

Cloreto de Acetoxiacetila (CAS No 13831-31-7)

Acetoxyacetyl Chloride (CAS No 13831-31-7)

Isabela Pierre de Oliveira,^{a,*} Stephanie Montechiari Pereira da Silva^a

^a Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil

*E-mail: isabelapierre@id.uff.br

Submissão: 3 de Maio de 2024

Aceite: 2 de Dezembro de 2024

Publicado online: 13 de Dezembro de 2024

The reagent acetoxyacetyl chloride is an acyl halide used as a source of acetyl groups in acylation reactions. In the literature, its application is evidenced mainly in the synthesis of new β -lactam derivatives, contributing to advances in medicinal chemistry and the synthesis of natural products. This article presents its physicochemical properties, toxicity, the synthetic methods described and the applications reported in the literature, especially in the synthesis of new β -lactam derivatives.

Keywords: Acetoxyacetyl chloride; acyl halide; azetidín-2-one; synthesis; industry.

1. Introdução

O cloreto de acetoxiacetila (Figura 1), cujo nome oficial é acetato de 2-cloro-2-oxoetil (**1**) determinado pela IUPAC, é uma substância orgânica que possui a fórmula molecular $C_4H_5ClO_3$ e a massa molar de $136,53 \text{ g mol}^{-1}$. Apresenta-se na forma de um líquido límpido, variando de incolor a amarelo pálido. É classificado como um haleto de acila que possui uma considerável toxicidade, fumegante e possui odor forte.^{1,2}

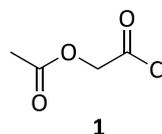


Figura 1. Estrutura química do composto **1**

Em relação aos parâmetros físico-químicos, possui um ponto de ebulição (PE) de $55 \text{ }^\circ\text{C}$ a uma pressão de $15,8 \times 10^{-3} \text{ atm}$, um ponto de ignição de $71 \text{ }^\circ\text{C}$, uma densidade de $1,27 \text{ g mL}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$, e um índice de refração $n_{20/D} 1,428$. É uma molécula aquiral, ou seja, sem atividade óptica. É solúvel em solventes orgânicos, como éter etílico, clorofórmio e ácido acético glacial. É sensível à umidade, pois reage violentamente com a água e, por esse motivo, deve ser armazenado em local com baixa umidade como em dessecadores munidos de sílica devidamente seca. Além disso, por ser um reagente clorado demanda precauções adequadas durante seu manuseio e descarte.^{2,3}

O cloreto de acetoxiacetila apresenta reatividade devido a presença do grupo funcional cloreto de acila (COCl), que é reconhecido por sua elevada reatividade em reações de acilação. Por sua alta reatividade como agente de acilação, é empregado na instalação de grupos acetila e acetoxila em diversos compostos orgânicos, tais como álcoois, aminas e fenóis.⁴⁻⁹

2. Histórico

No século XX, os antimicrobianos emergiram como agentes terapêuticos fundamentais, a partir da descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928.¹⁰ O núcleo β -lactâmico (**2**) (Figura 2) é crucial para a eficácia desses antibióticos, desempenhando um papel vital na inibição da síntese da parede celular bacteriana. Composto por um anel de três átomos de carbono e um de nitrogênio, o anel β -lactâmico precisa estar ligado a um grupo funcional adicional, geralmente outro anel, para exercer sua atividade antimicrobiana.¹¹ Os antimicrobianos que contêm o anel β -lactâmico são classificados em quatro grupos principais — penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos —, e as modificações químicas dentro desses grupos afetam suas propriedades, como afinidade por receptores, espectro de ação e os mecanismos de resistência desenvolvidos pelas bactérias.

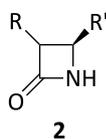


Figura 2. Estrutura química do núcleo β -lactâmico

Desde a década de 1950, bactérias, com destaque para as Gram-positivas, têm desenvolvido resistência a esses antibióticos através da produção de enzimas extracelulares que inativam a porção β -lactâmica.¹² Diante desse cenário, a comunidade dos químicos orgânicos sintéticos tem se dedicado à busca de novos antibióticos lactâmicos para enfrentar os desafios da resistência bacteriana aos medicamentos existentes. Diversas abordagens foram desenvolvidas para sintetizar o núcleo β -lactama, também conhecido como azetidín-2-ona. Na reação de Staudinger, utiliza-se um cloreto de ácido (**3**), que forma um ceteno (**4**) gerado *in situ* a partir da reação entre o cloreto ácido e a trietilamina. Esse ceteno reage com uma imina por uma cicloadição [2+2], formando o anel β -lactâmico (**2**). Esse mecanismo geral continua sendo a rota mais difundida devido à sua eficácia e capacidade de prever a estereoquímica, embora o mecanismo preciso dessa reação ainda não seja completamente compreendido (Esquema 1).¹³⁻¹⁵

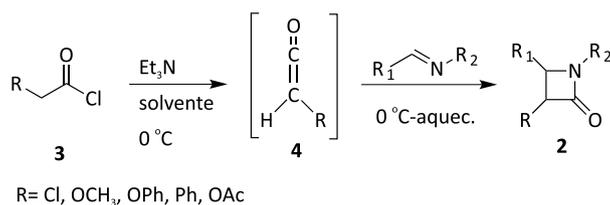
Nesse sentido, desde a segunda metade do século XX, os primeiros estudos envolvendo o cloreto de acetoxiacetila foram publicados, destacando principalmente sua aplicação em reações de acilação que serão descritas a seguir. Em 1988, Corbett *et al.*⁴ apresentaram um novo método de síntese de ácidos *N*-glicolilhidroxâmicos (**8**), utilizando o cloreto de acetoxiacetila (**1**) no processo de acilação das

aryl-hidroxilaminas (**5**) para formar os intermediários ácidos hidroxâmicos acetoxiacetilados (**7**) (Esquema 2).

