

Olivares Lozano Patricia<sup>1</sup>, Ortega Rojas Marina Argelia<sup>2</sup> Escalante García Jaime<sup>2</sup>

1. Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. 2. Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad No.1001 Col. Chamilpa CP 62210 Cuernavaca, Mor. Méx.



## INTRODUCCIÓN

La importancia de los  $\gamma$ -aminoácidos radica desde el punto de vista farmacológico, un ejemplo clásico es el ácido 4-aminobutírico (GABA) considerado el mensajero químico de tipo inhibitor más abundante en el sistema nervioso central.

## OBJETIVOS

Obtener el correspondiente  $\gamma^4$ -Aminoácido *N*-Protegido enantioméricamente puro a través de la resolución enzimática utilizando un método biosintético con Lipasa B de *Candida antarctica* (CAL-B) en disolventes orgánicos.

## METODOLOGIA Y RESULTADOS

### Síntesis del ( $\pm$ )-4-nitropentanoato de metilo (4)

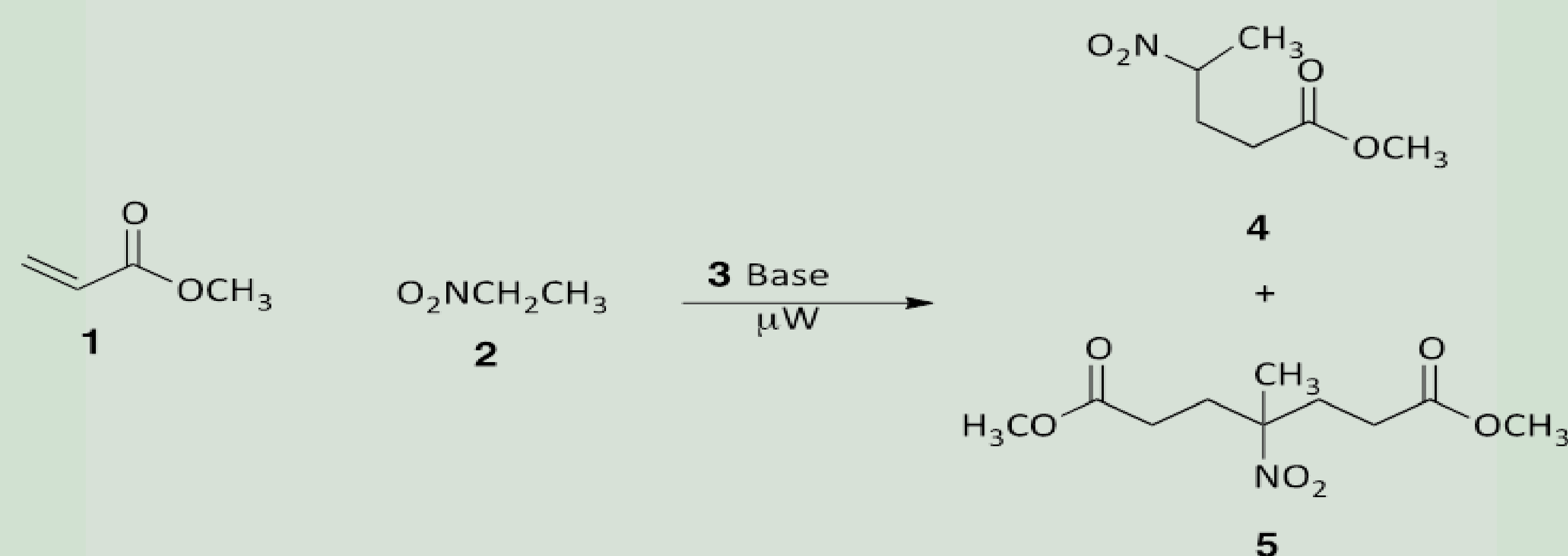


Tabla 1. Resultados de los experimentos en la síntesis de 4

Exp.	1 mol	2 mol	Base eq	T °C	t min	Potencia W	Rendimiento 4/5 % <sup>a</sup>
1	0.02	0.025	DBU 0.05	67	5	50	9.8/ 56
2	0.02	0.025	TMG 1.1	70	30	50	----
3	0.02	0.025	TMG 1.1	65	15	50	27/56
4	0.02	0.025	TMG 1.1	65	5 5 5	50	27/56
5	0.02	0.025	TMG 0.55	70	5	50	27/50

