

# OBTENÇÃO DE PRECURSORES DA $\alpha$ -METIL BIFENILALANINA VIA REAÇÃO DE SUZUKI-MIYAURA CATALISADA POR PALÁDIO

Jaqueline D. Senra<sup>1\*</sup>, Lorena C. L. F. da Silva<sup>2</sup>, Vinícius A. Neves<sup>3</sup>, Lucia C. S. Aguiar<sup>3</sup>, Luiz Fernando B. Malta<sup>3</sup>, Raphael S. F. Silva<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, CTC, lab. 323, 20550-900.

<sup>2</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, *campus* Rio de Janeiro, 20270-021.

<sup>3</sup>Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT, Bloco A 641, 21941-909.

\*Autores para correspondência: jaqueline.senra@uerj.br; raphael.silva@ifrj.edu.br

## RESUMO

Aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos pertencem a uma classe especial que tem sido considerada promissora na produção de estruturas mais complexas com potencial atividade biológica. Nesse trabalho, desenvolveu-se um método para obtenção de um precursor do tipo ( $\pm$ )-*N*-acetil- $\alpha$ -metil-4-bifenilalanina em condições catalíticas atrativas via reação de Suzuki-Miyaura. Excelentes rendimentos foram observados em um processo catalítico sequencial de benzilação/acoplamento cruzado.

**Palavras-chave:** aminoácidos quaternários, nanopartículas de paládio, Suzuki-Miyaura

## ABSTRACT

Dissubstituted  $\alpha,\alpha$ -amino acids belong to a special class which has been considered promising in the production of complex scaffolds with biological potential. In this work, we developed a methodology for the synthesis of ( $\pm$ )-*N*-acyl- $\alpha$ -methyl-4-biphenylalanine precursor under attractive conditions via Suzuki-Miyaura reaction. Excellent yields were observed in a benzylation/cross-coupling domino process.

**Keywords:** quaternary amino acids, palladium nanoparticles, Suzuki-Miyaura.

## INTRODUÇÃO

Peptídeos e proteínas apresentam inúmeras funções biológicas importantes (ex: catalítica, regulatória e de sinalização) e, desse modo, são considerados componentes fundamentais dos organismos vivos (POJITKOV et al. 2000). Além disso, os aminoácidos que os compõem também podem atuar como precursores sintéticos e biossintéticos de alcalóides e outros metabólitos secundários de relevância biológica. Na natureza, tal complexidade estrutural e funcional é possível devido a apenas 20 aminoácidos proteínogênicos com estereoquímica S (ou L - aminoácidos), embora centenas de aminoácidos naturais e não-proteínogênicos sejam

conhecidos. Apesar disso, há um crescente interesse na construção de novos peptídeos e proteínas que incorporem aminoácidos modificados em virtude da formação de novos padrões estruturais, os quais podem resultar na elucidação de vias metabólicas e em interações diferenciadas com ligantes. A classe dos aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disubstituídos tem recebido considerável atenção nas últimas décadas, especialmente devido a propriedades químicas singulares (DEGENKOLB *et al.* 2003) (SZEKERES *et al.* 2005). De um modo geral, algumas características interessantes estão relacionadas à maior resistência frente a hidrólises químicas e enzimáticas, bem como ao *folding* controlado pela estereoquímica, o que pode ser explicado pela rigidez conformacional dos centros quaternários. Atualmente, diversas (potenciais) aplicações de aminoácidos quaternários do são conhecidas, especialmente nas indústrias farmacêutica, alimentícia e agroquímica (IKUNAKA & MARUOKA, 2010) (FENTEANY *et al.* 1995) (COREY & LI, 1999). Nesse último caso, a síntese do fungicida Fenamidona, desenvolvido recentemente pela Bayer Crop Science, pode ser visualizada a partir da (S)- $\alpha$ -metilfenilglicina (STERNBERG *et al.* 2001).

