

Uso de paládio imobilizado em nanopartículas superparamagnéticas como catalisador na síntese de peptídeos

Vítor A. Ungaro¹(IC)*, Cleber W. Liria¹(PQ), Natalia J. S. Costa²(PG), Liane M. Rossi²(PQ), Maria T. Machini¹(PQ)

Departamentos de ¹Bioquímica e de ²Química Fundamental, IQ-USP, São Paulo
vitor.ungaro@usp.br

Palavras-chave: Aminoácidos, nanocatalisador, hidrogenação catalítica.

Introdução

Os peptídeos são compostos de grande importância científica e comercial devido às funções variadas que eles exercem, como, por exemplo, hormonal, flavorizante, antibiótica, tóxica, adoçante e analgésica. Como as fontes naturais os produzem em pequenas quantidades, a sua síntese se tornou tópico de intensa investigação científica. Sabendo que apresentam mais de um grupo químico reativo, é necessário para a síntese inequívoca de peptídeos, que eles sejam temporariamente protegidos de forma seletiva.

Para a síntese de peptídeos pequenos (até 5 resíduos de aminoácidos), a biocatálise é a abordagem mais atraente, pois as enzimas exibem alta enantio- e regiosseletividade, atuam em condições reacionais mais brandas e demandam apenas a proteção do grupo α -amina do doador de acila e do grupo α -carboxila do receptor de acila. Entre os protetores mais usados para o grupo α -amina está o benziloxycarbonil (Z), amplamente usado em sínteses de compostos não peptídicos², que é estável à esterases¹, hidrazinas, nucleófilos, bases e determinados ácidos. A forma mais branda para a sua remoção é a hidrogenação catalisada por carvão paladiado. O grande inconveniente da mesma é o fato de o carvão ser pirofórico, não recuperável e de difícil separação.

O objetivo deste trabalho foi verificar a potencialidade de emprego de paládio imobilizado em nanopartícula superparamagnética (NPSP) recuperável para a remoção do grupo (Z) de Z-aminoácido e de um Z-dipeptídeo (Z-Ala-Phe), figura 1.

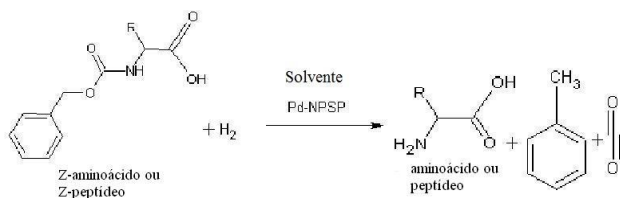


Figura 1: Reação de remoção do grupo Z por hidrogenação catalítica utilizando Pd-NPSP.

Resultados e Discussão

Os suportes magnéticos contendo paládio foram preparados de acordo com o método descrito na literatura³⁻⁵. As reações de hidrogenação catalítica foram realizadas por 2 h em reator de vidro contendo solvente, sob atmosfera de H₂ (1 atm) e

agitação. Após a reação, as NPSP foram separadas da solução por magnetismo (e centrifugação, quando necessário). As NPSP foram lavadas com o solvente e água. A fim de otimizar as condições reacionais, foram realizadas hidrogenações com diferentes catalisadores e/ou solventes (Tabela 1). O monitoramento das reações e caracterização dos componentes reacionais ocorreram por análise de aminoácidos, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e HPLC acoplada a espectrometria de massas (HPLC/MS). Os resultados são apresentados na Tabela 1. As hidrogenações apresentaram rendimentos que variaram de 2 (Lys) a 19% (Ile) para a nanopartícula FFSiPd(0). Também foi possível remover o grupo Z do Z-dipeptídeo (15,5%) e de Z-aminoácido esterificado (~100%).

Tabela 1: Condições reacionais empregadas e resultados.

Z-aminoácido	Solvente	NPSP *	Rendimento%
Phe	Metanol	FFSiPd(0)	18
Ile			19
Arg			11
Glu			15
Ser			12
Pro			8
Lys			2
Ala			10
	Etanol	Carvão paladiado	24
		FFSiAl Pd(0)	36
		FFSiPd(0)	11
Phe-OMe	Metanol	FFSiAl Pd(0)	100

*Foi mantida a proporção 0,21 mg de Pd/mL de MeOH em todas as reações.

No momento, continuamos buscando a otimização das condições reacionais e de recuperação magnética quantitativa das NPSP a partir dos meios de reação.

Conclusões

Os resultados inéditos obtidos são promissores, pois indicam que as NPSP podem ser usadas na síntese de peptídeos: remoção do grupo Z de Z-aminoácido e Z-Ala-Phe. A ordem de eficiência da hidrogenação catalítica com nanocatalisador para os Z-aminoácidos foi Ile > Phe > Glu > Ser > Arg > Ala > Pro > Lys. A sua esterificação leva ao aumento da eficiência de remoção do grupo Z.

Agradecimentos

Agradecimentos à RUSP, ao CNPq e à FAPESP.

¹ West, J.B. e Wong, C. H., (1986) J. Org. Chem., 51: 2728-2735.

² Alain Morère, et al. Tetrahedron Letters, 38, Issue 43, 97, 7519-7522.

³ Philipse, A. P. et al., 1994, Langmuir, 10, 92-99.

⁴ Jacinto, M. J., et al. (2008) Appl. Catal. A. Gen., 338, 52-57.

⁵ Rossi, L. M. et al., 2009, Inorg. Chem. 48, 4640-4642.