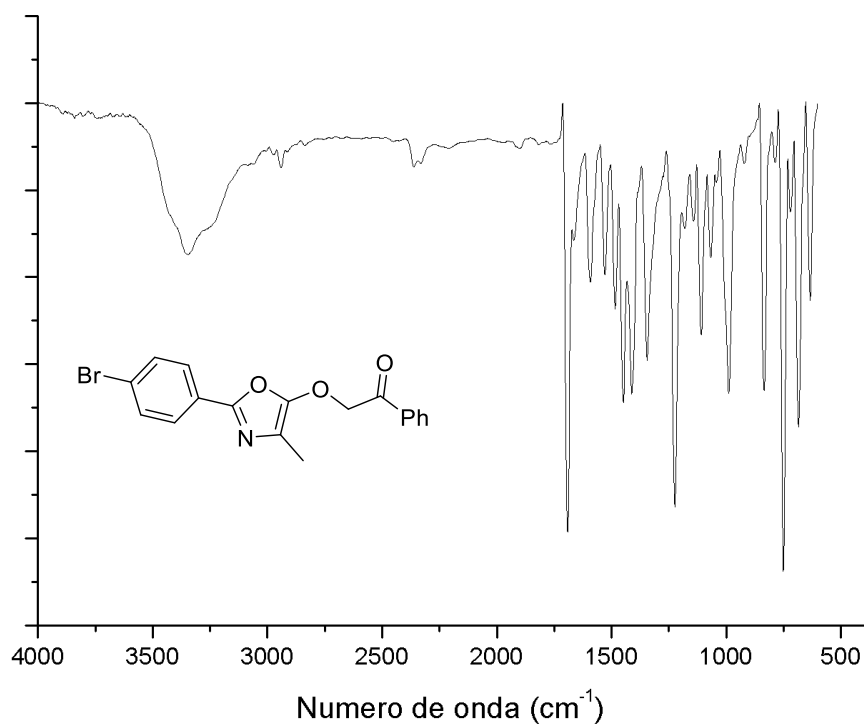
Figura 105. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.**Figura 106.** Espectro no infravermelho do composto **3h**.

Figura 107. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.

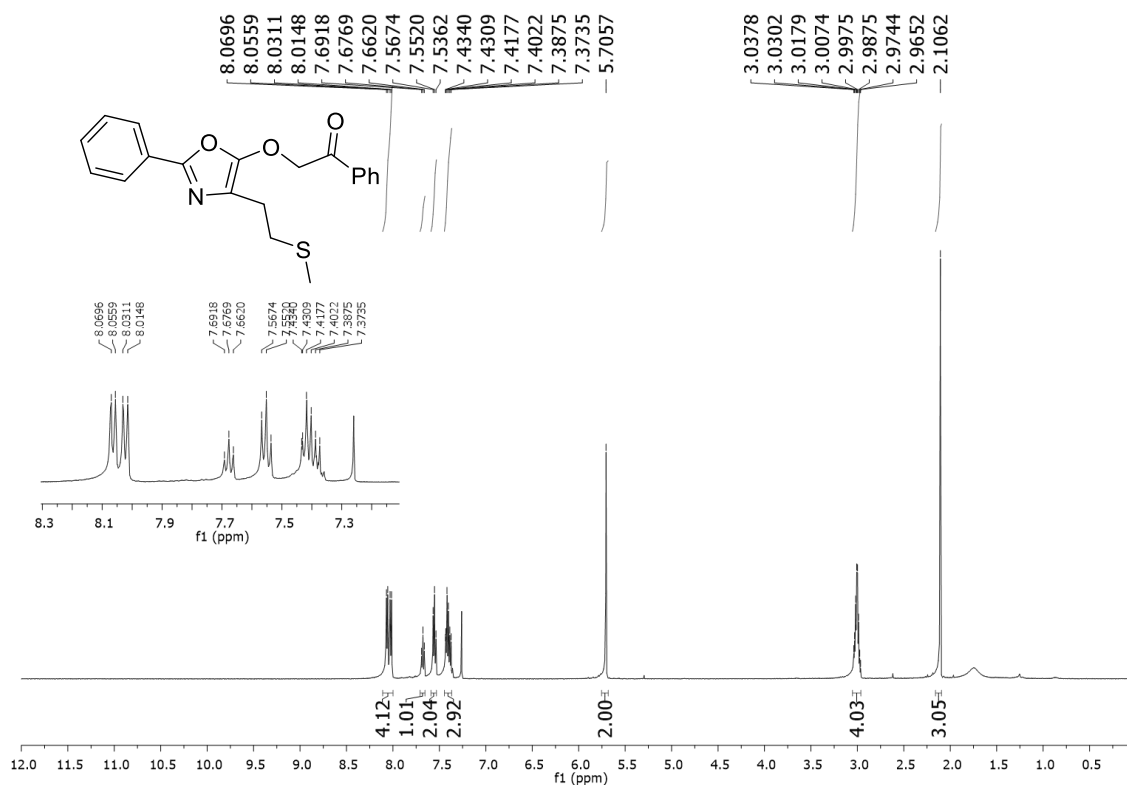


Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.

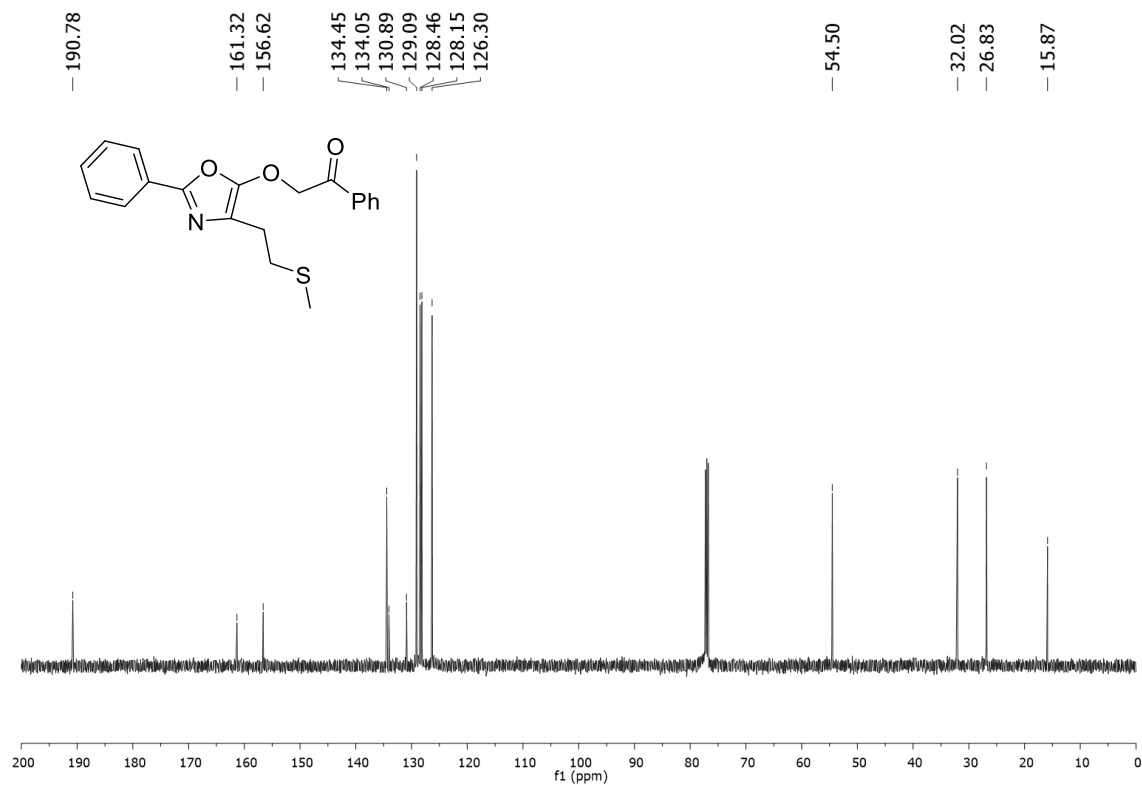


Figura 109. Espectro no infravermelho do composto **3i**.