Reações de acoplamento catalisadas por metais de transição representam uma das mais poderosas ferramentas para a formação de ligações C-C dentro da química orgânica sintética (DIEDERICH & STANG, 1998). A reação de Suzuki-Miyaura, a qual envolve o emprego de haletos de arila, sais de arildiazônio ou triflatos de arila (eletrófilos) em reações com ácidos borônicos, tem sido estrategicamente aplicada na formação de ligações aril-aril. Há precedentes, esparsos, sobre o emprego de complexos de paládio com ligantes do tipo fosfina na síntese de biarilas derivadas da L-fenilalanina, as quais levaram à formação de diversos compostos biologicamente ativos (NIELSEN, 2005). Entretanto, ligantes desse tipo apresentam alto custo e elevada toxicidade. Ainda no âmbito econômico, os ácidos arilborônicos requeridos pela reação de Suzuki também possuem um custo que se torna elevado ao haver um aumento de escala da reação e, além disso, apresentam uma rota sintética tradicional pouco atrativa, o que dificulta sua execução. Com isso, uma alternativa viável é a reação de borilação de Miyaura (MIYAURA *et al.* 1995), a qual visa a obtenção de um éster borônico que pode ser utilizado como reagente de acoplamento na reação de Suzuki. As condições nas quais tal reação de borilação ocorre são semelhantes às da reação de Suzuki, o que colabora para uma síntese “*one-pot*” de biarilas, tornando a rota mais atrativa.

Nesse entorno, uma possível contribuição sintética para essa área envolveria a realização de estudos metodológicos para o desenvolvimento de condições cataliticamente atrativas (reações múltiplas em um mesmo reator; rápida evolução estrutural) e com economia material (solventes não nocivos; reciclagem de metais). Nesse entorno, o emprego de condições catalíticas eficientes para o acesso a novos aminoácidos quaternários biarilados pode permitir a possibilidade de adaptação de rotas sintéticas enantiosseletivas (ou enantioespecíficas), com aplicação futura na síntese de novos peptídeos e análogos bioativos.

## MATERIAL E MÉTODOS

O 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPCD) e Celite (Kieselguhr) foram obtidas da Fluka. Acetato de Etila P.A., Álcool Etílico P.A. (95%), Carbonato de Potássio, Éter Etílico P.A., Hexano P.A., e Trietilamina foram obtidos da Vetec. Os outros reagentes utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente da Sigma-Aldrich, exceto quando especificados de outro modo, e utilizados sem purificação prévia. Todas as reações foram realizadas em água previamente destilada.

### Síntese das nanopartículas de Paládio

Em um balão de vidro de 25 mL contendo uma quantidade variável de solução aquosa 5,0 mM de  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$ , adicionou-se uma quantidade de ciclodextrina correspondente a uma razão molar CD/Pd de 50. As dispersões foram mantidas em condições ambientes por 24h para o posterior emprego em reações catalíticas.

### Síntese da matriz heterogênea

Para síntese do hidróxido duplo lamelar (HDL) de Cu/Al foram preparadas três soluções aquosas: (1) 40 mL  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (0,225 mM) e  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (0,075mM) – razão molar Cu/Al=3; (2) 40 mL NaOH (0,50 M) e  $\text{NaCO}_3$  (0,15 M); (3) 40 mL NaOH pH=8. A seguir foram adicionadas as soluções (1) e (2) simultaneamente à (3) de forma a haver manutenção do pH=8 ao longo da adição, sob agitação magnética. O gel azul formado foi então filtrado e seco a temperatura ambiente.

Para preparação do composto de nanopartículas de Pd suportadas em HDL foram tratados 300 mg do HDL obtido previamente com 13 mL de solução de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  12,5 mM em *N,N*-dimetilformamida (DMF) em balão de vidro de 25 mL fechado a 80°C por 24 horas, sob agitação magnética. O gel acinzentado obtido foi filtrado à vácuo e seco a temperatura ambiente.

### Reações de metilação/Benzilação/Schmidt/Iodação

As reações de alquilação foram realizadas em condições clássicas empregando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base na presença de acetona. O rearranjo de Schmidt foi realizado na presença do  $\beta$ -ceto-éster 3 (10 mmol). Nesse caso, o ácido metanossulfônico (6 mL) foi gotejado a uma solução de 3 e DME resfriada a -30°C. Azida de sódio (13 mmol) foi, então, adicionada em pequenas porções ao meio reacional.

Quando a evolução de hidrogênio cessou, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente por 24h. Após essa etapa, uma solução aquosa de amônia foi adicionada ao meio reacional até pH = 9. A mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ , sendo o produto bruto purificado via cromatografia em coluna (Hex/AcOEt, 75/25). A reação de iodação foi conduzida de acordo com o procedimento descrito por Uziel (UZIEL, 2006).

