

SONOQUÍMICA E BIOCATALESE: UM DUO PARA A SÍNTESE VERDE DE ÁLCOOIS ENANTIOMERICAMENTE ENRIQUECIDOS DERIVADOS DE ÉSTERES DE FOSFATO PRÓ-QUIRAIS

LUCAS EMANUEL BELUZZO IAROCZ¹; MARCELA BELEN ALVAREZ²;
AMANDA GOLDBECK GERBAUDO³; DIEGO ALVES⁴; EDER JOÃO
LENARDÃO⁵; MÁRCIO SANTOS DA SILVA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – lucasiarocz@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – marcela21alvarez@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – amandagerbaudo@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – dsalves@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – elenardao@uol.com.br

⁶Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – silva.ms@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A presença significativa de compostos organofosforados quirais na formulação comercial de agroquímicos e de fármacos (Figura 1) faz com que seja crucial desenvolver métodos que permitam exercer um maior controle estereoquímico nas rotas sintéticas para a sua obtenção, ou de seus intermediários, com uma excelente enantioseletividade e em consonância com os princípios da química verde (JI et al., 2023; MCVICKER e O'BOYLE, 2024; ANASTAS e EGHBALI, 2010). Nesse sentido, os biocatalisadores despontam como uma alternativa viável para atingir esse objetivo, uma vez que possibilitam realizar reações com compostos orgânicos em condições brandas, com o uso de água como solvente (com ou sem a presença de um co-solvente), além de possuírem uma boa biodegradabilidade e levarem à formação de produtos de degradação ambientalmente inofensivos (FRANCE et al., 2023).

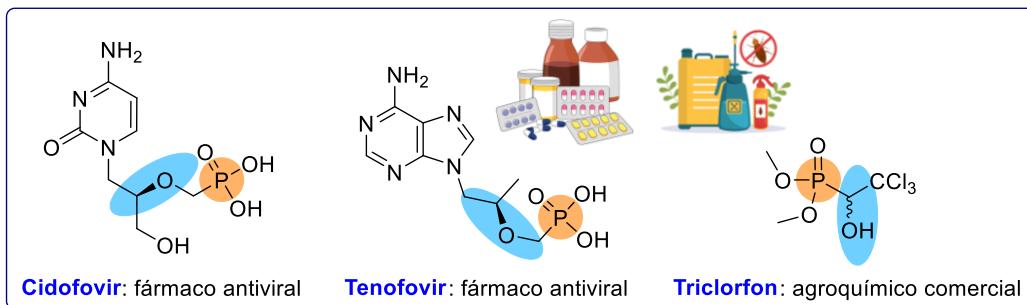


Figura 1. Exemplos de compostos organofosforados quirais comerciais

Todavia, há um custo elevado associado à sua aquisição devido, principalmente, ao encarecimento provocado pelos processos de purificação e de modificação desse tipo de biomolécula, e à necessidade de também adquirir os cofatores e as coenzimas para que as enzimas isoladas possam executar as suas funções essenciais e terem aplicações industriais (MEGHWANSI et al., 2023).

Sob essa perspectiva, as enzimas provenientes da biomassa vegetal, como as oriundas de variedades de cenoura (uma raiz abundante e barata), têm sido exploradas *in natura* na redução biocatalítica de compostos carbonílicos pró-quirais em uma tentativa de contornar essas desvantagens para, por exemplo, executar a síntese de álcoois heteroaromáticos enantiometricamente enriquecidos de interesse medicinal (BAI et al., 2023). Portanto, o trabalho versa sobre uma abordagem verde para a síntese, a purificação e a caracterização de seis ésteres de fosfato pró-quirais, bem como dos seus respectivos produtos de redução enzimática.

2. METODOLOGIA

2.1. Síntese dos ésteres de fosfato 3a-f

Os materiais de partida **3a-f** foram sintetizados a partir de um método reportado na literatura química no ano de 2023 (SILVA, PERIN et al., 2023), que parte da adição de 2,5 mmol da cetona aromática **1a-c** apropriada em um frasco reacional, seguida da adição de 10 mL de acetonitrila (CH_3CN), 3,0 mmol (1,2 equiv.) do *H*-fosfonato de dialquila **2a-b**, 0,275 mmol (11 mol%) de ditelureto de difenila e 1,5 mmol (0,6 equiv.) de fosfato de potássio tribásico (K_3PO_4). A mistura foi mantida sob irradiação ultrassônica na amplitude de 39% por 2 h em períodos intercalados de 30 minutos.

