

## **BIOSSÍNTESE DE (E)-1,2-BIS-ARILSELENO ALQUENOS PROMOVIDA POR *Saccharomyces cerevisiae***

JULIANA PIZZOLATO DOS SANTOS<sup>1</sup>; JULIO CESAR GALÁRRAGA VINUEZA<sup>2</sup>;  
 EDER JOÃO LENARDÃO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas - UFPel - julianapizzolato@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas - UFPel - juliocezar.vinueza@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas - UFPel - elenardao@uol.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

Os organocalcogênios são compostos de grande importância na química orgânica, apresentando uma vasta área de pesquisa devida, por exemplo, a sua importância biológica apresentando atividades antioxidantes (IBRAHIM *et al.*, 2012) e sua aplicação como intermediários sintéticos, como na catálise em sínteses orgânicas (FREUDENDAHL *et al.*, 2009).

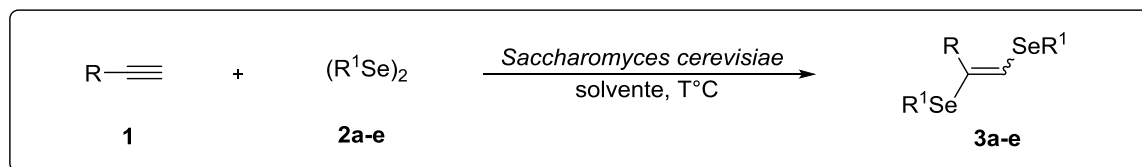
Dentro da classe dos organocalcogênios existem os calcogenetos vinílicos os quais são caracterizados estruturalmente pela presença um átomo de calcogênio (S, Se, Te) adjacente a um carbono  $sp^2$ , podendo apresentar aplicação sintética em reações de acoplamento cruzado formando novas ligações C-C (ZENI *et al.*, 2004) com retenção da estereoquímica (LIU *et al.*, 2014). Além disso, alguns derivados de *bis*-selenetos vinílicos são considerados agentes antinociceptivos em modelos de ratos (SAVEGNAGO *et al.*, 2006).

Por isso a literatura tem trazido inúmeras metodologias sintéticas para sua obtenção, que usam em geral auxiliares químicos como metais de transição (OZAKI *et al.*, 2011) e solventes tóxicos prejudiciais ao meio ambiente como dimetilsulfóxido (BRAGA *et al.*, 2011). Outros métodos, apesar de fazerem uso de solventes menos agressivos ao meio ambiente, ainda precisam contornar o problema da baixa estereosseletividade dos produtos (GONÇALVES *et al.*, 2010).

Em vista disso, procura-se novas formas de síntese dos compostos *bis*-selenetos vinílicos de maneira mais limpa e seletiva. Neste contexto, nosso grupo vem seguindo uma linha de pesquisa conhecida como “química verde” (LENARDÃO *et al.*, 2003) a qual apresenta doze princípios básicos que buscam reduzir os impactos da atividade química ao meio ambiente.

Entre as inovações em síntese orgânica busca-se aquelas menos agressivas ao meio ambiente substituindo catalizadores metálicos e solventes orgânicos voláteis por metodologias mais brandas e “verdes” o uso da levedura *S. cerevisiae*, conhecida como fermento de pão, tem ganhado destaque como catalisador em síntese orgânica devido a sua alta estereosseletividade, baixo custo e eficiência catalítica sem agredir ao meio ambiente (BARALDI, *et al.*, 2004). A causa de seu bom desempenho se deve por apresentar um meio celular no qual estão presentes enzimas conhecidas como oxidorreduções, as quais podem ser subdivididas em oxidases, oxigenases e desidrogenases. Dentre essas as álcool desidrogenases e lacto desidrogenases são aquelas responsáveis pela catálise (WONG, *et al.*, 1995).

Com base na importância dos compostos calcogenetos vinílicos somada à promissora atividade catalítica das leveduras *S. cerevisiae* e no intuito de fornecer alternativas às sínteses menos sustentáveis e de baixa seletividade reportadas na literatura, o objetivo deste trabalho é apresentar uma metodologia partindo de alquinos terminais **1** e de disselenetos de diorganoila **2** para a síntese de *bis*-selenetos vinílicos **3** utilizando como catalisador a levedura *S. cerevisiae* (Esquema 1).



