UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudos sintéticos visando à preparação da caramboxina, um
 α -aminoácido com potencial atividade biológica**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais
e Sintéticos

Orientado(a): Leandro Alves Bozzini

Orientador(a): Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 12/07/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2015

RESUMO

BOZZINI, L. A. **Estudos sintéticos visando à preparação da caramboxina, um α -aminoácido com potencial atividade biológica.** 2015. 119p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015

Em 2005, Carolino e colaboradores isolaram uma fração neurotóxica de *Averrhoa carambola* (carambola) que foi capaz de apresentar sintomas em ratos e camundongos e foi chamada de AcTx. Acredita-se que o aminoácido denominado caramboxina esteja presente nesta fração e seja o metabólito secundário responsável por envenenamento pela ingestão da fruta em pacientes com insuficiência renal crônica. Apesar da estrutura da caramboxina ter sido elucidada por análises espectrométricas, a síntese deste composto visando caracterização estrutural e análise biológica ainda não havia sido realizada. Assim o objetivo deste trabalho foi investigar a síntese total da caramboxina visando sua caracterização estrutural e análise biológica dos compostos obtidos. Quatro rotas foram propostas, três das quais fizeram uso de reagentes organometálicos. Aquela que não fez uso de reagentes organometálicos foi a que se mostrou mais eficiente.

Palavras-chaves: Aminoácidos, Organometálicos, Carambola, Caramboxina

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A contínua busca por moléculas biologicamente ativas para as indústrias farmacêuticas, agroquímicas e de materiais consistem nas maiores áreas de pesquisa em que a química orgânica sintética desempenha um papel fundamental. Como a maioria das moléculas que apresentam atividade biológica são obtidas por via sintética, existe uma demanda constante para o desenvolvimento de novos métodos para seletiva formação de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Tais procedimentos devem ser idealmente brandos e altamente tolerantes para uma ampla variedade de grupos funcionais.

Além disso, a química dos produtos naturais também atrai muito interesse. As novas substâncias, mais ou menos complicados, mais ou menos úteis, são constantemente descobertas e investigadas. Hoje contamos com ferramentas sintéticas muito poderosas para a determinação da estrutura e arquitetura dessas novas molécula. Os químicos orgânicos dos anos de 1900 ficariam espantados se tivessem ouvido falar dos métodos existentes hoje. No entanto, não se pode dizer que o trabalho ficou mais fácil, os métodos permitem uma melhoria progressiva para resolver difíceis problemas mas a capacidade da natureza para construir substâncias complicadas não há limites (NICOLAOU et al., 2000; NICOLAOU et al., 2002)

Em 1849 Frankland, através da síntese do reagente dietilzinco (Et_2Zn), deu início aos estudos que culminaram com o desenvolvimento da química organometálica moderna. Entretanto, reagentes de organomagnésio (GRIGNARD, 1990) e organolítio (ZIEGLER, COLONIUS, 1930) foram os primeiros a dominar esse ramo da química orgânica.

O uso de espécies altamente reativas, como reagentes de organolítio, muitas vezes compromete a seletividade e tolerância a grupos funcionais sensíveis. Reagentes de organomagnésio apresentam uma menor reatividade frente à eletrófilos, quando comparadas com os respectivos reagentes de lítio, entretanto, apresentam ainda reatividade alta o suficiente para muitos eletrófilos com uma notável tolerância a grupos-funcionais a baixa temperatura (KNOCHEL, KRASOVSKIY, SAPOUNTZIS, 2005).

No decorrer da investigação de uma substância complicada, o pesquisador mais cedo ou mais tarde terá que sintetizá-la. Ele pode ter vários motivos. Possivelmente ele quer verificar a exatidão da estrutura que ele tem encontrado.

Talvez ele quer melhorar o conhecimento de reações químicas e as propriedades da molécula. Se a substância tiver uma importância prática, pode-se esperar que a preparação do composto sintético será menos dispendiosa ou mais facilmente acessível do que o produto natural. Também pode ser desejável modificar alguns detalhes da estrutura molecular. A síntese de uma molécula complexa é, no entanto, uma muito tarefa difícil, cada grupo, cada átomo deve ser colocado na posição correta (NICOLAOU et al., 2000; NICOLAOU et al., 2002).

1.1. Aminoácidos

Um α -aminoácido essencial é uma molécula orgânica que contém, com a exceção da glicina, um carbono ligado a 4 diferentes grupos: um grupo carboxila, um grupo amino, um grupo R que varia em estrutura, tamanho, carga elétrica que influenciam a solubilidade dos aminoácidos em água e, geralmente, um átomo de hidrogênio. A forma mais importante dos aminoácidos são os α -aminoácidos, usados na síntese de proteínas. Por causa do arranjo tetraédrico dos orbitais de ligação em volta do carbono alfa, os 4 grupos podem ocupar dois arranjos espaciais únicos e, portanto, todos os aminoácidos possuem dois possíveis estereoisômeros (NELSON, COX, 2006).

Existem mais de 500 aminoácidos conhecidos (WAGNER, MUSSO, 1983) e estes possuem uma grande variedade de aplicações na indústria. Uma de suas aplicações é como aditivos para alimentação animal, isto é necessário, uma vez que muitos dos componentes em massa destes alimentos, como a soja, frequentemente possuem níveis baixos de alguns dos aminoácidos essenciais tais como a lisina, metionina, treonina e o triptofano (LEUCHTENBERGER, HUTHMACHER, DRAUZ, 2005). A indústria alimentícia é também uma grande consumidora de aminoácidos, em particular do ácido glutâmico, que é utilizado como um intensificador de sabor (GARATTINI, 2000), e do aspartame, como um adoçante artificial de baixas calorias (STEGINK, 1987).

Alguns aminoácidos possuem ação farmacológica (Figura 1) como o caso do 5-hidroxitriptofano (5-HTP) (**1**), um medicamento experimental para o tratamento da depressão (TURNER, LOFTIS, BLACKWELL, 2006) e a L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) (**2**) empregada no tratamento da doença de Parkinson (KOSTRZEWA et al., 2005). A estrutura **3** denominada caramboxina foi isolada da fruta carambola e pode estar associada ao aparecimento de sintomas neurológicos em pacientes com

insuficiência renal crônica (MOYSES-NETO et al., 2008, MOYSES-NETO et al., 1998, MOYSES-NETO et al., 2003).

Figura 1. Estrutura do 5-HTP (1), da L-DOPA (2) e da caramboxina (3).

