



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA

VICTOR FREIRE ARCOVERDE

**SÍNTESE DE ORGANOBOROS COMO PRECURSORES DE AMINOÁCIDOS NÃO-
PROTEINOGENICOS**

Recife
2022

VICTOR FREIRE ARCOVERDE

**SÍNTESE DE ORGANOBOROS COMO PRECURSORES DE AMINOÁCIDOS NÃO-
PROTEINOGENICOS**

Monografia apresentada ao Bacharelado em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva

Recife

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Arcoverde, Victor Freire.

Síntese de organoboros como precursores de aminoácidos não-
proteínogênicos / Victor Freire Arcoverde. - Recife, 2022.
37 p. : il.

Orientador(a): Paulo Henrique Menezes da Silva
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Química - Bacharelado,
2022.

1. Aminoácidos não-proteínogênicos. 2. Hidroboração. 3. L-serina. I. Silva,
Paulo Henrique Menezes da. (Orientação). II. Título.

540 CDD (22.ed.)

VICTOR FREIRE ARCOVERDE

SÍNTESE DE ORGANOBOROS COMO PRECURSORES DE AMINOÁCIDOS NÃO-
PROTEINOGENICOS

Monografia apresentada ao Bacharelado em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química.

Aprovado em: 09 /11/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Elton de Lima Borges (Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Nathália Bezerra Lima (Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

À minha família, por todo apoio e carinho que me foi dado durante toda minha vida: Ângela, Sócrates e Tarsila.

Ao professor Paulo, pela oportunidade, orientação, paciência e por estar sempre presente. O tenho como referência de profissional e pessoa.

Aos meus amigos do Laboratório de Orgânica Aplicada (LOA), pela amizade e companheirismo desenvolvidos durante todo esse tempo, em especial Filipe, Bárbara, Roberta, Jorge e Silvia. Todos contribuíram imensamente para minha formação como químico e pessoa.

Às instituições UFPE, Propesq, CNPq, FACEPE, CAPES e a Central Analítica do Departamento de Química Fundamental pela estrutura para realização da pesquisa, pela concessão e manutenção da bolsa de iniciação científica, e pelos demais auxílios.

RESUMO

A síntese de aminoácidos não-naturais é um assunto de grande interesse uma vez que estes compostos são candidatos para o desenvolvimento de novos fármacos, em especial devido à sua semelhança com os proteinogênicos. Atualmente, as metodologias utilizadas para esse fim são baseadas na utilização de reagentes organometálicos e envolvem diversas etapas reacionais. A utilização de reagentes de organoboro (ácidos e ésteres borônicos e organotrifluoroboratos) como precursores de aminoácidos não-naturais aparece como uma alternativa uma vez que estes compostos são atóxicos e de fácil manuseio. O presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma nova metodologia para preparação de compostos de organoboro como precursores gerais de aminoácidos não-naturais a partir de reações de hidroboração. A partir da *L*-serina, o *L*-serinato de metila foi preparado com um rendimento quantitativo e posteriormente convertido ao metil-(*t*-butoxicarbonil)-*L*-serinato com um rendimento isolado de 90% a posterior reação de eliminação levou ao acrilato correspondente em um rendimento isolado de 83%. A caracterização dos compostos obtidos foi realizada através de RMN de ^1H e de ^{13}C ou por espectrometria de massas.

Palavras-chave: Aminoácidos não-proteinogênicos, hidroboração, *L*-serina

ABSTRACT

The synthesis of non-natural amino acids is a subject of great interest since these compounds are candidates for the development of new drugs, especially due to their similarity to proteinogenic ones. Currently, the methodologies used for this goal are based on the employ of organometallic reagents and involve several reaction steps. The use of organoboron reagents (boronic acids and esters and organotrifluoroborates) as precursors of non-natural amino acids appears as an alternative since these compounds are non-toxic and easy to handle. The present work aimed to develop a new methodology for the preparation of organoboron compounds as general precursors of non-natural amino acids from hydroboration reactions. From *L*-serine, methyl *L*-serinate was prepared with 100% yield and later converted to methyl-(*t*-butoxycarbonyl)-*L*-serinate with 90% yield. The subsequent elimination reaction led to the correspondent acrylate with 83% yield. The characterization of all compounds was performed by ^1H and ^{13}C NMR or by mass spectrometry.

Keywords: Non-proteinogenic amino acids, hidroborotation, *L*-serine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Custo do SEM-Cl.	14
Figura 2 -	Preço do Zn Riecke.	15
Figura 3 -	Estrutura da Nirmatrelvir.	15
Figura 4 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, D_2O) do composto 16 com a estrutura e atribuições.	19
Figura 5 -	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, D_2O) do composto 16 com a estrutura e atribuições.	20
Figura 6 -	Espectro de Massas (EI, m/z) obtido para o composto 17 .	21
Figura 7 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 17 com a estrutura e atribuições.	23
Figura 8 -	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 17 com a estrutura e atribuições.	24
Figura 9 -	Espectro de massas (m/z) obtido para o composto 18 .	25
Figura 10 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 18 com a estrutura e atribuições.	27
Figura 11 -	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18 com a estrutura e atribuições.	28

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 -	Preparação de <i>synthons</i> de aminoácidos baseada na utilização dos ânions do malonato de dietila.	12
Esquema 2 -	Preparação de aminoácidos a partir do aldeído de Garner.	13
Esquema 3 -	Preparação de derivados de aminoácidos empregando a <i>L</i> -serina como precursor utilizando o grupo protetor SEM.	13
Esquema 4 -	Preparação de aminoácidos não-proteinogênicos utilizando acoplamento de Negishi.	14
Esquema 5 -	Estratégia retrosintética para a preparação de um precursor geral.	17
Esquema 6 -	Síntese do serinato de metila, 16 .	18
Esquema 7 -	Mecanismo da reação de esterificação da <i>L</i> -serina para formar o composto 16 .	20
Esquema 8 -	Síntese do Metil (<i>t</i> -butoxicarbonil)- <i>L</i> -serinato.	21
Esquema 9 -	Possíveis fragmentações para o composto 17 .	22
Esquema 10 -	Mecanismo da reação de proteção do grupo amina utilizando o grupo protetor Boc ₂ O para formar o composto 17 .	24
Esquema 11 -	Síntese do acrilato 18 com cloreto de metila e trietilamina.	25
Esquema 12 -	Propostas de fragmentação para o composto 18 .	26
Esquema 13 -	Mecanismo da reação de eliminação do composto 17 para formar o composto 18 .	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

9-BBN	9-Borabíciclo[3.3.1]nonano
Boc ₂ O	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butila
CCD	Cromatografia em camada delgada
DMS	Dimetilsulfeto
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno
LRMS	Low-resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Múltiplo
MsCl	Cloreto de mesila
Pin	Pinacol
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
s	Simpleto
SEM-Cl	Cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila
t	Triplete
Tol	Tolúila
THF	Tetraidrofurano
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL:	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	16
3 HIPÓTESE	17
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
4.1 SÍNTESE DO METIL (<i>t</i> -BUTOXICARBONIL)- <i>L</i> -SERINATO.	18
4.2 SÍNTESE DO METIL 2-((<i>t</i> -BUTOXICARBONIL)AMINO)ACRILATO	18.
5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	30
5.1 INFRAESTRUTURA	30
5.2 EQUIPAMENTOS	30
5.2.1 Ressonância Magnética Nuclear	30
5.2.2 Espectrometria de Massas	31
5.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	31
5.3.1 Preparação do Serinato de Metila, 16	31
5.3.2 Preparação do Metil (<i>t</i> -butoxicarbonil)- <i>L</i> -serinato, 17	32
5.3.3 Preparação do Metil 2-((<i>t</i> -butoxicarbonil)amino)acrilato, 18	32
6. CONCLUSÃO	34
7. PERSPECTIVAS	35
REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

Os aminoácidos naturais, proteinogênicos, doravante denominados de aminoácidos, são uma classe de compostos que possui diversas atividades biológicas e, como consequência, apresentam interesse medicinal e farmacológico.

A síntese desses compostos de modo estereosseletivo é um assunto de interesse, pois são fontes de compostos enantiomericamente puros “*chiral pool*” (SAGHYAN; LANGER, 2016). Geralmente, os aminoácidos podem ser preparados em grande escala a partir de processos biotecnológicos (microbiológicos, enzimáticos e enzimáticos-químicos). No entanto, os aminoácidos não-proteinogênicos (não-naturais) não podem ser preparados a partir desses processos devido a possuírem estruturas distintas dos naturais e por sua preparação geralmente levar a misturas racêmicas.

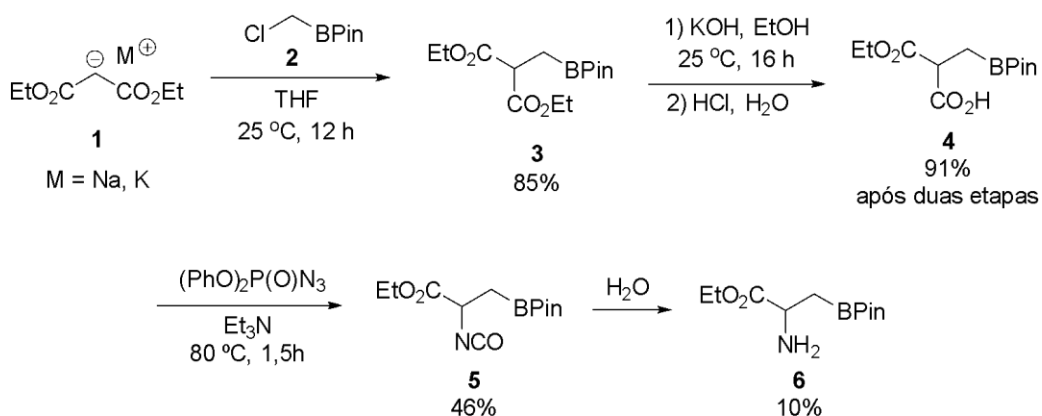
O desenvolvimento de novas metodologias para a preparação aminoácidos não-proteinogênicos (ou não-naturais) é uma área relevante, em especial devido aos mesmos possuírem a propriedade de definir ou alterar a estrutura de um peptídeo ou proteína por intercalação (KUDO; MIYANAGA; EGUCHI, 2019). Além de poderem ser usados como inibidores de transportadores de aminoácidos (JACKSON, R. F.; RILATT; CAGGIANO, 2005), e também são um importante alvo em terapias antitumorais (WANG; HOLST, 2015). Como consequência, essas novas metodologias sintéticas atuam como uma importante ferramenta na interface entre a Química e a Biologia (BRIAN CHIA, 2021).

