

Catálise heterogênea na oxidação da carbamazepina utilizando o catalisador de Jacobsen encapsulado em alumina pelo processo sol-gel

Marina R. Lelo* (IC)¹, Tatiana C. O. Mac Leod (PG)¹, Bruno L. Caetano (IC)², Maria Eugênia C. Queiroz (PQ)¹, Kátia J. Ciuffi (PQ)², Marilda D. Assis (PQ)¹

¹Departamento de Química, USP, Av. Bandeirantes, nº 3900, CEP 14040-900, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

²Universidade de Franca, Av. Armando Salles de Oliveira, nº 201, CEP 1440

*marina_lelo@yahoo.com.br

Palavras Chave: P450, catalisador de Jacobsen, carbamazepina

Introdução

A carbamazepina (CBZ) tem sido um fármaco efetivo no tratamento generalizado de convulsões, sendo utilizada em quantidades superiores a 40 ton/ano na Inglaterra. A principal via metabólica da carbamazepina é a oxidação por enzimas do sistema do citocromo P-450 para formar a carbamazepina 10,11-epóxido (CBZ-EP), a qual é hidrolisada para carbamazepina trans-diol (CBZ-OH) pela ação da enzima epóxido hidrolase. Apesar de muitos autores considerarem apenas os dois principais metabólitos da CBZ (CBZ-EP e CBZ-OH), outros 33 metabólitos já foram identificados na urina de mamíferos¹. A investigação do mecanismo de oxidação catalítica da CBZ já foi avaliada utilizando metaloporfirinas e complexos salen (catalisador de Jacobsen). Estas reações mostraram que estes complexos em meio homogêneo são capazes de converter a CBZ para um único metabólito, a CBZ-EP. Neste trabalho foi avaliada a atividade do catalisador de Jacobsen imobilizado em matriz de alumina pelo processo sol-gel não hidrolítico, Mn(salen)-NHG, na oxidação da CBZ, por ácido m-cloroperbenzóico (m-CPBA) e t-butil-hidroperóxido (t-BOOH) na razão molar catalisador: oxidante: fármaco 1:1000:800.

Resultados e Discussão

O cromatograma obtido na reação de oxidação da CBZ catalisada por Mn(salen)-NHG com o oxidante t-BOOH é mostrado na Figura 1. A reação com o m-CPBA apresenta um cromatograma com perfil semelhante.

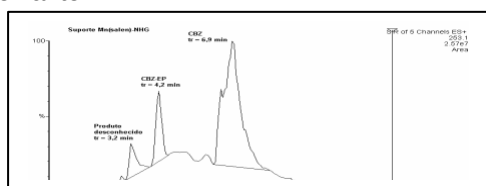


Figura 1. Cromatograma da reação catalisada por Mn(salen)-NHG.

Observa-se na Figura 1 que, além da formação do metabólito CBZ-EP (tempo de retenção de 4,2 min), houve a formação de um produto desconhecido, com tempo de retenção 3,2 min. Este produto é mais polar que a CBZ-EP, uma vez que seu *tr* é menor na coluna de fase reversa e corresponde, provavelmente, ao CBZ-DiOH, o qual pode ser gerado a partir da hidrólise do epóxido. A Figura 2 mostra as áreas dos produtos CBZ-EP e CBZ-DiOH (multiplicados por um fator de 10⁶) e as relações de área CBZ-EP/CBZ e PD/CBZ em porcentagem.

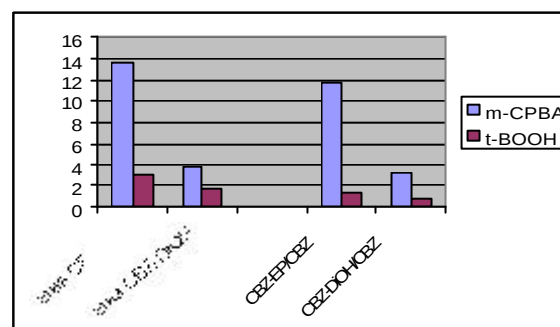


Figura 2. Resultados catalíticos obtidos na oxidação da CBZ.

O CBZ-EP foi obtido em maior quantidade com ambos oxidantes, como esperado, visto ser este o metabólito principal *in vivo*. O oxidante m-CPBA foi o melhor doador de oxigênio e o mais seletivo para a formação do epóxido, o que pode ser explicado pelos grupos retiradores de elétrons do m-CPBA que favorecem a clivagem heterolítica da ligação O-O deste oxidante².

Conclusões

Os resultados mostraram que o Mn(salen)-NHG foi capaz de catalisar a oxidação da CBZ, mimetizando a ação do P450, podendo atuar como uma importante ferramenta no entendimento do metabolismo deste composto *in vivo* e produzir quantidades adequadas de metabólito para testes farmacológicos.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP, CAPES

¹Konsil J. *J. Pharmacy e Pharmaceutical Scienc*, **2002**, 5, 169.

²Mac Leod, T. C. O., Guedes, D. F. C. Lelo, M. R. L., Rocha, R. A., Caetano, B. L., Ciuffi, K. J., Assis, M. D., *J. Molecular Catalysis A: Chem*, **2006**, 259, 327.