

Uso de lipases como biocatalisadores na síntese de amidas sintéticas derivadas da L-cistina

Priscila Milani (PG) e Leandro H. Andrade* (PQ)

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: ++55 11 3091-2287, e-mail: leandroh@iq.usp.br

Palavras Chave: biocatálise, lipase, amida.

Introdução

Amidas estão envolvidas em vários processos químicos e biológicos e têm sido empregadas em diversas classes de medicamentos.¹ Recentemente reportamos um estudo sobre o uso de amidas sintéticas derivadas da L-cistina para a inibição do proteossoma 20S (Figura 1).² Nesse trabalho foi empregado o método químico tradicional de síntese de amidas. Entretanto, com base nas vantagens oferecidas pela síntese enzimática, no presente trabalho, decidiu-se estudar o emprego de biocatalisadores (lipases) para a síntese de amidas sintéticas derivadas da L-cistina.

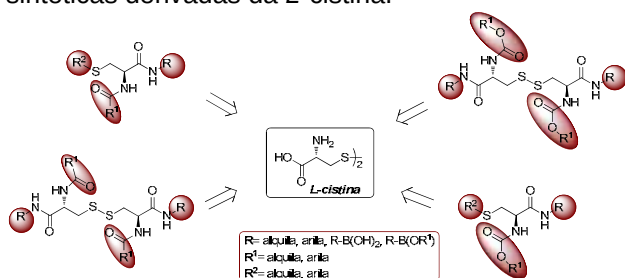
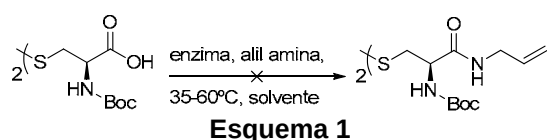


Figura 1. Amidas sintéticas para estudo de inibição.

Resultados e Discussão

Inicialmente foi selecionado L-cistina-N-Boc como substrato modelo para a avaliação das condições reacionais apropriadas para formação da ligação amídica (Esquema 1). Variou-se os tipos de lipase (Cal-B; lipase de pâncreas de porco (PPL); Novozym 735; Chirazyme L-3; Chirazyme L-5; Chirazyme L-7; Chirazyme L-8 e Chirazyme L-10), temperatura (35 a 60°C), solvente (etanol, hexano, iso-propanol, tolueno/iso-propanol) e tempo reacional (até 7 dias). Apesar do uso de diferentes lipases nenhuma das condições reacionais avaliadas levou a formação do produto desejado.



Dessa forma, partiu-se para o estudo da síntese de amidas empregando a L-cistina na forma de aminoéster N-Boc. Alguns resultados obtidos estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1. Reações catalisadas por lipases.

Reação	Lipase		Tempo – conv. ^a
	tipo	(mg)	
1 ^b	Cal-B	30	3h – 87%; 9h – 84%; 12h – 88%; 24h – 61%
2 ^c	Cal-B	30	3h – 95%; 9h – 100%; 12h – 93%; 24h – 84%
3 ^b	Cal-B	50	3h – 90%; 9h – 85%; 12h – 79%; 24h – 72%
4 ^c	Cal-B	50	3h – 96%; 9h – 88%; 12h – 99%; 24h – 100%
5 ^b	PPL	30	3h – 89%; 9h – 75%; 12h – 68%; 24h – 76%
6 ^c	PPL	30	3h – 96%; 9h – 99%; 12h – 94%; 24h – 100%
7 ^b	PPL	50	3h – 90%; 9h – 76%; 12h – 79%; 24h – 73%
8 ^c	PPL	50	3h – 95,5%; 9h – 99%; 12h – 92%; 24h – 100%

^a Determinado por CLAE; ^b 0,5 mmol de substrato, 0,15 mmol de amina, agitador orbital de 200 rpm; ^c 0,025 mmol de substrato, 0,15 mmol de amina, agitador de tubos de 1000 rpm.

Com base nos resultados apresentados, pode-se observar que a reação é reversível uma vez que em tempos de reação mais longos ocorreu uma diminuição da concentração do produto. Depois de certo tempo, a reação atinge o equilíbrio e não se observa alteração no rendimento.

Conclusões

As lipases de *Candida antartica* (CAL-B) e *Pseudomonas cepacia* (PPL) apresentaram excelentes resultados na formação de ligações amídicas. Assim, aplicaremos essa metodologia para a síntese de outras amidas variando-se a natureza da amina.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro.

¹ a) Langtry, H.D.; Benfield, P.; *Drugs* **1990**, *40*, 219. b) Foye, W.O.; Lemke, T.L.; Williams, D.A.; *Principles of Medicinal Chemistry*; Williams & Wilkins: Media, PA, **1995**, p 173-178, 195-247, 856-862.

² Livro de resumos, 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, B251.

33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química