



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

QFL0343 - Reatividade de Compostos Orgânicos II e
Biomoléculas

Aminoácidos: Síntese

Amanda Doce - NUSP 8608051
Carla Yamamoto - NUSP 8567042
Giovana Herold - NUSP 8566906

Prof. Dr. Josef Wilhelm Baader

Introdução

Os aminoácidos são ácidos carboxílicos que contêm um grupo amino. Os mais comuns na natureza são os 2-aminoácidos (ou alfa-aminoácidos), que têm a fórmula geral $RCH(NH_2)COOH$, ou seja, a função amino está localizada no C2 (carbono alfa). O grupo R pode ser uma alquila ou arila e pode conter grupos hidróxi, amino, mercapto, sulfeto, carbóxi, guanidino e imidazol. Eles são anfóteros devido à presença dos grupos carbóxi e amino.

Na maioria dos aminoácidos, o C2 tem configuração S. Outros centros quirais localizados no substituinte R podem ter configuração R ou S.

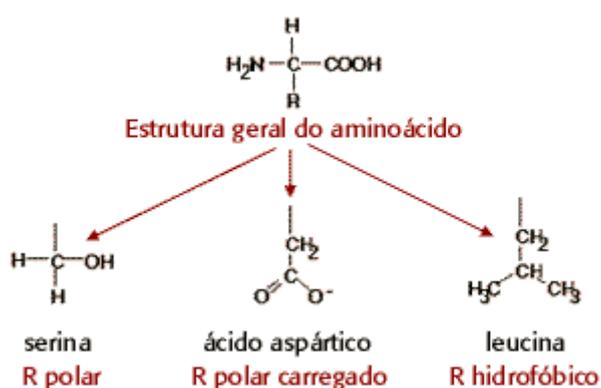


Figura 1: estrutura geral dos aminoácidos e alguns exemplos.

Síntese de aminoácidos

- **Bromação de Hell-Volhard-Zelinsky**

Reação nomeada a partir de Carl Magnus von Hell, Jacob Volhard e Nikolay Zelinsky.



Figura 2: esquema bromação de Hell-Volhard-Zelinsky da Alanina

Utilizando essa bromação, alanina racêmica pode ser formada a partir de ácido propanoico. Isso é possível pois essa reação permite a adição de um grupo funcional no carbono 2 do ácido propanoico. Por meio dessa reação, um nucleófilo pode remover o bromo que é formado no carbono 2. Devido ao baixo rendimento dessa bromação, a síntese de Gabriel é preferível para sintetizar aminas primárias.

- **Síntese de Gabriel adaptada**

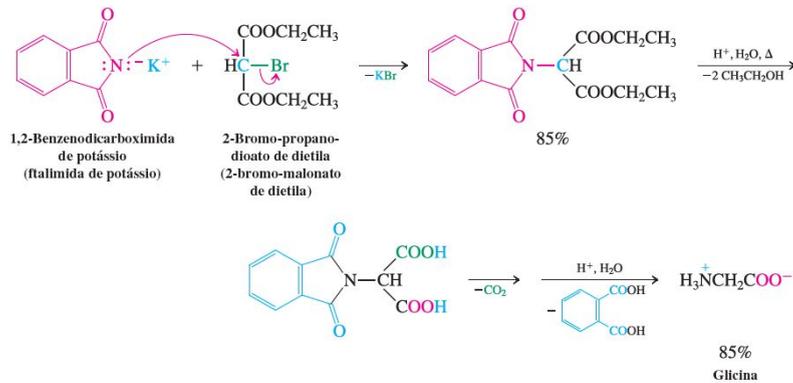
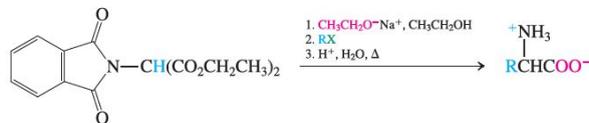


Figura 3: Síntese de Gabriel adaptada da Glicina.