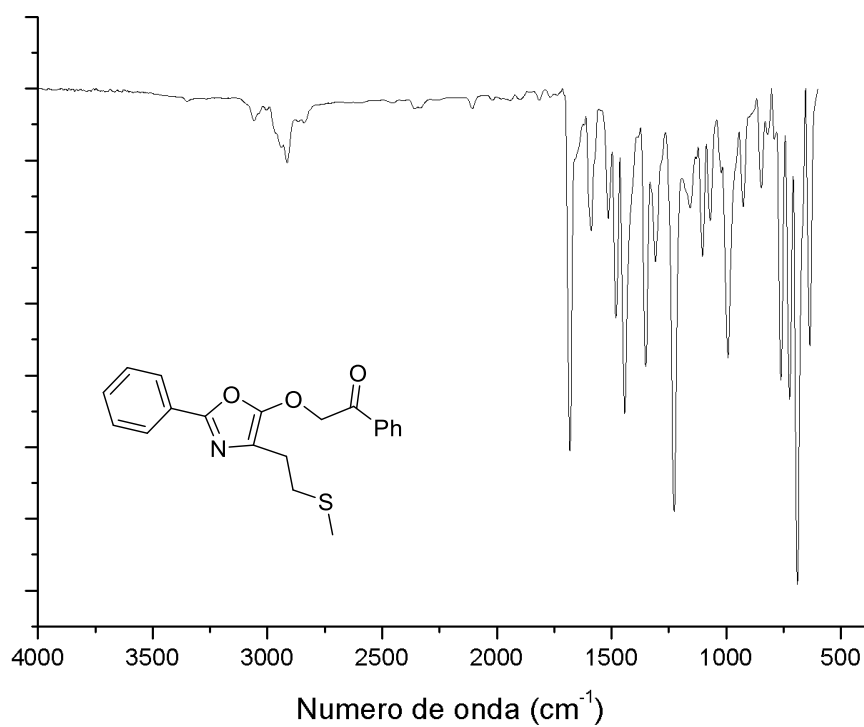


Figura 110. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

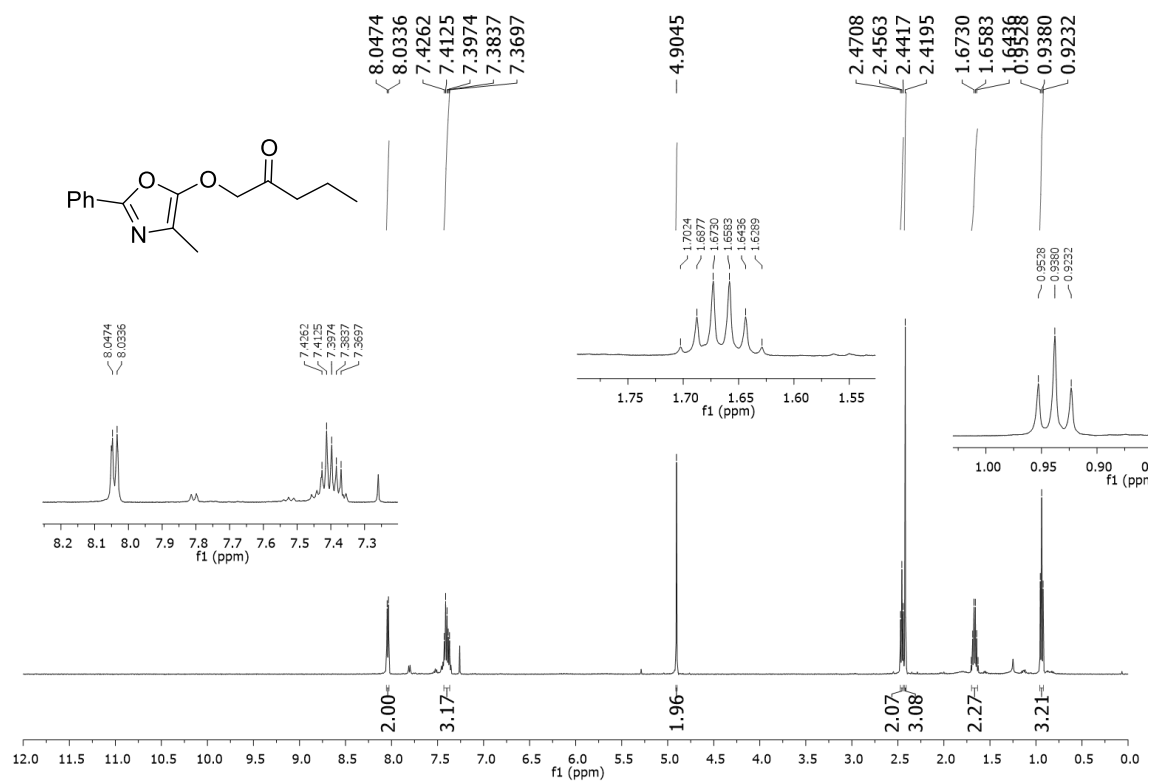


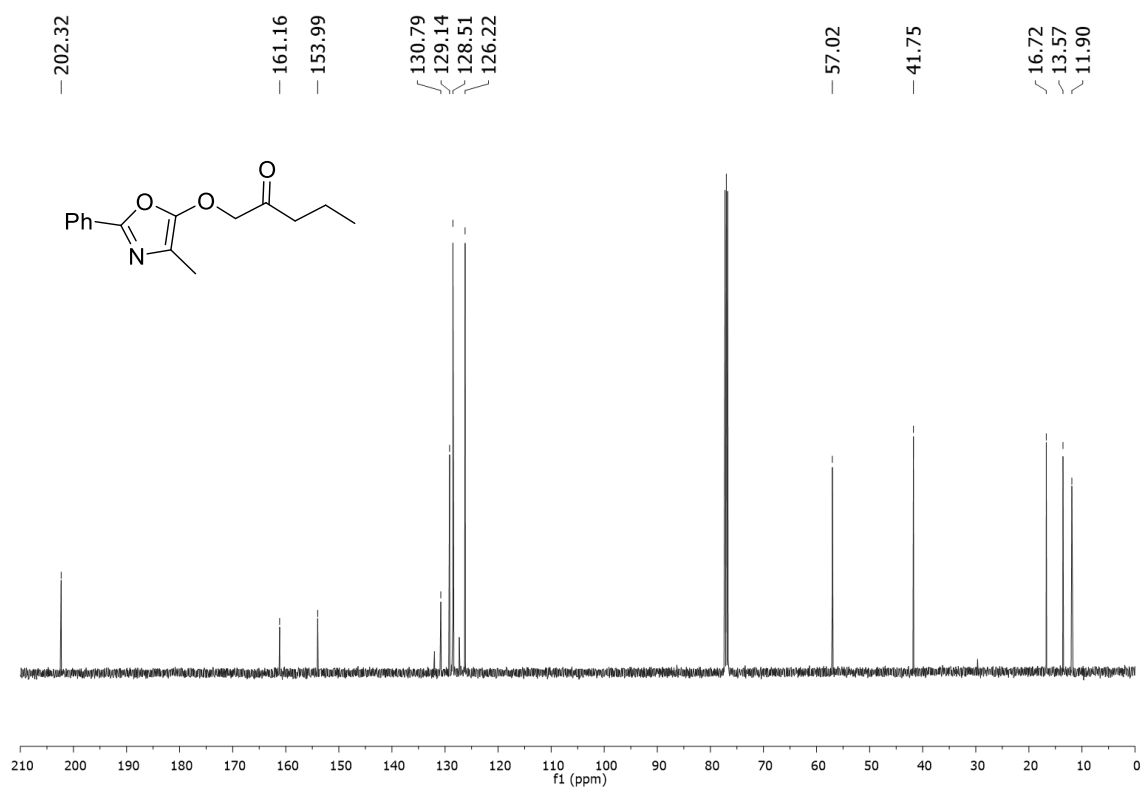
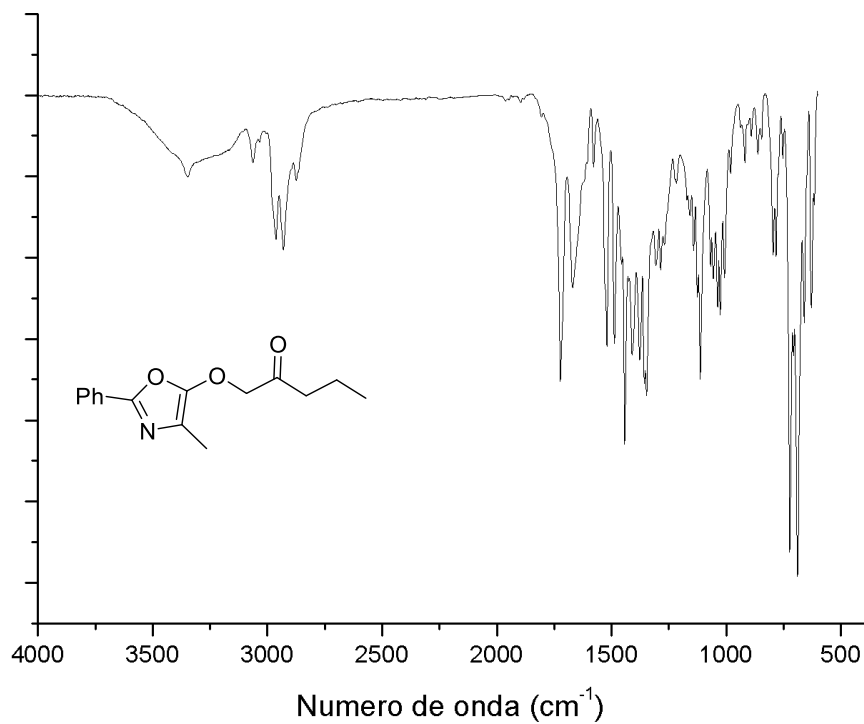
Figura 111. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3j**.**Figura 112.** Espectro no infravermelho do composto **3j**.

Figura 113. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3k**.

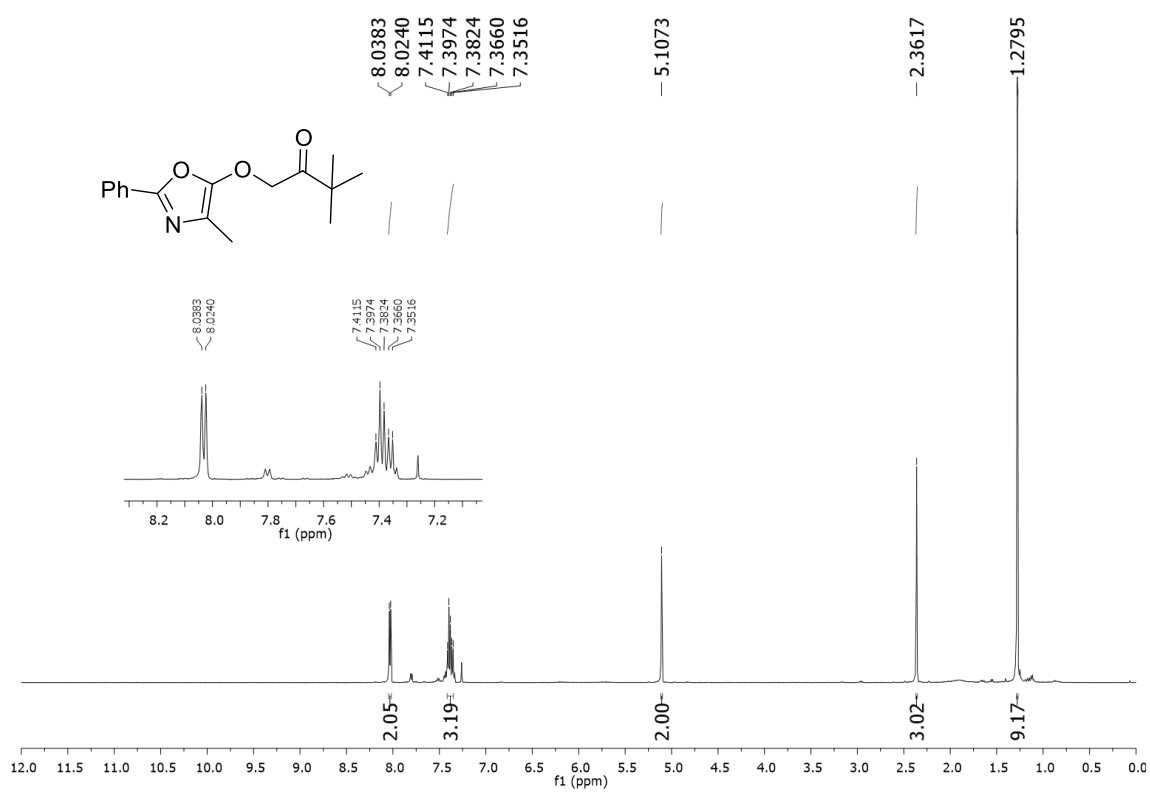


Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3k**.

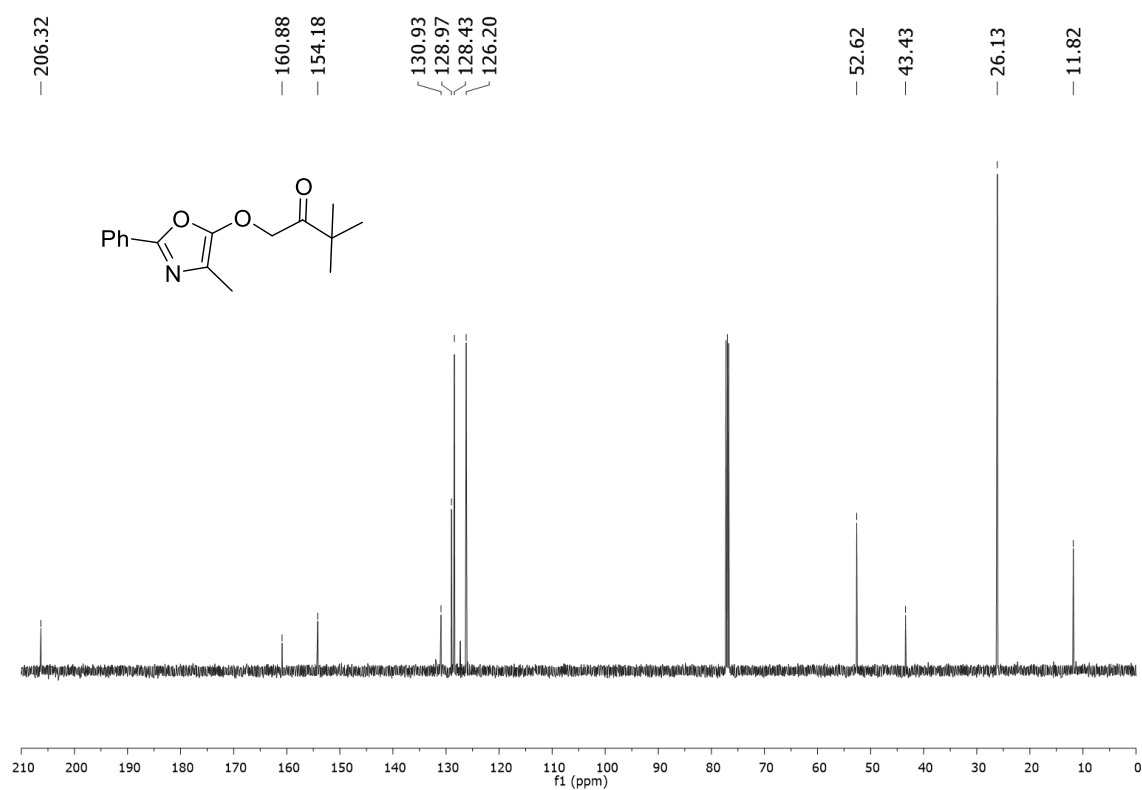


Figura 115. Espectro no infravermelho do composto **3k**.

