

O EMPREGO DE FERMENTO DE PÃO, *Saccharomyces cerevisiae*, NA SÍNTESE DE FEROMÔNIOS

Patrícia T. Baraldi e Arlene G. Corrêa*

Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, CP 676, 13565-905 São Carlos - SP

Recebido em 22/1/03; aceito em 27/8/03

BAKER'S YEAST, *Saccharomyces cerevisiae*, AS A TOOL FOR THE SYNTHESIS OF PHEROMONES. The use of pheromones in integrated pest management has been increasing in the last years due to environmental concern. This development is accompanied by the search for simple, efficient and less aggressive synthetic methodologies for the preparation of pheromones. One of these methodologies includes microbiological reactions, more specifically biocatalytic reduction of carbonyl compounds using baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). This review presents the use of baker's yeast as an easy and cheap alternative to obtain enantiomerically enriched compounds employed in the synthesis of pheromones.

Keywords: pheromones; baker's yeast; synthesis.

INTRODUÇÃO

O termo feromônio (*pherein* = transferir, *hormon* = excitar) foi criado em 1959 e definido como um sinal químico de ação intraespecífica, que pode atuar de forma prolongada na fisiologia e desenvolvimento de insetos, neste caso denominados "preparadores", ou provocar uma ação imediata no comportamento dos indivíduos, apresentando efeito tipo "desencadeador". Esses feromônios podem agir como atraentes sexuais, marcadores de trilhas, propiciar comportamento de agregação, alarme, dispersão, entre outros¹.

Os feromônios sexuais podem ser usados no monitoramento, confundimento e captura massal dos insetos-pragas com a finalidade de reduzir o nível populacional da praga e também a quantidade de inseticidas tradicionais aplicada nas lavouras. O monitoramento é a técnica que identifica o momento certo em que a praga entra na lavoura, em que nível se estabelece, como reage aos inseticidas e quais são os seus ciclos de vida. O confundimento consiste em aplicar, num momento crítico de crescimento da população da praga na lavoura, uma grande quantidade de feromônio sexual, por um certo período, impedindo que o inseto encontre a trilha de feromônio natural que está sendo emitido por um indivíduo de sexo oposto, impedindo assim que haja o acasalamento. Na captura massal usa-se um grande número de armadilhas contendo feromônio, esperando interromper o crescimento populacional da praga, impedindo que haja dano econômico na cultura¹.

Desde a década de 70, os feromônios têm ganhado considerável interesse como alternativa frente aos inseticidas convencionais e vêm se tornando uma área importante dentro da química de produtos naturais². Os feromônios são únicos para cada inseto, ou seja, cada espécie possui o seu próprio "código" de comunicação baseado nas diferenças estruturais dos compostos, ou na proporção desses compostos¹. Isto é necessário para que na natureza não haja reprodução ou outro tipo de interação entre indivíduos de espécies distintas². Uma diferença estrutural que está relacionada com a atividade biológica é a quiralidade da molécula, por exemplo: a broca-do-tronco-da-pereira, *Gnathotricus sulcatus* (Coleoptera: Platypodidae), responde à mistura de 65% do isômero (*S*)-(+)-sulcatol (**1**) e 35% do isômero (*R*)-(-)-**1** e não responde a nenhum dos isômeros separados (*S*)-(+)-

1 e (*R*)-(-)-**1** (Figura 1). Uma outra espécie, *G. retusus*, besouros da ambrosia, importante praga nas florestas de coníferas da Costa do Pacífico Norte, é sensível apenas ao isômero *S* e a resposta é inibida pela ação do *R*^{3,4}.

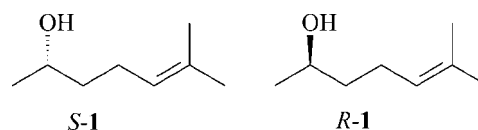


Figura 1. Enantiômeros do sulcatol (**1**)

Outro fator estrutural que aparece em moléculas que são aquirais é a geometria das duplas ligações. Por exemplo, o bombicol (**2**), que é o atraente sexual produzido pelas fêmeas do bicho-da-seda, *Bombyx mori* (Lepidoptera: Bombycidae), possui uma dupla ligação com geometria *E*- na posição 10, e *Z*- na posição 12 (Figura 2).

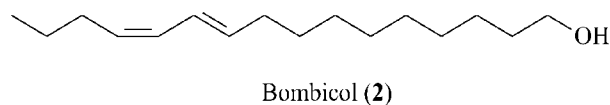


Figura 2. Bombicol (**2**), atraente sexual do bicho-da-seda

A fim de sintetizar os compostos com a estereoquímica correta do produto natural bioativo várias metodologias têm sido empregadas como, por exemplo, na síntese de feromônios de cadeia linear insaturada, utilizam-se acetilenos, reações de Wittig e co-relatas. Feromônios que contêm centros assimétricos normalmente são preparados a partir de compostos com configuração absoluta conhecida e/ou através de síntese estereosseletiva empregando auxiliares quirais, catalisadores quirais, ou mesmo a catálise enzimática^{2,5}.

A utilização de reações catalisadas por enzimas isoladas ou microrganismos tem se tornando mais popular devido à alta estereosseletividade que estas apresentam. O fermento de pão, *Saccharomyces cerevisiae*, é um dos biocatalisadores mais comuns, devido principalmente a: fácil disponibilidade; o baixo custo; não requerer instrumentos especiais; o manuseio dispensa a ajuda de um microbiologista ou técnicas da microbiologia; fácil manipulação; não ser patogênico; eficiência em relação a catalisadores convencionais e poder trabalhar à temperatura ambiente⁶.

*e-mail: agcorrea@power.ufscar.br

No entanto, algumas desvantagens do uso do fermento de pão são: pouca solubilidade em água do substrato orgânico (podendo-se utilizar etanol ou outros co-solventes)⁷; presença de um sistema multienzimático intra e extracelular (assim, a seletividade pode algumas vezes ser aumentada pela modificação no substrato, ou mudanças no meio reacional e/ou adição de inibidores)⁸; existência de diferentes cepas (podem interferir na reprodutibilidade do experimento)⁷.

As reações utilizando fermento de pão têm sido empregadas na obtenção de intermediários sintéticos⁹ ou de síntons quirais não disponíveis comercialmente¹⁰, que são utilizados na síntese de feromônios. Por exemplo, pode-se citar a síntese realizada por Mori e Takikawa¹¹ da (3*S*,11*R*)-3,11-dimetil-2-nonacosanona (**3**), feromônio produzido pelas fêmeas da barata, *Blattella germanica* (Orthoptera: Blattellidae), ou da (5*Z*,13*S*)-5-tetradecen-13-olida (**4**), sinergista do feromônio de agregação dos besouros do grão, *Cryptolestes pusillus* (Coleoptera: Cucujidae) (Figura 3)¹².

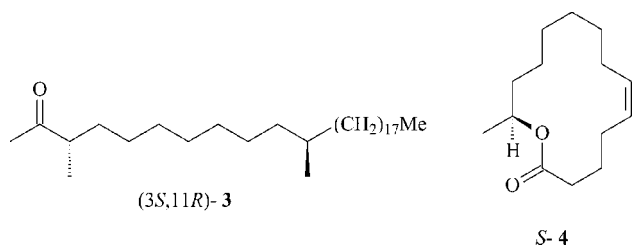
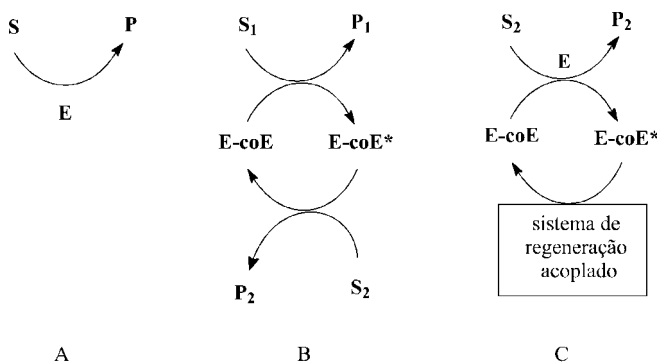


Figura 3. Exemplos de feromônios que foram sintetizados empregando fermento de pão

As enzimas que estão presentes no meio celular da levedura são as oxidoredutases, que podem ser subdivididas em oxidases, oxigenases e desidrogenases (DHs). Dentre essas, as álcool desidrogenases (ADHs) e a lactato desidrogenases são as enzimas responsáveis pela catálise na redução estereosseletiva de compostos carbonílicos e derivados¹³.

O processo de atuação das DHs requer a presença de cofatores (coenzimas) que são os responsáveis pela transferência de hidrogênio, no caso das biorreduções. Devido ao alto custo, estes cofatores não são utilizados em quantidade estequiométrica, sendo necessário, portanto um sistema de regeneração *in situ*. A maioria das DHs utiliza cofatores do tipo nicotinamidas NAD(P)H, que podem ser reciclados através de métodos químicos ou enzimáticos. A relação enzima-coenzima pode ser classificada de diferentes maneiras como apresentado pela Figura 4.



A - Enzima sem coenzima: não exigem cofatores
B - Enzima com coenzima fortemente ligada: o cofator está fortemente preso à proteína e, portanto, a regeneração do cofator é conseguida de modo automático, por exemplo, certas metaloproteínas e enzimas dependentes de piridoxal
C - Enzima com coenzima adicionada: as enzimas requerem a adição de cofatores tais como NAD(P)H, ATP, CoA-SH, para sua ativação.