Os aminoácidos são os precursores de todas as proteínas e peptídeos, os de peptídeos de cadeia menor têm posição de destaque na descoberta de novos fármacos. Atualmente, existem 150 terapias na fase de estudos clínicos e aproximadamente 60 já foram aprovadas baseadas na utilização de peptídeos (LAU; DUNN, 2018). Esses compostos são candidatos atraentes para o desenvolvimento de novos fármacos devido à sua elevada seletividade, baixa toxicidade e relativa facilidade de síntese. Por outro lado, a preparação de peptídeos contendo aminoácidos não-naturais pode levar a alterações na estrutura, estabilidade, permeabilidade e biodisponibilidade dos peptídeos (DING *et al.*, 2020).

Esses fatos tornam a síntese de novos aminoácidos não-naturais a partir de sequências sintéticas viáveis um tópico de pesquisa relevante, em especial devido à

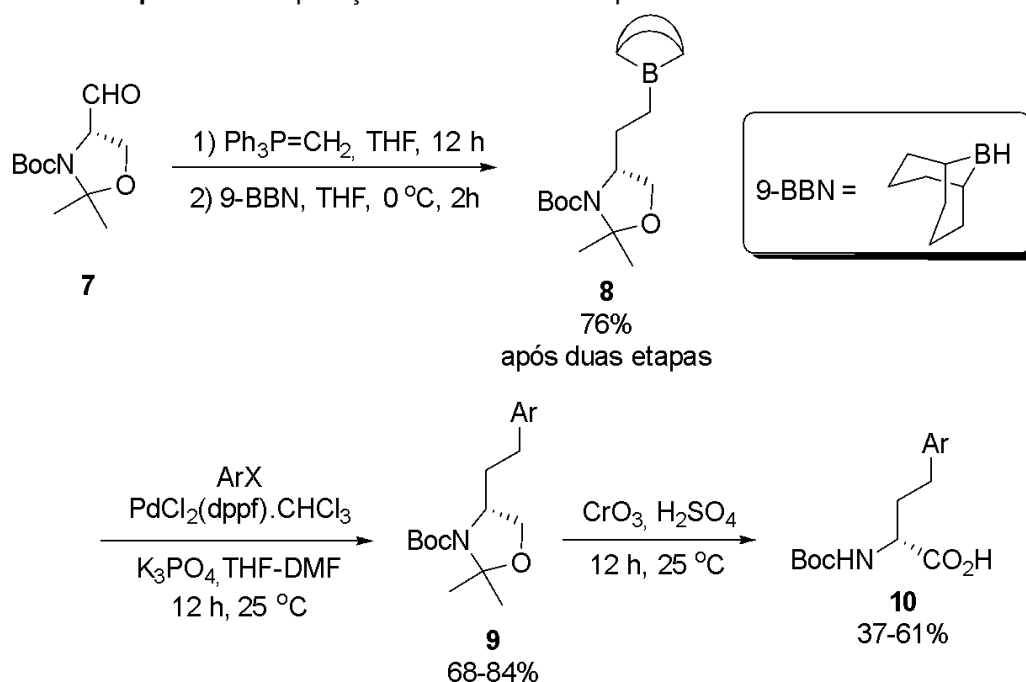
possibilidade de preparação das novas sequências peptídicas que possam mimetizar as sequências naturais (ZHANG; OTTING; JACKSON, C. J., 2013) (ADHIKARI, Anup et al., 2021). Entretanto, existem poucos exemplos de metodologias na literatura para a preparação de precursores de aminoácidos não-naturais. Alguns serão discutidos a seguir, por exemplo, Ames e colaboradores (KINDER; AMES, 1987) descreveram uma sequência sintética para a obtenção de *synthons*¹ de aminoácidos baseada na reação do ânion do malonato de dietila **1** e pinacol(clorometil)boronato **2** para levar ao éster borônico intermediário **3**. A posterior reação de hidrólise, em duas etapas, levaram ao composto **4**, o qual foi submetido a um rearranjo de Curtius (SMITH, 1946) para levar ao isocianato correspondente **5**. Finalmente, a adição de água levou ao composto desejado **6** em um rendimento de somente 10% (Esquema 1).

Esquema 1: Preparação de *synthons* de aminoácidos baseada na utilização dos ânions do malonato de dietila.

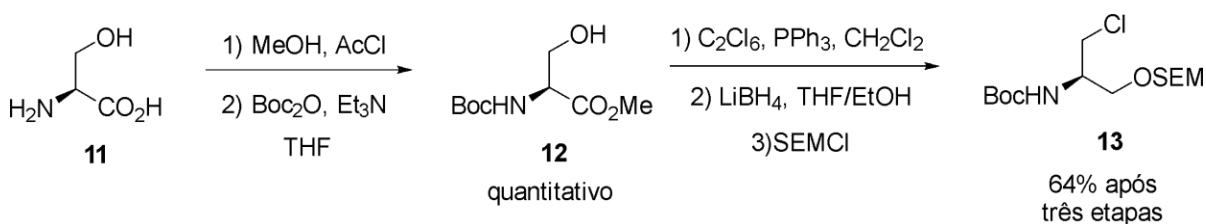


Taylor e colaboradores (COLLIER *et al.*, 2002) descreveram a preparação de aminoácidos a partir de uma sequência sintética baseada inicialmente na reação de Wittig entre uma fosforana e o aldeído de Garner **7** (PERRONE; DONDONI, 2000) para levar ao alqueno correspondente, que após submetido a uma reação de hidroboração empregando-se 9-BBN forneceu a borana **8**. Esta foi então submetida a uma reação de acoplamento para formar o composto **9**, seguida de desproteção e concomitante oxidação com o reagente de Jones (BOWDEN *et al.*, 1946) (Esquema 2).

¹ Na análise retrossintética, um *synthon* é uma unidade hipotética dentro de uma molécula alvo que representa um reagente inicial potencial na síntese retroativa dessa molécula alvo

Esquema 2: Preparação de aminoácidos a partir do aldeído de Garner.

Barfoot e colaboradores (BARFOOT *et al.*, 2005) descreveram uma estratégia para a preparação de derivados de aminoácidos empregando a *L*-serina **11** como precursor. A dificuldade dos autores baseou-se na escolha apropriada de grupos protetores, em particular, para a última etapa (Esquema 3).

Esquema 3: Preparação de derivados de aminoácidos empregando a *L*-serina como precursor utilizando o grupo protetor SEM.

No caso, somente quando o reagente SEM-Cl foi utilizado como grupo protetor do produto da redução da carbonila, o produto desejado foi obtido com um rendimento moderado. No entanto, o SEM-Cl possui um custo muito elevado (Figura 1).

Figura 1: Custo do SEM-Cl.

238902 ▶ Sigma-Aldrich

2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride

★★★★★ (0)

technical grade

Sinônimo(s):
(2-Chloromethoxyethyl)trimethylsilane, Chloromethyl 2-trimethylsilylethyl ether, SEM-Cl, SEM-chloride

Fórmula linear:
(CH₃)₃SiCH₂CH₂OCH₂Cl

Número CAS: 76513-69-4 Peso molecular: 166.72 Beilstein: 3587289

Número EC: 278-483-4 Número MDL: MFCD00009919 ID de substância PubChem: 24854351

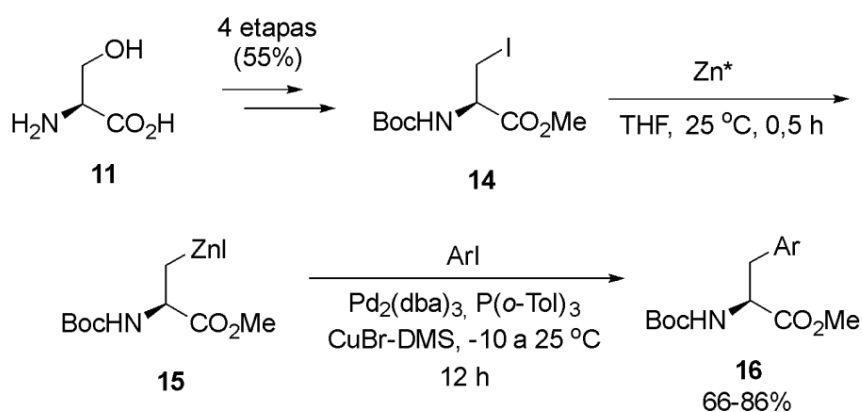
NACRES: NA.22

SKU	Tamanho da embalagem	Disponibilidade	Preço	Quantidade
238902-1G	1 G	✓ Previsão de entrega em 21 de outubro de 2022	R\$ 300,00	— + ⓘ
238902-5G	5 G	✓ Previsão de entrega em 21 de outubro de 2022	R\$ 1.134,00	— + ⓘ

Fonte: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt> acessada em 26/09/22