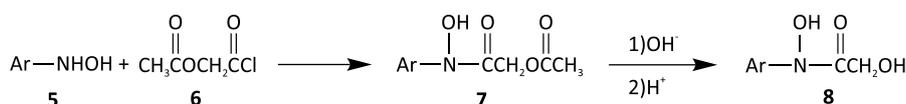
No ano de 1990, Roy *et al.*,⁵ utilizaram este cloreto para acilação do intermediário *O*-acetoxilado *N*-glicolilado para realização de síntese em bloco de gangliosídeos dissialilados. Nesse mesmo período, os estudos subsequentes começaram a abordar a aplicação deste reagente na síntese de derivados β -lactâmicos, utilizando a reação de Staudinger (Esquema 1). Os estudos conduzidos por Jayaraman *et al.*,⁶ no ano de 1996, e por Palomo *et al.*,⁷ no ano de 1991, demonstraram a aplicação do cloreto de acetoxiacetila na síntese estereosseletiva dos anéis β -lactâmicos, a partir da reação de Staudinger, muito importante para obtenção de novas moléculas com interesse biológico (Esquema 3).

No contexto da síntese de derivados β -lactâmicos, Palomo *et al.* (1990)¹⁵ e Rey *et al.* (1994)¹⁶ relataram o uso de um reagente específico na síntese de análogos do quimioterápico paclitaxel (**12**) (Figura 3), Taxol®, com novas cadeias laterais de β -lactamas, como 4-aryl- ou 4-heteroaryl substituídas, visando melhorar a seletividade e a eficácia terapêutica do fármaco, crucial para o desenvolvimento de novos quimioterápicos.

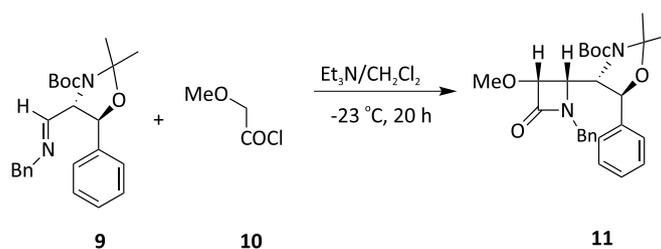
Nas últimas décadas, o cloreto de acetoxiacetila tem sido amplamente empregado na síntese de derivados do núcleo β -lactâmico, com foco na obtenção de produtos enantiomericamente puros para avaliação biológica, especialmente em relação à sua atividade antitumoral.^{6,17,18} A título de exemplificação, azetidín-2-onas *N*-tioladas foram descritas como substâncias indutoras de dano ao DNA celular, induzindo apoptose em linhagens de células tumorais, como leucemia, mama, próstata e cabeça e pescoço (Figura 4).¹⁹



Esquema 1. Síntese de Staudinger para obtenção de β -lactâmicos



Esquema 2. Novo método de síntese de ácidos *N*-glicolilhidroxâmicos (**8**)



Bn = benzil

Esquema 3. Síntese de β -lactamas homoquirais (**11**)

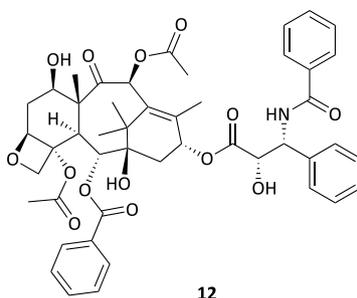


Figura 3. Estrutura química do paclitaxel (Taxol®).

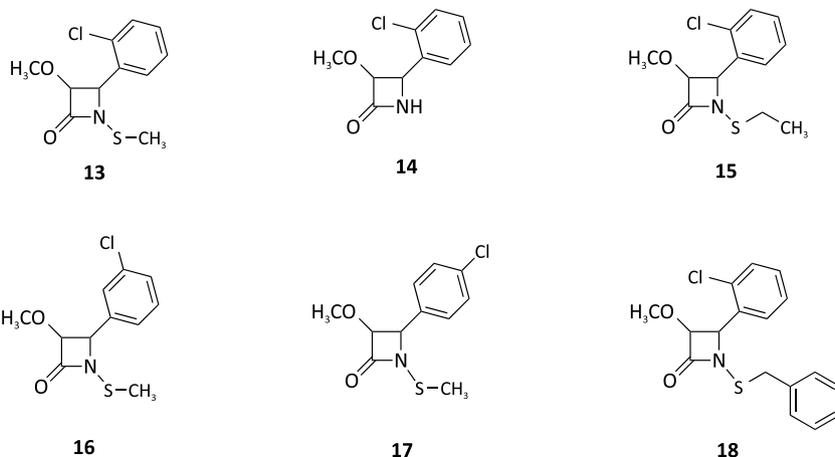


Figura 4. Derivados do núcleo β-lactâmico com atividade antitumoral

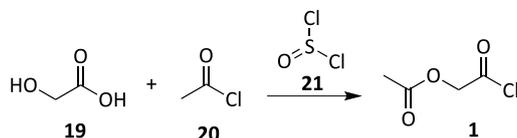
3. Síntese do Cloreto de Acetoxiacetila

No ano de 1985, Forster *et al.*²⁰ descreveram a síntese de cloreto de acetoxiacetila (**1**) a partir do ácido glicólico (**19**) e do cloreto de acetila (**20**) (Esquema 4). O cloreto de acetila foi adicionado, gota a gota, ao ácido glicólico anidro a 20-30 °C. A mistura foi aquecida a uma temperatura de 90-100 °C por 3 horas e, em seguida, o excesso de cloreto de acetila foi destilado. O resíduo foi aquecido a 30 °C e o cloreto de tionila (**21**) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 3 horas. A purificação foi realizada por destilação a vácuo.