Figura 4. Tipos de relação enzima-coenzima

Além da necessidade de cofatores, outro aspecto mecanístico nas biotransformações é a relação do substrato com o sítio ativo da enzima, para a qual várias teorias têm sido desenvolvidas com o objetivo de entender o processo da catálise enzimática. Entre estas pode-se citar o mecanismo chave e fechadura, do estado induzido, teoria da dessolvatação e dos três pontos¹⁴.

A teoria dos três pontos é amplamente usada para explicar a enantiosseletividade das enzimas e foi sugerida por Ogston¹⁴. Para obter um alto grau de enantiosseletividade, um substrato deveria ser firmemente preso no espaço em 3 dimensões. Entretanto, eles deveriam ter pelo menos 3 pontos diferentes de ataque do substrato no sítio ativo. Isto exemplifica a discriminação dos enantiômeros do substrato racêmico **1** e **2** (Figura 5) com a quiralidade localizada no átomo de carbono *sp*³. Para compostos que possuem uma quiralidade axial ou planar envolvendo um átomo de carbono *sp* ou *sp*², respectivamente, figuras análogas são criadas. No caso I, o enantiômero A é um bom substrato permitindo uma interação ótima dos grupos (A, B, C). Isto garante uma orientação ótima do grupo reativo (D) através do operador químico, o qual é requerido para transformação bem sucedida. Nos casos II a IV, o enantiômero B é um substrato pobre porque a ligação ótima e orientação do grupo D não são possíveis. Assim, uma catálise pobre seria observada.

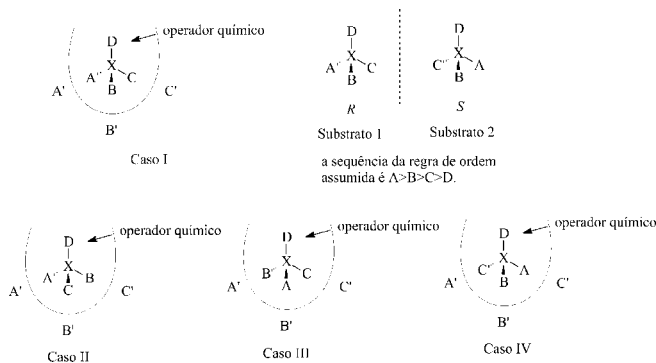


Figura 5. Representação esquemática da discriminação enzimática dos enantiômeros

O fermento de pão pode ser empregado na redução de carbonilas de cetonas e aldeídos, nitrilas, α - e β -cetoésteres e análogos e duplas ligações C=C. Alguns trabalhos têm sido realizados com o intuito de se verificar o mecanismo e a estereosseletividade destas reações. Fuganti e colaboradores estudaram a redução da furilacroleína que leva ao álcool **5**, um material de partida muito utilizado em síntese. Foi verificado que na primeira hora de reação, a carbonila é reduzida formando o álcool insaturado **6** (Figura 6)¹⁵. Este por sua vez é reoxidado ao aldeído **7** e somente após 3 a 4 dias o álcool saturado **5** é obtido. Deste modo, ocorre a adição *trans* do hidrogênio à dupla ligação de **7** (o hidrogênio na posição 2 é adicionado *pró-R*), levando ao aldeído saturado, que é então reduzido pela adição de um átomo de hidrogênio *pró-R* levando ao álcool **5**. O equilíbrio aldeído-álcool é fortemente deslocado para o álcool com as condições reacionais.

A estereosseletividade na redução de carbonilas pode ser visualizada pela regra de Prelog como mostrado no processo **8** \rightarrow **9** (Figura 7). A carbonila de **8** é reduzida assimetricamente com fermento para render o álcool **9**. Se o volume de *G* (grupo grande; mais volumoso) não é tão diferente de *P* (grupo menor), o produto **9** teria baixa pureza ótica. Então deveria ser possível obter ambos os enantiômeros de um álcool pela mudança de tamanho dos dois substituintes ligados no grupo carbonila, desejavelmente em rendi-

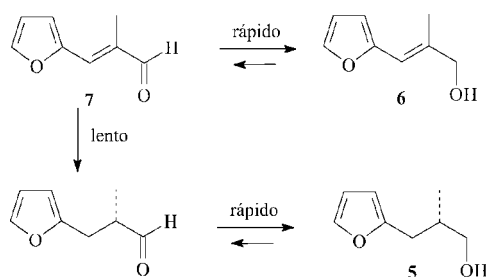


Figura 6. Redução da furilacroleína com fermento de pão

mento ótico alto, um pode ajustar a diferença entre o volume de dois substituintes na condição desejada¹⁶. Na Figura 7 pode-se observar que a redução do acetoacetato de etila fornece o álcool com configuração *S* e *ee* – 90%, enquanto que o 3-oxopentanoato de etila fornece o álcool *R* com *ee* – 40%, devido provavelmente à similaridade de tamanho entre os grupos vizinhos à carbonila.

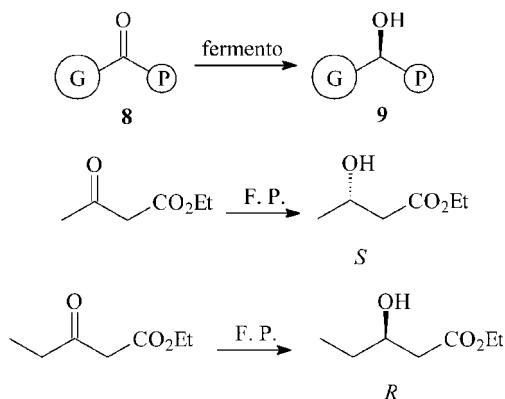


Figura 7. Efeito dos substituintes na redução de β -cetoésteres

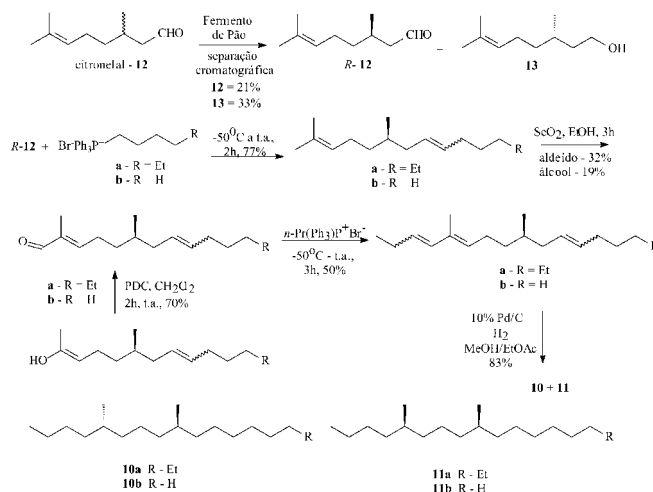
Algumas revisões sobre síntese de feromônios são encontradas na literatura. Por exemplo, Mori, em um amplo estudo, relatou os trabalhos publicados no período de 1979-1989¹⁷; as sínteses de vários feromônios, empregando-se métodos químicos e biológicos, no período de 1990-1998, foram relatadas por Koutek *et al.*²; Högborg *et al.* relataram a biocatálise como ferramenta para a preparação de blocos construtores na síntese de alguns feromônios⁸.

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão sobre os feromônios sintetizados que empregaram fermento de pão, *S. cerevisiae*, em pelo menos uma das etapas reacionais, como uma ferramenta para a obtenção de intermediários quirais. Será demonstrado que os intermediários obtidos através de reações de redução de β -cetoésteres e análogos, ou de sistemas carbonílicos α -metil- α,β -insaturados, podem ser utilizados na preparação de compostos com estruturas químicas bastante diferenciadas. Para facilitar a discussão, os feromônios foram divididos de acordo com a função orgânica presente na sua estrutura, tornando possível também uma comparação entre as diferentes metodologias sintéticas para a obtenção de uma mesma classe de compostos feromonais.

ALCANOS

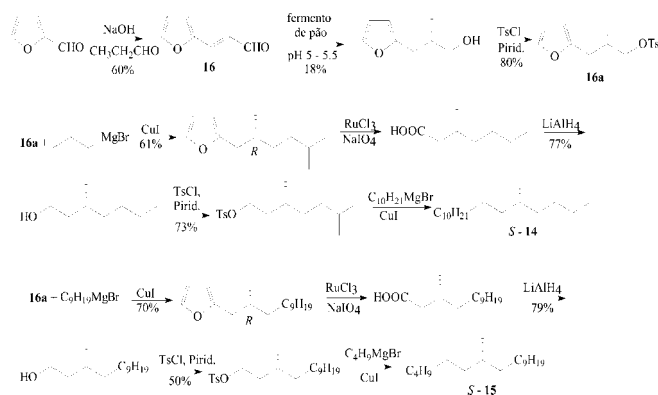
Uma mistura de (5*S*,9*S*)-5,9-dimetil-heptadecano (**10a**), principal componente do feromônio sexual do bicho mineiro do café, *Leucoptera scitella* (Lepidoptera: Lyonetiidae), e seu isômero (5*R*,9*S*)-**11a** foram sintetizados tendo como precursor o (*R*)-citronelal

(**12**). Este foi obtido através de resolução cinética do citronelal racêmico com fermento de pão, que reduziu seletivamente o enantiômero *S*-**12** levando ao álcool **13**. A síntese dos compostos **10a** e **11a** foi realizada com rendimento global de 22% em 5 etapas (Esquema 1)¹⁸. Os isômeros (5*R*,9*S*)-**10b** e (5*S*,9*S*)-**11b**, possíveis atraentes sexuais da *Perileucoptera coffeella* (= *Leucoptera coffeella*), foram preparados de maneira análoga.