## Reações de acoplamento cruzado

A uma dispersão aquosa de PdNPs estabilizadas por  $\beta$ -HPCD (1 mol% de Pd) foram adicionados o beta-cetoéster iodado 2b (0,5 mmol) e a base (1,0 mmol). A mistura permaneceu sob aquecimento e/ou agitação por alguns minutos e, em seguida, o ácido arilborônico (0,5 mmol) foi adicionado ao meio reacional. O volume final de H<sub>2</sub>O/EtOH (2:1) foi 5 mL. A mistura prosseguiu nestas condições por 24h, exceto quando mencionado de outro modo. Após esse tempo, o meio reacional foi diretamente extraído com AcOEt/CHCl<sub>3</sub> e as fases orgânicas secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A evaporação das fases orgânicas permitiu a obtenção do produto bruto, cuja purificação foi realizada por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt, 80/20). As reações foram realizadas em triplicata.

## Reações de acoplamento cruzado *one-pot*

Em um balão de 10 mL foram adicionados  $\alpha$ -metilacetoacetato de etila (0,5 mmol), o 4-boronil-brometo de benzila (0,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 mmol) e acetona (10 mL). A mistura permaneceu em refluxo brando por 8h. Após essa etapa, foram adicionados o iodobenzeno (0,5 mmol) e o volume equivalente a 1 mol% das PdNPs. A mistura permaneceu sob aquecimento e/ou agitação por 24h.

## Reação de borilação empregando sistema catalítico semi-homogêneo

Em um balão de 10 mL foram adicionados K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,375 mmol), o haleto de arila (0,25 mmol), as nanopartículas de paládio preparadas previamente e 2 mL de H<sub>2</sub>O/EtOH em uma proporção de 1:1. Ao modificar a metodologia, o solvente foi alterado para 2 mL de acetonitrila. A mistura permaneceu sob agitação e aquecimento por 24h. Após, o meio reacional foi diretamente extraído com AcOEt/CHCl<sub>3</sub> e as fases orgânicas secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro.

## Reação de borilação empregando sistema catalítico heterogêneo

Em um balão de 10 mL foram adicionados o haleto de arila (0,6 mmol), nanopartículas de paládio (0,012 mmol) suportadas em uma matriz heterogênea lamelar de Cu/Al, bis(pinacolato)diboro (0,9 mmol) e 2 mL de acetonitrila. Após 24h sob agitação e refluxo, o meio reacional foi diretamente extraído seguindo o procedimento descrito por Ratniyom (RATNIYOM *et al.* 2014).

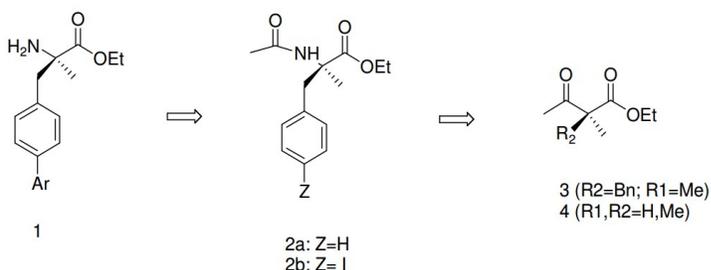
## Caracterização dos produtos

As análises por Cromatografia Gasosa de Alta Resolução acoplada à Espectrometria de Massas (CGAR-EM) foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu, modelo GCMSQP2010

Plus, equipado com uma coluna capilar de sílica fundida RTX Supelco (5% fenilmetilpolisiloxano) com dimensões de 30,0 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m, empregando-se He como gás carreador. Condições cromatográficas:  $T_{\text{injeção}} = 240^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{coluna}} = 100^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{final}} = 280^{\circ}\text{C}$ , taxa de aquecimento =  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . Os valores de áreas dos produtos foram obtidos com a correção pelos fatores de resposta (padronização externa). O módulo do espectrômetro de massas acoplado ao cromatógrafo consistiu de um analisador de massas do tipo quadrupolo, operando nas seguintes condições:  $T_{\text{interface}} = 200^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{fonte de íons}} = 200^{\circ}\text{C}$ . Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) foram obtidos a 400 MHz em um espectrômetro VNMR500 operando a 399.78 MHz.

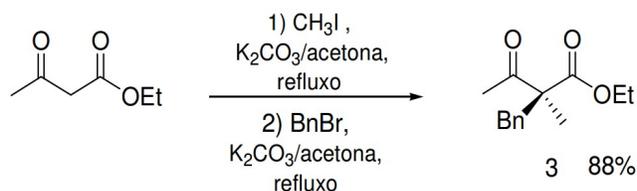
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossa estratégia inicial para a obtenção dos precursores dos aminoácidos quaternários consistiu na síntese de um intermediário iodado, o qual foi utilizado nas reações de Suzuki-Miyaura iniciais. A análise retrossintética pode ser visualizada na Figura 1.