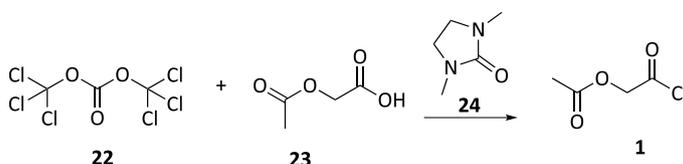
Em 2007, Zhiwei *et al.*²¹relataram um processo para a

preparação do cloreto de acetoxiacetila (**1**) através da reação entre o trifosgênio (**22**) e o ácido acetoxiacético (**23**) em tolueno na presença de *N,N*-dimetilimidazolidinona (**24**) (Esquema 5). O processo possui como vantagem uma reação simples, de baixo custo, com alto rendimento e uma baixa formação de resíduos.

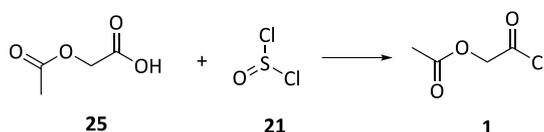
Em 2005, Zheng *et al.*²² propuseram um método de síntese do reagente e sua purificação. O cloreto de acetoxiacetila (**1**) foi preparado a partir da reação entre o ácido acetoxiacético (**25**) e o cloreto de tionila (**21**) (Esquema 6) e o produto foi purificado. Foi realizada uma destilação a vácuo e coletada uma fração do produto a 53-56 °C/12 mmHg. Foram utilizados solventes inertes no processo, como tolueno, hexano, clorofórmio,



Esquema 4. Esquema de síntese de **1** a partir de **19** e de **20**, na presença de **21**



Esquema 5. Reação entre o trifosgênio (**22**) e o ácido acetoxiacético (**23**) para formação do cloreto de acetoxiacetila



Esquema 6. Síntese do reagente cloreto de acetoxiacetila (1) a partir do ácido acetoxiacético (25) e cloreto de tionila (21)

éter de petróleo (seco), THF (seco), dioxano (seco) e acetona.

Em 2018, Zhongxue *et al.*²³ apresentaram um método de síntese do cloreto de acetoxiacetila (Esquema 7) que foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a preparação do intermediário ácido acetoxiacético (27). O processo consistiu em gotejar uma solução de ácido glicólico (19) no meio reacional contendo cloreto de acetila (26), em aquecimento, até a formação do precipitado que passou pelo processo de destilação para ocorrer a cristalização e se obter o ácido acetoxiacético puro. Na etapa 2, a formação do produto cloreto de acetoxiacetila ocorreu através da cloração do ácido hidroxiacético. Sendo assim, o ácido acetoxiacético (27) foi dissolvido em éter de petróleo (29), adicionou-se cloreto de oxalila (28) e purificou-se para se obter o produto final (1). Este método é realizado em duas etapas, mas consiste em uma operação simples com alta pureza do produto e formação de poucos subprodutos.

4. Toxicidade

O sistema de classificação GHS do inglês, *Globally Harmonized System of Classification*, define e classifica os perigos físicos, para a saúde e/ou ambientais de uma substância. O reagente cloreto de acetoxiacetila é classificado como corrosivo, podendo causar queimaduras graves na pele e lesões oculares, e tóxico quando inalado em altas concentrações, pois pode produzir pneumonite aguda. Outro critério de alerta é devido a sua reação violenta com a água, reativo até mesmo à umidade. De acordo com o Haz-Map®, um banco de dados de saúde ocupacional desenvolvido para profissionais de saúde e segurança e para consumidores, o reagente é descrito como líquido corrosivo.

Sendo assim, o manuseio do reagente deve seguir todas as normas de biossegurança.²⁴⁻²⁶

5. Aplicações Industriais

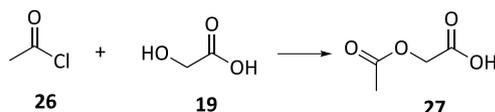
Na indústria farmacêutica, o cloreto de acetoxiacetila desempenha um papel significativo na síntese de medicamentos que contenham o núcleo β -lactâmicos por meio da reconhecida síntese de Staudinger. Esta reação é amplamente empregada devido à importância da síntese dos antibióticos que contêm o anel β -lactâmico, grupo farmacofórico comum à esta classe vital de antibióticos.^{27,28}

Além de sua destacada atividade antibacteriana, os derivados dos anéis β -lactâmicos, exibem diversas outras propriedades biológicas, incluindo atividade anticâncer (31), antifúngica (32), antituberculose (30), antidepressiva e anti-inflamatória (Figura 5).²⁹⁻³²

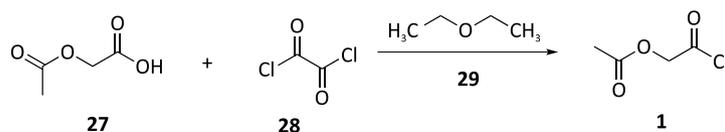
No contexto de atividade antitumoral, o anel β -lactâmico possui uma forte relação com estruturas nucleares chamadas microtúbulos, que são polímeros essenciais em células eucariotas para o processo de divisão celular. A tubulina é a unidade fundamental que compõe os microtúbulos e, devido à sua importância celular, os microtúbulos são alvos de medicamentos anticâncer. Vários medicamentos, como paclitaxel (Figura 3) e docetaxel (Figura 6), são conhecidos por potencializar a polimerização da tubulina.^{35,36}