Esquema 1

## 2. METODOLOGIA

A síntese foi realizada em um balão de duas bocas de 25 mL onde uma mistura contendo o alquino **1**, o disseleneto de diorganoíla **2** e a solução aquosa concentrada da levedura *S. cerevisiae* foi agitada à temperatura ambiente ou aquecimento com banho de óleo. A solução aquosa da levedura foi preparada, por exemplo, para uma concentração de 10%, dissolvendo 1g da levedura em 10 mL de água destilada. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após o consumo dos materiais de partida o meio reacional foi extraído com acetato de etila, seco com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos foram identificados através de cromatografia a gás (CG).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os focaram na definição da melhor condição reacional para a síntese de *bis*-selenetos vinílicos **3**, variando parâmetros como a concentração da levedura, temperatura, tempo reacional e solvente. Inicialmente foram utilizados fenilacetileno **1** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,5 mmol), 4 mL da solução aquosa 5% da levedura *S. cerevisiae*, após 24 à temperatura ambiente o *bis*-seleneto vinílico **E-3a** foi obtido em 30% de conversão (Tabela 1, entrada 1).

A fim de obter um maior consumo do disseleneto a reação foi realizada usando a solução aquosa da levedura em uma concentração de 10% e um excesso do alquino **1a** (1 mmol), mantendo-se a quantidade de **2a** (0,5 mmol). Ocorreu um aumento no consumo do disseleneto obtendo em 87% de conversão o *bis*-seleneto vinílico **E-3a** e essa foi considerada a melhor condição reacional (Tabela 1, entrada 2).

A fim de verificar as limitações do método, este foi sistematizado a outros disselenetos de diorganoíla. Quando fenilacetileno **1a** foi reagido com o disseleneto de dimesitila **2b** sob essas condições reacionais não houve consumo satisfatório do disseleneto **2b**. A fim de incrementar a formação do produto, a reação foi novamente realizada em presença de solução de levedura a 10 % à 40°C para o aumento da atividade da enzima, mas após 48 horas observou-se que não ocorreu a formação do produto. A reação foi então realizada nas mesmas condições aumentando apenas a concentração da solução de *S. cerevisiae* para 20% o que não foi suficiente para que ocorresse a formação de produto desejado (Tabela 1, entrada 3). A não formação do produto **3b** pode ser explicada pela visível falta de homogeneização do meio observada nas reações anteriores. Para solucionar este problema foi necessária a utilização de um solvente orgânico a fim de promover a total dissolução do disseleneto no meio aquoso.

Inicialmente foi usado acetato de etila e, após 72 horas observou-se ainda o baixo consumo do disseleneto **2b** (Tabela 1, entrada 4). Satisfatoriamente, quando hexano foi usado para promover a solubilização a reação apresentou 69% de conversão no produto **E-3b** (Tabela 1, entrada 5).

Ainda a fim de melhorar o consumo do disseleneto, foi realizada uma reação com o alquino **1a** e o disseleneto **2b** em presença da solução aquosa *S. cerevisiae* da levedura a 20%, 0,5 mL de acetato de etila e 0,04 g de glicose. A

glicose foi usada para ativar a expressão da enzima, uma vez que quando estão presentes no meio a glicose e a levedura, a produção da enzima pela levedura é estimulada a fim de fazer a quebra da glicose. As enzimas produzidas no meio são usadas para catalisar a redução do disseleneto. Após 72 horas apresentou conversão de 71% no produto **3b** (Tabela 1, entrada 6). Quando a reação da Entrada 6 foi repetida utilizando hexano obteve-se 90% de conversão no produto **3b** com predominância do isômero *E* (Tabela 1, entrada 7).

**Tabela 1.** Síntese de *bis*-selenetos vinílicos **3** utilizando levedura.<sup>a</sup>

#	Disseleneto 2	Produto 3	Conc. da solução	Tempo	Razão (2: <i>E</i> -3: <i>Z</i> -3)
1 <sup>b</sup>			5%	24h	(66:30:4)
2	<b>2a</b>	<b>3a</b>	10%	24h	(4:87:9)
3			20%	48h	-
4 <sup>c</sup>	<b>2b</b>	<b>3b</b>	20%	72h	(76:23:1)
5 <sup>d</sup>	<b>2b</b>	<b>3b</b>	20%	72h	(29:69:2)
6 <sup>e</sup>	<b>2b</b>	<b>3b</b>	20%	72h	(26:71:3)
7	<b>2b</b>	<b>3b</b>	20%	72h	(10:86:4)
8	<b>2a</b>	<b>3a</b>	20%	72h	(19:73:8)
9			20%	72h	(48:47:5)
10			20%	168h	(79:19:2)
11			20%	168h	(91:8:1)

<sup>a</sup>Experimentos realizados usando 1 mmol do alquino **1a** e 0,5 mmol do disseleneto de diorganoila **2** com glicose e hexano a 40 °C. <sup>b</sup>foi usado 0,5 mmol do alquino **1a** e 0,5 mol do disseleneto de difenila **2a** a 25 °C. <sup>c</sup>Experimento realizado com acetato de etila a 40°C. <sup>d</sup>Experimento realizado com hexano a 40°C. <sup>e</sup>Experimento com glicose, acetato de etila a 40°C.