2.2. Obtenção dos álcoois enantiomericamente enriquecidos 4a-f

A síntese dos álcoois enantiomericamente enriquecidos **4a-f** foi baseada em um procedimento prévio com algumas modificações (OMORI et al., 2012), e se deu pela adição de 0,25 mmol do éster de fosfato **3a-f** apropriado, 7,5 g de cenoura laranja (*Daucus Carota*) e 15 mL de água destilada em um Erlenmeyer. A mistura foi agitada magneticamente por um período de 72 h na temperatura de 25 °C.

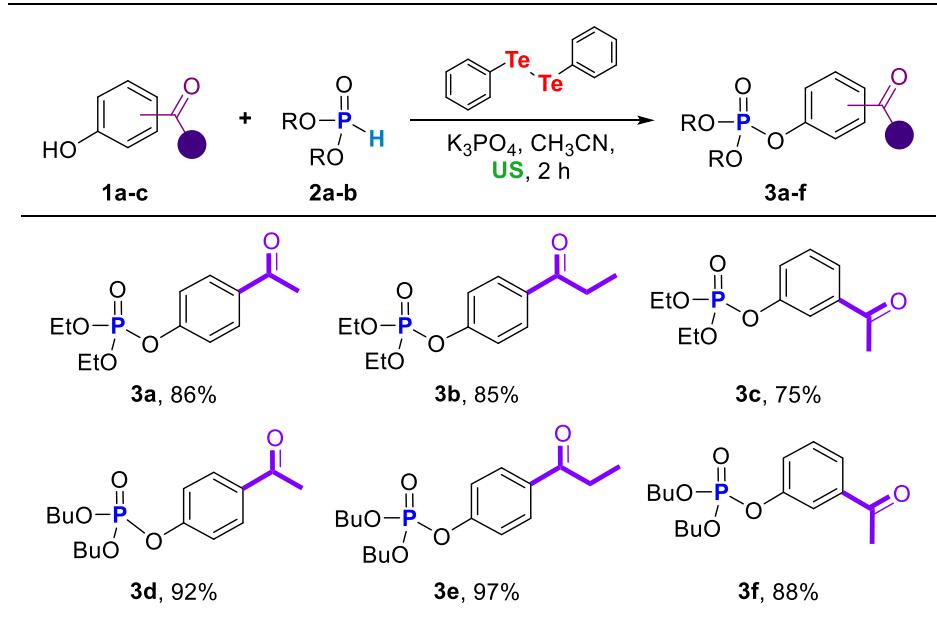
2.3. Purificação dos ésteres de fosfato 3a-f e dos álcoois 4a-f

A purificação dos ésteres de fosfato **3a-f** ocorreu pela extração da mistura resultante com uma solução de cloreto de sódio (NaCl) e com acetato de etila como solvente orgânico (3x de 40 mL). A purificação dos álcoois enantiomericamente enriquecidos **4a-f** foi realizada pela extração em triplicata com diclorometano (3x de 30 mL) da suspensão aquosa. A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido em uma evaporação sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, com sílica em gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

