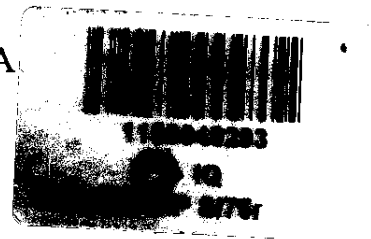


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**REDUÇÕES DE α -METILENO CETONAS MEDIADAS POR
SACCHAROMYCES CEREVISIAE.**

Tese de Doutorado

Ezequias Pessoa de Siqueira Filho

Orientador: Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran

Campinas, SP, 2002.

Agradecimentos

- Ao professor Paulo José Samenho Moran, por ter me concedido a oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa e ter mostrado um grande interesse no meu desenvolvimento como pesquisador, juntamente com o Professor José Augusto R. Rodrigues.
- À minha esposa e amiga Ana Maria Pereira, pela compreensão e apoio nas horas mais difíceis.
- Aos meus amigos do laboratório, novos e antigos, todos estes foram muito importantes nas discussões que me fortaleceram e me ensinaram bastante: Amauri, Ivan, Paulinho, Olyr, José Luiz (rossé), Carlos Firmino, Lucídio, Humberto, Cíntia, Emerson, entre tantos outros.
- Ao Cléber Maia, que trabalhou comigo no desenvolvimento de sua iniciação científica.
- Aos técnicos do Instituto de Química, na realização das análises espectrais e a todo o grupo de apoio, sem o qual seria muito mais difícil a elaboração deste trabalho.
- Aos órgãos financiadores deste trabalho: CNPq, FAPESP, FAEP.
- Ao povo brasileiro, que através dos sacrificados impostos pagos ao Governo Federal, me possibilitou a realização deste trabalho.

RESUMO

Neste trabalho foi elaborado a síntese de alfa-metileno cetonas do tipo $R^1.C(O).C(=CH_2).R^2$, através da inserção do grupo metileno ($=CH_2$) em várias cetonas alifáticas e aromáticas, por meio da reação de Mannich. As alfa-metileno cetonas produzidas, foram então reduzidas por *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de pão) de forma a se observar o efeito produzido pelos grupos R^1 e R^2 , no progresso da biotransformação.

Constatou-se que a ligação $C=C$ foi mais rapidamente reduzida pelo microrganismo, produzindo-se então a respectiva alfa-metil cetona. Foi observado que no caso de R^1 igual a metila, foi detectado a presença de álcoois procedentes da redução do grupo $C=O$, enquanto que não se observou a formação de álcoois nos casos de R^1 diferente do grupo metila. Observou-se que nos casos onde o grupo R^1 foi metila, foram obtidas alfa-metil cetonas de configuração *R*-(-) e com altos excessos enantioméricos (e.e. >98%). Quando o grupo R^1 foi diferente de metila, produtos com baixos e.e. foram produzidos. Com estas observações, estabeleceu-se que a inserção do hidreto, doado pelo complexo enzima-NADH (ou NADPH), ocorreu exclusivamente pela face *si* da alfa-metileno cetona, quando R^1 foi metila.

ABSTRACT

This research was dedicated to the synthesis of alfa-methylene ketones aiming to obtain molecules like $R^1.C(O).C(=CH_2).R^2$, by means of methylene group ($=CH_2$) insertion in several aliphatic and aromatic ketones, via Mannich reaction. The alfa-methylene ketones obtained were reduced by *Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) to observe the effect of the R^1 and R^2 groups in the biotransformation progress.

It was observed that the bond $C=C$ was firstly reduced by microorganism producing the respective alfa-methyl ketone. It was observed that in the cases when R^1 as methyl group, the respective alcohol was detected, the same was not observed to R^1 group different of methyl. It was observed that in the case where R^1 was methyl, alfa-methyl ketones of *R*-(-) configuration were obtained at high enantiomeric excess (e.e. >98%). In the cases of R^1 different of methyl group, products in poor e.e. were obtained. So that, the insertion of hydride, produced by enzyme-NADH (or NADPH) complex, occurred exclusively in *si* face of alfa-methylene ketone, when R^1 was methyl and there wasn't good facial selectivity, in insertion of hydride, in the cases where R^1 was different of methyl group.

CURRICULUM VITAE

Nome: Ezequias Pessoa de Siqueira Filho

Naturalidade: Recife-PE

Data de Nascimento: 28/05/1968

CPF: 521043204-10

Cédula de Identidade: 2.783.949- SSP-PE

Formação:

- Engenheiro Químico - Universidade Federal de Minas Gerais – 1994
- Mestrado em Engenharia de Alimentos – FEA – UNICAMP - 1997
- Doutorado em Química Orgânica – IQ – UNICAMP - 2001

Iniciação Científica e Estágios:

- Cristalografia – Universidade Federal de Minas Gerais – 1992-1994 CNPq.
- Estágio na Área de Poluição Ambiental – CETEC – MG – 1994

Apresentação de Trabalhos em Congressos:

- VIII Congresso Europeu de Biotecnologia – Budapeste – Hungria 1997 – Modeling the Temperature Effects on Alcoholic Fermentations - Kinetics
- 49ª Reunião Anual da SBPC – Belo Horizonte 1997 – Determinação de Modelo Cinético em Função da Temperatura para Fermentação Alcóolica Contínua com Alta Densidade Celular.
- 51ª Reunião Anual da SBPC – Porto Alegre 1999 – Efeito da Adição de Álcool Alílico e Sacarose na Estereoseletividade da redução do 2-Cloro-1-Fenil-2-Propen-1-ona por *Saccharomyces cerevisiae*.
- 22nd IUPAC – International Symposium on the Chemistry of Natural Products – São Carlos - SP 2000 – Baker's Yeast Reduction of α -Methylene Ketones.
- 24ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ – Poços de Caldas 2001 -Preparação de α -metileno cetonas por Transferência Direta de Grupo Metileno.
- 10th European Congress on Biotechnology – ECB 10 - Madri Espanha, 2001 – Biotransformation of Alfa-methylene Ketones by *Saccharomyces cerevisiae*.

Publicações:

- Effect of Additives on the Bioreduction of 2-Chloro-1-Phenyl-2-Propen-1-one by Baker's Yeast. *Journal of Molecular Catalysis B*, **2001**, 15, 23-28
- Baker's Yeast Reduction of α -methyleneketones. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 12, 847-852.

Outras Atividades:

- Orientação no Programa de Iniciação Científica do aluno Cléber Luis Maia da Silva , Bolsista SAE 1999/2000 – Projeto –Síntese de α -metileno cetonas 1999-2000.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	xv
ÍNDICE DE TABELAS	xvii
1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 – SÍNTESE ASSIMÉTRICA	2
1.1.1 – Auxiliares Quirais	2
1.1.2 – Biocatalisadores	18
1.1.2.1 – Enzimas Usadas em Síntese Assimétrica	19
1.1.2.2 – Reações Catalisadas por Microrganismos	23
1.1.2.3 – Reações Catalisadas por <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	27
2 - OBJETIVOS E ESTRATÉGIA	41
3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
3.1 – SÍNTESE DAS CETONAS PRECURSORAS (1)	44
3.1.1 – Síntese de 4-fenil-2-butanona (1C)	45
3.1.2 – Síntese de 3-fenil-2-propanona (1D)	46
3.1.3 – Síntese de 1-fenil-1-butanona (1G)	47
3.1.4 – Síntese de 1,3-difenil-1-propanona (1J)	48
3.1.5 – Síntese de 1,5-difenil-3-pentanona (1M)	48
3.1.6 – Síntese de 1,2-difeniletanona (1O)	49
3.2 – SÍNTESE DAS α -METILENO CETONAS (2)	50
3.2.1 – Síntese de α -Metileno Cetonas via Sal de Eschenmoser (iodeto de N,N-dimetilmetilenoamônio)	50
3.2.2 – Síntese de α -Metileno Cetonas com o Sal Trifluoroacetato de Metil Anilínio (TAMA)	53
3.2.3 – Síntese de α -Metileno Cetonas com o Sal Acetato de Morfolina	55
3.3 – SÍNTESE DAS α -METIL CETONAS (3) A PARTIR DAS α -METILENO CETONAS (2)	64
3.3.1 – Resultados das Biotransformações – Velocidade da Redução das Ligações C=C	69
3.3.2 – Resultados das Biotransformações – Estereosseletividade da Redução das Ligações C=C	69
4 - CONCLUSÕES	77
5 - PARTE EXPERIMENTAL	79
5.1 – ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS	79
5.2 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS GERAIS	82
5.2.1 – Procedimento geral para o acompanhamento do progresso das reduções das α -metileno cetonas (2) por <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	82
5.2.2 – Procedimento geral para a obtenção de α -metil cetonas racêmicas (3) via hidrogenação com paládio sobre carvão	82
5.3 – SÍNTESE DAS CETONAS PRECURSORAS (1)	83
5.3.1 – Síntese de 4-fenil-2-butanona (1C)	83
5.3.2 – Síntese de 3-fenil-2-propanona (1D)	83
5.3.3 – Síntese de 1-fenil-1-butanona (1G)	84

5.3.4 – Síntese de 1,3-difenil-1-propanona (1J)	84
5.3.5 – Síntese de 1,5-difenil-3-pentanona (1M)	85
5.3.6 – Síntese de 1,2-difeniletanona (1O)	85
5.4 – SÍNTESE DAS α -METILENO CETONAS (2)	87
5.4.1 – Síntese de 3-propil-3-buten-2-ona (2A)	87
5.4.2 – Síntese de 3-hexil-3-buten-2-ona (2B)	88
5.4.3 – Síntese de 3-benzil-3-buten-2-ona (2C)	89
5.4.4 – Síntese de 3-fenil-3-buten-2-ona (2D)	90
5.4.5 – Síntese de 2-cloro-1-fenil-2-propen-1-ona (2E)	91
5.4.6 – Síntese de 1-fenil-2-metil-2-propen-1-ona (2F)	92
5.4.7 – Síntese de 2-etil-1-fenil-2-propen-1-ona (2G)	93
5.4.8 – Síntese de 1-fenil-2-propil-2-propen-1-ona (2H)	94
5.4.9 – Síntese de 2-butil-1-fenil-2-propen-1-ona (2I)	95
5.4.10 – Síntese de 2-benzil-1-fenil-2-propen-1-ona (2J)	96
5.4.11 – Síntese de 2-fenil-1-penten-3-ona (2K)	97
5.4.12 – Síntese de 2-etil-1-hexen-3-ona (2L)	98
5.4.13 – Síntese de 2-benzil-5-fenil-1-penten-3-ona (2M)	99
5.4.14 – Síntese de 2-isopropil-5-metil-1-hexen-3-ona (2N)	100
5.4.15 – Síntese de 1,2-difenil-2-propen-1-ona (2O)	101
5.4.16 – Síntese de 2-isopropil-1-metil-2-propen-1-ona (2P)	102
5.5 – SÍNTESE DAS α -METIL CETONAS (3) POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	104
5.5.1 – Síntese de R(-)-3-metil-2-hexanona (3A)	104
5.5.2 – Síntese de R(-)-3-metil-2-nonanona (3B)	105
5.5.3 – Síntese de R(-)-4-fenil-3-metil-2-butanona (3C)	106
5.5.4 – Síntese de R(-)-3-fenil-2-butanona (3D)	107
5.5.5 – Síntese de (R/S)-2-cloro-1-fenil-1-propanona (3E)	108
5.5.6 – Síntese de 1-fenil-2-metil-1-propanona (3F)	109
5.5.7 – Síntese de (R/S)-1-fenil-2-metil-1-butanona (3G)	109
5.5.8 – Síntese de (R/S)-1-fenil-2-metil-1-pentanona (3H)	110
5.5.9 – Síntese de (R/S)-1-fenil-2-metil-1-hexanona (3I)	111
5.5.10 – Síntese de (R/S)-1,3-difenil-2-metil-1-propanona (3J)	112
5.5.11 – Síntese de (R/S)-2-fenil-3-pentanona (3K)	113
5.5.12 – Síntese de (R/S)-3-metil-4-heptanona (3L)	114
5.5.13 – Síntese de (R/S)-1,5-difenil-2-metil-3-pentanona (3M)	115
5.5.14 – Síntese de (R/S)-1,2-difenil-propanona (3O)	116
5.5.15 – Síntese de R(-)-3,4-dimetil-2-pentanona (3P)	117
6 – ESPECTROS	119

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.1 - AUXILIARES QUIRAIS DE BORO EMPREGADOS POR H. C. BROWN.....	6
FIGURA 1.2 - AUXILIARES QUIRAIS UTILIZADOS NA REDUÇÃO DE N-FENILIMINA DE PROPIOFENONA	8
FIGURA 1.3 - AUXILIARES QUIRAIS DE BORO UTILIZADOS NA REDUÇÃO DE α-AZIDO CETONAS.....	10
FIGURA 1.4 - AUXILIARES QUIRAIS USADOS NA REDUÇÃO DE CETONAS	14
FIGURA 1.5 - FRAGMENTOS USADOS NO ACOPLAMENTO FENÓLICO COM PEROXIDASE.....	22
FIGURA 3.1 – PROGRESSO DA BIOTRANSFORMAÇÃO DAS MOLÉCULAS 2A E 2H CONDUZIDAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	66
FIGURA 3.2 – PROGRESSO DA BIOTRANSFORMAÇÃO DAS MOLÉCULAS 2C E 2J CONDUZIDAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	66
FIGURA 3.3 – PROGRESSO DA BIOTRANSFORMAÇÃO DAS MOLÉCULAS 2N E 2P CONDUZIDAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	67
FIGURA 3.4 – PROGRESSO DA BIOTRANSFORMAÇÃO DAS MOLÉCULAS 2D E 2K CONDUZIDAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	68
FIGURA 3.5 – PROGRESSO DA BIOTRANSFORMAÇÃO DAS MOLÉCULAS 2E E 2F CONDUZIDAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	68
FIGURA 3.6 – PROGRESSO DA BIOTRANSFORMAÇÃO DAS MOLÉCULAS 2G E 2I CONDUZIDAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	69
FIGURA 3.7 – DICROÍSMO CIRCULAR DA MOLÉCULA 3A OBTIDA A PARTIR DA REDUÇÃO DE 2A POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	72
FIGURA 3.8 – DICROÍSMO CIRCULAR DA MOLÉCULA 3B OBTIDA A PARTIR DA REDUÇÃO DE 2B POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	72
FIGURA 3.9 – DICROÍSMO CIRCULAR DA MOLÉCULA 3C OBTIDA A PARTIR DA REDUÇÃO DE 2C POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	73
FIGURA 3.10 – DICROÍSMO CIRCULAR DA MOLÉCULA 3D OBTIDA A PARTIR DA REDUÇÃO DE 2D POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	73
FIGURA 3.11 – DICROÍSMO CIRCULAR DA MOLÉCULA 3P OBTIDA A PARTIR DA REDUÇÃO DE 2P POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	74
FIGURA 3.12 – DOAÇÃO DO HIDRETO PELA ENZIMA NA FORMAÇÃO DAS ESPÉCIES ASSIMÉTRICAS.....	74

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1.1 - EXCESSOS ENANTIOMÉRICO DOS ÁLCOOIS OBTIDOS A PARTIR DE CETONAS PRÓ-QUIRAIS USANDO OS AUXILIARES QUIRAIS DE BORO	6
TABELA 1.2 - EXCESSOS ENANTIOMÉRICOS DOS PRODUTOS FORMADOS NA REDUÇÃO DE N-FENILIMINA DA PROPIOFENONA USANDO BORANA/AUXILIAR QUIRAL.....	8
TABELA 1.3 - REDUÇÃO ASSIMÉTRICA DE CETOIMINAS N-SUBSTITUÍDA COM BORANA / CATALISADOR (21) EM THF A 30°C.....	9
TABELA 1.4 - REDUÇÃO DE α-AZIDO CETONAS NA PRESENÇA DE 10% MOL DE OXAZABORALIDINA EM THF A 40°C	11
TABELA 1.5 - METODOLOGIAS EMPREGADAS NA DESSIMETRIZAÇÃO DO COMPOSTO 105 REFERENTE AO ESQUEMA 1.13	20
TABELA 1.6 - SUMÁRIO DAS REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CATALISADAS POR PEROXIDASE9	
TABELA 1.7 - RAZÃO REGIOISOMÉRICA DAS LACTONAS 133 E 134 OBTIDAS PELA REAÇÃO DE 132, CATALISADA POR <i>PSEUDOMONAS PUTIDA</i>	23
TABELA 1.8 - RESULTADOS DA REDUÇÃO DE α-CETO-ÉTERES POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i> EM ÁGUA E BENZENO	25
TABELA 1.9 - EFEITO DA ADIÇÃO DE ADITIVOS NA REDUÇÃO γ-CLORO-β-DICETONAS MEDIADAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>.....	32
TABELA 1.10 - RESULTADOS DA REDUÇÃO DE β-OXO-ÉSTER MEDIADAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>.....	33
TABELA 1.11- REDUÇÃO DE 2-ALQUIL-3-OXO BUTANOATO DE ETILA POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	34
TABELA 1.12 - REDUÇÃO DE 2-CLORO-1-FENIL-2-PROPEN-1-ONA (181) A 30 °C POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	35
TABELA 1.13 - REDUÇÃO DE ARILCETONAS $\alpha\beta$-INSATURADAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	25
 TABELA 3.1 - CETONAS USADAS NA SÍNTESE DAS α-METILENO CETONAS.....	25
TABELA 3.2 - RESULTADOS OBTIDOS NA SÍNTESE DE α-METILENO CETONAS VIA SAL DE ESCHENMOSER	32
TABELA 3.3 - RESULTADOS OBTIDOS NA SÍNTESE DE α-METILENO CETONAS VIA PROCEDIMENTO DE GRAS.....	33

TABELA 3.4 - RESULTADOS OBTIDOS NA SÍNTESE DE α-METILENO CETONAS VIA MORFOLINA/ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL.....	34
TABELA 3.5 - RESULTADOS OBTIDOS NA BIOTRANSFORMAÇÃO DE α-METILENO CETONAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>.....	35
TABELA 3.6 - RESULTADOS OBTIDOS NA BIOTRANSFORMAÇÃO DE α-METILENOCETONAS POR <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>.....	39
TABELA 5.1 - SOLVENTES USADOS NO DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA.....	80
TABELA 5.2 - REAGENTES USADOS NOS PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	81

1 – INTRODUÇÃO

As reações químicas que se processam nos organismos vivos (plantas, animais superiores e microrganismos), produzem as mais variadas substâncias quirais como feromônios, antibióticos, inibidores enzimáticos etc, há milhões de anos.