Esquema 1

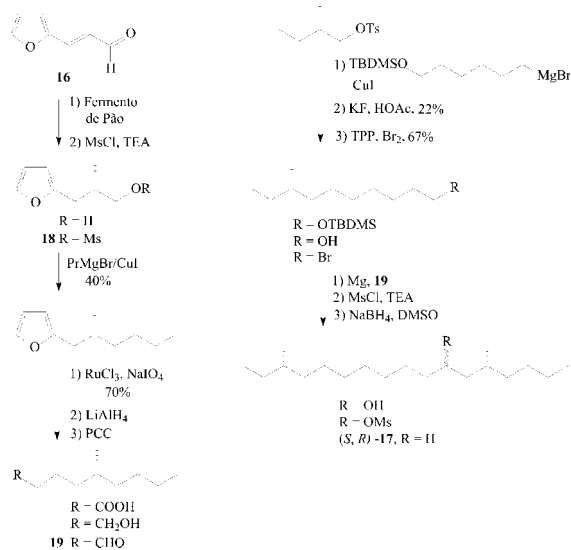
O (5*S*)-2,5-dimetil-heptadecano (**14**) e (7*S*)-metil-heptadecano (**15**) participam da mistura feromonal da lagarta enroladora, *Lambdina fiscellaria lugubrosa* (Lepidoptera: Geometridae)¹¹. A síntese destes compostos foi realizada a partir da redução do aldeído **16** com fermento de pão, seguido de tratamento com cloreto de tosilato para fornecer o composto **16a**, que foi utilizado como sinton quiral (Esquema 2).



Esquema 2

3,13-dimetil-heptadecano (**17**) foi recentemente relatado como sendo o componente majoritário do feromônio da lagarta falsa enroladeira, *Nepytia freemani* (Lepidoptera: Geometridae). O estereoisômero de maior resposta eletrofisiológica foi o (3*S*,13*R*)-**17**, mas os outros 3 estereoisômeros também foram ativos. A mistura dos 4 estereoisômeros foi 3,6 vezes mais ativa em campo que (3*S*,13*R*)-**17**. Os 4 estereoisômeros foram sintetizados, mas apenas na síntese de (3*S*,13*R*)-**17** o fermento de pão foi utilizado¹⁹. A síntese deste composto foi realizada a partir da redução do aldeído **16** com fermento de pão, de acordo com o procedimento descrito por

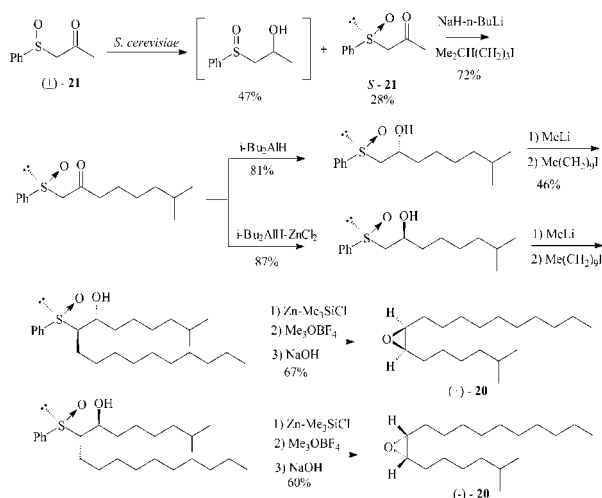
Fuganti²⁰ (Esquema 3) e, em seguida, levado ao composto **18**, a fim de preparar o intermediário **19**.



Esquema 3

EPÓXIDOS

Dispalure, (7*R*,8*S*)-(+)-7,8-epoxi-2-metil-octadecano (**20**), é o feromônio da mariposa cigana, *Lymantria dispar* (Lepidoptera: Lymantriidae). Na síntese deste feromônio, o material de partida é o β-cetosulfóxido **21** racêmico, que foi submetido à resolução cinética com fermento de pão fornecendo o sulfóxido *S*-**21**, que pode ser separado do produto de redução de *R*-**21** (Esquema 4)²¹. Encontra-se ainda na literatura uma outra metodologia para a preparação de **21** utilizando também fermento de pão¹⁷.

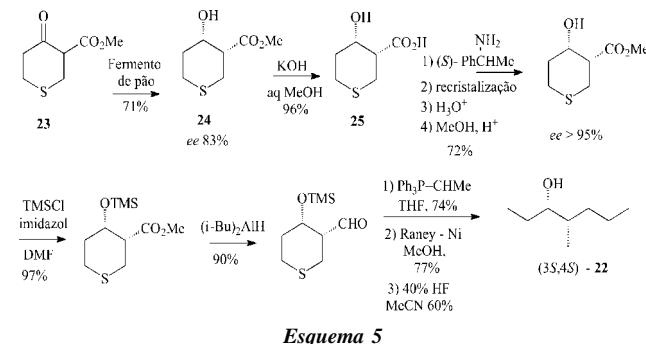


Esquema 4

ÁLCOOIS E SEUS ÉSTERES

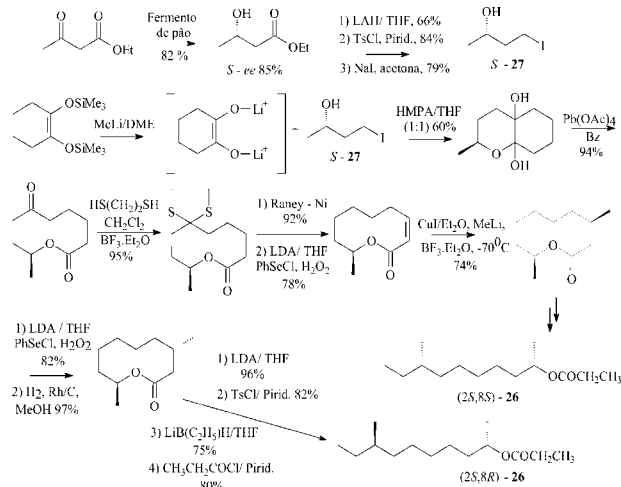
O (3*S*,4*S*)-4-metil-3-heptanol (**22**) é o componente do feromônio de agregação do besouro do tronco do elmo, *Scolytus multistriatus* (Coleoptera: Scolytidae). Hoffmann *et al.* utilizaram o β-cetoéster cíclico **23** para fornecer o hidroxiéster **24** com *ee* = 83%. A hidrólise deste, seguido de formação de um sal amônio quaternário e

recristalização, forneceu o ácido **25** com *ee* > 95% (Esquema 5)²². O isômero (3*R*,4*R*)-**22** pode ser obtido pela redução enantiosseletiva de 3-oxopentanoato de etila também utilizando fermento de pão¹⁷.



Esquema 5

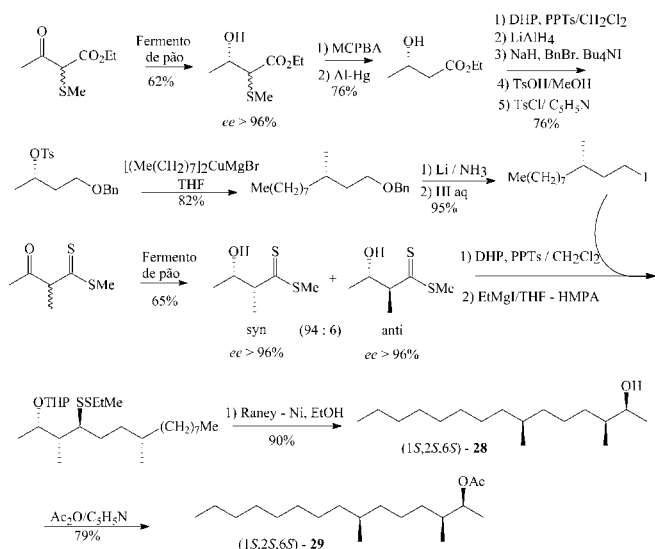
O feromônio sexual da fêmea da praga da raiz do milho, *Diabrotica virgifera virgifera* LeConte (Coleoptera: Chrysomelidae), foi isolado e identificado como sendo o propanoato de 8-metil-2-decanoila (**26**), porém a correta estereoquímica dos centros 2 e 8 é desconhecida. A síntese descrita por Ferreira *et al.* forneceu dois diastereoisômeros: (2*S*,8*S*)-**26** e (2*S*,8*R*)-**26**, utilizando o intermediário **27**, que contém o centro assimétrico gerado na redução com fermento de pão do acetoacetato de etila (Esquema 6)²³. Os diastereoisômeros (2*R*,8*R*)- e (2*S*,8*R*)-**26** foram preparados por Mori e Watanabe através de outra rota sintética que também utiliza o intermediário *S*-**27** obtido na redução microbiológica¹⁷.



