



# ENEPEX

ENCONTRO DE ENSINO,  
PESQUISA E EXTENSÃO

8° ENEPE UFGD • 5° EPEX UEMS

## RESOLUÇÃO ENZIMÁTICA DE b-TIOÁLCOOIS QUIRAIS

**Bianca Ferreira Duarte<sup>1</sup>; Nelson Luís de Campos Domingues<sup>2</sup>**

Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados, Rodovia Dourados-Itahum, Km 12, Cidade Universitária, Dourados, MS, CEP79.804-970 – Email: biancaferreira@hotmail.com

<sup>1</sup> Bolsista de Iniciação Tecnológica da UFGD. <sup>2</sup> Professor orientador UFGD.

### RESUMO

Biocatálise é a técnica que utiliza catalisadores biológicos, sejam enzimas ou microrganismos, para converter diversos reagentes a um determinado produto em um número limitado de etapas enzimáticas. A biocatálise vem ganhando atenção tanto no meio acadêmico como no industrial decorrente de alguns fatores inerentes a esta metodologia como: solventes menos agressivos ao meio ambiente, a obtenção de produtos com alto grau de quimio-, régio-, e estereosseletividade em condições reacionais brandas, a aceleração da velocidade de ordem de  $10^8$  - $10^9$  quando comparadas com reações catalisadas quimicamente. Os catalisadores que são empregadas em biotransformações são biodegradáveis e muitas vezes reutilizáveis. É possível notar que a biocatálise tem abrangido diversos setores industriais, porem o setor farmacêutico é que mais tem utilizado técnicas biocatalíticas na síntese de seus produtos. Neste sentido a inserção da biocatálise em reações orgânicas que produzem compostos com aplicação na área de saúde é de suma importância. Uma reação proveniente desta biocatálise, porem não apenas com o cunho sintético é a resolução enzimática. A resolução enzimática é a reação de discriminação dos enantiômeros em uma mistura racêmica utilizando-se o sitio da enzima e o melhor arranjo de um dos enantiômeros com este sitio ativo. Este inserção proporciona a alteração de grupos funcionais nas moléculas as quais podem servir para a distinção de enantiômeros. A

resolução enzimática de  $\beta$ -tioálcoois é uma ferramenta muito importante tendo em vista que estes compostos podem servir como pró-cetonas as quais servem de intermediário sintético.

**Palavras-chave:** Biocatálise, Resolução enzimática, Enzimas.

## INTRODUÇÃO

### REAÇÃO DE TIO-MICHAEL:

A reação de Michael é a reação que envolve o ataque de um nucleófilo a um carbono eletrofílico na posição  $\beta$  de compostos carbonílicos insaturados.<sup>[1]</sup> Diversos são os tipos de nucleófilos que podem ser utilizados para tal reação que tem sido vastamente utilizada para a formação de ligações de carbono. Dentre os diversos tipos de nucleófilos, podemos citar a reação de tio-Michael a qual envolve o átomo de enxofre como nucleófilo da reação. Reações que resultem na formação da ligação C-S são muito importantes pois tal ligação é encontrada em diversos compostos com ação antibiótica, antimicrobiana, analgésica, anti-inflamatória, antipsicotrópica ou até mesmo anti-HIV.<sup>[2]</sup>

Esta reação também apresenta uma vasta aplicação sintética para (i) proteção quimiosseletiva da dupla ligação em compostos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados<sup>[3]</sup>, (ii) para geração de enolatos a partir de compostos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados e (iii) realização de síntese de medicamentos importantes como Diltiazem. Este medicamento pertence ao grupo das benzotiazepinas, um tipo de bloqueadores dos canais de cálcio, cuja ação se dá nos canais lentos de cálcio das membranas celulares miocárdias e da musculatura lisa dos vasos, diminuindo, desta forma, a entrada de cálcio nas fibras musculares e reduzindo a sua capacidade contrátil. Assim, os seus principais efeitos são seu poder vasodilatador e depressor da função cardíaca.