<sup>a</sup> Determinado después de cromatografía en columna

### Síntesis de ( $\pm$ )-4-*N* (tert-butoxicarbonil)-4-pentanoato de metilo (6)

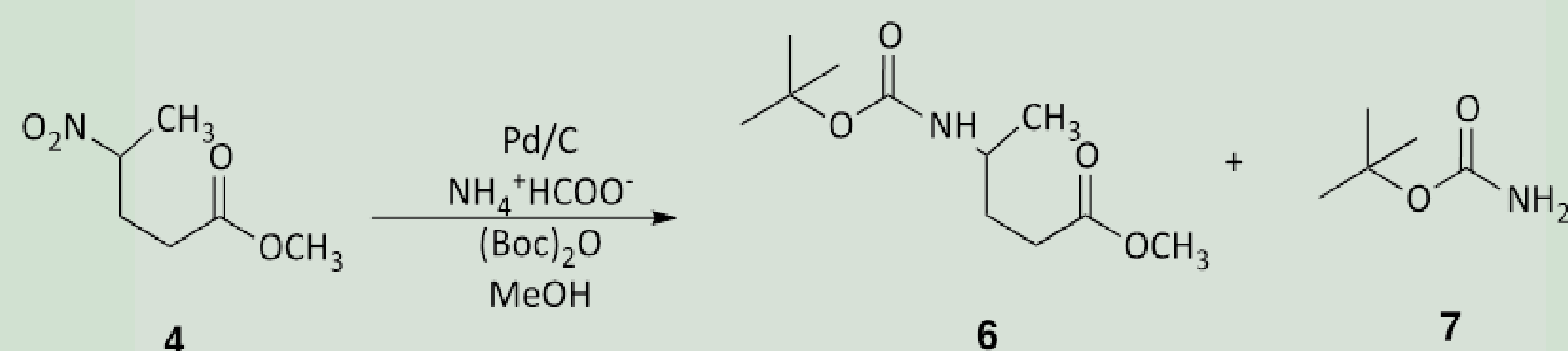
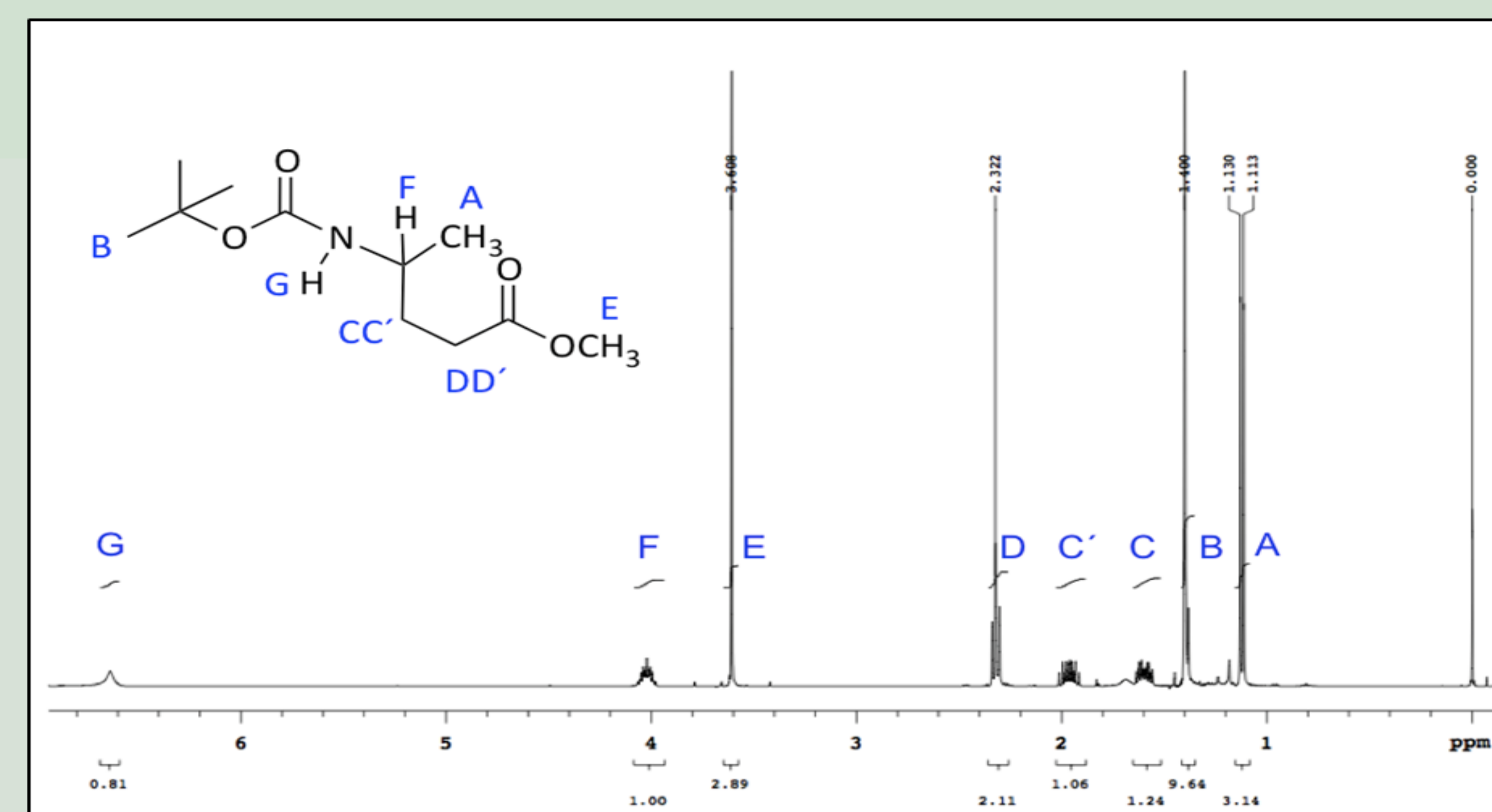


