

## EVALUACIÓN DE POLVOS ACETÓNICOS DE HÍGADO EN LA RESOLUCIÓN DE NAPROXEN®.

Ana Pacheco, Héctor Luna,\* Aída Solís, Herminia I. Pérez, Norberto Manjarrez.

Depto. Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Calz. Del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, CP 04960. Fax: (55)5483-7237; correo Elec.: lchm1964@correo.xoc.uam.mx

*Palabras clave: esterasas, resolución, naproxen.*

**Introducción.** Los polvos acetónicos de hígado han sido ampliamente utilizados para llevar a cabo, principalmente, hidrólisis enantioselectiva de ésteres. Además de la aceptación de una amplia gama de tipos de sustratos, la mayoría de los hígados son de muy fácil acceso. Entre las especies más utilizadas están el puerco, cabra, caballo y pollo.<sup>1</sup>

Por lo anterior decidimos estudiar los parámetros experimentales para la aplicación de algunos polvos en hígado para la resolución de Naproxen, vía hidrólisis de los correspondientes ésteres metílico y butílico.

**Metodología.** Los ésteres metílico y butílico se prepararon a partir del Naproxen racémico y el alcohol correspondiente.<sup>2</sup> Se evaluó la capacidad hidrolítica de los polvos acetónicos de hígado (LAP's) de pollo, bovino, cerdo, rata, conejo, gato y borrego. Se evaluó el efecto del pH para cada LAP. También se probó el efecto de varios codisolventes, como dioxano, acetonitrilo, DMSO, DMF, THF, metanol y éter isopropílico. Las reacciones enzimáticas se desarrollaron en viales y con agitación magnética; en cada una de ellas se suspendió el polvo acetónico en 3 mL de buffer y después de agitar por 10 min., se agregó el éster disuelto en un codisolvente, la mezcla se agitó por el tiempo necesario. Después de filtrar sobre celita la mezcla de reacción se analizó por CG (Columna HP-5) para determinar el % de conversión, y por HPLC (Columna Chiracel OD) para determinar la enantioselectividad. La asignación de esteroquímica se hizo por comparación con una muestra del (S)-Naproxen comercial.

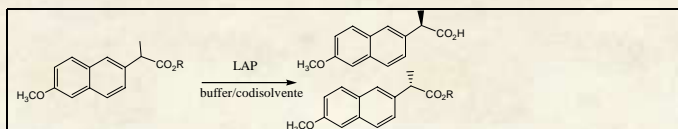


Fig. 1 Hidrólisis enzimática de ésteres de Naproxen.

**Resultados y discusión.** En los experimentos iniciales se decidió evaluar del efecto del pH en conjunción con los diferentes LAPs en la hidrólisis del éster metílico, para ello se utilizó 10% de dioxano como disolvente, con un tiempo de reacción de 24 h. Las conversiones más altas (~40%) se obtuvieron con los LAPs de conejo y gato a pH de 7.5-8.0; siendo la mayor enantioselectividad para el hígado de gato (90% ee para el (R)-ácido)

Es importante mencionar que, con enantioselectividad moderada y baja conversión, el LAP de borrego mostró selectividad hacia el enantiómero de configuración opuesta. Bajo el mismo procedimiento con el éster butílico (pero solo a pH 7.5) se obtuvieron, en general, conversiones más bajas, pero la enantioselectividad fue ligeramente mejor. Fue notable el resultado con el LAP de cerdo el cual llegó a un 47% conversión y 74% ee para el éster remanente.

Con el LAP de gato se realizó la evaluación de los codisolventes (a una proporción del 10%), encontrándose los mejores resultados con DMSO (43% de conversión y 54 y 96 %ee para éster y ácido respectivamente); y resultados buenos con acetonitrilo, DMF y metanol. Reportes en la literatura indican buenos resultados en sistema bifásico,<sup>3</sup> pero en nuestro caso un aumento de la proporción del éter isopropílico al 43% (reacción en dos fases) condujo a una caída sustancial tanto de la conversión como la enantioselectividad.

Respecto al efecto de la temperatura, se probaron 10°, temp. Ambiente y 40° C, se observó que a mayor temperatura aumenta la conversión, con ligera caída de la enantioselectividad, teniendo los mejores resultados a temperatura ambiente.

**Conclusiones.** Como resultado de estos experimentos podemos establecer que los LAPs proporcionan una excelente alternativa para efectuar la resolución de Naproxen, que podría extenderse a otros sustratos carboxílicos. Los consideramos excelente opción debido a su fácil acceso y preparación, así como bajo costo.

**Agradecimiento.** El financiamiento del proyecto esta a cargo de la UAM-X y CONACYT, proyecto núm. 37272-N. También al apoyo de M. en C. Julia Cassani en la Espectroscopia RMN.

### Bibliografía.

1. Basavaiah, D. (2001). Applications of Liver Acetone Powders in enantioselective synthesis. *Arkivoc* 70-82
2. Koul, S; Parshad, R; Taneja, S.C.; Qazi, G.N. (2003) Enzymatic resolution of naproxen. *Tet. Asymm.* 14:2459-2465.
3. Basavaiah, D. y Krishna, R. Síntesis of charal a-aryl-a-hydroxyacetic acids: Substituent effects in pig liver acetone powder (PLAP) induced enantioselective hydrolysis (1995) *Tetrahedron* 51(8):2403-2416