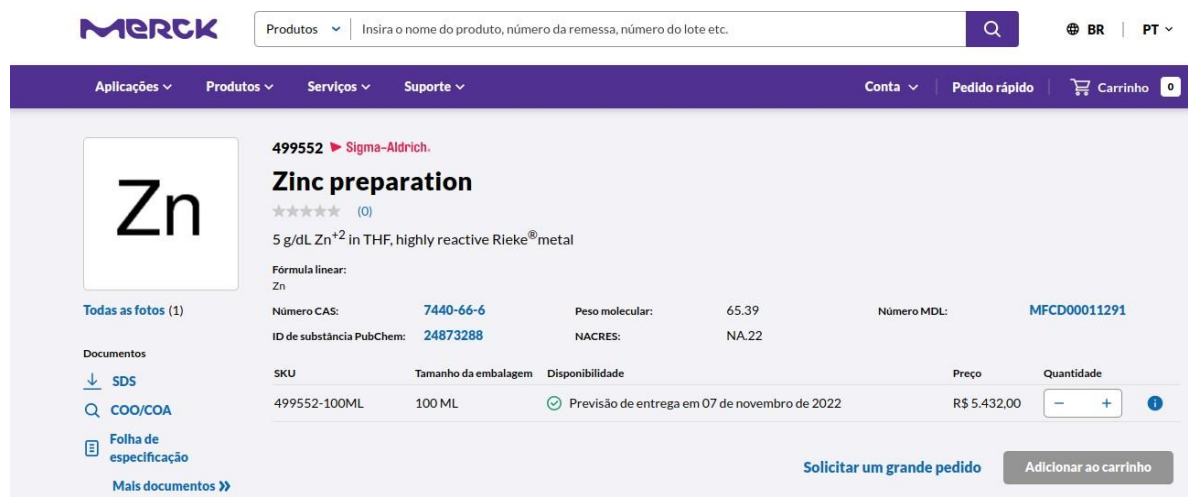
König e colaboradores (KRUPPA; IMPERATO; KÖNIG, 2006) descreveram a utilização do acoplamento de Negishi (KING; OKUKADO; NEGISHI, 1977) para a preparação de aminoácidos não-proteinogênicos. O iodeto precursor **14** foi obtido a partir da *L*-serina **11** após quatro etapas reacionais com um rendimento 55%. A posterior reação do composto **14** com zinco de Rieke (RIEKE, 1989) levou ao intermediário de organozinco desejado **15**, o qual foi submetido a uma reação de acoplamento com diferentes iodetos arílicos catalisada por complexo de paládio (Esquema 4).

Esquema 4: Preparação de aminoácidos não-proteinogênicos utilizando acoplamento de Negishi.



A metodologia levou aos aminoácidos **16** desejados com rendimentos que variaram de 66 a 86%. No entanto, vale ressaltar a dificuldade de preparação e o elevado custo do zinco de Rieke (Figura 2).

Figura 2: Preço do Zn Rieke.



The screenshot shows the Sigma-Aldrich product page for Zinc preparation (499552). The page includes the product name, CAS number (7440-66-6), molecular weight (65.39), and price (R\$ 5,432.00). It also shows a table with SKU, packaging size, and availability.

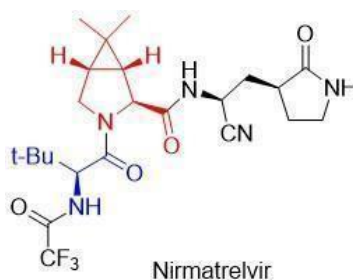
SKU	Tamanho da embalagem	Disponibilidade	Preço	Quantidade
499552-100ML	100 ML	✓ Previsão de entrega em 07 de novembro de 2022	R\$ 5,432.00	- +

Fonte: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt> acessada em 22/09/22

Conforme o que foi exposto, os métodos existentes necessitam na maioria das vezes de reagentes organometálicos, os quais possuem algumas limitações como: (i) necessidade de preparação *in situ*, uma vez que não podem ser estocados por longos períodos devido à reação de decomposição a partir de reações de β -eliminação e, (ii) apresentar baixa reatividade em reações de acoplamento.

Recentemente, o desenvolvimento de um novo *synthon* para a preparação de aminoácidos e derivados foi realizado para a síntese da droga Nirmatrelvir (PF-07321332) desenvolvida pela Pfizer. O Nirmatrelvir (Figura 3) bloqueia a principal protease do SARS-CoV-2 (OWEN *et al.*, 2021).

Figura 3: Estrutura da Nirmatrelvir.



Fonte: O autor (2022)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

O objetivo geral deste trabalho foi, a partir de reações de hidroboração de um derivado da *L*-serina, desenvolver uma nova estratégia para a síntese de compostos de organoboro funcionalizados, em especial trifluoroboratos e ésteres borônicos, para serem utilizados como precursores gerais de aminoácidos não-proteinogênicos

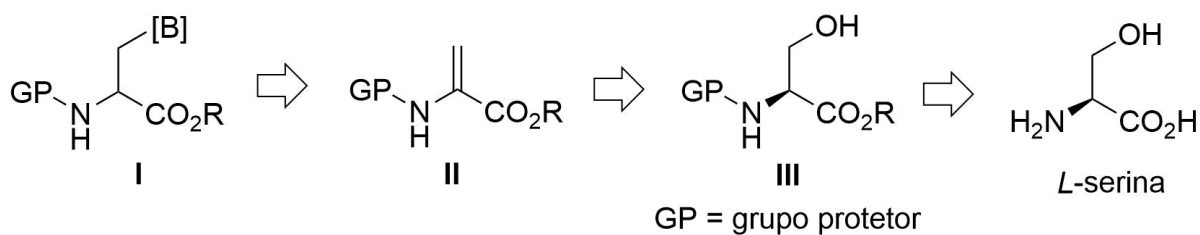
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Utilizar *L*-serina como reagente de partida para preparação de precursores gerais de aminoácidos;
- Realizar proteção dos grupos carboxila e amino para posterior reação de eliminação visando a formação do acrilato;
- Realizar a reação de hidroboração do acrilato obtido empregando-se diferentes metodologias;
- Realizar a síntese do ácido borônico e organotrifluoroborato de potássio a partir do acrilato obtido para posterior utilização como *synthons* de aminoácidos não-proteinogênicos;
- Caracterizar os compostos de cada etapa através de espectrometria de massas (LMRS) e RMN de ^1H e de ^{13}C , quando apropriado. Caracterizar os compostos inéditos por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).

3 HIPÓTESE

A estratégia retrossintética para a preparação de um precursor geral para os aminoácidos desejados é apresentada no Esquema 5.

Esquema 5: Estratégia retrossintética para a preparação de um precursor geral.



Fonte: O autor (2022)

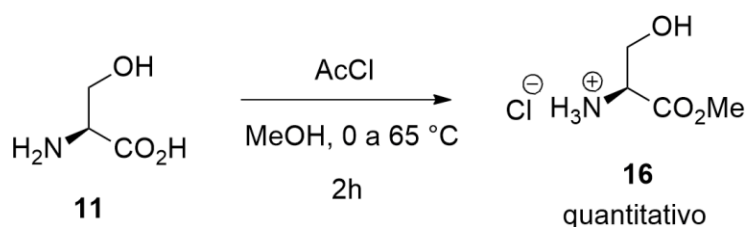
De acordo com o Esquema 5, a conversão da *L*-serina, utilizada como material de partida, a partir de uma reação de esterificação do ácido e inserção na amina de grupos protetores (GP) apropriados levaria ao intermediário **III**, o qual seria submetido a uma reação de eliminação para levar ao acrilato correspondente **II**. A posterior reação de hidroboração levaria ao *synthon* desejado **I**.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DO METIL (*t*-BUTOXICARBONIL)-*L*-SERINATO **17**.

A primeira etapa na síntese do precursor desejado foi baseada na reação de esterificação da *L*-serina (PERRONE; DONDONI, 2000). A *L*-serina é um aminoácido de baixo custo e de elevada disponibilidade comercial. A reação de esterificação foi realizada utilizando cloreto de acila em metanol (Esquema 6).

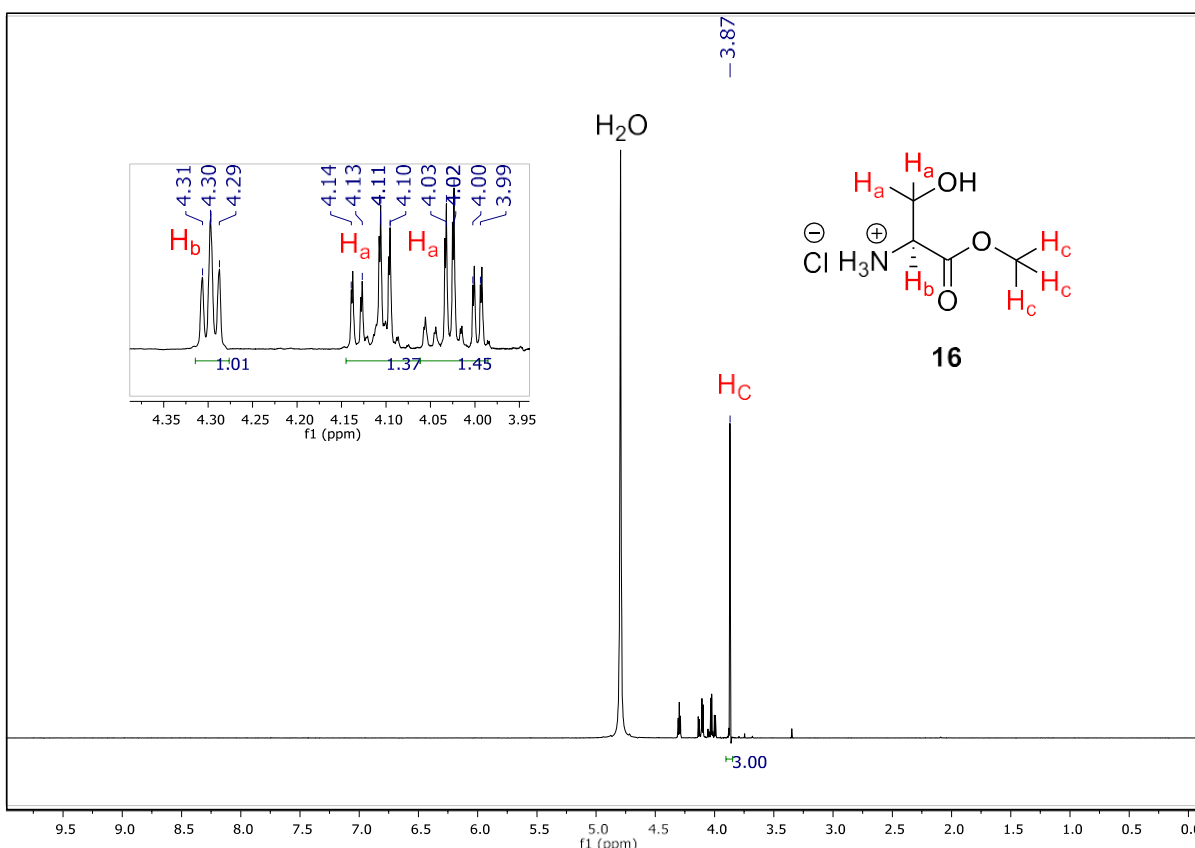
Esquema 6: Síntese do serinato de metila, **16**.