1.1.1. Caramboxina

A fruta carambola (*Averrhoa carambola*) pertence à família *Oxalidaceae*. Acredita-se que tenha se originado no Ceilão e nas ilhas Molucas e vem sendo cultivada no sudeste da Ásia e Malásia por vários séculos. É bem comum em vários países tropicais como o Brasil, onde é servida como bebida fresca, *in natura*, ou como suco industrializado. São cultivadas ainda no sul da China, em Taiwan e na Índia, sendo uma fruta bastante popular nas Filipinas e em Queensland, na Austrália. Fatias cortadas transversalmente possuem a forma de estrela, sendo esta conhecida na língua inglesa como “star fruit” (MOYSES-NETO et al., 2008).

Apesar de recentes artigos sobre a toxicidade da carambola em pacientes urêmicos, o primeiro relato de toxicidade da carambola foi descrito por Muir e Lam em 1980. Eles analisaram os efeitos tóxicos do extrato de carambola administrado via intraperitonal em camundongos que produzia convulsões e morte. Mais tarde, em 1993, Martin e colaboradores relataram soluços intratáveis em pacientes urêmicos associados ao consumo de “star fruit”.

No entanto, o primeiro relato de toxicidade por consumo de carambola em humanos que sofriam de problemas renais foi feito por Moyses-Neto e colaboradores em 1998 no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – SP. Os sintomas observados incluem soluços, vômitos, parestias e parestesias de membros superiores e inferiores com perda de força muscular, vários distúrbios de consciência de graus variáveis, como agitação psicomotora, confusão mental, convulsões, até a morte de um paciente (MOYSES-NETO et al., 1998).

Embora a natureza química das neurotoxinas da carambola permaneça obscura, em 2002 o ácido oxálico, uma substância normalmente encontrada em diversos vegetais como o espinafre, foi indicado como um dos possíveis

responsáveis pela toxicidade da fruta. Sucintamente, os sintomas do envenenamento em humanos seriam resultado do seqüestro de níveis de cálcio pelo ácido oxálico e formação de um cristal insolúvel de oxalato de cálcio. A diminuição dos níveis séricos de cálcio leva a problemas na contração muscular e coagulação sanguínea. Os cristais insolúveis se acumulam nos rins, provocando obstrução dos túbulos renais. A questão é que alimentos que apresentam níveis de ácido oxálico similares ou superiores ao da carambola não induzem este tipo de intoxicação em pacientes urêmicos (MOYSES-NETO et al., 2008).

Em 2003, um levantamento no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – SP mostrou que 32 pacientes que sofriam de problemas renais e ingeriram suco de carambola ou a fruta no período de Agosto de 1996 e Junho de 2001 apresentaram soluços intratáveis, enquanto alguns apresentaram distúrbios mentais e vômitos. Além disso, 2 pacientes faleceram. Quando o paciente era submetido à hemodiálise logo após o aparecimento dos sintomas eles eram curados sem seqüelas posteriores (MOYSES-NETO et al., 2003).

Em 2005, Carolino e colaboradores isolaram uma fração neurotóxica da *Averrhoa carambola* (carambola). Essa fração foi capaz de causar convulsões em ratos e camundongos e foi denominada de AcTx. Acredita-se que o aminoácido **3**, denominado caramboxina, presente nesta fração, seja um dos metabólitos secundários responsáveis pela intoxicações por ingestão da fruta em pacientes com insuficiência renal crônica. Estudos farmacológicos revelaram que esta substância interfere nos sistemas GABAérgicos e glutamatérgicos (Figura 2), o que pode explicar a indução de convulsões em ratos e camundongos, já que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório e o ácido gama amino butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no córtex dos mamíferos. A toxina provavelmente inibe a ligação de GABA aos receptores nas sinapses neuronais atuando como antagonista do GABA ou agonista do glutamato, o que resulta em estimulação intensa, manifestada na forma de convulsões (Figura 62) (CAROLINO et al., 2005).

Figura 2. Estrutura da caramboxina (3), glutamato (4) e GABA (5)

Embora sua estrutura ainda não tenha sido elucidada através de sua síntese, esta nova molécula foi caracterizada por análises espectrométricas. Através de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), detectou-se o pico com m/z 256,0823, que permitiu a obtenção de sua fórmula como sendo $[C_{11}H_{13}NO_6 + H]^+$ (GARCIA-CAIRASCO et al., 2013).

Recentemente, em 2012, o grupo do Professor Doutor Luiz Fernando Silva Jr do Instituto de Química da USP-SP, na tentativa de sintetizar a caramboxina sintetizou o análogo **13** de **3** que não apresentou atividade biológica (QUINTILIANO, SILVA, 2012). A etapa chave da síntese é a reação entre o dieno **6** e o éster clorotetróico **7**, produzindo o anel benzênico tetra-substituído (Esquema 1). Embora várias tentativas tenham sido realizadas com o objetivo de hidrolisar o anel lactâmico de **13**, a caramboxina não pode ser obtida a partir deste intermediário.

Esquema 1. Tentativa de síntese da caramboxina (**3**).

1.1.2. Síntese de aminoácidos

Normalmente, os α -aminoácidos são preparados através de variações assimétricas de reações conhecidas na literatura. Algumas das mais importantes são a reação de Strecker, reação de Ugi, reações utilizando malonato de dietila, reações de acoplamento, reações utilizando reagentes organometálicos e reações de abertura de aziridinas.

A conhecida reação de Strecker foi documentada pela primeira vez pelo químico alemão Adolph Strecker (1822 - 1871) em 1850 (WANG, LIU, FENG, 2011). Por meio de uma simples mistura de um aldeído ou cetona, amônia e cianeto de potássio por um determinado tempo, a α -aminonitrilas é formada com um rendimento elevado. A hidrólise subsequente da α -aminonitrilas proporciona a formação do respectivo aminoácido (Esquema 2).

Esquema 2. Esquema geral para reação de Strecker.

Devido à grande demanda por α -aminoácidos opticamente ativos, novas estratégias para preparação destes aminoácidos vem sendo desenvolvidas. Uma maneira de se obter esses tipos de compostos tem sido as reações de Strecker assimétricas (WANG, LIU, FENG, 2011). Em geral, duas estratégias têm sido utilizadas para alcançar sucesso em reações de Strecker assimétricas, a saber: o uso de aminas como auxiliares quirais e o uso de catalisadores quirais.

