

ESTUDO DA REDUÇÃO BIOCATALÍTICA DE BUTIROLACTONAS

Joyce Benzaquem Ribeiro (PG)¹, Lívia M. A. de Sousa (IC)¹, Tatiana López Fernández (IC)¹, Carlos A. Manssour Fraga (PQ)², Selma Gomes Ferreira Leite (PQ)³, Maria da Conceição K.V. Ramos (PQ)¹, Francisco R. de Aquino Neto (PQ)¹ O. A.C. Antunes (PQ)¹

joyce_benzaquem@yahoo.com.br

1 – Instituto de Química - UFRJ, 2 – Faculdade de Farmácia - CCS - UFRJ, 3 – Escola de Química - UFRJ

Palavras Chave: síntese assimétrica, microrganismos, GHB, 2-acetil- γ -butirolactona

Introdução

O ácido γ -hidroxibutírico (GHB), presente no sistema nervoso central como subproduto do catabolismo do ácido γ -aminobutírico (GABA)¹, possui importantes propriedades farmacológicas úteis no tratamento de síndromes de abstinência em pacientes que suprimiram o uso de álcool ou no tratamento de crises convulsivas². Apesar desse perfil farmacológico, o GHB não pode ser empregado terapêuticamente por causa do seu curto tempo de meia-vida plasmática e de sua reduzida biodisponibilidade central, devido à presença dos grupamentos polares (OH e COOH) vulneráveis à ação de enzimas do metabolismo³. Sabendo-se que o GHB aparece *in vivo* em equilíbrio com a γ -butirolactona, pretende-se desenvolver duas novas famílias de análogos metabolicamente estáveis deste ácido, explorando o derivado comercial 2-acetil- γ -butirolactona como precursor sintético.

Resultados e Discussão

Foi realizada a redução biocatalítica de 2-acetil- γ -butirolactona, utilizando as células em sua forma livre e células imobilizadas em alginato de cálcio. O produto de reação, 2-(1-hidróxi-etil)- γ -butirolactona foi obtido em altos excessos enantioméricos e diastereoisoméricos (*ees* e *des*).

Microrganismos diferentes conduziram a enantiômeros opostos. Dentre os microrganismos utilizados, *A.niger*, *Hansenula* sp., *K.marxianus* e *G.candidum* conduziram aos melhores resultados. *Hansenula* sp. e *K.marxianus* foram selecionados

para a segunda fase do estudo por formarem isômeros opostos. Esta nova fase consistiu na redução de 2-acetil- γ -butirolactonas substituídas na posição 2 (Metila e Alila), o que foi efetuado com altos *ees* e *des* (determinados por cromatografia gasosa em fase quiral).

Conclusões

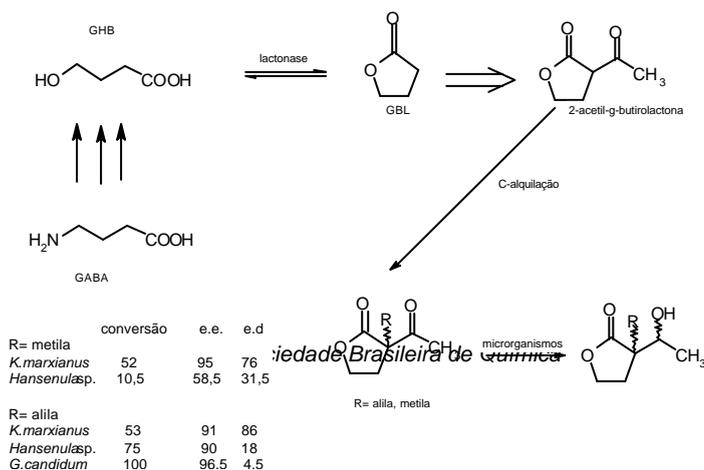
Utilizando 2-acetil- γ -butirolactona e os microrganismos, *K.marxianus*, *A.niger*, *G.candidum* foi obtido alto *e.e.* do isômero (+)-3R,1'S, enquanto utilizando *Hansenula* sp., foi obtido o outro isômero, (-)-3S,1'R. Utilizando 2-acetil-2-alil- γ -butirolactona e os microrganismos *K.marxianus*, *G.candidum* e *Hansenula* sp., foram obtidas conversões de 50, 100 e 75%, respectivamente, mostrando mecanismos diferentes para estes três mos estudados. Utilizando 2-acetil-2-metil- γ -butirolactona e os mos, *K.marxianus* e *Hansenula* sp., foram obtidas conversões de 50 e 10%.

Agradecimentos

CNPq, FINEP e FAPERJ pelo suporte financeiro. Ao IQ/UFRJ pelo suporte analítico.

1 M. Maitre, C. Andriamampandry, V. Kimmel, C. Schmidt, Y. Hondé, V. Hechler, S. Gobaille, *Alcohol*, **2000**, 20, 277-283.

2 G. Addolorato, F. Caputo, E. Capristo, G. F. Stefanini, G.



Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Gasbarrini, *Alcohol*, **2000**, 20, 217-222.

3 Canney, D. J.; Lu, H.; McKeon, A. C.; Yoon, K.; Xu, K.;
Holland, K. D.; Rothman, S. M.; Ferrendelli, J. A.; Covey, D. F.,
Bioorg. Med. Chem., **1998**, 6, 43-55.