Fonte: O autor (2022)

O rendimento da reação foi quantitativo e a caracterização do composto **16** foi realizada através de RMN de ^1H (Figura 4).

Figura 4: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) do composto **16** com a estrutura e atribuições.

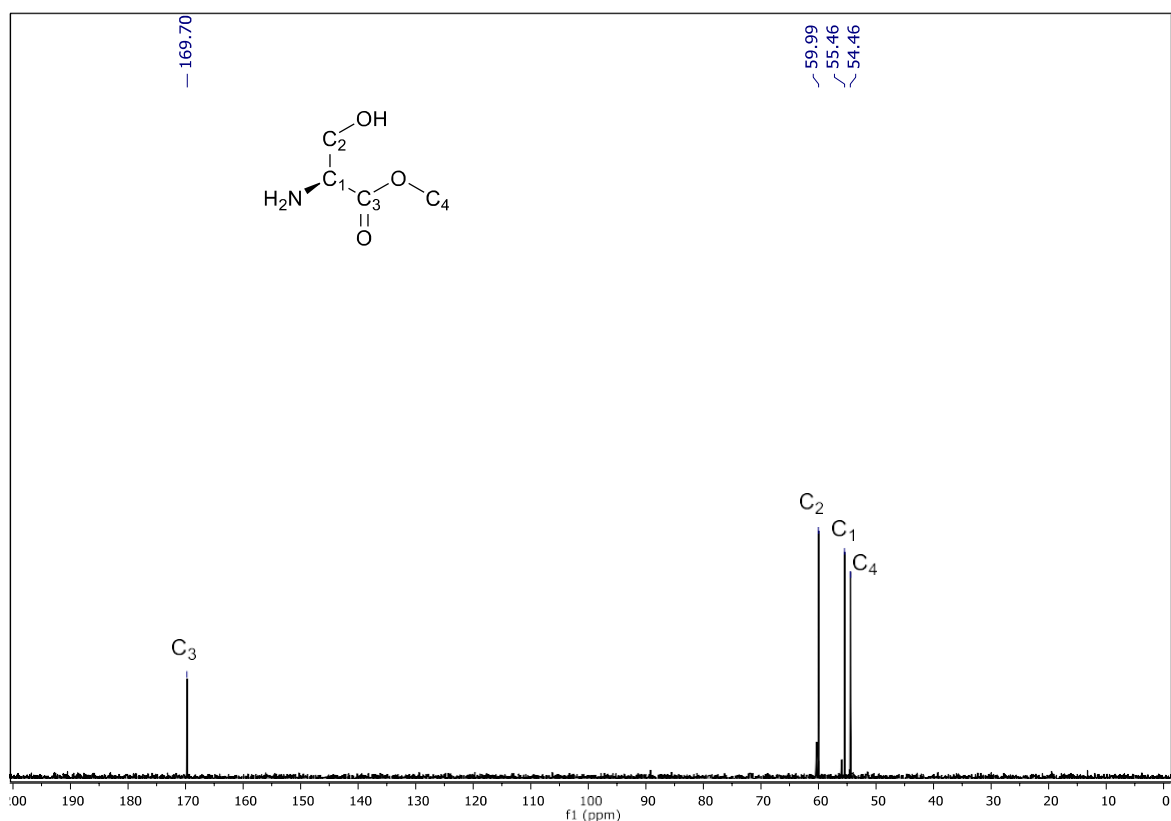


Fonte: O autor (2022)

No espectro de RMN de ^1H para o composto **16** pode-se observar entre δ 4,31 - 4,29 um multipeto com valor de integral de um próton referente a H_b . Em δ 4,14 - 4,10 e δ 4,03 - 3,99, podem ser observados dois multipetos com valor de integral de um próton cada, referente aos prótons diastereotópicos H_a . Finalmente, em δ 3,87 observa-se um simpleto com valor de integral de três prótons referente aos H_c . Os dados do composto **16** estão em concordância com os descritos na literatura (PERRONE; DONDONI, 2000).

No espectro de RMN de ^{13}C para o composto **16** pode-se observar em δ 55,5 o sinal referente C1 e em δ 60,0 o sinal referente ao C2 . O carbono da carbonila, C3 , tem o seu sinal em δ 169,7. Por fim, o carbono da metila, C4 , tem o seu sinal em δ 54,5 (Figura 5).

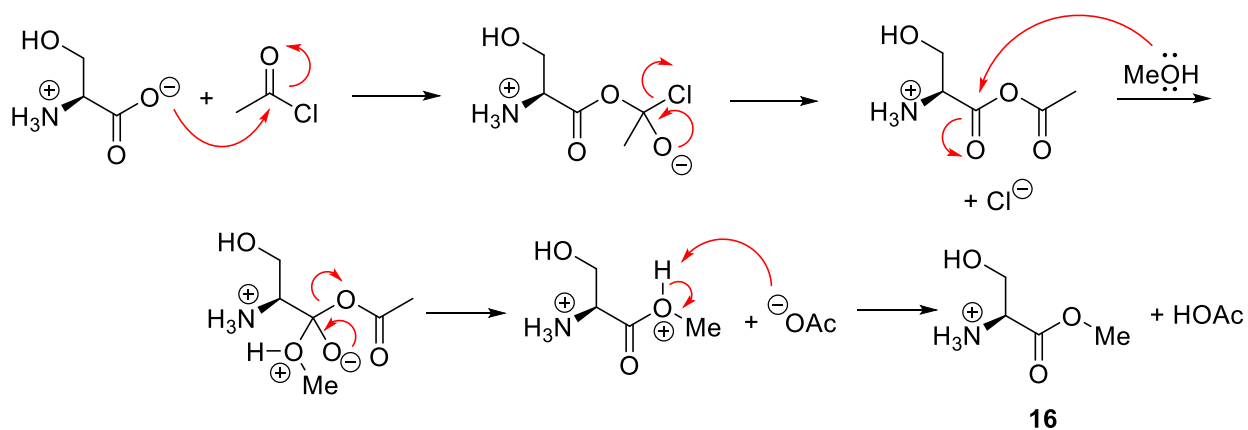
Figura 5: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, D_2O) do composto **16** com a estrutura e atribuições.



Fonte: O autor (2022)

O mecanismo da reação é mostrado no Esquema 7.

Esquema 7: Mecanismo da reação de esterificação da *L*-serina para formar o composto **16**.

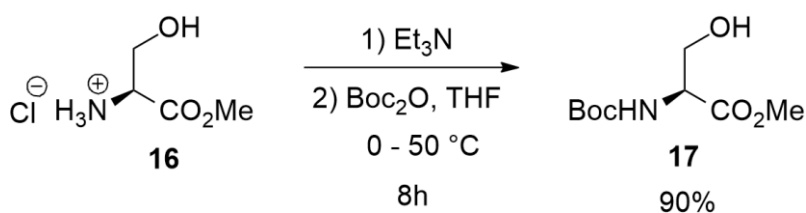


Fonte: O autor (2022)

O aminoácido na forma zwitteriônica ataca o cloreto de acetila para levar ao intermediário tetraédrico, a posterior regeneração da carbonila e a eliminação do cloreto leva a formação do anidrido, este é atacado pelo metanol para levar a um outro intermediário tetraédrico, e a eliminação do acetato forma o produto protonado. O acetato, estabilizado por ressonância, abstrai o próton da espécie carregada levando ao produto desejado na sua forma neutra.

O composto **16** foi então submetido à reação de proteção do grupo amino com o Boc_2O adicionado a $0\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 6 horas e depois aquecida a $50\text{ }^\circ\text{C}$ por mais 2 horas. O composto desejado **17** foi obtido com um rendimento de 90% (Esquema 8).

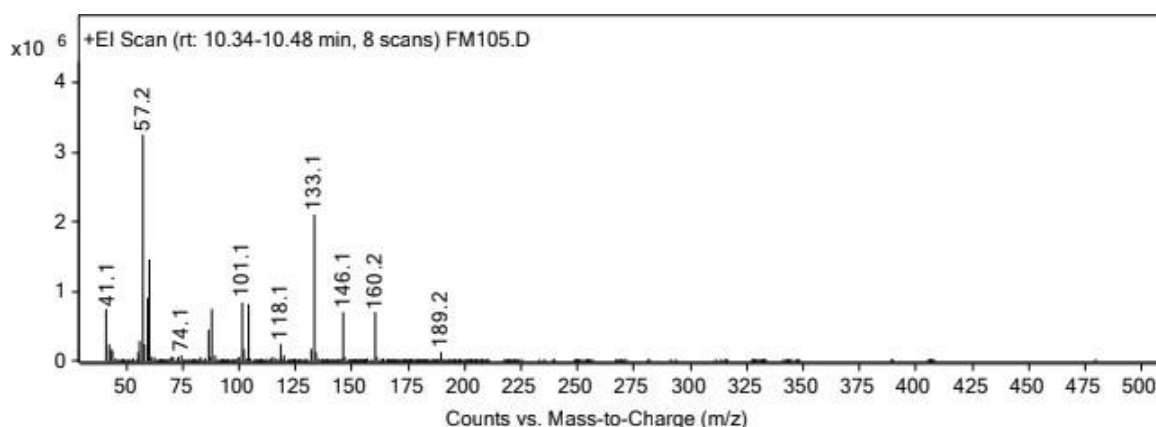
Esquema 8: Síntese do Metil (*t*-butoxicarbonil)-*L*-serinato.



