

Resolução cinética de DL-1,3,6-tri-O-benzil-mio-inositol em condições de fluxo contínuo

Evelin A. Manoel¹ (PG), Marcella C. Flores^{*2} (IC), Karla C. Pais³ (PG), Maria Alice Z. Coelho¹ (PQ), Alessandro B.C. Simas³ (PQ), Denise M. G. Freire⁴ (PQ) e Rodrigo O. M. A de Souza² (PQ).

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Departamento de Engenharia Bioquímica.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica.

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN).

⁴Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Departamento de Bioquímica.

*marcellamdp13@hotmail.com

Palavras Chave: Lipase, Mio-inositol, Biocatálise, Reator de leito fixo, Sistema de Fluxo contínuo.

Introdução

Derivados fosforilados do *mio*-inositol (*mio*-I) estão envolvidos em processos fundamentais de sinalização celular, sendo substâncias vitais ao seu estudo. Desta forma, derivados de *mio*-I são potencialmente úteis ao desenvolvimento de fármacos. Apesar dos avanços na área da síntese quimioenzimática, a maior parte das sínteses de inositóis quirais faz uso de resoluções ópticas via derivatizações (misturas de diastereoisômeros).

Lipases são eficientes na resolução cinética de moléculas quirais precursoras de variadas substâncias biologicamente ativas como fármacos, agro-químicos e pesticidas^{1,2}. Trabalhos recentes do grupo demonstraram que lipases podem mediar resoluções cinéticas bem sucedidas de *mio*-inositóis (seletivamente protegidos) racêmicos. Neste contexto, estabelecemos as condições de resolução cinética eficiente do DL-1,3,6-tri-O-benzil-*mio*-inositol (DL-3) mediada por três diferentes lipases em condições de batelada³ (Figura 1).

Recentemente, pesquisadores têm ressaltado as vantagens dos reatores de leito fixo, em sistemas de fluxo contínuo⁴ frente aos reatores de batelada. Desta forma, neste trabalho, relatamos os nossos resultados de aplicação desta tecnologia à reação de resolução de DL-3 catalisada por Novozyme 435.

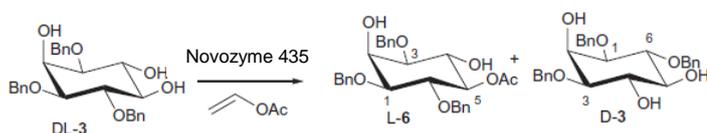


Figura 1. Resolução cinética do racemato DL-3 catalisada pela Novozyme 435.

Resultados e Discussão

Em consonância com os resultados prévios do grupo, empregamos acetato de vinila e TBME como agente acilante e solvente, respectivamente, já que ocasionaram melhor performance (conversão, ee_p (referente a L-6)).

Reações subsequentes foram realizadas utilizando diferentes proporções de DL-3 e acetato de vinila (1:1 - 15mM), temperaturas (30, 40, 50 e 60°C) e de taxas de fluxo (0,5 e 1,0 mL/min). Os melhores resultados foram encontrados para a proporção de *mio*-inositol: acetato de vinila de 1:10. A tabela 1 apresenta alguns resultados representativos.

Tabela 1. Dados das resoluções biocatalisadas de DL-3 (Figura 1) em TBME sob fluxo contínuo (*mio*-inositol/acetato de vinila=1:10 mM).

Temperatura	Taxa de fluxo	X%	ee_p (%)	E
30° C	0,5 mL/min	38,85±0,380	>99	>200
	1,0 mL/min	25,43±1,360	96,5	66,5
40° C	0,5 mL/min	40,88±0,005	>99	>200
	1,0 mL/min	30,14±0,042	96,5	65,5
50° C	0,5 mL/min	48,90±0,328	>99	>200
	1,0 mL/min	40,70±0,018	>99	>200
60° C	0,5 mL/min	50,04±0,120	>99	>200
	1,0 mL/min	43,75±0,125	>99	>200

Todas as amostras foram feitas em triplicatas e coletadas por 5 min em frascos independentes, quando pôde ser obtido o máximo valor de conversão do produto L-6.

Conclusões

A resolução cinética do *mio*-inositol DL-3 em reator de fluxo, nas condições apropriadas, resultou em altas conversão e seletividade em um curto tempo de reação.

Agradecimentos

À Faperj, CNPq e Capes pelo apoio financeiro.

¹Anová, C.M. e Hutta, M. 2003 *J. Chromatog. B*, 797, p. 91-109

²Freire, Denise Maria Guimaraes, Castilho, Leda dos Reis. 2008, *I*, 369-385.

³Manoel, E. A.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* (2012), doi:10.1016/j.tetasy.2012.01.005

⁴Kirschning A., Ceylan S., Wegner J. 2011. *Chem. Comm.*47, 4583-4592.