Ainda sobre antitumorais, a colchicina é um agente despolimerizante que interfere na montagem da tubulina, impedindo a correta formação e função dos microtúbulos, levando à interrupção do ciclo celular e à indução de apoptose.³⁷ Apesar de ter sido amplamente estudada, a colchicina não é utilizada clinicamente no tratamento do câncer devido à sua toxicidade para células normais. Em contrapartida, a combretastatina A-4 (CA-4) (35) mostra

Etapa 1



Etapa 2



Esquema 7. Síntese do intermediário ácido acetoxiacético e do produto final cloreto de acetoxiacetila

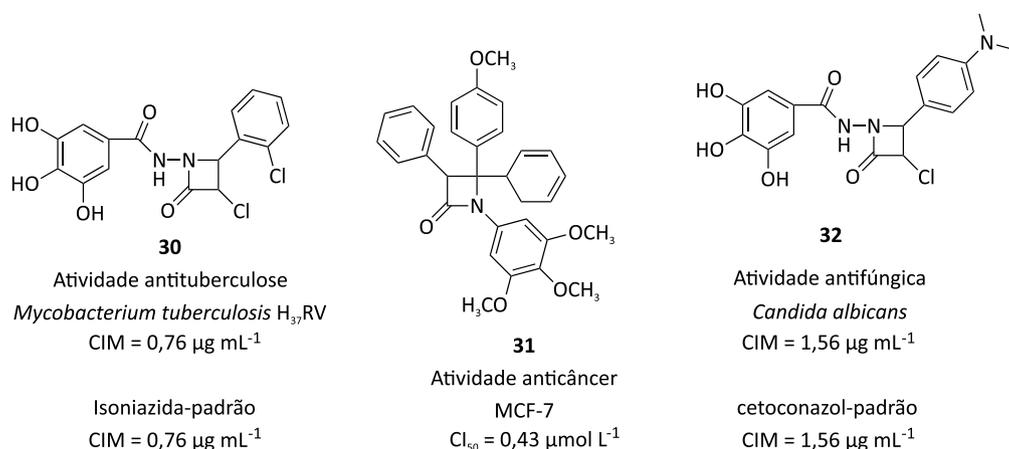


Figura 5. Exemplos de derivados de azetidin-2-onas (anel β-lactâmico) com potencial atividade biológica^{33,34}

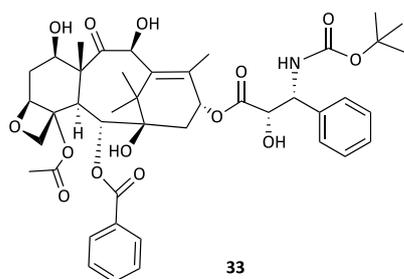


Figura 6. Estrutura química do docetaxel

efeitos extremamente fortes na supressão da montagem da tubulina através da interação com o sítio de ligação da colchicina (**33**) na tubulina, resultando em extensa inibição do crescimento celular e da angiogênese, mas a instabilidade química e a baixa solubilidade em água limitam sua aplicação clínica. Para otimizar a estabilidade e a potência do CA-4 (**35**), foram desenvolvidos vários análogos. Entre eles, análogos de CA-4 (**36**) com ponte β-lactâmica, 1,4-diaril-2-azetidionas, mostraram efeitos significativos

de ligação à tubulina e despolimerização (Figura 7).¹⁵

Nesse sentido, estudos apontaram que alguns derivados do núcleo β-lactâmico possuem a capacidade de inibir a polimerização da tubulina, a qual se liga ao sítio da colchicina na β-tubulina. É importante destacar que a atividade biológica das β-lactamas está associada com a reatividade química do anel, assim como aos substituintes em N-1, C-3 e C-4 (Figura 8).³⁶⁻³⁸ Sendo assim, o uso do reagente cloreto de acetoxiacetila pode ser considerado um elemento chave para o sucesso em sintetizar novas substância para combater o câncer.

De fato, a síntese de Staudinger (Esquema 1) possui um notável interesse industrial, e é classificada como uma cicloadição [2+2] entre uma imina e o ceteno (**4**) gerado *in situ*. Geralmente, os cetenos (**4**) são preparados a partir de cloretos de ácido (**3**), como o cloreto de acetoxiacetila (**1**), com uma amina terciária via reação de eliminação, na qual HCl é perdido. A base remove o próton ácido no carbono α, induzindo a formação da dupla ligação carbono-carbono e a perda de um íon cloreto. (Esquema 8).¹⁷

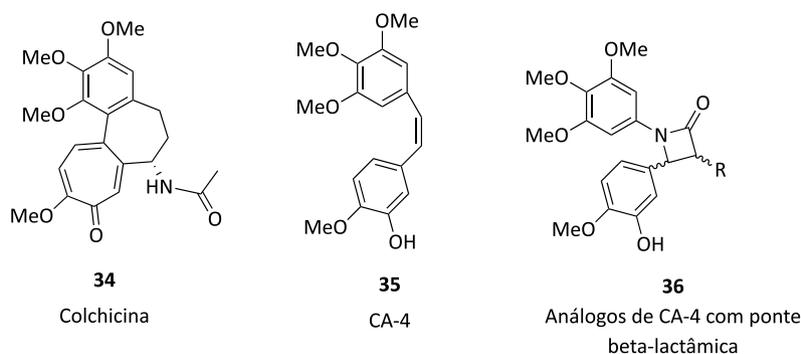


Figura 7. Estruturas químicas de agentes antitumorais que atuam nos microtúbulos

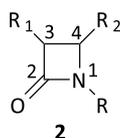
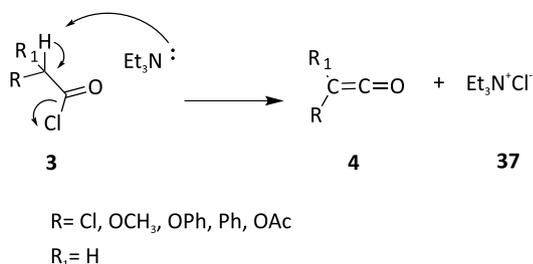