Determinadas atividades biológicas apresentadas por estas substâncias estão intimamente ligadas ao fato das mesmas serem quirais e não racêmicas. Os produtos naturais quirais não racêmicos são o testemunho da evolução natural destes sistemas.

Quiralidade está intrinsecamente relacionada com a existência dos organismos vivos. Todos os aminoácidos naturais que constituem as enzimas, possuem configuração *L*. As enzimas são as macromoléculas orgânicas que catalisam a maioria das reações químicas indispensáveis à manutenção dos seres vivos. Os açúcares naturais possuem configuração *D*. Estas moléculas são indispensáveis à vida. A oxidação da glicose dentro das células, produzindo a energia necessária à sobrevivência de muitas espécies, acontece apenas com o isômero *D*. O isômero *L* é inativo. O próprio DNA, que é a matriz contendo a informação necessária à síntese das enzimas pelos ribossomos, é uma molécula quiral.

O grande desafio da química orgânica nestas últimas décadas tem sido a síntese de moléculas quirais não racêmicas. O isolamento de uma vasta quantidade de produtos naturais com atividades biológicas¹ impulsionou as pesquisas em Química Orgânica, principalmente as indústrias farmacêuticas, que investiram na pesquisa e no desenvolvimento de estratégias sintéticas capazes de produzir determinados fármacos em escala industrial.

1 - a) Tori, A.; Toyoda, N.; Sono, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 306-313. b) Ohira, S.; Ida, T.; Moritani, M.; Hasegawa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 293-297. c) Nakajima, N.; Ubukata, M.; Yonemitsu, O. *Heterocycles* **1997**, *46*, 105-110. d) Chida, N.; Yoshinaga, M.; Tobe, T.; Ogawa, S. *Chem. Commun.* **1997**, 1043-1044. e) White, J. D.; Tiller, T.; Ohba, Y.; Porter, W. J.; Jackson, R.

Diversas metodologias tem sido desenvolvidas e empregadas para este fim.² Estas metodologias incluem reagentes químicos, tais como auxiliares quirais de boro, nitrogênio, amino álcoois, enolatos, complexos metálicos de fósforo ligados a metais de transição como paládio, rutênio, ferrocenos, etc, e também o emprego de diversas enzimas isoladas tais como álcool desidrogenases, lipases, peroxidases, além de diversos tipos de microrganismos.

Neste capítulo introdutório, será apresentado, de forma bem resumida, algumas estratégias adotadas no campo da síntese assimétrica. Abordar-se-á desde as estratégias que foram desenvolvidas por meio de reagentes químicos até as que utilizam enzimas isoladas e microrganismos.

1.1 – SÍNTESE ASSIMÉTRICA

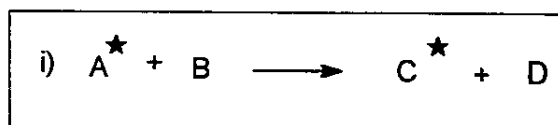
1.1.1 – Auxiliares Quirais

Várias estratégias tem sido adotadas na elaboração de produtos quirais não racêmicos. Desde a década de 60 até os dias atuais, uma grande quantidade de publicações têm sido apresentadas, e a cada ano que passa, mais e mais trabalhos vão aumentando significativamente o número de informações nesta área.

Compostos quirais podem ser obtidos pela reação entre uma molécula quiral e uma molécula pró-quiral. Esta reação se processa por meio de um intermediário quiral e o produto assimétrico é obtido graças à transferência de assimetria da molécula quiral para a nova estrutura. **Esquema 1.1**

W.; Wang, S.; Hanselmann, R. *Chem. Commun.* **1998**, 79-80. f) Tatsuta, K.; Masuda, N.; Nishida, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 83-86.

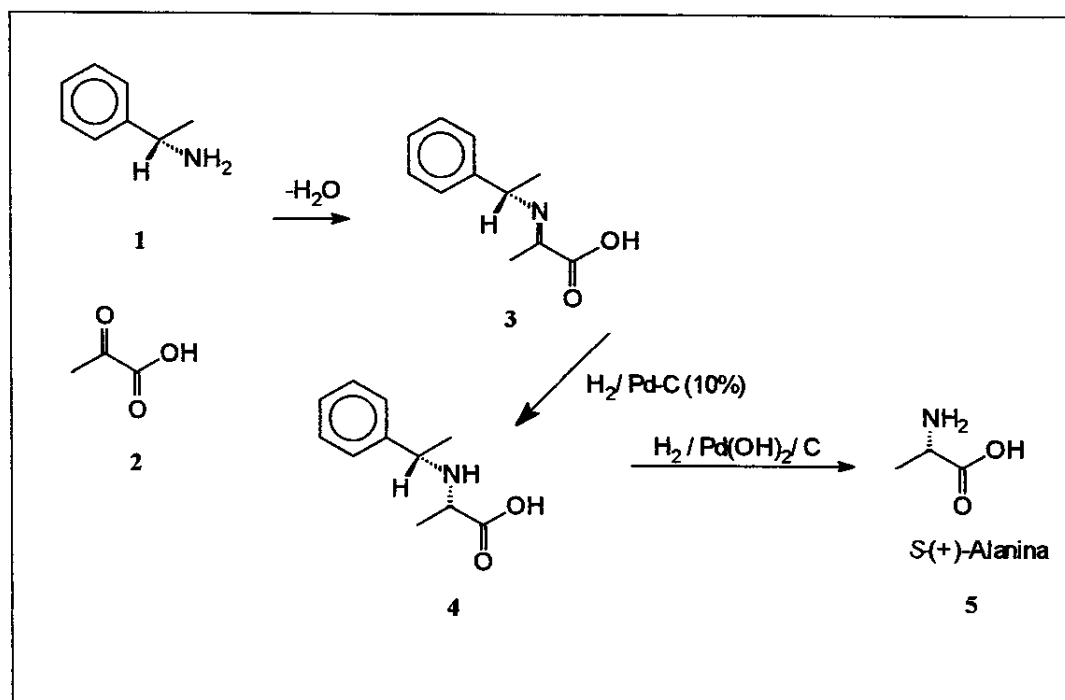
2 - a) Valentine, D. Jr.; Scott, J. W. *Synthesis-Stuttgart* **1978**, 329-356. b) Tye, H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 275-298.



Esquema 1.1

Um exemplo deste tipo de metodologia é a síntese de aminoácidos quirais obtidos a partir da redução de iminas quirais. Estas iminas quirais são geradas por meio da reação entre uma amina quiral e um composto carbonílico.

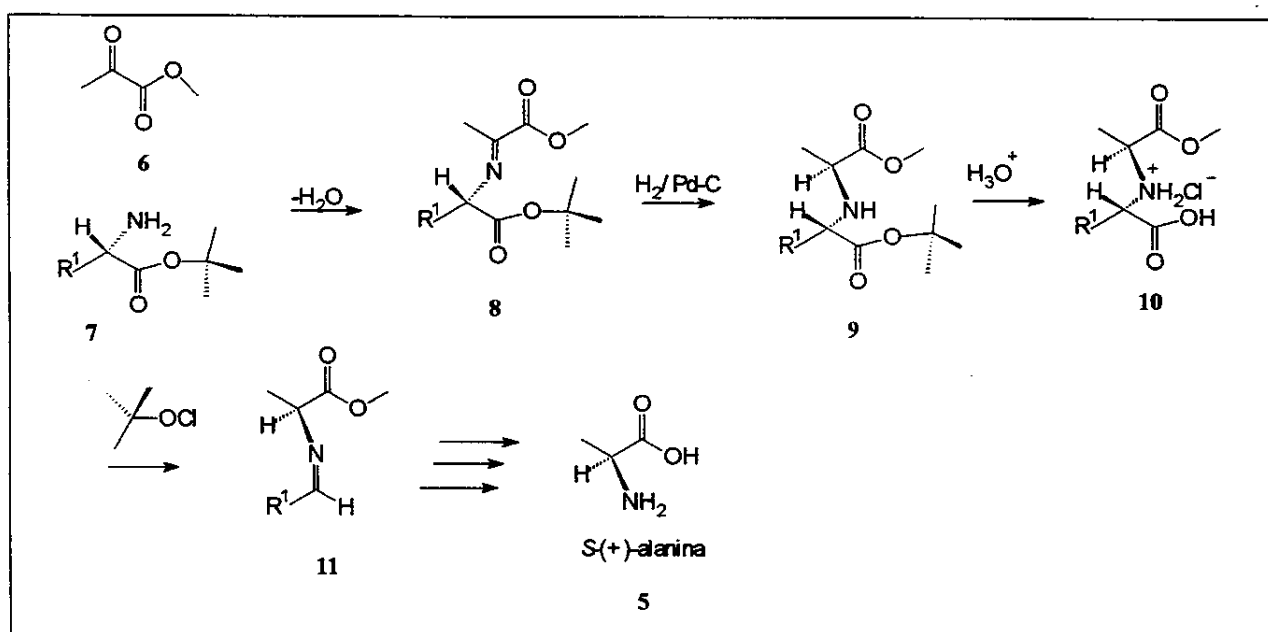
Em 1967, Harada e colaboradores³ sintetizaram a (S)-(+)-alanina, **5**, a partir do ácido pirúvico e do reagente quiral (S) -(-)- α -Metil-benzilamina, **Esquema 1.2**. Uma etapa importante nesta síntese foi a redução assimétrica da imina quiral com paládio sobre carvão e a hidrogenólise. Estas etapas foram estereosseletivas, produzindo o aminoácido (S)-(+)-alanina com 78% de rendimento e 63% de e.e.



Esquema 1.2

3 - Harada, K.; Matsumoto, K. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1794-1800.

Uma estratégia sintética semelhante foi adotada por Yamada e colaboradores.⁴ para a síntese de S-(+)-alanina. Estes pesquisadores realizaram a síntese da S-(+)-alanina partindo do éster piruvato de metila e do amino éster de *t*-butila quiral. De forma similar, a hidrogenação da imina foi estereosseletiva e a hidrólise em meio ácido foi regiosseletiva, apenas o éster *t*-butírico foi hidrolisado. Esta etapa foi fundamental para obtenção do aminoácido quiral. **Esquema 1.3.**

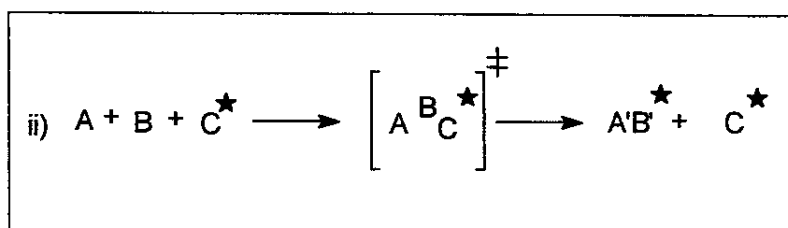


Esquema 1.3

Como se pode perceber nestes exemplos, a formação do produto assimétrico S-(+)-alanina, foi conseguida graças ao consumo do reagente assimétrico de partida e a reação foi desenvolvida com quantidades estequiométricas do reagente quiral. Esta estratégia não é muito adequada, principalmente se o reagente quiral de partida for difícil de ser obtido ou se for bastante caro.

4 - Yamada, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* 1976, 997-1000.

Uma estratégia de grande impacto na síntese assimétrica tem sido aquela que adota a redução ou inserção enantiosseletiva de um grupo a uma estrutura pró-quiral, por meio de um quiral. Efeitos eletrônicos e/ou de impedimentos estéricos, fazem com que os estados de transição dos diastereoisômeros formados entre o reagente pró-quiral e o catalisador possuam diferenças significativas de energia potencial, de tal forma que a velocidade de formação de um determinado isômero seja preponderante.⁵ **Esquema 1.4.**



Esquema 1.4

A maior parte dos exemplos encontrados na literatura, sobre reações assimétricas, se enquadram neste tipo de estratégia.

Auxiliares quirais de boro têm sido amplamente empregados para este fim, principalmente na redução assimétrica de aril cetonas. Estes auxiliares foram bastante explorados por H. C. Brown e colaboradores,⁶ e como exemplo cita-se o estudo da redução seletiva de cetonas com boranas auxiliadas por catalisadores de boro ligados ao grupo isopinocanfeil. Este catalisador foi usado na redução de várias cetonas e modificações foram elaboradas, variando-se o grupo ligado ao boro, como pode ser observado na **Figura 1.1** e **Tabela 1.1**

5 - Bosnich, B. *Chem. Scr.* **1985**, 25, 45-51.

6 - Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4504-4511.

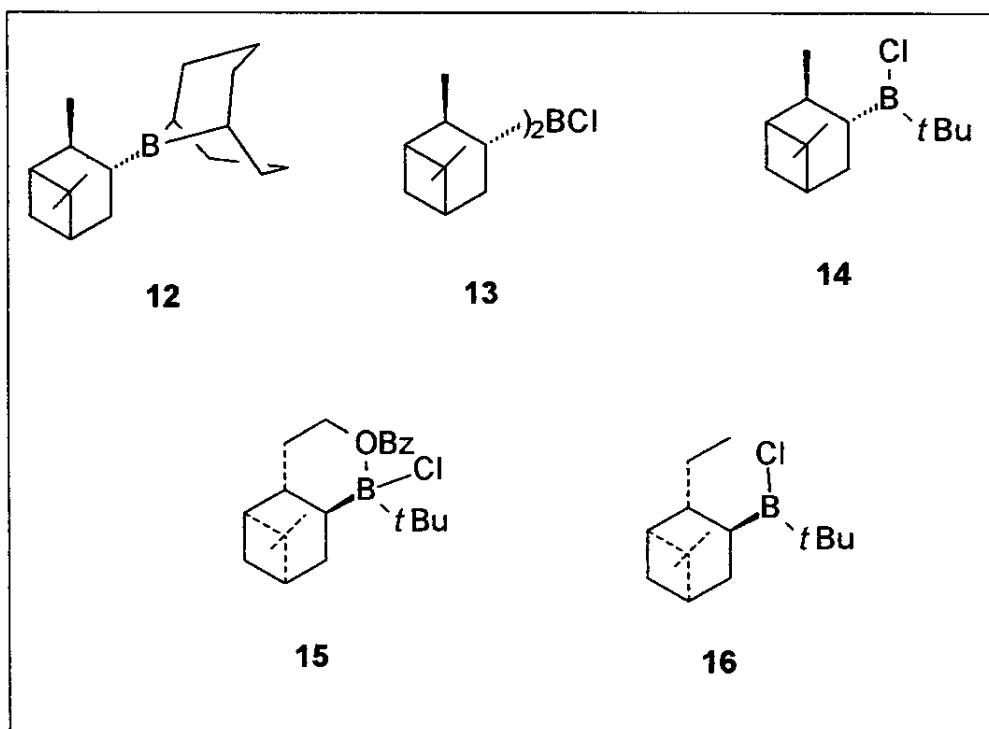


Figura 1.1 - Auxiliares quirais de boro empregados por H. C. Brown.

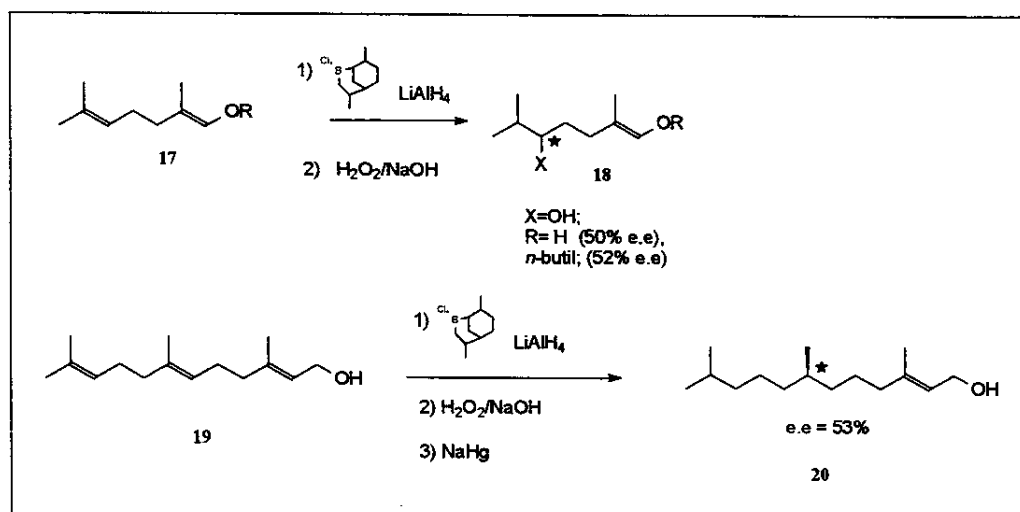
Tabela 1.1

Excessos enantiomérico dos álcoois obtidos a partir de cetonas pró-quirais usando os auxiliares quirais de boro

Cetona	e.e.(%) ^a			
	Aux. 13	Aux. 14	Aux. 15	Aux.16
Acetofenona	98	91	80	81
3-metil-2-butanona	32	37	89	84
Cicloexil-metilcetona	26	48	96	90
Cicloexil-etilcetona	23	53	85	73
Cicloexil- <i>n</i> -propilcetona	38	53	83	73
Ciclopentil-metilcetona	45	26	81	72
2-cloexen-1-ona	36	46	88	50
2-octanona	6	18	40	33

a-referente à Figura 1.1.

Catalisadores de boro também são empregados na redução assimétrica de ligação C=C de olefinas. Julia e colaboradores⁷ realizaram a hidroboração de geraniol, **17**, e de farnesil, **18**, com hidreto de lítio e alumínio, usando como auxiliar quiral (-)-limonenoBCl, **Esquema 1.5**. Apenas uma ligação dupla foi reduzida estereosseletivamente, não havendo redução da dupla ligação próxima ao grupo OH.



