



SÍNTESIS QUIMIOENZIMÁTICA DE AMINOÁCIDOS NO CANÓNICOS

Sara Martín Gabriel

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Biocatálisis: método en el cual se emplean células aisladas o **enzimas** para catalizar o transformar procesos químicos y obtener productos de interés para el ser humano.

Ventajas de los biocatalizadores:

Precisión enzimática

Son biodegradables

Muy eficientes, actúan sobre condiciones de pH y Tº suaves.
↓ costes de producción

Alta quimioselectividad, regioselectividad, enantioselectividad

Promiscuidad catalítica: la transformación química que realiza una enzima a través de un mecanismo de acción diferente al natural.

- Promiscuidad de condiciones de reacción
- Promiscuidad de sustrato
- Promiscuidad del centro activo alternativo

Enzimas modificadas genéticamente

SÍNTESIS ASIMÉTRICA

RESOLUCIÓN CINÉTICA

OBJETIVOS

- ✓ Ofrecer una visión de la aplicación de la biocatálisis en la síntesis de fármacos
- ✓ Conocer el concepto de aminoácidos no canónicos y su utilidad terapéutica
- ✓ Comparación de diferentes métodos de síntesis de L-homoalanina

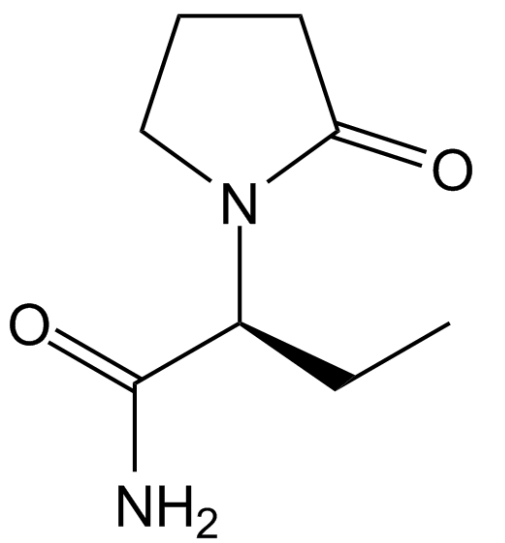
METODOLOGÍA



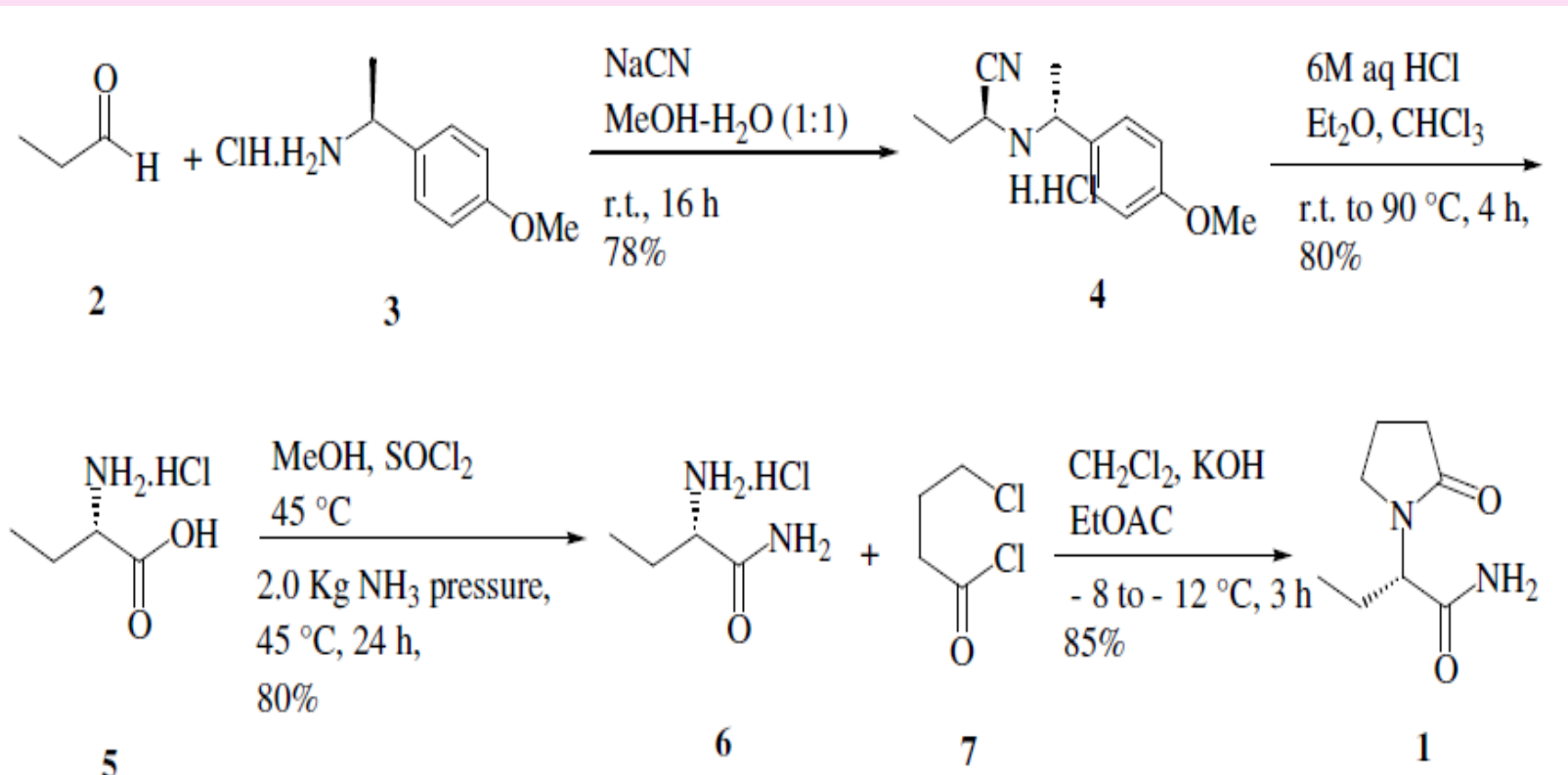
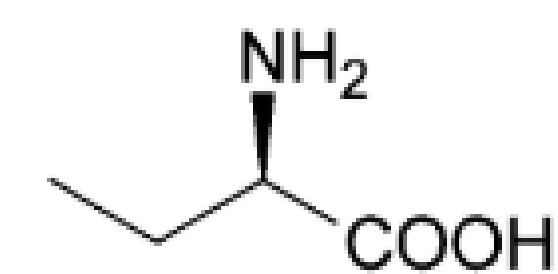
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

