

Síntese do Fragmento Dil da Dolastatina 10

Marcos Tadeu Couto(PQ)* e Juciane Maria Alves(IC)

marcos.couto@ifrj.edu.br

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro,
Campus Maracanã, Rua Senador Furtado, nº 121, Maracanã, lab 316

Palavras Chave: (3R,4S,5S)-dolaisoleucina, Ácido de Meldrum

Introdução

O peptídeo dolastatina 10 (**1**) foi estruturalmente elucidado por Pettit *et al.* em 1987 e é definido como um membro da família dos peptídeos citotóxicos antimetabólicos, uma potente substância testada em humanos no tratamento de câncer (Lentz, S.S, 2003).

A síntese total da estatina (**1**) (Genet, J.P *et al.*, 2007) é divulgada na literatura, bem como, a preparação dos três fragmentos chave: (2S,3R,4S)-dolaproine (Dap), (3R,4S,5S)-dolaisoleucina (Dil), (S)-dolafenina (Doe). (Figura 1)

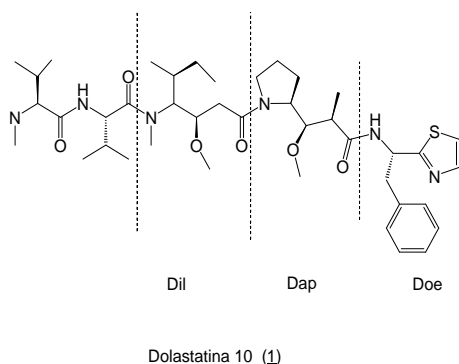


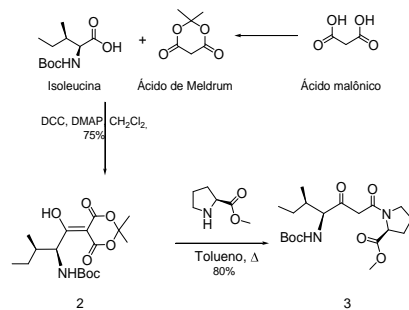
Figura 1: (2S,3R,4S)-dolaproine (Dap), (3R,4S,5S)-dolaisoleucina (Dil), (S)-dolafenina (Doe).⁵

A estratégia a ser abordada visando a síntese de peptídeos contendo a unidade β-hidroxiétilênica baseia-se na condensação da 2,2-dimetil-1,3-dioxana-4,6-dione (ácido de Meldrum) com aminoácidos. (Ivanov, A.S, 2007) A partir do produto de condensação **3** (esquema 1), podemos ter acesso facilmente aos diversos centros hidroxietilênicos existentes em inibidores de proteases e à estrutura da Dolastatina 10. (Couto, MT.e Ferreira WH, 2010).

Resultados e Discussão

A síntese de **3** foi conduzida com dois objetivos estratégicos: a obtenção propriamente dita do precursor do fragmento DIL (figura 1) e a avaliação de uma futura conexão com uma porção equivalente ao fragmento DAP, um éster da L-prolina. Os rendimentos de formação do aduto de Meldrum foram equivalentes aos dos obtidos pelo

grupo e a descarboxilação superior aos obtidos anteriormente, mas está sob avaliação ainda. (Esquema 1)



Esquema 1: Resultados da síntese de **3**.

Conclusões

A formação de **3** foi conduzida pela metodologia de inserção de uma unidade C2, síntese de Meldrum, à L-isoleucina. A condensação entre o aduto **2** e o éster da L-prolina serviu de modelo para a etapa de formação do peptídeo formado pelos fragmentos DIL e DAP, numa única etapa. As perspectivas da utilização dos centros assimétricos da estrutura em uma redução desracemizante da carbonila de **3** são boas e serão tentadas nas etapas seguintes do trabalho.

Agradecimentos

Agradecimentos ao CNPq, ao IFRJ. Ao Prof Rodrigo José Correa pelos, IQ UFRJ, pelos espectros de Espectrometria de Massas.

Couto, M.T., Ferreira, W.H.; 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Águas de Lindóia, MG, Livro de Resumos, 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química: Sociedade Brasileira de Química, 2010

Genet, J.P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Hassine, B.B.; Touati, R.; Lavergne, D.; Tone, H.; Raymond, S.; Mordant, C.; Tetrahedron; 2007; 63, 6115-6123, e referências citadas.

Ivanov, A.S.; Chem. Soc. Rev.; 2007, 37, 789-811.

Lentz, S.S.; Gynecol. Oncol.; 2003; 89;95-98.

Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Hogan, F.; Loyd-Williams, P.; Herald, D. L.; Burkett, D. D.; Clewlow, P. J.; J. Am. Chem. Soc.: 1989, 111, 5463; Pettit, G.R.; Kamano, Y.; Herald, C.L.; Tuinman, A.A.; Boettner, F.E.; Kizu, H.; Schmidt, J.M.; Baczynskyj, L.; Tomer, K.B.; Bontems, R.J.; J. Am. Chem. Soc.: 1987; 109,6883-6885.