Esquema 1.5

A redução assimétrica da ligação C=N em iminas substituídas foi desenvolvida por Cho e colaboradores⁸ utilizando borana e 5 tipos diferentes de auxiliares quirais de boro. Estes pesquisadores obtiveram aminas secundárias quirais com bons rendimentos e bons e.e. N-fenilimina de propiofenona foi usada como exemplo representativo. **Figura 1.2 e Tabela 1.2**

7 - Julia, M.; Roy, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5003-5010.

8 - Cho, B. T.; Chun, Y. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3200-3201.

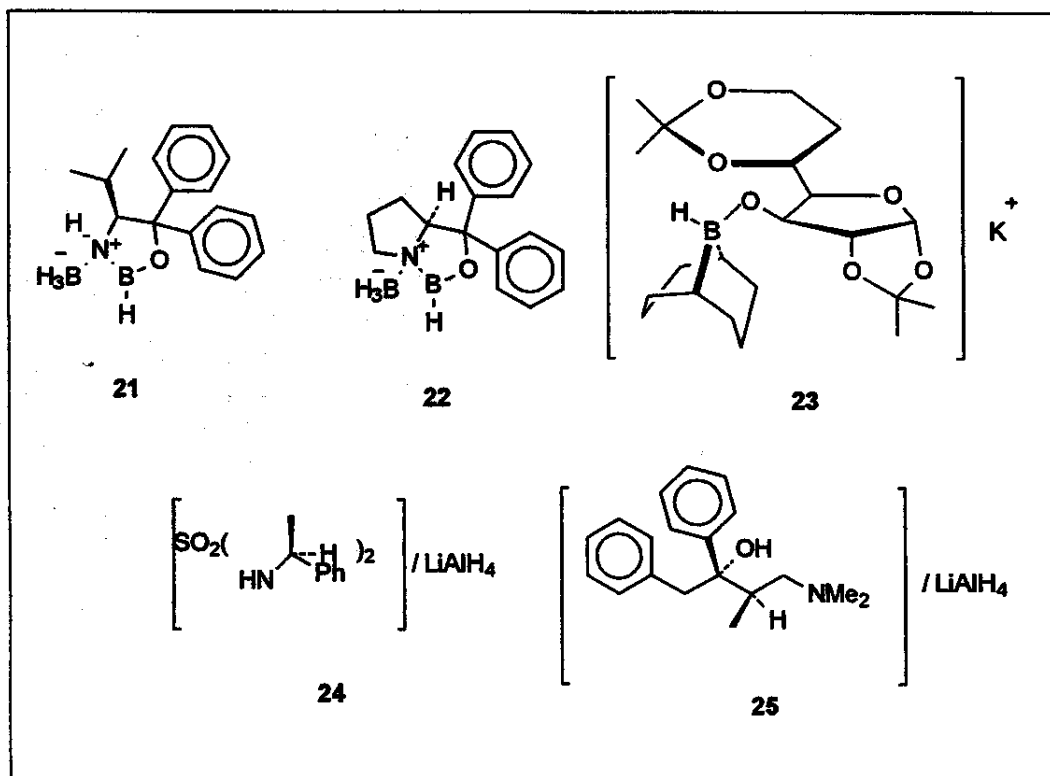


Figura 1.2 - Auxiliares quirais utilizados na redução de N-fenilimina de propiofenona

Tabela 1.2

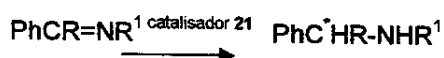
Excessos enantioméricos dos produtos formados na redução de N-fenilimina da propiofenona usando borana/auxiliar quiral

Auxiliar quiral ^a	e.e (%)
21	87
22	78
23	Não reduziu
24	66
25	Não reduziu

^a-referente à Figura 1.2

Neste mesmo trabalho, o catalisador **21** (referente à **Figura 1.2**), foi usado como auxiliar quiral na redução de uma série de cetoiminas N-substituídas. A **Tabela 1.3** apresenta os resultados obtidos.

Tabela 1.3
Redução assimétrica de cetoiminas N-substituída com borana/catalisador (21) em THF a 30°C



Entrada	R	R ¹	Tempo(h)	Produto		
				Rendimento (%)	e.e(%)	Configuração absoluta
A	Me	Ph	20	98	73	R(-)
B	Et	Ph	22	97	87	R(-)
C	Iso-Pr	Ph	24	96	71	(+)
D	Pr	Ph	24	98	88	R(-)
E	Me	PhCH ₂	20	97	46	R(-)
F	Me	n-C ₇ H ₁₃	20	96	52	R(-)

A redução assimétrica de α-azido cetonas com emprego de auxiliares quirais de boro foi utilizada por Yadav e colaboradores.⁹ Os auxiliares quirais foram produzidos *in situ* pela reação do correspondente amino álcool quiral com excesso do complexo borana/sulfeto de dimetila em THF. Neste trabalho, foi observado que a redução produzida com borana e o auxiliar quiral, não afetou o grupo azida, e apenas a carbonila foi reduzida com bons rendimentos e altos e.e. Os azidoálcoois obtidos foram de configuração absoluta S. Foram testados 3 tipos de catalisadores para obtenção do respectivo α-azidoálcool. **Figura 1.3**. A **Tabela 1.4** apresenta os resultados obtidos.

9 - Yadav, J. S.; Reddy, P. T.; Hashim, S. R. *Synlett* **2000**, 1049-1051.

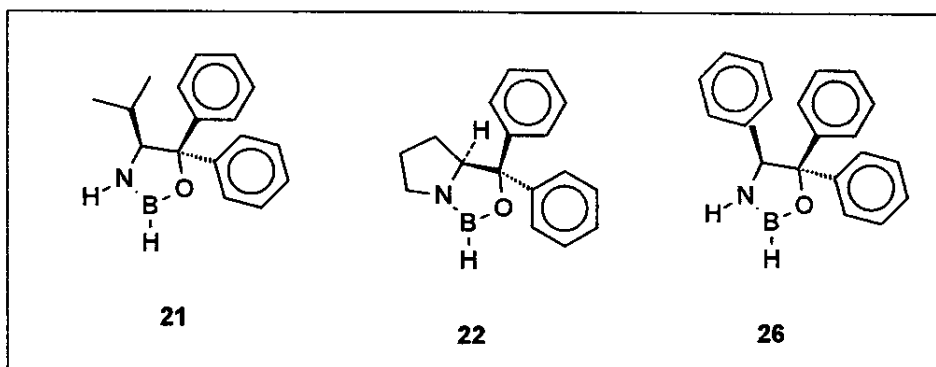
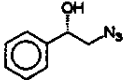
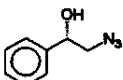
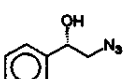
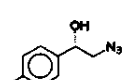
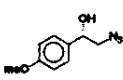
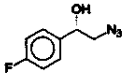


Figura 1.3 - Auxiliares quirais de boro utilizados na redução de α -azido cetonas

Tabela 1.4

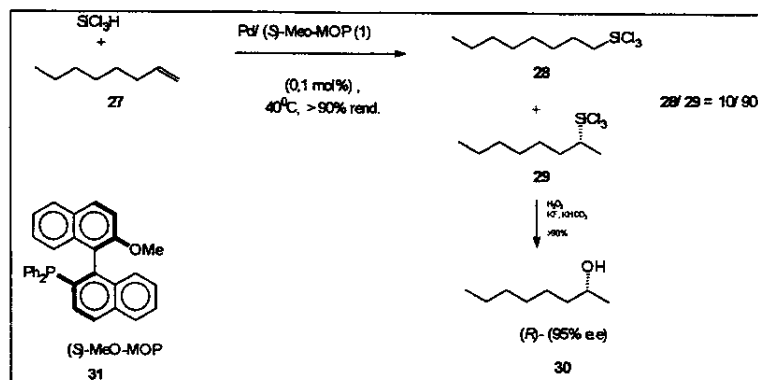
Redução de α -azido cetonas na presença de 10% mol de oxazaboralidina em THF a 40°C

Entradas	Comp.	Cat.	Rend.(%)	e.e. (%)	Conf.
1		21	91	88	S
2		26	93	92	S
3		22	92	100	S
4		22	94	100	S
5		22	90	>97	S
6		22	88	100	S

Auxiliares quirais de fósforo tem sido amplamente aplicados em sínteses assimétricas. Hayashi¹⁰ descreveu um método de hidrossililação assimétrica de alcenos usando o catalisador de fósforo MeO-MOP, **31**, **Esquema 1.6**. A hidrossililação do 1-octeno com triclorosilano, catalisada com paládio e o auxiliar

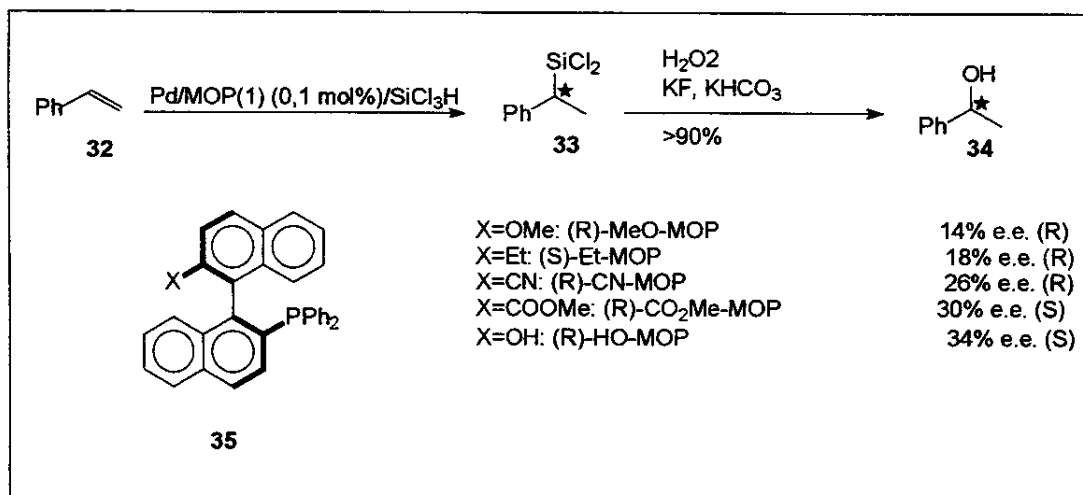
10 - Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 354-362.

quiral MeO-MOP, produziu 1-octilsilano e 2-octilsilano na proporção de 10/90, respectivamente. O produto 2-octilsilano, foi obtido com grande e.e.



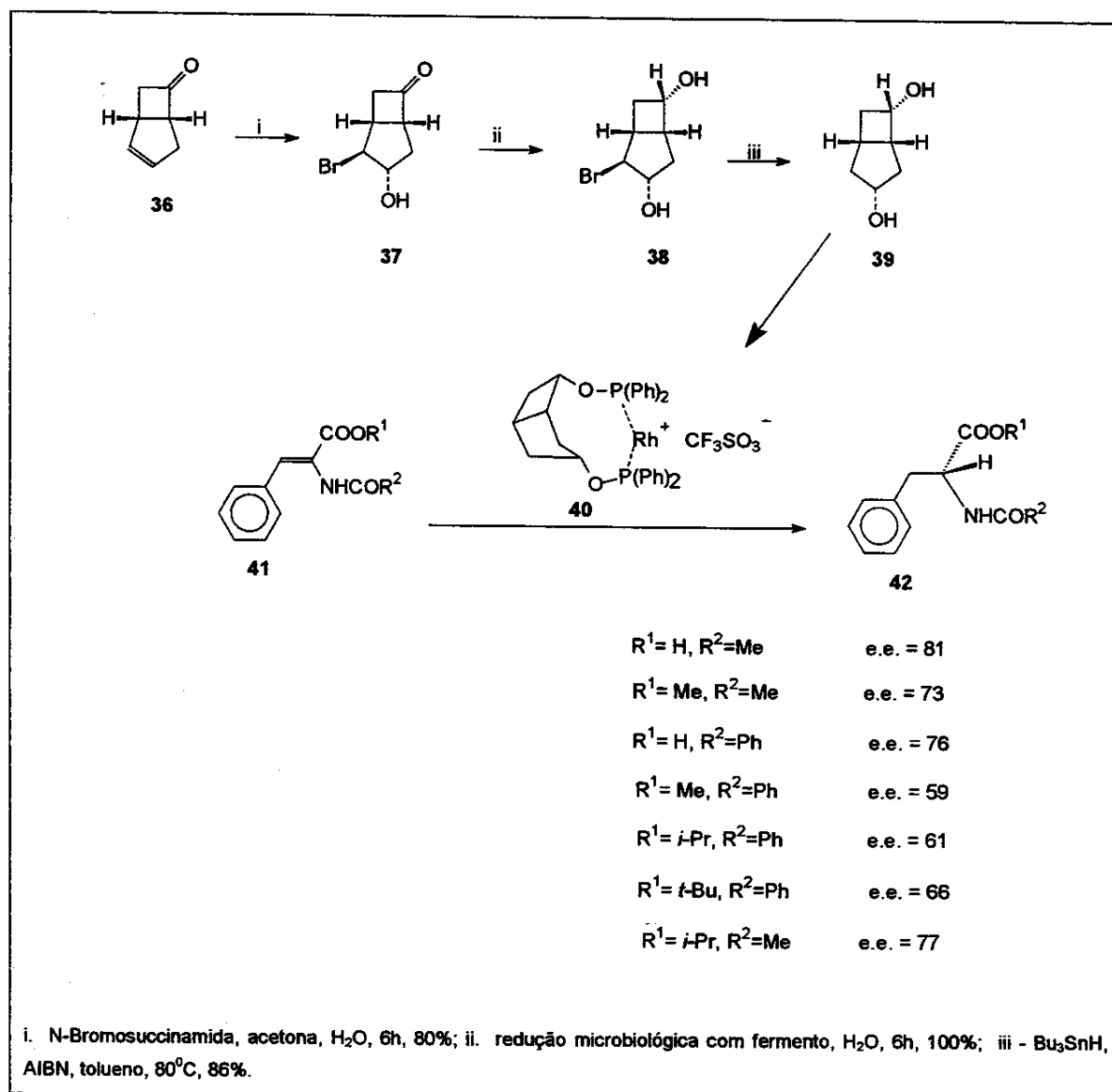
Esquema 1.6

Neste mesmo trabalho, Hayashi descreveu os resultados obtidos por diferentes auxiliares quirais MOP, **35**, **Esquema 1.7**, onde o grupo metoxi foi substituído por vários outros grupos e foram usados na hidrosililação de estireno.



Esquema 1.7

Um tipo de auxiliar quiral de fósforo contendo o biciclo [3.2.0] heptano foi desenvolvido por Roberts e colaboradores.¹¹ Estes pesquisadores utilizaram este catalisador na hidrogenação seletiva de enamidas para formar derivados de (*R*)-fenilalanina, de acordo com o **Esquema 1.8**.



Esquema 1.8

11 - Adger, B.; Berens, U.; Griffiths, M. J.; Kelly, M. J.; McCague, R.; Miller, J. A.; Palmer, C. F.; Roberts, S. M.; Selke, R.; Vitinus, U.; Ward, G. *Chem. Comm.* **1997**, 1713-1714.

A **Figura 1.4** apresenta alguns auxiliares quirais (ligantes) utilizados na hidrogenação de acetofenona.¹²

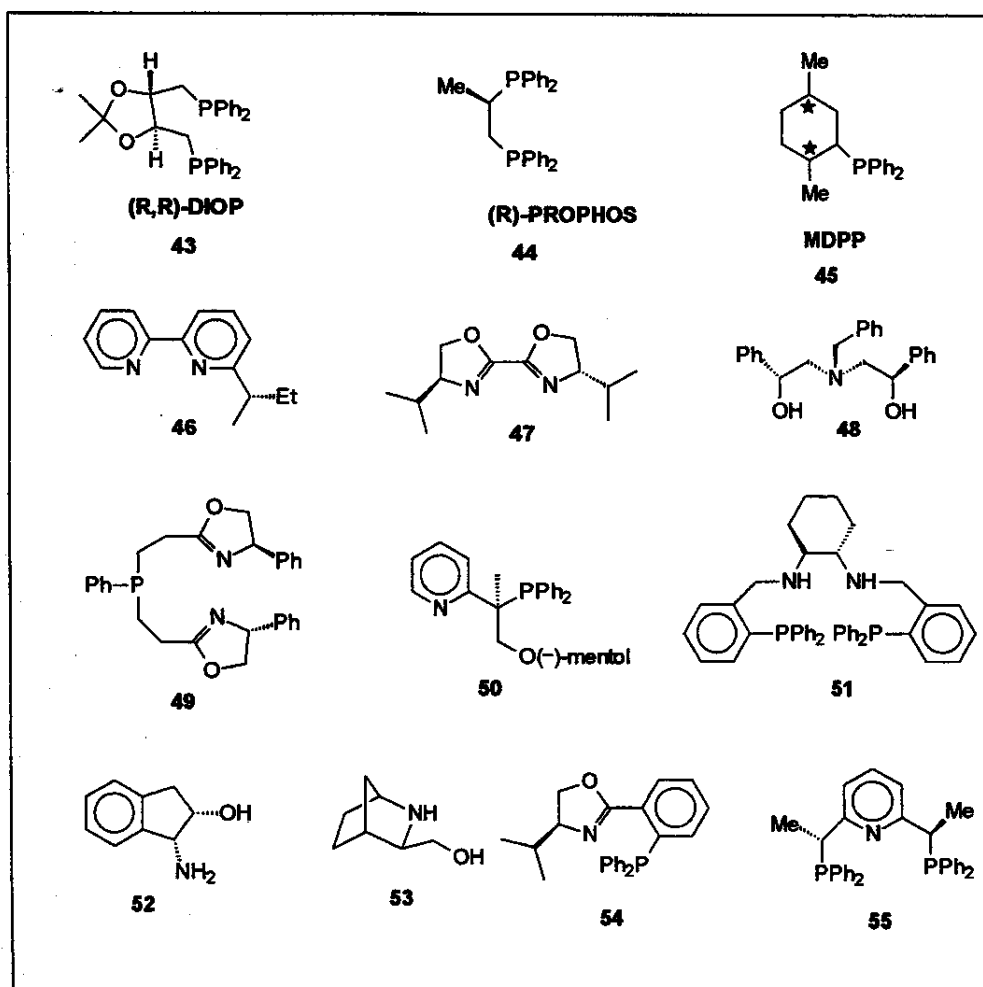
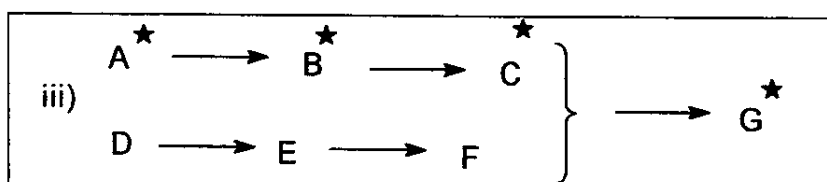


