

Síntese de *Gama-amino-beta-Ceto-Ésteres*. Estudos de Síntese de Inibidores de Proteases

Willian Hermogenes Ferreira(IC), Julio Cesar Ferreira Barcellos (PG),
Marcos Tadeu Couto*(PQ)

marcos.couto@ifrj.edu.br

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

Palavras Chave: ESTATINAS, ÁCIDO DE MELDRUM, INIBIDOR DE PROTEASE

Introdução

Estatina, **1** (Figura 1), é uma porção estrutural fundamental da pepstatina, um potente inibidor de aspartil proteases, foi isolada de culturas filtradas de várias espécies de *Actinomyces*. Exercem uma crucial atividade na proliferação de doenças, incluindo AIDS (HIV proteases), hipertensão (renina), doença de Alzheimer (β -secretase) e malária (plasmepsina)¹.

Um dos mais simples métodos de obtenção de famílias de estatinas é a utilização de arcabouços de amino-ácidos naturais, que conduzem a formação da cadeia com centro assimétrico definido, levando a um tipo estrutural de 4S-amino-3-ceto-éster (**2**). No entanto, a etapa de redução de **2** ocorre com perdas de diastereosseletividade,² mesmo com diferentes grupos de proteção do nitrogênio e reagentes de redução, produzindo o isômero 3R,4S, que corresponde ao isômero inativo.

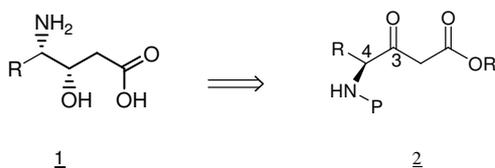


Figura 1: Retroanálise da estatina **1**.

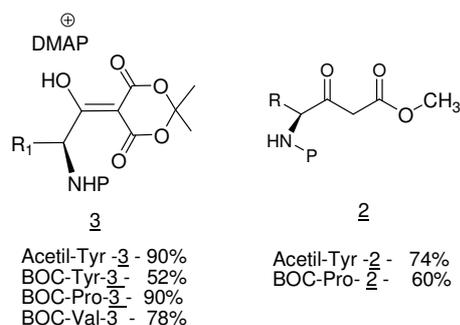
A estratégia a ser abordada visando a síntese de peptídeos contendo a unidade α -hidroxietilênica baseia-se na condensação da 2,2-dimetil-1,3-dioxana-4,6-dione (ácido de Meldrum) com aminoácidos.³ Estes intermediários sofrem adição nucleofílica, convertendo-se em um *beta*-ceto-éster. Neste trabalho, utilizou-se um éster de glicina como agente nucleofílico.

Resultados e Discussão

A partir da proposta de estratégia, os amino-ácidos L-prolina, L-tirosina e L-valina foram testados levando-se em consideração as suas diferentes características estérica e eletrônica. A primeira etapa desenvolvida foi a proteção dos grupos amino da estrutura de amino-ácidos com di-tert-butyl dicarbonato e anidrido acético.

A formação do aduto (**3**) é observada como um sal formado entre a estrutura do aduto obtida e a 4-

(N,N-dimetil amino) – piridina (DMAP)⁴ complexada, dando ao produto formado uma característica polar. A conversão dos adutos em substâncias tipo **2** foi conduzida por adição do éster metílico da glicina, utilizando a metodologia de Marsaioli et AL.⁴ Os adutos da BOC-L-prolina e Acetil-L-tirosina foram testados e seus resultados divulgados nos esquemas abaixo.



Esquema 1: Resultados da formação dos adutos **3** e pró-estatina tipo **2**.

Conclusões

Os resultados preliminares indicam que a obtenção das pró-estatinas tipo **2** está sendo observada com resultados de análise das espectroscopias de Infravermelho e H^1 -RMN. Existem diferenças marcantes nos rendimentos das três estruturas estudadas.

Estas indicações serão fruto de estudos. As perspectivas futuras são a utilização desta biblioteca nas cepas de *microorganismos* para a redução microbiológica iniciada no grupo.

Agradecimentos

Ao IFRJ pelo apoio financeiro.

1 Rich, D.H.; Veber, D.F.; Bursavich, M.G.; Travins, J.M.; Org. Lett.; 2001, 3, 2725; Yan, R. et al; Nature; 1999, 402, 533; Yan, R. et al; Nature; 1999, 402, 537.

2 Nishi, T.; Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R.; Tetrahedron Lett.; **1988**; 29:6327.

3 Lipson, V.V.; Gorobets, N.Y.; Mol Divers; **2009**; 13, 399-419.

4 Marsaioli, A.J.; Pornini, A.M.; J Nat Prod; **2008**; 71; 1032; Raillard, S.; Chen, W.; Sullivan, E.; Bajjalieh, W.; Bhandari, A.; Baer, T.A.; J Comb Chem; **2002**; 4; 470-474.