

Síntese de Seleno-derivados da Prolina como miméticos da Glutaciona-Peroxidase (GPx)

Gustavo P. Silveira (PQ)*, Daiane Gobatto de Liz (PG) e Antonio L. Braga (PQ)

LabSelen – Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis/SC

albraga@qmc.ufsc.br; gpsilveira@hotmail.com

Palavras Chave: prolina, ácido hidroxâmico, seleno peptídeo, glutaciona peroxidase.

Introdução

Aminoácidos e peptídeos organocalcogenados vêm se mostrando como promissores agentes miméticos da enzima Glutaciona Peroxidase (GPx).¹ Recentemente, nosso grupo de pesquisa apresentou a síntese de uma série de novos selenetos e disselenetos derivados de aminoácidos os quais foram capazes de promover a redução catalítica de H₂O₂ à água as custas da oxidação de tióis em velocidades superiores ao já conhecido mimético de GPx disseleneto de difenila.²

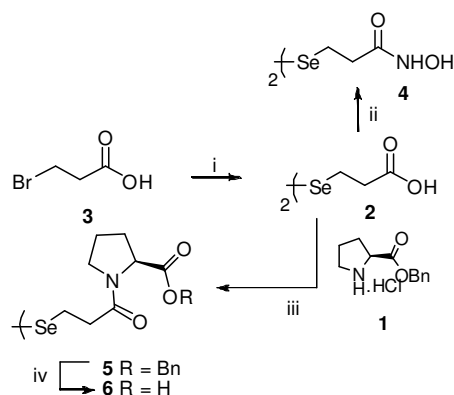
Inúmeros produtos naturais contendo em sua estrutura o anel pirrolidina apresentam atividade biológica significativa sendo em alguns utilizados como agentes terapêuticos.³ E ainda, ácidos hidroxâmicos tornaram-se grande foco de estudo da química visto ao apelo biológico destas moléculas.⁴

Assim, neste trabalho apresenta-se a síntese de novos disselenetos derivados da prolina e de ácidos hidroxâmicos como potenciais miméticos de GPx.

Resultados e Discussão

Reação entre a prolina e o álcool benzílico, na presença de cloreto de tionila, levou a formação do benzil prolina hidrocloreto **1**, em 80% de rendimento. Por sua vez, o ácido disseleno propiônico **2** foi preparada pela reação do 3-bromo propiônico (**3**) e disselenolato de lítio, o qual foi previamente gerado através do tratamento de Se elementar com trietilboro hidreto de lítio, em THF anidro. Subseqüente reação do disseleno ácido **2** com clorofornato de etila seguido de tratamento do anidrido intermediário formado com hidroxilamina levou a geração do ácido disseleno hidroxâmico **4**, em 60% de rendimento.

Dando continuidade a síntese dos compostos desejados realizou-se o acoplamento do disseleno ácido **2** à benzil prolina **1**, utilizando-se EDC como agente de acoplamento e DMAP como ativante, levando a formação da disseleno prolina benzilada **5**. Finalmente, desproteção do grupo benzil através de hidrogenação catalítica, empregando-se Pd-C 10%, a 150 psi por 24 h a temperatura ambiente, levou ao ácido disseleno prolina **6** desejado, em 80% de rendimento (Esquema).



Esquema. i) Se⁰, Li(C₂H₅)₃BH/THF, 0^oC, 12h, 80%; ii) EtCOCl, Et₃N, THF, DMF, NH₂OH.HCl, 60% iii) EDC, DMAP, NMM, DCM, r.t., 24h, 40%; iv) H₂ (150 psi), Pd-C 10%, AcOEt, t.a., 12h, 80%.

Os disseleno derivados preparados no presente trabalho estão tendo seu potencial catalítico como miméticos da enzima GPx através de evidências cinéticas.

Conclusões

Foi apresentado à síntese de disseleno derivados da prolina a partir de uma rota sintética convergente a qual permite a obtenção de composto em 26% de rendimento global. E ainda, foi apresentada a síntese do ácido disseleno hidroxâmico **3** em 60% de rendimento a partir do disselenoácido **2**.

Estudos cinéticos do potencial catalítico como miméticos de GPx dos compostos apresentados neste trabalho estão sendo realizados em nosso laboratório.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, INCT-catálise, UFSC

¹ Yoshida, S.; Kumakura, F. et al *Angewandte*. **2010**, ASAP

² Alberto, E. E.; Braga, A. L. et al. *J. Org. Chem.* **2009**, 4211.

³ Kitajima, Hiroshi; et al. Preparation of proline derivatives as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors and use thereof as drugs. PCT Int. Appl. (2002), WO 2002014271

⁴ Becker, D. P.; Vilamil, C. I. et al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6713.