Figura 1.4 - Auxiliares quirais usados na redução de cetonas

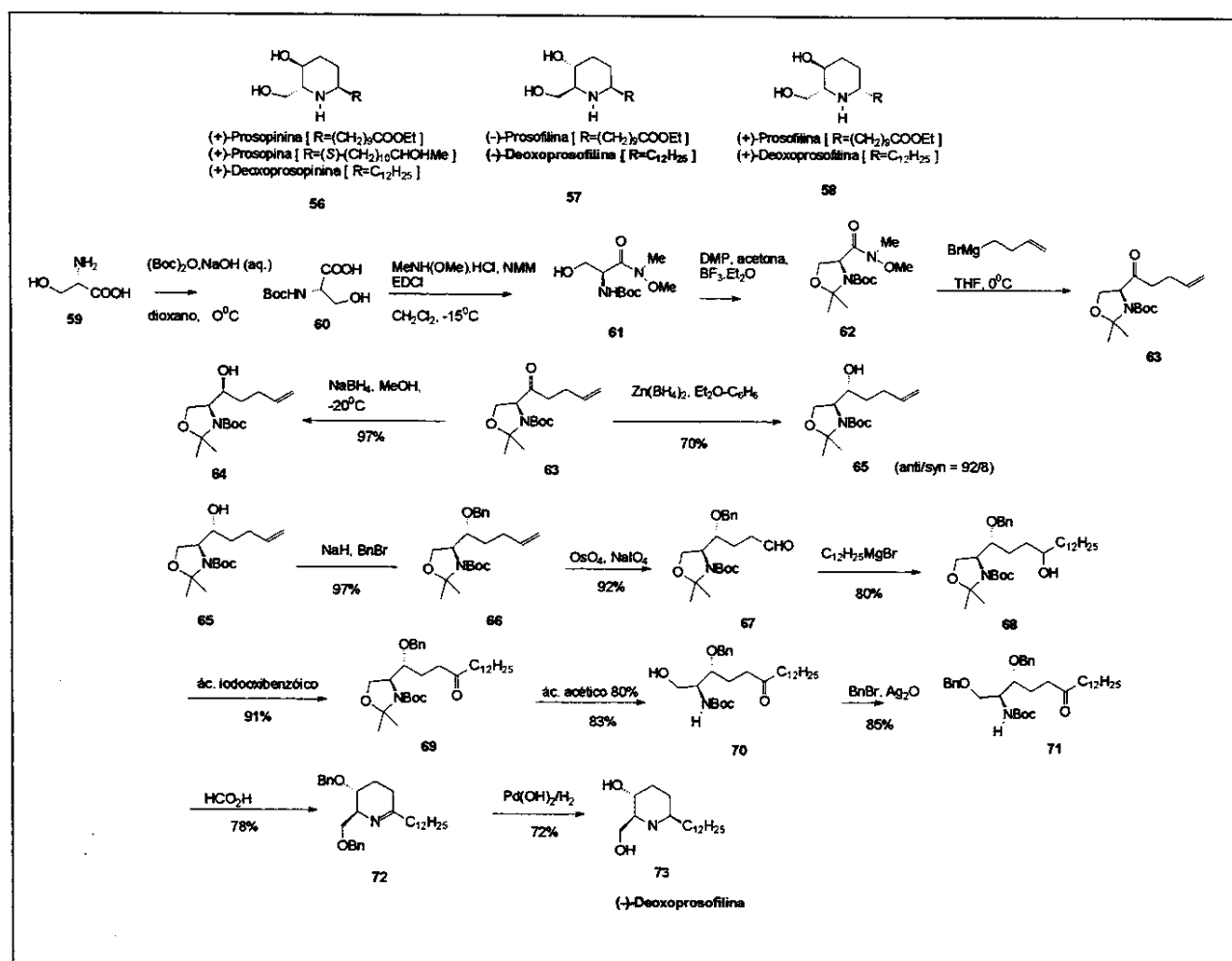
Uma metodologia usual em síntese assimétrica consiste em utilizar uma estrutura quiral natural preexistente como molécula de partida em uma síntese total. Moléculas naturais tais como açúcares, aminoácidos e alcalóides são alguns exemplos de materiais utilizados com este propósito.

12 - Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 2045-2061.

Partindo-se de uma estrutura natural, de configuração absoluta conhecida, e por meio de uma sequência de reações, realiza-se a síntese do composto de interesse. O **Esquema 1.9** representa a síntese convergente do composto assimétrico G, partindo-se da estrutura natural A.



Esquema 1.9



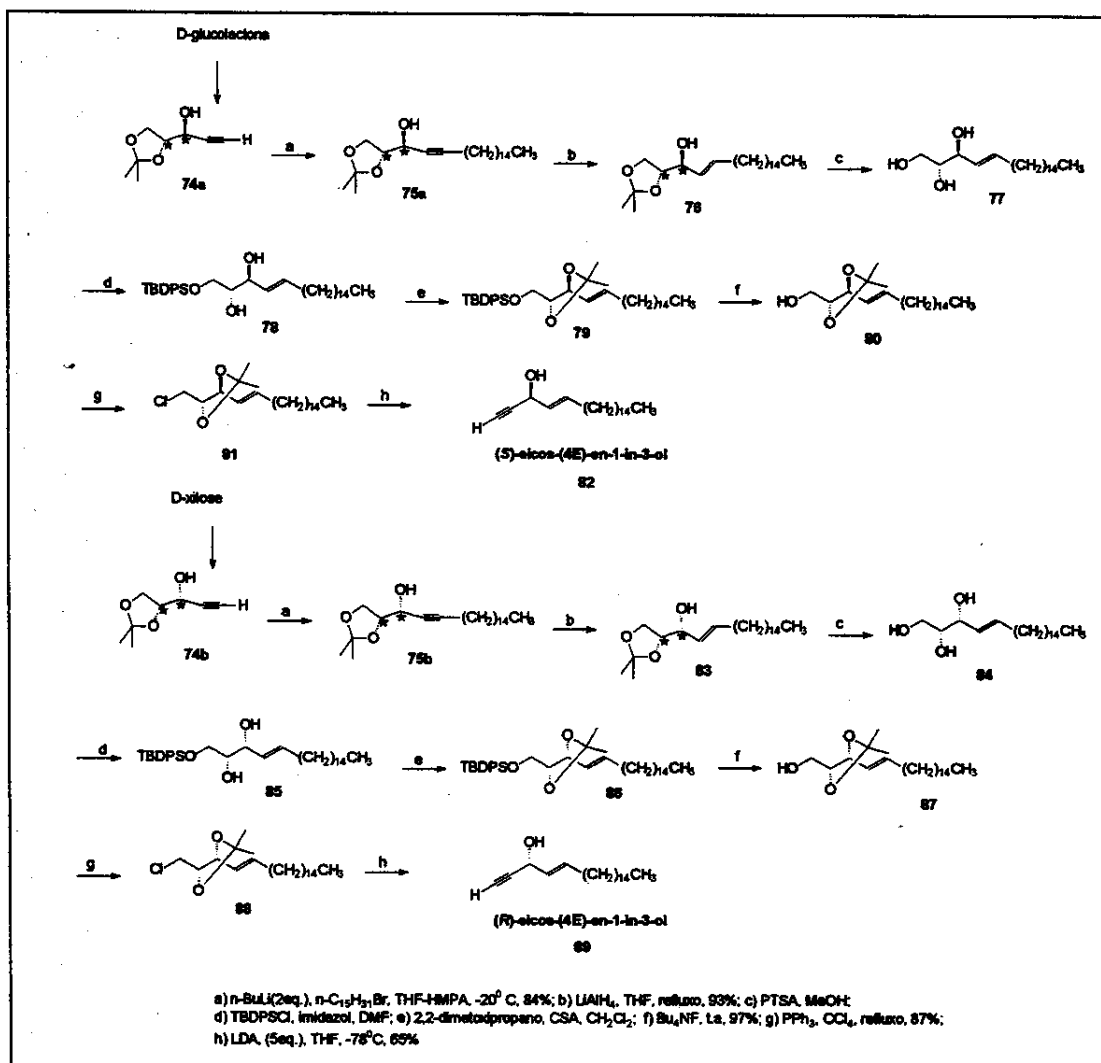
Esquema 1.10

Vários exemplos que usam esta estratégia são apresentados na literatura, entre estes a síntese da (-)-Deoxoprosofilina, **73**, um alcalóide com propriedades anestésicas, antibióticas e estimulante do sistema nervoso central. Este alcalóide foi sintetizado por Datta e colaboradores¹³ que usaram o aminoácido natural *L*-serina, **59**, como estrutura quiral de partida. **Esquema 1.10**.

Um outro exemplo citado na literatura é a síntese do composto acetilênico isolado da esponja marinha *Cribrochalina vasculum*, que mostrou atividade antitumoral. Lu e colaboradores¹⁴ sintetizaram dois enantiômeros deste composto, usando glicose e xilose como materiais de partida. **Esquema 1.11**.

13 - Datta, A.; Kumar, J. S. R.; Roy, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1169-1173.

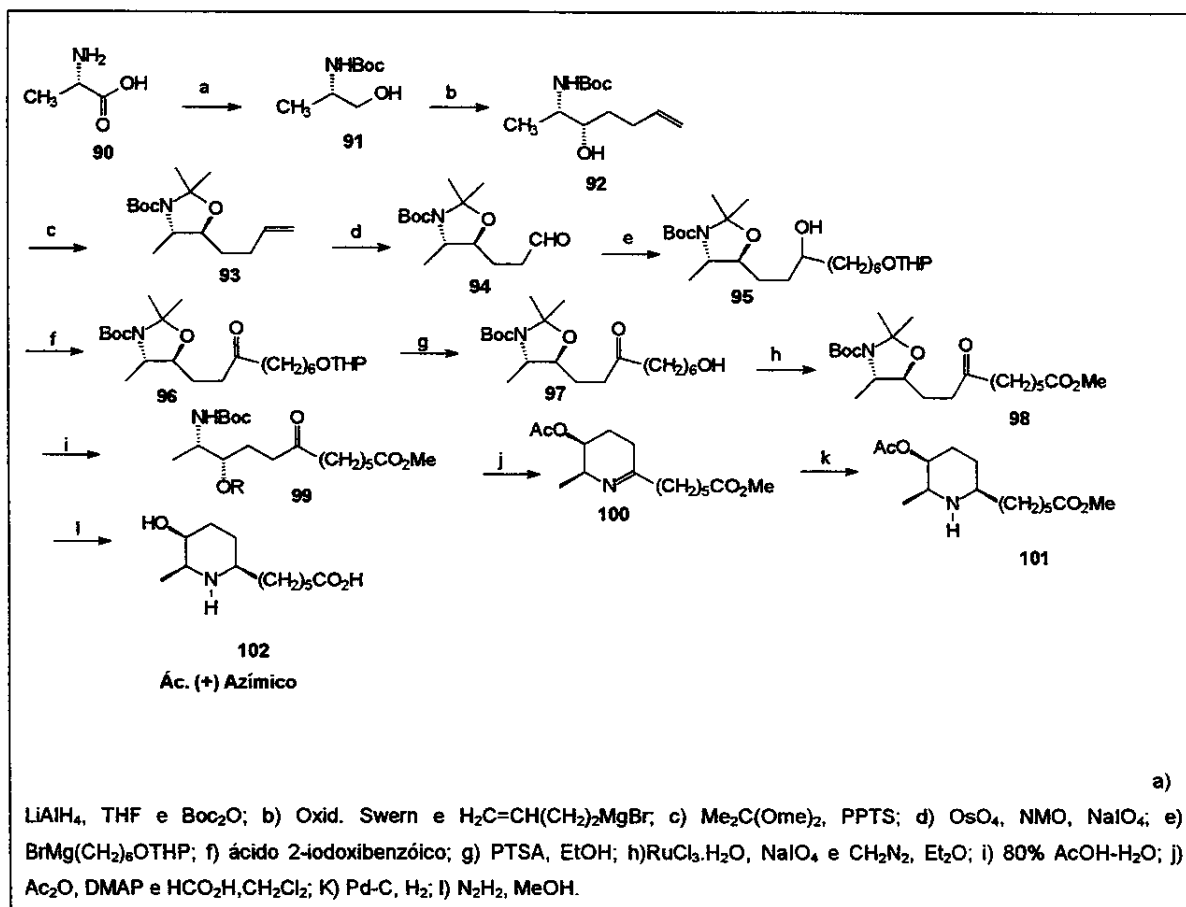
14 - Lu, W.; Zheng, G.; Cai, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4649-4654.



Esquema 1.11

Uma outra aplicação de aminoácido como reagente quiral é apresentado no trabalho de Datta e colaboradores¹⁵ na síntese do ácido (+) azímico, 102. Este produto foi obtido a partir de *L*-alanina. **Esquema 1.12**

15 - Kumar, K. K.; Datta, A. *Tetrahedron* 1999, 55, 13899-13906.



Esquema 1.12

1.1.2 – Biocatalisadores

Catalisadores químicos são caros e muitas vezes seu uso está restrito a certos tipos de compostos, ou a certos grupos funcionais. A criação destes auxiliares químicos detêm muito esforço, muitas reações químicas são envolvidas, embutindo um nível de complexidade bastante grande. Fatos como estes limitam a utilização destes reagentes em maiores escalas, principalmente em sínteses totais com várias etapas.

A biocatálise, que emprega células inteiras de microrganismos ou enzimas isoladas, vem sendo exaustivamente usada nas sínteses orgânicas assimétricas como uma opção aos catalisadores quirais sintéticos. Muitas das reações químicas conhecidas, fazem parte do arsenal sintético dos sistemas biológicos. Como exemplo, pode-se citar as reações de reduções, oxidações, transferência de

grupos, desalogenação, halogenação, funcionalização de hidrocarbonetos, hidrólise, etc. que são exemplos de reações onde são empregadas enzimas e/ou microrganismos.¹⁶

Um dos principais motivos à adoção de biocatalisadores, se deve ao fato das reações catalisadas por sistemas biológicos serem quimiosseletivas, e em muitos casos estereosseletivas. As principais vantagens destes biocatalisadores estão no fato de muitas reações se processarem em meios reacionais amenos, tais como pH neutro, baixas temperaturas, diminuição de rejeitos químicos danosos ao meio-ambiente, e na maioria das vezes em meio aquoso, diminuição de reações paralelas, e principalmente pelo baixo custo, se comparada com catalisadores quirais convencionais. Muitas estratégias sintéticas adotam processos mistos que empregam simultaneamente biotransformação (quer seja por enzimas isoladas, quer seja por microrganismos) e síntese química.¹⁷

1.1.2.1 – Enzimas Usadas em Síntese Assimétrica

Várias enzimas isoladas de diversas fontes são empregadas em síntese assimétrica. Enzimas potencialmente utilizáveis são aquelas que não necessitam de cofatores para atuarem como no caso de lipases, que são bastante usadas em dessimetrização e resolução de racematos, e peroxidases com vasta aplicação em reações de acoplamento fenólico.

A limitação no uso de álcool desidrogenases purificadas na redução de ligações C=O, C=N, C=C, está no fato destas enzimas necessitarem de cofatores como NADH ou NADPH. Geralmente as reações que empregam estas enzimas são elaboradas por células inteiras do microrganismo.

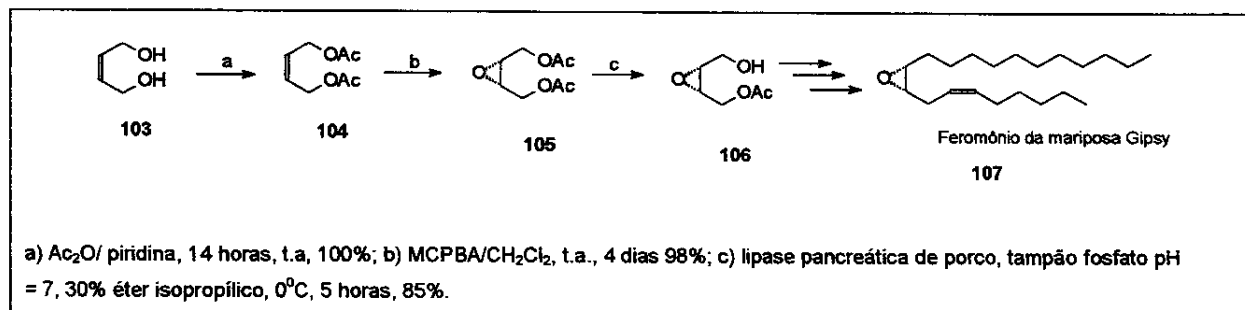
Brevet e Mori.¹⁸ utilizaram um protocolo, constituído de várias lipases de diversas fontes, **Tabela 1.5**, na hidrólise do epóxido simétrico 1,4-diacetoxi-*cis*-2,3-epoxibutano, para se obter (2*S*,3*R*)-4-acetoxi-2,3-epoxibutan-1-ol. Esta estratégia

16 - a) Loughlin, W. A. *Bioresour. Technol.* 2000, 74, 49-62. b) Nandi, R.; Sengupta, S. *Crit. Rev. Microbiol.* 1998, 24, 61-84. c) Hardman, D. J. *Crit. Rev. Biotech.* 1991, 11, 1-40. d) Azerad, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1995, 132, 17-51.

17 - Meyer, H. P. *Biotech. Forum Eur.* 1991, 8, 602-606.

