

Preparação de peptídeos S-nitrosados derivados do captopril utilizando COMU e DCC em carbonato de dimetila.

Derivaldo R. Paiva (PQ), Luiz S. Longo Jr. (PQ), Diogo Oliveira-Silva (PQ), Adriana K.C.A. Reis (PQ)*

Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, SP, Brasil.

e-mail: paivaman@unifesp.br e adriana.amorim@unifesp.br

Palavras Chave: S-nitrosotióis, dipeptídeos, solventes verdes

Introdução

S-Nitrosotióis são vasodilatadores potentes e inibidores de agregação plaquetária.^{1,2} A S-nitrosilação é capaz de alterar funções de diferentes proteínas, como por exemplo canais iônicos ligados as membranas celulares,^{3a} receptores do retículo sarcoplasmático, proteínas quinases, proteínas fosfatases, proteínas G e fatores de transcrição,^{3b} induzindo a formação de dissulfetos mistos e dussulfetos intramoleculares, os quais podem representar um novo meio de sinalização redox mediada por NO.^{3c} Estas atividades e o potencial dessas moléculas atuarem como biorreguladores estão associados à sua capacidade de liberação de NO.⁴

O objetivo principal deste trabalho é o desenvolvimento de metodologias de síntese de dipeptídeos nitrosados derivados do captopril (*N*-[(*S*)-3-Mercapto-2-metilpropionil]-*L*-prolina) usando solventes verdes^{5,6} em condições brandas de reação, e COMU (hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etóxi-2-oxo-etilidenaminóxi-dimetilamino-morfolino-carbeno) e DCC (*N,N*-diciclo-hexilcarbodiimina) como reagentes de acoplamento.

Resultados e Discussão

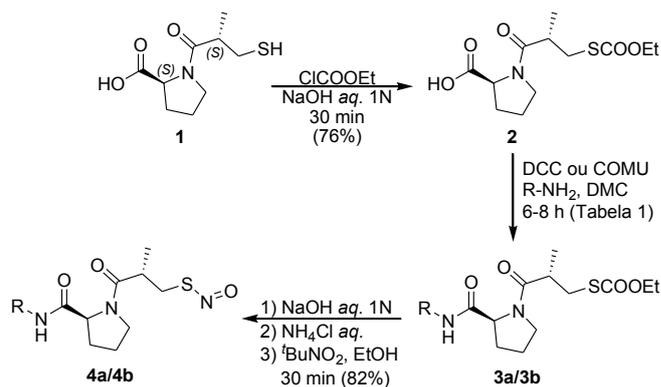
Dois derivados do S-captopril S-nitrosados (**4a-b**) foram preparados seguindo a sequência mostrada no Esquema 1. Inicialmente o captopril (**1**) foi protegido com cloroformato de etila em solução aquosa de NaOH 1 N.⁷ As reações de acoplamento com fenilglicina e fenilalanina foram efetuadas utilizando COMU e DCC como reagentes de acoplamento e carbonato de dimetila (*dimethylcarbonate*, DMC) como solvente verde,^{5,6} em substituição ao CH₂Cl₂ e DMF classicamente utilizados nestas reações. Os resultados estão sumarizados na Tabela 1.

Produtos	DCC/DMC	COMU/DMC
3a (R=Ph)	70 %	78%
3b (R=CH ₂ Ph)	72 %	75%

Tabela 1. Reações de acoplamento para obtenção de **3a** e **3b**.

Os dipeptídeos **3a** e **3b** então obtidos foram submetidos à reação de desproteção do tiol seguida de S-nitrosação utilizando nitrito de *terc*-butila como agente nitrosilante. Os respectivos S-nitrosotióis **4a** e **4b** foram obtidos em 82% de rendimento.

Esquema 1



Os produtos obtidos foram analisados e caracterizados por RMN e LC-MS. Os S-nitrosotióis **4a** e **4b** foram analisados por Infravermelho, apresentando as frequências de estiramento e deformação da ligação N-O (1480-1530 cm⁻¹), bem como o estiramento da ligação C-S (600-730 cm⁻¹).

Conclusões

Dois dipeptídeos S-nitrosados derivados do captopril foram preparados em três etapas e excelente rendimento, utilizando dois reagentes de acoplamento (COMU e DCC) em solvente verde (carbonato de dimetila, DMC). Novos dipeptídeos derivados do captopril estão sendo preparados por este método, bem como as estabilidades relativas dos S-nitrosotióis **4a** e **4b** estão sendo atualmente estudadas por métodos físico-químicos e cálculos teóricos.

Agradecimentos

FAPESP e CAPES

¹ Butler, A. R.; Williams, D. L. H.; *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 233.

² Moncada, S.; Palmer, R. M. J.; Higgs, E. A.; *Pharmacol. Rev.* **1991**, 43, 109.

³ (a) Krumenacker, J. S.; Hanafy, K. A.; Murad, F.; *Brain Res. Bull.* **2004**, 62, 505; (b) Foster, M. W.; Macmahon, T. J.; Stamler, J.S.; *Trends Mol. Med.* **2003**, 9, 160; (c) Xian, M.; Chen, X.; Liu, Z.; Wang, K.; Wang, P. G.; *J. Biol. Chem.* **2000**, 275(27), 20467.

⁴ Wang, K.; Zhang, W.; Xian, M.; Hou, Y. C.; Chen, X.C.; Cheng, J. P.; Wang, P. G.; *Curr. Med. Chem.* **2000**, 8, 821, 139.

⁵ Aricó, P. T.; *Russian Chem. Rev.* **2010**, 79, 479.

⁶ Freiderike, S.; Sergey P. V.; Armin, B.; *Chem Rev.* **2010**, 110, 4554.

⁷ Kousaku, O.; Tadahiro, N.; Hiroyuki, Y.; *The Journal of Adhesion* **2009**, 85, 770.