

Síntese de Dipeptidil-nitrilas como inibidores de proteases.

Rodrigo Cendron, Andrei Leitão

Grupo de Química Medicinal (NEQUIMED)
Instituto de Química de São Carlos-Universidade de São Paulo (IQSC-USP)

rodrigo.cendron@usp.br

Objetivos

Sintetizar derivados de dipeptidil nitrilas em quantidade e pureza suficientes para serem empregadas no estudo de atividade inibitória de proteases relacionadas ao *Trypanosoma cruzi* e caracterizar por vias instrumentais os compostos sintetizados.

Métodos e Procedimentos

O processo de síntese de dipeptidil nitrilas tem duas etapas principais envolvendo ambas as partes funcionais do aminoácido (Fig. 1). O grupo ácido submetido a uma amidação com uma amina nitrila; e o grupo amina que é ligado a outros grupos de interesse, principalmente ácidos carboxílicos e cloretos de acila ou arila. O grupo amina é protegido com um grupo BOC, seguido da reação com o ácido do aminoácido e o derivado de aminoacetonnitrila (Fig. 1). Estas reações são promovidas pelo agente acoplante HATU empregando-se como solvente DMF, sendo realizadas por 16 h em temperatura ambiente, agitação magnética e atmosfera de argônio.

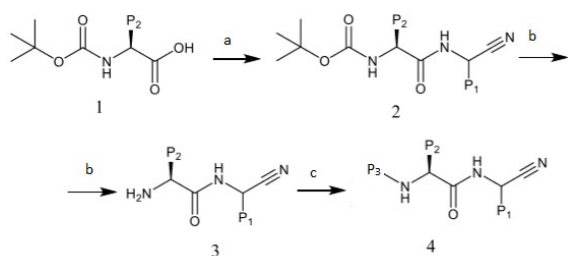


Figura 1: Etapas sintéticas envolvidas na produção das dipeptidil nitrilas.

Os compostos são caracterizados por meio de um protocolo estabelecido no grupo NEQUIMED, com análises de MP, IR, HPLC-MSⁿ, RMN ¹H e ¹³C, polarimetria.

Resultados

O fator mais importante para a reatividade e, portanto, o rendimento da reação advém do grupo substituinte a ser adicionado na amina (P3, Fig. 1) devido à maior diversidade química destes. Os rendimentos globais obtidos variaram entre 40 e 60%, sendo que a etapa com menor rendimento é a etapa final, dependendo do grupo adicionado.

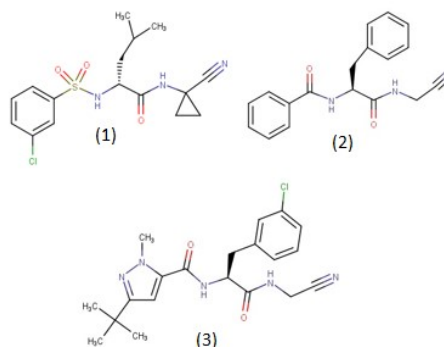


Figura 2. Moléculas sintetizadas: (1) sulfonamida derivada de leucina; (2) benzamida derivada de fenilalanina; (3) pirazol derivado de clorofenilalanina.

Conclusões

O método sintético empregado levou a síntese de 03 dipeptidil nitrilas em quantidade (20 mg) e pureza (> 95%) necessárias para o emprego na pesquisa de atividade inibitória de cisteíno proteases visando o desenvolvimento de um possível tripanossomicida.

Referências

Cianni, L.; Leitão, A. et al. *Bioorg. Chem.* **2018**, 79, 285-292.