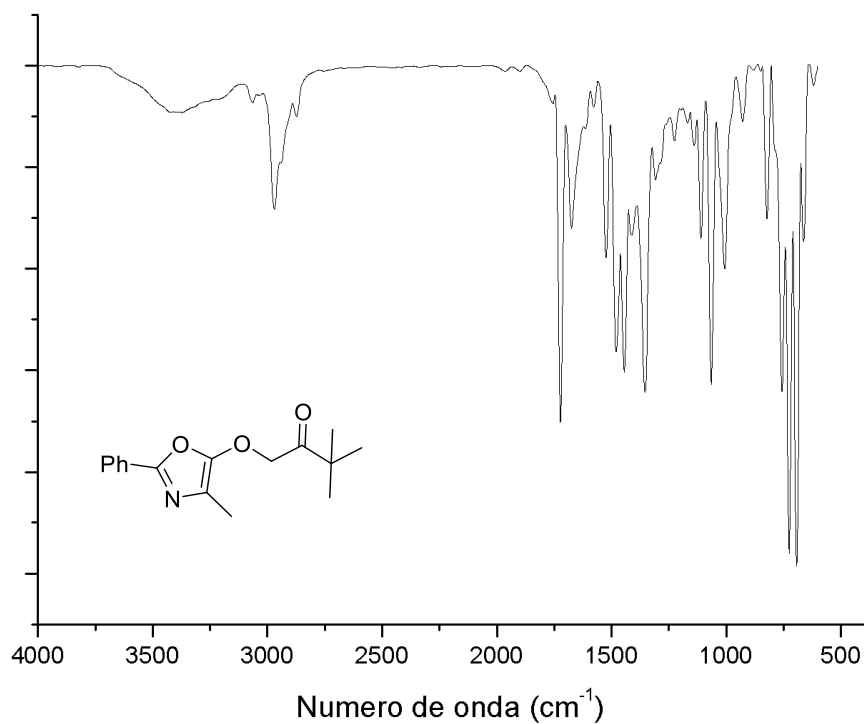


Figura 116. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3l**.

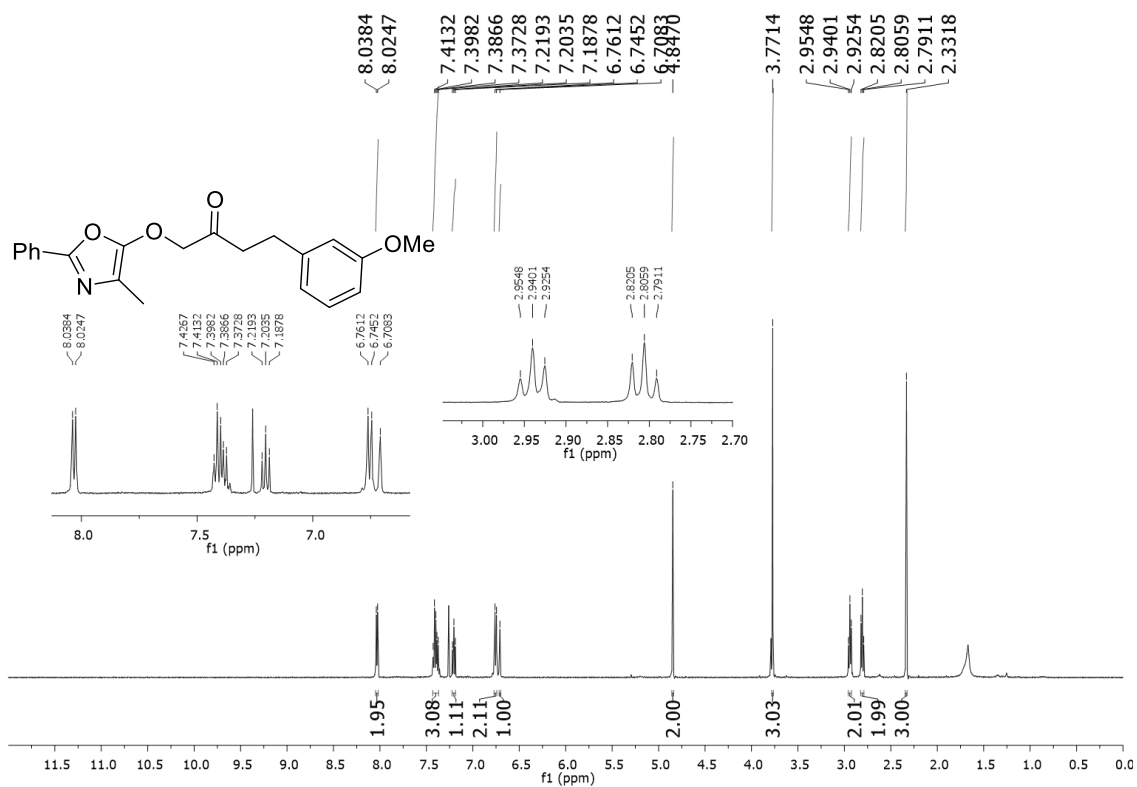


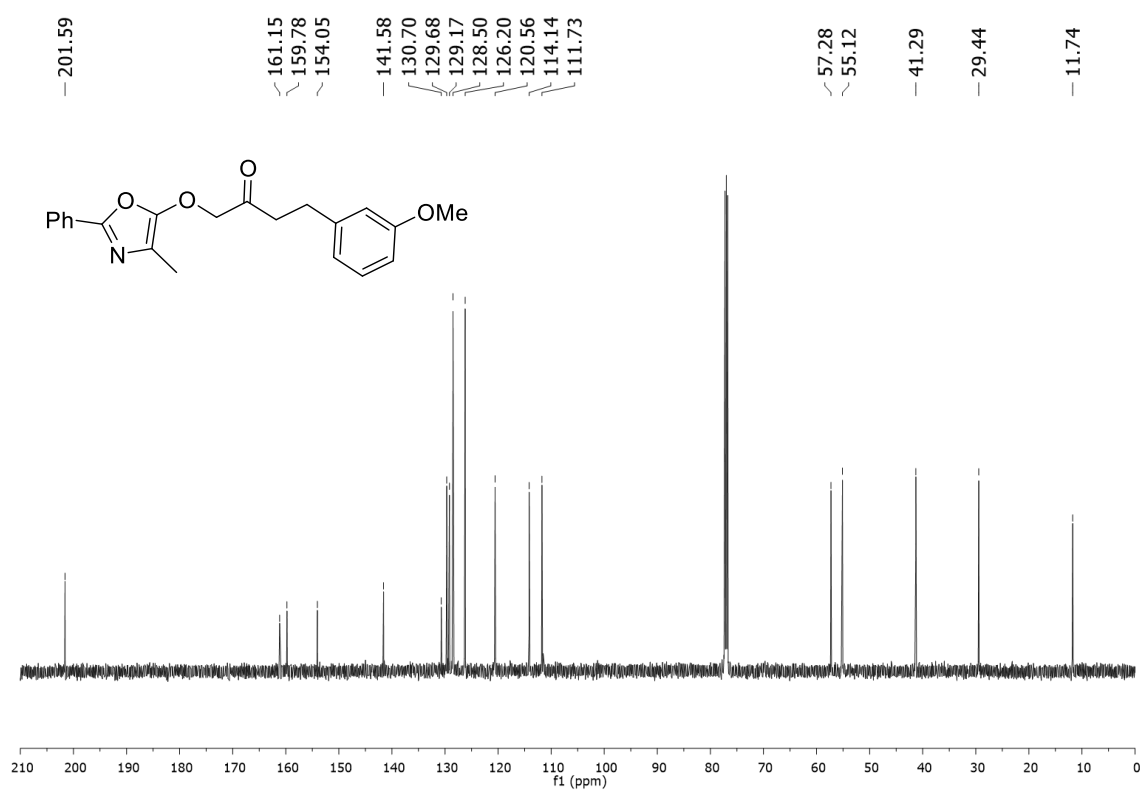
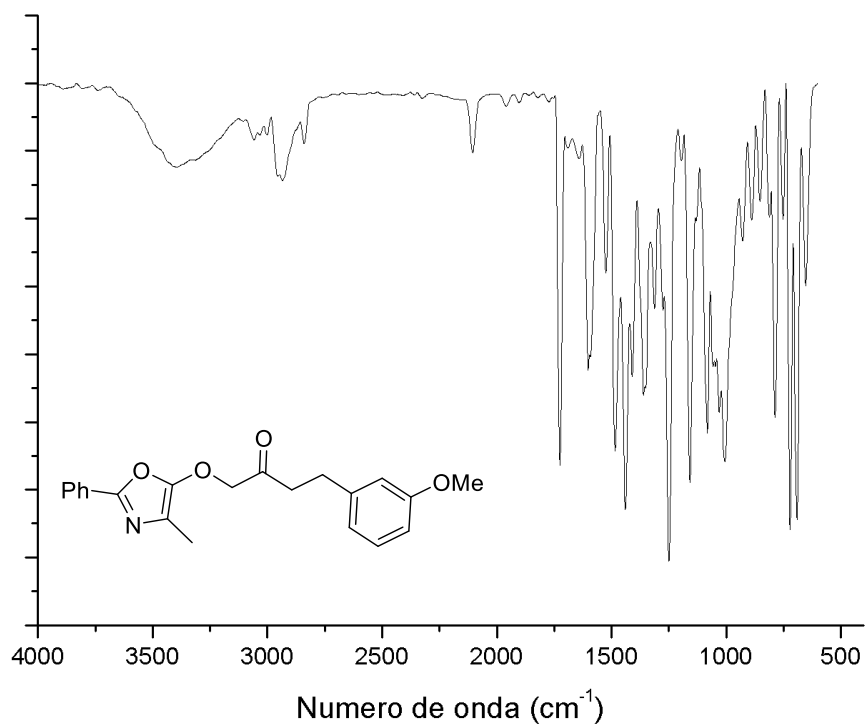
Figura 117. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3I**.**Figura 118.** Espectro no infravermelho do composto **3I**.

Figura 119. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3m**.

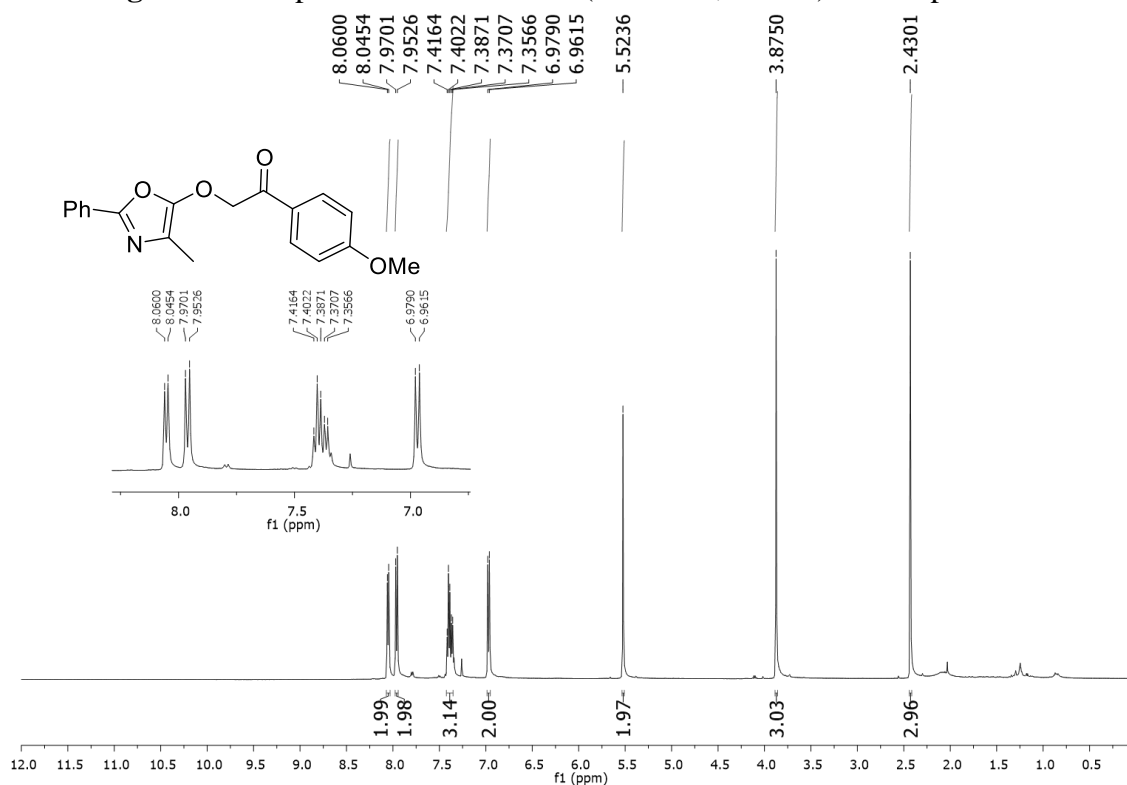


Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3m**.