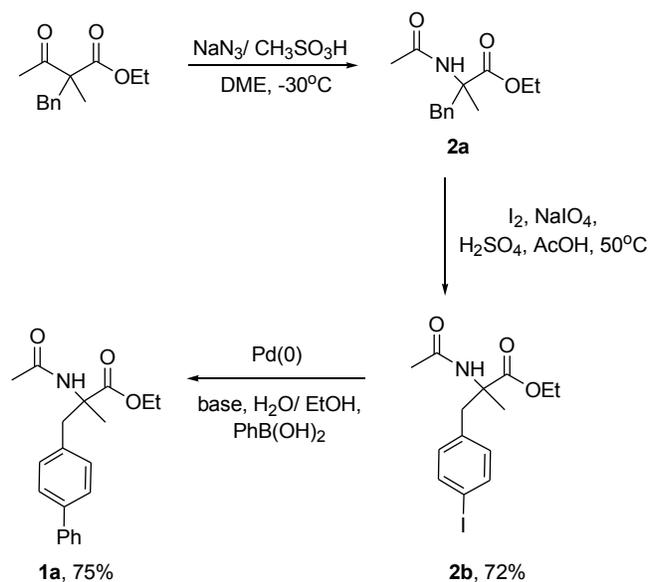
**Figura 1.** Análise retrossintética.

De acordo com a metodologia usual, a preparação racêmica do  $\beta$ -ceto-éster 3 foi feita em bons rendimentos (88%) via uma seqüência de metilação/benzilação do acetoacetato de etila com  $\text{CH}_3\text{I}$  e brometo de benzila, respectivamente, em condições de refluxo (Figura 2).



**Figura 2.** Reações de metilação e alquilação.

O intermediário **2** foi obtido a partir de um rearranjo de Schmidt ( $\text{NaN}_3/\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{DME}/-30^\circ\text{C}$ , 84%), seguido de iodação (UZIEL, 2006), resultando no produto monoiodado ( $\pm$ )-N-acetil- $\alpha$ -metil-4-iodofenilalanina **2b** em bons rendimentos (86%), Figura 3.

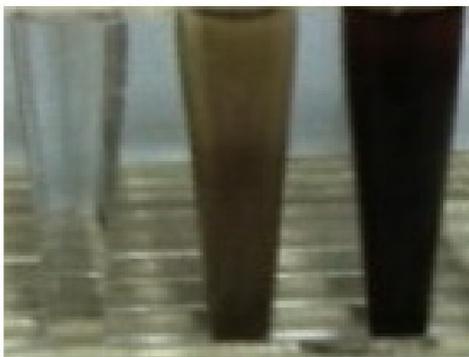


**Figura 3.** Obtenção do precursor sintético ( $\pm$ )-**1a**.

A etapa seguinte, um acoplamento cruzado (reação de Suzuki-Miyaura) entre o intermediário **2b** e o ácido fenilborônico, foi realizada de três principais modos:

- i) emprego de  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$ , na ausência de ligantes;
- ii) emprego de um sistema catalítico comercial ( $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$ );
- iii) emprego de nanopartículas de paládio (SENRA *et al.* 2009) (SENRA *et al.* 2011) (SENRA, 2016);

Em todos os casos, empregou-se 1 mol% de  $\text{Pd}(\text{II})$  ou  $\text{Pd}(0)$  em meio reacional predominantemente aquoso, água/etanol (2:1). As reações foram realizadas em triplicata para fins de minimização de erros aleatórios. A imagem dos meios reacionais encontra-se na Figura 4.

