

Síntese de dipeptídeos naturais e não-naturais derivados da L-prolina via radical livre

Luciana de Boer Pinheiro de Souza* (PG) e Antonio Carlos Joussef (PQ) lucianaboer@gmail.com

Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Química, 88040-900, Florianópolis, SC

Palavras Chave: oxima éter, reação radicalar, indução assimétrica

Introdução

A química de radicais livres na formação de ligações carbono-carbono vem sendo explorada nas últimas três décadas. Seu rápido desenvolvimento se deve ao fato destas reações utilizarem condições brandas, além de demonstrarem um grau elevado de controle régio e estereosseletivo, e serem menos susceptíveis a interferência de grupos funcionais presentes nos substratos quando comparadas aos processos iônicos^{1,2}.

Entre os diferentes tipos de aceptores de radical que contêm uma ligação C=N, a oxima éter é conhecida por ser um excelenteceptor radicalar devido à estabilização extra do radical intermediário alcóxiaminil pelo par de elétrons isolado do átomo de oxigênio adjacente³ (Figura 1).

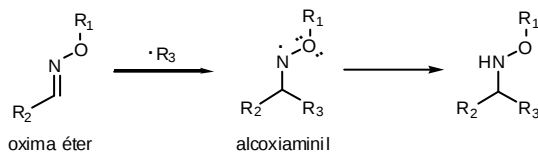
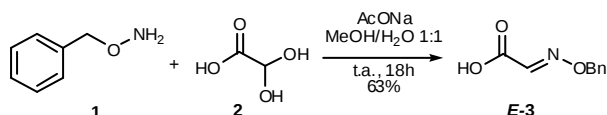


Figura 1: Estabilização do radical oxima éter.

Neste projeto pretende-se sintetizar dipeptídeos naturais e não-naturais derivados da L-prolina via radical livre.

Resultados e Discussão

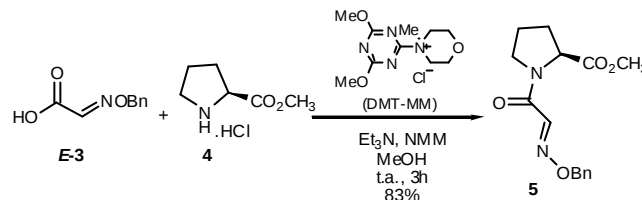
A oxima éter **3** foi preparada através da reação de condensação da o-benzilhidroxilamina **1** com o ácido glioxílico **2** na presença de acetato de sódio em uma mistura de solventes MeOH-H₂O, na proporção de 1:1, formando exclusivamente o isômero **E**^{4,5} (Esquema 1). Segundo a literatura uma mistura de 2:1 dos isômeros **E:Z** é formada quando utilizado apenas MeOH como solvente.



Esquema 1: Preparação da oxima éter **Z-3**.

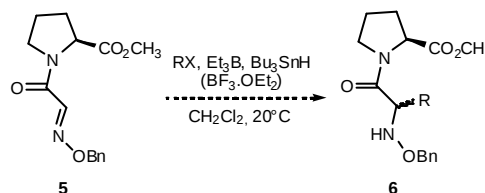
A oxima **E-3** foi então condensada com o metil éster da L-prolina **4** utilizando como agente ativante o cloreto de 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (DMT-MM)⁶, levando a formação de uma mistura de confômeros em uma proporção de 3:2 da oxima éter derivada da L-prolina **5** com 83% de

rendimento (Esquema 2). Este agente ativante além de ter baixo custo de preparação não necessita de condições reacionais anidras.



Esquema 2: Preparação da oxima éter derivada da L-prolina **5**.

A oxima éter **5**, será utilizada como precursor nas reações de adição radicalar para uma série de haletos alquílicos e arílicos na preparação de dipeptídeos naturais e não-naturais, avaliando a capacidade de indução assimétrica da L-prolina na adição radicalar (Esquema 3)



Esquema 3: Adição radicalar à oxima éter derivada da L-prolina **5**.

Conclusões

A oxima éter derivada da L-prolina **5** foi preparada em bom rendimento, utilizando reagentes baratos e condições reacionais brandas. Este derivado apresenta um elevado potencial para a adição radicalar por possuir uma porção oxima éter que é um excelenteceptor de radical, e a L-prolina que além de fazer parte da estrutura do dipeptídeo atuará como indutor assimétrico.

Agradecimentos

DQ-UFSC, CNPq, FAPESC

¹Easton, J. C. *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 53.

²Miyabe, H.; Shibata, R.; Sangawa, M. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 11431.

³Booth, S. E.; Jenkins, P. R.; Swain, C. J.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1994**, 3499.

⁴Kolasa, T.; Sharma, S. K.; Miller, M. J. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5431.

⁵Staas, D. D. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 6900.

⁶Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S.
Tetrahedron, **2001**, 57, 1551.