

Explorando a enantiosseletividade de BVMOs na oxidação de selenetos quirais

Nathalie M. A. F. Guilmoto (IC)^a, Patrícia B. Brondani (PG),^a Hanna Dudek (PG),^b Marco W. Fraaije (PQ),^b Leandro H. Andrade (PQ).^{a*}

^a Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes 748, SP 05508-900, São Paulo, Brasil.

^b Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute, University of Groningen, Nijenborgh 4, 9747 AG, Groningen, The Netherlands.

e-mail: leandroh@iq.usp.br

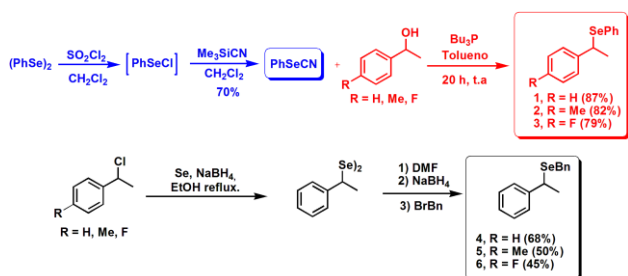
Palavras Chave: Baeyer-Villiger mono-oxigenases, Selenetos quirais.

Introdução.

Baeyer-Villiger mono-oxigenases (BVMOS) são conhecidas por realizarem a oxidação de aldeídos e cetonas ao éster correspondente, a oxidação de heteroátomos (S, N, P, B, S, Se) e reações de epoxidação, geralmente com alta regio-, quimio- e/ou enantiosseletividade. Somada a importância de oxidações biocatalisadas, compostos orgânicos de selênio são ferramentas sintéticas muito úteis em síntese orgânica. Portanto, neste trabalho apresentamos o estudo de oxidações de selenetos quirais mediadas por BVMOs.

Resultados e Discussão

Os compostos a serem utilizados nas reações enzimáticas foram sintetizados conforme o esquema abaixo.



Esquema. Síntese dos selenetos 1-6.

Inicialmente foram realizados testes com os compostos **1** e **4** (sem substituinte no anel aromático) utilizando como catalisador PAMO (tabela 1). Após o estudo de diferentes condições reacionais foi observado que existe a necessidade de utilizar uma quantidade de enzima de 8 μ M/100 μ M de substrato para que ocorresse a oxidação. O aumento da quantidade de fosfito de sódio promoveu o aumento da enantiosseletividade da reação. PAMO oxidou o composto **1** com alta enantiosseletividade, porém a oxidação de **2** levou a baixos e.e. (entradas 3 e 9). Em seguida, a enzima PAMO M446G foi testada utilizando a melhor condição determinada anteriormente. Esta enzima promoveu a oxidação de ambos os

substratos, porém com baixa enantiosseletividade (entradas 4 e 10). Quando HAPMO e CHMO foram utilizados não houve reação. Utilizando a melhor condição e a melhor enzima (PAMO) os demais substratos foram testados, porém somente os compostos **2** e **6** foram oxidados e com baixa seletividade.

Tabela 1. Resolução cinética enzimática mediada por BVMOs

Entrada	Substrato	Enzima/Conc. (μ M)	Fosfito (mM)	Tempo (h)	Conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c
1	1	PAMO (4)	20	24	(-) ^d	(-) ^d
2	1	PAMO (8)	20	5	52	83,5
3	1	PAMO (8)	50	5	49	97,7
4	1	M446G (8)	50	5	45	10
5	1	HAPMO (8)	50	24	(-) ^d	(-) ^d
6	1	CHMO (8)	50	24	(-) ^d	(-) ^d
7	4	PAMO (4)	20	24	(-) ^d	(-) ^d
8	4	PAMO (8)	20	5	53	(-) ^d
9	4	PAMO (8)	50	5	56	14
10	4	M446G (8)	50	5	51	9,7
11	4	HAPMO (8)	50	24	(-) ^d	(-) ^d
12	4	CHMO (8)	50	24	(-) ^d	(-) ^d
13	2	PAMO (8)	50	8	51	8,6
14	3	PAMO (8)	50	8	54	(-) ^d
15	5	PAMO (8)	50	5	49	(-) ^d
16	6	PAMO (8)	50	5	47	49,1

(a) Tris-HCl 50 mM pH 7,5, DMSO (1%), Substrato (10 mM), fosfito (20 or 50 mM), PTDH (1 μ M), NADPH (0,2 mM) e BVMO (4 or 8 μ M). (b) Medido por curva de calibração em CLAE. (c) Excesso enantiomérico medido por CLAE. (d) Nenhuma reação foi observada (e) Nenhum e.e. foi observado.

Conclusões

O melhor biocatalisador observado foi PAMO que levou a oxidação do composto **1** com elevada enantiosseletividade. As demais enzimas (M446G, HAPMO e CHMO) ou não catalisaram a oxidação ou apresentaram baixa enantiosseletividade. Além disso, concluiu-se que a presença de grupos ligados ao anel aromático afetam a reatividade e a seletividade de PAMO.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao suporte financeiro da FAPESP, CNPQ e CAPES.

¹ Torres Pazmiño, D. E.; Dudek, H.; Fraaije, M. W.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 138. ² M. Godoi, M. W. Paixão, A. L. Braga, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 11347-11355 and references therein.