Chakraborty et al. (1995) relataram a reação de Strecker usando (*R*)-2-amino-2-feniletanol (**15**) opticamente puro como indutor quiral. Eles obtiveram bons rendimentos e diastereosseletividades (geralmente em torno de 90% de rendimento) na preparação de α -aminonitrilas para vários aldeídos aromáticos e alifáticos (Esquema 3).

Esquema 3. Síntese de Strecker diastereosseletiva com (*R*)-2-amino-2-feniletanol como auxiliar quiral e diversos aldeídos.

Posteriormente, com a retirada do auxiliar quiral, o qual foi possível apenas nas α -aminonitrilas **17a** e **17b**, e oxidação os respectivos aminoácidos foram sintetizados (Esquema 4).

Esquema 4. Remoção do auxiliar quiral e oxidação de α -aminonitrilas.

Em 2008, Wang et al. sintetizaram o aminoácido β,β -difluorado **28** a partir do bromodifluoroacetato de etila (**26**) disponível comercialmente utilizando acoplamento cruzado e reações de Strecker com o fenilglicerol opticamente puro como auxiliar quiral (WANG, ZHANG, LIU, 2008). A reação de acoplamento de iodetos de arila com bromodifluoroacetato de etila levou aos correspondentes produtos de acoplamento, que foram transformadas para 2-difluorometil-1,3-oxazolidinas **29** em dois passos. A reação de Strecker com **29** levou à formação de α -aminonitrilas **30** e **31** com bons rendimentos e diastereosseletividades (Esquema 5).

Esquema 5. Preparação enantiosseletiva de β,β -difluoroaminonitrilas utilizando reação de Strecker.

Após a remoção do auxiliar quiral e da hidrólise do grupo nitrilo, β,β -difluoro-aminoácidos foram obtidos com 73% de excesso enantiomérico e 70% de rendimento em média (Esquema 6).

Esquema 6. Síntese de β,β -difluoro-aminoácidos.

Em 2009, Zuend et al. utilizaram a tiuréia de estrutura **37** como catalisador quiral e cianeto de potássio combinado com ácido acético como fonte de cianeto na presença de água (Esquema 7). Esta metodologia exibiu um grande potencial para a síntese enantiomérica de muitos aminoácidos em larga escala. Este procedimento é particularmente atraente porque faz uso de baixa quantidade do catalisador, as condições de reação são suaves, e tempos de reação relativamente curtos.

Esquema 7. Reação de Strecker utilizando tiuréia como catalisador quiral.

Já a reação de Ugi (UGI, WERNER, DOMLING, 2003) é uma reação do tipo multi-componente, que envolve uma cetona ou aldeído, uma amina, um isocianeto e um ácido carboxílico para formar um bis-amida que ao ser hidrolisada proporciona a formação do respectivo aminoácido (Esquema 8).

Esquema 8. Esquema geral para reação de Ugi.

A reação de Ugi foi utilizada recentemente na síntese de aminoácidos análogos do ácido 2-amino-6-boronoexanóico (ABH) **37**, um inibidor da arginase (GOLEBIEWSKI, 2013). A reação foi realizada na terceira etapa do processo levando à preparação do intermediário **41** em 83% de rendimento (Esquema 9).

Esquema 9. Síntese de análogos do ABH utilizando reação de Ugi.

Aminoácidos podem ser preparados também a partir do acetamidomalonato de dietila $\text{CHNHAc}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (DEAM) (**43**) usado como um interessante substrato para inserir a unidade de α -aminoácido em alguns tipos de compostos. Após hidrólise o correspondente intermediário leva facilmente aos derivados de interesse. Por exemplo, Krogsgaard-Larsen et al. sintetizaram alguns derivados do ácido ibotênico (**44**) utilizando **43** e compostos bromados (Esquema 10) (KROGSGAARD-LARSEN, NIELSEN, CURTIST, 1984).

Esquema 10. Síntese de análogos do ácido Ibotênico.

Mais recentemente, Young e colaboradores (2008) utilizaram o mesmo substrato **43** e compostos bromados na posição benzílica na síntese de α -aminoácidos. Ao invés de utilizar aquecimento convencional de bancada, eles utilizaram um reator de micro-ondas e obtiveram ótimos rendimentos na preparação de α -aminoácidos (Esquema 11).

Esquema 11. Síntese de α -aminoácidos utilizando microondas.

O alceno **62**, um derivado vinilglicinol protegido com grupos TBS e Cbz preparado a partir da metionina, sofre eficientes reações de acoplamento de Heck com rendimentos elevados (SUHARTONO et al. 2008). Os produtos resultantes podem ser convertidos em α -aminoácidos enantiomericamente puros com cadeias laterais aromáticas e heteroaromáticas (Esquema 12) (SUHARTONO et al. 2008).

Esquema 12. Síntese de α -aminoácidos a partir de reação de Heck.

O composto **64a**, um aminoácido fluorescente protegido com Fmoc é um pireno de interesse especial. Ele pode ser usado na preparação do tripeptídeo **65** (Figura 3), um composto que liga-se ao TAR, um elemento de regulação da eficiência de transcrição do RNA em HIV. Este tripeptídeo mostra também pronunciada atividade antibacteriana contra *B. subtilis* (SUHARTONO et al. 2008).

Figura 3. Estrutura do tripeptídeo preparado a partir de **64a**

Aminoácidos podem ser preparados também a partir de reação de troca halogênio/metal. Calí e Begtrup (2002) sintetizaram uma série de aminoácidos não naturais a partir de reações de troca halogênio-metal utilizando o reagente de Grignard *i*-PrMgCl e *N*-Boc-iminomalonato (**67**) como eletrófilo (Esquema 13).

Esquema 13. Síntese de α-aminoácidos a partir de reações troca halogênio/metal.

Outra alternativa para síntese de aminoácidos são as reações de abertura de aziridina utilizando diferentes nucleófilos (MC COUL, DAVIS, 2000).

As aziridinas são heterocíclios de três membros que possuem um grupo amina e dois grupos metilenos. Representam um dos mais valiosos sistemas de anel de três membros na química sintética moderna, devido à sua versatilidade amplamente reconhecida como um bloco de construção importante para elaborações de ligações químicas e transformações de grupos funcionais (MAJUMDAR, CHATTOPADHYAY, 2011). Sua utilidade sintética tem sido amplamente demonstrada na literatura, sendo grande o número de metodologias de preparação destes compostos, especialmente em sua forma opticamente ativa (Hu, 2004).