AMINOÁCIDO NO CANÓNICO (ncAA): son una clase de aminoácidos que se encuentran presentes en la naturaleza, pero no están incorporados en la cadena peptídica. Se obtienen a partir de:

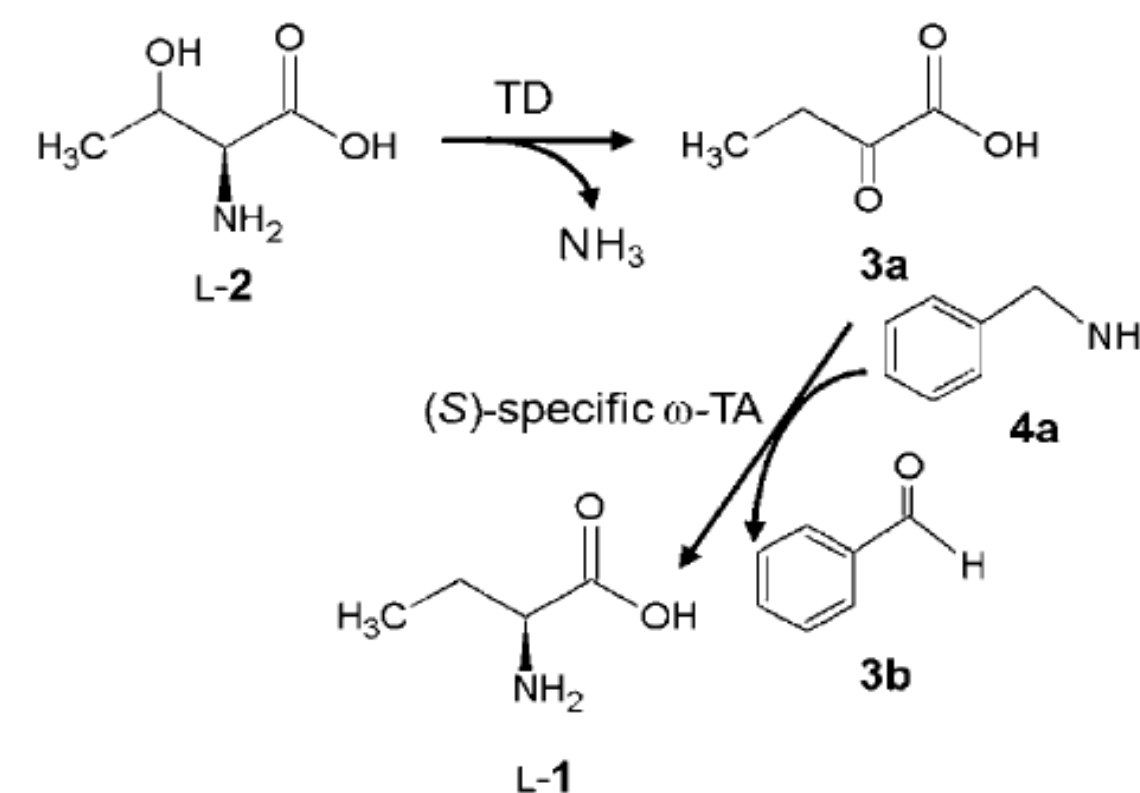
- **Por fermentación:** requiere que un microorganismo sea capaz de sintetizar el aminoácido deseado. Puede que sus rutas metabólicas hasta su obtención sean de poco rendimiento o desconocidas.
- **Síntesis o semi síntesis química:** se obtienen una amplia gama de aminoácidos y compuestos intermedios. Son rutas muy complejas que utilizan productos altamente contaminantes, además de productos que requieren su posterior purificación.
- **Por biocatálisis:** suplementa o reemplaza a la fermentación y a la síntesis química. Reacciones catalizadas por enzimas tienen la ventaja de que presentan condiciones suaves de reacción.



