



HIDRÓLISIS BIOCATALÍTICA DE DERIVADOS *N*-PROTEGIDOS DEL 2-PIPERIDINMETANOL.

Artemio Nava Sánchez, Aída Solís Oba, Herminia I. Pérez Méndez, Norberto Manjarrez Alvarez, Héctor Luna.
Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Calz. del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud, Coyoacán,
México. D.F. Fax 5483 7237, asolis@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: polvos acetónicos de hígado, hidrolasas, 2-piperidinmetanol

Introducción. Los derivados de piperidina, tienen gran aplicación en la industria farmacéutica, por ejemplo el 2-piperidinmetanol es precursor del ácido pipercolico y la desoxoprosofilina (1).

Los derivados del 2-piperidinmetanol, se han resuelto utilizando enzimas comerciales (2). También se han utilizado biocatalizadores de origen animal, pero los preparados crudos han sido poco explorados, con la ventaja de ser más baratos que las enzimas purificadas. Por ejemplo los polvos acetónicos de hígado (PAHs), se han usados como fuente de hidrolasas para llevar a cabo reacciones de hidrólisis (1).

Este trabajo tiene como objetivo llevar a cabo la hidrólisis enantioselectiva de los acetatos del 2-piperidinmetanol *N*-protegidos, empleando PAHs como fuente de hidrolasas bajo diferentes condiciones de reacción (**Fig. 1**).

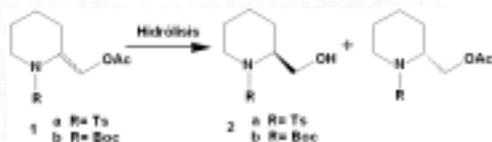


Fig. 1. Hidrólisis enantioselectiva de los acetatos del 2-piperidinmetanol *N*-protegidos.

Metodología. Los hígados de cerdo, pollo, res, ratón, rata y gato se molieron en acetona, el polvo resultante se utilizó sin mayor purificación.

Hidrólisis enzimática: la hidrólisis de los compuestos 1a y 1b se llevó a cabo en buffer de fosfatos a diferentes pHs, tiempos de reacción, codisolventes y PAHs.

El % de conversión se determinó por CG y el % de exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC.

Resultados y discusión. En la **Tabla 1** se observa que los % de conversión son altos, pero los % de ee son bajos. El mejor % de ee se obtuvo con PAH de res, por lo que los siguientes experimentos se realizaron con dicho PAH.

Tabla 1. % de conversión y % de ee de la hidrólisis biocatalizada del compuesto 1a.

PAH	% Conv 2a	% ee 2a
Cerdo	88.99	5.20
Pollo	74.39	8.09
Res	40.97	37.09
Ratón	85.23	7.22
Rata	79.68	1.48
Gato	12.35	20.20

*Condiciones de reacción: buffer pH 7.0, 10% de acetonitrilo como codisolvente, durante 24 horas a 24°C.

Se analizó el efecto del codisolvente sobre la reacción biocatalizada por el PAH de res a pH 7.0, durante 3:30 horas a 24°C, los % conversión y % de ee del alcohol fueron, respectivamente: DMSO 72.33, 11.23; Dioxano 71.01, 16.32; DMF 38.64, 30.20; Éter etílico 38.63, 34.30; Acetonitrilo 38.72, 36.20. De estos resultados se seleccionó el acetonitrilo como codisolvente, por que presentó mejor enantioselectividad.

Después se estudió el efecto del pH, usando acetonitrilo como codisolvente a 24°C. En la **Tabla 2** se observa que a pH 7 se tiene mayor % de conversión aunque el % de ee es similar al que se obtiene a pH 6, pero en todos los casos son inferiores al obtenido con PAH de res en la **Tabla 1**.

Tabla 2. % de conversión y % de ee de la hidrólisis biocatalizada del compuesto 1a.

pH	t (hrs)	% Conv 2a	% ee 2a
6	2.30	22.76	36.91
7	2.30	38.48	34.01
8	7.00	54.14	19.22

Finalmente se estudió el efecto del grupo *N*-protector, con Boc (**1b**) a pH 7.0 con acetonitrilo, durante 24 horas a 24°C, la conversión fue del 38.24% pero el % de ee disminuyó a 7.55.

Conclusiones. Los polvos acetónicos de hígado (PAHs) catalizan la reacción de hidrólisis del compuesto 1a, pero la enantioselectividad fue baja. Con el PAH de res, se obtuvo el mayor % de ee. Se observó que la mezcla de reacción con acetonitrilo y pH 7.0 el % de conversión mejora pero no así la enantioselectividad. También se observó que la enantioselectividad disminuyó casi cuatro veces al cambiar el grupo *N*-protector de Tosilo a Boc.

Agradecimiento.

Agradecemos el apoyo otorgado por el CONACYT (proyecto No. 37272-N) y beca de postgrado.

Bibliografía.

1.-Solís, A.; Pérez, H.I.; Manjarrez, N.; Luna, H. Aquino, F.; Nava, A. (2006). Transesterificación de *N*-(*p*-toluensulfonyl)-2-piperidinmetanol usando polvos acetónicos de hígado como biocatalizadores. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 37(3): 23-28.

2.-Lundell, K.; Lehtinen, P.; Kanerva, L. (2003). Chemo-and enantioselective acyl transfers by lipases and acylase I: Preparative applications in hydroxymethylpiperidine chemistry. *Adv. Synth. Catal.* 345 (6-7): 790-796.