



Desenvolvimento de Aminoácidos Não Naturais Baseados no Heterociclo Quinoxalina como Grupo Substituente para Inibidores da Principal Protease M^{Pro} do Coronavírus SARS-CoV-2

Ana Lucena Silva e Costa

Evelin Ribeiro Cardoso, Priscila Martini de Souza

Prof. Dr. Carlos Alberto Montanari

Instituto de Química de São Carlos

anacosta2@usp.br

Objetivos

Com os avanços da química sintética, os aminoácidos não naturais (UAAs) consolidaram-se como elementos centrais na química medicinal, uma vez que permitem ampliar a diversidade estrutural de biomoléculas e aprimorar suas propriedades físico-químicas, como estabilidade, solubilidade e lipofilicidade. Entre as diferentes classes, os UAAs contendo anéis heterocíclicos nitrogenados destacam-se por sua versatilidade e pela capacidade de favorecer interações específicas com alvos biológicos, sendo amplamente empregados no desenvolvimento de fármacos. Paralelamente, a pandemia de COVID-19 indicou a protease principal do SARS-CoV-2 (M^{Pro}) como alvo estratégico para antivirais. Nesse contexto, este trabalho propõe a síntese de UAAs derivados do anel quinoxalina para aplicação em peptidomiméticos inibidores da M^{Pro}.

Métodos e Procedimentos

A síntese do Boc-3-iodo-L-alanine methyl ester foi realizada em diclorometano anidro, sob atmosfera de argônio e a 0 °C, com proteção à luz. PPh₃ e imidazol foram solubilizados e

tratados com adição fracionada de iodo molecular. Em seguida, a solução de Boc-Ser-OMe foi incorporada lentamente, mantendo-se a baixa temperatura. Após 1 h de agitação, o progresso foi monitorado por TLC. O produto foi isolado por filtração, lavado com acetato de etila e purificado com mistura de hexano/éter etílico em funil contendo sílica, seguido de evaporação do solvente. A síntese dos aminoácidos não naturais ocorreu via acoplamento de Negishi, após ativação do zinco metálico em dimetilformamida com iodo. Adicionou-se o intermediário iodado e, após agitação, a mistura foi transferida para solução contendo os anéis bromados, Pd₂(dba)₃ e X-Phos. A reação ocorreu a 50–55 °C por 24 h, sendo monitorada por TLC. O produto foi extraído, seco e purificado por cromatografia em coluna, sendo caracterizado por HPLC-MS e RMN de ¹H.

Resultados

O precursor Boc-3-iodo-L-alanine methyl ester foi obtido com sucesso a partir de protocolo adaptado de Atmuri e Lubell (2015). A partir desse intermediário, foram sintetizados três aminoácidos não naturais derivados dos anéis: pirimidina, caracterizado por HPLC-MS; pirazina, caracterizado por RMN de ¹H; e quinoxalina, caracterizado por RMN de ¹H.

lina, que constitui o principal alvo sintético desse projeto. Na primeira tentativa de síntese do derivado quinoxalínico, utilizando o método descrito por Dachwitz (2021), a purificação resultou em material com baixa pureza e rendimento limitado. Contudo, a adoção da metodologia proposta por Nimje *et al.* (2020), a partir da segunda tentativa, possibilitou aumento expressivo no rendimento, mantendo-se a mesma escala reacional. A Figura 1 apresenta cromatograma obtido por HPLC-MS, com o tempo de retenção entre 27,8 e 28,4 min, evidenciado pelo pico correspondente à massa molar teórica e massa molar observada da molécula-alvo de 332,16 g·mol⁻¹, em concordância com o valor teórico.

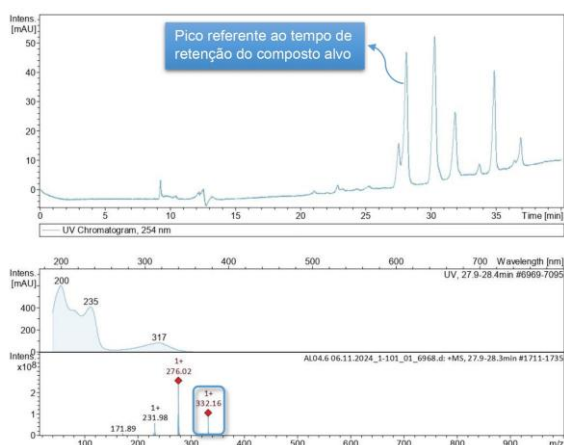


Figura 1: Cromatograma obtido para a molécula-alvo.

Conclusões

Os resultados demonstram a viabilidade da síntese de aminoácidos não naturais derivados de pirimidina, pirazina e, principalmente, quinoxalina, por meio de reações de acoplamento de Negishi a partir do precursor Boc-3-iodo-L-alanine methyl ester. A adaptação metodológica baseada em Nimje *et al.* (2020) mostrou-se vantajosa para a otimização do rendimento e da pureza do derivado quinoxalínico, conforme validado por análises de HPLC-MS e RMN. Esses dados evidenciam o

potencial da estratégia para a obtenção de unidades estruturais aplicáveis ao desenvolvimento de peptidomiméticos direcionados à inibição da M^{Pro} do SARS-CoV-2.

A autora declara não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

A autora expressa seus agradecimentos às colaboradoras que contribuíram de forma significativa para o desenvolvimento deste projeto. Estende também sua gratidão ao orientador, Prof. Dr. Carlos Alberto Montanari, pela orientação e pela oportunidade de realização deste trabalho. Finalmente, agradece ao CNPq pelo financiamento desta pesquisa.

Referências

ATMURI, N. D. Prasad; LUBELL, William D.. Preparation of N-(Boc)-Allylglycine Methyl Ester Using a Zinc-mediated, Palladium-catalyzed Cross-coupling Reaction. **Organic Syntheses**, [S.L.], v. 92, p. 103-116, jun. 2015.

DACHWITZ, S.; SCHARKOWSKI, B.; SEWALD, N. Negishi Cross-Coupling Provides Alkylated Tryptophans and Tryptophan Regioisomers. **Chem. Eur. J.**, v. 27, n. 72, p. 18043 - 18046, 23 dez. 2021.

NIMJE, Roshan y et al. Synthesis of Differentially Protected Azatryptophan Analogs via Pd₂(dba)₃/XPhos Catalyzed Negishi Coupling of N-Ts Azaindole Halides with Zinc Derivative from Fmoc-Protected tert-Butyl (R)-2-Amino-3-iodopropanoate. **The Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 85, n. 17, p. 11519-11530, 10 ago. 2020.