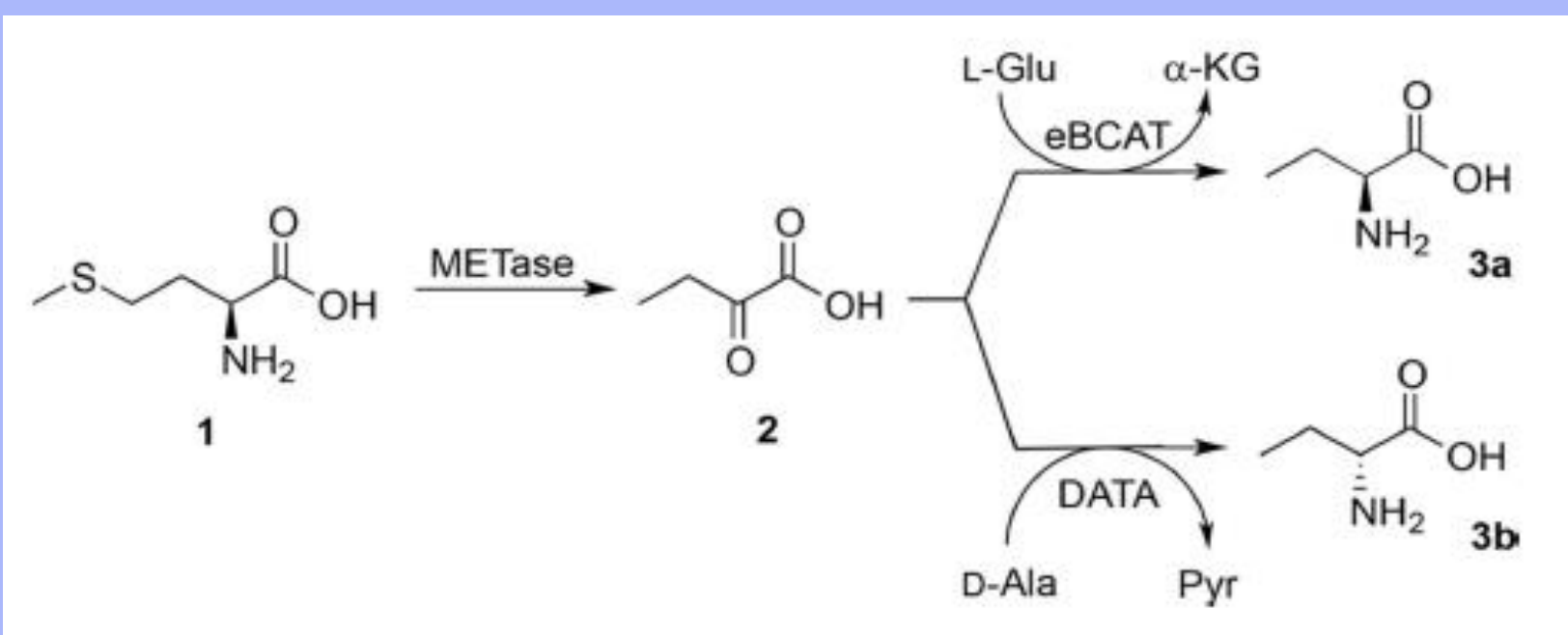
L-homoalanina es un ncAA quiral intermediario en la síntesis de diversos fármacos. Es precursor de los fármacos antiepilépticos **levetiracetam** (Keppra®) y brivaracetam. Importante la pureza de estos fármacos para su seguridad y eficacia terapéutica.



