

Síntese do intermediário (S)-1-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol por lipase de *Pseudomonas fluorescens* immobilizada em fibroína da seda

Irlon M. Ferreira* (PG), Ana Beatriz A. Souza (IC), Sérgio A. Yoshioka (PQ), André L. M. Porto (PQ)

Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos-SP

*irlon@iqsc.usp.br

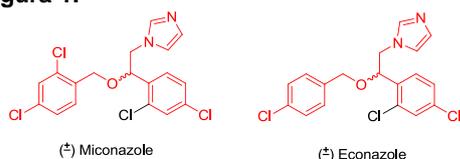
Palavras Chave: biocatálise, imobilização, econazol

Introdução

Álcoois quirais são importantes intermediários em várias rotas sintéticas na obtenção de fármacos ou compostos com atividades biológicas (Figura 1). Tais álcoois podem ser obtidos pela resolução cinética enzimática.¹

Um dos entraves para a aplicação industrial de lipase em larga escala ainda é o alto custo do biocatalisador (enzima), bem como a otimização do processo (geralmente reação mais lenta) em relação aos métodos químicos convencionais. Assim, métodos de imobilização são introduzidos para melhorar a estabilidade e seletividade da enzima e permitir seu reuso na reação sem perda da atividade enzimática.²

Figura 1.



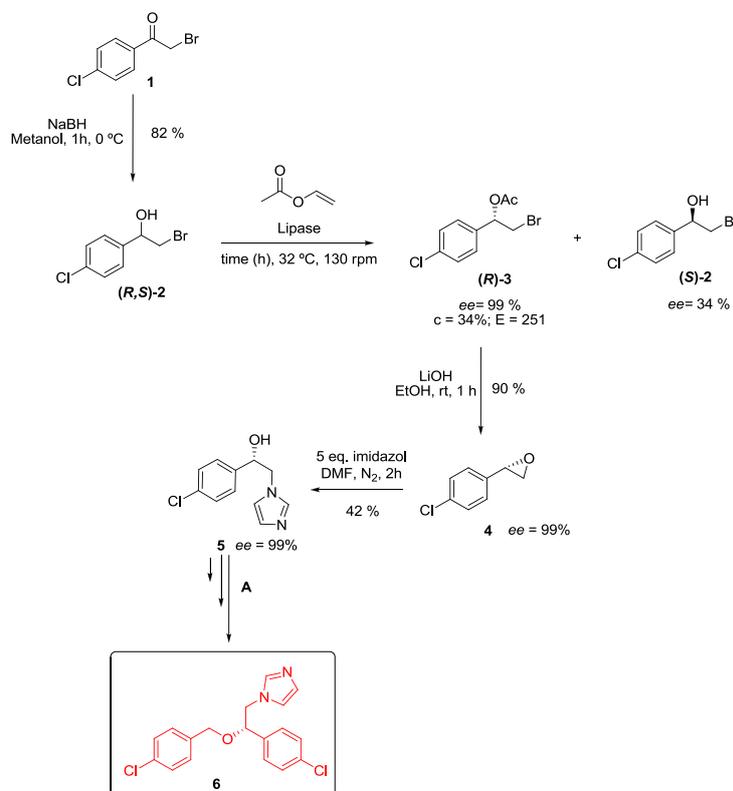
Resultados e Discussão

A preparação da esfera de fibroína se deu com transferência de 3,0 g de casulo do bicho da seda para uma solução de 1000 mL de Na₂CO₃ a 2% pré-aquecida a 100 °C, permanecendo o material por 60 minutos. O material foi transferido para uma solução ternária de H₂O:EtOH:CaCl₂ (8:2:1) por 12 h de agitação. As esferas foram preparadas seguindo o protocolo desenvolvido pelo Grupo de Bioquímica e Biomateriais-IQSC.³ A esfera ficou em contato com uma solução de lipase livre de *P. fluorescens* solubilizada em água na proporção de 30% m/m em relação à massa da esfera. Toda solução foi liofilizada e condicionada à 4 °C para posterior uso.

Inicialmente a mistura racêmica 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanol (**2**) foi preparada pela redução da correspondente cetona (**1**) (2,5 mmol, 0,498 g), com adição de 25 mL de metanol em agitação por 1 h no banho de gelo 0 °C e NaBH₄ (3 mmol, 0,114 mg). O etanol foi evaporado por pressão reduzida e H₂O (20 mL) foi adicionado à fase orgânica. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e seca com Na₂SO₄. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, rendendo 82 % do composto (*R,S*)-**2**.

Em um vial (3 mL) foi adicionado o álcool racêmico (**1**) (60 mg) e acetato de vinila (0,26 mmol, 0,060 g) e 450 mg de lipase immobilizada em esfera de fibroína com 1 mL de n-hexano por 96 h, formando 34% do (*R*)-**3** com ee = 99% [α]_D=+44,7°. A formação do epóxido (**4**) foi realizada com adição de EtOH (1 mL), H₂O (500 µL) e LiOH (26 mg, 1,1 mmol). A mistura foi agitada por 1 h à t.a. Após purificação por cromatografia em coluna o composto (**4**) foi formado com 90 % de rendimento [α]_D=+33°. O último

passo foi a formação do (*S*)-1-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol (**5**) com 5 eq. de imidazol, DMF (1 mL) em agitação por 2 h sob atmosfera de N₂, após purificação obteve-se 42 % do intermediário do precursor do fármaco (*S*)-econazol [α]_D=+ 21°.



ee= Determinado por coluna quiral GC. Conversão: $c = eeS/(eeS + eeP)$. $E = \{\ln[eeP(1 - eeS)]/(eeP + eeS)\}/\{\ln[eeP(1 + eeS)]/(eeP + eeS)\}$. A= PhCH₂Br, NaH, DMF, 25-30°C, 2h⁴.

Conclusões

Em apenas 4 etapas foi possível a síntese do importante intermediário do econazol, (*S*)-1-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol (**5**), com elevado excesso enantiomérico (99%) pela lipase de *P. fluorescens* immobilizada em esfera de fibroína da seda.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP e ao CNPq pelo apoio financeiro concedido.

¹Adams, C. M.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4324– 4327.

²Juan Mangas-Sanchez; et al. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2115– 2122.

³Yoshioka, S.A., et al. *P.I 1*, **2011**, 108.774-1.

⁴Pericherla, K.; et al. *Tetrahedron*, **2012**, *53*, 6761–6764.