

Influência do Solvente e do Agente Acilante na Resolução Quimioenzimática de Aminas Quirais por Novozyn 435

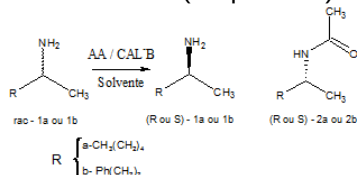
Yara J. K. Araujo¹ (PG); André L. M. Porto^{1*} (PQ)

Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, Av. Trabalhador São-Carlense, 400, CEP 13560-970, São Carlos-SP. Email: yarajaque@hotmail.com; alporto@iqsc.usp.br

Palavras Chave: 2-Aminoheptano; 1-Metil-3-fenilpropilamina; lipase; resolução enzimática.

Introdução

A acilação enantiosseletiva catalisada por lipases de aminas quirais é um processo que hoje é realizado numa escala de toneladas/ano¹. Aminas enantiomericamente puras são usadas como intermediários ativos, blocos de construção química, auxiliares quirais, etc.². Neste trabalho foi iniciado um estudo da resolução enzimática do 2-aminoheptano **1a** e da 1-metil-3-fenilpropilamina **1b** catalisada por Novozyn 435, com avaliação da influência do solvente e do agente acilante (AA) sob a acetilação das aminas (Esquema 1).



Esquema 1. Resolução enzimática de aminas quirais.

Resultados e Discussão

(±)-2-aminoheptano **1a** e 1-metil-3-fenilpropilamina **1b** foram obtidos comercialmente, (±)-*N*-(heptan-2-il) acetamida **2a** e *N*-(1-metil-3-fenilpropil) acetamida **2b** foram sintetizadas usando anidrido acético e piridina. A resolução enzimática dos **rac-1a** e **b** foram conduzidas em 5 solventes diferentes, usando lipase de *Candida antarctica* (CALB), Novozyn 435. Como agente acilante foram utilizados acetatos de vinila e de etila. As reações foram realizadas a 30 °C com agitação orbital de 130 rpm (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Resolução enzimática de 2-aminoheptano **1a**^c.

Solvente	Agente Acilante					
	Acetato de vinila			Acetato de Etila		
	Tempo (h)	ee _p ^a (%)	c ^b (%)	Tempo (h)	ee _p ^a (%)	c ^b (%)
Hexano	1	0	51	7	88	42
Acetato de Etila	6	2	51	60	-	-
Éter Isopropílico	10	12	40	7	81	52
Tolueno	6	5	48	10	65	40
THF	9	0	56	24	0	0

^a ee_p = excesso enantiomérico do produto (determinado por CG, coluna CHIRASIL –DEX CB).

^b c = conversão (determinado por CG, coluna DB-5)

^c condições reacionais: solvente (2 mL), Novozyn 435 (1,5 mg), 2-aminoheptano (7 mg), agente acilante (0,1 mL). Agitação orbital de 130 rpm a 30 °C.

Os resultados obtidos têm demonstrado conversões e ee_p semelhantes aos relatados na literatura³, 33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

porém, utilizando-se uma quantidade de lipase 50 vezes menor.

Tabela 2. Resolução enzimática de 1-metil-3-fenilpropilamina **1b**^c.

Solvente	Agente Acilante					
	Acetato de vinila			Acetato de Etila		
	Tempo (h)	ee _p ^a (%)	c ^b (%)	Tempo (h)	ee _p ^a (%)	c ^b (%)
Hexano	1	3,9	80	60	>99	22
Éter Isopropílico	-	-	-	60	>99	15
Tolueno	-	-	-	60	>99	20
THF	-	-	-	60	26	30

^a ee_p = excesso enantiomérico do produto (determinado por CG, coluna CHIRASIL –DEX CB).

^b c = conversão (determinado por CG, coluna DB-5)

^c condições reacionais: solvente (2 mL), Novozyn 435 (1,5 mg), 1-metil-3-fenilpropilamina (7 mg), agente acilante (0,1 mL). Agitação orbital de 130 rpm a 30 °C.

Para a amina **1b** foram obtidos ee's maiores que os relatados na literatura⁴, com variação do solvente e quantidades menores de lipase. Na resolução do **rac-1a** observou-se que acetato de etila, como AA, em hexano gerou um ee_p de 88%. Já para a resolução de **rac-1b** obteve-se como melhor AA o acetato de etila, e três solventes (hexano, éter isopropílico e tolueno) se mostraram eficazes, gerando um ee_p >99.

Conclusões

A resolução enzimática das aminas quirais **1a** e **1b** pela lipase, foi influenciada pelo solvente e pelo agente acilante. O acetato de etila mostrou-se o melhor agente acilante em relação ao acetato de vinila. A configuração absoluta dos compostos foi prevista com base na regra de kazlauskas⁵.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq por suporte financeiro e Novo Nordisk pela generosa doação da lipase Novozyn 435.

¹Hieber, G.; Ditrich, K.. *Chimica Oggi* **2001**, *16*, 16-20.

²Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keseler, M.; Strmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Engl.* **2004**, *43*, 788.

³Davis, B.A.; Durden, D.A. *Synt. Comm.* **2001**, *31*(4), 569.

⁴González-Sabín, J.; Gotor, V.; Rebollo, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1315.

⁵Kazlauskas, R.; Weissfloch, A.N.E.; Rappaprt, A.T.; Cucci, L.A. *JOC*, **1991**, *56*, 2656.