

## Síntese da Neurotoxina $\beta$ -N-metilamino-L-alanina (L-BMAA)

Sidnei Moura (PG), Ernani Pinto (PQ)\*

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 97105-900, SP, Brasil

Palavras Chave: toxina, neurotoxicidade,  $\beta$ -N-metilamino-L-alanina

### Introdução

O aminoácido modificado  $\beta$ -N-metilamino-L-alanina (L-BMAA) possui grande importância em doenças degenerativas, como apresentado em recentes artigos científicos.<sup>1</sup> A neurotoxicidade dessas moléculas é por um mecanismo excitotóxico, envolvendo um elevado nível de cálcio e bicarbonato, sendo ainda apontadas como potente agonistas de receptores de glutamato.<sup>2</sup> Esse aminoácido não protéico foi identificado como o produto do metabolismo secundário de alguns compostos naturais como os presentes na espécie *Guan cicade (Cycas micronesica)*. Mais recentemente, essa toxina foi identificada em várias espécies de cianobactérias e principalmente no gênero *Nostoc*.<sup>3</sup> Esse trabalho teve como alvo a produção dessa molécula de forma assimétrica, já que a molécula apresenta um centro quiral (comum a aminoácidos), para uso como padrão analítico e também para ensaios toxicológicos.

### Resultados e Discussão

Para obtermos nosso objetivo partimos de um outro aminoácido como centro quiral determinado, a L-asparagina.

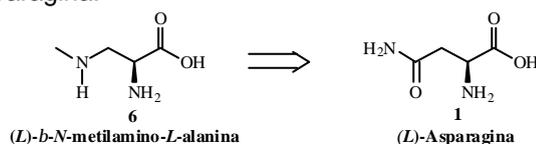


Figura 1. Análise retrosintética da L-BMAA.

A partir da L-asparagina, realizamos uma fácil e quase quantitativa (84%) N-proteção com cloreto de benziloxicarbonil (CBZ).<sup>4</sup> Em um próximo passo utilizamos um conhecido reagente trivalente de iodo  $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ , o qual através de um rearranjo de Hofmann, transforma a amida em uma amina primária.<sup>5</sup>

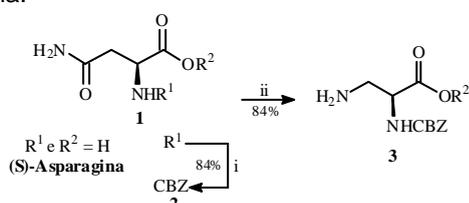


Figura 2. i. CBZ-Cl,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dioxano; ii. piridina, DMF,  $\text{H}_2\text{O}$ .  
29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Posteriormente, se fez necessária a proteção do ácido carboxílico, através de esterificação.<sup>6</sup> Em seguida, fez-se uma N-metilação em condições reacionais brandas, utilizando uma mistura de água com acetonitrila como solvente. Esse passo reacional possibilitará a formação de diferentes derivados na continuação do trabalho.

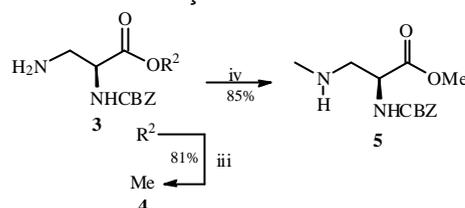


Figura 3. iii. EtOH, MsOH, reflux; iv.  $\text{CH}_3\text{I}$ , ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ .

No procedimento final ocorrem a hidrólise do ester, e a liberação do CBZ através de Pd-C 10% e TFA,<sup>7</sup> levando ao aminoácido modificado  $\beta$ -N-metilamino-L-alanina (L-BMAA) 6.

### Conclusões

Em conclusão, obtivemos o produto desejado em poucos e simples passos reacionais, os quais levaram a um elevado rendimento global (46%). A principal característica dessa rota sintética é a possibilidade de promover a síntese de análogos também mantendo a configuração quiral natural. Essa molécula servirá como padrão para futuras identificações dessa importante toxina, por meio de técnicas analíticas, em florações algais e também para se avaliar os mecanismos de ação tóxica desse composto.

### Agradecimentos

Capes, CNPq, FAPESP.

<sup>1</sup> (a) Montine, T. J.; Li, K.; Perl, D. P.; Galasko, D. *Neurology* **2005**, 65(5), 768. (b) Banack, S. A.; Cox, P. A. *Neurology* **2003**, 61(3), 387.

<sup>2</sup> (a) Brownson, D. M.; Mabry, T. J.; Leslie, S. W.; *J. of Ethnopharmacology* **2002**, 82(2-3), 159. (b) Andersson, H.; Lindqvist, E.; Olson, L. *Neuroreport* **1997**, 8(8), 1813.

<sup>3</sup> Cox, P. A.; Banack, S. A.; Murch, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, 100, 13380.

<sup>4</sup> Zhang, Z.; Van Aerschot, A.; Hendrix, C.; Busson, R.; David, F.; Sandra, P.; Herdewijna, P. Z. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2514, 2513.

<sup>5</sup> Waki, M.; Kitajima, Y.; Izumiya, N. *Synthesis* **1981**, 267.

<sup>6</sup> Huber, V. J.; Arroll, T. W.; Lum, C.; Goodman, B. A.; Nakanishi, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6729-6733.

<sup>7</sup> Matsunaga, S.; Moore, R. E.; Niemezura, W. P.; Carmichael W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8021.