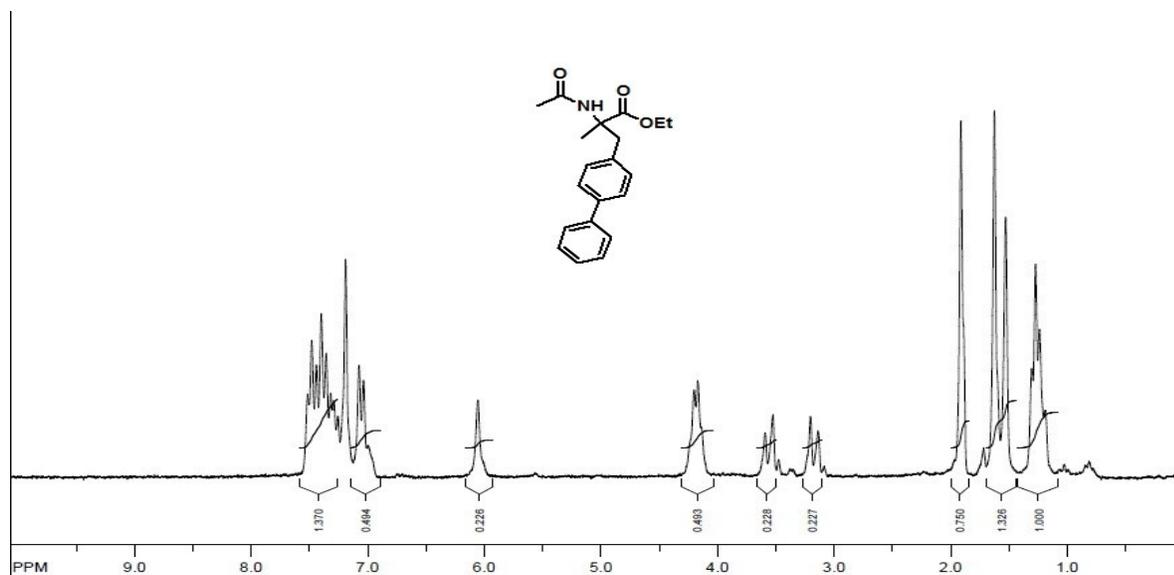


**Figura 4.** Meios reacionais. Da esquerda para a direita: reação com Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, reação com Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>, reação com PdNPs.

De acordo com os rendimentos observados na Tabela 1, o emprego do sal de Pd(II), na ausência de ligantes, não foi eficiente para uma alta conversão de 2b (entrada 1). Por outro lado, a aplicação de um catalisador suportado comercial (entrada 2) permitiu a obtenção de uma boa conversão de 2b, o que mostrou-se promissor, tendo em vista a possibilidade de reciclo. Entretanto, testes catalíticos com a fase aquosa recuperada, indicaram a lixiviação do metal (rendimento aproximado de 35%).

Nanopartículas de paládio (PdNPs) estabilizadas por  $\beta$ -HPCD também foram testadas nessas condições (entrada 3). Segundo trabalhos prévios do grupo, utilizou-se uma razão de Pd:CD = 1:50, o que permite a obtenção de NPs com distribuição de tamanho mais controlado (12). Nesse caso, uma completa conversão de 2b foi observada após o intervalo de tempo considerado. Apesar disso, o sub-produto oriundo da hidrodessalogenação foi detectado em quantidades moderadas (20%). Mesmo com o emprego de menores quantidades de catalisador (entrada 4), a via competitiva que origina o sub-produto se mostrou ativa. Contudo, é provável que o meio redutor (promovido pela presença da HPCD) facilite a ativação da referida via.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H do produto 1a, após purificação cromatográfica, encontra-se na Figura 5.



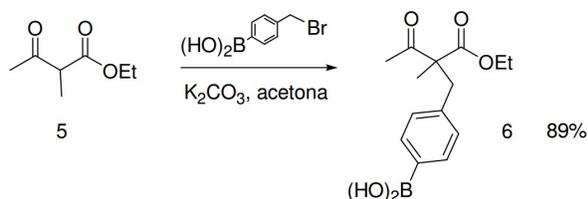
**Figura 5.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **1a**.

No entanto, reações controle envolvendo a adição de iodobenzeno ao meio reacional, indicaram a formação do produto de hidrodessalogenação (benzeno) apenas em quantidades-traço. Desse modo, uma estratégia alternativa foi utilizar uma condição a qual poderia permitir a reação entre um intermediário adequadamente funcionalizado e o iodeto de arila. A utilização do brometo de benzila estrategicamente funcionalizado na posição 4 foi visualizada, dessa forma, para o emprego nessas condições (Figura 6).

