

Ácidos e ésteres borônicos derivados de L-cisteína: síntese e avaliação como inibidores de treonino protease

Priscila Milani (PG)^{*1}, Marilene Demasi (PQ)² e Leandro H. Andrade (PQ)¹¹ Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil ² Instituto Butantan, Laboratório de Bioquímica e Biofísica, São Paulo, SP, Brasil.

e-mail: priscilamilani@usp.br

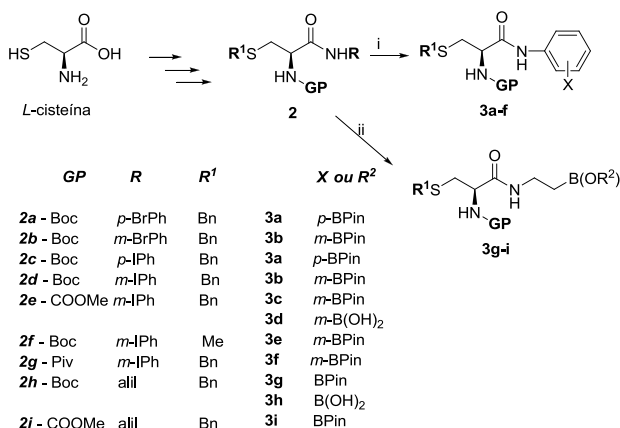
Palavras Chave: treonino protease, boro, L-cisteína.

Introdução

A integridade dos processos celulares depende do balanço adequado das diferentes proteínas. Em eucariotos a degradação de proteínas não lisossomal é realizada pelo sistema enzimático ubitiquina-proteassomo. Esta via de degradação é particularmente importante para a degradação de várias proteínas que controlam uma grande variedade de processos biológicos. Dessa forma, inibidores de proteassomo são promissores candidatos como drogas anti-tumorais ou anti-inflamatórias.¹ Compostos boronatos apresentam elevada eficiência em inibição enzimática além de alta seletividade e baixas taxas de dissociação, o que coloca esses compostos no foco de investigações médicas.² Baseados nisso, objetivamos sintetizar uma série de compostos borados derivados da L-cisteína e avaliá-los como inibidores de treonino protease.

Resultados e Discussão

Inicialmente, L-cisteína foi submetida à reação de alquilação do átomo de enxofre empregando iodeto de metila ou brometo de benzila como agente alquilante. Após, protegeu-se o átomo de nitrogênio, utilizando Boc, COOMe e pivaloila.

i - (BPin)₂, PdCl₂(dppf), AcOK, DMF, 80°C, 48h; ii - BH₃.SMe₂, CH₂Cl₂, pinacol, 24h, t.a.

Esquema 1. Síntese dos derivados da L-cisteína.

A reação seqüente foi a formação das amidas **2a-i** utilizando N-metil-morfolina (NMM), cloroformiato de metila e diferentes aminas levando a obtenção das amidas desejadas. Essa última etapa determina

a variabilidade estrutural dessa classe de compostos através da simples troca da amina.

Os compostos organoboronatos **3a-f** foram sintetizados através do uso de bis-(pinacolato)diborana na presença de Pd(dppf), KOAc, e DMF como solvente, quando o átomo de boro está ligado a carbono sp². Enquanto as boranas alifáticas **3g-i** foram preparadas através da reação de hidroboração.

De posse dos compostos **3a-i**, empregou-se os mesmos como inibidores de treonino protease. Os testes foram feitos para a inibição da unidade β5 do proteassomo 20S, no qual há resíduo de treonina em posição N-terminal e conseqüentemente atividade tipo-quimiotripsina. Os resultados estão sumarizados na tabela abaixo:

Tabela 1. Resultados de inibição do proteassomo 20S.

Composto	Atividade residual [†]	Composto	Atividade residual [†]
controle	100 ± 1,4	3e	102 ± 2,5
3a	97 ± 3,5	3f	68 ± 2
3b	43 ± 6,5	3g	116 ± 3
3c	64 ± 4,5	3h	114 ± 4
3d	114 ± 2,5	3i	115 ± 2,5

[†]Atividade residual da unidade β5 do proteassomo 20S

Conforme os valores mostrados na tabela, pode-se observar que os compostos contendo éster borônico em sua estrutura são os mais efetivos na inibição do proteassomo 20S. Os compostos foram efetivos somente quando o grupamento éster borônico está ligado à posição *meta* do anel aromático. Também se pode inferir que o grupamento protetor do nitrogênio tem influência direta na inibição, pois o composto que contém grupo Boc foi mais efetivo na inibição.

Conclusões

Estes resultados preliminares indicam que estes compostos são promissores candidatos a inibidores de treonino protease e nos incentivam a investigar a relação estrutura-atividade em sistemas *in vitro* e *in vivo*.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro.

¹ Groll, M.; Borissenko, L. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, ² Tanaka, K. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2009**, *85*, 12.