Esquema 6

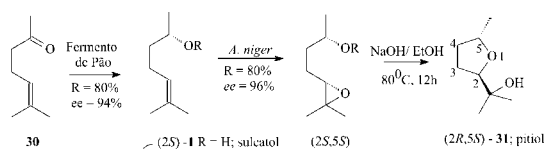
Os ésteres derivados do 3,7-dimetil-2-pentadecanol (**28**), diprionol, são atraentes sexuais de dois gêneros da mosca do pinheiro pertencentes aos gêneros *Diprion* e *Neodiprion* (Hymenoptera: Diprionidae). O reconhecimento entre as espécies é devido ao fato destas utilizarem os estereoisômeros desses ésteres em diferentes proporções. Por exemplo, a mosca branca do pinheiro, *Neodiprion pinetum*, emprega o acetato (2*S*,3*S*,7*S*)-**29** como componente majoritário, enquanto que a mosca que ataca o pinheiro escocês, *Neodiprion sertifer*, utiliza o (2*S*,3*S*,7*S*)-**28**. A rota sintética que fornece os compostos **28** e **29** se baseia no emprego do fermento de pão para a obtenção de dois intermediários através da síntese convergente²³ (Esquema 7).

O sulcatol, (S)-(+)-6-metil-hept-5-en-2-ol (**1**) foi obtido por Belan *et al.*³ pela redução microbiológica altamente estereosseletiva com *S. cerevisiae*³ de 6-metil-hept-5-en-2-ona (**30**). O isômero *R*, entretanto, foi obtido utilizando outro microrganismo.



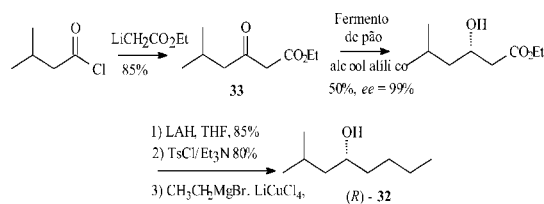
Esquema 7

A 6-metil-hept-5-en-2-ona (**30**) também foi utilizada como material de partida para a síntese em 4 etapas do (2*R*,5*S*)-pitiol (**31**)²⁵, um atraente específico do besouro macho, *Pityophthorus pityographus* (Coleoptera: Scolytidae) (Esquema 8). A síntese assimétrica em 7 etapas deste feromônio foi descrita também por Mori *et al.*, sendo que a etapa chave é a redução estereosseletiva do acetoacetato de etila empregando fermento de pão¹⁷.



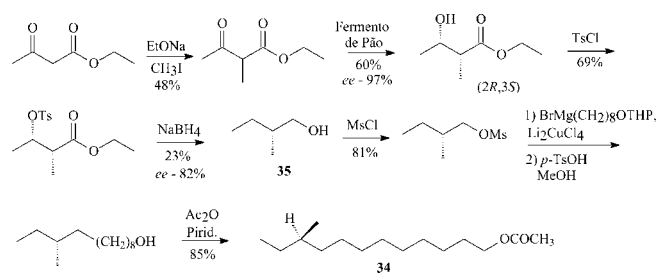
Esquema 8

Outro exemplo é o 2-metil-4-octanol (**32**), componente do feromônio de agregação produzido pelos machos de besouros da família Curculionidae: *Metamasius hemipterus* (broca pequena da cana), *Sphenophorus levis* (gorgulho da cana-de-açúcar) e *Rhabdoscellus obscurus*. Baraldi *et al.* relataram a síntese enantiosseletiva do (*R*)-**33** a partir da redução com fermento de pão do β-cetoéster **33** utilizando como inibidor enzimático o álcool alílico, a fim de obter o hidroxiéster na configuração *S* com alto excesso enantiomérico (Esquema 9)⁷.



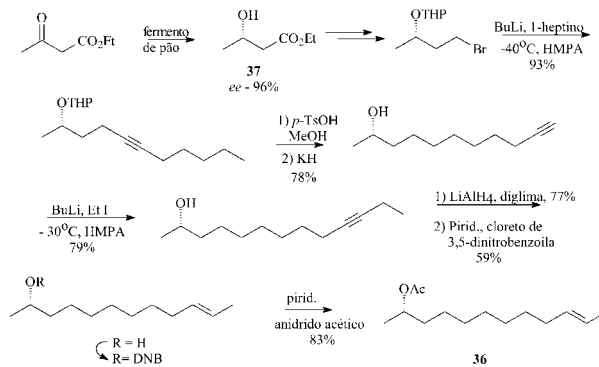
Esquema 9

O acetato de (*R*)-10-metildodecan-1-ila (**34**), componente feromonal de *Adoxophyes sp.* (Lepidoptera: Tortricidae), foi sintetizado através da redução microbiológica empregando fermento de pão de um β-cetoéster para a obtenção do intermediário-chave (*R*)-2-metilbutan-1-ol (**35**) (Esquema 10)¹⁰.

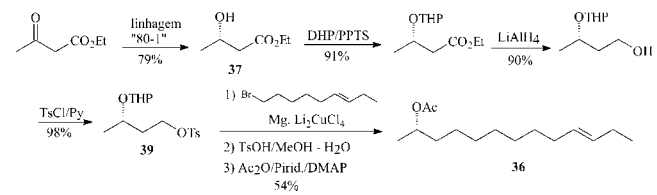


Esquema 10

O composto (*S,E*)-1-metil-9-dodecenila (**36**) foi isolado e identificado como sendo o feromônio sexual da fêmea da mosca *Mayetiola destructor* Say (Diptera: Cecidomyiidae), que é uma das mais destrutivas pragas no trigo²⁶. Duas sínteses para o composto **36** são descritas e notavelmente os autores utilizam o mesmo intermediário sintético (*S*)-3-hidroxiacetato de etila (**37**), que é obtido pela redução com fermento de pão do acetoacetato de etila. Kharisov (Esquema 11)²⁷ utiliza uma linhagem de fermento “80-1”, enquanto que Takeuchi (Esquema 12) utiliza o fermento comercial²⁸.

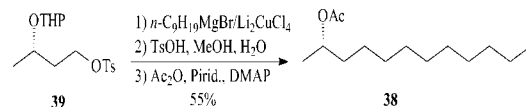


Esquema 11



Esquema 12

Kharisov utilizou o mesmo intermediário sintético **39** na síntese de outro composto versátil o (*2S*)-tridecilacetato (**38**), que foi identificado como sendo o feromônio da mosca da fruta *Drosophila mulleri* (Diptera: Drosophilidae), que causa grandes danos em plantações de trigo (Esquema 13)²⁷.

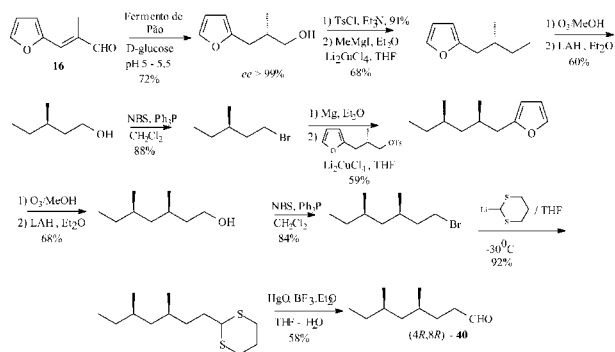


Esquema 13

ALDEÍDOS

O tribolure, (4*R*,8*R*)-4,8-dimetildecanal (**40**), foi identificado como feromônio de agregação do gorgulho-vermelho, *Tribolium*

castaneum (Coleoptera: Tenebrionidae), embora não seja ativo isoladamente¹⁵. Na síntese de **40**, o aldeído **16** foi submetido à redução microbiológica utilizando fermento de pão, fornecendo o álcool correspondente com *ee* > 99% (Esquema 14).

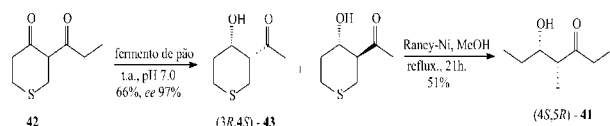


Esquema 14

CETONAS

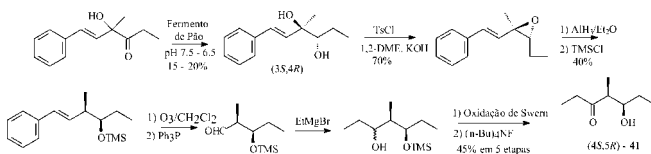
Burkholder e colaboradores²⁹ isolaram o feromônio de agregação da bicheira-da-raiz-do-arroz, *Sitophilus orizae* (Coleoptera: Curculionidae), e do gorgulho do milho, *S. zeamais*, responsáveis pela infestação de estoques de cereais. Este feromônio foi identificado como sendo o 4-metil-5-hidroxi-heptan-3-ona (**41**) e nomeado de sitofilure. A síntese dos quatro possíveis estereoisômeros foi realizada e os compostos foram submetidos a bioensaios, que revelaram que o enantiômero (4*S*,5*R*)-(**41**) é a forma ativa do feromônio.

Algumas sínteses foram relatadas para esse composto, sendo que a mais curta apresentada na literatura é a descrita por Fujisawa, que emprega o fermento de pão para reduzir regio- e enantiosseletivamente 3-acetil-tetra-hidrotiopiran-4-onas (**42**) para formar predominantemente (3*R*,4*S*)-3-acil-4-hidroxi-tetra-hidrotiopiranos (**43**) com alta pureza enantiomérica (Esquema 15)³⁰.



