

Universidade de São Paulo  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
QFL0343 - Reatividades de Compostos Orgânicos II e Biomoléculas

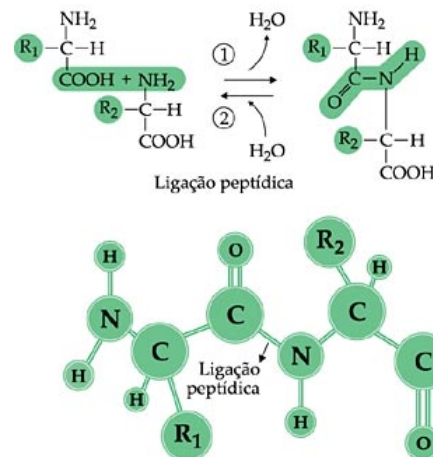
## **Síntese de Polipeptídeos e Grupos de Proteção**

Rodolfo Medeiros de Aquino NUSP 8669800  
Rogério Kiyoshi Ozaki NUSP 8971374

São Paulo  
2017

**Ligação peptídica**

Sabemos que um aminoácido apresenta como elementos básicos em sua estrutura um grupamento “R” (importante por caracterizar e diferenciar os aminoácidos entre si), um hidrogênio, um grupamento amina e outro carboxila ligados a um carbono central (quando todos os elementos forem distintos entre si o carbono será denominado quiral e a espécie em estudo apresentará desvio de luz em duas direções diante de um prisma óptico); Assim, a ligação peptídica ocorre entre a junção de um grupamento amina com outro carboxila entre dois aminoácidos distintos originando, dessa forma, a função orgânica amida.



### Tipos de aminoácidos

Temos na natureza 20 aminoácidos distintos, dos quais obtemos, aproximadamente, 100 mil proteínas através de ligações aleatórias entre si; o ser humano não produz 9 desses aminoácidos e, portanto, adquirimos esses componentes através de uma refeição balanceada com a introdução de frutas e legumes (em virtude de sua grande importância são denominados aminoácidos essenciais). Sabemos que os aminoácidos podem apresentar cadeia ramificada (BCAA), sendo que são utilizados por atletas com o intuito de melhorar o condicionamento físico durante os treinos.

### Influência do pH na estrutura dos aminoácidos

O pH é de suma importância para a determinação da estrutura dos aminoácidos, pois ao passo que o pH aumenta no meio em questão ocorre uma desprotonação na estrutura interferindo, diretamente, no ponto isoelétrico (PI) do aminoácido determinado através da técnica de eletroforese.

### Síntese de Polipeptídios

Considere um alvo como o dipeptídeo Alanina-Glicina. A formação da ligação peptídica através da desidratação, com o aquecimento desses compostos, formaria uma mistura de complexos dipeptídicos, tripeptídicos e peptídicos superiores com sequências aleatórias. Assim a formação do dipeptídico em questão não é possível se realizar a reação sem que ocorra a oligomerização aleatória.

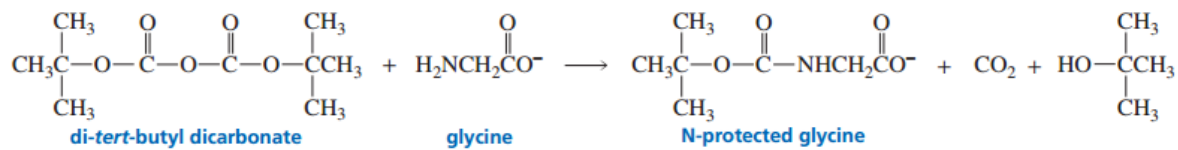
Exemplo:



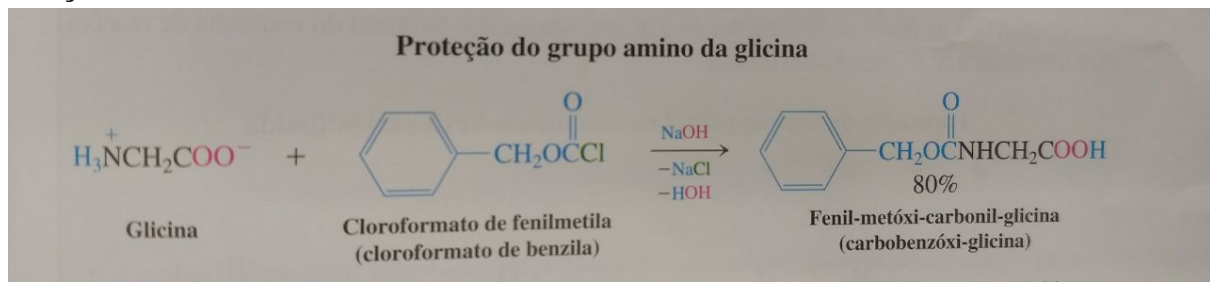
### Síntese de Polipeptídeo: o uso de Grupos Protetores