**Tabela 1.** Condições catalíticas avaliadas.

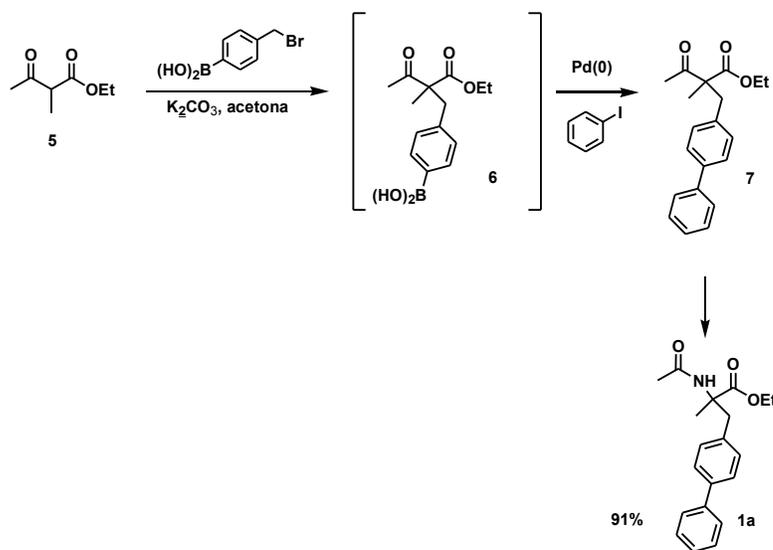
| Entrada | Condições catalíticas                       | Conversão de <b>2b</b> (%) <sup>1</sup> | Rendimento de <b>1a</b> (%) <sup>2</sup> |
|---------|---|---|--|
| 1       | Na <sub>2</sub> PdCl <sub>4</sub> (1 mol %) | 48                                      | n.d.                                     |
| 2       | Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (1 mol %) | 73                                      | 65                                       |
| 3       | PdNPs (1 mol %)                             | 100                                     | 75                                       |
| 4       | PdNPs (0,5 mol %)                           | 100                                     | 79                                       |

<sup>1</sup> Obtida por GC-MS. <sup>2</sup> Rendimento isolado.



**Figura 6.** Obtenção do produto de benzilação **6**.

A confirmação da formação do  $\beta$ -ceto-éster **6** foi realizada por TLC e GC-MS, indicando um alto rendimento da reação acima. Considerando as vantagens relacionadas à processos que envolvem a formação de, ao menos, 2 ligações carbono-carbono no mesmo meio, um processo “one-pot” foi realizado. Nesse caso, após o término da primeira etapa (benzilação), foram adicionados 1,0 mL da dispersão aquosa contendo 0,5 mol% de Pd(0) e iodobenzeno (em quantidade estequiométrica) no mesmo meio reacional.

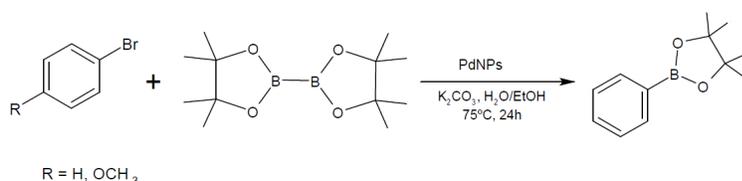


**Figura 7.** Metodologia para síntese “one-pot” **1a**.

Desse modo, a síntese do intermediário **7** foi possível em alto rendimento e seletividade, com o emprego das PdNPs. Após o isolamento do produto **7**, o qual foi submetido às condições envolvidas no rearranjo de Schmidt, o produto **1a** foi obtido com rendimento de 91% (Figura 7). Essa abordagem mostrou-se viável por contribuir para o aumento do rendimento de **1a**, bem como pela diminuição no número de etapas. Estudos com o emprego de outros haletos de arila em reações “one-pot” encontram-se em andamento.

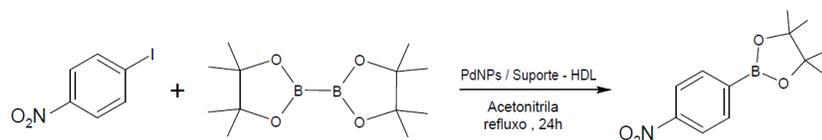
Ao longo do estudo da rota sintética apresentada observou-se que o brometo de benzila funcionalizado com uma porção borônica na posição 4 utilizado na primeira etapa apresenta um custo elevado quando há um aumento de escala. Portanto, a fim de tornar a rota mais atrativa, iniciou-se um estudo para a obtenção de reagentes que possam substituir tal brometo de benzila funcionalizado. Para tal, a metodologia utilizada foi baseada na reação desenvolvida por Miyaura (MIYAURA *et al.* 1995) e estudada por Ratniyom (RATNIYOM *et al.* 2014), conhecida como borilação de Miyaura.

Inicialmente, foram utilizadas nanopartículas de paládio livres no meio, visando a obtenção de um éster borônico (Figura 8).