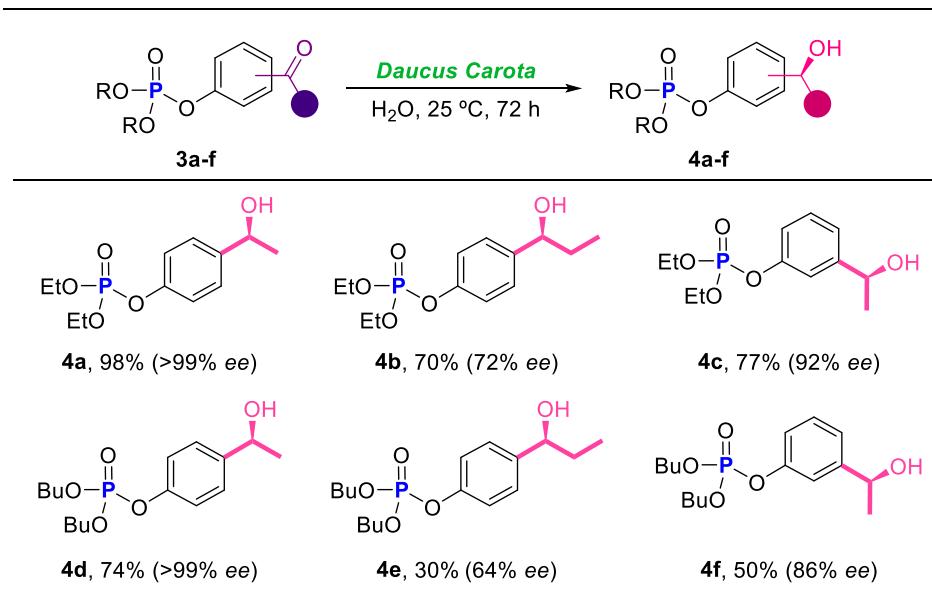
O trabalho iniciou pela preparação dos ésteres de fosfato **3a-f** (Tabela 1), que foi realizada em conformidade com o procedimento descrito na subseção 2.1.

Tabela 1. Escopo dos materiais de partida **3a-f** sintetizados neste trabalho



A reação das cetonas aromáticas **1a-c** com os *H*-fosfonatos de dialquila **2a-b** levou à obtenção dos compostos de interesse em rendimentos que variaram de 75 a 97%. Na etapa seguinte, foi realizada a síntese de diferentes álcoois enantiomericamente enriquecidos (*S*)-**4** (Tabela 2), de acordo com o procedimento descrito na subseção 2.2. Os compostos de interesse foram obtidos com rendimentos que variaram de 30 a 98% e com excessos enantioméricos que chegaram a valores acima de 99%.

Tabela 2. Escopo dos produtos de redução biocatalítica **4a-f**



De modo geral, é possível observar que o aumento do impedimento estérico em torno do carbono carbonílico contribuiu para uma variação acentuada nos rendimentos finais, o que pode ser explicado pela natureza da biorredução catalítica, que envolve a aproximação das enzimas do sítio reativo das moléculas para a ocorrência da reação.

Outrossim, foi realizada uma tentativa de síntese sequencial com o propósito de redução de tempo para a obtenção dos compostos e dos custos de energia, materiais e solventes. O éster de fosfato **3a** foi gerado *in situ* e o meio reacional foi transferido, sem purificação ou extração prévia, para um Erlenmeyer com o intuito de executar a redução biocatalítica. Na rota A, o composto **4a** foi obtido com apenas 28% e o composto **3a** foi recuperado com um rendimento de 61%. Porém, na rota B, o uso do tampão fosfato-salino (PBS, pH = 7,4) melhorou o desempenho da síntese sequencial e forneceu o produto **4a** com um rendimento final de 75%, enquanto 18% do intermediário **3a** foi recuperado (Figura 2).