18 - Brevet; J. L.; Mori, K. *Synthesis-Stuttgart*, 1992, 1007-1012.

foi adotada em uma das seqüências da síntese total do feromônio da mariposa *Gypsy*. **Esquema 1.13**



Esquema 1.13

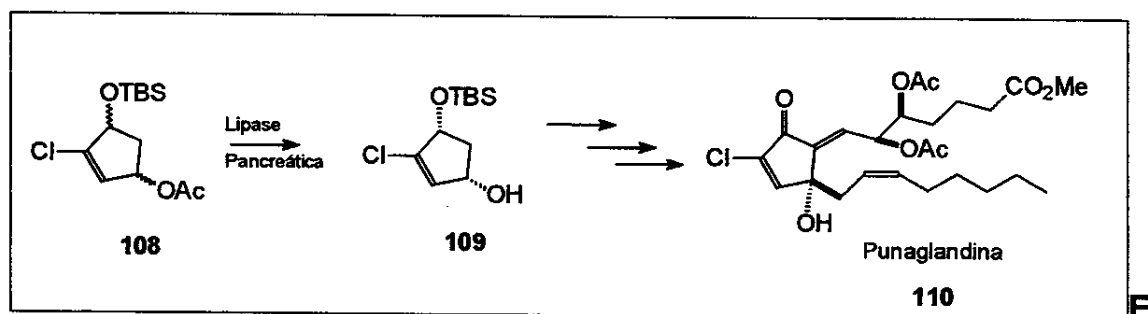
Tabela 1.5

Metodologias empregadas na dessimetrização do composto **105** referente ao **Esquema 1.13**

Entrada	Enzima	Condições	Tempo (h)	Rendimento (%)	Enantiomero	e.e
1	PLE	PH 7, 30% MeOH, 14°C	13	77	(+)-(2S,3R)- 106	42
2	α -chim	PH 8, t.a	16	48	(-)-(2R,3S)- 106	3
3	PPL	PH 7, 30% Et_2O , 0°C	4	71	(+)-(2S,3R)- 106	88
4	PPL	PH 7, 30% i-pr $_2$ O, 0°C	5	85	(+)-(2S,3R)- 106	91

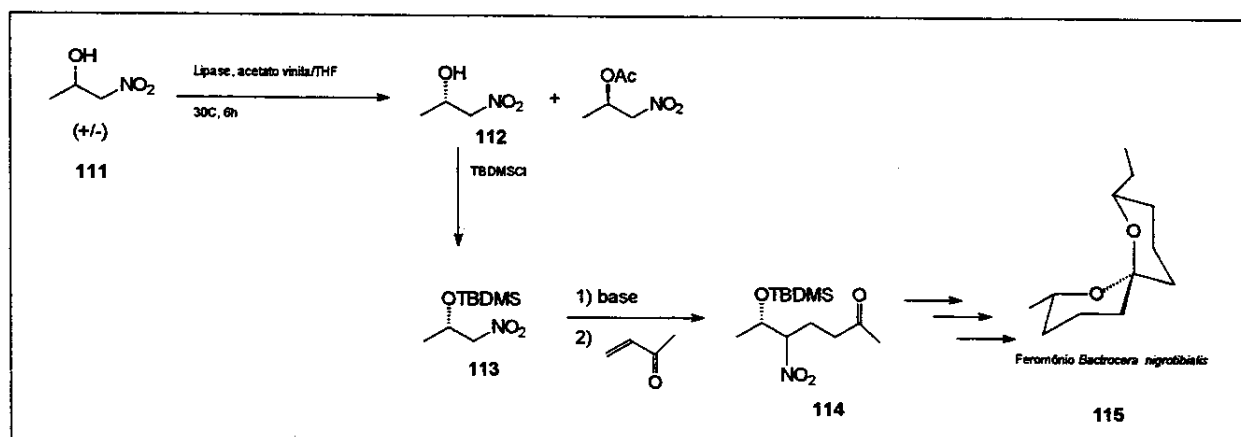
Um outro exemplo onde se destaca o uso de resolução enzimática é o trabalho publicado por Mori e Takeuchi,¹⁹ no qual empregaram lipase pancreática na resolução do éster **108**, **Esquema 1.14**, precursor da punaglandina, um agente antitumoral.

19 - Mori, K.; Takeuchi, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 333-342.



Esquema 1.14

Kitayama,²⁰ utilizou um nitro álcool quiral racêmico e por meio de resolução enzimática com lipase, produziu o *sínton* precursor na síntese total do feromônio da *Bactrocera nigrotibialis*. **Esquema 1.15**



Esquema 1.15

Sih e Malnar²¹ apresentam as experiências realizadas usando peroxidase de fontes vegetais (soja e rabanete) no acoplamento fenólico oxidativo dos fragmentos da vancomicina, **116**. Os procedimentos adotados estão descritos na **Tabela 1.6**. A **Figura 1.5** apresenta os fragmentos usados no acoplamento fenólico.

20 - Kitayama, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6139-6148.

21 - Malnar, I.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1907-1911.

Estes pesquisadores demonstraram a capacidade que esta enzima tem de promover estas reações e que possivelmente esta esteja associada à biossíntese de uma variedade de produtos naturais fenólicos.

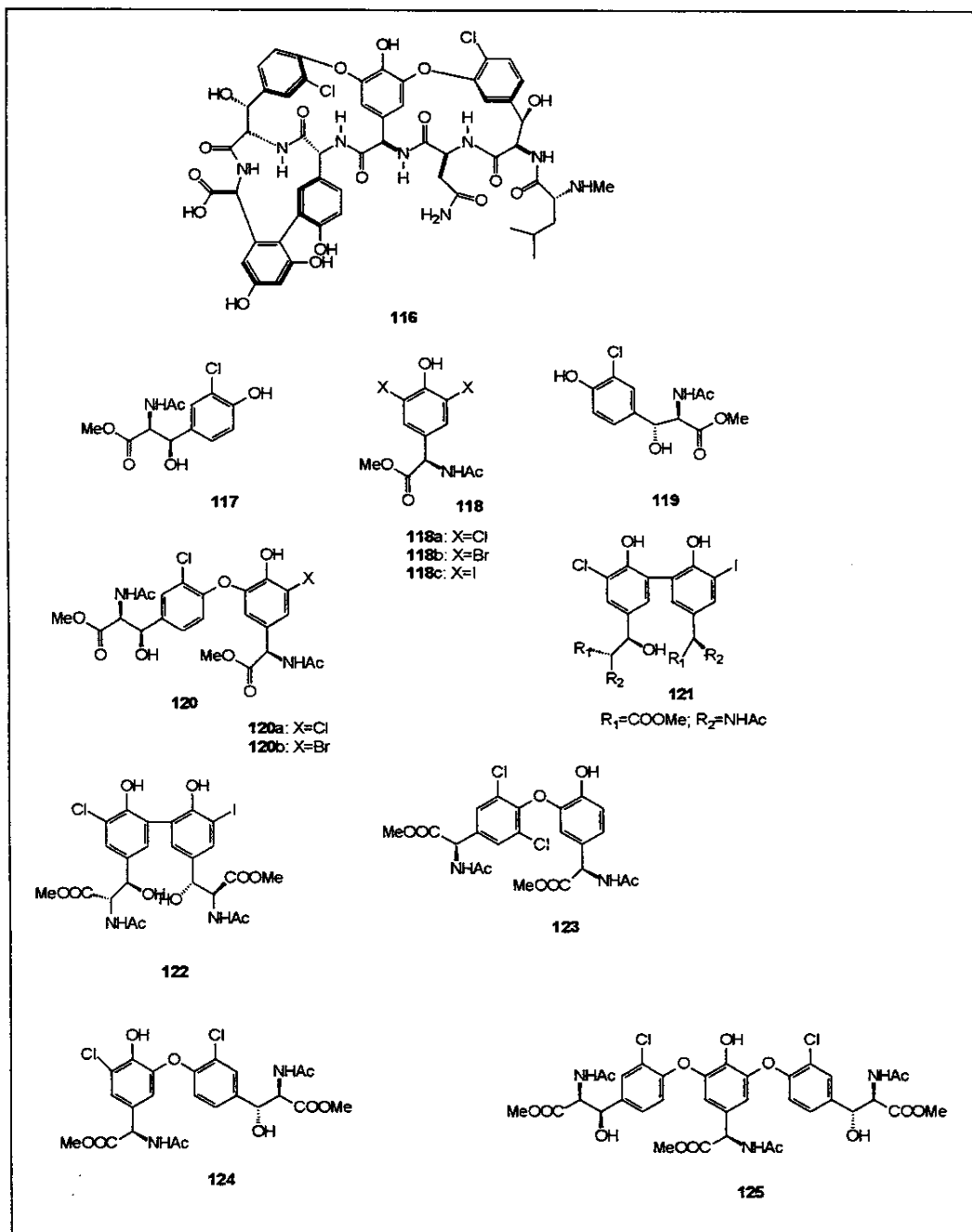


Figura 1.5 - Fragmentos usados no acoplamento fenólico com peroxidase.

Tabela 1.6

Sumário das reações de acoplamento catalisadas por peroxidase

Substrato (mmol) ^a	pH	Volume total (mL)	Peroxidase	H ₂ O ₂ (mmol)	Tempo(min.)	Rend. Isolado Produto(%)
117(0,3); 118a(0,1)	4,0	50	Perox. Rabanete	0,5	3	120a(14)
117(0,3); 118b(0,1)	4,0	100	Perox. Soja	0,4	2	120b(12)
117(0,4); 118c(0,2)	6,0	200	Perox. Rabanete	0,7	5	121(26)
119(0,3); 118a(0,1)	4,0	50	Perox. Rabanete	0,5	3	124(17)
117(0,2); 124(0,05)	4,0	25	Perox. soja	0,3	3	125(12)

a)- referente à Figura 1.5

Esta metodologia também foi empregada no acoplamento fenólico de derivados de hidroxifenilglicina²² e também no acoplamento fenólico de monoalogenados de derivados de tirosina²³

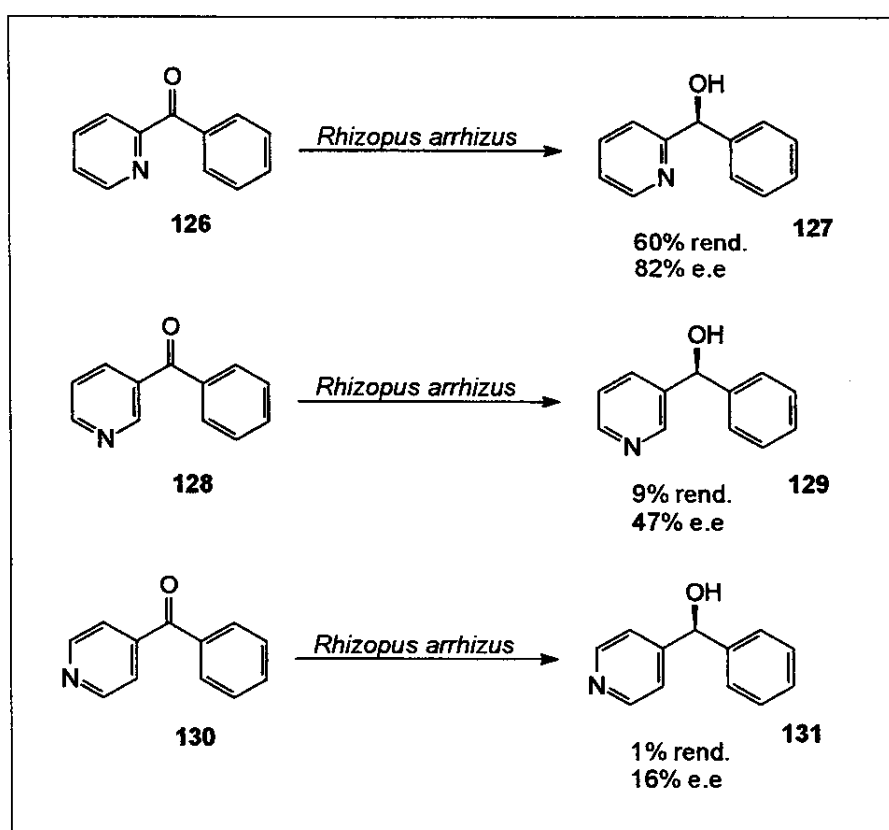
1.1.2.2 – Reações Catalisadas por Microrganismos

Vários microrganismos vem sendo usados como catalisadores em síntese orgânica, principalmente nas reações de oxirredução, onde as enzimas que catalisam este tipo de reação necessitam de cofatores, especificamente NADH ou NADPH. O isolamento destas enzimas e a utilização de cofatores tornam as reações de oxirredução economicamente inviáveis por meio de enzimas purificadas, devido ao custo do cofator, de tal forma que a catálise assimétrica, nestes tipos de reações são promovidas por células inteiras do microrganismo. Uma possibilidade da utilização destas enzimas purificadas consiste na regeneração *in situ* do cofator, usando-se um sistema de reciclagem de NAD-NADH (ou NADP-NADPH).

22 - Guo, Z. W.; Machiya, K.; Ma, Y. A.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5679-5682.

23 - Ma, Y. A.; Guo, Z. W.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9357-9360.

Um exemplo da redução da ligação C=O pelo microrganismo *Rhizopus arrhizus* é descrito no trabalho de Udupa e colaboradores²⁴, que obtiveram fenil piridil metanol com excessos enantioméricos variando de 16-82%, partindo da redução das respectivas fenil piridil cetonas. Neste trabalho foi observado que a localização do grupo ligado ao anel piridínico foi importante no desenvolvimento da reação, tanto do ponto de vista do rendimento como dos e.e. obtidos, como pode ser observado no **Esquema 1.16**



Esquema 1.16

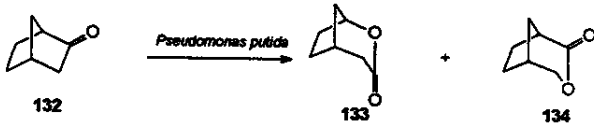
Reações de Baeyer-Villiger catalisadas por microrganismos são comumente encontradas na literatura. Brosa e colaboradores²⁵ descrevem os resultados obtidos na reação de Baeyer-Villiger catalisada por *Pseudomonas putida* NCIMB 10007. O substrato usado foi o biciclo racêmico [2.2.1] heptan-2-ona. Esta reação foi conduzida em diferentes sistemas de solventes e os resultados são

24 - Salvi, N. A.; Udupa, S. R.; Banerji, A. *Biotechnol. Lett.* **1998**, 20, 2, 201-203.

apresentados na **Tabela 1.7**, evidenciando o efeito causado pelo solvente na regioseletividade desta reação.

Tabela 1.7

Razão regioisomérica das lactonas **133** e **134** obtidas pela reação de **132**, catalisada por *Pseudomonas putida*

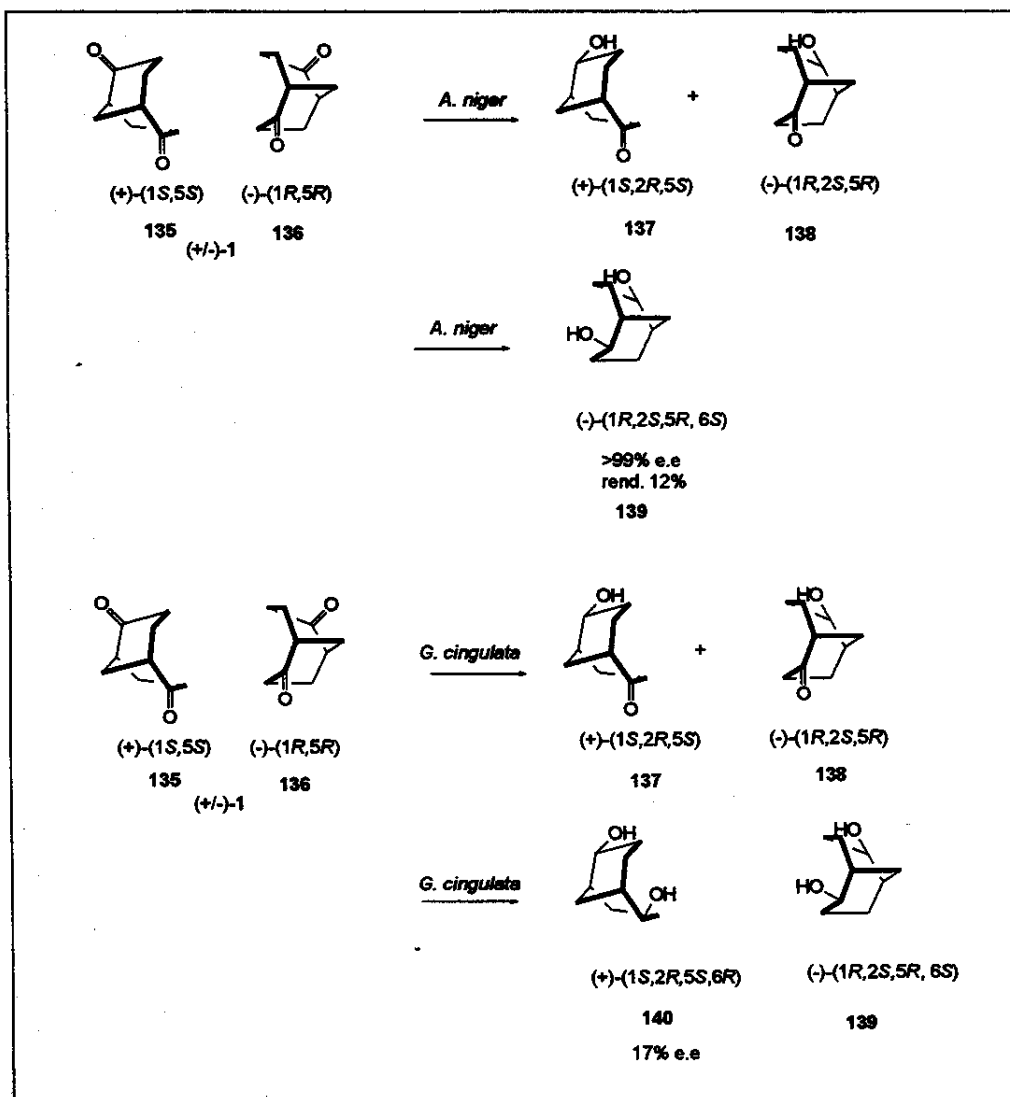
		
Sistemas de solventes	133	134
Água	7	1
Água:octano 1:1	7	1
Água:n-decanol 1:1	2	1
Água:tolueno 1:1	2	1
Octano	1	0
Tolueno	10	1

A reação de redução de (+/-)-biciclo[3.3.1] nonano-2,6-diona, **135** e **136**, catalisada por *Glomerella cingulata* e *Aspergillus niger* foi desenvolvida por Miyazawa e colaboradores.²⁶ Ambos os microrganismos foram capazes de metabolizar a diona e transformá-la em mono álcool e subseqüentemente, no diol. Foi observado que os dióis produzidos foram todos *endo* e no caso da biotransformação produzida por *A. niger*, foi obtido o diol **139** com e.e. >99%.