**Figura 8.** Metodologia para a obtenção do éster borônico empregando PdNPs livres.

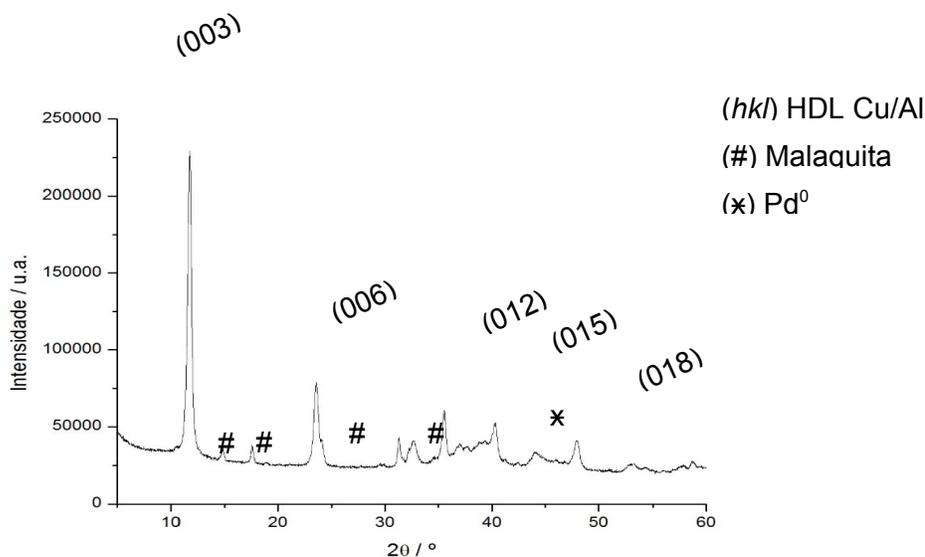
No entanto, não houve uma conversão efetiva utilizando tais condições reacionais (< 5%). Realizou-se a variação do solvente, empregando acetonitrila ao invés de H<sub>2</sub>O/EtOH, mas não houve melhora significativa da conversão. Como estratégia, optou-se por testar a utilização das nanopartículas de paládio suportadas em uma matriz heterogênea de cobre e alumínio que vem sendo estudada pelo grupo (NEVES, 2016).



**Figura 9.** Metodologia para a obtenção do éster borônico empregando PdNPs suportadas.

Esta matriz é composta por hidróxidos duplos lamelares, que são formados por lamelas de hidróxidos dos metais empregados na rede, neste caso Cu e Al, e espaços interlamelares preenchidos por ânions e moléculas neutras. A superfície destes materiais apresenta caráter básico (CAVANI, 1991), o que favorece reações onde é determinante a utilização de base, e neste caso inibiu a necessidade da sua adição ao meio reacional. A impregnação na sua superfície com PdNPs pode ter promovido um possível sinergismo catalítico entre as espécies de Pd e Cu presentes no compósito.

Na Figura 10, encontra-se o difratograma de raios-X do compósito de PdNPs suportados em HDL de Cu/Al usado na catálise heterogênea da reação de obtenção do éster borônico.



**Figura 10.** Difratoograma de raios-X da matriz heterogênea de Cu e Al com PdNPs suportadas.

Desse modo, foi possível obter o éster borônico desejado com um rendimento bruto satisfatório (> 70%). A caracterização do produto foi feita por RMN <sup>1</sup>H, a partir da comparação dos deslocamentos químicos já descritos na literatura (RATNIYOM *et al.* 2014). Estudos para a otimização das reações empregando nanopartículas de paládio e matrizes de catálise heterogênea encontram-se em desenvolvimento.

## CONCLUSÕES

A obtenção da (±)-N-acetil-α-metil-4-bifenilalanina (1a) foi possível em bons rendimentos via reações de Suzuki Miyaura catalisadas por nanopartículas de paládio. Nesse caso, duas abordagens diferentes foram empregadas, sendo que o método catalítico envolvendo duas etapas sequenciais (benzilação/ acoplamento cruzado) mostrou-se promissor. Além disso, foi possível obter o éster borônico, para utilização na benzilação, em bons rendimentos ao empregar uma matriz heterogênea. O trabalho encontra-se em andamento para a avaliação das melhores condições catalíticas, bem como para a determinação do escopo sintético.