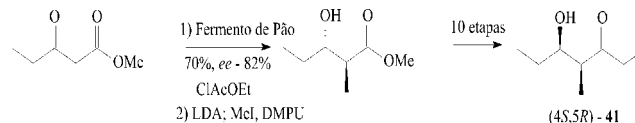
Esquema 15

Fuganti fez a redução da hidroxiketona que forneceu o diol (3*S*,4*R*) levando ao composto **41** (Esquema 16)³¹. Pilli parte do β-cetoéster que, após redução com fermento de pão na presença de cloroacetato de etila e alquilação, levou ao hidroxiéster com configuração (2*S*,3*S*)- e após 10 etapas leva ao composto **41** desejado (Esquema 17)³².



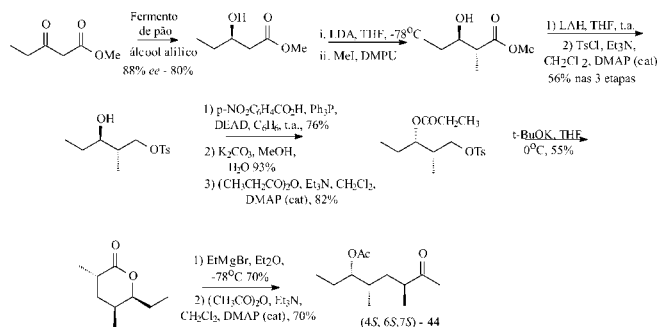
Esquema 16

A (-)-serricornina, (4*S*,6*S*,7*S*)-7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonona (**44**), é o feromônio sexual das fêmeas do besourinho do fumo, *Lasioderma serricorne* (Coleoptera: Anobiidae). Somente o isômero



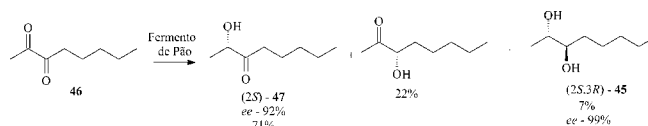
Esquema 17

(4*S*,6*S*,7*S*)-**44** mostrou atividade feromonal, enquanto que o isômero (4*S*,6*S*,7*R*)-**44** inibe sua ação. Algumas metodologias aplicando biocatálise são descritas para este composto¹⁷. Um exemplo é a metodologia empregada por Pilli *et al.* que faz o controle estereoquímico da redução microbiológica utilizando álcool alílico como inibidor enzimático (Esquema 18)³³.



Esquema 18

O feromônio sexual do besouro da uva, *Xylotrechus pyrrhoderus* (Coleoptera: Cerambycidae), importante praga das vinhas japonesas, foi identificado como uma mistura de (+)-(2*S*)-2-hidroxi-octano-3-ona (**47**) e (-)-(2*S*,3*R*)-octano-2,3-diol (**45**), na razão de 20:80 ou 5:95. A síntese destes compostos foi realizada em uma etapa a partir da α-dicetona (**46**) (Esquema 19)³⁴.



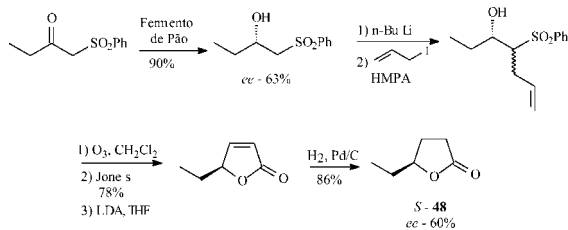
Esquema 19

LACTONAS

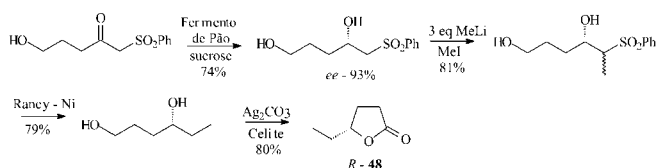
A 4-hexanolida (**48**) foi isolada como componente feromonal do besouro dermestídeo *Trogoderma glabrum* (Coleoptera: Dermestidae) e do besouro *T. granarium*. Para *T. glabrum* nenhum dos enantiômeros (*R*) ou (*S*) foram sinérgicos, enquanto que *T. granarium* responde apenas ao (*R*)-**48**, mas não ao (*S*)-**48** ou à mistura racêmica.

Algumas metodologias utilizando fermento de pão têm sido empregadas para a síntese desse composto^{17,35}. A síntese do isômero *S* foi realizada por Kozikowski *et al.*, que reduziram uma fenilsulfona com fermento de pão (Esquema 20)³⁶. Fujisawa *et al.* fizeram a redução de uma β-cetossulfona com fermento de pão para fornecer o isômero *R* (Esquema 21)³⁷.

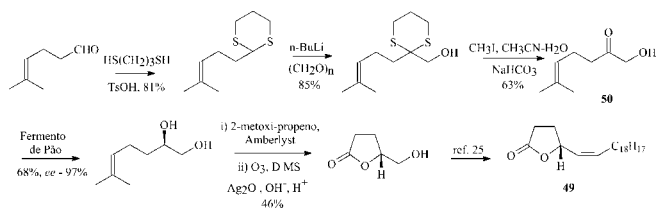
A (*R*)-(-)-(*Z*)-5-tetradecenolida (**49**), feromônio sexual produzido pela fêmea de um importante besouro japonês, *Popilia japonica* (Coleoptera: Scarabaeidae), mostrou-se ativa apenas opticamente pura. A síntese formal estereosseletiva deste composto foi realizada a partir do 5-metil-hex-4-enal que, após algumas reações, forneceu o intermediário 1-hidroxi-6-metil-hept-5-en-2-ona (**50**), que é então reduzido com fermento de pão (Esquema 22)³⁸.



Esquema 20

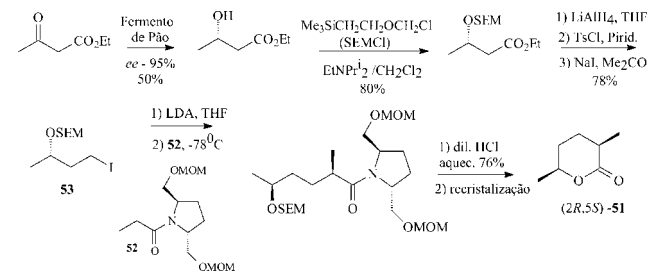


Esquema 21



Esquema 22

A *cis*-2-metil-5-hexanolida (**51**) foi isolada como componente majoritário da mistura feromonal da abelha carpinteira, *Xylocopa hirsutissima* (Hymenoptera: Anthophoridae). A síntese de (2*R*,5*R*)-**51** foi feita através da combinação do uso de fermento de pão e alquilação do enolato derivado da amida **52** com o iodeto **53** (Esquema 23)³⁹.

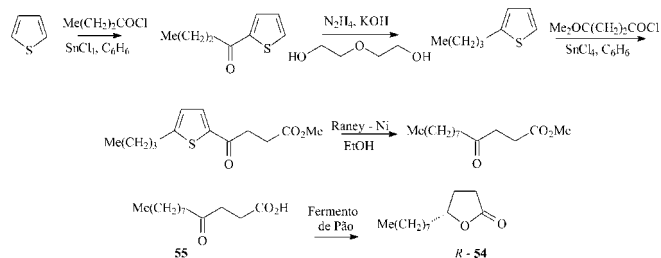


Esquema 23

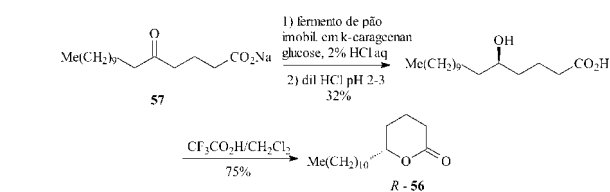
A 4-dodecanolida (**54**) é uma secreção defensiva do besouro *Bredius mandibularis*¹⁷. Três sínteses quirais desse composto foram realizadas pela redução com fermento de pão. Por exemplo, Rao *et al.* utilizaram tiofeno como um extensor de cadeia (Esquema 24). Pela redução de **55** com fermento de padaria foi obtida a lactona **54** na configuração *R*.

A (*R*)-5-hexanolida (**56**) foi isolada da cabeça da abelha rainha oriental, *Vespa orientalis* (Vespidae: Vespinae), como um feromônio para estimular as operárias na construção das células da colméia, sendo que apenas a lactona com configuração *R* foi bioativa. A lactona *S* foi sintetizada por dois diferentes métodos, utilizando fermento de padaria⁴⁰. A lactona *R* também foi obtida da redução enantiosseletiva do 5-oxo-hexadecanoato de potássio (**57**) com fermento de pão com

alta enantiosseletividade (Esquema 25)⁴¹. Similarmente, Bhalerao *et al.* utilizaram tiofeno como extensor de cadeia¹⁷.