Além de serem conhecidos intermediários sintéticos, as aziridinas podem ser encontradas também no esqueleto de produtos naturais (MAJUMDAR, CHATTOPADHYAY, 2011). Dentre estes, as mitomicinas merecem destaque pois consistem em uma das classes mais importantes de produtos naturais que apresentam o anel aziridínico. São compostos com potentes atividades antibacteriana e anticâncer (WAKAKI et al., 1958; HATA et al., 1956; OSBORN,

SWEENEY, 1997). As mitomicinas naturais mais abundantes estão representadas na Figura 4.

Figura 4. Mitomicinas mais abundantes na natureza.

Como exemplo em que a aziridina foi empregada como bloco de construção destaca-se a síntese da (*S*)-diidropiridina **75** (Esquema 14) (PATTERDEN et al., 2006). A primeira etapa da estratégia sintética consiste na abertura de aziridina protegida com o grupo tosila na porção *N* terminal, com reagente de Grignard na presença de quantidades catalíticas de CuBr, seguida de uma etapa de anelação [3 + 3].

Esquema 14. Síntese da (*S*)- diidropiridina.

O ataque nucleofílico em uma aziridina pode ocorrer tanto em C-2 quanto em C-3 proporcionando a formação do derivado α -aminoácido ou β -aminoácido respectivamente (Esquema 15).

Esquema 15. Esquema geral de reações de abertura de aziridinas com diferentes nucleófilos.

O uso de compostos organometálicos em reações de abertura de aziridina-2-carboxilatos quirais aparece como uma excelente via para a síntese de α-aminoácidos, mas a reação competitiva no éster é problemática (BALDWIN et al., 1993). A hidrólise do éster num ácido, em seguida, tratamento com cupratos de ordem superior superou este problema de regioseletividade em aziridinas não substituída (Esquema 16) (CHURCH, YOUNG, 1995). A introdução de um substituinte metil em C-3 faz com que a reação seja relativamente seletiva em C-2 (BURGAUD, 1996).

Esquema 16. Síntese de α-aminoácidos a partir de reações de abertura de aziridinas e reagentes organometálicos.

Considerando os reagentes organometálicos, os reagentes organocobre estão entre os mais importantes nucleófilos em reações de abertura de aziridinas (HASSNER, KASCHERES, 1970; EIS, GANEM, 1985; BALDWIN et al., 1989). Além da possibilidade de serem utilizados de forma estequiométrica, protocolos que utilizam reagentes organolítio e magnésio na presença de quantidades catalíticas de

sais de cobre são também muito utilizados (Hu, 2004; NENAJDENKO, KARPOV, BALENKOVA, 2001; MULLET, NURY, 2001).

1.2. Organometálicos

Dentre as metodologias de abertura de aziridinas se destacam as reações com reagentes organometálicos, os quais se caracterizam por espécies orgânicas que contêm em sua estrutura um íon de caráter metálico (normalmente Li, Mg, Zn, Cu e Sn) ligado diretamente a um átomo de carbono sendo principalmente utilizados na formação de ligações carbono-carbono (KNOCHEL, KRASOVNDKIY, SAPOUNTZIS, 2005). Como o comportamento químico destes reagentes é dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado, é possível controlar a reatividade destas espécies através da variação dos substituintes ligados ao metal e variação do metal (SMITH, 1994). A natureza do metal ou da porção metálica é extremamente importante para transformar a reatividade (BOUDIER et al., 2000; KNOCHEL et al., 2003).

As estratégias mais utilizadas de preparação de reagentes organometálicos envolvem reações de transmetalização e troca halogênio/metál, cuja execução permite preparar os reagentes organometálicos mais apropriados para realizar determinado tipo de reação (JENKINS, 1991). Outra forma de preparar tais reagentes é através da metalização direta de substratos usando bases organometálicas (SNIECKUS, 1990). Bases de lítio, como alquil lítio (RLi) e amidas de lítio (R_2NLi) são tradicionalmente usadas para realizar desprotonação em anéis aromáticos e heteroaromáticos (MULVEY et al., 2007; L'HELGOUAL'CH et al., 2008; TURK et al., 2001; CHEVALLIER, MONGIN, 2008).

Um exemplo disto é a síntese do efavirenz (Esquema 17) (THOMPSON et al., 1998) um potente antiviral que, em combinação com outro antiviral, o indinavir, apresenta excelentes resultados no tratamento da AIDS (HAAS et al., 2001).

Esquema 17. Síntese do efavirenz.

No entanto, os intermediários de organolítio apresentam alguns inconvenientes, como baixa tolerância a grupos funcionais sensíveis e a necessidade de baixas temperaturas para que a reação seja seletiva, o que dificulta a reprodução das reações em escala industrial. Além disso, a baixa estabilidade das amidas de lítio em soluções de THF em temperatura ambiente requer geração *in situ* desses reagentes (SNIECKUS, 1990). Para contornar tais inconveniências, o uso de amidetos de magnésio é uma boa opção (HENDERSON, KERR, 2001; EATON et al., 1987; EATON et al 1987; EATON, MARTIN, 2009), pois o maior caráter covalente da ligação nitrogênio-magnésio faz com que os reagentes de Grignard produzidos sejam mais estáveis (KNOCHHEL, 2009).

Além de compostos de organolítio, reagentes de Grignard do tipo RMgX estão entre os mais amplamente utilizados em síntese orgânica (COATES, WADE, 1967; OMAE, 1990; BLASBERG et al., 2012). Em 2006, foi reportado que *i*-PrMgCl.LiCl, também conhecido com turbo-Grignard, é um poderoso reagente para realização de reações de troca Br/Mg em vários brometos aromáticos (KRASOVSKIY, STRAUB, KNOCHHEL, 2006).

Por outro lado, o *i*-PrMgCl.LiCl foi utilizado na preparação de novas bases de magnésio complexadas com cloreto de lítio ($R_2NMgCl \cdot LiCl$) (CLOSOSKI et al., 2008). Essas bases apresentaram maior solubilidade, basicidade cinética, excelente estabilidade térmica e capacidade de metalação que as correspondentes de magnésio, permitindo um rápido acesso a compostos aromáticos e heteroaromáticos funcionalizados contendo grupos funcionais sensíveis como éster, nitrila e cetona à temperaturas de -25 °C a 25 °C (CLOSOSKI, ROHBOGNER, KNOCHHEL, 2007; CLOSOSKI, ROHBOGNER, KNOCHHEL, 2008; ROHBOGNER, CLOSOSKI, KNOCHHEL, 2008; ROHBOGNER et al., 2009; ROHBOGNER et al., 2009).