Esquema 1.17.

25 - Brosa, C.; Santamarta, C. R.; Salvá, J.; Barberà, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5781-5788.

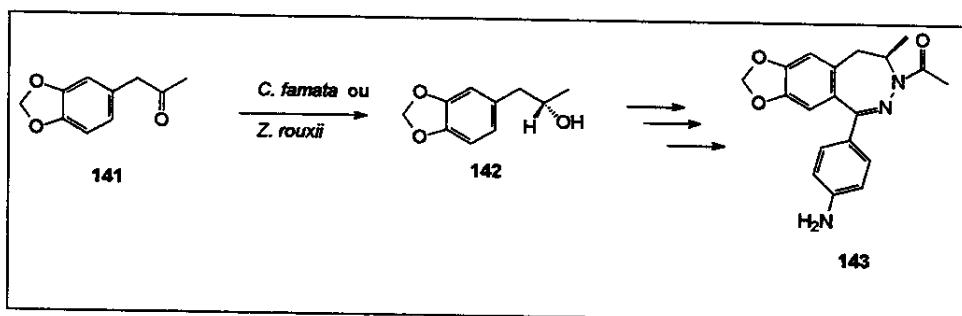
26 - Miyazawa, M.; Nobata, M.; Okamura, S.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Kameoka, H. *J. Chem. Techn. Biotechnol.* **1998**, *71*, 281-284.



Esquema 1.17

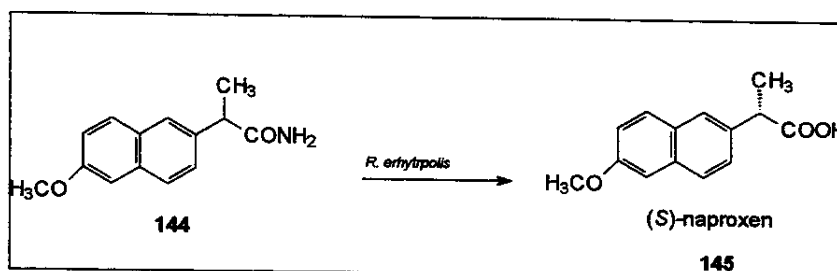
Um processo de biorredução em larga escala foi descrito por Zmijewski e colaboradores²⁷ que realizaram a biotransformação de 3,4-metilenodioxifenilacetona, 141, usando *Candida famata* e *Zygosaccharomyces rouxii* e obtiveram o respectivo álcool 142 com >99% e.e. numa escala de 2 kg de substrato em um reator de 2300 litros. Este álcool foi empregado na elaboração em larga escala do fármaco 143. **Esquema 1.18**

27 - Zmijewski, M. J.; Vicenzi, J.; Landen, B. E.; Muth, W.; Marler P.; Anderson, B. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1997**, *47*, 162-166.



Esquema 1.18

(S)-naproxen foi obtido em escala preparativa por meio da hidrólise da amida racêmica **144** usando-se *Rhodococcus erythropolis* MP50 imobilizado em resina, em um sistema com solventes orgânicos (acetato de butila e 3% vol. DMSO) e traços de água.²⁸ Esquema 1.19.



Esquema 1.19

1.1.2.3 – Reações Catalisadas por *Saccharomyces cerevisiae*

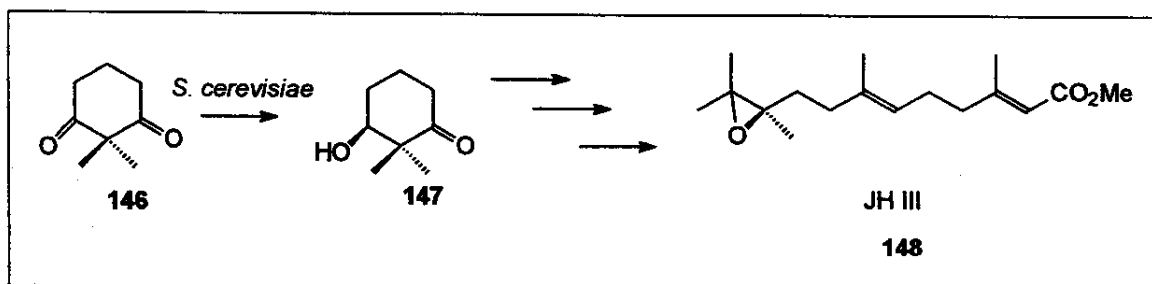
Saccharomyces cerevisiae, comumente denominada de fermento de pão, é um microrganismo bastante usual em síntese orgânica. Este microrganismo tem um sistema de enzimas bastante estudado, especialmente álcool desidrogenase, dependente dos cofatores NADH e NADPH. Estas enzimas catalisam reações de oxirredução, muitas vezes gerando produtos com elevados e.e.

28 - Effenberger, F.; Graef, B. W.; Osswald, S. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 2749-2755.

Vários autores descreveram resultados obtidos na redução da ligação C=O por este microrganismo, em diversos tipos de moléculas tais como aldeídos, cetonas, β -cetoésteres, etc.^{29, 30}

Também é notável a utilização deste microrganismo na elaboração de *síntons* quirais em sínteses totais. Mori e colaboradores,³¹ empregaram *Saccharomyces cerevisiae* na elaboração de JH III, **148**, um hormônio de inseto, tendo como material de partida, o álcool assimétrico obtido da redução de 2,2-dimetilcicloexano-1,3-diona, **146**.

Estes pesquisadores obtiveram (S)-(+)-3-hidroxi-2,2-dimetilcicloexanona, **147**, com e.e. de 98% e rendimento de 45-50%, como apresentado no **Esquema 1.20**.

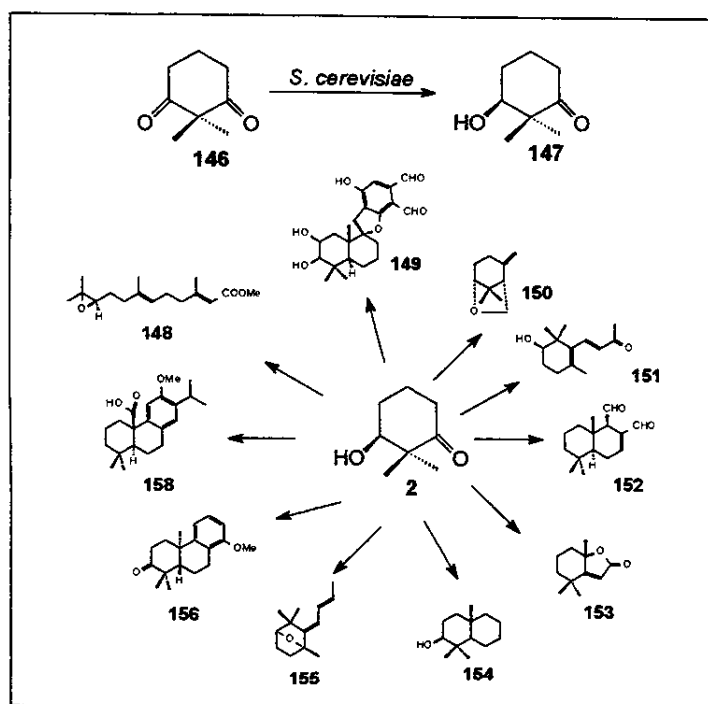


Esquema 1.20

29 - a) Servi, S. *Synthesis* **1990**, 1-25. b) Csuk, R.; Glänzer, B. I. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 49-97. c) Santaniello, E.; Ferrabochi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1071-1140. d) D'Arrigo, P.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Servi, S. *Adv. Appl. Microbiol.* **1997**, *44*, 81-123. e) Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1-21. f) Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 611-633. g) Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1475-1499.

30 - a) Utaka, M.; Konishi, S.; Takeda, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4737-4740. b) Fronza, G.; Fuganti, C.; Grasselli, P.; Lanati, S.; Rallo, R.; Tchilibon, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2927-2930. c) Takeshita, M.; Miura, M.; Hongo, T.; Kosaka, K.; Takeshita, Y. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1998**, *5*, 245-238. d) Kawai, Y.; Saitou, K.; Hida, K.; Dao, D.H.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2633-2638. e) Koul, S.; Crout, D. H. G.; Errington, W.; Tax, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2969-2988. f) Kawai, Y.; Hayaashi, M.; Inaba, Y.; Saitou, K.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5225-5228.

31 - Mori, K.; Mori, H. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4097-4106.



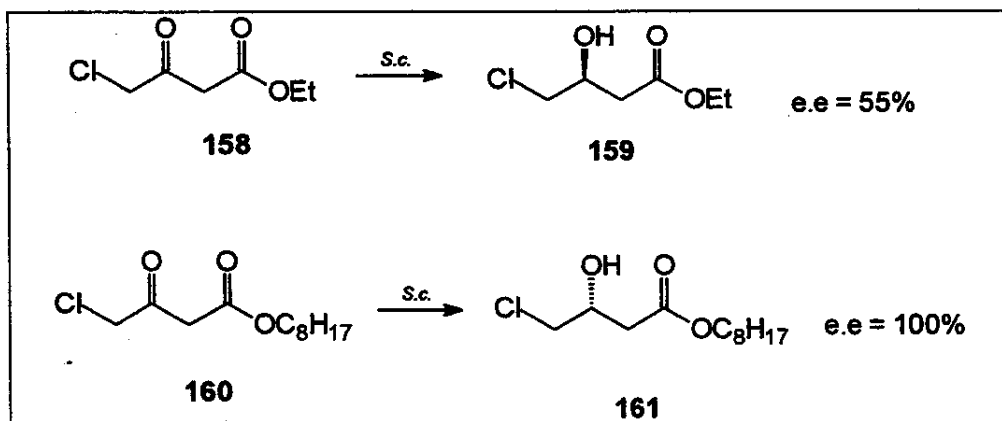
Esquema 1.21

Este material foi usado como material de partida na elaboração de uma porção de outros produtos,³² como pode ser apresentado no **Esquema 1.21**

Redução da ligação C=O em em β -ceto- γ -halo ésteres foi estudada por Zhou e colaboradores³³ que observaram a modificação do tipo do isômero formado e também do excesso enantiomérico ao modificar-se o tamanho do grupo éster. Quando o grupo alcóxido foi acetato, formou-se o (*S*)- β -hidróxi- γ -halo éster com 55% de e.e. Ao modificar-se o grupo alcóxido por octanoato, obteve-se exclusivamente o (*R*)- β -hidróxi- γ -halo éster. Esta experiência evidenciou a influência existente entre o tipo do isômero formado com a estrutura do reagente de partida. **Esquema 1.22.**

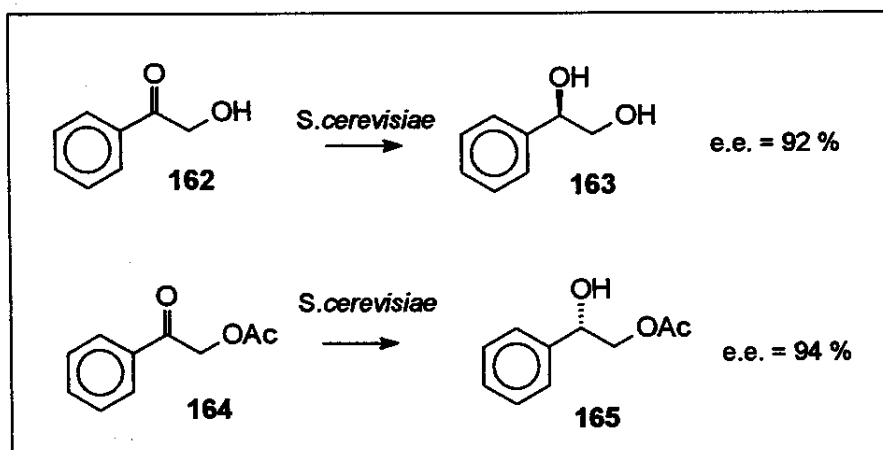
32 - Mori, K.; Mori, H. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 56-63.

33 - Zhou, B.; Gopalan, A. S.; VanMiddlesworth, F.; Shieh, W. R.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5925-5926



Esquema 1.22.

Um estudo similar foi desenvolvido por Santanielo e colaboradores³⁴ que realizaram a redução de aril cetonas α -substituídas por meio de *Saccharomyces cerevisiae*. Através deste estudo, foi observado que a redução de 1-fenil-2-hidroxietanona, produziu o isômero *R* com um e.e. de 92%. Ao se modificar o grupo hidroxil por acetato, foi obtido o respectivo álcool *S* com 94 % de e.e.

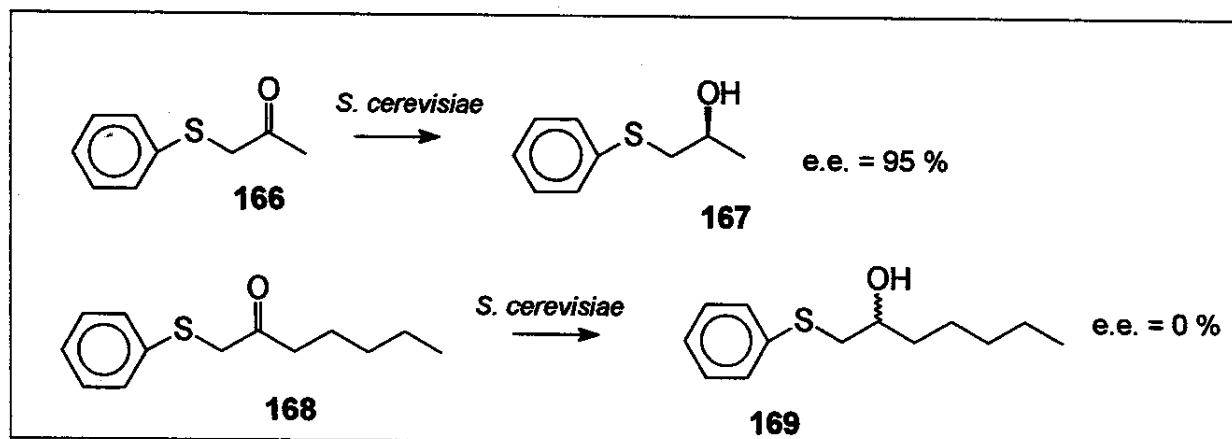


Esquema 1.23

A modificação no e.e. dos produtos formados por biotransformação com *Saccharomyces cerevisiae* foi observada no trabalho desenvolvido por Crumbie e

34 - Manzocchi, A.; Fiecchi, A.; Santanielo, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4405-4407.

colaboradores³⁵ na redução da ligação C=O em α -tioacetonas. Com o aumento do grupo alquil, não houve seletividade na redução da ligação C=O, como pode ser observado no **Esquema 1.24**



Esquema 1.24

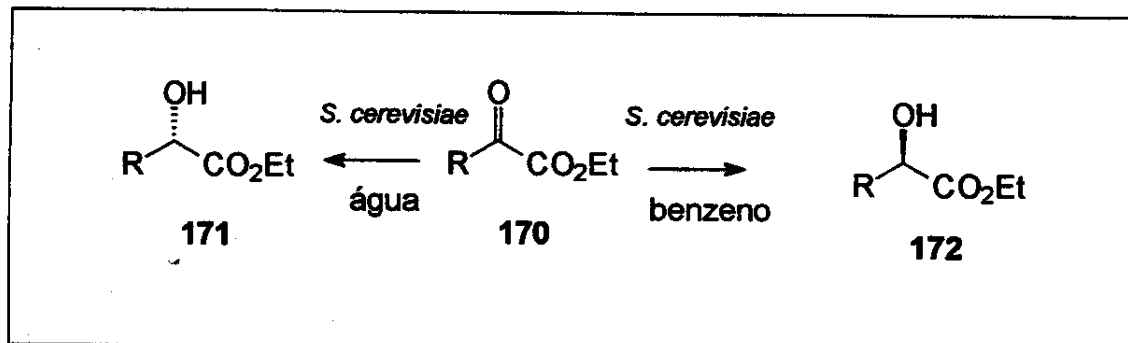
Enzimas pró-*R* e pró-*S* atuam na redução da ligação C=O, de forma que quando estas possuem constantes cinéticas similares, são obtidos baixos e.e.. Vários experimentos foram desenvolvidos como forma de contornar a baixa seletividade obtida nestas reações. Modificações como aditivos, tratamento térmico e reação em solvente orgânico são descritas na literatura, como por exemplo as experiências realizadas por Nakamura e colaboradores³⁶ na redução de α -ceto-ésteres por *Saccharomyces cerevisiae*, em diferentes solventes. Foi observado que 2-oxo-heptanoato de etila foi reduzido para (*S*)-2-hidroxiheptanoato de etila, com e.e. = 92%, quando esta reação foi realizada em água como solvente. Quando esta reação foi conduzida em benzeno, foi obtido o antípoda óptico (*R*)-2-hidroxiheptanoato de etila, com e.e. de 86%. Os resultados desta experiência são reportados na **Tabela 1.8**.

35 - Crumie, R. L.; Deol, B. S.; Nemorin, J. E.; Ridley, D. D. *Aus. J. Chem.* **1978**, *31*, 1965-1980.

36 - Nakamura, K.; Kondo, S.; Nakajima, N.; Ohno, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 687-694.