Figura 8. Estrutura do núcleo azetidin-2-ona (**2**) com as respectivas numerações



Esquema 8. Mecanismo geral da formação do ceteno

Com a formação do ceteno *in situ*, ocorre uma reação de adição, onde a imina (**38**) atua como um nucleófilo, adicionando-se ao ceteno (**4**), formando o intermediário zwitteriônico (**39**). Com o retorno do par de elétrons, e o ataque dos elétrons π da dupla ao carbono imínico, ocorre o fechamento do anel β -lactâmico (**2**). Estudos sugerem que substituintes doadores de elétrons aceleram o fechamento direto do anel, favorecendo a formação de *cis*- β -lactama, enquanto os aceptores de elétrons favorecem a formação de *trans*- β -lactama (Esquema 9).³⁹

Dessa forma, a utilização do cloreto de acetoxiacetila na busca por novos derivados de β -lactamas é amplamente difundida na indústria. Esse reagente desempenha um papel crucial em diversas reações, como a obtenção direta de β -lactamas homocíclicas a partir do uso de iminas derivadas de aldeídos α -amino quirais N-protetidos na reação de Staudinger (Esquema 3).⁶

Outra aplicação é a reação direta de cloretos de acila com aminas, oriundas de reações de oxidação organocatalítica, na presença de uma base, gerando uma série de novos derivados de β -lactamas com excelente seletividade *cis* (Esquema 10).⁴⁰ Também é importante na participação na síntese da cadeia lateral do medicamento paclitaxel¹⁷ e no desenvolvimento de métodos para a heterodimerização seletiva de cetonas, visando β -lactonas heterodímeras.⁴¹

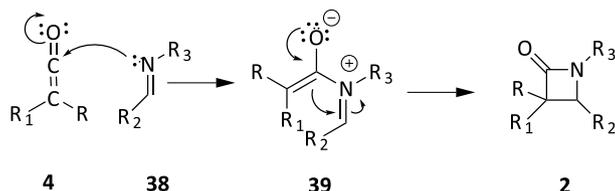
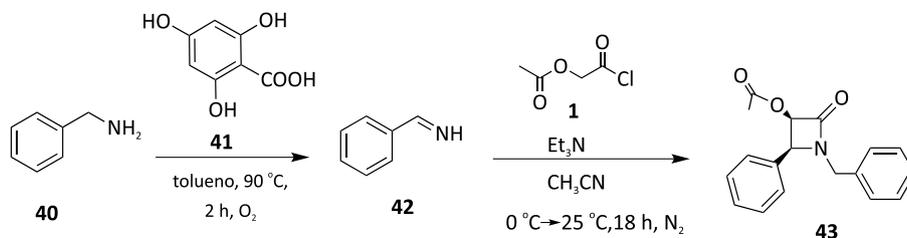
Mais uma aplicação do cloreto de acetoxiacetila para antitumorais é a síntese de 3'-estanolpropenil-taxoide (**48**), precursor do taxoide. Os taxoides são uma classe de compostos, a qual pertence o paclitaxel, um

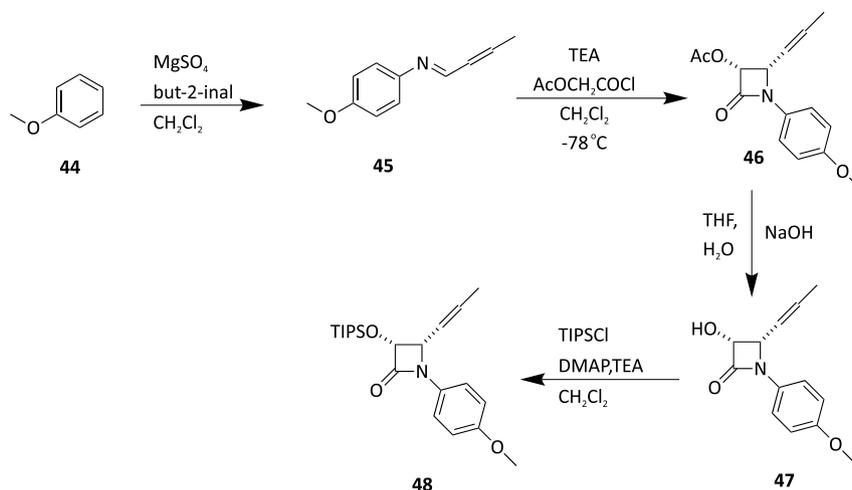
fármaco antineoplásico muito utilizado como terapia de primeira linha para carcinoma avançado de ovário e para tratamento de vários outros tipos de câncer, incluindo câncer de mama. As novas gerações de taxoide são agentes citotóxicos altamente potentes que apresentam uma grande eficácia contra células resistentes a medicamentos *in vivo* (Esquema 11).⁴²

Com relação à atividade antibacteriana, o reagente também é imprescindível na síntese de compostos enantiopuros 3-acetóxi-2-azetidionas (**52**), que foram obtidos a partir de iminas de (R)-2,3-O-isopropilidenedigliceraldeído (**49**). Essa é uma reação de Staudinger com cloreto de acetoxiacetila na presença de Et_3N que forma um diastereoisômero *cis* como único produto. Esses, por sua vez, via transesterificação com metóxido de sódio em metanol, deram origem a 3-hidroxi-2-azetidionas substituídas (**52**), que é um mimético eficiente de carboxilato, o qual está presente em diversos núcleos monobactamas farmacologicamente ativos (Esquema 12).⁴³