Fonte: O autor (2022)

A caracterização do composto **17** foi inicialmente realizada através de espectrometria de massas (Figura 6).

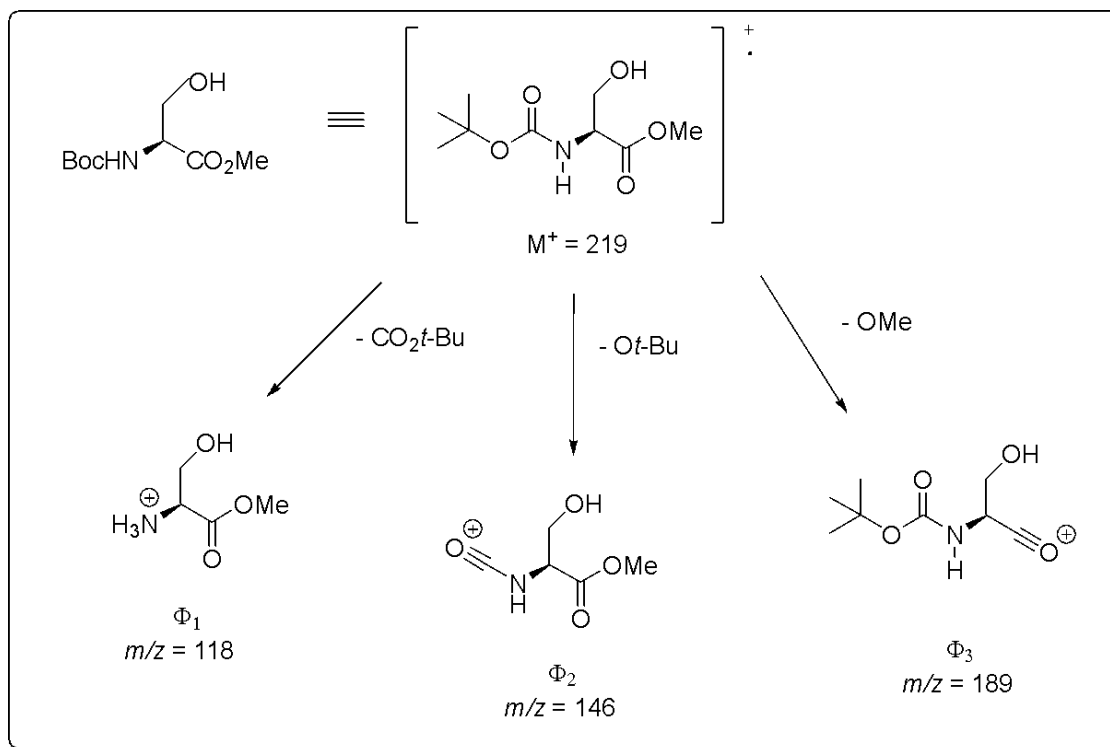
Figura 6: Espectro de Massas (EI, m/z) obtido para o composto **17**.



Fonte: O autor (2022)

De acordo com espectro de massas obtido para o composto **17**, pode-se observar que o padrão de fragmentação proposto no Esquema 9 está de acordo com a estrutura proposta.

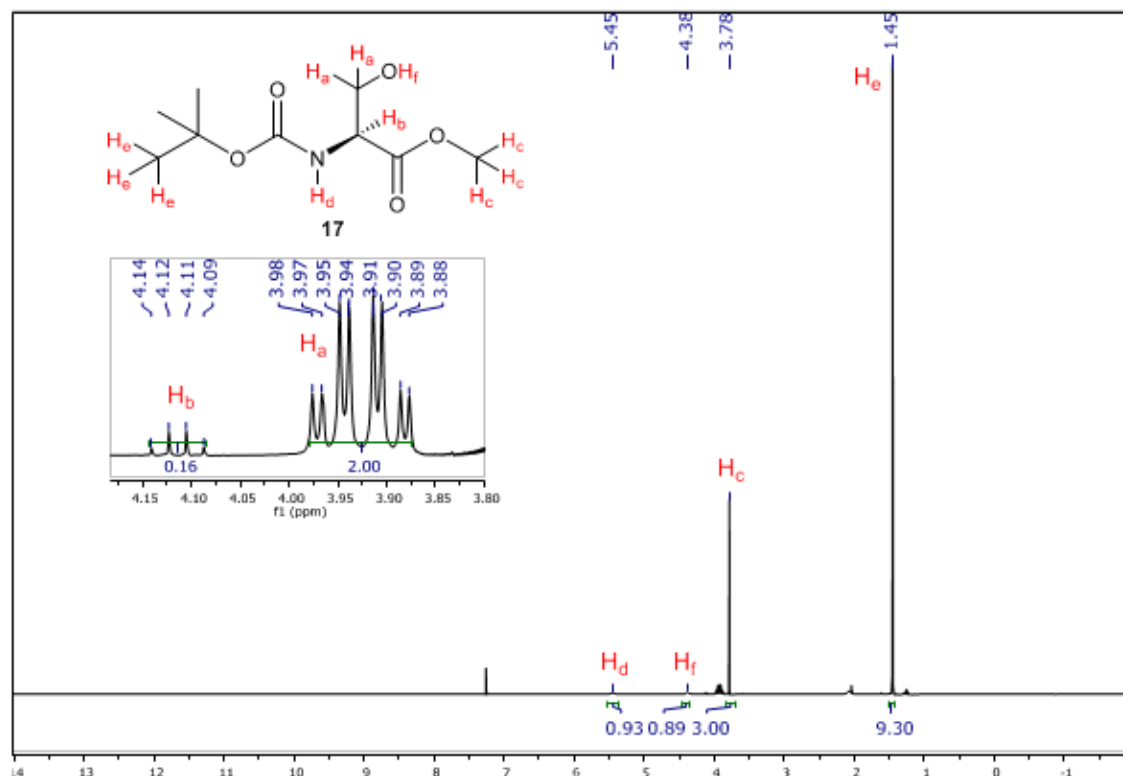
Esquema 9: Possíveis fragmentações para o composto **17**.



Fonte: O autor (2022)

O composto **17** ainda foi caracterizado por RMN de ^1H (Figura 7).

Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **17** com a estrutura e atribuições.

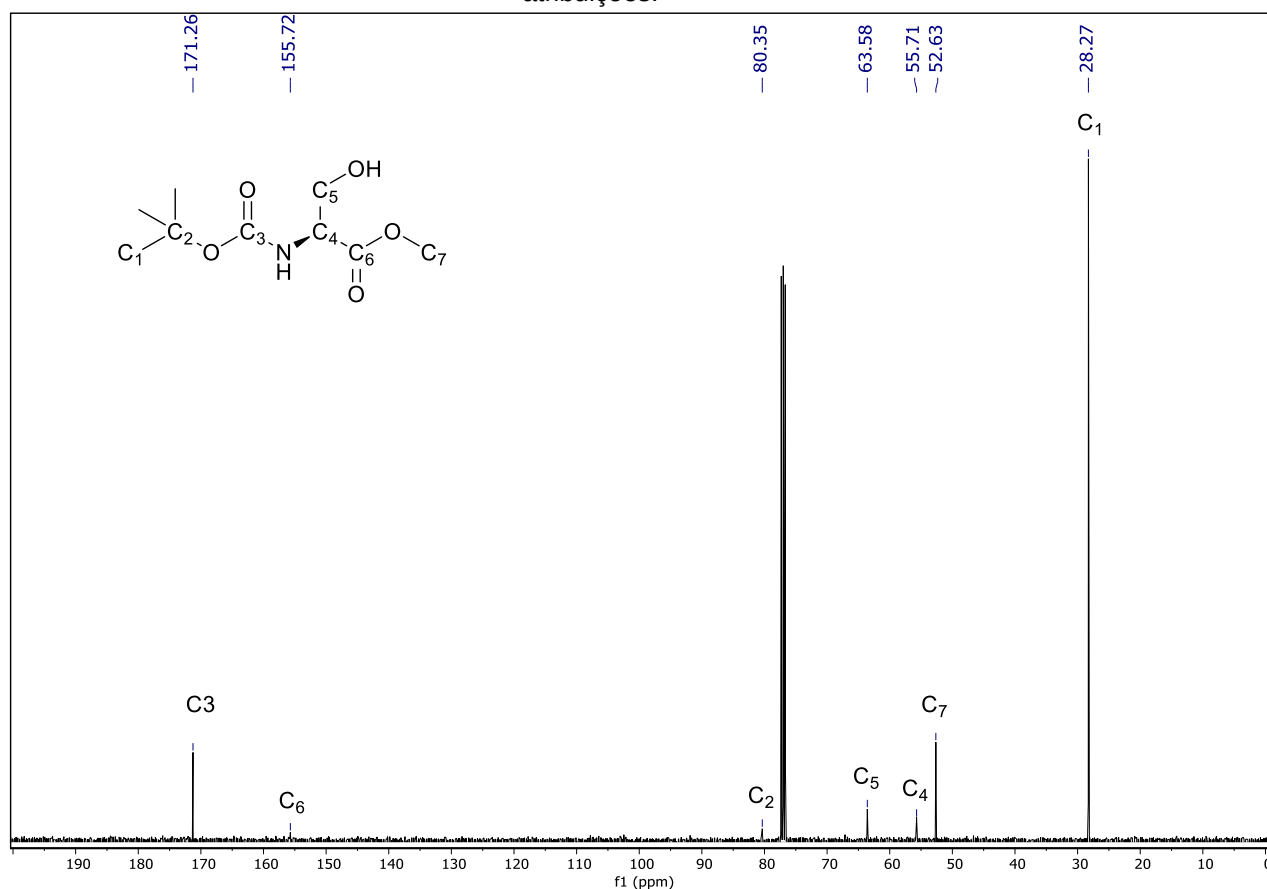


Fonte: O autor (2022)

No espectro de RMN de ^1H para o composto **17** pode-se observar em δ 5,45 um simpleto com valor de integral de um próton referente a H_d . Em δ 4,38 um simpleto com valor de integral de um próton referente a H_f . Em δ 4,14 - 4,09, um multipeto como valor de integral de um próton referente a H_b . Em δ 3,98 - 3,88 um multipeto com valor de integral de dois prótons referentes aos H_a . Em δ 3,78, pode-se observar um simpleto com valor de integral de três prótons referentes aos H_c . Por fim, em δ 1,45, pode-se identificar um simpleto com valor de integral de nove prótons referente a H_e . Os dados do composto **17** estão em concordância com os descritos na literatura (PERRONE; DONDONI, 2000).