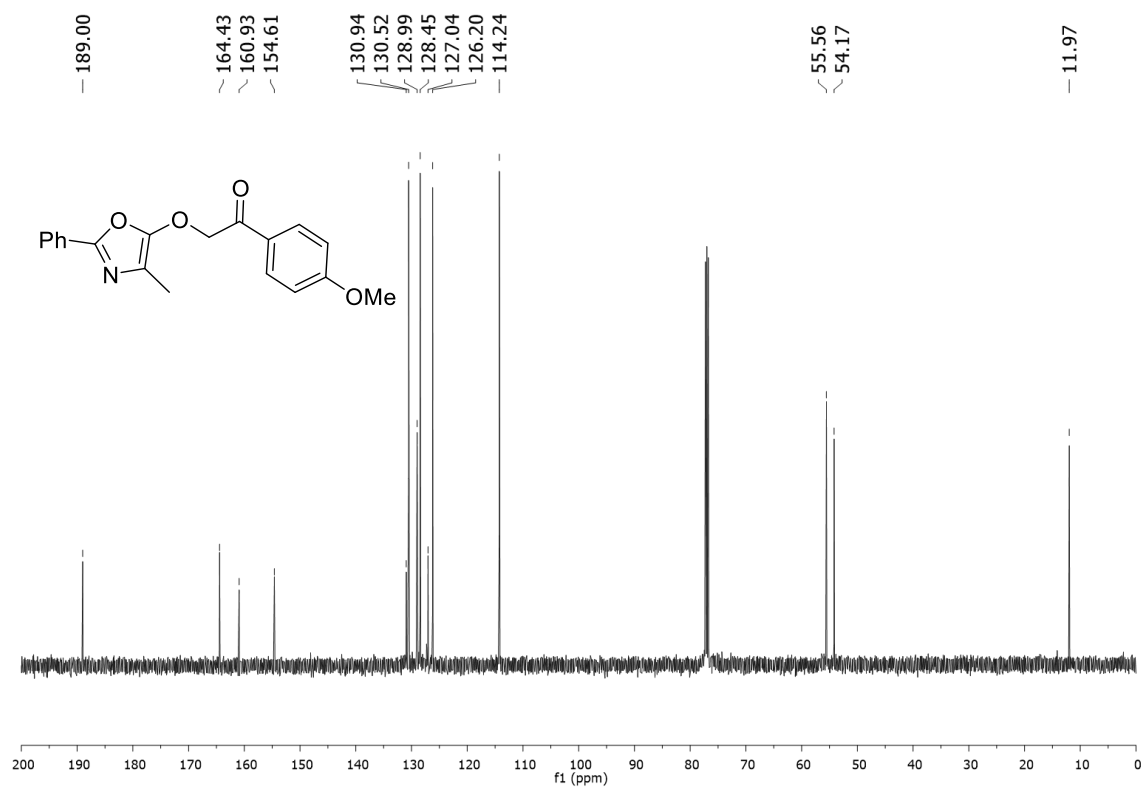


Figura 121. Espectro no infravermelho do composto **3m**.

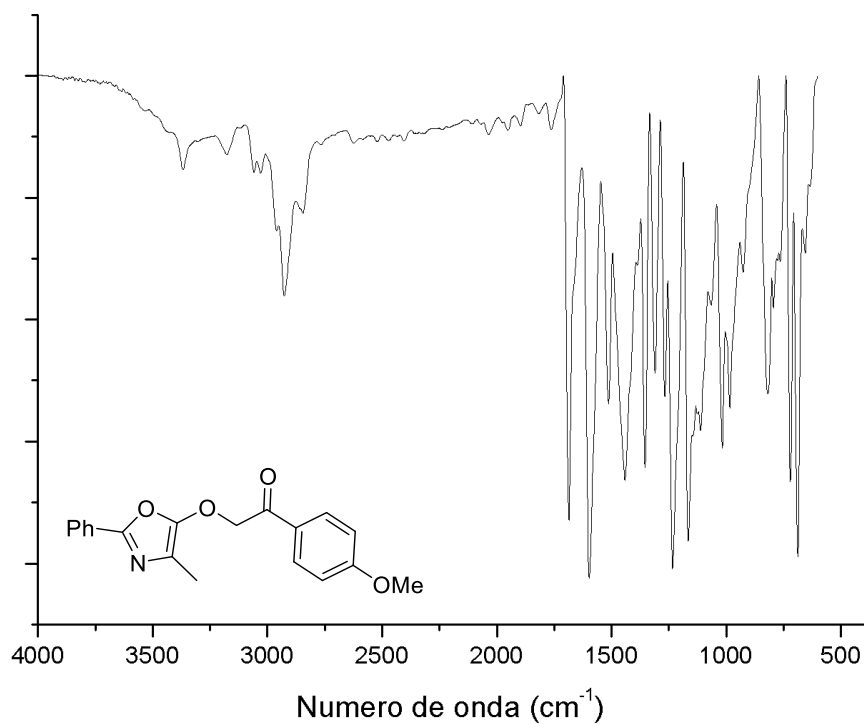


Figura 122. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3n**.

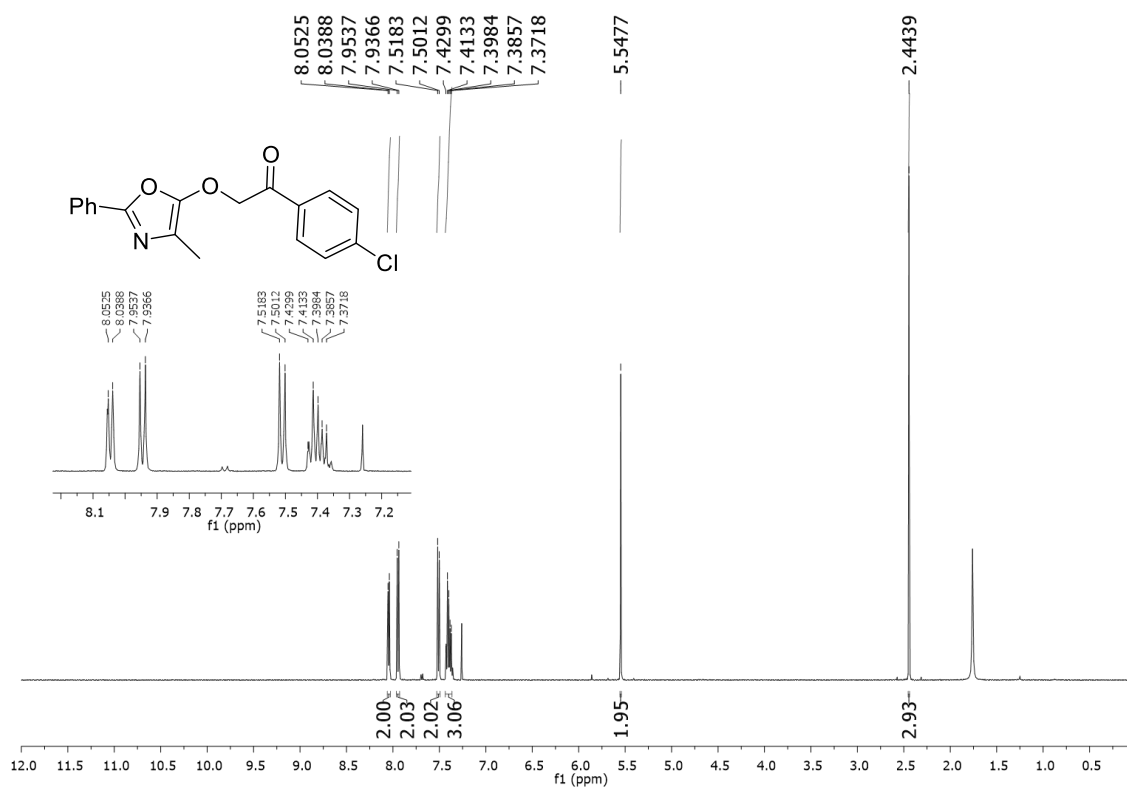


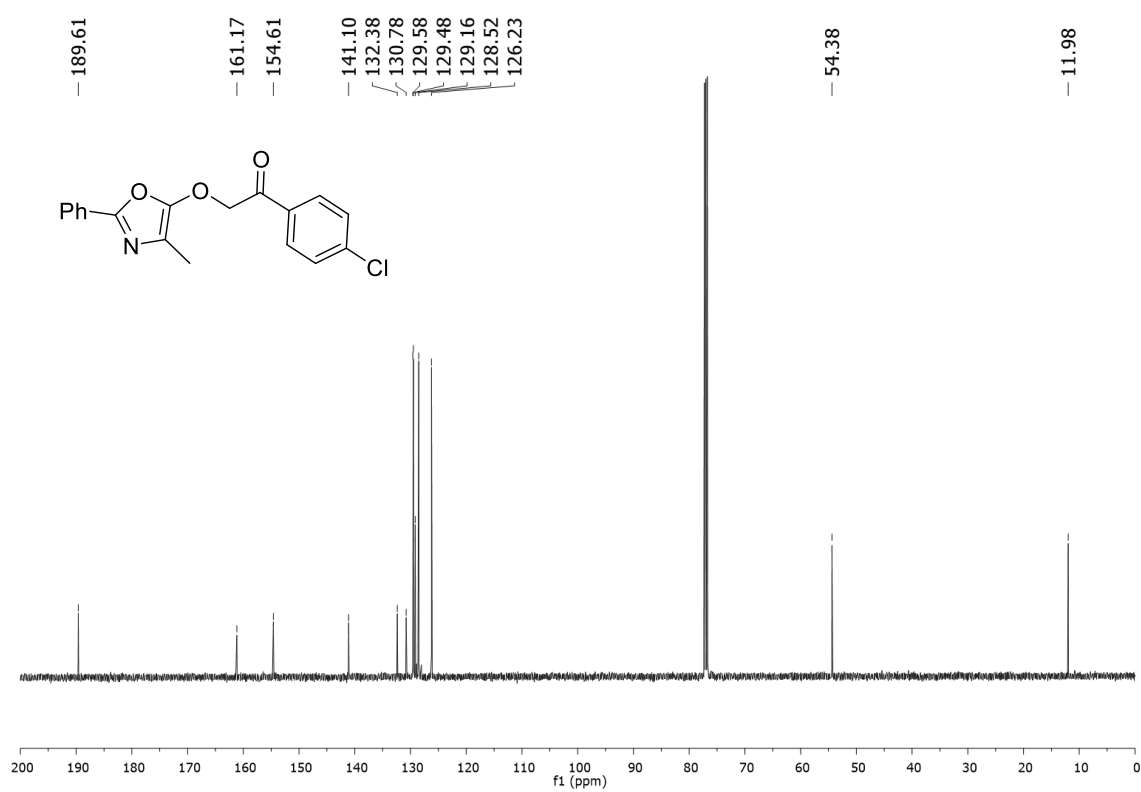
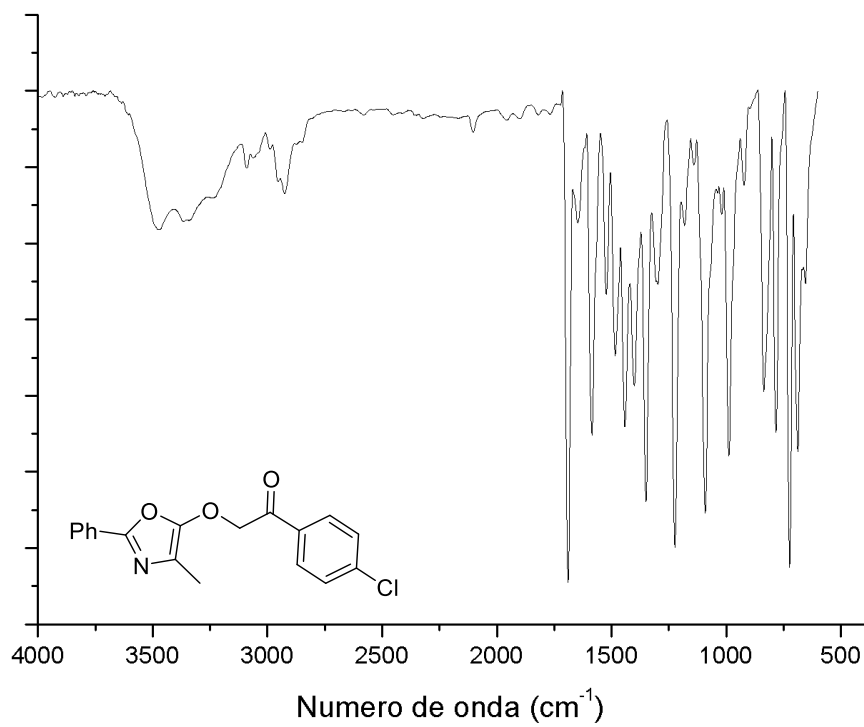
Figura 123. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3n**.**Figura 124.** Espectro no infravermelho do composto **3n**.

Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3o**.

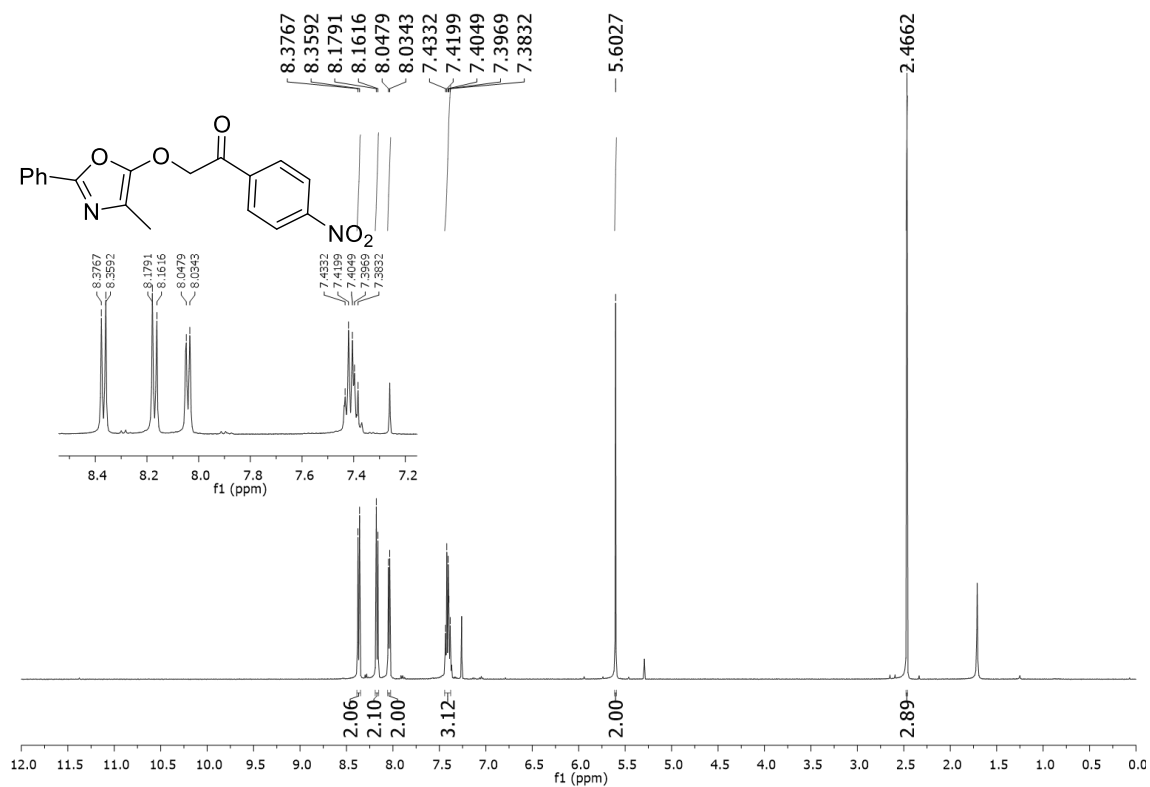


Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3o**.

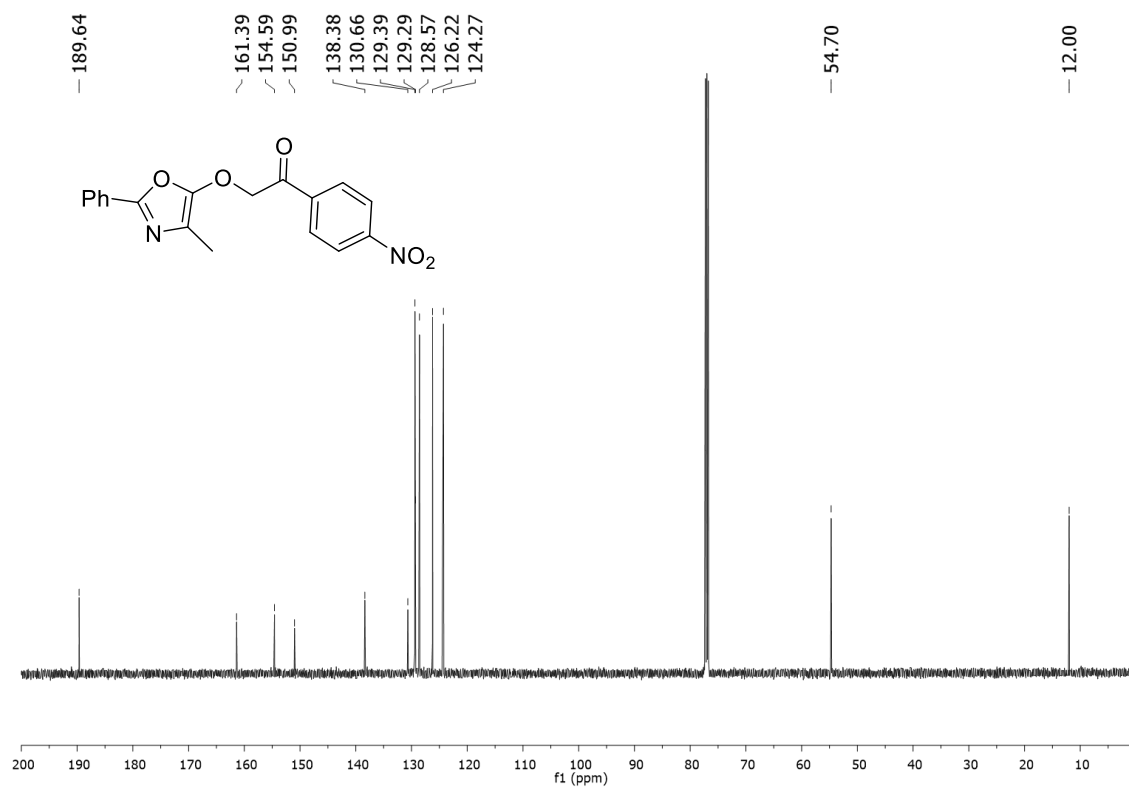


Figura 127. Espectro no infravermelho do composto **3o**.

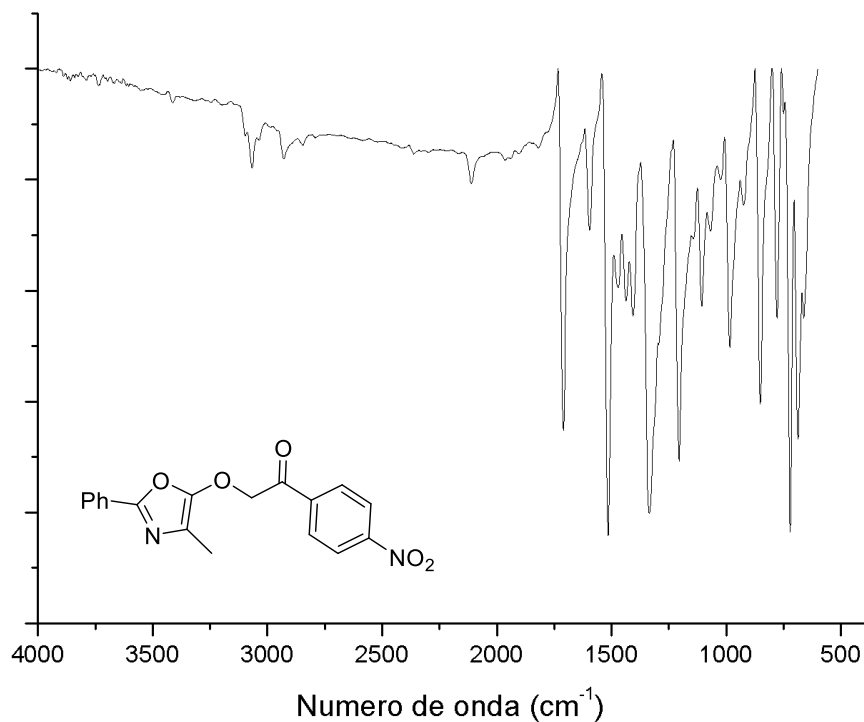


Figura 128. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3p**.