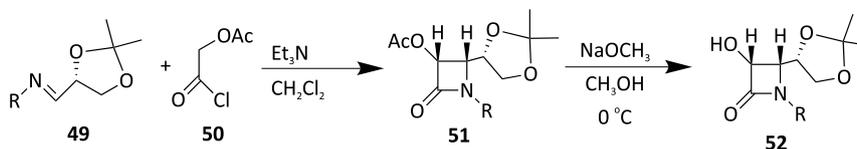
Ainda dentro contexto de compostos que pertencem a classe farmacológica dos monobactâmicos, a síntese assimétrica de lactamas usando materiais de partida homocíclicos é uma abordagem interessante para produção de carbapenêmicos, fármacos antimicrobianos da classe dos β -lactâmicos com amplo espectro de ação.⁴⁴ Os cloretos de ftalimido (**54**), alcoxi e acetoxiacetila, ao serem tratados com iminas (**53**) na presença de excesso de trietilamina a -20°C , forneceram lactamas substituídas (**55**), obtendo um único diastereoisômero *cis* como produto (Esquema 13).⁶

Por fim, o cloreto de acetoxiacetila é um reagente versátil amplamente utilizado em uma variedade de sínteses orgânicas, além de sua conhecida participação na obtenção de β -lactâmicos. Novos derivados β -lactâmicos mostraram potente atividade inibitória sobre as enzimas acetilcolinesterase e anidrase carbônica, sugerindo potencial aplicação no tratamento da doença de Alzheimer e como diuréticos, respectivamente.⁴⁵ Além disso, suas propriedades foram exploradas em diferentes contextos, incluindo a síntese de aminoácidos não proteicos, onde desempenha um papel crucial na otimização das condições de acoplamento.⁴⁵

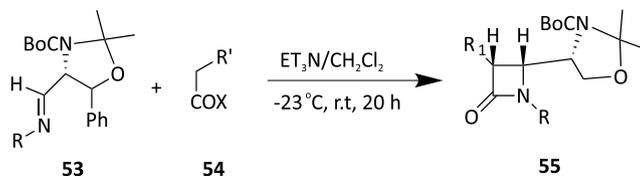
Esquema 9. Mecanismo geral para formação do anel β -lactâmico.Esquema 10. Síntese de β -Lactama por meio do homoacoplamento de benzilaminas



Esquema 11. Preparação de cis-(±)-β-Lactamas utilizadas para obtenção de 3'-estannylpropenil-taxoide



Esquema 12. Obtenção de 3-hidroxi-2-azetidinonas substituídas



Esquema 13. Cicloadição de iminas com cloretos de ftalimido substituídos para obtenção de lactamas substituídas

Ademais, tem sido empregado com sucesso em reações de glicosilação química, facilitando a acilação em diversos substratos, visto que reduz a possibilidade de reações indesejadas que podem ocorrer durante a acilação química.⁴⁶ Em uma abordagem inovadora, o cloreto de acetoxiacetila tem sido utilizado na síntese quimioenzimática de novas lactuloses sialiladas, expandindo ainda mais seu potencial em aplicações sintéticas de grande interesse.⁴⁷

6. Considerações Finais

Em suma, apesar da sua toxicidade, o cloreto de acetoxiacetila, por ser um reagente muito versátil, desempenha um papel crucial na indústria farmacêutica, especialmente no desenvolvimento de compostos potencialmente ativos contra câncer e infecções bacterianas. Sua aplicação na síntese de derivados β-lactâmicos, como as β-lactamas (azetidin-2-onas), é notável devido às propriedades antitumorais desses compostos. Os derivados de β-lactamas têm se mostrado eficazes na interação com a tubulina, essencial para a formação dos microtúbulos, interferindo na mitose e induzindo a morte celular programada, um mecanismo

fundamental para a ação dos quimioterápicos.

Portanto, o cloreto de acetoxiacetila é essencial no desenvolvimento de novos β-lactamas, anel responsável por diversas atividades biológicas, como antitumoral, antibacteriana, antifúngica, antidepressiva, antituberculose e anti-inflamatória. Destacando-se a atividade antitumoral, a síntese de novos derivados desse anel pode não só ampliar as opções de tratamento para diferentes tipos de câncer, mas também promover inovação na indústria farmacêutica, potencializando a eficácia dos tratamentos e oferecendo novas esperanças para pacientes com tumores resistentes a terapias convencionais.

Referências Bibliográficas

1. PUBCHEM. Compound Summary: Acetoxyacetyl chloride (26297). Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26297> > Acesso em: 28 março 2024.
2. Sigma-Aldrich. Product Specification: Acetoxyacetyl chloride. Disponível em: < <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/302368#product-documentation> > Acesso em: 28 março 2024.