Para que não se forme uma mistura de complexos é necessário que se proteja a extremidade amino-terminal (N-terminal). A terminação amino é bloqueada comumente por dois grupos, podem ser pelo grupo fenilmetoxicarbonila (Cbz) ou pelo grupo 1,1-dimetil-etoíxi-carbonila (t-Boc)

#### Reação com t-Boc:

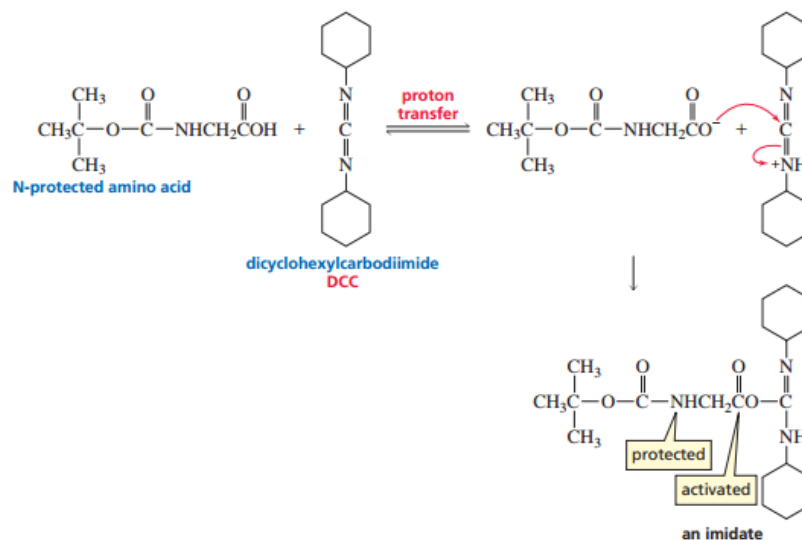


#### Reação com Cbz:



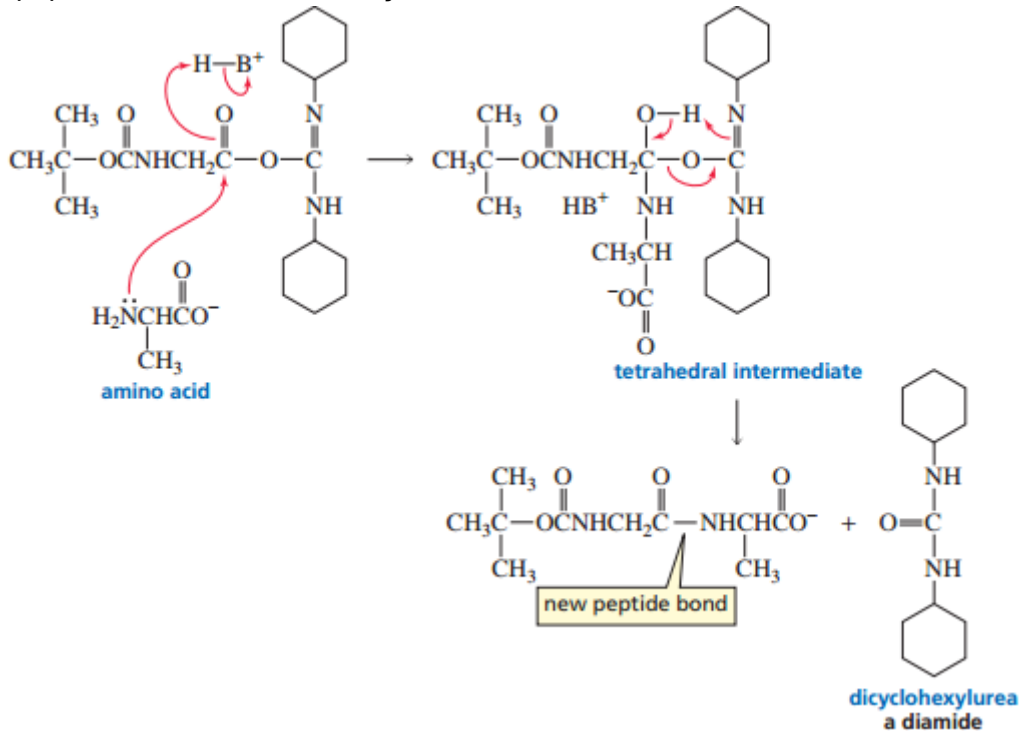
### Síntese de Polipeptídeo: por ativação do grupo carbóxi