### RESOLUÇÃO ENZIMÁTICA:

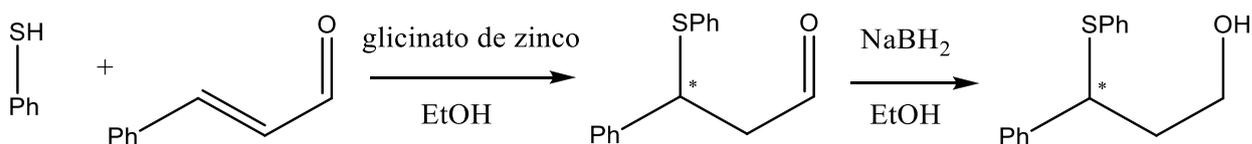
Muitos compostos obtidos da reação de tio-Michael podem ser reduzidos e então se obtêm os  $\beta$ -tioálcoois. Contudo, muitas vezes se obtém uma relação enantiomérica entre outros compostos de interesse. Esta relação impede a separação destes envolvendo formas clássicas de separação (destilação, cromatografia). Tendo em vista esta dificuldade uma das técnicas mais utilizadas nos últimos tempos é a resolução

enzimática. Uma resolução enzimática é a discriminação de um enantiômero em uma mistura racêmica envolvendo reações de modificações estrutural sendo a enzima o biocatalisador para tal reação. A enzima proteína quiral catalisa, através de seu sitio ativo, a reação no enantiômero que melhor se adéqua neste sitio reacional mais rápido do que no outro enantiômero. Em alguns casos esta velocidade é tão acentuada que a reação com o enantiômero menos favorecido não é observada. Cumpre informar que tal procedimento é ambientalmente correto, pois os catalisadores são biodegradáveis e os solventes são de baixa toxicidade e geralmente reutilizados.

## METODOLOGIA

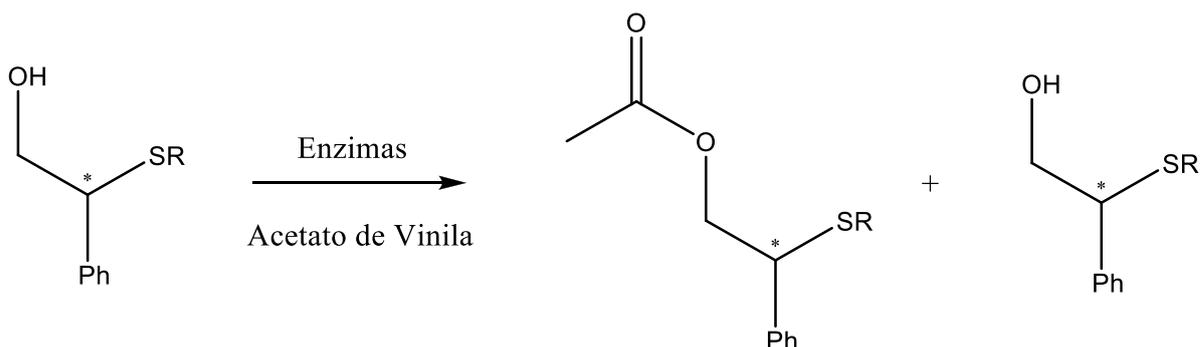
As reações para a síntese dos beta-tioálcoois foram executadas conforme reações clássicas envolvendo a adição de um derivado tiol à um acceptor de Michael (no caso, cinamaldeído). Posteriormente passou-se a redução deste beta-tioaldeído utilizando borohidreto de sódio. A redução é feita em banho de ultrassom por uma hora utilizando borohidreto de sódio que se faz necessária para a obtenção do b-tioalcool, e por fim é feita sua extração com uma solução 1,0 molar de Bicarbonato de Sódio (esquema 1).

### Esquema 1



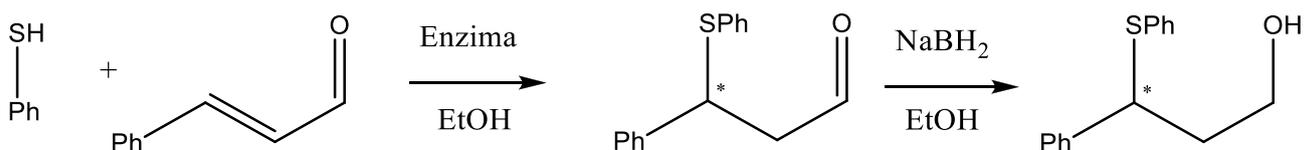
Obtidos os beta-tioálcoois foi realizada à resolução enzimática. Para a realização da resolução enzimática, é utilizado 0,1g do beta-tioálcool, 0,232mL de acetato de vinila e 0,1g de enzima (esquema 2).