Em geral, a base $TMP_2Mg \cdot 2LiCl$ ($TMP = 2,2,6,6$ -tetrametilpiperidina) mostrou ser a mais poderosa e seletiva. Temos um exemplo de sua aplicação na preparação do ácido 6-hexilsalicílico (**88**) (Esquema 18) (CLOSOSKI, ROHBOGNER, KNOCHHEL, 2007) um produto natural que compõem o óleo de *Pelargonium sidoides* DC (Geranaceae) (KAYSER et al., 1998), extraído de sua raiz.

Esquema 18. Preparação do ácido 6-hexil-salicílico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E **CONCLUSÕES**

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Embora a molécula alvo não tenha sido sintetizada até a finalização desta dissertação, é possível concluir que o projeto apresentou resultados interessantes, pois diferentes estratégias sintéticas puderam ter seu potencial avaliado para síntese da caramboxina. O estudo foi iniciado com uma proposta de obtenção do aminoácido a partir da abertura de aziridinas. Embora as originalmente propostas não tenham sido obtidas, um análogo racêmico foi sintetizado, caracterizado e submetido a vários testes de abertura utilizando reagentes organometálicos.

Algumas das estratégias investigadas, como por exemplo as reações de metalação de dioxinonas e oxazolininas, trouxeram informações importantes para estudos metodológicos, e contribuíram com trabalhos desenvolvidos ou em desenvolvimento no laboratório. Por exemplo, os estudos de oxazolininas com bases mistas de magnésio e lítio era inédito na literatura, e as informações obtidas a partir deste projeto possibilitaram que um trabalho sobre a funcionalização de halofeniloxazolininas pudesse ser desenvolvido e publicado (BATISTA, et al., 2015). Além disso, os resultados sobre a funcionalização de dioxinonas foram adicionados a um estudo metodológico cujo manuscrito se encontra em fase de preparação.

Com relação à síntese da caramboxina, a estratégia que apresentou os melhores resultados foi a que partiu do orcinol. A rota permitiu que vários intermediários pudessem ser sintetizados e caracterizados. Permitiu também, inclusive, a identificação da caramboxina por massas de alta resolução, contudo a quantidade obtida não foi suficiente para completa caracterização do composto. Neste sentido, o trabalho será continuado pelo grupo de pesquisa, que pretende chegar na etapa final com quantidades suficientes para que a reação de hidrólise possa ser melhor estudada e o produto final obtido em quantidades adequadas para caracterização e avaliação farmacológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRWES, P. C.; BECK, T.; FRASER, B. H.; JUNK, P. C.; MASSI, M.; MOUBARAKI, B.; MURRAY, K. S.; SILBERSTEIN, M. Functionalised β -diketonate polynuclear lanthanoid hydroxo clusters: synthesis, characterisation, and magnetic properties. **Polyhedron**, v. 28, p. 2123-2130, 2009.

ARMEGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L.; **Purification of Laboratory Chemicals**. 5th ed. Boodmin: MPG Books, 2003.

BALDWIN, J. E.; ADLINGTON, R. M.; O' NEIL, I. A.; SCHOFIELD, C.; SPIVEY, A. C.; SWEENEY, J. B. The ring opening of aziridine-2-carboxylate esters with organometallic reagents. **Journal of Chemical Society, Chemical Communications**, p. 1852-1854, 1989.

BALDWIN, J. E.; SPIVEY, A. C.; SCHOFIELD, C. J.; SWEENEY, J. B. Amino acid synthesis via ring opening of N sulphonyl aziridine-z carboxylate esters with organometallic reagents. **Tetrahedron**, v. 49, n. 28, p. 6309-6330, 1993.

BARBOSA, J. C. S.; SERRA, A. A. Ultra som (I): influência do ultra som na química. **Química Nova**, v. 15, p. 302-316, 1992.

BATISTA, J. H. C.; SANTOS, F. M.; BOZZINI, L. A.; VESSECHHI, R.; OLIVEIRA, A. R. M.; CLOSOSKI, G. C. Directed functionalization of halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl-LiCl. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 967-977, 2015.

BLASBERG, F.; BOLTE, M.; WAGNER, M.; LERNER, H. M. An approach to pin down the solid-state structure of the "turbo grignard". **Organometallics**, v. 31, p. 1001-1005, 2012.

BOUDIER, A.; BROMM, L. O.; LOTZ, M.; KNOCHEL, P. New applications of polyfunctional organometallic compounds in organic synthesis. **Angewante Chemie International Edition**, v. 39, n. 24, p. 4414-4435, 2000.

BURGAUD, B. G. M.; HORWELL, D. C.; PADOVA, A.; PRITCHARD, M. C. Regioselective nucleophilic ring opening reactions of 2,2-disubstituted Aziridines - the asymmetric synthesis of α,α -disubstituted amino acids. **Tetrahedron**, v. 52, n. 40, p. 13035-13050, 1996.

CALÍ, P.; BEGTRUP, M. Synthesis of arylglycines by reaction of diethyl N-boc-iminomalonate with organomagnesium reagents. **Synthesis**, n. 1, p. 63-66, 2001.

CAROLINO, R. O.; BELEBONI, R. O.; PIZZO, A. B.; VECCHIO, F. D.; GARCIA-CAIRASCO, N.; MOYSES-NETO, N.; SANTOS, W. F.; COUTINHO-NETTO, J. Convulsant activity and neurochemical alterations induced by a fraction obtained from fruit *Averrhoa carambola*. **Neurochemistry International**, v. 46, p. 523-531, 2005.

CHAKRABORTY, T. K.; HUSSAIN, K., A.; REDDY, G. V. α -Phenylglycerol as chiral auxiliary in diastereoselective strecker synthesis of α -amino acids. **Tetrahedron**, v. 51, n. 33, p. 9179-9190, 1995.

CHEVALLIER, F.; MONGIN, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates. **Chemical Society Reviews**, v. 37, p. 595-609, 2008.

CHURCH, N. J.; YOUNG, D. W. Synthesis of α -amino acids by ring opening of aziridine-2-carboxylates with carbon nucleophiles. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 1, p. 151-154, 1995.

CLINET, J. C.; DUNACH, E.; VOLHARDT, K. P. C. Practical, cobalt-mediated, diastereoselective synthesis of the 11-(trimethylsilyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),8(14),9(11)-pentaene nucleus: a novel steroid intermediate first observation of hindered rotation in a vinyltrimethylsilane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, p. 6710-6712, 1983.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using (TMP)₂Mg·2LiCl. **Angewante Chemie International Edition**, v. 46, p. 7681 –7684, 2007.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. KRASOVSKIY, A., KRASOVISKAYA, V. **Preparation and use of magnesium amides**. Patent WO2008087057 (A1), 2008.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. A general method for meta and para functionalization of arenes using (TMP)₂Mg·2 LiCl. **Angewante Chemie International Edition**, v. 47, n. 8, p. 1503-1507, 2008.