3. CAS. Common Chemistry. Compound Properties: 2-(Acetyloxy) acetyl chloride. Disponível em: < https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=13831-31-7 > Acesso em: 29 março 2024.
4. Corbett, M. D.; Corbett, B. R.; N-glycolylhydroxamic acids: an improved synthetic method and the in situ generation and intramolecular rearrangement of N-acetoxy-N-glycolyl-2-aminofluorene. *Chemical Research in Toxicology* **1988**, *1*, 222. [Crossref] [PubMed]
5. Roy, R.; Pon, R. A.; Efficient synthesis of α (2–8)-linked N-acetyl and N-glycolylneuraminic acid disaccharides from colominic acid. *Glycoconjugate Journal* **1990**, *7*, 3. [Crossref]
6. Jayaraman, M.; Deshmukh, A. R.; Bhawal, B. M.; Application of (+)-(1S,2S)-2-amino-1-phenylpropan-1,3-diol in the formal total synthesis of carbapenems, novel 4-cyano- β -lactams and β -hydroxy aspartates. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8989. [Crossref]
7. Palomo, C.; Cossío, F. P.; Cuevas, C.; Asymmetric synthesis of monocyclic β -lactams: application of imines derived from chiral N-protected α -amino aldehydes in the Staudinger reaction. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 3109. [Crossref]
8. Deketelaere, S.; Van Den Broeck, E.; Cools, L.; Deturck, D.; Naeyaert, H.; Van Hecke, K.; Stevens, C. V.; Van Speybroeck, V.; D'hooghe, M.; Unexpected Formation of 2,2-Dichloro-N-(chloromethyl) acetamides during Attempted Staudinger 2,2-Dichloro- β -lactam. *European Journal of Organic Chemistry* **2021**, *2021*, 5823. [Crossref]
9. Padakanti, S.; Pal, M.; Yeleswarapu, K. R.; An improved and practical synthesis of 5,5-dimethyl-3-(2-propoxy)-4-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(5H)-furanone (DFP-a selective inhibitor of cyclooxygenase-2). *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7915. [Crossref]
10. Fleming, A.; On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *The British Journal of Experimental Pathology* **1929**, *10*, 226. [Crossref]
11. Magalhães, J. C. A.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Fernando Pessoa, 2016.
12. Li, T.; Wang, Z.; Guo, J.; de la Fuente-Nunez, C.; Wang, J.; Han, B.; Tao, H.; Liu, J.; Wang, X.; Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. *Science of The Total Environment* **2023**, *860*, 160461. [Crossref] [PubMed]
13. Mishra, R. K.; Coates, C. M.; Revell, K. D.; Turos, E.; Synthesis of 2-oxazolidinones from β -lactams: Stereospecific total synthesis of (–)-cytoxazone and all of its stereoisomers. *Organic Letters* **2007**, *9*, 575. [Crossref]
14. Costa, M. F.; da Costa, M. R. G.; Curto, M. J. M.; Magrinho, M.; Damas, A. M.; Gales, L.; Synthesis of chiral (7R)-[η^6 -5-(N,N-dimethylamino)-7-formyl-1,3-benzodioxole]chromium complex and its application in the synthesis of optically active *cis*- β -lactams. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *632*, 27. [Crossref]
15. Palomo, C.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Aizpurua, J. M.; Mielgo, A.; Aurrekoetxea, N.; Highly stereoselective synthesis of α -hydroxy β -amino acids through β -lactams: application to the synthesis of the taxol and bestatin side chains and related systems. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 6429. [Crossref]
16. Rey, A. W.; Droghini, R.; Douglas, J. L.; Vemishetti, P.; Boettger, S. D.; Racha, S.; Dillon, J. L.; Practical synthesis of 4-aryl-and 4-heteroarylazetidino-2-ones: applications in the synthesis of the Taxol[®] side chain. *Canadian Journal of Chemistry* **1994**, *72*, 2131. [Crossref]
17. Guo, X.; Ren, W.; Lv, Z.; Li, G.; Li, H.; Sun, M.; Li, X.; Chen, G.; Zhang, Z.; Zhang, W.; Bu, M.; Synthesis and Anticancer Activity of Ergosterol Peroxide Hybrids With Paclitaxel Side Chain Inducing Apoptosis in Human Hepatoma Carcinoma Cells. *Natural Product Communications* **2023**, *18*. [Crossref]
18. Zhou, P.; Liu, Y.; Zhou, L.; Zhu, K.; Feng, K.; Zhang, H.; Liang, Y.; Jiang, H.; Luo, C.; Liu, M.; Wang, Y.; Potent antitumor activities and structure basis of the chiral β -lactam bridged analogue of combretastatin A-4 binding to tubulin. *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 10329. [Crossref] [PubMed]
19. Kuhn, D.; Coates, C.; Daniel, K.; Chen, D.; Bhuiyan, M.; Kazi, A.; Turos, E.; Dou, Q. P.; Beta-lactams and their potential use as novel anticancer chemotherapeutics drugs. *Frontiers in Bioscience-Landmark* **2004**, *9*, 2605. [Crossref] [PubMed]
20. Forster, H.; Hofer, W.; Mues, V.; Eue, L.; Leverkusen; Schmidt, R. R.; *U.S. Patent* n. 4,509,971 **1985**.
21. Zhiwei, C.; Weike, S.; Zhijun, X.; Songquiao, Z.; *Univ Zhejiang Technology* 200610053701.7 **2007**. (CN1951898)
22. Zheng, X.; Chengdu Lixin Technology Co. n. 200310110808.7 **2005**. (CN1611480)
23. Zhongxue, F.; Yu, W.; Zhenghao, F.; Yanqing W.; Weihua, T.; *Univ Yancheng Teachers* n. 201711226470.X **2017**. (CN107935852)
24. GHS. Globally Harmonized System of Classification: Acetoxyacetyl chloride. Disponível em: < <https://unece.org/transport/dangerous-goods/ghs-rev10-2023> > Acesso em: 01 abril 2024.
25. HAZ-MAP. Hazardous Chemicals and Occupational Diseases: Acetoxyacetyl chloride. Disponível em: < <https://haz-map.com/Agents/2208> > Acesso em: 01 abril 2024.
26. ECHA. European Chemicals Agency: Acetoxyacetyl chloride. Disponível em: < <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.034.116> > Acesso em: 01 abril 2024.
27. Mehta, P. D.; Sengar, N. P. S.; Pathak, A. K.; 2-Azetidinone - A new profile of various pharmacological activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 5541. [Crossref] [PubMed]
28. Guimarães, D. O.; Momesso, L. S.; Pupo, M. T.; Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova* **2010**, *33*, 667. [Crossref]
29. Arya, N.; Jagdale, A. Y.; Patil, T. A.; Yeranwar, S. S.; Holikatti, S. S.; Dwivedi, J.; Shishoo, C. J.; Jain, K. S.; The chemistry and biological potential of azetidino-2-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *74*, 619. [Crossref] [PubMed]
30. Saeed, A.; Microwave-Assisted Synthesis of cAMP Phosphodiesterase Inhibitor 8-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3-hydroxymethylisocoumarin. *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 1485. [Crossref]
31. Ilango, K.; Arunkumar, S.; Synthesis, Antimicrobial and Antitubercular Activities of Some Novel Trihydroxy Benzamido