## AGRADECIMENTOS

À Central Analítica do Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais Walter B. Mors/ UFRJ, aos Laboratórios de Ressonância Magnética Nuclear e de Difração de raios X do IQ/UFRJ.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barros, S. D. T.; Senra, J. D.; Malta, L. F. B.; Lachter, E.R. Metal-catalyzed cross-coupling reactions with supported nanoparticles: Recent developments and future directions. **Catal. Rev.** v. 58, p.1 - 58, 2016.
- Cavani, F.; Trifirò, F.; Vaccari, A. Hydrotalcite-like anionic clays: preparation, properties and applications. **Catalysis Today**, 11, 173-301, 1991.
- Corey, E. J.; Li, W.-D. Z. Total Synthesis and Biological Activity of Lactacystin, Omuralide and Analogs. **Chem. Pharm. Bull.** 1999, 47, 1-10.
- Degenkolb, T.; Berg, A.; Gams, W.; Schlegel, B.; Gräfe, U. The occurrence of peptaibols and structurally related peptaibiotics in fungi and their mass spectrometric identification via diagnostic fragment ions. **J. Pept. Sci.** 2003, 9, 666-678.
- Diederich, F.; Stang, P. J.; **Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions**, 1st ed., **Wiley-VCH**, Weinheim, Germany, 1998.
- Fenteany, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Choi, S.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. Inhibition of proteasome activities and subunit-specific amino-terminal threonine modification by lactacystin. **Science**, 1995, 268, 726-731;
- Ikunaka, M.; Maruoka, K.; Asymmetric Phase-Transfer Catalysis for the Production of Non-Proteinogenic  $\alpha$ -Amino Acids. **Asymmetric Catalysis on Industrial Scale (2nd Edition)** 2010, 151- 169.
- Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Murata, M.; Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. **J. Org. Chem.** 1995, 60, 7508 – 7510.
- Neves, V. A. Síntese e caracterização de hidróxidos duplos lamelares de Cu e Al como catalisadores para reações de acoplamento cruzado C-N, Monografia (Bacharelado em Química), **Instituto de Química - UFRJ**, 2016.
- Nielsen, T.E.; Le Qument, S.; Meldal, M. Solid-phase synthesis of biarylalanines via Suzuki cross-coupling and intramolecular N-acyliminium Pictet–Spengler reactions. **Tetrahedron Lett.** 2005, 46, 7959-7962.
- Pojitkov, A.E; Efremenko, E.N.; Varfolomeev, S. D.; Unnatural amino acids in enzymes and proteins. **J. Mol. Catal. B** 2000, 10, 47-68.
- Ratniyom, J.; Nattanee, D.; Yotphan, S.; Kiatisevi, S. Convenient Synthesis of Arylboronates through a Synergistic Pd/Cu-Catalyzed Miyaura Borylation Reaction under Atmospheric Conditions. **Eur. J. Org. Chem.** 2014, p. 1381-1385.
- Senra, J.D.; Malta, L.F.B.; Costa, M.E.H.M; Michel, R.C.; Aguiar, L.C.S.; Simas, A.B.C.; Antunes, O.A.C. Hydroxypropyl- $\alpha$ -Cyclodextrin-Capped Palladium Nanoparticles: Active Scaffolds for Efficient Carbon-Carbon Bond Forming Cross-Couplings in Water. **Adv. Synth. Catal.** 2009, 351, 2411-2422.
- Senra, J. D.; Malta, L.F.B.; Cordeiro, Y.; Simao, R.A; Michel, R.C.; Simas, A.B.C.; Aguiar, L.C.S. Hydrophilic cyclodextrin protected Pd nanoclusters: insights into their size control and host–guest behavior **J. Mat. Chem.** 2011, 21, 13516-13523.
- Sternberg, J. A.; Geffken, D.; Adams Jr, J. B; Pořstages, R.; Sternberg, C. G.; Campbell, C. L.; Moberg, W. K.; Famoxadone: the discovery and optimisation of a new agricultural fungicide. **Pest Manag Sci** 2001, 57(143), 152.
- Szekeres, A.; Leitgeb, B.; Kredics, L.; Antal, Z.; Hatvani, L.; Manczinger, L.; V'agv'olgyi, C.; Peptaibols and Related Peptaibiotics of Trichoderma. **Acta Microbiol. Immunol. Hung.** 2005, 52, 137-168.
- Uziel, J.; Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Boucard, V.; Ousmer, M.. Gram-Scale Preparation of ap-(C-Glucopyranosyl)-L-phenylalanine Derivative by a Negishi Cross-Coupling Reaction. **Eur. J. Org. Chem.** 2006, 1216.