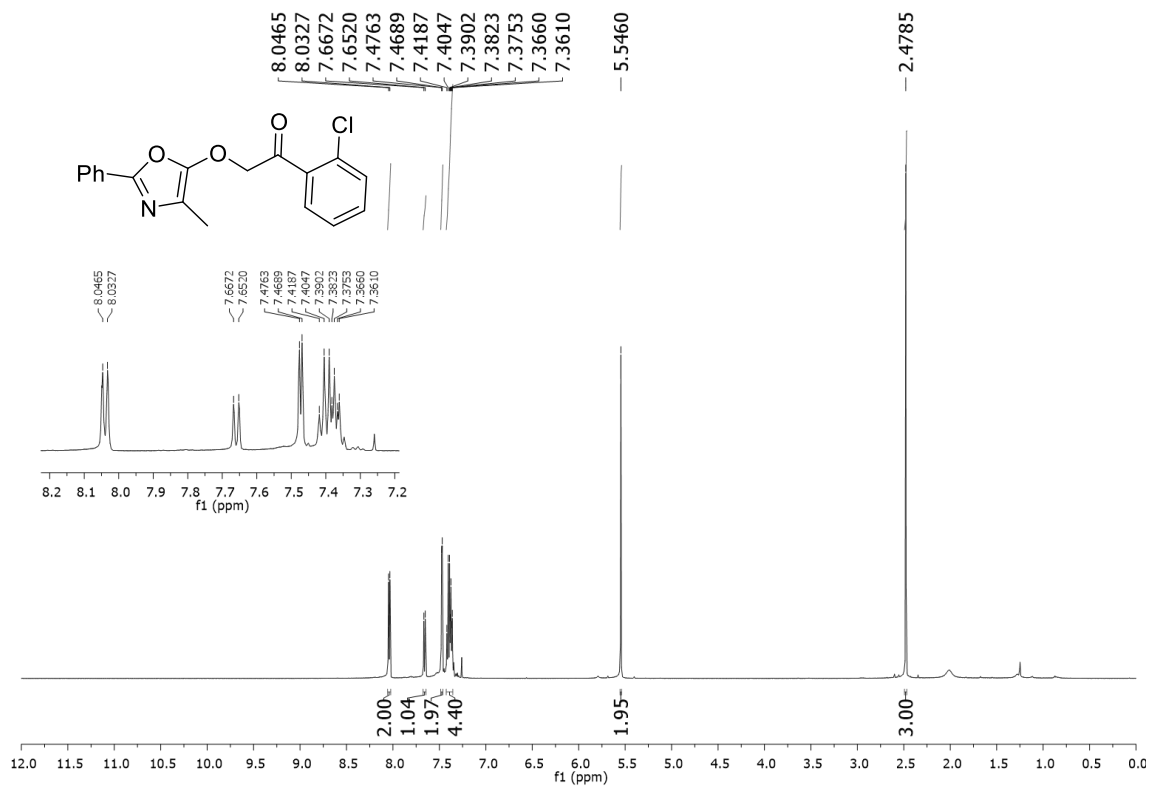


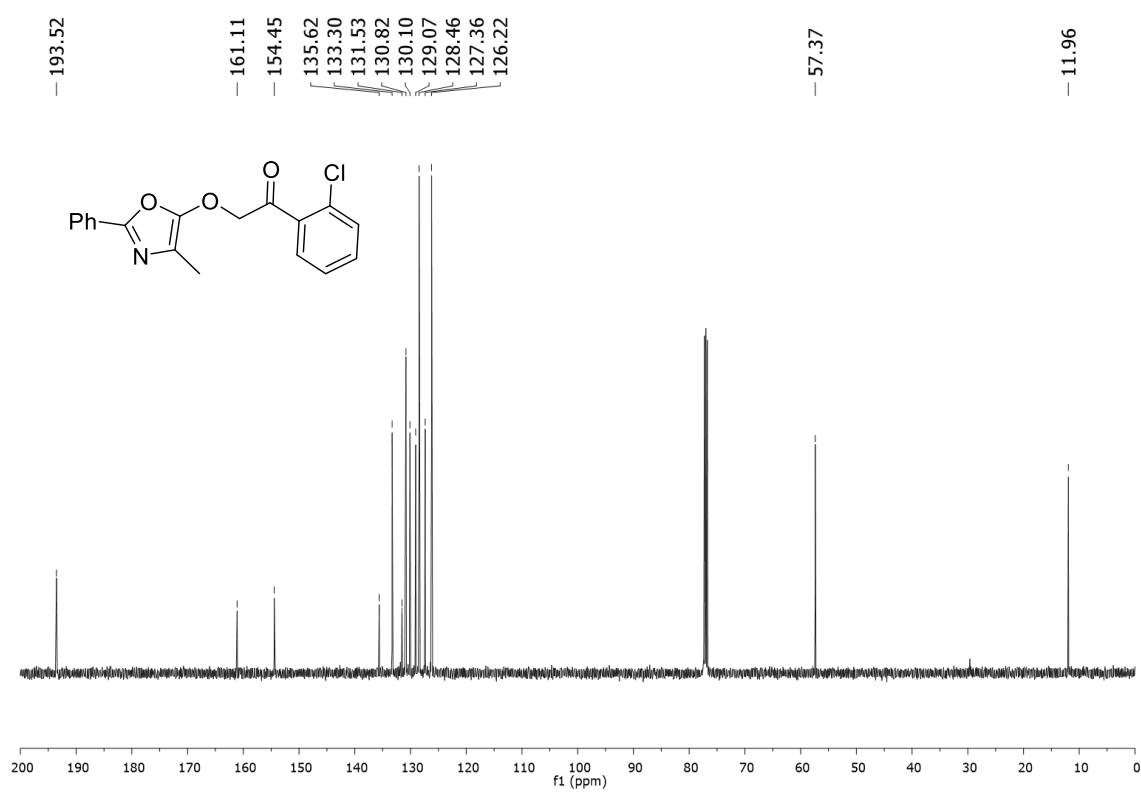
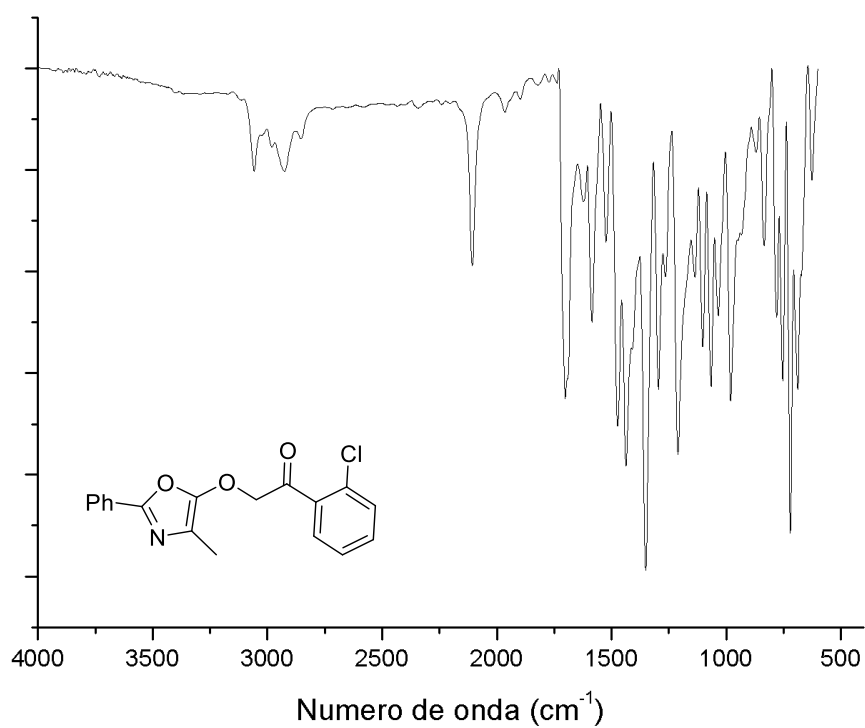
Figura 129. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3p**.**Figura 130.** Espectro no infravermelho do composto **3p**.

Figura 131. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3q**.

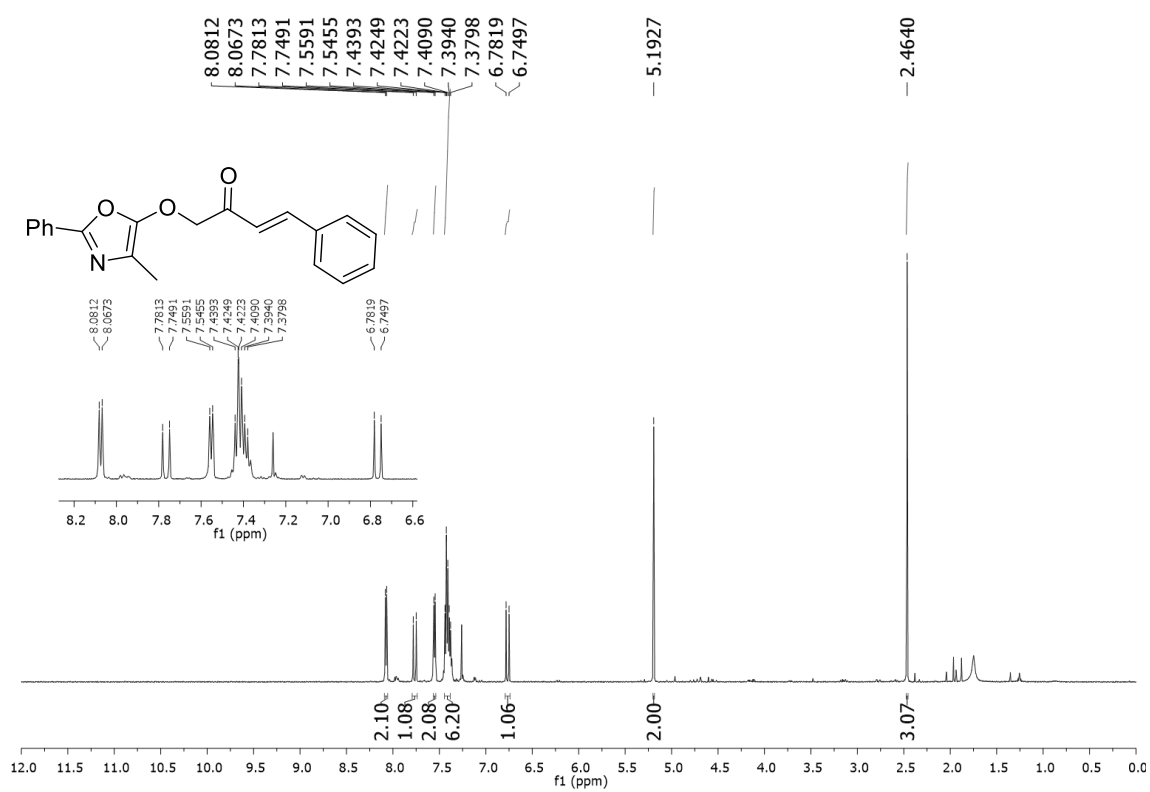


Figura 132. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3q**.

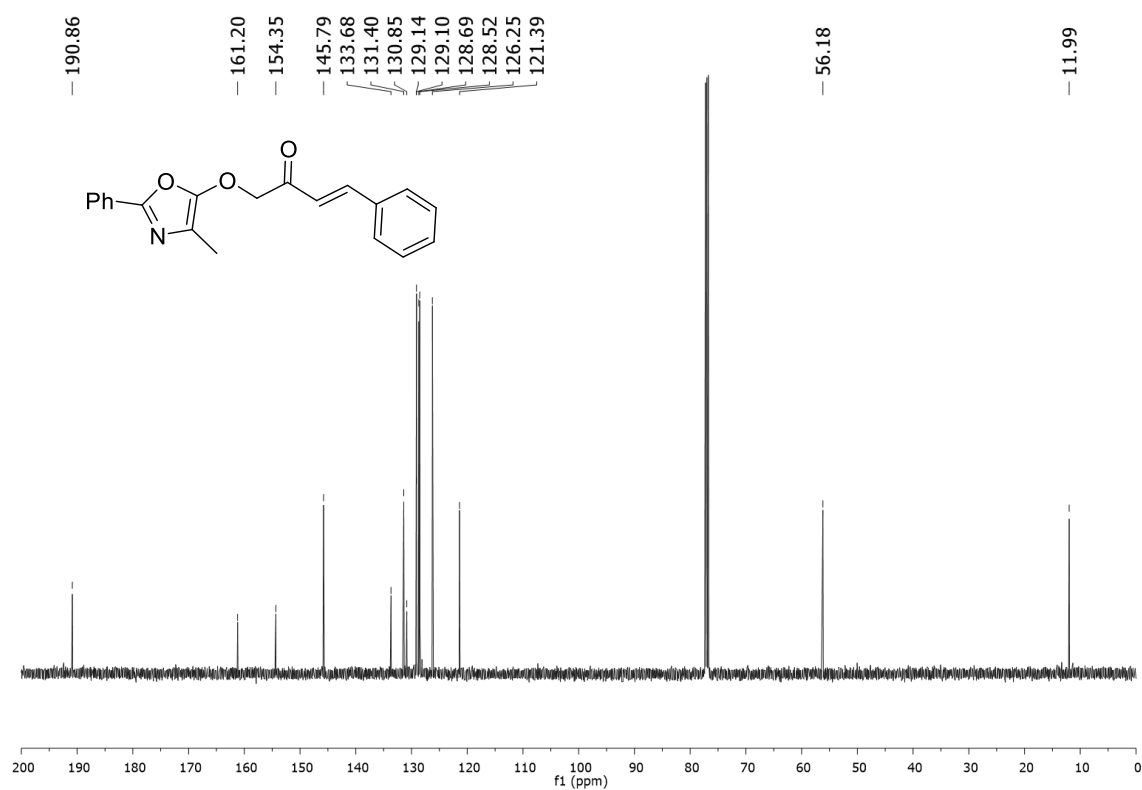


Figura 133. Espectro no infravermelho do composto **3q**.

