

Síntese em um passo de *N*-Cbz-*L*-BMAA e derivados a partir de *N*-Cbz-*L*-Serina

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

*sidmoura@gmail.com.

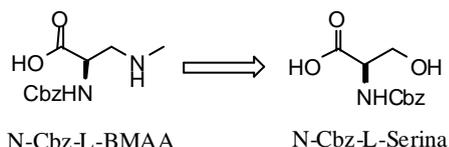
Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Av. Lineu Prestes, nº 580, bloco 13B. São Paulo – SP 05508900.

Palavras Chave: *L*-BMAA, Reação de Mitsunobu, Neurotoxicidade.

Introdução

O aminoácido modificado β-*N*-metilamino-*L*-alanina (*L*-BMAA) possui um importante papel em doenças neurodegenerativas.¹ Essa atividade neurotóxica é devido a um mecanismo excitotóxico que envolve um elevado fluxo inter/extra-celular de cálcio e bicarbonato.² Esse aminoácido é também um potente agonista do glutamato.³ Esse composto também é citado como auxiliar em algumas enfermidades neuronais como mal de Alzheimer e Parkinson.

O objetivo desse trabalho é a síntese de *N*-Cbz-*L*-BMAA (2a), o qual pode gerar a *L*-BMAA, e alguns derivados a partir de *N*-Cbz-*L*-Serina (Esquema 1), para estudos toxicológicos.



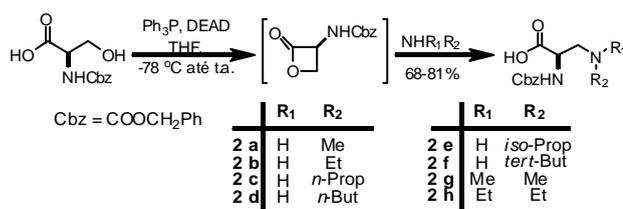
Esquema 1.

Resultados e Discussão

O uso de β-lactonas formadas a partir de serina em síntese orgânica é muito comum, principalmente na produção de aminoácidos modificados.

As formações dessas lactonas dependem de condições controladas, sendo essa rota conhecida como reação de Mitsunobu. Um das dificuldades dessa tradicional operação é a formação do dietil hidrazodicarboxilato (formado a partir de DEAD), já que esse produto é bastante polar, comparável ao da lactona formada.

A partir disso, decidiu-se aplicar a mesma metodologia, em apenas um passo, ou seja, sem o isolamento da lactona intermediária (Esquema 2).



Esquema 2.

Para a conclusão do procedimento foi borbulhada no mesmo frasco de reação a amina, agente nucleofílico, sob condições moderadas (0°C).

Dessa forma obteve-se diretamente o aminoácido objetivado, mantendo-se a estereoquímica proveniente do composto de partida (*L*-serina).

As condições experimentais utilizadas foram similares a de Ratemi e col.⁴ tais como THF como solvente e adição a baixa temperatura (0°C).

A partir desse procedimento obteve-se uma série de 8 compostos 2a-g (onde R¹= Me, Et, *n*prop., *tert*-but., *iso*-prop., sendo R²= H; e onde R¹ e R² = Me e Et), o que ratifica a funcionalidade desse procedimento em um passo.

Conclusões

A grande vantagem do procedimento desenvolvido foi a manutenção da estereoquímica do produto final, fato que é dependente de solvente em outras metodologias.⁴ Os rendimentos obtidos são comparáveis aos artigos anteriormente publicados para as moléculas purificadas. Esses compostos obtidos podem ser importantes para a utilização como padrões analíticos para análise quantitativa de *L*-BMAA. Alguns dos aminoácidos aqui sintetizados são inéditos na literatura. Além disso, eles também podem ser utilizados em estudos sobre o mecanismo de ação dessas toxinas, processo ainda não totalmente elucidado.

As moléculas produzidas podem ainda servir como intermediários em outros procedimentos sintéticos. Todos os compostos foram identificados por RMN de ¹H, ¹³C e por ESI-MSⁿ.

Agradecimentos

Agradecemos à instituição FAPESP, CNPq e CAPES pela ajuda financeira.

¹ Montine, T. J.; Li, K.; Perl, D. P.; Galasko, D. *Neurology* **2005**, 65(5), 768.

² Brownson, D. M.; Mabry, T. J.; Leslie, S. W.; *J. of Ethnopharmacology* **2002**, 82(2-3), 159.

³ Andersson, H.; Lindqvist, E.; Olson, L. *Neuroreport* **1997**, 8(8), 1813.

⁴ Ratemi, E. S.; Vederas, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7605-8.