

## Hidrólise enantiosseletiva de $\beta$ -boril-ésteres mediada por lipases

Joel S. Reis (PG)\*, Leandro H. Andrade (PQ)

Autor correspondente: jsreis@usp.br – 11-3091-2287

Laboratório de Química Fina e Biocatálise, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

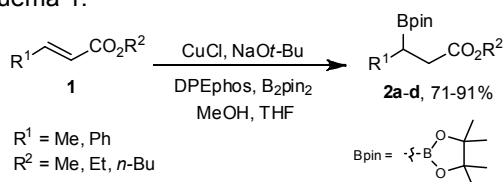
Palavras Chave: lipases, hidrólise,  $\beta$ -boril-ésteres.

### Introdução

As lipases têm como função principal a quebra de ligações C-O em lipídios.<sup>1</sup> Devido ao seu reconhecimento enantiomérico, essas enzimas representam uma ferramenta útil na síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos.<sup>2</sup> Nos últimos anos, moléculas contendo átomos de boro vem recebendo uma grande atenção da comunidade científica. Tal interesse se deve a importância dos ácidos e ésteres borônicos como intermediários na síntese de substâncias bioativas. Esses substratos borilados são utilizados principalmente em reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura.<sup>3</sup> No presente trabalho visamos desenvolver uma hidrólise enantiosseletiva, de ésteres  $\beta$ -borilados catalisada por lipases.

### Resultados e Discussão

Inicialmente foram sintetizados os substratos  $\beta$ -boril-ésteres segundo metodologia descrita na literatura.<sup>4</sup> A síntese dos ésteres **2a-d** está apresentada no esquema 1.

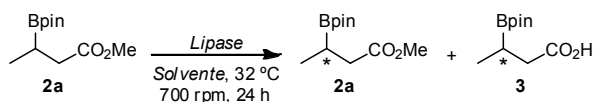


Esquema 1 – Síntese dos  $\beta$ -boril-ésteres **2a-d**.

Os ensaios enzimáticos foram iniciados pela otimização de lipases para a hidrólise enantiosseletiva do composto **2a** (esquema 3, tabela 1). Dentre as lipases testadas, a que forneceu o melhor resultado foi a CAL-B (e.e. de 78%). As lipases PSD-I e PSC-II promoveram a hidrólise desejada, porém com e.e. inferiores a 10%. As demais enzimas não se demonstraram eficazes para o propósito desejado. Embora o produto de hidrólise do substrato **2a** seja o ácido **3**, a eficiência da reação enzimática foi mensurada através dos valores de e.e. para a espécie **2a**.

Visando um aumento de eficiência na hidrólise enantiosseletiva do éster **2a**, foram avaliados diferentes misturas de solvente (Tabela 2). Foi proposto o emprego de água juntamente com um solvente orgânico (miscível ou imiscível), em duas diferentes proporções. Este estudo demonstrou que um solvente orgânico combinado com a água não melhorou o desempenho da reação.

34<sup>o</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



Esquema 3 – Hidrólise enzimática do **2a**.

Tabela 1 – Uso de diferentes lipases para a hidrólise do **2a**.<sup>a</sup>

Reação	Lipase	e.e. <b>2a</b> (%)
1	BCL	<i>rac.</i>
2	PSD-I	<10
3	PSC-II	<10
<b>4</b>	<b>CAL-B</b>	<b>78</b>
5	ANL	<i>rac.</i>
6	CRL	<i>rac.</i>
7	CCL	<i>rac.</i>
8	MML	<i>rac.</i>
9	PFL	<i>rac.</i>

<sup>a</sup> Condições: água (1mL), lipase (10mg), **2a** (0,05 mmol).

Tabela 2 – Uso de diferentes solventes para a hidrólise do **2a**.<sup>a</sup>

Ent.	Solvente	Prop.	e.e. <b>2a</b> (%)
1	H <sub>2</sub> O : Hexano	9 : 1	29
2	H <sub>2</sub> O : Tolueno	9 : 1	22
3	H <sub>2</sub> O : <i>t</i> -BuOMe	9 : 1	34
4	H <sub>2</sub> O : THF	9 : 1	26
5	H <sub>2</sub> O : DMF	9 : 1	26
6	H <sub>2</sub> O : Dioxano	9 : 1	43
7	H <sub>2</sub> O : Hexano	1 : 9	19
8	H <sub>2</sub> O : Tolueno	1 : 9	12
9	H <sub>2</sub> O : <i>t</i> -BuOMe	1 : 9	17
10	H <sub>2</sub> O : THF	1 : 9	10
11	H <sub>2</sub> O : DMF	1 : 9	16
12	H <sub>2</sub> O : Dioxano	1 : 9	13

<sup>a</sup> Condições: solvente (1mL), CAL-B (10mg), **2a** (0,05 mmol).

### Conclusões

Pode-se inferir que a CAL-B é a melhor lipase para efetuar a hidrólise enantiosseletiva do  $\beta$ -boril-éster **2a**, sendo notória a dependência da quantidade de água para o melhor desempenho da reação. Estudos acerca da variação de substratos e condições enzimáticas estão em desenvolvimento.

### Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq pelo suporte financeiro.

<sup>1</sup> Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, 5<sup>th</sup> Ed., 2004.

<sup>2</sup> Ghanem, A. *Tetrahedron* 2007, 62, 1721-1754.

<sup>3</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483.

<sup>4</sup> Mun, S.; Lee, J.; Yun, J. *Org. Lett.* 2006, 8, 4887-4889.