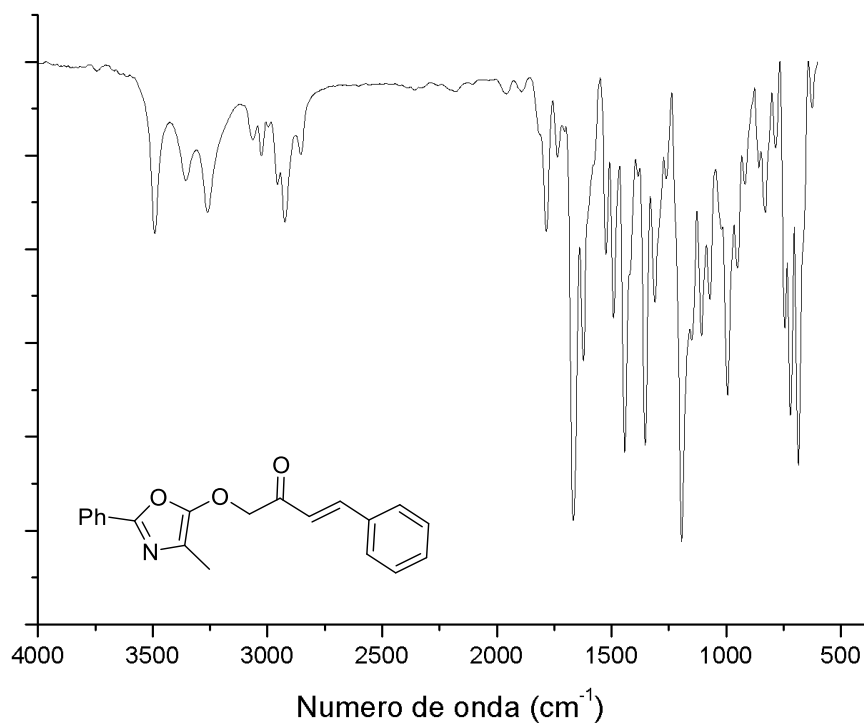


Figura 134. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3r**.

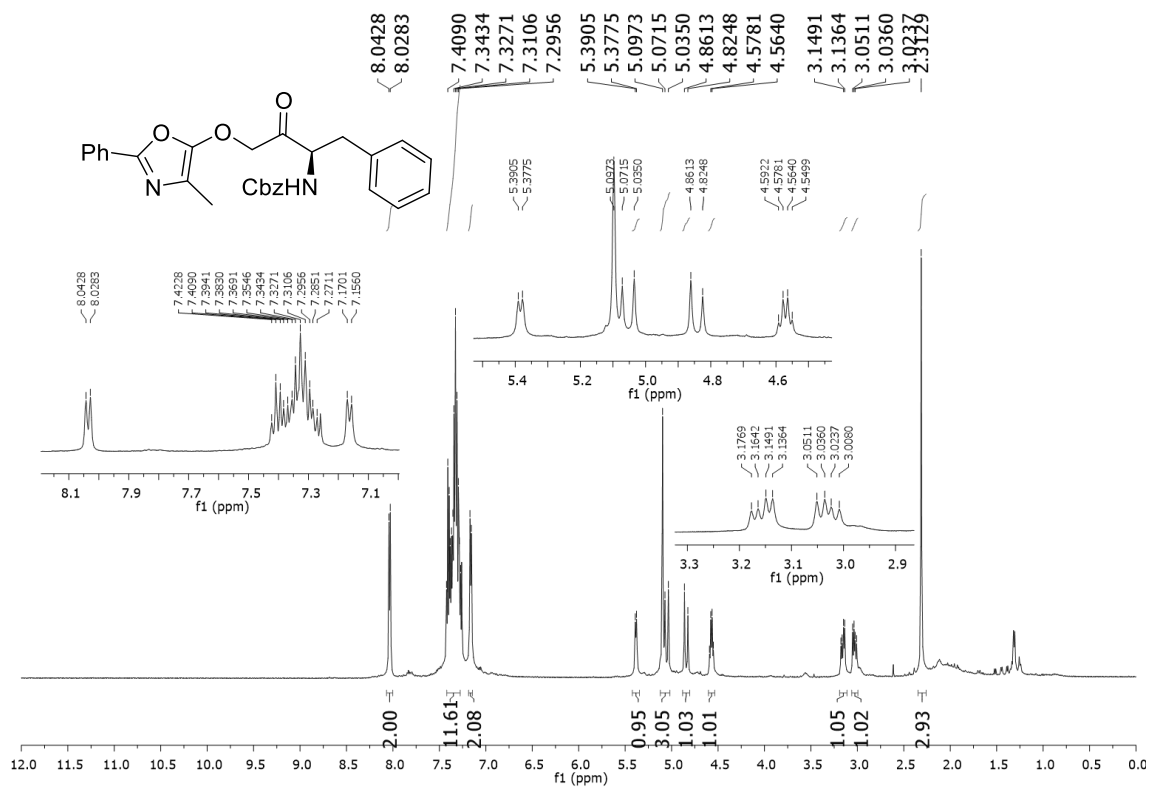


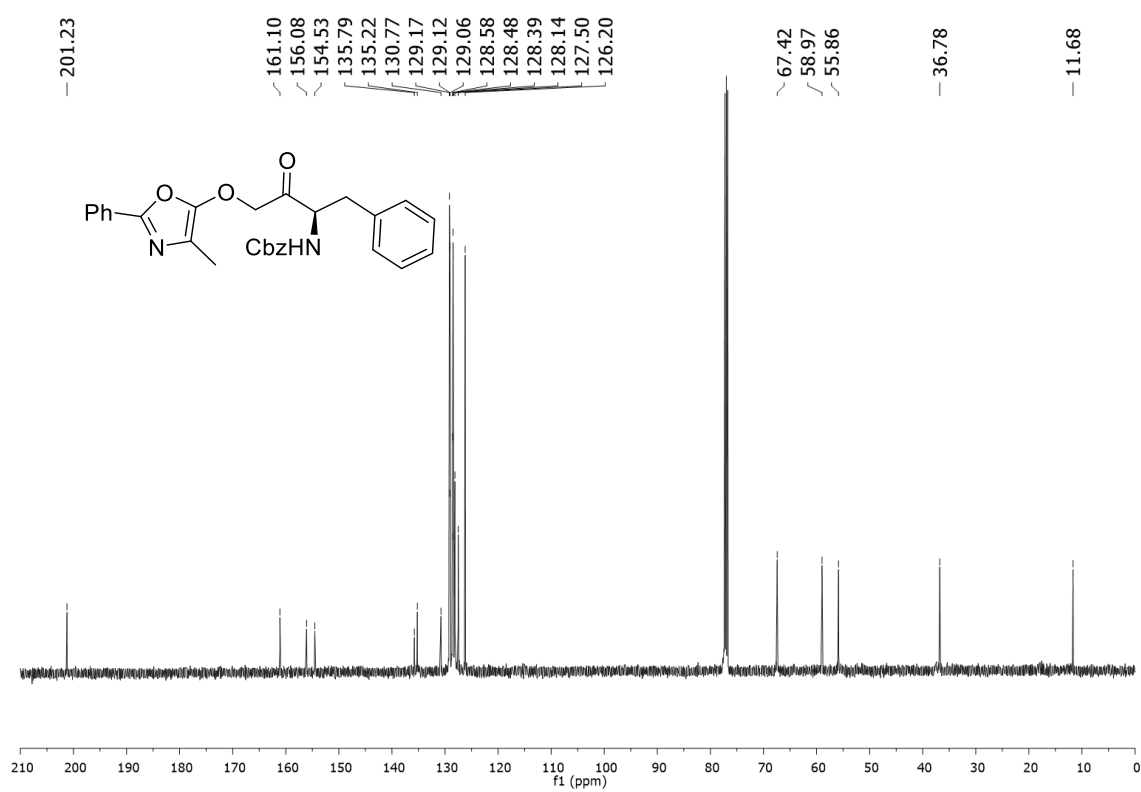
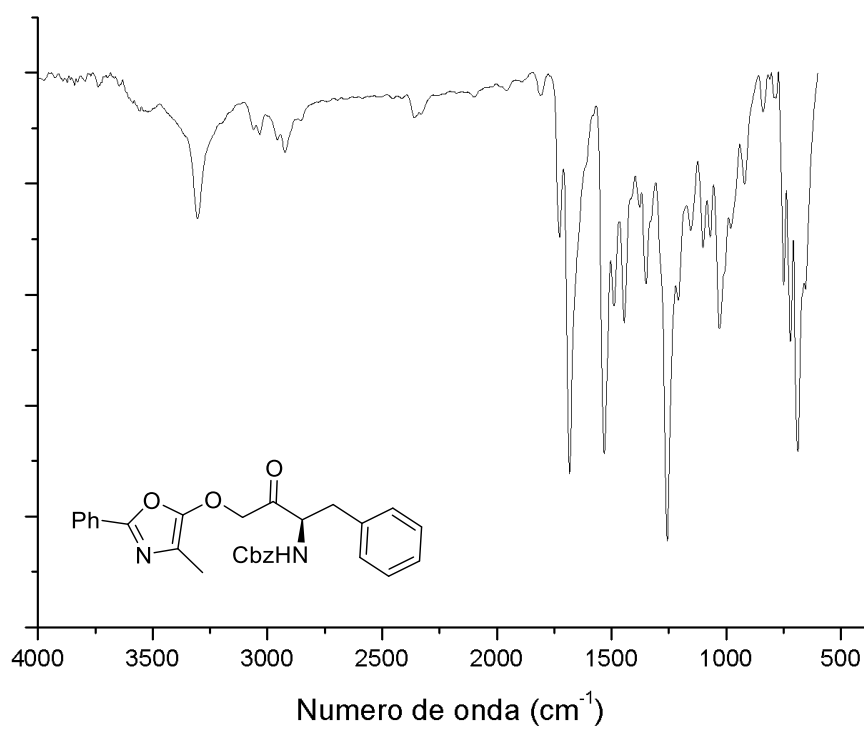
Figura 135. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3r**.**Figura 136.** Espectro no infravermelho do composto **3r**.

Figura 137. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3s**.

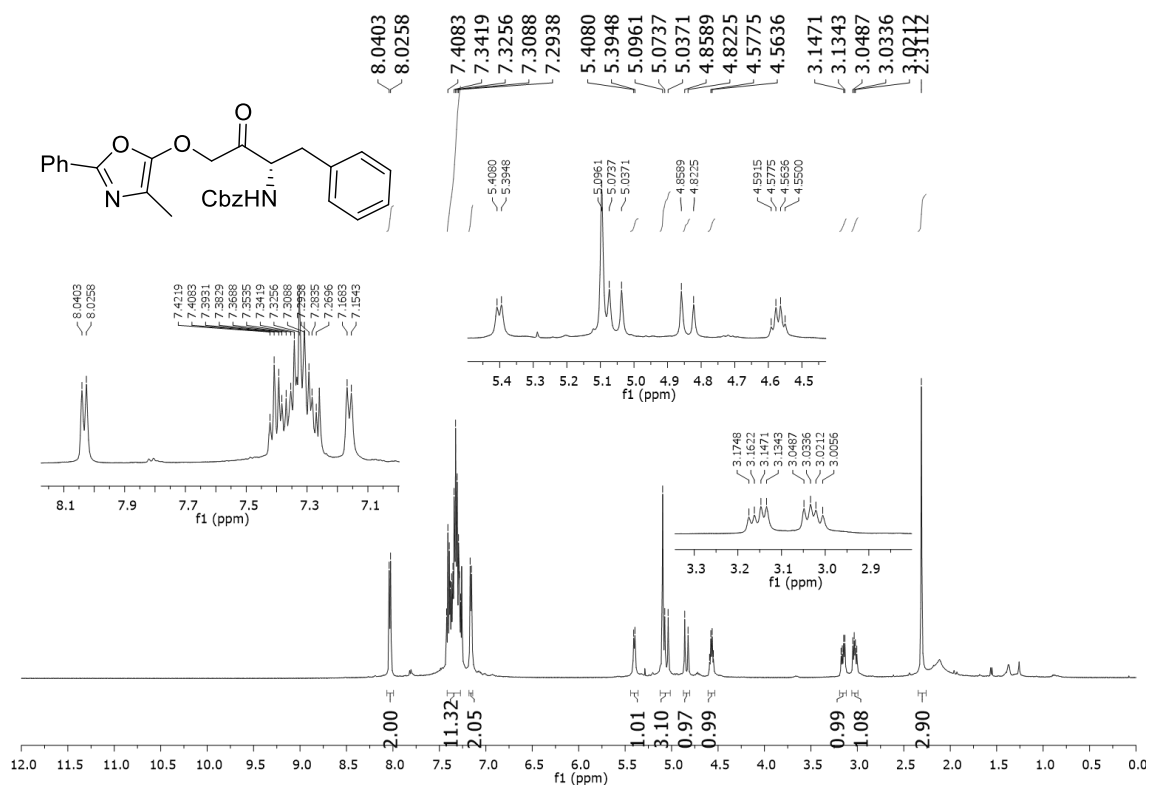


Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3s**.