Porque ativar o grupo carbóxi ? Com a ativação do grupo carbóxi (C-terminal), o grupo amino do outro peptídeo irá preferencialmente se ligar ao grupo que está ativado, e não aquele que está desativado. O reagente mais comum para a ativação do grupo carbóxi é o diciclo-hexil-carbodiimida (DCC). A sua reatividade eletrofílica é muito semelhante à de um isocianato.



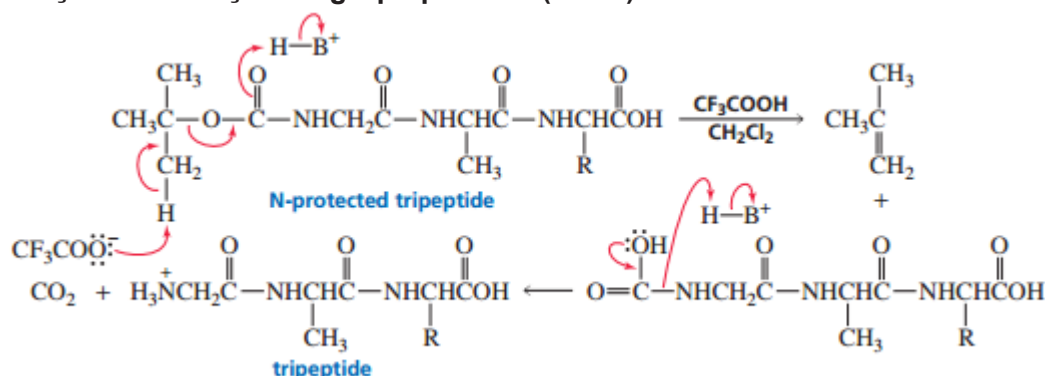
### Síntese de Polipeptídeos

A síntese de polipeptídios se dá quando o aminoácido está com o grupo N-terminal protegido e com o grupo C-terminal ativado. Com a adição do aminoácido desejado para a formação do polipeptídeo, o grupo que sai é aquele que se encontra no grupo C-terminal, por ele ser um grupo ativado, ele é um bom grupo de partida. Assim se forma uma nova ligação peptídica e também a formação de uma diamida.



Quando formado o peptídeo que se é desejado, é necessário a remoção do t-Boc que se encontra na porção N-terminal, o reagente que pode retirar este grupo é o ácido trifluoroacético e diclorometano. Assim o grupo de t-Boc é removido através de uma reação de eliminação, resultando no polipeptídeo desejado, junto com a liberação de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e do isobutileno.

### Reação de remoção do grupo protetor (t-Boc)



A técnica utilizada não possui rendimento de 100%, e também percebe-se que à medida que se adiciona uma cadeia de aminoácido, o rendimento irá caindo.

### Síntese em fase sólida de Merrifield

Introduzido por Bruce R. Merrifield na década de 1960, esse novo protocolo permitiu a obtenção de diferentes peptídeos em intervalos de tempo relativamente curtos e com rendimentos melhores. E também abriu diversas possibilidades. Ela pode ser usada para confirmar a estrutura de polipeptídeos pela degradação e sequenciamento da cadeia, ela pode ser usada também para construir proteínas artificiais mais ativas e específicas do que as proteínas naturais.

A síntese é feita por uma técnica automatizada através de uma placa de resina de poliestireno que ancora uma cadeia peptídica. Esta síntese possui 5 etapas:

1. Etapa do Acoplamento da cadeia de poliestireno no aminoácido desprotegido.
2. Etapa da Desproteção do Amino terminal.
3. Etapa do Acoplamento do segundo aminoácido protegido.
4. Etapa da Desproteção do Amino terminal do aminoácido acoplado.
5. Etapa da Desconexão do Dipeptídeo do polímero.

### **Referências Bibliográficas**

- Vollhardt, P., Schore N. "Química Orgânica, Estrutura e Função" 6ª Edição, 2013
- Bruice, P.Y. "Organic Chemistry" 5th Edition, 2007