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C para o composto **17** pode-se observar os sinais equivalentes aos carbonos da estrutura proposta. Em δ 28,3 pode-se verificar o sinal referente C_1 , em δ 80,4 o sinal referente ao C_2 , em δ 171,3 o sinal referente ao C_3 , em δ 55,7 o sinal referente ao C_4 , em δ 63,6 o sinal referente ao C_5 , em δ 155,7 o sinal referente ao C_6 . Por fim, em δ 52,6 o sinal referente ao C_7 (Figura 8).

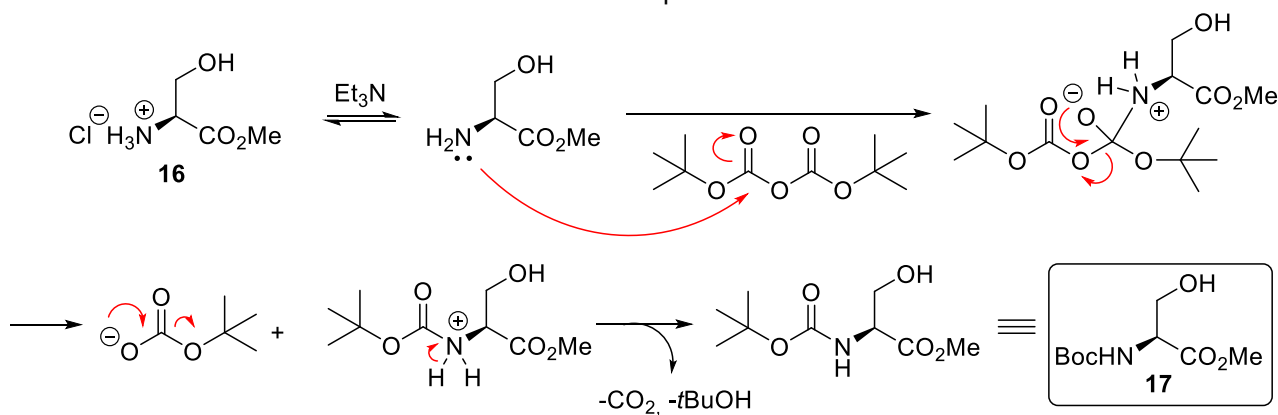
Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 17 com a estrutura e atribuições.



Fonte: O autor (2022)

O mecanismo da reação envolve a utilização do grupo protetor Boc_2O , um grupo protetor já bastante conhecido e utilizado para o grupamento amina (Esquema 10).

Esquema 10: Mecanismo da reação de proteção do grupo amina utilizando o grupo protetor Boc_2O para forma o composto 17.



Fonte: O autor (2022)

Inicialmente, ocorre o ataque do grupo amino ao carbono da carbonila do dicarbonato de di-*tert*-butila resultando em um intermediário que possui como grupo de saída o carbonato de *tert*-butila, que se decompõe em CO_2 e *tert*-butóxido. Por fim, o *tert*-butóxido remove um próton para levar ao produto desejado.

4.2 SÍNTESE DO METIL 2-((*t*-BUTOXICARBONIL)AMINO)ACRILATO **18**.

A etapa de síntese do intermediário desejado foi baseada na reação de eliminação (CROFT et al., 2018) do composto **17** utilizando o cloreto de mesila (MsCl) e trietilamina como base (Esquema 11).

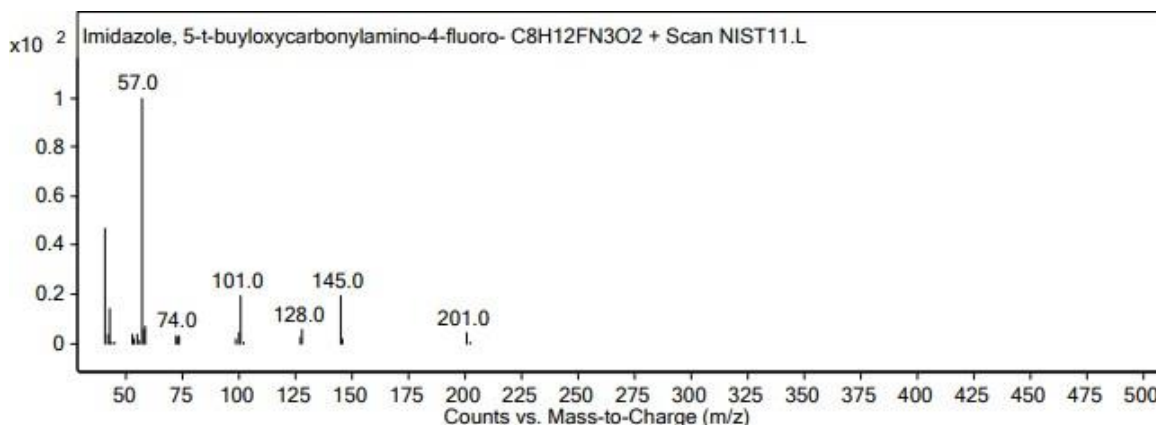
Esquema 11: Síntese do acrilato **18** com cloreto de mesila e trietilamina.



Fonte: O autor (2022)

O composto **18** foi sintetizado com sucesso, sendo o produto obtido em um rendimento isolado de 83%, dentro da faixa que é descrita na literatura (CROFT et al., 2018). A confirmação estrutural do composto **18** foi realizada inicialmente através de caracterização por espectrometria de massas (Figura 9).

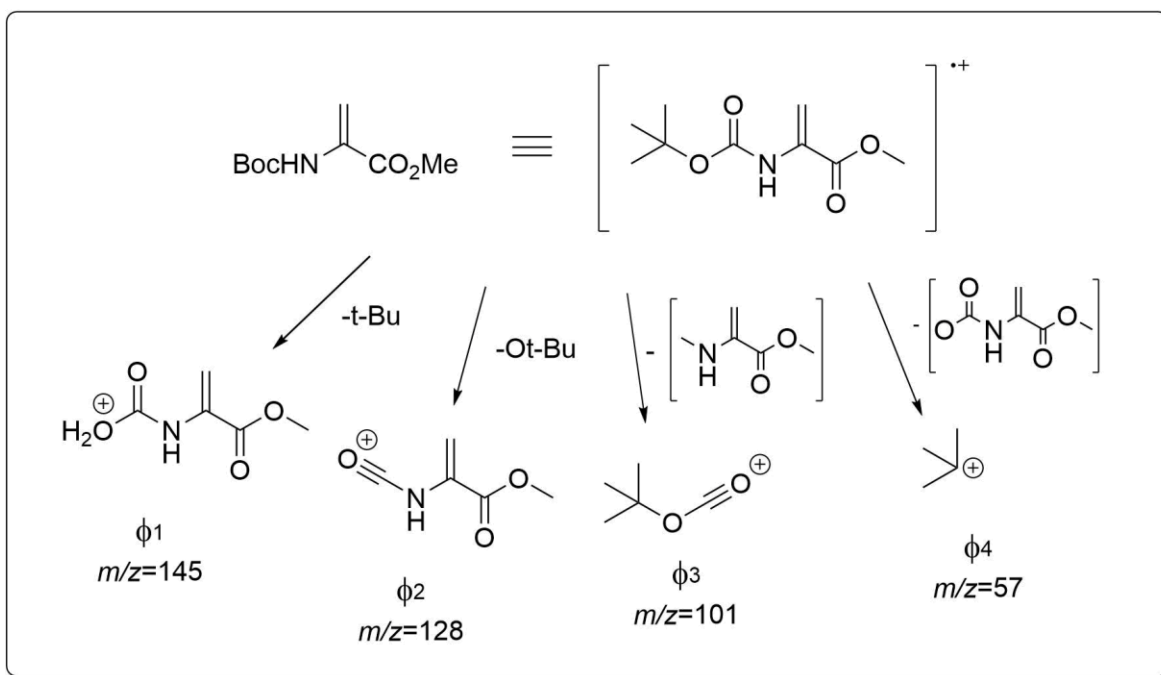
Figura 9: Espectro de massas (EI, m/z) obtido para o composto **18**.



Fonte: O autor (2022)

Os picos mais intensos no espectro de massas do composto **18** podem ser explicados pelo padrão de fragmentação do íon molecular **18**⁺, com relação *m/z* 201, conforme ilustrado no Esquema 12, que corrobora a estrutura proposta.