Tabla 2. Resultados de los experimentos en la síntesis de 6

Exp.	4 mmol	(Boc) <sub>2</sub> O eq	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> HCOO <sup>-</sup> eq	t h	Rendimiento 6/7 %
6	2.51	1.1	4	20	7.9/---
7	4.06	1.1	4	24	7/51.3



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200MHz) de ( $\pm$ )-4-*N* (tert-butoxicarbonil)-4-pentanoato de metilo (6)

### Resolución enzimática con CAL-B del compuesto (6)

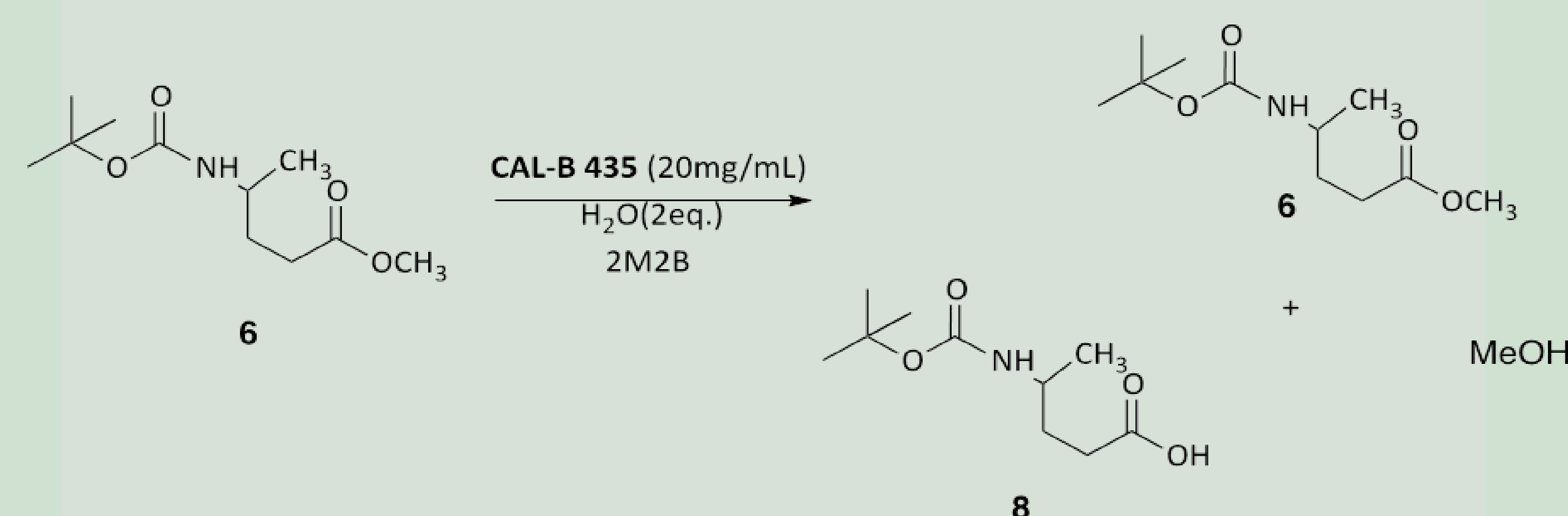
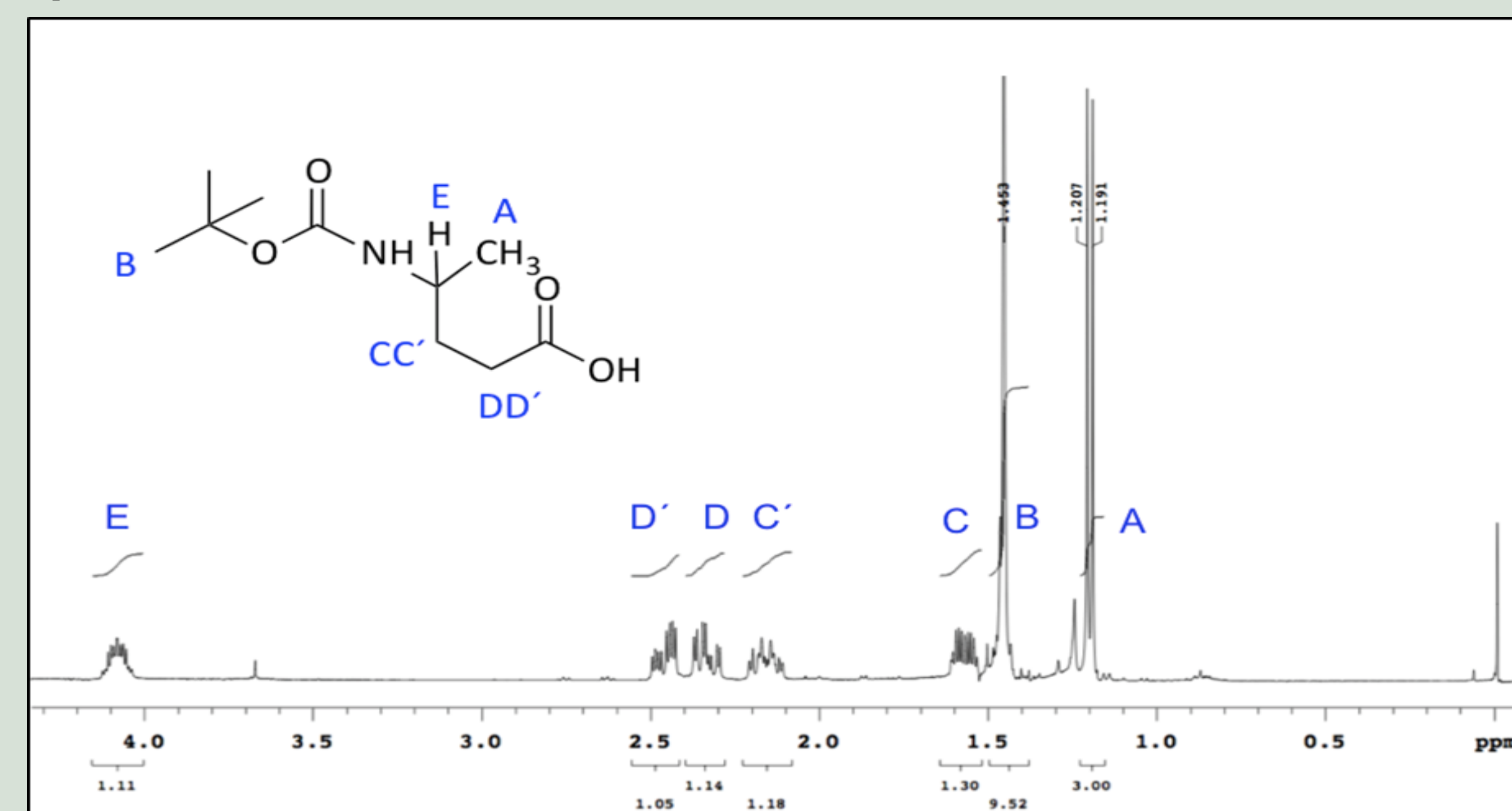