COATES, G. C.; WADE, K. **Organometallic Compounds**. London, Methuen, v. 1, 1967.

EATON, P. E.; CUNKLE, G. T.; MARCHIORO, G.; MARTIN, R. M. Reverse transmetalation: a strategy for obtaining certain otherwise difficultly accessible organometallics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, p. 948-949, 1987.

EATON, P. E.; DANIELS, R. G.; CASUCCI, D.; CUNKLE, G. T.; ENGEL, P. Amide activation for cyclopropane ortho-lithiation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 52, p. 2100-2102, 1987.

EATON, P. E.; MARTIN, R. M. Transmetalation and reverse transmetalation on ortho-activated aromatic compounds: a direct route to o,o-disubstituted benzenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 53, p. 2728-2732, 1988.

EIS, M. J.; GANEM, B. BF₃-etherate promoted alkylation of aziridines with organocopper reagents: a new synthesis of amines. **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 9, p. 1153 -1156, 1985.

EVANS, D. A.; FAUL, M. M.; BILODEAU, M. T.; ANDERSON, B. A.; BARNERS, D. M. Bis(oxazoline)-copper complexes as chiral catalysts for the anantioselective aziridination of olefins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, p. 5328-5329, 1993.

EVANS, D. A.; FAUL, M. M.; BILODEAU, M. T. Development of the copper-catalyzed olefin aziridination reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, p. 2742-2753, 1994.

FRANKLAND, E. Ueber die isolirung der organischen radicale. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 71, p. 171-213, 1849.

FERREIRA, P. M. T.; MAIA, H. L. S.; MONTEIRO, L. S.; SACRAMENTO, J. High yielding synthesis of dehydroamino acid and dehydropeptide derivatives. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 3697-3703, 1999.

GARATTINI, S. Glutamic acid, twenty years later. **Journal of Nutrition**, v. 130, p. 901-909, 2000.

GARCIA-CAIRASCO, N.; MOYSES-NETO, M.; VECCHIO, F.; OLIVEIRA, J. A. C.; SANTOS, F. L.; CASTRO, O. W.; ARISI, G. M.; DANTAS, M.; CAROLINO, R. O. G.; COUTINHO-NETTO, J.; DAGOSTIN, A. L. A.; RODRIGUES, M. C. A.; LEÃO, R. M.; QUINTILINO, S. A. P.; SILVA, L. F.; GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Elucidating the neurotoxicity of the star fruit. **Angewante Chemie International Edition**, v. 52, p. 1-5, 2013.

GOLEBIEWSKI, A.; WHITEHOUSE, D.; BECKETT, R. P.; ZANDT, M. V.; JI, M. K. ; RYDER, T. R.; JAGDMANN, E.; ANDREOLI, M.; LEE, Y.; SHEELER, R.; CONWAY, B.; OLCZAK, J.; MAZUR, M.; CZESTKOWSKI, W.; PIOTROWSKA, W.; COUSIDO-SIAH, A.; RUIZ, F. X.; MITSCHLER, A.; PODJAMY, A.; SCHOETER, H. Synthesis of quaternary α -amino acid-based arginase inhibitors via the ugi reaction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 4837-4841, 2013.

GRIGNARD, V. Sur quelques nouvelles cobinasions organometaliques du magnesium et leur application à des synthèses d' alcools et d' hydrocarbures. **Comptes Rendus Chimie**, v. 130, p. 1322, 1990.

HADFIELD, A.; SCHWEITZER, H.; TROVA, M. P.; GREEN, K. Practical, large-scale synthesis of 2,2-dimethyl-5-hydroxy-4-oxo-benzo-1,4-dioxin. **Synthetic Communications**, v. 24, p. 1025-1028, 2006.

HAAS, D. W.; FESSEL, W. J.; DELAPENHA, R. A.; KESSLER, H. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, p. 392-400, 2001.

HASSNER, A.; KASCHERES, A. Competitive attack of nucleophiles at ring carbon vs carbonyl reactions of aziridinecarbamates. **Tetrahedron Letters**, v. 11, n. 53, p. 4623- 4626, 1970.

HATA, T., SANO, R., SUGAWARA, Y., MATSUMAE, A., KANAMORI, K., SHIMA, T., Hoshi, T. J. Characterization of a mitomycin-binding drug resistance mechanism from the producing organism, *Streptomyces lavendulae*. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 141 – 146, 1956.

HENDERSON, K. W.; KERR, W. J. Magnesium bisamides as reagents in synthesis. **Chemistry - A European Journal**, v. 7, n. 16, p. 3430-3437, 2001.

HOLLOWAY, G. A.; HUGEL, H. M.; RIZZACASA, M. A. formal total synthesis of salicylhalamides A and B **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, 2200-2204, 2003.

HU, X. E. Nucleophilic ring opening of aziridine. **Tetrahedron**, v. 60, n. 12, p. 2701-2743, 2004.

ILA, H.; BARON, O.; WAGNER, A. J.; KNOCHER, P. Functionalized magnesium organometallics as versatile intermediates for the synthesis of polyfunctional heterocycles. **Chemical Communications**, p. 583-593, 2006.

ISLAN, Md. S.; KITAGAWA, M.; IMOTO, M.; KITAHARA, T.; WATANABE, H. Synthesis of gerfelin and related analogous compounds. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 70, n. 10, p. 2523-2528, 2006.

ISMAIL, F. M. D.; LEVITSKY, D. O.; DEMBITSTY, V. M. Aziridine alkaloids as potential therapeutic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 9, p. 3373-3387, 2009.

JENKINS, P. R. **Organometallic Reagents In Synthesis**. Oxford, Oxford Chemistry Primers, 1991.

JENSEN, A. E.; DOHLE, W.; SAPOUNTZIS, I.; LINDSAY, D. M.; VU, V. A.; KNOCHER, P. Preparation and reactions of functionalized arylmagnesium reagents. **Synthesis**, p. 565-569, 2002.

KANHAL, M.; K.; GREWELL, D.; SUNG, S.; EEUWEN, J. V. Ultrasound applications in wastewater sludge pretreatment: a review. **Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences**, v. 37, p. 277-313, 2007.