O propanodioato 2-substituído pode ser alquilado, permitindo a preparação de uma variedade de aminoácidos. Um propanodioato como 2-bromo-propanodioato de dietila seria usado para formar um aminoácido como glicina. O grupo que está anexado ao nitrogênio após o primeiro passo será hidrolisado, em seguida descarboxilado e a hidrólise iria ocorrer mais uma vez para clivar o grupo imida, resultando na formação da glicina.

Há uma vantagem da síntese de Gabriel que é a versatilidade do propanodioato substituído na posição 2 inicialmente formado, que pode ser alquilado permitindo a preparação de muitos aminoácidos substituídos.



- **Síntese de Strecker**

A síntese de Strecker é uma preparação de aminoácidos a partir de aldeídos. A primeira etapa dessa síntese é uma variação da formação da cianidrina, formada a partir de um aldeído e HCN.

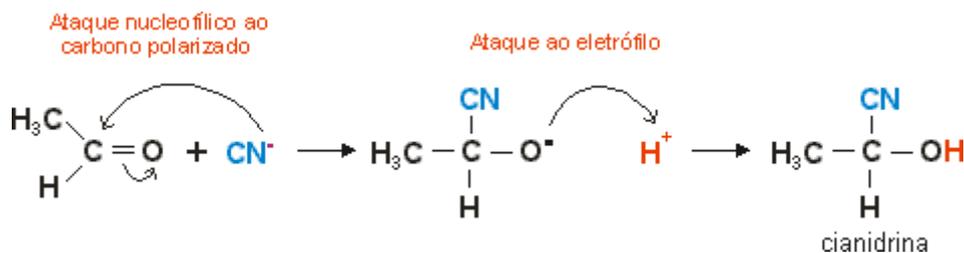


Figura 4: formação da cianidrina

Quando essa reação é feita na presença de amônia ou cianeto de amônio, a imina intermediária sofre adição do HCN para dar 2-amino-nitrilas. A hidrólise básica ou ácida subsequente forma o aminoácido desejado.

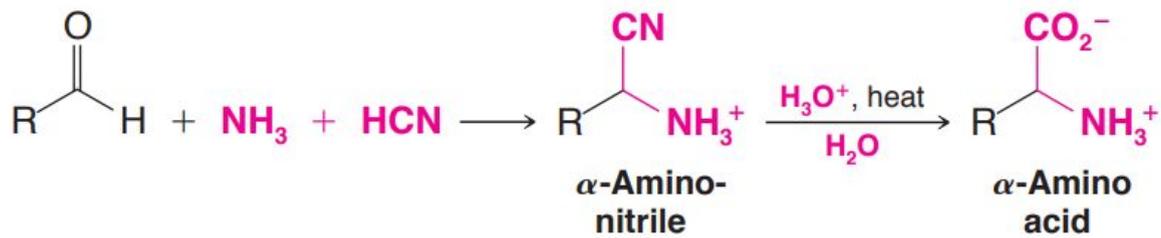


Figura 5: Fórmula geral da síntese de Strecker.

