

Biotransformação de bases de Mannich, biorredução de propiofenonas e resolução enzimática de fenil-propanóis como rotas alternativas para preparar álcoois quirais

Cristiano Raminelli¹, Vivian Pellizari², João V. Comasseto¹, Leandro H. Andrade¹,
Edna Kagohara¹, André L. M. Porto^{1*}

1. Laboratório de Química Fina e Biocatálise, Instituto de Química, Universidade de São Paulo-USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 748, CEP 05508-900, São Paulo-SP, Brasil

2. Laboratório de Microbiologia Ambiental, Departamento de Microbiologia, Universidade de São Paulo-USP, ICB-II, Av. Prof. Lineu Prestes, 1374, CEP 05508-900, São Paulo-SP, Brasil
alporto@iq.usp.br

Palavras Chave: biocatálise, redução, lipase, microrganismos

Introdução

Álcoois secundários quirais podem ser preparados por hidrogenação assimétrica de cetonas pró-quirais utilizando complexos de rutênio, boro ou por adição de dietil zinco a aldeídos em presença de ligantes quirais. Alternativamente, as reduções microbiológicas e a esterificação enzimática emergiram como importantes métodos para a obtenção de álcoois quirais. Devido ao sucesso do desenvolvimento da biocatálise nós utilizamos diferentes reações enzimáticas como rotas alternativas na preparação de fenil-propanóis **1b-2b** enantiomericamente puros ou enriquecidos, a partir da redução de propiofenonas **1a-2a** e biotransformação de bases de Mannich **1-3** por microrganismos; e resolução enzimática de fenil-propanóis racêmicos **1b-2b** por lipase de *Candida antarctica* (Figura 1)¹.

Resultados e Discussão

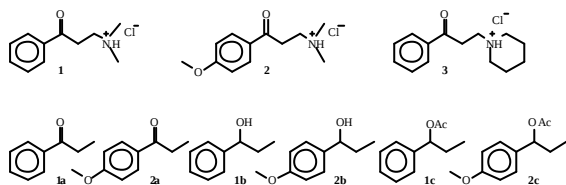


Figura 1. Propiofenonas **1a-2a**, bases de Mannich **1-3** e fenil-propanóis **1b-2b** utilizados em transformações biocatalisadas.

A biorredução das propiofenonas **1a-2a** e biotransformação das bases de Mannich **1-3** foram realizadas com células de fungos *Apergillus terreus* CCT 3320, *Aspergillus terreus* URM 3571, *Emericella nidullans* CCT 3119, *Aspergillus niger* CCT 1078, *Rhizopus oryzae* CCT 4964, *Serratia marscescences* 3.5T e *Acinetobacter* sp 6.4T. O melhor resultado com a propiofenona **1a** foi obtido com o fungo *E. nidullans* CCT 3119 onde forneceu o álcool (S)-**1b** (e.e. 81%, rend. 89%). A reação de biotransformação da *p*-metóxi-propiofenona com *A. terreus* CCT 3320 forneceu o *p*-metóxi-fenol com 80% de rendimento isolado. Neste caso ocorreu primeiro uma reação de Baeyer-Villiger da propiofenona **2a** seguida de uma hidrólise do éster. As

bases de Mannich **1** e **3** na presença dos microrganismos forneceram o álcool (S)-**1b** a partir de uma sequência de reações enzimáticas, possivelmente através de uma metilação, eliminação de Hoffman e subseqüentes reações de redução. Na literatura tem sido relatada a alquilação de bases de Mannich pela glutatona². A biotransformação do cloridrato **2**, após sucessivas reações de óxido-redução forneceu como produto principal o *p*-metóxi-fenol.

A metodologia biocatalítica utilizando a lipase de *Candida antarctica* – CALB comercial (Novozyme 435) forneceu excelentes resultados onde estas reações foram executadas em escala preparativa usando 500 µL dos álcoois (RS)-**1b** e (RS)-**2b**. Após 120 horas, estas reações forneceram os álcoois (S)-**1b**, (S)-**2b** e o acetato (R)-**1c** com elevadas seletividades (e.e. = 98%) e com rendimentos entre 40-45%. Enquanto o acetato de (R)-**2c** foi obtido com excesso enantiomérico mais baixo (e.e. 87%, rend. 45%). Nestes casos observamos que a preferência estereoquímica da reação enzimática foi de acordo com a regra de Kazlauskas.

Conclusões

Neste trabalho relatamos a preparação dos álcoois secundários **1b-2b** enantiomericamente puros ou enriquecidos utilizando diferentes processos biocatalíticos. A resolução enzimática com lipase forneceu os melhores resultados, entretanto a biotransformação das bases de Mannich **1-3** envolveu interessantes reações seqüenciais de óxido-redução com células de microrganismos.

Agradecimentos

FAPESP Programa Jovens Pesquisadores e CNPq.

¹ Raminelli, C.; Pellizari, V.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Kagohara, E., Porto, A. L. M. *Enzyme Microb. Technol.* (submetido/janeiro 2006).

² Gul, M.; Gul, H. I.; Hanninen, O. *Toxicol. Vitro* **2002**; 16, 107.