KAMISUKI, S.; TAKAHASHI, S.; MIZUSHISA, Y.; HANASHIMA, S.; KURAMOCHI, K.; KOBAYASHI, S.; SAKAGUSHI, K.; NAKATA, T.; SUGUWARA, F. Total synthesis of dehydroaltenusi. **Tetrahedron**, v. 60, n. 27, p. 5695-5700, 2004.

KAYSER, O.; LATTÈ, K.; KOLODZIEJ, H.; HAMMERSCHMIDT, H-J. Composition of the essential oils of *Pelargonium sidoides* DC. and *Pelargonium reniforme* Curt. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 13, p. 209-212, 1998.

KNOCHER, P. A flash of magnesium. **Nature Chemistry**, v. 1, p. 740, 2009.

KNOCHER, P.; DOHLE, W.; GOMMERMANN, N.; KNEISEL, F. F.; KOPP, F.; KORN, T.; SAPOUNTZIS, I.; Vu, V. A. Highly functionalized organomagnesium reagents

prepared through halogen–metal exchange. **Angewante Chemie International Edition**, v. 42, n. 36. p. 4302-4320, 2003.

KNOCHEL, P.; KRASOVSKIY, A.; SAPOUNTZIS, I. **Handbook of Functionalized Organometallics**. Weinheim, Wiley- VCH, Weinheim, v. 1, 2005.

KOSTRZEWA, R., M.; NOWAK, P.; KOSTREWA, J., P.; KOSTRZEWA, R., A.; BRUS, R. Peculiarities of L-DOPA treatment of parkinsons disease. **Amino Acids**, v. 28, n. 2, p. 157–164, 2005.

KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angewante Chemie International Edition**, v. 43, p. 3333-3336, 2004.

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li amides of the type $R_2NMgCl \cdot LiCl$ as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds **Angewante Chemie International Edition**, v. 45, n. 18, p. 2958-2961, 2006.

KRASOVSKIY, A.; STRAUB, B. F.; KNOCHEL, P. Highly efficient reagents for Br/Mg exchange. **Angewante Chemie International Edition**, v. 45, p. 159-162, 2006.

KROGSGAARD-LARSEN, P.; NIELSEN, E.; CURTIST, D. R. Ibotenic acid analogues: synthesis and biological and in vitro activity of conformationally restricted agonists at central excitatory amino acid receptors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, p. 585-591, 1984.

LEUCHTENBERGER, W., HUTHMACHER, K.; DRAUZ, K. Biotechnological production of amino acids and derivatives: current status and prospects. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 69, p. 1-8, 2005.

LI, J. J.; JOHNSON, D. S.; SLISKOVIC, D. R.; ROTH, B. D. **Contemporary Drug Synthesis**, New Jersey, Wiley, 2004.

L'HELGOUAL'CH, J-M.; SEGGIO, A.; CHEVALLIER, F.; YONEHARA, M.; JEANNEAU, E.; UCHIYAMA, M.; MONGIN, F. Deprotonative metalation of five-membered aromatic heterocycles using mixed lithium–zinc species. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 1, p. 177-183, 2008.

MAJUMDAR, K. C.; CHATTOPADHYAY, S. K. **Heterocycles in Natural Product Synthesis**, Wiley-VCH, 2011.

MARTIN, L. C.; CARAMORI, J. S.T.; BARRETTI, P.; SOARES, V. A. Soluções intratável desencadeado por ingestão de carambola (*Averrhoa carambola*) em portadores de insuficiência renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 15, p. 92-94, 1993.

MC COUL, W.; DAVIS, F. A. Recent synthetic applications of chiral aziridines. **Synthesis**, N. 10, p. 1347-1365, 2000.

- MOCHATTA, A. B.; STRAUB B. F.; OESTREICH, M. Oxygen donor-mediated equilibration of diastereomeric alkene-palladium(II) intermediates in enantioselective desymmetrizing heck cyclizations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, p. 13455-13463, 2007.
- MOHAPATRA, D. K.; REDDY, D. S.; MALLAMPUDI, A.; YADAV, J. S. Stereoselective total syntheses of paecilomycins E and F through a protecting group directed diastereoselective intermolecular Nozaki–Hiyama–Kishi (NHK) reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 5023–5032, 2014.
- MOYSES-NETO, M.; CAROLINO. R. O.; LOPES, N. P.; GARCIA-CAIRASCO, N. **Clinical Nephrotoxins Renal Injury from Drugs and Chemicals**. Dordrecht, Ed. Springer, 3ª Ed., p. 901-912, 2008.
- MOYSES-NETO, M.; COSTA, J. A. C.; GARCIA-CAIRASCO, N.; COUTINHO-NETTO, J.; NAKAGAWA, B.; Dantas, M. Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, p. 120-125, 2003.
- MOYSES-NETO, M.; ROBL, F.; COUTINHO-NETTO, J. Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in six dialysis patients?. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 13, p. 570-572, 1998.
- MUIR, C. K.; LAM, C. K. Depressant action of *Averrhoa carambola*. **Medical Journal of Malaysia**, v. 34, p. 279-280, 1980.
- MULLET, P.; NURY, P. Desymmetrization of meso-N-sulfonylaziridines with chiral nonracemic nucleophiles and bases. **Helvetica Chimica Acta**, v. 84, p. 662-667, 2001.
- MULVEY, R. E.; MONGIN, F.; UCHIYAMA, M.; KONDO, Y. Deprotonative metalation using ate compounds: synergy, synthesis, and structure building. **Angewante Chemie International Edition**, v. 46, p. 3802-3824, 2007.
- NADIR, U. K.; SINGH, A. Synthesis of functionalized N-arylsulfonyl aziridines from α,β -unsaturated esters, amides, ketones, and nitriles Using N,N-dichloroarylsulfonamides as nitrogen source. **Synthetic communications**, v. 34, n. 7, p. 1337-1347, 2004.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger: Princípios de Bioquímica**, 4a. Edição, Editora Sarvier, p. 74-113, 2006.
- NENAJDENKO, V. G.; KARPOV, A. S.; BALENKOVA, E. S. A new convenient approach to chiral β -aryl(heteroaryl)alkylamines. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 12, n. 18, p. 2517-2527, 2001.
- NICOLAOU, K. C.; VOURLOUMIS, D.; WINSSINGER, N.; BARAN, P. S. The art and science of total Synthesis at the dawn of the twenty-first century. **Angewante Chemie International Edition**, v. 39, p. 44, 2000.