Tabela 1.8

Resultados da redução de α -ceto-ésteres por *Saccharomyces cerevisiae* em água e benzeno



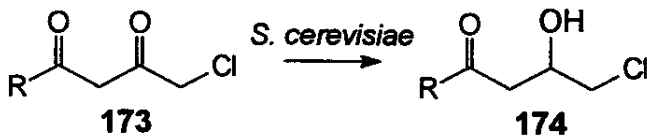
		Água			Benzeno		
	R	Rend.(%)	e.e.(%)	Conf.	Rend.(%)	e.e.(%)	Conf.
A	CH ₃	79	93	S	56	73	S
B	C ₂ H ₅	44	78	S	39	13	R
C	C ₃ H ₇	23	76	S	44	63	R
D	C ₄ H ₉	5	99	S	54	86	R
E	C ₅ H ₁₁	9	92	S	26	86	R
F	(CH ₃) ₂ CH	63	19	R	49	90	R

Redução de γ -cloro- β -dicetonas mediadas por *Saccharomyces cerevisiae* foram conduzidas sob variadas condições experimentais tais como, adição de inibidor enzimático (álcool alílico, metil vinil cetona), tratamento térmico e diferentes solventes.³⁷ Estas modificações produziram resultados efetivos com relação ao e.e. dos produtos formados, como pode ser observado na Tabela 1.9

37 - Cui, J. N.; Ema, T.; Sakai, T.; Utaka, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 2681-2692.

Tabela 1.9

Efeito da adição de aditivos na redução γ -cloro- β -dicetonas mediadas por *Saccharomyces cerevisiae*

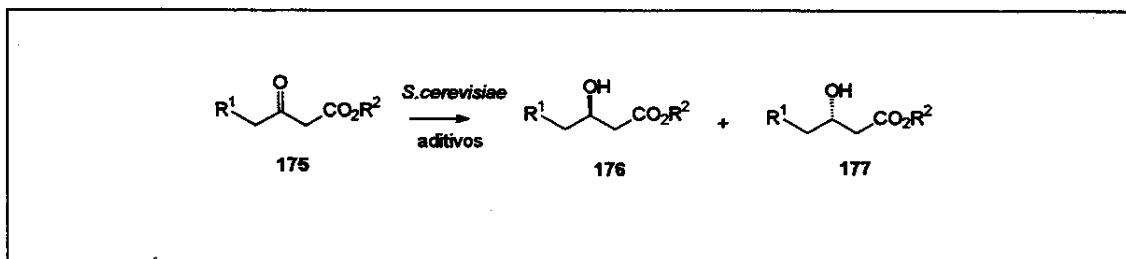
					
Condições: substrato: 0,5 mmol, <i>S. cerevisiae</i> . 2 g, água: 28 mL, glicose: 2 g, 30°C					
R	Tempo(h)	Rend.(%)	e.e. (%)	$[\alpha]_D(\text{CHCl}_3)$	Conf.
CH ₃	1,0	53	29	-6,85	S
C ₂ H ₅	1,0	70	14	5,20	R
<i>n</i> -C ₃ H ₇	1,0	84	6	-1,88	S
<i>n</i> -C ₄ H ₉	1,0	76	39	12,2	R
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2,5	58	58	18,2	R
Condições: tratamento térmico do <i>S. cerevisiae</i> a 50°C por 30 min., álcool alílico: 2,5 mmol, água 38 mL, glicose 2 g, substrato: 0,5 mmol em hexano (0,25 ml)					
R	Tempo(h)	Rend.(%)	e.e. (%)	$[\alpha]_D(\text{CHCl}_3)$	Conf.
CH ₃	3,0	54	95	-32,6	S
C ₂ H ₅	1,0	68	96	-35,4	S
<i>n</i> -C ₃ H ₇	1,0	70	94	-34,1	S
<i>n</i> -C ₄ H ₉	2,0	52	81	-29,5	S
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	3,0	41	66	-18,9	S

Outro exemplo de experimentos desenvolvidos com o emprego de inibidor enzimático pode também ser visto no trabalho de Nakamura e colaboradores³⁸, onde é descrito a redução de uma série de β -oxoéster, mediadas por *Saccharomyces cerevisiae*. **Tabela 1.10**

38 - Nakamura, K., Kawai, Y., Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 267-270.

Tabela 1.10

Resultados da redução de β -oxo-éster mediadas por *Saccharomyces cerevisiae*



Substrato		Aditivo	Conc.(mM)	Rend.(%)	e.e. (%)	Conf.
R ¹	R ²					
Me	Me	-	-	46	12	R
Me	Me	ClCH ₂ CO ₂ Et	25	20	69	S
Cl	Et	-	-	62	43	S
Cl	Et	ClCH ₂ CO ₂ Et	67	70	80	R
H	Et	-	-	66	77	S
H	Et	ClCH ₂ CO ₂ Et	67	75	99	S
Me	Et	-	-	61	4	R
Me	Et	ClCH ₂ CO ₂ Et	67	63	94	S
CF ₃	Et	-	-	77	69	R
CF ₃	Et	ClCH ₂ CO ₂ Et	67	60	84	R

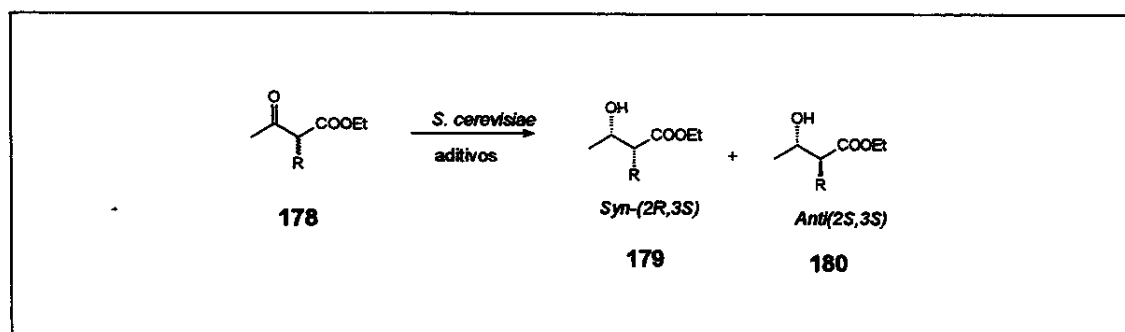
Além de enantiosseletividade, um outro critério muito importante em síntese assimétrica é a diastereosseletividade.

Muitos trabalhos são apresentados a respeito de reduções conduzidas por *Saccharomyces cerevisiae* na elaboração de produtos com altos excessos enantioméricos e diastereoméricos. Nakamura e colaboradores³⁹ descrevem os resultados obtidos quando *Saccharomyces cerevisiae* catalisou a reação de redução de 2-alkil-3-oxobutanoatos racêmicos. Neste trabalho também é descrito o emprego de metil vinil cetona (MVC) como um agente de inibição enzimática, usado para se aumentar a razão *syn/anti*. Tabela 1.11. Foi observado que os principais isômeros foram *syn*-(2R,3S) e *anti*-(2S,3S) e que a adição de MVC aumentou a razão *syn/anti* dos diastereoisômeros.

39 - Nakamura, K., Kawai, Y., Miyai, T.; Ohno, A. *Tetrahedron Letters* 1990, 31, 3631-3632.

Tabela 1.11

Redução de 2-alkil-3-oxo butanoato de etila por *Saccharomyces cerevisiae*



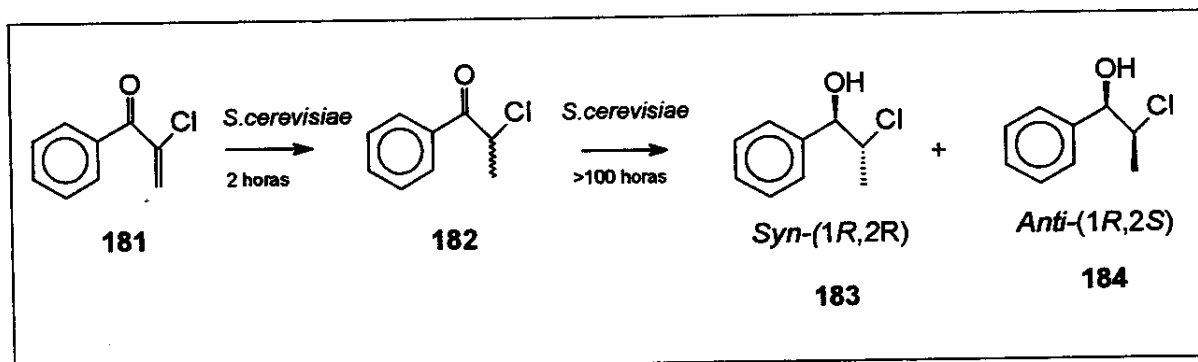
Substrato		Aditivo	Conc.(mM)	Syn/anti	Conversão(%)
R					
Me	-	-	-	87/13	99
Me	MVC	83		96/4	96
Et	-	-	-	66/34	99
Et	MVC	83		86/14	99
Pr	-	-	-	74/26	96
Pr	MVC	83		85/15	98
Alil	-	-	-	30/70	99
Alil	MVC	83		84/16	97

Redução de moléculas com dois centros pró-quirais constitui uma estratégia sintética de grande valor, desde que seja diastereosseletiva e que os respectivos diastereoisômeros possuam elevados e.e. Neste tipo de experiência, é possível racionalizar o efeito que o primeiro centro estereogênico formado tem sobre o seguinte. Siqueira-Filho e colaboradores⁴⁰ analisaram o efeito de aditivos na redução de 1-fenil-2-cloro-2-propen-1-ona, **181**. Foi observado que a ligação C=C foi pouco estereosseletiva, independente do procedimento experimental. Esta ligação foi reduzida mais rapidamente que a ligação C=O.

Quando esta reação foi realizada na presença de álcool alílico, este inibidor enzimático influenciou significativamente a redução da ligação C=O dos isômeros **182** (Esquema 1.25). Apesar da redução da ligação C=O formar preferencialmente o

40 - Siqueira-Filho, E. P; Rodrigues, J. A. R; Moran, P. J. S. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 2001, 15, 23-28.

isômero *R*, a discriminação na doação do hidreto foi maior para o isômero 2*S* do que para o isômero 2*R*. **Esquema 1.25 e Tabela 1.12**



Esquema 1.25

Tabela 1.12

Redução de 2-cloro-1-fenil-2-propen-1-ona (181) a 30 °C por *Saccharomyces cerevisiae*.

Entradas	S.c. (g) ^a	Substrato (mmol)	Sacarose (g)	Alcool alílico (mL)	182 ^b	183,184 ^c			
					Razão Enantiomérica.	e.e.(%) <i>syn</i> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	e.e.(%) <i>anti</i> (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	Razão <i>Syn/anti</i>	Rend. (%)
1	100	4,62	50	-	1.20	80	50	0.96	51
2	100	4,62	-	-	1.42	86	43	0.80	78
3	100	6,00	50	1.00	0.83	88	48	1.12	56
4	100	6,00	-	1.00	0.89	90	63	1.28	34
5 ^d	40	1,80	-	0.40	0.62	-	-	-	-
6 ^e	20	1,20	20	-	1.02	88	28	0.45	60

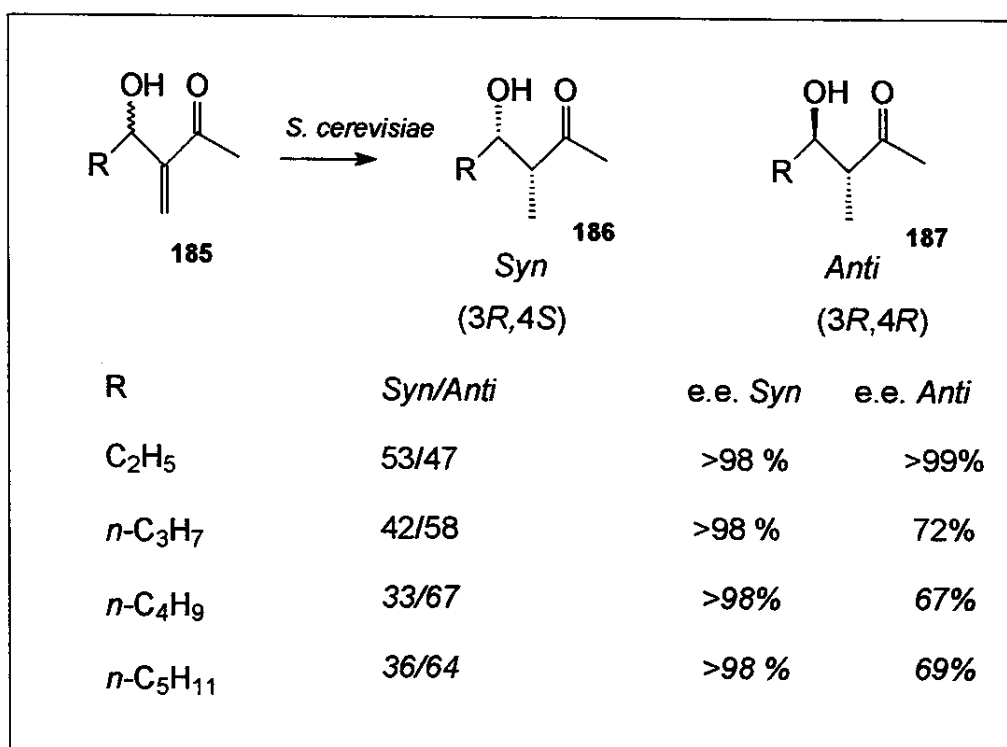
a) em 250 mL de água; b) após 2 horas; c) após 120-200 horas; d) pré tratamento do *S. cerevisiae* (S.c.) por 30 minutos a 50°C; e) tampão citrato pH 4.0.

A redução de moléculas, contendo dois centros pró-quirais, mediadas por *Saccharomyces cerevisiae*, também foi tema de estudo de Utaka e colaboradores⁴¹, que realizaram a redução de *Z*-3-cloro-3-alquen-2-ona. Estes pesquisadores observaram que a redução da dupla ligação C=C produziu a respectiva (*S*)- α -clorocetona com e.e que variaram de 44-88%. A redução da ligação C=O gerou os respectivos diastereoisômeros *syn*-(2*S*,3*S*) e *anti*-(2*S*,3*R*) com e.e > 98%.

41 - Utaka, M.; Konishi, S.; Takeda, A. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4737-4740.

Reduções de α -metileno- β -hidroxicetonas, mediadas por *Saccharomyces cerevisiae*, imobilizadas em alginato de sódio, são apresentadas no trabalho de Utaka e colaboradores⁴². Estes pesquisadores analisaram o efeito do grupo R na redução da dupla ligação C=C e obtiveram uma série de diastereoisômeros *syn/anti* α -metil- β -hidroxicetonas, após a redução de α -metileno- β -hidroxi cetonas racêmicas.

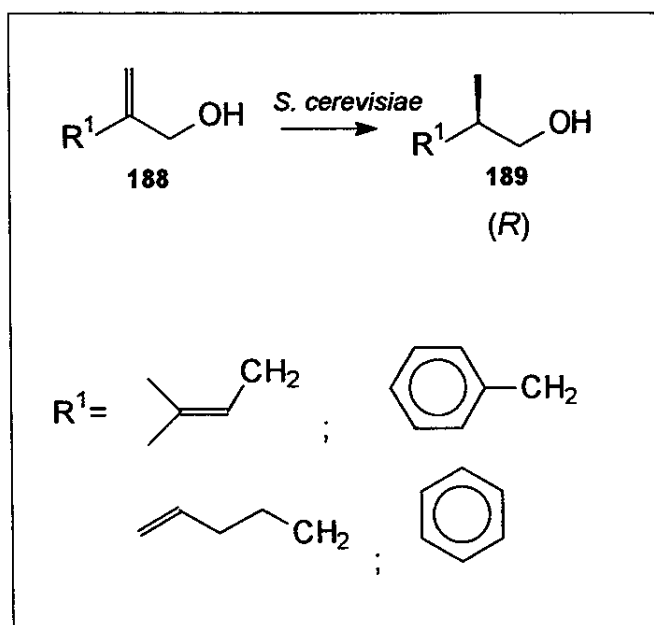
Apesar de não terem conseguido obter grandes excessos diastereoisoméricos, os produtos obtidos por estes pesquisadores apresentaram grandes excessos enantioméricos. **Esquema 1.26**. Observou-se que o aumento do grupo R diminuiu a razão *syn/anti* e também diminuiu o e.e do isômero *anti*.



Esquema 1.26

42 - Utaka, M.; Onoue, S.; Takeda, A. *Chem. Lett.* **1987**, 971-972.

Ferraboschi e colaboradores⁴³, descreveram os resultados da redução de α -metileno carbinóis, mediada por *Saccharomyces cerevisiae*. A redução da ligação C=C nas moléculas testadas foi enantiosseletiva e um fato interessante apresentado foi que o isômero formado teve a mesma configuração, independente do grupo R¹, produzindo apenas (R)-(+)-metil carbinóis, com e.e. que variaram de 95 a 98 %, como pode ser observado no **Esquema 1.27**.



Esquema 1.27

A redução de cetonas α,β -insaturadas, mediadas por *Saccharomyces cerevisiae*, foi estudada por Kawai e colaboradores⁴⁴ que observaram a forte influência da estrutura do β -aril substituinte na estereosseletividade da redução da ligação C=C.

Nas moléculas com substituintes na posição *orto* ou *meta*, os e.e. das α -metilcetonas foram elevados. Nas moléculas sem substituintes ou com substituinte na posição *para*, os e.e. foram menores. Foram obtidos isômeros de configuração absoluta S. Foi verificado que a concentração do substrato não influenciou a

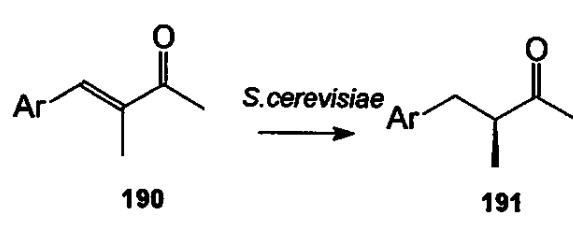
43 - Ferraboschi, P.; Casati, S.; Santaniello, E. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, *5*, 19-20.

