

Síntese e resolução cinética enzimática de ésteres pinacólicos dos ácidos 3- e 4- (1-aminoetil)fenil borônicos

Carolina G. Santiago (IC), Thiago Barcellos (PG) e Leandro H. Andrade (PQ)*

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 11-3091-2287 - e-mail: leandroh@iq.usp.br

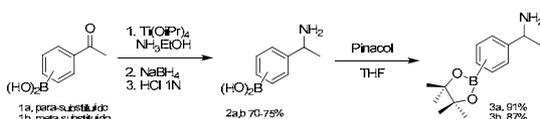
Palavras Chave: Aminas, lipase, boro.

Introdução

Estudos envolvendo compostos orgânicos contendo boro são de grande interesse científico. Compostos contendo os grupamentos ácidos e ésteres borônicos são aplicados com frequência como intermediários na síntese de substâncias complexas, principalmente na formação de novas ligações carbono-carbono.¹ Além disso, aminas enantiomericamente enriquecidas são frequentemente encontradas em compostos bioativos.² Como parte de nosso interesse em reações de biocatálise aplicadas a química do boro, realizou-se um estudo de aplicação de lipases como biocatalisadores em resolução cinética de boroaminas [ésteres pinacólicos dos ácidos 3- e 4- (1-aminoetil)fenil borônicos] via acilação enantiosseletiva.

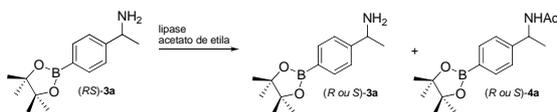
Resultados e Discussão

A preparação das boroaminas (contendo grupamento amina) foi realizada através da reação de aminação redutiva dos ácidos acetilfenilborônicos (**1a,b**), esquema 1. Após esta etapa, realizamos a esterificação do grupamento ácido borônico dos intermediários **2a,b**, com pinacol para levar às aminas desejadas (**3a,b**).



Esquema 1 - Síntese das boroaminas **3a,b**.

Com o objetivo de encontrarmos a melhor condição reacional para a Resolução Cinética Enzimática (RCE) através da acetilação enantiosseletiva de boroaminas, selecionamos o composto (*RS*)-**3a** como substrato modelo (esquema 2)



Esquema 2 - Acetilação enantiosseletiva catalisada por lipase.

Inicialmente avaliou-se diferentes lipases {*Pseudomonas cepacia* [imobilizada em cerâmica (Amano PS-CII) ou diatomita (Amano PS-DI)] e *Candida antarctica* (CAL-B), utilizando como doador de acila o acetato de etila, e hexano e tolueno como solventes (Dados não apresentados). Desse estudo selecionamos a

CAL-B para avaliar outros solventes, tempo reacional e temperatura (Tabela 1).

Tabela 1. Resolução cinética enzimática do éster pinacólico do ácido 4-(1-aminoetil)fenil borônico.^a

Reação	Solvente	T (°C)	t (h)	ee (%)		Conv. (%) ^d
				3a ^b	4a ^c	
1	Hexano	40	24	50	>99	34
2	Hexano	40	48	43	>99	30
3	Hexano	50	24	40	>99	29
4	Hexano	50	48	45	>99	31
5	Tolueno	40	24	38	>99	28
6	Tolueno	40	48	45	>99	31
7	Tolueno	50	24	43	>99	30
8	Tolueno	50	48	46	>99	32
9	AcOEt	40	24	71	>99	42
10	THF	40	24	2	nd	-
11	Et ₂ O	40	24	19	>99	16
12	TBME	40	24	15	>99	13
13	dioxano	40	24	3	Nd	-

^aCondição reacional: boroamina **3a** (0,1 mmol; 24,7 mg), CAL-B (20 mg), acetato de etila (0,4 mmol; 39μL), solvente (2 mL). ^b Determinado por CLAE com fase estacionária quiral (Chiralcel OD-H); ^c Determinado por CG com fase estacionária quiral; ^d Conversão: $c = e.e._s / (e.e._s + e.e._p)$;

Como podemos observar na tabela 1, avaliamos a influência da temperatura (40 e 50°C) e tempo de reação (24 e 48 h) da RCE do (*RS*)-**3a** (Tabela 1, entradas 1-8). As reações realizadas em hexano demonstraram melhores conversões comparadas com aquelas realizadas em tolueno. O melhor ee encontrado para a (*S*)-amina (71% ee), foi observado na reação em AcOEt durante 24h a 40°C.

Para todas as RCE realizadas em hexano, tolueno e Acetato de etila a amida (*R*)-**4b** foi obtida com excelente excesso enantiomérico (99% ee).

Conclusões

Concluimos com esse trabalho que a reação de acetilação enantiosseletiva catalisada por lipases é uma importante ferramenta sintética para obtenção de boroamidas quirais. Com a melhor condição reacional estabelecida para a RCE da boroamina (*RS*)-**3a**, pretendemos aplicá-la para outras aminas secundárias contendo ésteres borônicos.

Agradecimentos

FAPESP e CNPQ.

¹ Hall, D. G. Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine Wiley-VHC: Weinheim, Germany, 2005. ² (a) Miamura, N; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (b) Miamura, N; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1979**, 866.