### Esquema 2.



Uma terceira metodologia utilizada é a troca do catalisador bis-glicinato de zinco, pela utilização direta da enzima como do biocatalisador da reação, análoga ao realizado no primeiro esquema (esquema 3).

### Esquema 3.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A resolução enzimática foi realizada a partir do composto 3-fenil-3-fenilsulfanyl-propan-1-ol obtido via clássica utilizando-se o catalisador bis-glicinato de zinco (II). Primeiramente foi realizado o estudo de variação do solvente (Hexano e THF) bem como a verificação da melhor metodologia (agitação e ultrassom).

Enzima	Metodologia	Tempo reacional	Solvente	Rendimento (%)
LPP	Agitação	6 hs	Hexano	26
LPP	Agitação	12h	Hexano	29
LPP	Agitação	24h	Hexano	47
LPP	Agitação	48h	Hexano	40
LPP	Agitação	120h	Hexano	45

LPP	Agitação	12h	THF	23
LPP	Agitação	24h	THF	49
LPP	Agitação	72h	THF	29
LPP	Agitação	96h	THF	53
LPP	Agitação	120h	THF	62
LPP	Ultrassom	6h	THF	48
LPP	Ultrassom	12h	THF	48

O composto de interesse foi obtido, todavia no que tange à resolução, ou seja, a discrepância entre os enantiômeros, não foi obtido excesso nenhum. Foi avaliado o excesso enantiomérico do 3-feniltio-3-fenilpropan-1-ol obtido ao final da resolução e este apresentou  $[\alpha]_D=0$ .

Decorrente da falha no processo de resolução enzimática, a proposta de metodologia foi alterada. Para continuidade da pesquisa foi utilizada a enzima como biocatalizador da reação de Michael, formando diretamente o composto de interesse. Pôde-se observar que a utilização do ultrassom conjuntamente com a enzima forneceu o composto de interesse, mas não em sua totalidade restando, assim, o produto de redução do aceptor de Michael, o álcool cinâmico. É importante salientar que o processo de separação é muito complexo e está em vias de ser otimizado, mas os dados ainda não foram obtidos até a presente data.

Outra tentativa para a obtenção o 3-feniltio-3-fenilpropan-1-ol foi realizada envolvendo a biocatálise em fluxo. Porém também esta metodologia não produziu o composto de interesse em quantidades apreciáveis mesmo com a alteração do solvente e tempo reacional, mas com a mesma problemática de separação.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que as reações de obtenção do 3 -feniltio-3-fenilpropan-1-ol não forneceram o produto em quantidades apreciáveis. Além disso, o processo de catálise enzimática para a separação dos enantiômeros também não foi satisfatória. Todavia, como o processo enzimático para a síntese do 3 -feniltio-3-fenilpropan-1-ol é reconhecidamente eficaz, comprovada por artigos do grupo, espera-se obter o composto via química realizar novamente os procedimentos para a separação enantiomérica.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio recebido pela UGFD, CNPq, LACOB.

## REFERÊNCIAS

- 1 FUJITA, E.; NAGAO, Y. *Bioorg. Chem.* **1977**, 6, 287; (b) LING, R.; YOSHIDA, M.; MARIANO, P. S. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 4439.
- 2 (a) CZARNIK, A.W. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 112; (b) NGUYEN-BA, N.; BROWN, W. L.; CHAN, L.; LEE, N.; BRASILI, L.; LAFLEUR, D.; ZACHARIE, B. *Chem. Commun.* **1999**, 1245; (c) ASHIZAWA, T. KAWASHIMA, K.; KANDA, Y.; GOMI, K.; OKABE, M.;UEDA, K.; TAMAOKI, T. *Anticancer Drugs* **1999**, 10, 829; (d) DEWICK, P. M. *Medicinal Natural Products*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: West Sussex, England, 2002; (e) VARDANYAN, R. S.; HRUBY, V. J. *Synthesis of Essential Drugs*; Elsevier: Amsterdam, **2006**.
- 3 PATEL, R. N., NANDURI, A. B. V., GOSWAMI, A., COMEZOGLU, F. T; *JAOCs*,**2000**, 77 (10), 1015.