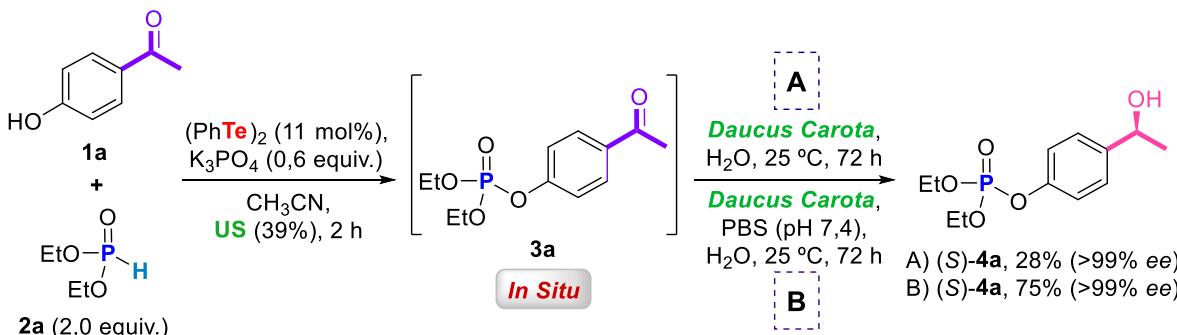


Figura 2. Síntese sequencial do composto **4a**

O excesso enantiomérico (ee) dos álcoois **4a-f** (Figura 3) foi determinado através da combinação da técnica analítica de ressonância magnética nuclear do núcleo de fósforo (CDCl_3 , 162 MHz) com o uso do alcaloide (-)-cinchonidina como auxiliar de resolução quiral que atua por solvatação (Auxiliar de Solvatação Quiral).

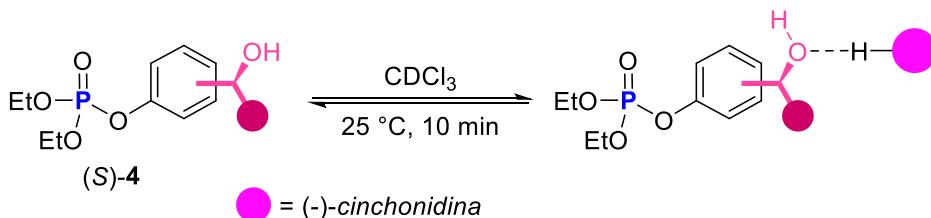


Figura 3. Esquema geral da enantiodiscriminação por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

4. CONCLUSÕES

O objetivo proposto foi alcançado, o que foi constatado através do uso de uma abordagem verde para o desenvolvimento de um protocolo de síntese otimizado, que envolveu a purificação de seis ésteres de fosfato pró-quirais **3** (75-97%) e de seus respectivos álcoois (S)-**4** (30-98%). Os compostos **3** e **4** foram sintetizados por intermédio de reações que empregaram condições sustentáveis, como o uso de biomassa vegetal, de solventes verdes e de reagentes financeiramente acessíveis. Ainda, cabe destacar que os álcoois (S)-**4** foram obtidos com excessos enantioméricos que variaram de 64% a valores acima de 99%.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301-312, 2010.
- BAI, W.; ESTRADA, M. A.; GARTMAN, J. A.; JUDD, A. S. Enantioselective Bioreduction of Medicinally Relevant Nitrogen-Heteroaromatic Ketones. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 846-852, 2023.
- FRANCE, S. P.; LEWIS, R. D.; MARTINEZ, C. A. The Evolving Nature of Biocatalysis in Pharmaceutical Research and Development. **Journal of the American Chemical Society**, v. 3, n. 3, p. 715-735, 2023.
- GOULART, H. A.; ARAUJO, D. R.; IAROCZ, L. E. B.; PIZZI, B. R.; BARCELLOS, T.; SILVA, M. S.; PERIN, G. Synthesis of Phosphate Esters by Using Diphenyl Ditelluride as Organocatalyst. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. e202300021, 2023.
- JI, C.; SONG, Z.; TIAN, Z.; FENG, Z.; FAN, L.; SHOU, C. ZHAO, M. Enantioselectivity in the toxicological effects of chiral pesticides: A review. **Science of the Total Environment**, v. 857, n. 159656, 2023.
- MCVICKER, R. U.; O'BOYLE, N. M. Chirality of New Drug Approvals (2013–2022): Trends and Perspectives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 67, n. 4, p. 2305-2320, 2024.
- MEGHWANSHI, G. K.; KAUR, N.; VERMA, S.; DABI, N. K.; VASHISHTHA, A.; CHARAN, P. D.; KUMAR, R. Enzymes for pharmaceutical and therapeutic applications. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 67, n. 4, 2020.
- OMORI, A. T.; PORTAS, V. B.; OLIVEIRA, C. S. Enzymatic reduction of 4-(dimethylamino)benzaldehyde with carrot bits (*Daucus carota*): a simple experiment for understanding biocatalysis. **Química Nova**, v. 35, n. 2, p. 435-437, 2012.