

RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA DE PRECURSORES DE FÁRMACOS β -ADRENÉRGICOS

Natália Guimarães de Figueiredo (IC), Eugênia Cristina Souza Brenelli (PQ)*¹.

¹Universidade Federal Fluminense, Centro de Estudos Gerais, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Outeiro de São João Batista s/n°, CEP 24020-150, Niterói, RJ, e-mail: gqoecsb@vm.uff.br.

Palavras Chave: resolução cinética, α -haloálcoois, lipases.

Introdução

A atividade de fármacos quirais como antidepressivos (Sertralina) e β -adrenérgicos (Nifenalol e Dicloroisoproterenol), reside principalmente em um dos enantiômeros.¹ Possíveis precursores para estes fármacos são compostos do tipo 2-halo-1-ariletanóis quirais que podem ser obtidos através da resolução cinética enzimática de uma mistura racêmica. Esta é uma das transformações mais comuns catalisadas por lipases sendo muito vantajosa, pois permite uma separação fácil dos dois enantiômeros através de uma única enzima.² Visando a obtenção destes precursores quirais relatamos os resultados obtidos na resolução cinética enzimática de α -haloálcoois através de reações de esterificação catalisadas por enzimas comercialmente disponíveis.

Resultados e Discussão

Foi feita uma varredura entre diversas enzimas para a resolução dos substratos 1a-b (figura 1), e os melhores resultados estão descritos na Tabela 1.

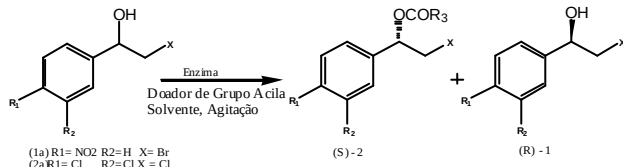


Figura 1: Resolução Cinética Enzimática de 2-halo-1-ariletanóis

Tabela 1: Resultados da Resolução Cinética dos 2-halo-1-ariletanóis

Enzima	Substrato	Doador de Grupo Acila	Agitação	Taxa de Conversão ^d	Tempo (dias)	e.e (P) ^f	e.e (R) ^g	E
PSL ^a	1a	Acetato de vinila	Magnética	32%	10	>95%	33%	61
			Ultrassom	47%	2,3	-	-	-
	1b	Acetato de vinila	Ultrassom	48%	23 ^e	>95%	88%	123
		Acetato de Vinila	Dubnoff	27%	14	-	-	-
PSLI ^b	1a	Acetato de vinila	Magnética	40%	6	>95%	59%	76
	1b	Acetato de vinila	Dubnoff	21%	14	-	-	-
CRL ^c	1a	Acetato de Vinila	Magnética	10%	11	-	-	-
	1b	Anidrido Butírico	Dubnoff	46%	14	-	9%	-
		Anidrido Butírico	Ultrassom	17%	7,5 ^e	-	-	-

^aPSL – Lipase da *Pseudomonas cepacia* PSLI – Lipase da *Pseudomonas cepacia* imobilizada em Celite ^cCRL – Lipase da *Candida rugosa*, ^ddeterminada através de RMN de ¹H, ^ehoras, ^fexcesso enantiomérico do produto, ^gexcesso enantiomérico do álcool remanescente.

Para o substrato **1a** a forma imobilizada da lipase PS foi mais ativa do que sua forma livre, mas para o substrato **1b** ambas apresentaram taxas de conversão similares para um mesmo período. Para ambos substratos a PSL foi a que apresentou melhor relação entre taxa de conversão e seletividade. A CRL apesar da alta taxa de conversão na resolução de **1b** apresentou baixo excesso enantiomérico.

O anidrido butírico atua como melhor agente acilante quando a CRL é empregada na resolução. As reações realizadas através de banho de ultrassom foram muito mais rápidas que aquelas realizadas sob agitação magnética e banho Dubnoff, destacando-se as catalisadas pela lipase PS que apresentaram a taxa de conversão mais alta. Foi relatado que a PSL não reconhece **1a** como substrato para a resolução cinética enzimática¹, entretanto estes dados não condizem com os que obtivemos. Os valores da razão enantiomérica (E) obtidos são excelentes.

Conclusões

A obtenção de precursores de fármacos quirais através desta metodologia é viável, pois os substratos foram resolvidos seletivamente em tempos reduzidos usando-se banho de ultrassom e a PSL como enzima.

Agradecimentos

CNPq/PIBIC; PROPP/UFF; Amano Enzymes; Novozymes.

¹ Kapoor, M.; Anand, N.; Ahmad, K.; Koul, S.; Chimni, S. S.; Taneja, S. C. Qazi, G. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 717.

² Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Chirality* **2005**, 17, 1.