- Azetidin-2-one Derivatives. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **2011**, *10*, 219. [Crossref]
32. Kerzare, D. R.; Menghani, S. S.; Khedekar, P. B.; Synthesis, characterization, antidepressant activity and docking studies of some novel indole bearing azetidione derivatives. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* **2018**, *52*, 110. []
33. Do Amaral, A. T.; Montanari, C. A.; Química Medicinal: 25 Anos de Planejamento Racional de Fármacos. *Química Nova* **2002**, *25*, 39. [Crossref]
34. Patel, A. B.; Raval, R.; *Importance of Heterocycles in Medicinal Chemistry*; 1ª edição, LAP Lambert Academic Publishing: New York, 2015.
35. Mikstacka, R.; Stefański, T.; Rózański, J.; Tubulin-interactive stilbene derivatives as anticancer agents. *Cellular and Molecular Biology Letters* **2013**, *18*, 368. [Crossref] [PubMed]
36. Soni, P. K.; Shinde, C. P.; Halve, A. K.; The chemistry and pharmacological potential of 2-azetidiones incorporated with halogen atoms and cyano groups: a review. *World Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, *5*, 433. [Crossref]
37. Malebari, A. M.; Fayne, D.; Nathwani, S. M.; O'Connell, F.; Noorani, S.; Twamley, B.; O'Boyle, N. M.; O'Sullivan, J.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J.; β -Lactams with antiproliferative and antiapoptotic activity in breast and chemoresistant colon cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *189*, 112050. [Crossref] [PubMed]
38. Wang, S.; Malebari, A. M.; Greene, T. F.; Kandwal, S.; Fayne, D.; Nathwani, S. M.; Zisterer, D. M.; Twamley, B.; O'Boyle, N. M.; Meegan, M. J.; Antiproliferative and Tubulin-Destabilising Effects of 3-(Prop-1-en-2-yl)azetid-2-Ones and Related Compounds in MCF-7 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 1000. [Crossref] [PubMed]
39. Jiao, L.; Liang, Y.; Xu, J.; Origin of the relative stereoselectivity of the β -lactam formation in the Staudinger reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 6060. [Crossref]
40. Yamamoto, Y.; Kodama, S.; Nishimura, R.; Nomoto, A.; Ueshima, M.; Ogawa, A.; One-Pot Construction of Diverse β -Lactam Scaffolds via the Green Oxidation of Amines and Its Application to the Diastereoselective Synthesis of β -Amino Acids. *Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86*, 11571. [Crossref]
41. Chen, S.; Ibrahim, A. A.; Peraino, N. J.; Nalla, D.; Mondal, M.; Van Raaphorst, M.; Kerrigan, N. J.; Catalytic Asymmetric Synthesis of Ketene Heterodimer β -Lactones: Scope and Limitations. *Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 7824. [Crossref]
42. Seitz, J. D.; Wang, T.; Vineberg, J. G.; Honda, T.; Ojima, I.; Synthesis of a Next-Generation Taxoid by Rapid Methylation Amenable for ^{13}C -Labeling. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 2847. [Crossref]
43. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Rodríguez-Acebes, R.; Metal-promoted allylation, propargylation, or allenylation of azetidine-2,3-diones in aqueous and anhydrous media. Application to the asymmetric synthesis of densely functionalized 3-substituted 3-hydroxy- β -lactams. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 5208. [Crossref]
44. de Arruda, C. J. M.; Siqueira, V. F. A.; de Souza, F. J. M.; Silva, J. L. N.; dos Santos, K. F.; Cipriano, D. Z.; Dias, L. A.S.; Faro, F. R. A.; Revisão bibliográfica de antibióticos beta-lactâmicos. *Revista Saúde em Foco* **2019**, 982. [Link]
45. Plata, P.; Klimczak, U.; Zambroń, B. K.; Acyclic Remote 1,5- and 1,4,5-Stereocontrol in the Catalytic Stereoselective Reactions of β -Lactams with Aldehydes: The Effect of the *N*-Methylimidazole Ligand. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 14527. [Crossref]
46. Izumi, M.; Shen, G.-J.; Wacowich-Sgarbi, S.; Nakatani, T.; Plettenburg, O.; Wong, C.-H.; Microbial glycosyltransferases for carbohydrate synthesis: α -2,3-sialyltransferase from *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 10909. [Crossref]
47. Zeng, J.; Jia, T.; Hu, Y.; Zhang, R.; Sun, J.; Li, B.; Gao, H.; Chemo-enzymatic synthesis of Neu5Gc-containing sialylated lactulose. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **2017**, *16*, 1655. [Crossref]