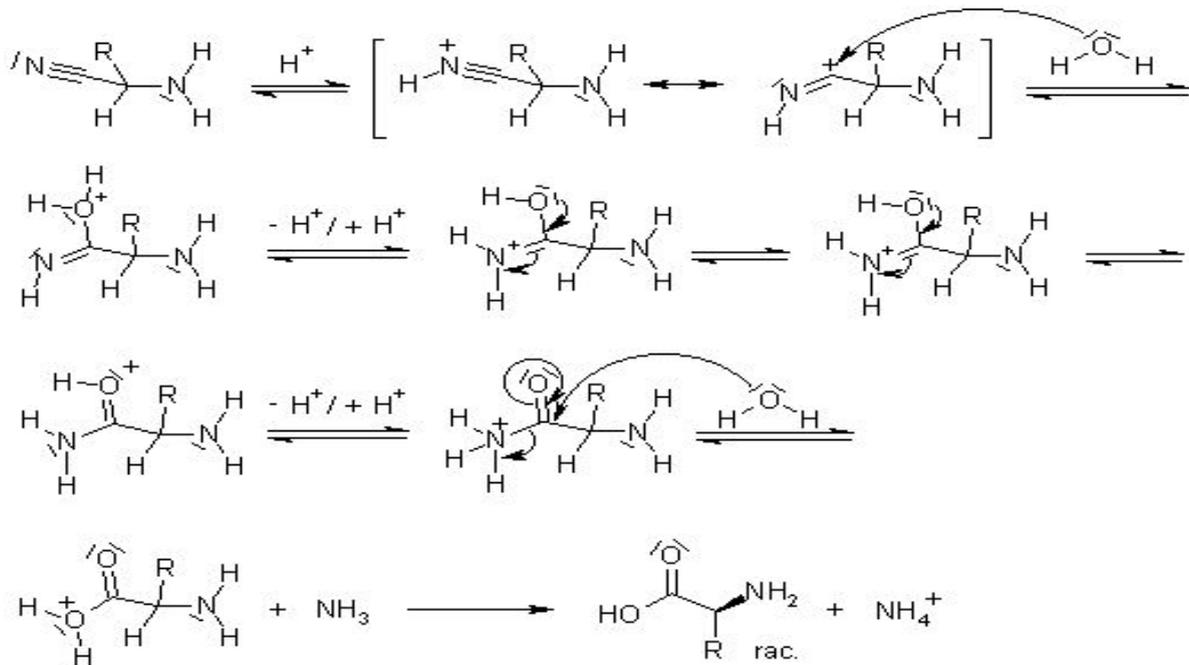


Figura 6: mecanismo da síntese de Strecker a partir da 2-amino-nitrila

- **Sínteses de aminoácidos enantiomericamente puros**

Em todos os processos descritos acima, os aminoácidos produzidos estão na forma racêmica. Entretanto, a grande maioria dos aminoácidos têm a configuração S, como foi supracitado. Graças à esse fato, as sínteses requerem compostos enantiomericamente puros. Para isso, precisamos resolver a mistura racêmica de aminoácidos ou preparar diretamente um enantiômero puro.

- 1) Separação de Misturas Racêmicas de Aminoácidos

Um método para a preparação de enantiômeros puros de aminoácidos é a resolução dos racematos. Para isso, o grupo amino é protegido como uma amida e o produto resultante é tratado com a brucina (amina opticamente ativa). Assim, os diastereoisômeros podem ser separados por cristalização fracionada. Infelizmente, o processo na prática tem baixo rendimento e é tedioso.

2) Preparação do enantiômero puro

- Outra metodologia é a preparação do enantiômero puro (carbono C2). Para isso, podemos usar catalisadores quirais enantiopuros na etapa da síntese que forma a quiralidade em C2. A essência desta estratégia é simples: um reagente aquiral converte-se em um produto quiral em um ambiente enantiomericamente puro, catalisado por um catalisador quiral.
- Existe também a catálise por transferência de fase

- **Separação de Misturas Racêmicas de Aminoácidos:**

Na natureza são sintetizados somente os L-aminoácidos. Quando então são produzidos em laboratório, o produto costuma ser uma mistura racêmica. Por isso encontrou-se maneiras de separar esses dois enantiômeros, já que nosso corpo só utiliza o L-aminoácido.

Separação de Sais Diastereoisômeros:

Resolução da Valina: Primeiramente, protege-se o grupo amina como uma amida. Depois trata-se com brucina (amina opticamente ativa) e então, os dois diastereoisômeros são separados por cristalização fracionada. Porém, esse método gera pouco rendimento.

Uma maneira encontrada para fazer essa separação é utilizando uma enzima para catalisar a reação como, por exemplo, a aminocilase do rim de porco. No caso dessa reação, primeiramente os enantiômeros precisam sofrer uma reação de adição de um N-acetil na molécula, pois a enzima catalisa a reação do N-acetil-L-aminoácido, mas não do D. Assim, no produto final, temos um L-aminoácido e o N-acetil-D-aminoácido.

Referências:

VOLLHARDT, K. Peter C.; SCHORE, Neil Eric. Química orgânica: estrutura e função. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2013.

BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4 ed. Volume 2. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.

Strecker Synthesis. (s.d.). Acesso em 12 de Novembro de 2017, disponível em Organic Chemistry Portal: <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/strecker-synthesis.shtml>