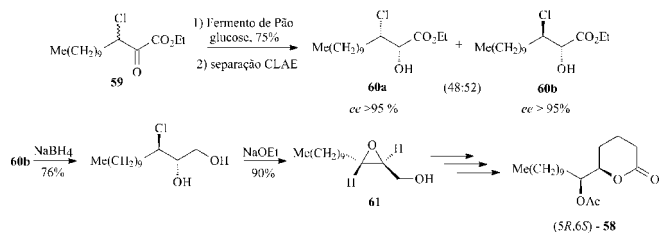


Esquema 24



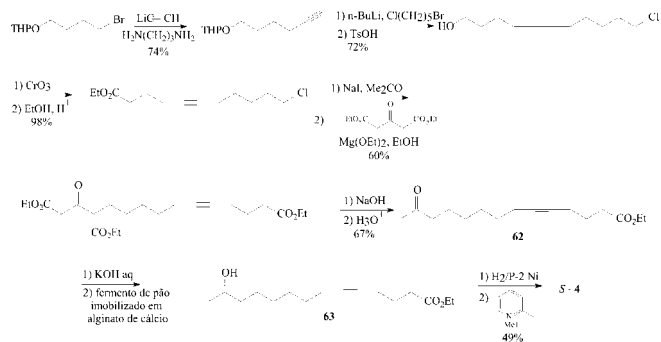
Esquema 25

A síntese formal da (5*R*,6*S*)-6-acetoxi-5-hexadecanolida (**58**), componente majoritário do atraente feromonal de oviposição do pernilongo, *Culex pipiens fatigans* (Diptera: Culicidae), foi feita pela redução do (±)-clorocetoéster **59** com fermento de pão fornecendo a mistura dos compostos **60a** e **60b**, que foi separada por cromatografia líquida de alta eficiência (Esquema 26). O hidróxiéster **60b** foi convertido ao epóxido **61**, intermediário para a síntese de **58**^{17,42}.



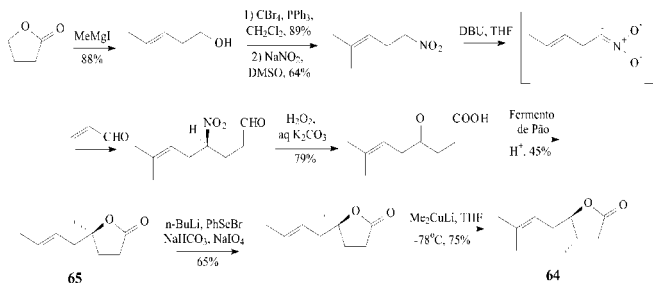
Esquema 26

A (5*Z*,13*S*)-5-tetradecen-13-olida (**4**) é sinergista do feromônio de agregação dos besouros do grão, *Cryptolestes* sp. Para a espécie *C. pusillus* apenas o isômero *S* foi descrito como ativo, enquanto que outra espécie, *C. turcicus*, produz uma mistura de 33:67 dos isômeros *R* e *S*. A síntese realizada por Naoshima *et al.* utiliza o cetoácido **62** para fornecer o hidróxiácido **63** com fermento de pão imobilizado (Esquema 27)^{12,17}.



Esquema 27

(3*S*,4*R*)-3,7-dimetil-6-octen-4-olida (**64**), conhecida como eldanolida, é o feromônio do macho da broca africana da cana-de-açúcar, *Eldana saccharina*. A síntese de **64** descrita faz a utilização do fermento de pão para a redução de γ -cetoácidos e formação do intermediário *R*-alcanolida (**65**) (Esquema 28)⁴³.

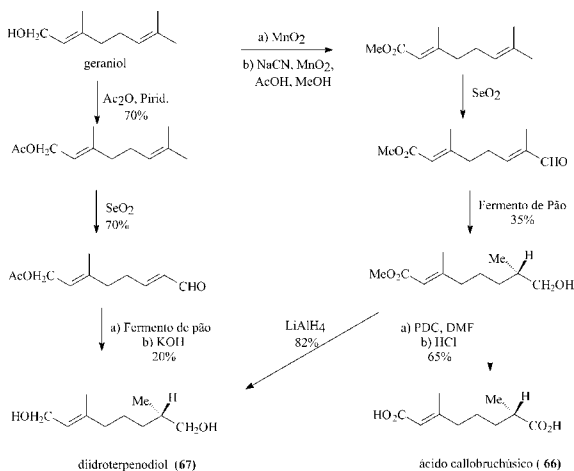


Esquema 28

ISOPRENÓIDES

O ácido callobruchúsico, ácido-[(*E*)-3,7-dimetil-2-octeno-1,8-dióico]-(**66**), foi identificado como um dos compostos feromonais responsáveis pela copulação do besouro *Callosobruchus chinensis* (Coleoptera: Bruchidae), que induz o macho a expulsar seu órgão genital e tentar a copulação. O composto **66** foi preparado pela redução assimétrica de um aldeído com fermento de pão. A configuração absoluta do produto natural é ainda desconhecida, embora ambos os enantiômeros sejam ativos biologicamente, sendo que o isômero (*S*)-foi mais ativo que o seu antípodo (*R*)- e significativamente próximo do feromônio natural⁴⁴.

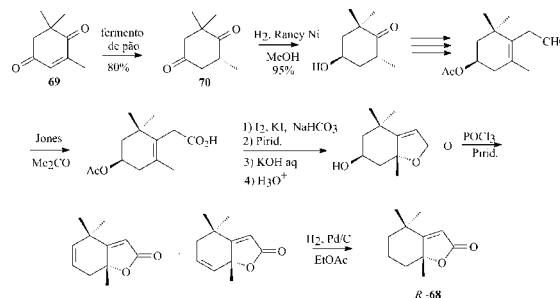
O diidroterpenediol, (*E*)-3,7-dimetil-2-octeno-1,8-diol (**67**), foi isolado por Meinwald *et al.* como o componente majoritário da secreção dos tufos de pêlos do último segmento abdominal do macho da mariposa monarca africana, *Danaus chrysippus* (Lepidoptera: Nymphalidae), e a configuração absoluta do composto é ainda desconhecida. Os autores relataram a síntese enantiosseletiva do composto (*S*)-**67** baseados na redução microbiológica com fermento de pão dos compostos carbonílicos ativados pela dupla ligação. A preparação do diidroterpenediol (**67**) e ácido callobruchúsico (**66**) foi realizada partindo-se do mesmo intermediário, o geraniol (Esquema 29).



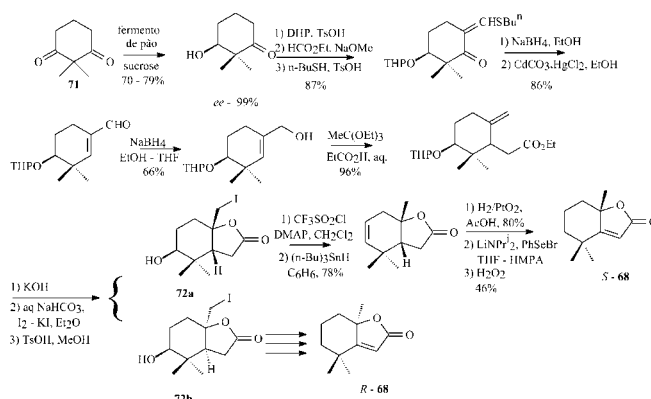
Esquema 29

A (*R*)-diidroactinidiolida, 2-oxo-4,4,7 α -trimetil-2,4,5,6,7,7 α -hexa-hidrobenzofurano (**68**), é componente do feromônio de reco-

nhecimento da rainha da formiga lava-pés, *Solenopsis invicta* (Hymenoptera: Formicidae), juntamente com outras lactonas. Duas sínteses empregando fermento de pão são encontradas para este composto. A metodologia descrita no Esquema 30 emprega a redução assimétrica de **69** para fornecer **70** que leva ao composto **68** na configuração *R*¹⁷. O Esquema 31 mostra a redução microbiológica da 3-oxo-2,2-dimetilciclo-hexanona **71**, que é precursor para a formação dos diastereoisômeros **72a** e **72b**, que foram separados e utilizados em etapas posteriores para fornecer o feromônio na configuração *S* e *R*⁴⁵.



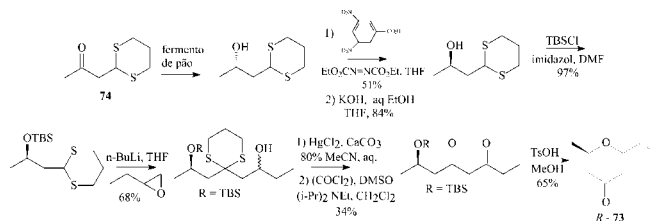
Esquema 30



Esquema 31

HETEROCICLOS CONTENDO OXIGÊNIO

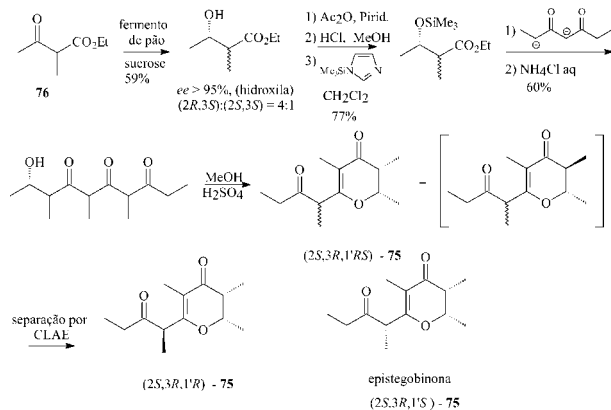
A 6-etil-2-metil-2,3-diidro-4H-piran-4-ona (**73**) é um dos componentes da mistura feromonal dos machos da mariposa *Hepialus hecta* (Lepidoptera: Hepialidae), sendo que a configuração do feromônio natural foi determinada como (*R*)-**73**, cuja síntese foi realizada através da redução de **74** com fermento de pão (Esquema 32)^{46,17}.