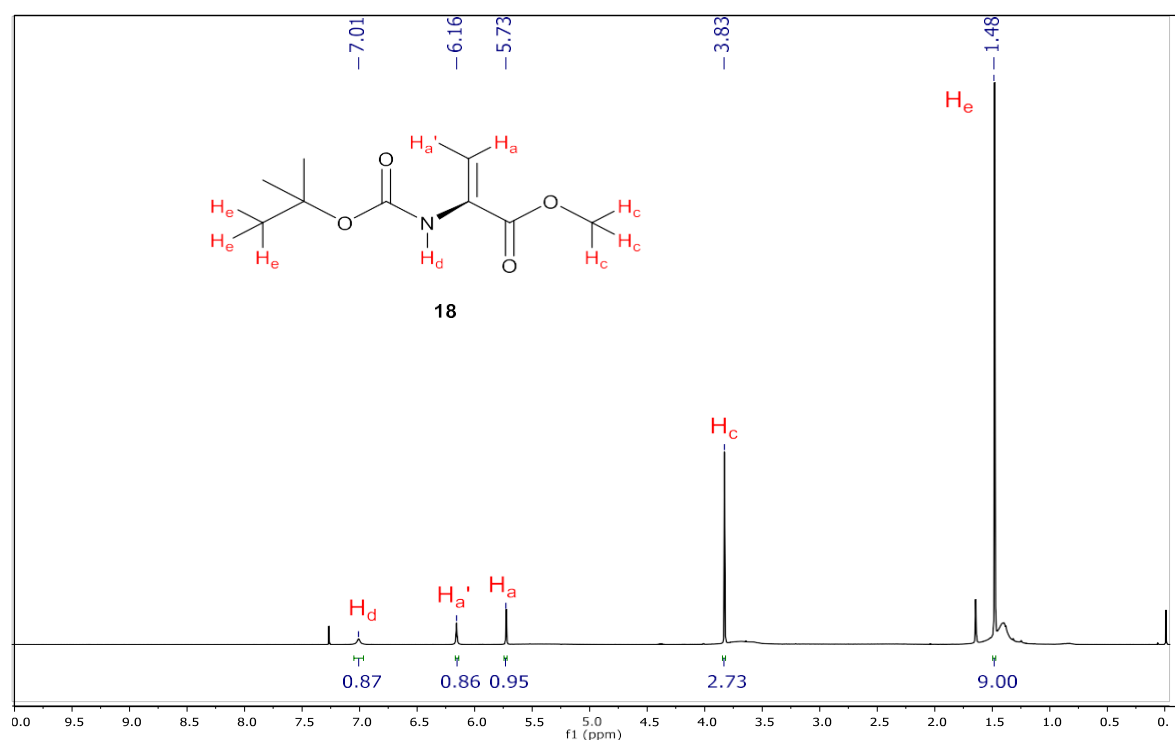
Esquema 12: Propostas de fragmentação para o composto **18**.



Fonte: O autor (2022)

O composto **18** também foi caracterizado por RMN de ^1H (Figura 10)

Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **18** com a estrutura e atribuições.

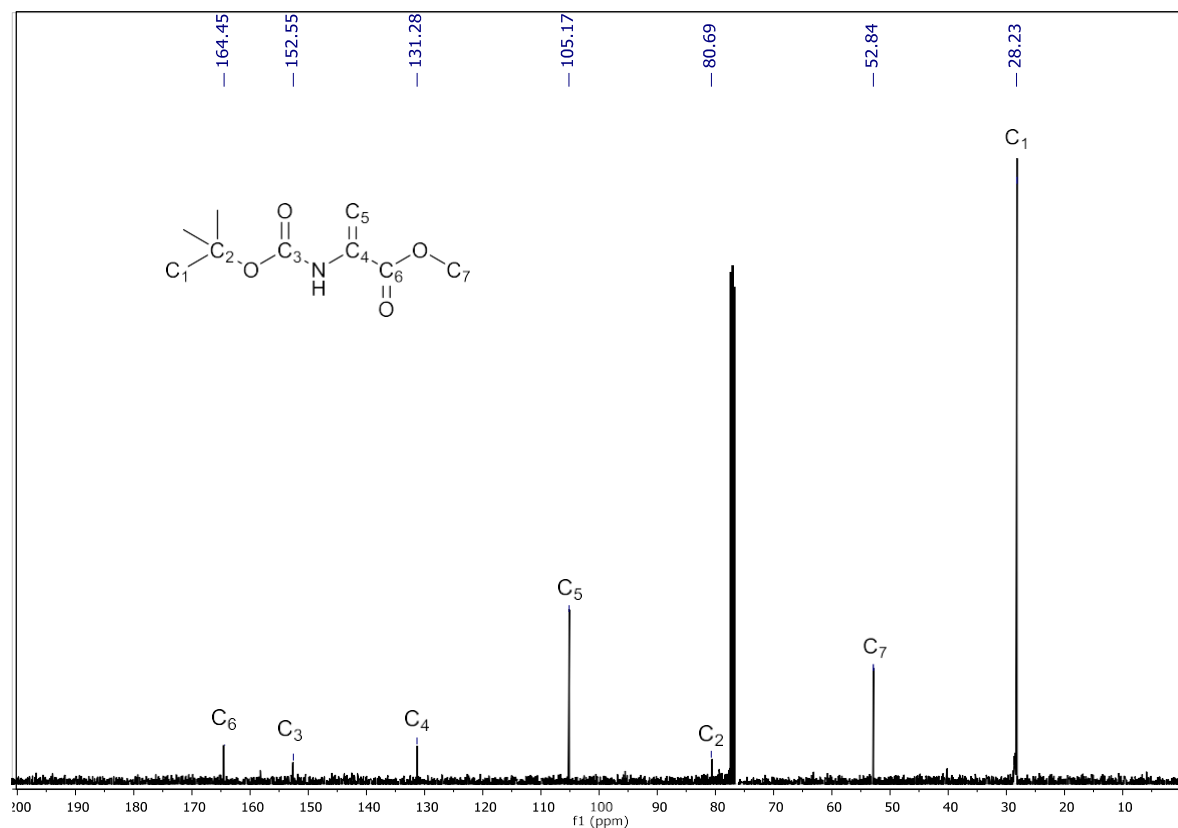


Fonte: O autor (2022)

No espectro de RMN de ^1H para o composto **18** pode-se observar em δ 7,01 um simpleto largo com valor de integral de um próton referente a H_d . Em δ 6,16, observa-se um simpleto com valor de integral de um próton referente a $\text{H}_{a'}$ e em δ 5,73 outro simpleto com o valor de integral de um próton referente a H_a . Em δ 3,83, pode-se observar um simpleto com valor de integral de três prótons referentes a H_c . Por fim, em δ 1,48 observa-se outro simpleto com valor de integral de nove prótons referentes a H_e . Os dados do composto **18** estão em concordância com os descritos na literatura (NAVARRE *et al.*, 2008).

No espectro de RMN de ^{13}C para o composto **18** pode-se observar em δ 28,20 sinal referente C_1 , em δ 80,7 o sinal referente a C_2 , em δ 152,5 o sinal referente a C_3 . Em δ 131,3 verifica-se o sinal referente a C_4 , em δ 105,2 o sinal referente a C_5 , em δ 164,5 o sinal referente a C_6 e, por fim, em δ 52,8 o sinal referente a C_7 (Figura 11).

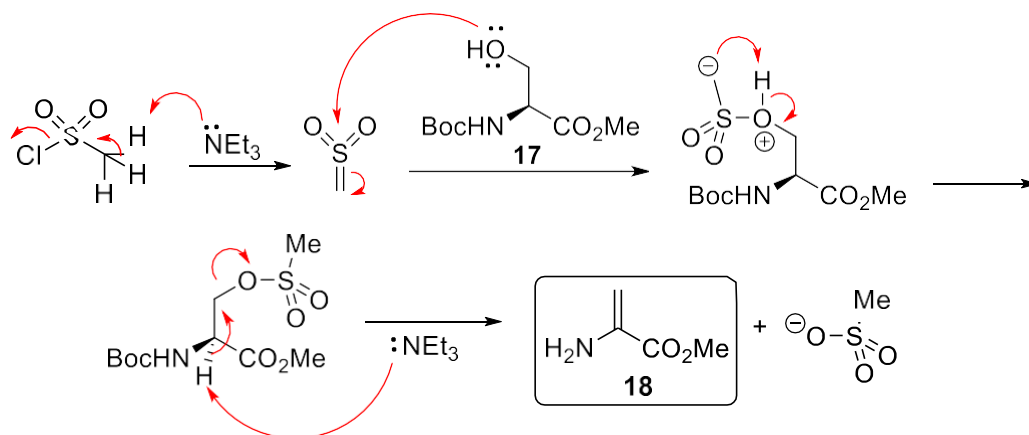
Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **18** com a estrutura e atribuições.



Fonte: O autor (2022)

O mecanismo da reação de eliminação utilizando o cloreto de mesila para formar o composto **18** encontra-se no Esquema 13.

Esquema 13: Mecanismo da reação de eliminação do composto **17** para formar o composto **18**.



Fonte: O autor (2022)

Inicialmente, ocorre a desprotonação do próton ácido do cloreto de metanossulfonila pela trietilamina para formar o sulfeno correspondente, o qual por ser muito eletrofílico reage rapidamente com o oxigênio do grupo hidroxila. A protonação do carbânion formado leva ao mesilato correspondente. Após essa etapa, a hidroxila, que foi convertida em bom grupo de saída, reage com a trietilamina para formar ao acrilato **18**. Considerando as três etapas de síntese, foi obtido um rendimento global de 75%.

5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 INFRAESTRUTURA

As sínteses foram realizadas no Laboratório de Química Orgânica Aplicada (LOA) no Departamento de Química Fundamental na Universidade Federal de Pernambuco, campus de Recife-PE. O laboratório dispõe de todas as vidrarias e demais equipamentos necessários para os procedimentos experimentais. Todas as análises dos compostos obtidos estão sendo realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental – UFPE. Todos os solventes foram purificados de acordo com a literatura (ARMAREGO, PERRIN, 1997) antes do uso.

Purificações através de cromatografia em coluna são realizadas utilizando sílica-gel Merck (230-400mesh) [Aldrich ou Merck] seguindo o método descrito por Still, Kahn e Mitra (STILL, et al, 1978); as análises de cromatografia em camada delgada (CCD) são realizadas utilizando-se placas de sílica-gel GF Analtech ou placas GF Merck e, para suas visualizações, as placas foram colocadas sob luz ultravioleta ou mergulhadas em solução ninhidrina.