Tabla 3. Resultados de los experimentos en la resolución de 6

Exp	6 mmol	Concentración M	t h	T °C	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>		Rendimiento 8 %
					6	8	
9	0.198	0.2	3.25	45	+2.5 (c=0.44, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	-31.1 (c=0.44, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	11 <sup>a</sup>
10	0.289	0.2	2	45	+2.33 (c=0.44, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	-31.1 (c=0.22, CHCl <sub>3</sub> )	40 <sup>b</sup>

<sup>b</sup> Determinado por RMN <sup>1</sup>H



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200MHz) de Acido ( $\pm$ )-4-*N* (tert-butoxicarbonil)-4-pentanoico 8

## CONCLUSIONES

- \* Se logró sintetizar el  $\gamma^4$ -Aminoácido *N*-protegido a partir de la ruta sintética propuesta asistida por microondas.<sup>2</sup>
- \*El cambio de la base DBU por una base más débil como TMG, favoreció el rendimiento del compuesto 4, aunque se sigue formando en mayor cantidad el producto de doble adición 5.
- \*Se sintetizó el  $\gamma^4$ -Aminoácido *N*-protegido 6 con un rendimiento bajo debido a la formación de un subproducto 7.
- \*La resolución enzimática se llevó a cabo mediante la hidrólisis del éster metílico 6, gracias a la presencia de la enzima CAL-B los datos de rotación óptica del producto y del remanente muestran que el proceso procede con un grado de selectividad, quedando pendiente la determinación enantiomérica por HPLC-quiral.

## Bibliografía:

1) Celso Cortes-Romero, F. G.-I. (2011). GABA: ¿dualidad funcional? *Revista de neurología*, 665-675. 2) Daniel, D. C. (2009). Tesis de Doctorado. Cuernavaca, Morelos, Centro de Investigaciones Químicas. 3) Marina, O. R. (2014). Tesis de Maestría. Cuernavaca, Morelos, Centro de Investigaciones Químicas.