Síntese de inibidores potenciais de caspases utilizando reação de Ugi.

Eduardo Hilário Bontempo Silva[1]* (PG), Paulo Marcos Donate[1] (PQ), Flávio da Silva Emery[2] (PQ), Gino Del Ponte[2] (PQ), Mauro Marchetti[3] (PQ)

**e-mail: eduhbs@pg.ffclrp.usp.br*

[1]Departamento de Química, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, [2]Avenida Bandeirantes 3900, 14040-901, Ribeirão Preto-SP.
Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de [3]São Paulo, Avenida do Café s/nº,14040-903, Ribeirão Preto-SP.
Instituto de Quimica Biomolecular, Conselho Nacional de Pesquisa, Via Monte Arana 8,07043, Sassari, Itália.

Palavras Chave: *Caspases, inibidores de caspases, reação de Ugi.*

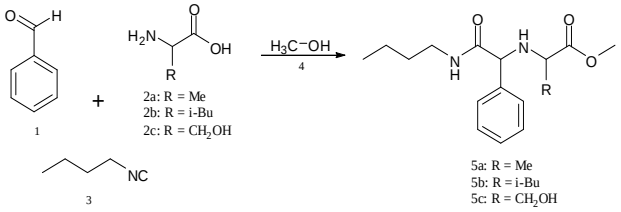
Introdução

As doenças neurodegenerativas (como as doenças de Alzheimer, Huntington e Parkinson) são altamente incapacitantes e caracterizadas pela perda de uma ou mais funções do sistema nervoso. Essas doenças são incuráveis atualmente e as terapias usadas apresentam resultados pouco produtivos. Uma característica comum das doenças neurodegenerativas é a apoptose, ou morte de alguns tipos específicos de células neuronais. Ficou comprovado que a redução da apoptose pode ser conseguida pela inibição da atividade das caspases, que são proteases específicas capazes de reconhecer vários aminoácidos adjacentes.[1]

Com base na análise dos dados já conhecidos sobre o farmacóforo e as principais interações com os inibidores dos peptídeos das caspases, preparou-se diversos compostos com potencial de inibição das caspases utilizando as reações de Ugi com quatro componentes reacionais (U-4CR)[2] e com cinco centros/quatro componentes reacionais (U-5C-4CR),[3] com a finalidade de obter maior diversidade estrutural.

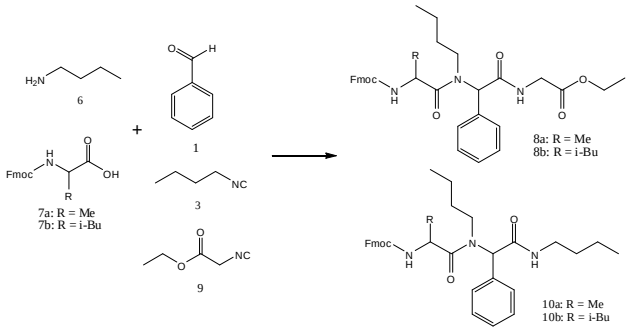
Resultados e Discussão

Utilizando a reação de Ugi (U-5C-4CR), preparou-se primeiramente uma solução dos α-aminoácidos (**2a**, **2b** ou **2c**) em metanol (**4**), a qual foi resfriada a -30ºC. Em seguida, adicionou-se soluções de benzaldeído (**1**) e *n*-butil-isonitrila (**3**) em metanol (**4**), deixando-se a mistura reacional a -30ºC por 3 horas e posteriormente à temperatura ambiente por mais 4 horas, obtendo-se os análogos **5a**, **5b** e **5c**, com rendimentos de 75%, 72% e 64%, respectivamente.



Esquema 1. Síntese utilizando a reação U-5C-4CR.

Utilizando a reação de Ugi (U-4CR) em fase líquida, reagiu-se primeiramente a *n*-butilamina (**6**) com benzaldeído (**1**) em etanol, deixando-se sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se os *Fmoc*-aminoácidos (**7a** ou **7b**) e a *n*-butil-isonitrila (**3**), formando os produtos **8a** e **8b**, com rendimentos de 60% e 62%, respectivamente. Utilizando esse mesmo tipo de procedimento, porém usando a isonitrila **9**, obteve-se os produtos **10a** e **10b**, com rendimentos de 68% e 72%, respectivamente.



Esquema 2. Síntese utilizando a reação U-4CR.

Conclusões

Os produtos desejados foram obtidos com bons rendimentos, confirmando a utilidade da reação de Ugi na síntese de peptóides. Esses derivados serão submetidos a ensaios de cinética enzimática para testar suas atividades inibitórias em caspases.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq.

[1] Pop, C.; Salvesen, G. S.; *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 21777-21781.
[2] Constabel, F.; Ugi, I.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5785-5789.
[3] Demharter, A.; Hörl, W.; Herdtweck, E.; Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 173-175.