

Estudo Conformacional de *N*-metoxi-*N*-metilamidas derivadas de aminoácidos protegidos

Maria Julia P. Felix (IC)¹, Roberto S. Gomes (PG)², Luiz S. Longo Jr. (PQ)¹, Adriana Karla C. A. Reis (PQ)^{1*}

¹Universidade Federal de São Paulo, Diadema, São Paulo, Brasil. *e-mail: adriana.amorim@unifesp.br

²Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil,

Palavras Chave: amidas de Weinreb, aminoácidos protegidos, cálculos teóricos e interações eletrônicas

intramoleculares são as grandes responsáveis pela estabilização das mesmas.

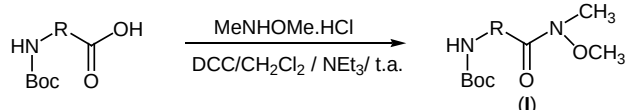
Introdução

Uma classe biologicamente interessante de compostos orgânicos é a das α -amino- α' -halometilcetonas oticamente ativas.¹⁻³ Esses compostos são inibidores de atividades enzimáticas e também têm demonstrado possuir potente atividade antileucêmica.⁴ As amidas de Weinreb, importantes derivados de ácidos carboxílicos, têm sido amplamente utilizadas como intermediários sintéticos na preparação de cetonas.

Esse trabalho relata a preparação, caracterização e estudo teórico em nível B3LYP/6-31G(d,p) das conformações mais estáveis das *N*-metoxi-*N*-metilamidas derivadas de Boc-glicina, Boc-fenilalanina e Boc-prolina que estão sendo utilizadas na síntese de α -halocetonas com potencial atividade biológica.

Resultados e Discussão

As amidas de Weinreb foram preparadas por reação dos aminoácidos protegidos com hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxiamina na presença de DCC⁵ (**Esquema 1**) e caracterizadas por RMN e IV.



Analisando os resultados teóricos de otimização da geometria desses compostos verificou-se a existência de uma conformação estável *gauche* em relação ao ângulo diedro Boc-N-C-C=O para todos os derivados. Nessa conformação, o grupo *N*-metoxi-*N*-metil [N(OMe)(Me)] encontra-se *periplanar* (*cis*) em relação ao grupo C=O derivado do grupo carboxila do aminoácido. Os dados geométricos do derivado da Boc-prolina encontram-se na **Tabela 1**. Comparando-se as distâncias interatômicas entre átomos selecionados nos rotâmeros das amidas e a somatória dos raios de van der Waals dos referidos átomos, observou-se a existência de interações eletrostáticas e de transferência de carga (ligações de hidrogênio intramoleculares) entre O_(CO)→H, O_(O-t-but)→H e O_(CO-Boc)→H nas conformações, já que essas distâncias interatômicas possuem valores significativamente menores que a soma dos raios de van der Waals dos respectivos átomos (**Figura 1**). Essas ligações de hidrogênio

Tabela 1. Ângulos diedros selecionados e momento dipolar da conformação mais estável otimizada em nível B3LYP/6-31G(d,p) para o derivado da Boc-prolina.

N-metóxi- N-metil-Boc-Prolina.	
O _{CO} -C _{CO} -C _{CH₂} -N	-113,69
O _{CO} -C _{CO} -N-O _{OMe}	15,77
C _{CO} -N-O _{OMe} -C _{OMe}	-79,35
C _{CO} -C _{CH₂} -N-C _{CO}	-129,61
μ	3,38

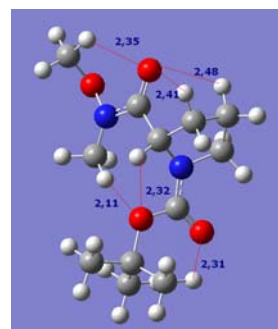


Figura 1 - Conformação otimizada em nível B3LYP/6-31G(d,p) para amida de Weinreb derivada da Boc-prolina, mostrando as ligações de hidrogênio intramoleculares que estabilizam essa conformação

Conclusões

As conformações mais estáveis das *N*-metoxi-*N*-metilamidas encontram-se na conformação *gauche* em relação ao grupo Boc-amino e *cis* em relação ao grupo *N*-metoxi-*N*-metil [N(OMe)(Me)], que são estabilizadas por ligações de hidrogênio intramoleculares.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹Sibi, M.P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25,15.

²(a) Crich, D.; Dudkin, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2263; (b) Crimins, M.T.; Stanton, M.G.; Allwein, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5958.

³Nahn, S.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

⁴Reeder, M.; Anderson, R. M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2828.

⁵Sawamaru, M.; Nakayama, Y.; Kato, T; Ito, Y. *J.Org.Chem.* **1995**, 60, 1727.