

Síntese de novos aminoácidos quirais 3-aryl e 3-carboxi-isoxazolinícos aza-bicíclicos. Potenciais antitumorais e neurotransmissores.

Maria Leilane Souza Santana¹ (PG), Adriano Carlos Vieira dos Santos¹ (IC), Marlene Saraiva de Araújo Neta¹ (IC), Nayara Maria Siqueira Leite¹ (IC), Lucas Pereira Souza da Silva¹ (IC) e Antônio Rodolfo de Faria^{1*} (PQ). rodolfo@ufpe.br.

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas-LASOF, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, CEP 50470-521, Cidade Universitária, Recife-PE.

Palavras Chave: aminoácidos, isoxazolininas, antitumoral, neurotransmissores.

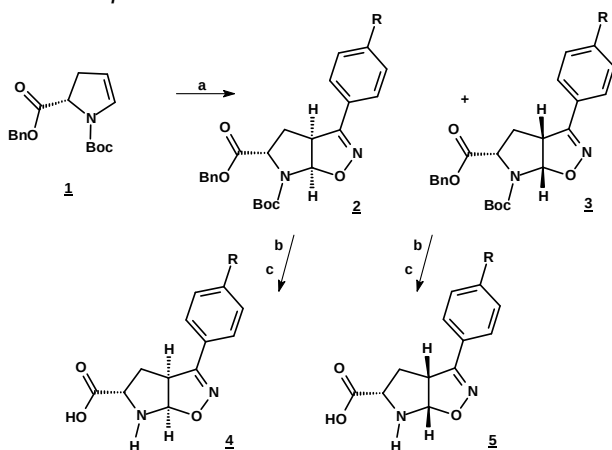
Introdução

Aminoácidos excitatórios são conhecidos por mediar transmissões sinápticas de excitação. É relatado que antagonistas dos ácidos glutâmico e aspártico (antagonistas de receptores NMDA, AMPA e cainato) apresentam atividade antitumoral¹, assim como outros derivados aminoacídicos, que contêm a funcionalidade isoxazolinina².

Diante desses fatos, vislumbramos a obtenção de novos aminoácidos quirais, de conformação restringida, contendo o heterobícculo desenvolvido³, a 4,5-diidroisoxazol[5,4-*b*]pirrolidina

Resultados e Discussão

O enecarbamato quiral **1**, obtido a partir do ácido L-pirolglutâmico⁴, foi submetido à reação de cicloadição 1,3-dipolar com os respectivos *N*-óxidos de nitrila, que por sua vez foram obtidos *in situ* a partir de seus precursores, os cloretos de hidroximinoilas *para* substituídos³.



a- cloretos de hidroximinoila *para*-substituídos, Et₃N, CHCl₃, 70-82%; b- H₂ / Pd⁰, metanol, 90-100%; c) HCl / metanol, t.a, 100%. R = Cl, F, NO₂, ^t-Bu, OMe, Me

Figura 1. Síntese dos aminoácidos 3-aryl-isoxazolinícos aza-bicíclicos.

As isoxazolininas aza-bicíclicas diastereoisoméricas **2** e **3**, ariladas em C3, foram isoladas por cromatografia em coluna e separadamente, sofreram desproteção seletiva do éster benzílico em C5 e do Boc em N6, nesta ordem, obtendo-se assim

os aminoácidos **4** e **5** na forma dos respectivos cloridratos (figura 1).

Derivados carboxiamidas **7** e carboxiácidos **8** em C3 (cloridratos), análogos conformacionalmente restringidos, também foram obtidos a partir do cicloaduto já descrito anteriormente³ (figura 2).

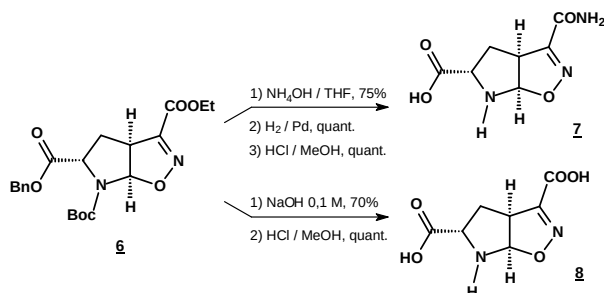


Figura 2. Síntese dos aminoácidos 3-carboxi-isoxazolinícos aza-bicíclicos.

Conclusões

Novos derivados quirais arilados em C3 de nossa isoxazolinina aza-bicíclica foram obtidos, demonstrando-se a versatilidade da reação de cicloadição 1,3-dipolar. As novas substâncias foram caracterizadas por RMN ¹H, ¹³C, IVFT e EM.

A desproteção seletiva no éster benzílico deve ser realizada primeiramente, caso contrário a amina livre em N6 inibe a hidrogenólise em C5.⁵

Estes novos aminoácidos serão submetidos à análise da atividade antitumoral, tendo como perspectivas futuras a avaliação da atividade neurotransmissora dos mesmos.

Agradecimentos

CNPq (financiamento do projeto e bolsas PIBIC). CAPES (bolsas da pós-graduada) e Central Analítica DQF-UFPE.

¹ Sadzuka, Y.; Yamashita, Y.; Sonobe, T. *Clin. Cancer Resear.* **2002**, *8*, 3943.

² Chong, L. S.; Yoder, J. E.; Epp, J. B.; Stanga, M. A.; Eun-Hong Kim; *Bioorg. & Med. Chem.*, **1995**, *3*, 125.

³ Almeida, V. M.; Santos, R. J.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G.; Correia, C. R. D.; De Faria, A. R.; *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 684

⁴ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. L.; Correia, C. R. D.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6649.

⁵ Sajiki H.; *Tetrahedron Lett.*; **1995**, *36*, 3465