Desta forma, esta foi considerada a melhor condição reacional para síntese dos *bis*-selenetos vinílicos **3** e, a partir daí foi realizada novamente a sistematização do método a outros disselenetos. Na reação da entrada 8, realizada novamente com o disseleneto **2a** foi obtido 73% de conversão no produto *E*-**3a**; com o disseleneto **2c** foi obtido 47% do produto *E*-**3c** (Tabela 1, entrada 9). Já nas reações utilizando o *para*-clorodisseleneto **2d** e o disseleneto de dibutila **2e** não houve consumo satisfatório dos mesmos apesar do incremento nos tempos reacionais (Tabela 1, entradas 10 e 11).

#### 4. CONCLUSÕES

Em conclusão, está sendo desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de (*E*)-1,2-*bis*-arilseleno alquenos a partir de alquinos terminais e disselenetos de diorganoíla usando como catalisador a levedura *S. cerevisiae*. Até o presente momento o método tem se mostrado promissor sendo que os estudos continuam a ser realizados no sentido de melhorar os rendimentos dos produtos e obter uma metodologia simples, eficiente e seletiva para síntese desses organocalcogênios.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARALDI, P. T.; CORREA, A. G. O emprego do fermento de pão, *S. cerevisiae*, na síntese de feromônios. **Química Nova**, São Carlos, v.27, p. 421-431, 2004.
- BRAGA, A. L.; BARCELLOS, T.; PAIXAO, M. W.; DEOBALD, A. M.; GODOI, M.; STEFANI, H. A.; CELLA, R.; SHARMA, A. Copper(I)-Catalyzed efficient and stereoselective synthesis of (*E*)-vinyl selenides and tellurides by the reaction of potassium vinyltrifluoroborates with diphenyl dichalcogenides. **Organometallics**. Santa Maria, v.27, p.4009 – 4012, 2008.
- FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C.; WIRTH, T. Green Chemistry with selenium reagents: development of efficient catalytic reactions. **Angewandte. Chemie**, Weinheim, v.48, p.8409 - 8411, 2009.
- GONÇALVES, L. C.; FISS, G. F.; PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; LENARDAO, E. J.; Glycerol as a promoting médium for cross-coupling reactions of diaryl diselenides with vinyl bromides. **Tetrahedron Letters**, Pelotas, v.51, p.6772-6775, 2010.
- IBRAHIM, M.; HASSAN, W.; MEINERS, D. F.; SANTOS, M.; KLIMACZEWSKI, C. V.; DEOBALD, A. M.; COSTA. M. S.; NOGUEIRA, C. W.; BARBOSA. N. B. V.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant properties of diorganoyl diselenides and ditellurides: modulation by organic aryl or naphthyl moiety. **Mol. Cell. Biochem.** Santa Maria, v.371, p.97 – 104, 2012.
- LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; BATISTA, A. C. F.; DABDOUB, M. J.; SILVEIRA, C. C. “Green Chemistry” – Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, Pelotas, v.26, p.123 – 129, 2003.
- LIU, G.; KONG, L.; SHEN, J.; ZHU, G. A regio- and stereoselective entry to (*Z*)- $\beta$ -halo alkenyl sulfides and their applications to access stereodefined trisubstituted alkenes. **Organic & Biomolecular Chemistry**. Jinhua, v. 12, p. 2310-2321, 2014.
- OZAKI, T.; KOTANI, M.; KUSANO, H.; NOMOTO, A.; OGAWA, A. Highly regioselective hydroselenation and Double-bond isomerization of terminal alkynes with benzeneselenol catalyzed by bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride. **Journal of organometallic chemistry**, Japao, v.696, p.450-455, 2011.
- SAVEGNAGO L.; JESSE, C. R.; MORO, A. V.; BORGES, V. C.; SANTOS, F. W.; ROCHA J. B. T.; NOGUEIRA, C. W. Bis selenide alkene derivatives: A class of potential antioxidant and antinociceptive agents. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**. Santa Maria, v. 83, p.221-229, 2006.
- WONG, C. H.; WHITESIDES, G. M. **Enzymes in synthetic organic chemistry**. Pergamon: Oxford, 1995.
- ZENI, G.; ALVES, D.; PENA, J. M.; BRAGA, A. L.; STEFANI H. A.; NOGUEIRA C. W. Stereoselective preparation of conjugated *E*-enynes from *E*-vinylic tellurides and terminal alkynes via Sonogashira cross-coupling. **Organic & Biomolecular Chemistry**. Santa Maria, v. 2, p. 803-805, 2004.