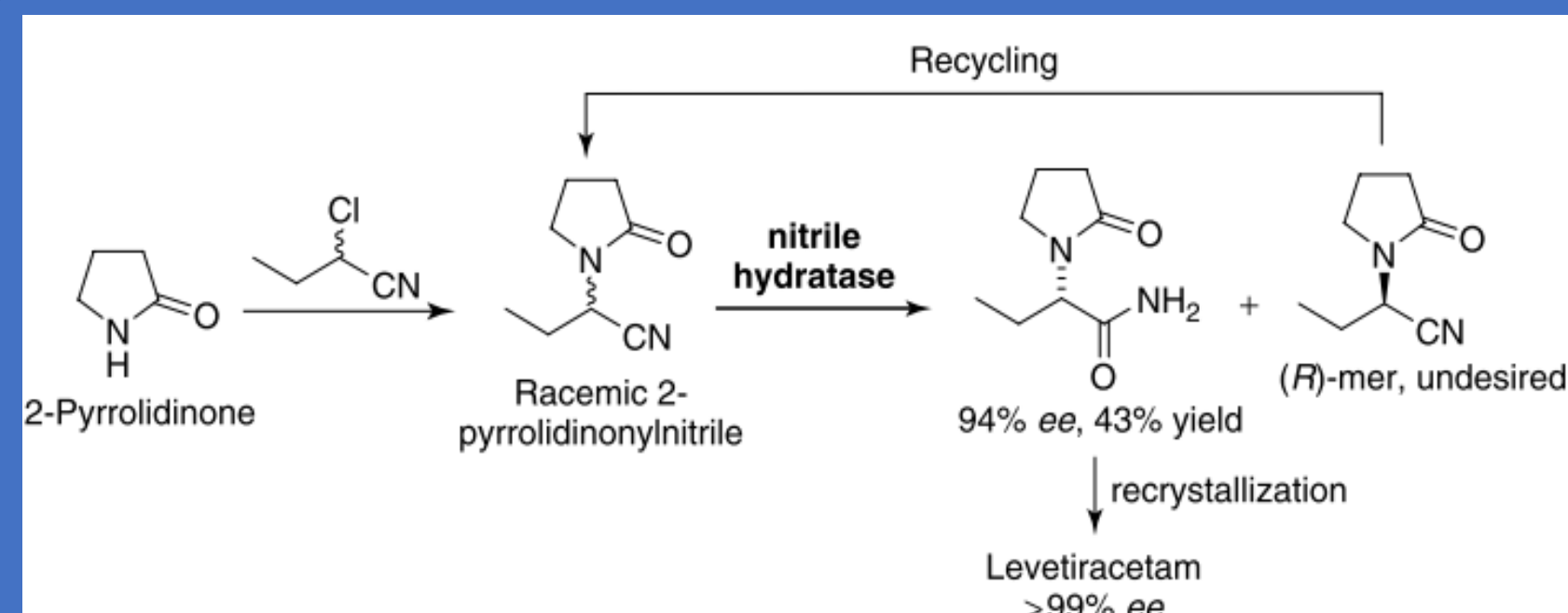
Síntesis química asimétrica de Levetiracetam. (Reacción de Strecker)



Síntesis de L-homoalanina a partir de treonina.



Síntesis de L y D-homoalanina a partir de metionina.



Síntesis de Levetiracetam a partir de 2-pirrolidinona

CONCLUSIONES

Condiciones suaves de reacción

Ventajas frente a los procedimientos químicos convencionales

Reacciones simples

Se obtienen rendimientos con los que no se podría trabajar a nivel industrial

Síntesis quimioenzimáticas necesitan más estudios para aumentar su productividad

Se consiguen cumplir los 12 principios de la química verde

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Brieva H. Fundamentos de Biotecnología Farmacéutica. 2018. 458 p.
2. Park E, Kim M, Shin JS. One-pot conversion of L-threonine into L-homoalanine: Biocatalytic production of an unnatural amino acid from a natural one. Adv Synth Catal. 2010;352(18):3391-8.
3. Silva MV d. M, Costa ICR, de Souza ROMA, Bornscheuer UT. Biocatalytic Cascade Reaction for the Asymmetric Synthesis of L- and D-Homoalanine. ChemCatChem. 2019;11(1):407-11.
4. Xue Y-P, Cao C-H, Zheng Y-G. Enzymatic asymmetric synthesis of chiral amino acids. Chem Soc Rev. 2018;1516-61.



Escanéame