Esquema 32

A (2*S*,3*R*,1'*R*)-estegobinona, [2,3,5-trimetil-6-(1'-metil-2-oxobutil)-4H-piran-4-ona]-(**75**), é um dos dois componentes do

feromônio sexual da fêmea do besouro *Stegobium paniceum* (Coleoptera: Anobiidae). A primeira síntese do composto natural (2*S*,3*R*,1'*R*)-**75** foi realizada por Hoffmann *et al.*, de modo que a configuração *S* na posição 2 foi obtida pela redução com fermento de pão do β-cetoéster **76**. A mistura de **75** pode ser separada por cromatografia líquida de alta eficiência para fornecer a (2*S*,3*R*,1'*R*)-estegobinona (**75**) e a (2*S*,3*R*,1'*S*)-epiestegobinona (**75**) (Esquema 33)⁴⁷.

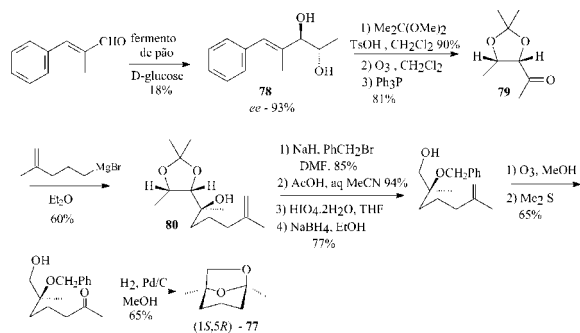


Esquema 33

ACETAIS

A (1*S*,5*R*)-frontalina (1,5-dimetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano) (**77**) é o feromônio produzido pela fêmea do besouro do pinheiro, *Dendroctonus frontalis* (Coleoptera: Scolytidae), e por machos de *D. brevicornis*. O besouro de outra espécie, *D. pseudotsugae*, também utiliza **77** como componente feromonal^{17,48}.

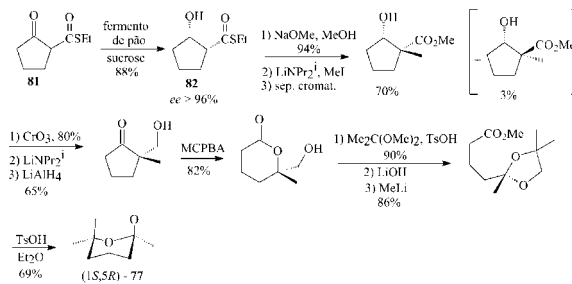
Três metodologias empregando fermento de pão foram descritas para a síntese de **77**⁴⁸⁻⁵¹. Fuganti *et al.* reduziram o α-metilcinnamaldeído para fornecer **78**, que foi então convertido em **79**. Adição seletiva do reagente de Grignard forneceu **80** e este, após modificações, levou à formação de **77** (Esquema 34)⁴⁹.



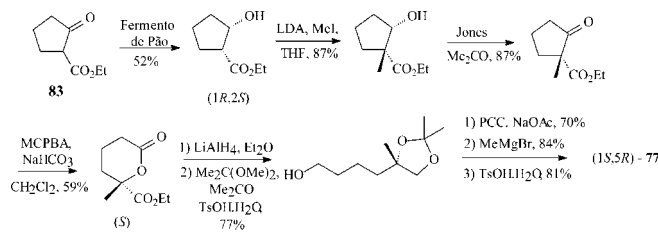
Esquema 34

Sato *et al.* reduziram o β-cetotioéster **81** para dar o hidroxítioéster **82**, o qual foi convertido em **77** (Esquema 35)⁵⁰. Nishimura e Mori descrevem uma rota sintética mais curta, sendo que em 10 etapas, a partir do β-cetotioéster **83**, a frontalina **77** pode ser obtida (Esquema 36)⁵¹.

O exo-brevicomim (**84**) é o feromônio de agregação dos besouros *Dendroctonus brevicornis* e *Dryocetes confusus* (Coleoptera: Scolytidae), enquanto o endo-brevicomim (**85**) é o feromônio dos escolítídeos *Dendroctonus frontalis* e *Dryocetes autographus*. A resposta de agregação de *D. frontalis* para captura, quando atraídos com frontalina (**77**), pode ser aumentada pela presença de (+)-**85**, enquanto (-)-**85** reduziu significativamente esta resposta¹⁷.



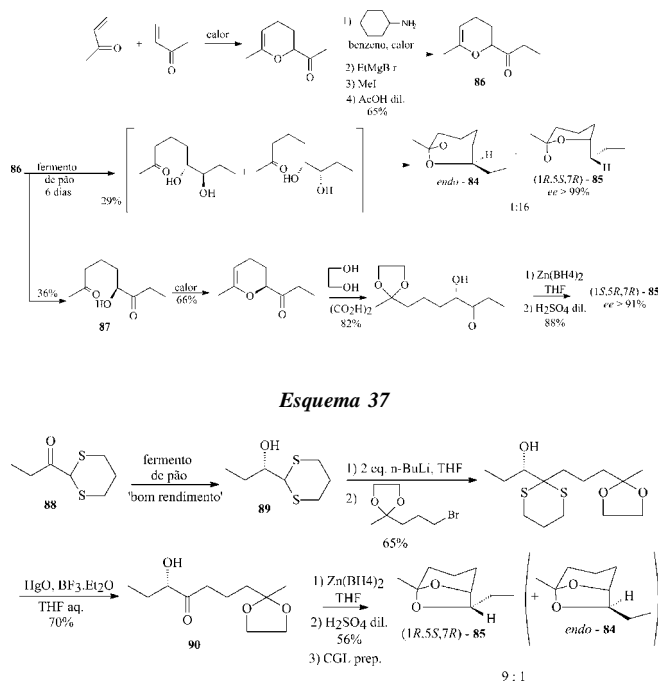
Esquema 35



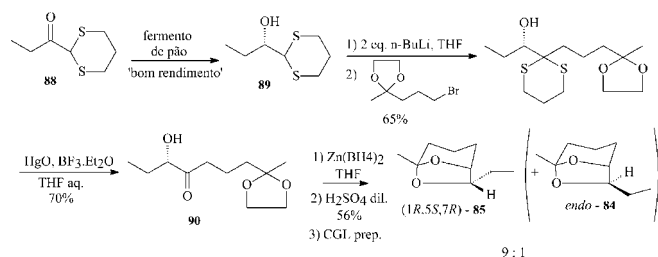
Esquema 36

Uma das sínteses desses enantiômeros foi realizada por Ramaswamy *et al.*, baseada na resolução cinética com fermento de pão de **86** para fornecer **87** que, após as transformações necessárias, forneceu (±)-**84** e (+)-**85** (Esquema 37)⁵².

Outra metodologia foi empregada por Noda *et al.*, que reduziram **88** com fermento de pão para dar **89**, o qual foi convertido em **85**, via redução diastereosseletiva da hidroxiketona **90** (Esquema 38)⁵³.



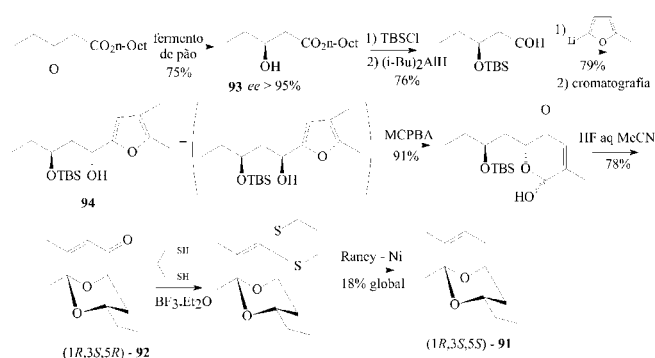
Esquema 37



Esquema 38

O (1*R*,3*S*,5*S*)-1,8-dimetil-3-etil-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-eno (**91**) e a (1*R*,3*S*,5*R*)-1,8-dimetil-3-etil-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-ene-6-ona (**92**) são componentes do feromônio produzido pelo macho da mariposa *Hepialus hecta* (Lepidoptera: Hepialidae). Na sín-

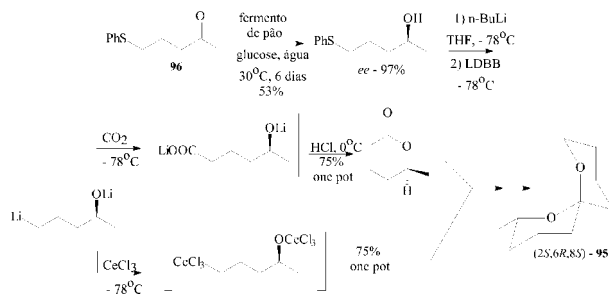
tese deste feromônio, o fermento de pão foi empregado para a obtenção do composto **93** levando ao precursor furano **94** (Esquema 39)⁵⁴.



