

Síntese da guanidina cíclica e da *N,N*-dimetilamino-guanidina cíclica como precursores na formação da Anatoxina-a(s)

Sidnei Moura (PG),^{*} Sara F. Jung (IC), Raphael S. Pereira (IC), Ernani Pinto (PQ).

^{*}email: smoura@usp.br; sarafjung@hotmail.com

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - Av. Prof. Lineu Prestes, 580 - CEP: 05508-900 São Paulo, SP

Palavras Chave: Anatoxina-a(s), síntese, guanidina cíclica, *N,N*-dimetilamino-guanidina cíclica.

Introdução

A anatoxina-a(s) é uma guanidina cíclica com um éster fosfonato na cadeia lateral (Fig. 1). Atualmente é considerado o mais potente inibidor natural de acetilcolinesterase¹. Esse organofosforado, produzido por cianobactérias, inibe a acetilcolinesterase. Dessa forma a acetilcolina permanece ligada no receptor nicotínico na junção neuromuscular até levar o neurônio à exaustão².

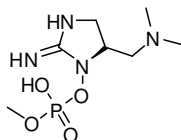
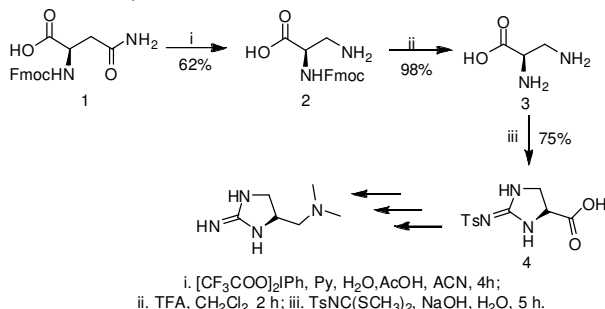


Figura 1. Estrutura química da Anatoxina-a(s). Por esse motivo, essa toxina possui um DL₅₀ de 20 µg/kg em ratos por via intra peritoneal. Intoxicações de vertebrados por Anatoxina-a(s) após ingestão de águas contaminadas com cianobactérias têm levado à morte³. O objetivo desse trabalho é a obtenção da guanidina cíclica e da *N,N*-dimetilamino-guanidina cíclica que servirão como possíveis precursores na síntese total desta toxina.

Resultados e Discussão

A partir do aminoácido *L*-asparagina obteve-se a guanidina cíclica desejada. Inicialmente, partiu-se para a proteção com Fmoc em uma reação quantitativa. Posteriormente, seguiu-se uma reação com PhI(COCF₃)₂, onde obteve-se o intermediário diamínico, com 62% de rendimento.

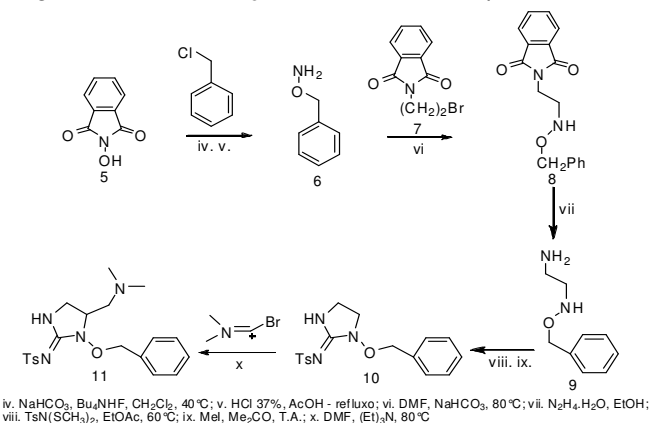


Esquema 1.

Assim, formou-se a guanidina cíclica com *S,S*-dimetil-*N*-tosiliminoditiocarbonimidato, o qual

originou o ácido intermediário **4** (esquema 1): um possível intermediário na síntese total da toxina.

Para a obtenção do segundo precursor, realizou-se a síntese da hidroxifalimida e da 1-bromoetilfalimida. O composto **5** foi sintetizado em duas etapas constituídas da proteção da falimida comercial com o di-*tert*-butildicarbonato (Boc₂O) e, na desproteção com a hidroxilamina. O composto **7** foi sintetizado a partir do dibromoetano e da falimida comercial. Após estas duas etapas, reagiu-se a hidroxifalimida com o clorometilbenzeno e seguiu-se com as reações descritas no esquema 2.



Esquema 2.

Conclusões

Por meio dessas duas rotas, obtiveram-se os intermediários cíclicos em poucos passos reacionais e com rendimentos satisfatórios. Estes poderão ser utilizados na síntese total do organofosforado e também servir como protótipo para ensaios de toxicidade da anatoxina-a(s) e análogos.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPESP.

¹ Carmichael, W. W.; Mahmood, N. A.; Hyde, E. G. Em: *Marine Toxins: Origin, Structure and Molecular Pharmacology*. American Chemical Society, Washington DC. Hall, S.; Strichart, G. (Eds.) **1990**.

Svreck, C.; Smith, D.W.; *J. Environ. Eng. Sci.* **2004**, 3, 155;

² Cook, W. O.; Beasley, V. R.; Dahlem A. M.; Dellinger J. A.; Harlin K. S.; Carmichael W. W. *Toxicon* **1988**, 26, 750.

³ Onodera, H.; Oshima, Y.; Henriksen, P.; Yasumoto, T. *Toxicon* **1997**, 35, 1645.