

Resolução cinética dinâmica da ($\pm$)-2-hidroxi-1-tetralona mediada por *Trichosporon cutaneum*: Uma abordagem mecanística.

Inês Lunardi (PQ)¹, Tarcila Cazetta (PG)¹, Gelson J. A. Conceição (PQ)², Paulo J. S. Moran (PQ)¹, José Augusto R. Rodrigues (PQ)¹. ilunardi@iqm.unicamp.br

¹Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, CEP 13084-971, Campinas-SP, Brasil.

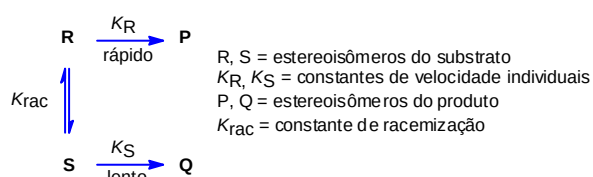
²Departamento de Ciências Básicas, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de São Paulo, CEP 13635-900, Pirassununga-SP, Brasil

Palavras Chave: Biocatálise, Resolução Cinética Dinâmica, *Trichosporon cutaneum*, ($\pm$)-2-hidroxi-1-tetralona

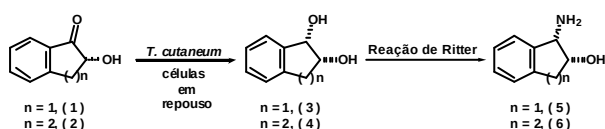
glicose e incubou-se em "shaker" (28 °C, 150 rpm). O progresso da reação foi acompanhado por CG/EM

Introdução

Estudos realizados em nosso laboratório mostraram que células em repouso da levedura *Trichosporon cutaneum* CCT 1903 eram capazes de biotransformar α -hidroxi cetonas cíclicas racêmicas **1**¹ e **2** nos seus respectivos dióis **3** e **4** com elevada diastereo- e enantiosseletividade através de um processo de resolução cinética dinâmica (RCD) (Esquema 1 e 2). Estes dióis quirais são intermediários de grande interesse pois podem ser convertidos aos aminoácidos **5** e **6** através da reação de Ritter.² O aminoácido **5** é matéria prima chave na síntese do fármaco Indinavir, inibidor da protease do HIV, usado no tratamento da AIDS e o composto **6** é um ligante quiral muito útil em sínteses assimétricas.



Esquema 1



Esquema 2

Neste trabalho reportamos um estudo sobre o mecanismo da reação de bioredução do substrato **2** mediada pela levedura *T. cutaneum*.

Resultados e Discussão

Experimento típico: 3 g de células (peso úmido) foram resuspensas em H₂O destilada (50 mL). Adicionou-se os enantiômeros puros (*R*)-**2** (>99% ee) e (*S*)-**2** (97% ee) (50 mg/ 0,5 mL EtOH), 1 g de

com fase estacionária quiral. As análises por CG/EM indicaram após 24h a conversão total de (*R*)-**2** ao *cis*-(1*S*,2*R*)-diol **4** com 85% de rendimento e excesso enantiomérico >99% sem nenhuma alteração no ee do substrato durante todo o experimento. Já a reação de redução do enantiômero (*S*)-**2** mostrou-se mais lenta. Foram necessárias 72h para conversão total do substrato ao diol **4** com rendimento de 85% e 98% ee. O acompanhamento da reação por CG/EM quiral mostrou que o ee de (*S*)-**2** diminuiu com o passar do tempo. Após 24h de reação (*S*)-**2** apresentou 70% ee. Detectou-se também o diol **4** em 18% de rendimento cromatográfico. Após 48h, o substrato encontrava-se na forma de um racemato. A partir desse ponto o excesso enantiomérico de (*R*)-**2** aumentou até que o estereoisômero (*S*)-**2** fosse completamente convertido à sua imagem especular. Diante dessas observações invocamos a ação de uma isomerase na etapa de racemização, durante o processo de RCD. A resolução cinética dinâmica é conseguida uma vez que apenas (*R*)-**2** é convertido por uma óxido-redutase ao diol quiral **4**.

Conclusões

A partir do estudo de biorredução realizado com os enantiômeros (*R*)- e (*S*)-2-hidroxi-1-tetralona (**2**) mediado por *T. cutaneum* concluiu-se que duas enzimas trabalham juntas na conversão de **2** para o diol **4**. Uma isomerase é responsável pela interconversão dos enantiômeros de **2**, enquanto que uma óxido-redutase opera exclusivamente sobre o enantiômero (*R*)-**2**, gerando assim o produto (1*S*,2*R*)-diol **4** com elevada pureza enantiomérica >99% e rendimento superior a 50%.

Agradecimentos

À FAPESP e ao CNPq, pelo suporte financeiro.

¹ Conceição, G. J. A.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R. *Tetrahedron:Asymmetry* **2003**, 14, 2327.

² Senayake, C. H.; DiMichele, L. M.; Liu, J.; Fredenburgh, L. E.; Ryan, K. M.; Roberts, F. E.; Larsen, L. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7615.