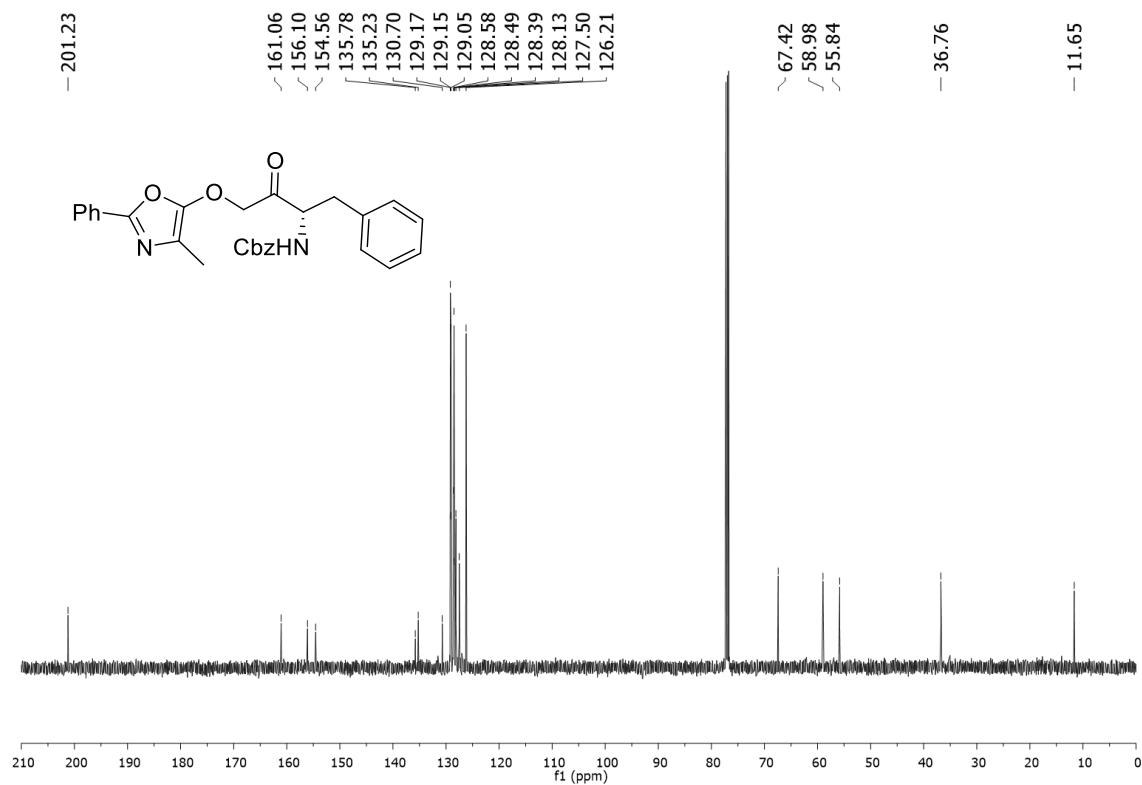


Figura 139. Espectro no infravermelho do composto **3s**.

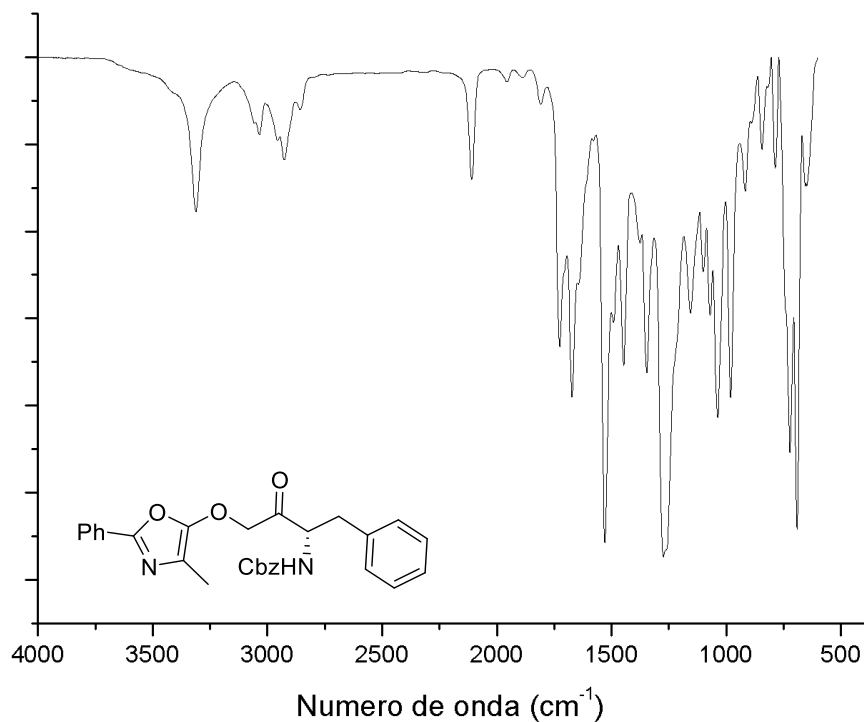


Figura 140. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3t**.

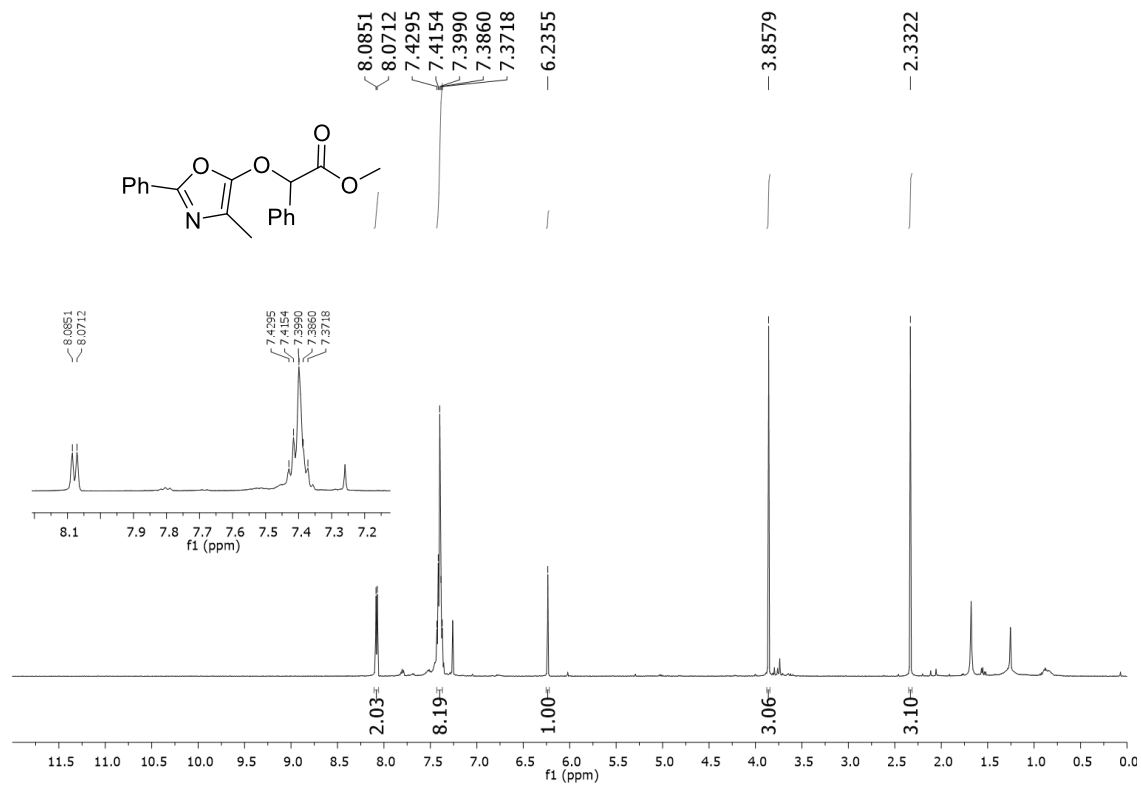
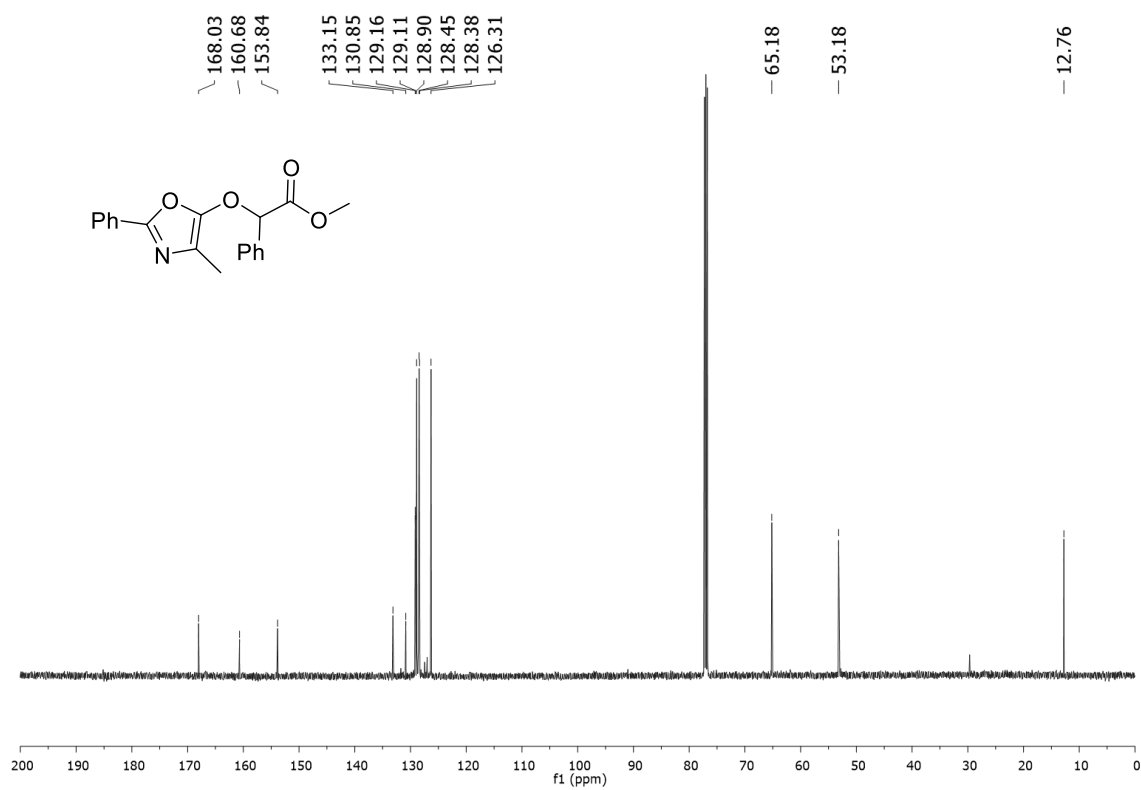


Figura 141. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **3t**.**Figura 142.** Espectro no infravermelho do composto **3t**.