NICOLAOU, K. C.; RODRÍGUEZ, R. M.; MITCHELL, H. J.; SUZUKI, H.; Fylaktakidou, K. C.; Baudoin, O.; van Delft, F. L. Total synthesis of everninomicin 13,384-1—Part 1: Retrosynthetic Analysis and Synthesis of the A₁B(A)C Fragment. **Chemistry - A European Journal**, v. 6, p. 3095 – 3115, 2006.

NICOLAOU, K. C.; SNYDER, S. A.; MONTAGNON, T.; VASSILIKOGIANNAKIS, G. E. The diels–alder reaction in total synthesis. **Angewante Chemie International Edition**, v. 41, p. 1668, 2002.

OMAE. **Application of Organometallic Compounds**. New York, Wiley, 1999.
OSBORN, H., M., I.; SWEENEY, J. The asymmetric synthesis of aziridines. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 8, n. 11, p. 1693 – 1715, 1997.

PATTERDEN, L. C., WYBROW, R. A. J.; SMITH, S. A.; HARRYTI, J. P. A. A [3 + 3] annelation approach to tetrahydropyridines. **Organic Letters**, v. 8, n. 14, p. 3089-3091, 2006.

QUINTILIANO, S. A. P.; SILVA, L. F. Practical synthesis of a functionalized 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 3808-3810, 2012.

ROHBOGNER, C. J.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHER, P. A general method for *meta* and *para* functionalization of arenes using (TMP)₂Mg·2 LiCl. **Angewante Chemie International Edition**, v. 47, p. 1503-1507, 2008.

ROHBOGNER, C. J.; WAGNER, A. J.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHER, P. Magnesiation of weakly activated arenes using (TMP)₂Mg·2 LiCl: synthesis of tert-butyl ethyl phthalate. **Organic Synthesis**, v. 86, p. 374-384, 2009.

ROHBOGNER, C. J.; WUHDERRICH, S. H.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHER, P. New mixed Li/Mg- and Li/Mg/Zn-amides for the chemoselective metallation of arenes and heteroarenes. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 1781-1795, 2009.

RUSSEL, G.; DUSHIN, R. G.; DANISHESKY, S. J. Total syntheses of KS-501, KS-502, and their enantiomers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, p. 655-659, 1992.

SCHWEKENDIEK, K.; GLORIUS, F. Efficient oxidative synthesis of 2-oxazolines. **Synthesis**, v. 18, p. 2996-3002, 2006.

SMITH, M. B., **Organic Synthesis**, New York, Mcgraw-Hill, 1994.

SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and o-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 6, p. 879-933, 1990.

STEGINK, L., D. The aspartame story: a model for the clinical testing of a food additive. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 46, p. 204–215. 1987.

SUHARTONO, M.; WEIDLICH, M.; STEIN, T.; KARAS, M.; DÜRNER, G.; GÖBEL, M. W. Synthesis of non-natural aromatic α -amino acids by a Heck reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 9, p. 1608-1614, 2008.

TAHARA, N.; FUKUDA, T.; IWAQ, M. Optional ortho and lateral lithiations of 4,4-dimethyl-2-(o-tolyl)oxazolines. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 43, p. 9069-9072, 2002.

THOMAS, G. G.; MEYERS, A. I. The chemistry of 2-oxazolines (1985–present) **Tetrahedron**, v. 50, n. 8, p. 2297-2360, 1994.

THIEM, A.; NICKEL, K.; NEIS, U. The use of ultrasound to accelerate the anaerobic digestion of sewage sludge. **Water Science and Technology**, v. 36, n. 11, p. 121-128, 1997.

THOMPSON, A.; CORLEY, E. G.; HUNTINGTON, M. F.; GRABOWSKI, E. J. J.; REMENAR, J. F.; COLLUM, D. B. Lithium ephedrate-mediated addition of a lithium acetylide to a ketone: solution structures and relative reactivities of mixed aggregates underlying the high enantioselectivities. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, p. 2028-2038, 1998.

TURK, A.; PLÉ, N.; MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and benzodiazines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 21, p. 4489-4505, 2001.

TURNER, E., H.; LOFTIS, J., M.; BLACKWELL, A., D. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 109, n. 3, p. 325–338. 2006.

UGI, I.; WERNER, B.; DOMLING, A. The chemistry of Isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. **Molecules**, v. 8, p. 53-66, 2003.

WAGNER, I.; MUSSO, H. New naturally occurring amino acids **Angewante Chemie International Edition**, v. 22, n. 11, p. 816-828, 1983.

WAKAKI, S., MARUMO, H., TOMIOKA, K., SHIMIZU, G., KATO, E., KAMADA, H., KUDO, S., FUJIMOTO, T. Isolation of a new fractions of antitumor mitomycins. **Antibiotics and Chemotherapy**, v. 8, p. 228 – 232, 1958.

WANG, J.; LIU, X.; FENG, X. Asymmetric strecker reaction. **Chemical Reviews**, v. 111, p. 6947-6983, 2011.

WANG, P.; ZHANG, Z.; YU, B. Total synthesis of CRM646-A and -B, two fungal glucuronides with potent heparinase inhibition activities. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 8884-8889, 2005.

WANG, X. J.; ZHANG, F.; LIU, J. T. Asymmetric synthesis of β,β -difluoroamino acids via cross-coupling and strecker reactions. **Tetrahedron**, v. 64, p. 1731-1735, 2008.

WU, Y. C.; ZHU, J. Asymmetric total syntheses of (-)-renieramycin M and G and (-)-jorumycin using aziridine as a lynchpin. **Organic Letters**, v. 11, p. 5558-5561, 2009.

XIE, L.; TAKEUCHI, Y.; COSENTINO, L. M.; McPHAIL, A. T.; LEE, K-H. Anti-AIDS agents. Synthesis and anti-HIV activity of disubstituted (3'*R*,4'*R*)-3',4'-Di-O-(*S*)-camphanoyl-(+)-*cis*-khellactone Analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 664 – 671, 2001.

YOUNG, D. D.; TORRES-KOLBUS, J.; DEITERS, A. Microwave-assisted synthesis of unnatural amino acids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 5478-5480, 2008.

ZIEGLER, K.; COLONIUS, H. Untersuchungen über alkali-organische verbindungen. V. eine bequeme synthese einfacher lithiumalkyle. **Justus Liebigs Ann Chem**, v. 479, p. 135-149, 1930.

ZUEND, S. J.; COUGHLIN, M. P.; LALONDE, M. P.; JACOBSEN, E. N. Scaleable catalytic asymmetric strecker syntheses of unnatural amino acids. **Nature Letters**. v. 461, p. 968-971, 2009.