Esquema 39

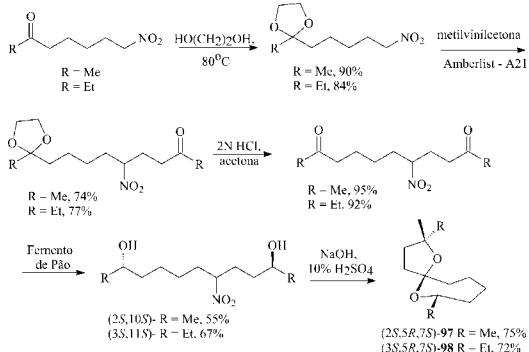
ESPIROACETAIS

O (2*S*,6*R*,8*S*)-2,8-dimetil-1,7-dioxaspiro[5.5]undecano (**95**) é o componente majoritário da secreção cefálica de *Andrena wilkella* (Hymenoptera: Andrenidae), dentre os seis possíveis enantiômeros, além disso, este isômero foi bioativo no patrulhamento atrativo das abelhas macho no campo¹⁷. Mori sintetizou (2*S*,6*R*,8*S*)- e (2*R*,6*S*,8*S*)-**95** utilizando redução microbiológica, obtendo altos valores de excesso enantiomérico^{17,55}. O (2*S*,6*R*,8*S*)-**95** também foi preparado por Cohen *et al.* pela redução microbiológica da cetona **96** (Esquema 40)⁵⁶.



Esquema 40

O (2*S*,5*R*,7*S*)-2,7-dimetil-1,6-dioxaspiro[4.6]undecano (**97**) e (2*S*,5*R*,7*S*)-2,7-dietil-1,6-dioxaspiro[4.6]undecano (**98**) são os componentes feromonais de *Andrena haemorrhoea* e *A. wilkella*. A biorredução da cetona usando fermento de pão forneceu o diol que é o precursor para ambos compostos (Esquema 41)⁵⁷.



Esquema 41

CONCLUSÕES

Procurou-se nesta revisão colaborar com os estudos relacionados com síntese de feromônios e biocatálise. Como pode ser visto, o emprego de fermento de pão, tanto em reações de redução quanto em resoluções cinéticas, tem se mostrado uma alternativa bastante simples e eficiente na síntese de feromônios.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP, CAPES, CNPq e IFS (Suécia) pela ajuda financeira e bolsas de estudo e à L. G. B. Pereira pela ajuda com a nomenclatura dos insetos.

REFERÊNCIAS

- Ferreira, J. T. B.; Corrêa, A. G.; Vieira, P. C.; *Produtos Naturais no Controle de Insetos*, EdUFSCar: São Carlos, 2001.
- Koutek, B.; Streinz, L.; Romanuk, M.; *Collect. Chem. Commun.* **1998**, 63, 899.
- Belan, A.; Bolte, J.; Fauve, A.; Gourcy, J. G.; Veschambre, H.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 256.
- Mori, K.; *Tetrahedron* **1981**, 37, 1341.
- Pinheiro, S.; Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **1998**, 21, 312.
- Schoffers, E.; Golebiowski, A.; Johnson, C. R.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 3769. Kawai, Y.; Tsujimoto, M.; Kondo, S.-I.; Takano, K.; Nakamura, K.; Ohno, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 524. Davis, B. G.; Boyer, V.; *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 618.
- Baraldi, P. T.; Corrêa, A. G.; Zarbin, P. H. G.; Vieira, P. C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 621.
- Högberg, H.-E.; Berlung, P.; Edlund, H.; Fägerhag, J.; Hedenström, E.; Lundh, M.; Nordin, O.; Servi, S.; Vörde, C.; *Catal. Today* **1994**, 22, 591.
- Besse, P.; Ciblat, S.; Canet, J.-L.; Troin, Y.; Veschambre, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2213.
- Geresh, S.; Valiyaveetil, T.J.; Lavie, Y.; Shani, A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 89. Mori, K.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, 101, 393; Mori, K.; Ebata, T.; *Tetrahedron* **1986**, 42, 4413; Mori, K.; Kisida, H.; *Tetrahedron* **1986**, 42, 5281.
- Mori, K.; Takinaka, H.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 4473.
- Naoshima, Y.; Nakamura, A.; Nishiyama, T.; Haramaki, T.; Mende, M.; Munakata, Y.; *Chem. Lett.* **1989**, 1023. Naoshima, Y.; Nakamura, A.; Munakata, Y.; Kamezawa, M.; Tachibana, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1263.
- Wong, C. H.; Whitesides, G. M.; *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Tetrahedron Organic Chemistry, Series 12, Pergamon: Oxford, 1995.
- Faber, K.; *Biotransformations in Organic Chemistry*, 2ª ed., Springer-Verlag: Berlin, 1995.
- Fuganti, C.; Grasselli, P.; Servi, S.; Högberg, H. E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3061.
- Mori, K.; Mori, H.; Sugai, T.O.; *Tetrahedron* **1985**, 41, 919.
- Mori, K. Em *The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J., ed.; vol. 9, Wiley: New York, 1991.
- Poppe, L.; Novak, L.; Devenyi, J.; Szantay, C. S.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2643. Li, J.; Gries, G.; Gries, R.; Bikic, J.; Slessor, K. N.; *J. Chem. Ecol.* **1993**, 19, 2547.
- King, G. G. S.; Gries, R.; Gries, G.; Slessor, K. N.; *J. Chem. Ecol.* **1995**, 21, 2027; Hoffmann R. W.; Ladner, W.; Helbig, W.; *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1170.
- Fuganti, C.; Grasselli, P.; Servi, S.; Högberg, H. E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3061.
- Sato, T.; Itoh, T.; Fujisawa, T.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5677.
- Hoffmann R. W.; Ladner, W.; Helbig, W.; *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1170.
- Ferreira, J. T. B.; Simonelli, F.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 6311.
- Itoh, T.; Yonekawa, Y.; Sato, T.; Fujisawa, T.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5405.
- Archelas, A.; Furstoss, R.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5241.
- Li, Y.; Chen, Z. X.; Shi, C. Y.; *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, 20, 388; Sakai, T.; Hamamoto, H.; Mori, K.; *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 1621.
- Kharisov, R. Y.; Petukhova, N. I.; Davletova, A. R.; Ishmuratov, N. M.; Zorin, V. V.; Ishmuratov, G. Y.; Tolstikov, G.A.; *Chem. Nat. Comp.* **2000**, 36, 210.
- Takeuchi, Y.; Mori, K.; *Biosci., Biotechol., Biochem.* **1993**, 57, 1967.

29. Schumuff, N. R.; Phillips, J. K.; Burkholder, W. E.; Chen, C. W.; Roller, P. P.; Ma, M.; *Tetrahedron* **1984**, *25*, 1533; Phillips, J. K.; Walgenbach, C. A.; Klein, J. A.; Burkholder, W. E.; Schumuff, N. R.; Fales, H. M.; *J. Chem. Ecol.* **1985**, *11*, 1263.
30. Fujisawa, T.; Mobebe, B. I.; Shimizu, M.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5567.
31. Fuganti, C.; Grasselli, P.; Servi, S.; Spreafico, F.; Zirotti, C.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4087.
32. Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 363.
33. Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 571.
34. Bel-Rheid, R.; Fauve, A.; Veschambre, H.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3221.
35. Mori, K.; Mori, H.; Sugai, T.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 919; Ghosh, S. K.; Chattopadhyay, S.; Mamdapur, V. R.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 919.
36. Kozikowski, A.P.; Murgage, B. B.; Li, C. S.; Felder, L.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4817.
37. Sato, T.; Okumura, Y.; Itai, J.; Fujisawa, T.; *Chem. Lett.* **1988**, 1537.
38. Ramaswamy, S.; Oehlschlager, A.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1145; Pirkle, W. H.; Adams, P. E.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2169.
39. Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 651.
40. Servi, S.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2023; Fujisawa, T.; Itoh, T.; Nakai, M.; Sato, T.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2023.
41. Utaka, M.; Watabu, H.; Takeda, A.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4363; Utaka, M.; Watabu, H.; Takeda, A.; *Chem. Lett.* **1985**, 1475.
42. Tusobi, T.; Furutani, H.; Utaka, M.; Takeda, A.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2709; Guo-Qiang, L.; Hai-Jian, X.; Bi-Chi, W.; Guong-Zhong, G.; Wei-Shan, Z.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1233.
43. Sarmah, B. K.; Barua, N. C.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2253.
44. Gramatica, P.; Gardina, G.; Speranza, G.; Manitto, P.; *Chem. Lett.* **1985**, 1395.
45. Mori, K.; Nakazono, Y.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 283.
46. Ghiringhelli, D.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 287.
47. Hoffmann, R. W.; Ladner, W.; Steinbach, K.; Massa, W.; Schmidt, R.; Snatze, G.; *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2786.
48. Payne, T.L.; Richerson, J. V.; Dickens, J. C.; West, J. R.; Mori, K.; Berisford, C. W.; Hedden, R. L.; Vité, J. P.; Blum, M. S.; *J. Chem. Ecol.* **1982**, *11*, 1359.
49. Fuganti, C.; Grasselli, P.; Servi, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 241.
50. Sato, T.; Maeno, H.; Fujisawa, T.; *Chem. Lett.* **1988**, 1739.
51. Nishimura, Y.; Mori, K.; *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 233.
52. Ramaswamy, S.; Oehlschalger, A.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 255.
53. Noda, Y.; Kikuchi, M.; *Chem. Lett.* **1989**, 1755.
54. De Shong, P.; Lin, M.-T.; Perez, J. J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2091.
55. Mori, K.; Tanida, K.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3221.
56. Cohen, T.; Tong, S.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9487.
57. Bez, G.; Bezbarua, M. S.; Saikia, A. K.; Barua, N. C.; *Synthesis* **2000**, 537.