

Síntese de pentapeptóides cíclicos análogos do peptídeo da Sansalvamida A

Angélica de Fátima S. Barreto (PG)¹, Otilie E. Vercillo (PQ)¹, Ludger A. Wessjohann (PQ)² e Carlos Kleber Z. Andrade (PQ)^{1*}

*ckleber@unb.br

¹Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética (LaQMOS), Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, 70910-970, Brasília-DF, Brasil. ²Department of Bioorganic Chemistry, Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Weinberg, Halle (Saale) Germany.

Palavras Chave: Sansalvamida A, peptóides, reação de Ugi.

Introdução

A Sansalvamida A¹ (San A, **1**), um pentadepsipeptídeo cíclico, é um produto natural citotóxico isolado de um fungo marinho (*Fusarium spp*) (Figura 1) e apresenta potentes atividades anticarcinogênicas, como para mama, próstata, melanoma, cólon e pâncreas.² Estudos recentes têm revelado que as propriedades citotóxicas da San A e de seus análogos peptídeos podem estar atribuídas à inibição seletiva da proteína Hsp90, que desempenha uma função importante no crescimento de células cancerosas.³

Com base nisso e dando prosseguimento à nossa pesquisa de síntese de peptóides com atividades potenciais farmacológicas,⁴ decidiu-se sintetizar análogos simplificados de pentapeptóides cíclicos da San A (**2** e **3**, Figura 1).

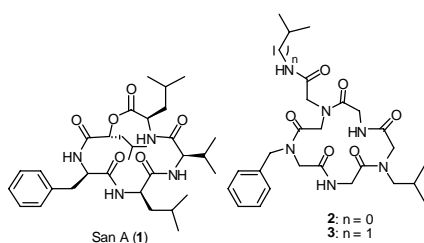
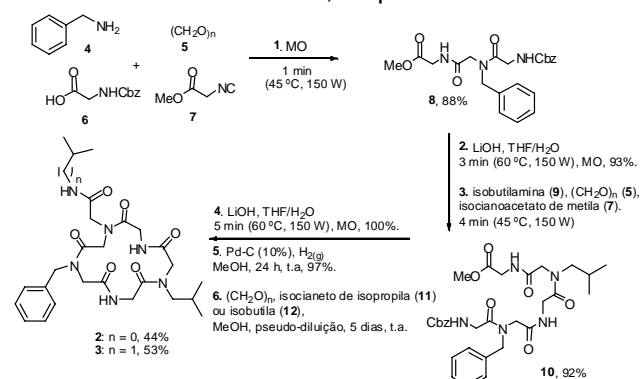


Figura 1. Sansalvamida A (**1**) e análogos peptóides da San A (**2** e **3**).

Resultados e Discussão

A síntese dos análogos **2** e **3** foi iniciada pela reação de Ugi utilizando benzilamina (**4**), paraformaldeído (**5**), *N*-Cbz-glicina (**6**) e isocianoacetato de metila (**7**), sem o uso de solvente, submetidos à irradiação por micro-ondas (MO) por 1 minuto (45 °C, 150 W, reator Discover, CEM Co.), fornecendo o éster (**8**) em 88% de rendimento. O éster (**8**) foi submetido à reação de hidrólise na presença de LiOH (THF/H₂O) em apenas 3 minutos (60 °C, 150 W) de irradiação por MO, fornecendo o ácido correspondente em 93% de rendimento. Este foi, então, utilizado na reação de Ugi subsequente, sem prévia purificação, com isobutilamina (**9**), paraformaldeído (**5**) e isocianoacetato de metila (**7**), em metanol, fornecendo o éster (**10**) em 92% de rendimento,

após 4 minutos de irradiação por MO. Após hidrólise do éster (**10**) com LiOH (THF/H₂O), e clivagem do grupo protetor (Cbz), na presença de Pd/C (10%) em atmosfera de H₂(g), o precursor aminoácido para reação de macrociclicação foi obtido em 97% de rendimento (2 etapas), e ciclizado via reação de Ugi 3 componentes e 4 centros (U-3C4CR) com paraformaldeído (**5**) e um isocianeto (isocianeto de isopropila **11** ou isobutila **12**), em condições de pseudo-diluição para evitar oligomerização. Os produtos foram purificados em sílica de fase reversa, fornecendo os peptóides cíclicos **2** e **3**, em 44% e 53% de rendimento, respectivamente.



Esquema 1. Síntese de pentapeptóides cíclicos **2** e **3** análogos da Sansalvamida A (**1**).

Conclusões

Os análogos ciclopeptóides **2** e **3** da San A foram obtidos em bons resultados, confirmando a versatilidade e eficiência da metodologia. Testes farmacológicos serão realizados com os produtos obtidos.

Agradecimentos

IQ-UnB, Capes e CNPq.

¹ Belofskv, G. N.; Jensen, P. R.; Fenical, W. T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2913.

² Liu, S.; Gu, W.; Lo, D.; Ding, X-Z.; Ujiki, M.; Adrian, T. E.; Soff, G. A.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3630.

³ Vasko, R. C.; Rodriguez, R. A.; Cunningham, C. N.; Ardi, V. C.; Agard, D. A.; McAlpine, S. R. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 4.

⁴ Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.