5.2 EQUIPAMENTOS

5.2.1 Ressonância Magnética Nuclear

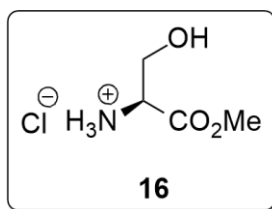
Os espectros de RMN de ^1H (400 MHz) foram adquiridos em um espectrômetro *Varian URMNS* de 400 MHz utilizando CDCl_3 como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm e os sinais são relativos ao pico residual do solvente (CDCl_3), utilizado como referência interna (δ 7,26). As constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz.

5.2.2 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento Shimadzu modelo Trace 1300 com detector de massas quadrupolar acoplado a um cromatógrafo a gás com coluna TG-5MS com dimensões 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m utilizando hélio como gás de arraste.

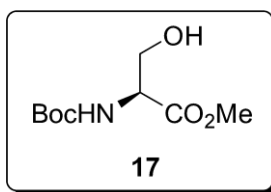
5.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.3.1 Preparação do Serinato de Metila, **16**



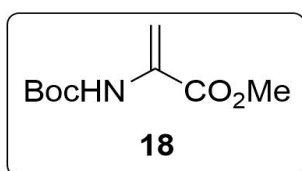
Um balão contendo uma solução de cloreto de acila (220 μ L, 3,08 mmol) em MeOH (4 mL) resfriada a 0 $^{\circ}$ C, foi adicionada *L*-serina (105 mg, 1 mmol). O banho de resfriamento foi removido e a solução foi aquecida lentamente até o refluxo. Após 2h, o solvente foi removido sob vácuo. O composto desejado foi obtido na forma de um sólido branco cristalino com um rendimento quantitativo (150 mg). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,31-4,29 (m, 1H); 4,14-4,10 (m, 1H); 4,03-3,99 (m, 1H); 3,87 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 54,5; 55,5; 60; 169,7.

5.3.2 Preparação do Metil (*t*-butoxicarbonil)-*L*-serinato, **17**



Em um balão contendo uma suspensão do composto **16** (155 mg, 1 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado Et₃N (278 µL, 2 mmol). A solução resultante foi resfriada a 0 °C, à qual uma solução de Boc₂O (262 mg, 1,2 mmol) em THF (1 mL) foi lentamente adicionada. O sistema foi aquecido até a temperatura ambiente, mantido sob agitação durante 6 h e sob refluxo por mais 2 h. A reação foi extraída com Et₂O (2 x 2 mL) e as fases orgânicas combinadas foram inicialmente lavadas com HCl a 3% (2 mL), depois com solução saturada de NaHCO₃ (2 mL) e finalmente com solução saturada de NaCl (2 mL). A fase orgânica foi extraída, seca com MgSO₄ anidro e filtrada. Após a extração, foi realizada a purificação por coluna cromatográfica em sílica gel em um sistema [hexano:acetato de etila (7:3)]. O solvente foi removido sob pressão reduzida para levar a 197 mg (90%) do composto **17** na forma de um óleo incolor. LRMS (*m/z*) 189; 146; 118. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,45 (s, 1H, NH); δ 4,38 (s, 1H); δ 4,14-4,09 (m, 1H); δ 3,98-3,88 (m, 2H); δ 3,78 (s, 3H); δ 1,45 (s, 9H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 28,3; 52,6; 55,7; 63,6; 80,4; 155,7; 171,3.

5.3.3 Preparação do Metil 2-((*t*-butoxicarbonil)amino)acrilato, **18**



A uma solução do composto **17** (110 mg; 0,5 mmol) em CH₂Cl₂ (2,19 mL) foi adicionado gota-a-gota MsCl (66 µL, 0,85 mmol; 1,7 eq). A solução foi resfriada em banho de gelo e então foi adicionada gota-a-gota Et₃N (250 µL, 1,8 mmol, 3,6 eq).

A mistura reacional foi agitada durante 1h à 0 °C e então aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais duas horas. Ao final desse período, a reação foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) e a fase orgânica foi lavada com KHSO₄ (3 x 5 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada no rotaevaporador. Após a extração, foi realizada a purificação por coluna cromatográfica em sílica gel em um sistema [hexano:acetato de etila (9:1)]. Obtidos 83 mg (83%) do produto na forma de um óleo amarelado. LRMS (*m/z*) 201; 145; 128; 101; 74; 57. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,48 (9H, s), 3,83 (3H, s), 5,73 (1H, s), 6,16 (1H, s), 7,01 (1H, s, NH). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 28,2; 52,8; 80,7; 105,2; 131,3; 152,5; 164,5.

6. CONCLUSÃO

De acordo com o descrito, pode-se concluir que a estratégia sintética para para preparação do precursor foi eficiente pois:

- O composto **16**, serinato de metila, foi sintetizado com o rendimento de 100%;
- O composto **17**, metil (*t*-butoxicarbonil)-*L*-serinato, foi sintetizado com o rendimento de 90%;
- O composto **18**, metil 2-((*t*-butoxicarbonil)amino)acrilato, foi sintetizado com o rendimento de 83%;

Apesar da obtenção do intermediário avançado para preparação do *synthon* do aminoácido, não foi possível realizar a reação de hidroboração desse composto. O motivo deste fato se baseia na demora para obtenção de alguns reagentes, e devido ao composto **18** apresentar problemas de polimerização. Esse desafio talvez possa ser resolvido utilizando novos grupos protetores.

7. PERSPECTIVAS

- Utilizar outros grupos protetores para preparação de um derivado do acrilato **18**;
- Fazer a reação de hidroboração do acrilato **18** e derivados empregando-se diferentes condições reacionais;
- Realizar reação de acoplamento de Suzuki com o composto de boro obtido empregando diferentes haletos;
- Sintetizar peptídeos a partir de diferentes aminoácidos não-proteinogênicos.

REFERÊNCIAS

- ADHIKARI, A. et al. Reprogramming natural proteins using unnatural amino acids. **RSC Advances**, 2021. v. 11, n. 60, p. 38126–38145.
- ARMAREGO, W.L.F, PERRIN, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. Butterworth-Heinemann, Oxford, UK. 1997
- BARFOOT, C. W. *et al.* Highly functionalised organolithium and organoboron reagents for the preparation of enantiomerically pure α -amino acids. **Tetrahedron**, 2005. v. 61, n. 13, p. 3403–3417.
- BOWDEN, K. *et al.* Researches on acetylenic compounds. Part I. The preparation of acetylenic ketones by oxidation of acetylenic carbinols and glycols. **Journal of the Chemical Society**, 1946, p. 39–45.
- BRIAN CHIA, C. S. A Review on the Metabolism of 25 Peptide Drugs. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, 2021. v. 27, n. 2, p. 1397–1418.
- COLLIER, P. N. *et al.* Enantiomerically pure alpha-amino acid synthesis via hydroboration-suzuki cross-coupling. **The Journal of Organic Chemistry**, 2002. v. 67, n. 6, p. 1802–1815.
- CROFT, A. R. et al. Lithium-Catalyzed Thiol Alkylation with Tertiary and Secondary Alcohols: Synthesis of 3-Sulfanyl-Oxetanes as Bioisosteres. **Chemistry A European Journal**, 2018. v. 24, n. 4, p. 818-821.
- DING, Y. *et al.* Impact of non-proteinogenic amino acids in the discovery and development of peptide therapeutics. **Amino acids**, 2020. v. 52, n. 9, p. 1207–1226.
- JACKSON, R. F. et al. Development and applications of amino acid derived organometallics. **Synlett: accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry**, 2005. n. 18, p. 2701–2719.
- KINDER, D. H.; AMES, M. M. Synthesis of 2-amino-3-boronopropionic acid: a boron-containing analog of aspartic acid. **The Journal of Organic Chemistry**, 1987. v. 52, n. 12, p. 2452–2454.
- KING, A. O.; OKUKADO, N.; NEGISHI, E.-I. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. **Journal of the Chemical Society. Chemical Communications**, 1977. n. 19, p. 683–684.
- KRUPPA, M.; IMPERATO, G.; KÖNIG, B. Synthesis of chiral amino acids with metal ion chelating side chains from L-serine using Negishi cross-coupling reaction. **Tetrahedron**, 2006. v. 62, n. 7, p. 1360–1364.
- KUDO, F.; MIYANAGA, A.; EGUCHI, T. Structural basis of the nonribosomal codes for nonproteinogenic amino acid selective adenylation enzymes in the biosynthesis of

natural products. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, 2019. v. 46, n. 3-4, p. 515–536.

LAU, J. L.; DUNN, M. K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2018. v. 26, n. 10, p. 2700–2707.

NAVARRE, L. *et al.* Access to enantioenriched α -amino esters via rhodium-catalyzed 1,4-addition/enantioselective protonation. **Journal of the American Chemical Society**, 2008. v. 130, n. 19, p. 6159–6169.

OWEN, D. R. *et al.* An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. **Science**, 2021. v. 374, n. 6575, p. 1586–1593.

PERRONE, D; DONDONI, A. Synthesis of 1,1 dimethylethyl(S)-4-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate by oxidation of alcohol. **Organic Syntheses**, 2000. v. 77, p. 64.

RIEKE, R. D. Preparation of organometallic compounds from highly reactive metal powders. **Science**, 1989. v. 246, n. 4935, p. 1260–1264.

SAGHYAN, A. S. e LANGER, P. **Asymmetric Synthesis of Non-Proteinogenic Amino Acids**, 2016, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Kudo, F.; Miyanaga.

SMITH, P. A. S. The Curtius Reaction. **Organic Reactions**, 1946. v. 3, p. 337–449.

STILL, W.C.; KAHN, M.; MITRA, Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution A. **The Journal of Organic Chemistry**. 43, 2923-2925, 1978.

WANG, Q.; HOLST, J. L-type amino acid transport and cancer: targeting the mTORC1 pathway to inhibit neoplasia. **American Journal of Cancer Research**, 2015. v. 5, n. 4, p. 1281–1294.

ZHANG, W. H.; OTTING, G.; JACKSON, C. J. Protein engineering with unnatural amino acids. **Current Opinion in Structural Biology**, 2013. v. 23, n. 4, p. 581–587.