

Síntese de peptídeos esterificados no C-terminal via alcoólise da ligação peptídeo-resina mediada por íons metálicos divalentes

Thiago S. Freire (PG)*, Cleber W. Liria (PQ), Maria Teresa Machini (PQ)

Departamento de Bioquímica, Instituto de Química-USP, São Paulo

* twstneo@yahoo.com.br, mtmachini@iq.usp.br

Peptídeos, esterificação, solvólise, íons

Introdução

O emprego de peptídeos como agentes terapêuticos, materiais, aditivos alimentares, cosméticos e ferramentas de pesquisa aumentou muito a necessidade de possibilidades sintéticas que permitam a introdução de modificações químicas nestes compostos. Por exemplo, a esterificação da carboxila terminal de peptídeos é uma abordagem usada para melhorar a permeabilidade de membranas celulares a eles; a hidrólise do éster catalisada por esterases intracelulares regenera a carboxila original². Portanto, a síntese de peptídeos esterificados é tema de grande interesse científico.

Estudos realizados em nosso laboratório comprovaram a viabilidade de transesterificação da ligação peptídeo-resina oxima de Kaiser (KOR) mediada por íons metálicos divalentes³. Contudo, tal abordagem estava restrita à estratégia Boc de síntese que utiliza fluoreto de hidrogênio na etapa de desproteção das cadeias laterais. Assim, este trabalho teve como objetivo estudar a adequação do nosso método a peptídeos sintetizados pela estratégia Fmoc, que atualmente é a mais utilizada dadas as suas condições reacionais mais brandas.

Resultados e Discussão

As resinas escolhidas para nosso estudo foram a HMBA (ácido 4-hidroximetilbenzóico) e Wang (álcool *p*-benziloxibenzil), ambas compatíveis com a estratégia Fmoc e que formam com o peptídeo uma ligação éster:

Iniciamos o nosso estudo com a metanólise da ligação Fmoc-Gly-HMBA. A glicina foi escolhida como o aminoácido ligado à resina porque dentre os usuais, ele é o que apresenta a cadeia lateral menos volumosa e sujeita a impedimento estérico. A **Tabela 1** descreve três condições reacionais empregadas. A metanólise da ligação Fmoc-Gly-HMBA ocorreu com sucesso (desligamento do aminoácido da resina de 96%) e gerando apenas o éster desejado e um único subproduto (DBF, dibenzofulveno) resultante da decomposição do grupo Fmoc.

Tabela 1. Exemplos de condições reacionais empregadas

Ligação aminoácido-resina	Aditivo	Nucleófilo /solvente	T (°C)
Fmoc-Gly-HMBA	Ca ²⁺	20% MeOH /DMF	60
Fmoc-Gly-HMBA	Zn ²⁺	50% EtOH /DMF	60
Fmoc-Gly-Wang	Zn ²⁺	50% MeOH /DMF	60

O resultado positivo nos levou a testar diversas condições nas quais variamos a resina (Wang), o íon metálico (Zn²⁺) ou o nucleófilo (etanol, propan-1-ol, propan-2-ol). Todas as reações forneceram o produto desejado com rendimentos satisfatórios (desligamento do aminoácido da resina de 39-98%). Esses resultados nos encorajaram a aplicar o nosso método na geração de um tripeptídeo esterificado na sua carboxila terminal (H-Ile-Ser(But)-Asp(OBut)-OMe). A reação ocorreu com alto rendimento (83% de desligamento do peptídeo da resina).

Conclusões

Nosso método mostrou-se viável para a geração de ésteres metílicos, etílicos, propílicos e isopropílicos de Fmoc-Gly com bons rendimentos. Também foi aplicado com sucesso para geração de um éster metílico de um tripeptídeo previamente sintetizado pela estratégia Fmoc.

Os melhores resultados foram obtidos quando foi empregada a combinação: resina HMBA e íons de zinco.

Agradecimentos

Os autores agradecem o CNPq e a FAPESP pelas bolsas e apoio financeiro.

² Liederer, B.M.; Borchardt, R.T.J. *Pharm. Sci.*, **2006**, 95, 1177-1195.

³ Moraes, C.M.; Bemquerer, M.P.; Miranda, M.T.M (2000). *J. Pept. Res.*, 55, 279-288.