

Rotas Biotecnológicas Para Obtenção da Rivastigmina.

Jonathan F. Bassut Souza¹ (PG)*, Carla C. Diederichs¹ (IC), Gabriela Veloso¹ (IC), Leandro S. de M. e Miranda² (PQ), Rodrigo O. M. A. de Souza¹ (PQ). *Jonathan@bossgroup.com.br

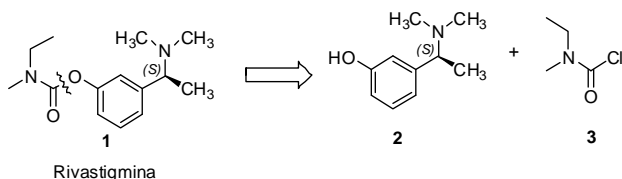
¹Grupo de Biocatálise e Síntese Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Bloco A 641, RJ 21941-909, Brasil.

²Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Maracanã, Rua Senador Furtado 121, Maracanã, Rio de Janeiro, RJ, 20270-021, Brasil.

Palavras Chave: Lipase, Biocatálise, Resolução cinética, Rivastigmina.

Introdução

A Rivastigmina é um inibidor não competitivo da enzima acetilcolinesterase, utilizado no tratamento de doenças como o Alzheimer e doença de Parkinson e está incluída na lista de medicamentos da Portaria N°978/08 que terão colaboração do Ministério da Saúde na produção.¹ Neste contexto, nosso grupo vem trabalhando no desenvolvimento de novas rotas biotecnológicas a partir da utilização de lípases em reações de resolução cinética e dinâmica.



A Rivastigmina é quiral, e por seu estereoisômero de configuração (-)-S apresentar maior atividade inibitória do que seu antípoda, partiremos da síntese do precursor **2** do medicamento enantiomericamente puro através de processo de resolução cinética para a reação do rac-1-feniletanol catalisada por lipases.²

Resultados e Discussão

A fim de obter o 1-feniletanol com configuração desejada, um screening foi realizado em pratos de "sílicon carbide" com 8 diferentes lipases e utilizando acetato de etila (**A**), acetato de vinila (**C**) ou acetato de isopropenila (**B**) como doadores acila para otimização do processo de resolução cinética. Pratos de "Silicon Carbide" permitem até 24 reações simultâneas com total homogeneização da temperatura reacional

Inicialmente, selecionamos as seguintes enzimas: Amano Lipase PS (*Burkholderia cepacia*); Amano Lipase AK (*Pseudomonas fluorescens* lipase); Novozyme 435 (*Candida antarctica* lipase B, CAL-B, immobilized on a macroporous polyacrylate resin); Lipase acrylic resin (*Candida Antarctica*); Lipozyme TL IM; Lipase AK "amano" 20; Lipase from *Porcine pancreas* - type II; Amano Lipase PS-C I

(*Pseudomonas cepacia* lipase immobilized on a ceramic support).

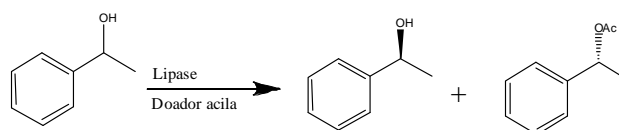


Tabela 1. Valores relativos à seletividade.

Entrada	Enzima	Doador de Acila		
		A ¹	B ²	C ³
1	Amano PS	3,11%	13,18%	48,53%
2	Amano AK	12,25%	8,09%	19,57%
3	Novozyme 435	39,65%	20,66%	6,80%
4	Lipase acrylic resin	18,01%	15,45%	10,56%
5	Lipozyme TL IM	5,74%	0%	19,52%
6	AK "amano" 20	13,14%	38,89%	92,37%
7	<i>Porcine pancreas</i>	1,86%	0%	1,94%
8	Amano PS-C I	19,70%	97,81%	89,36%

¹1-feniletanol (122mg, 012mL) e 12mg (10% p/p) da enzima correspondente reagiram em acetato de etila (3mL) por 2 horas a 60°C. ²1-feniletanol (122mg, 012mL), acetato de isopropenila (0,33ml) e 12mg (10% p/p) da enzima correspondente reagiram em acetato de etila (3mL) por 2 horas a 60°C. ³1-feniletanol (122mg, 012mL), acetato de vinila (0,33mL) e 12mg (10% p/p) da enzima correspondente reagiram em acetato de etila (3mL) por 2 horas a 60°C. Os valores relativos a seletividade foram obtidos através de HPLC com coluna quiral.

Conclusões

A Amano Lipase PS-C I mostrou melhor resultado em relação à seletividade quando a reação ocorre com acetato de isopropenila e acetato de vinila. Estudos posteriores estão sendo realizados para avaliar a influência da temperatura e a influência do solvente.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ e FINEP.

¹http://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/sau.delegis/gm/2008/prt0978_16_05_2008.html

² de Souza, R.O.M.A.; Antunes, O. A. C.; Kroutil, W.; Kappe, C. O. J. *Org. Chem.* 2009, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6157–6162