44 - Kawai, Y.; Saitou, K.; Hida, K.; Dao, D. H.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, *69*, 2633-2638.

estereosseletividade da redução, sugerindo que apenas uma enzima participou da redução. **Tabela 1.13**

Tabela 1.13

Redução de arilcetonas $\alpha\beta$ -insaturadas por *Saccharomyces cerevisiae*

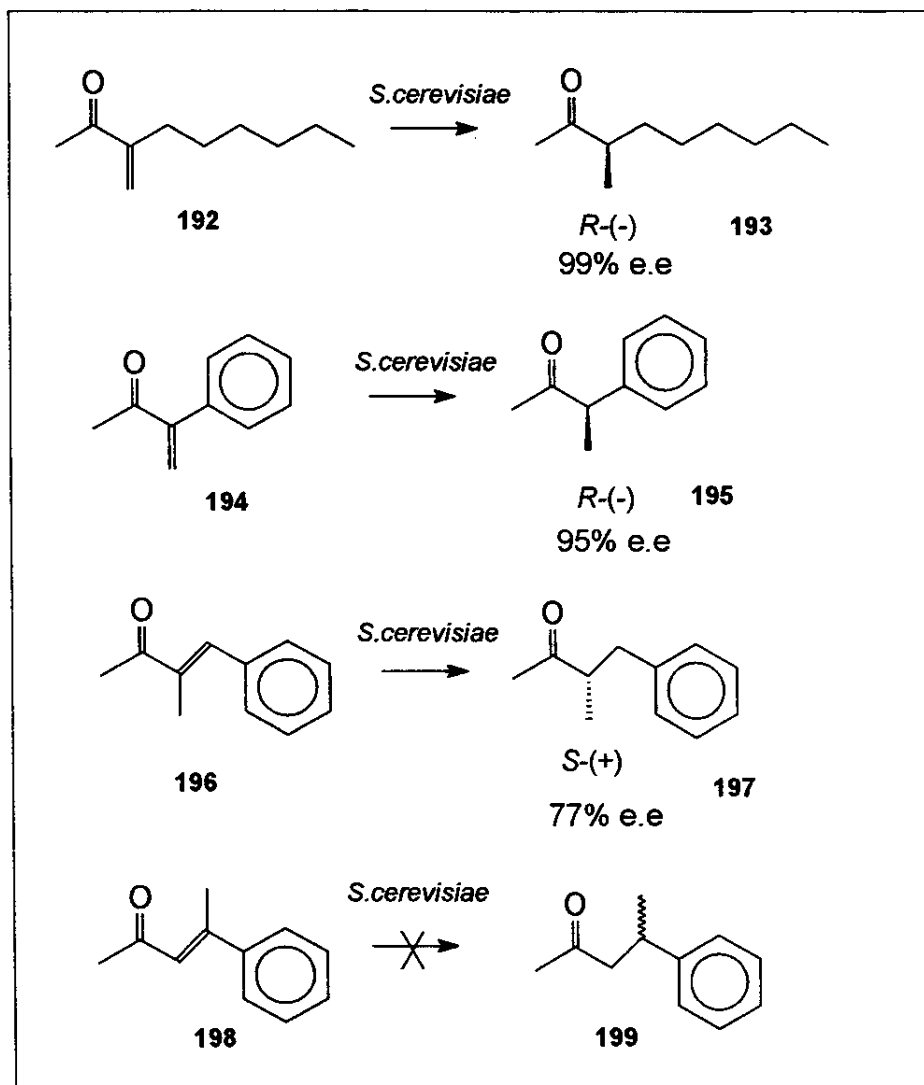
				
Entradas	Ar	Tempo (h)	Rend.(%)	e.e. (%)
A	Ph	30	42	71
B	2-MeO-C ₆ H ₄	48	13	>95
C	3-MeO-C ₆ H ₄	48	72	>95
D	4-MeO-C ₆ H ₄	20	73	61
E	3,4-MeO-C ₆ H ₃	60	59	>95
F	4-HO-C ₆ H ₄	76	20	58
G	3-Cl-C ₆ H ₄	24	91	>95
H	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	48	49	>95

Sakai e colaboradores⁴⁵ em seus estudos de biotransformação de α -metilenocetonas por *Saccharomyces cerevisiae* obtiveram α -metilcetonas com elevados e.e. Foi verificado que a redução de α -metilenocetonas com grupos alquil substituídas geraram isômeros *R*-(-). No caso de moléculas com grupos aril substituídos, o tipo do isômero formado foi influenciado pela posição da insaturação. Estes pesquisadores obtiveram o isômero *S*-(+) com 77% de e.e quando procederam a redução da dupla ligação C=C interna à cadeia principal,

45 - Sakai, T.; Matsumoto, S.; Hidaka, S.; Imajo, N.; Tsuboi, S.; Utaka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, 64, 3473-3475.

196, similarmente aos resultados encontrados por Kawai e colaboradores.⁴⁶

Esquema 1.28



Esquema 1.28

46 - Kawai, Y.; Hayashi, M.; Inaba, Y.; Saitou, K.; Ohno, A. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 5225-5228.

2 - OBJETIVOS E ESTRATÉGIA

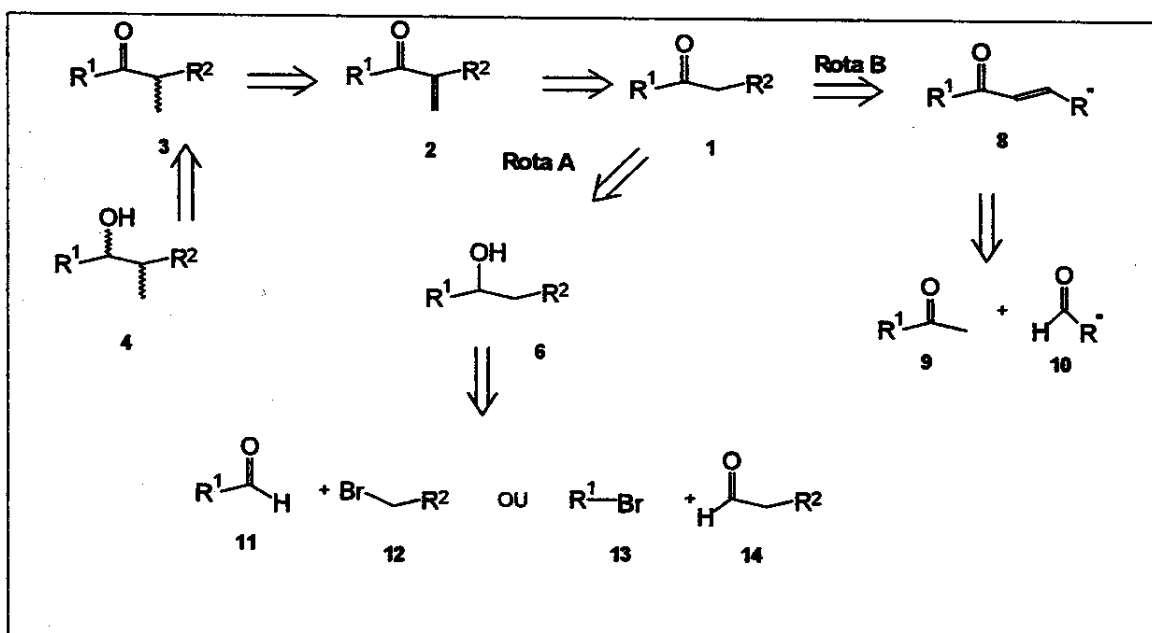
O objetivo deste trabalho foi estudar a influência dos grupos R^1 e R^2 na reatividade e na enantiosseletividade da redução da ligação $C=C$ de α -metileno cetonas tipo $R^1.C(O).C(=CH_2).R^2$ por *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de pão). A proposta deste estudo foi mostrar como as enzimas deste microrganismo, responsável pela redução da ligação $C=C$, atuaram nestas moléculas e qual o limite de seu uso como biocatalisador na obtenção de α -metil cetonas quirais.

A estratégia para se atingir os objetivos propostos foi inicialmente sintetizar as α -metileno cetonas. Estes compostos foram obtidos, por meio da inserção do grupo metileno ($=CH_2$) na posição alfa à carbonila das correspondentes cetonas de partida. A estratégia sintética usada foi a reação de Mannich, que consistiu na preparação de β -amino cetonas e após eliminação do grupo nitrogenado, obteve-se as respectivas α -metileno cetonas.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e as discussões serão apresentados em duas partes. A primeira parte se refere à síntese das α -metileno cetonas e em seguida, serão apresentados os resultados referentes às biotransformações.

O **Esquema 3.1**, refere-se à estratégia retrosintética para obtenção das α -metil cetonas **3**. Os compostos **3** e **4** são formados a partir da redução das α -metileno cetonas **2**, empregando-se *Saccharomyces cerevisiae*. Os compostos **2**, são formados a partir da inserção do grupo metileno ($=CH_2$) na posição alfa das cetonas precursoras **1**. As cetonas **1** foram obtidas comercialmente ou foram sintetizadas pelas estratégias da rota A ou B.



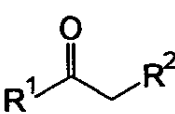
Esquema 3.1

3.1 – SÍNTESE DAS CETONAS PRECURSORAS (1)

As cetonas 1C, 1D, 1G, 1J, 1M e 1O da Tabela 3.1, precursoras das α -metileno cetonas 2, foram previamente sintetizadas. As outras cetonas 1 complementares da Tabela 3.1, foram obtidas comercialmente.

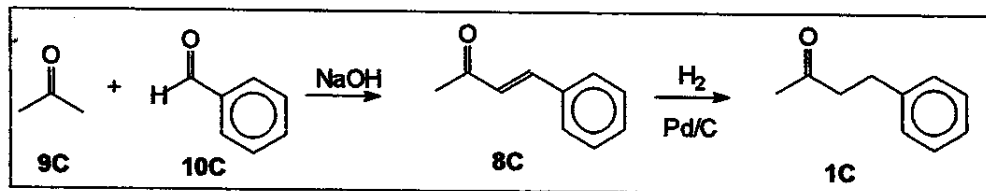
Tabela 3.1

Cetonas usadas na síntese das α -metileno cetonas

 1		
Cetonas	R ¹	R ²
1A	Metila	<i>n</i> -propila
1B	Metila	<i>n</i> -hexila
1C	Metila	Benzila
1D	Metila	Fenila
1E	Fenila	Cloro
1F	Fenila	Metila
1G	Fenila	Etila
1H	Fenila	<i>n</i> -propila
1I	Fenila	<i>n</i> -butila
1J	Fenila	Benzila
1K	Etila	Fenila
1L	<i>n</i> -propila	Etila
1M	CH ₂ -CH ₂ -Fenila	Benzila
1N	/iso-butila	/iso-propila
1O	Fenila	Fenila
1P	Metila	/iso-propila

3.1.1 – Síntese de 4-fenil-2-butanona (1C)

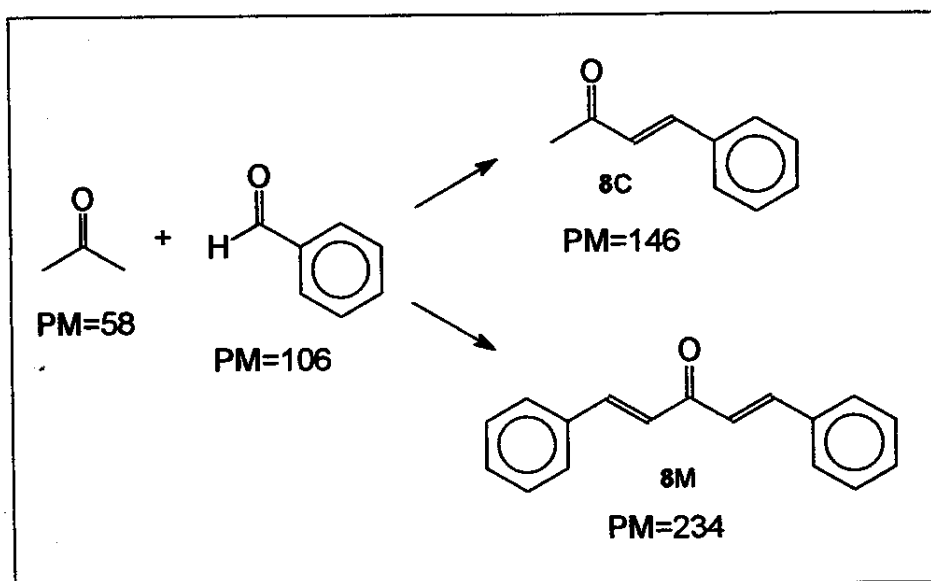
Para se obter 4-fenil-2-butanona (1C), foi realizada uma condensação aldólica clássica entre propanona (9C) e benzaldeído (10C) em meio básico.¹ Esta reação produziu o intermediário 8C, que após hidrogenação catalisada por paládio, gerou a 4-fenil-2-butanona 1C. De acordo com o **Esquema 3.2**.



Esquema 3.2

Inicialmente esta reação foi desenvolvida usando-se quantidades equimolares de propanona (9C) e do benzaldeído (10C). Nos primeiros instantes da reação, observou-se a formação de um precipitado branco a partir da mistura dos reagentes em meio básico. Com o passar do tempo, este precipitado foi desaparecendo, tomando-se de coloração amarela. Após tratamento da mistura reacional, por meio de análise em cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa,³ verificou-se a existência de um produto de peso molecular mais elevado que o esperado. Obteve-se como produto principal um produto de peso 234 (8M) e ainda o reagente de partida 10C. Isto se deveu ao fato de que em quantidades equimolares foi favorecido a bi-inserção na cetona 9C pelo aldeído 10C, produzindo um produto de peso 234, de acordo com o **Esquema 3.3**. Após purificação do produto 1C verificou-se um baixo rendimento (18%).

1 - Waren, S. G. *Designing Organic Syntheses – A programmed Introduction to the Synthon Approach*, John Wiley & Sons, England, 1981.



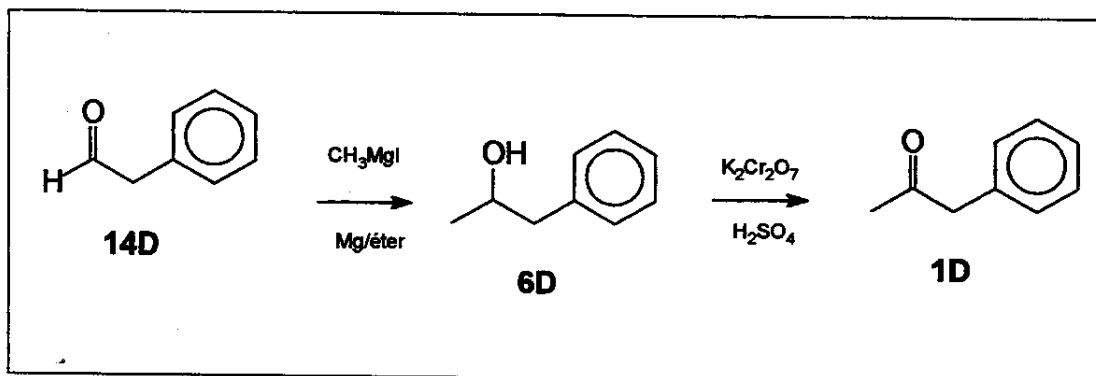
Esquema 3.3

Foi realizado um experimento com um excesso cerca de 10 vezes a quantidade molar da cetona em relação à quantidade do aldeído. Nesta condição, o produto principal foi o 8C (PM=146) e o produto secundário (bi-inserção), de peso 234, foi formado em quantidades desprezíveis.

Após purificação do produto 8C, este foi submetido à hidrogenação para a formação de 1C, de forma que o rendimento global da reação foi de 94% em relação ao reagente 10C.

3.1.2 – Síntese de 3-fenil-2-propanona (1D)

A reação de Grignard entre o iodeto de metil magnésio (13D) e o fenilacetaldeído (14D), produziu o álcool 3-fenil-2-propanol (6D). Após oxidação deste álcool, pelo método do dicromato de potássio em meio ácido, produziu-se então 3-fenil-2-propanona (1D), de acordo com o **Esquema 3.4**.



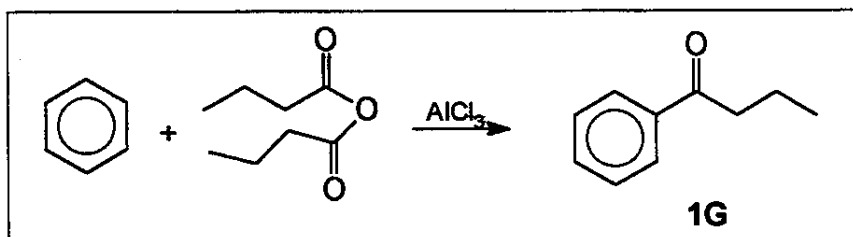
Esquema 3.4

Esta reação foi elaborada sem grandes dificuldades pois a formação do composto 6D, via reação de Grignard, foi quase que quantitativa (98% de rendimento). Maior dificuldade porém foi encontrada na oxidação deste composto para formar a cetona 1D. Observou-se que houve formação de outros produtos, não isolados, além da formação do produto esperado, de forma que o rendimento da reação de oxidação foi de 74%. (rendimento global de 73%, em relação ao fenilacetaldeído).

3.1.3 – Síntese de 1-fenil-1-butanona (1G)

Este composto foi obtido pela reação de acilação de Friedel-Crafts entre o benzeno e o anidrido butírico em tricloreto de alumínio.² Obteve-se 74% de rendimento em relação ao anidrido butírico. **Esquema 3.5.**

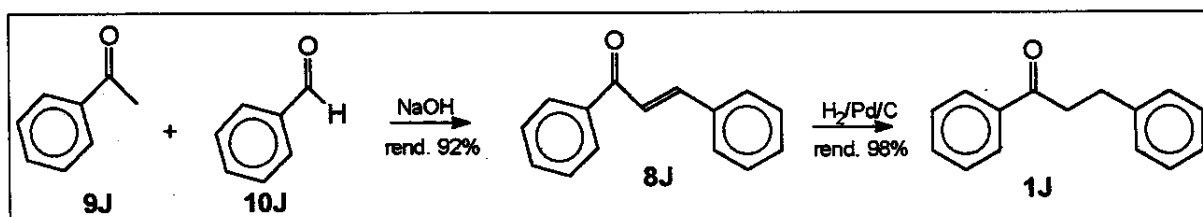
2 - Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fourth Edition, Longman, London, 1978, p. 774.



Esquema 3.5

3.1.4 – Síntese de 1,3-difenil-1-propanona (1J)

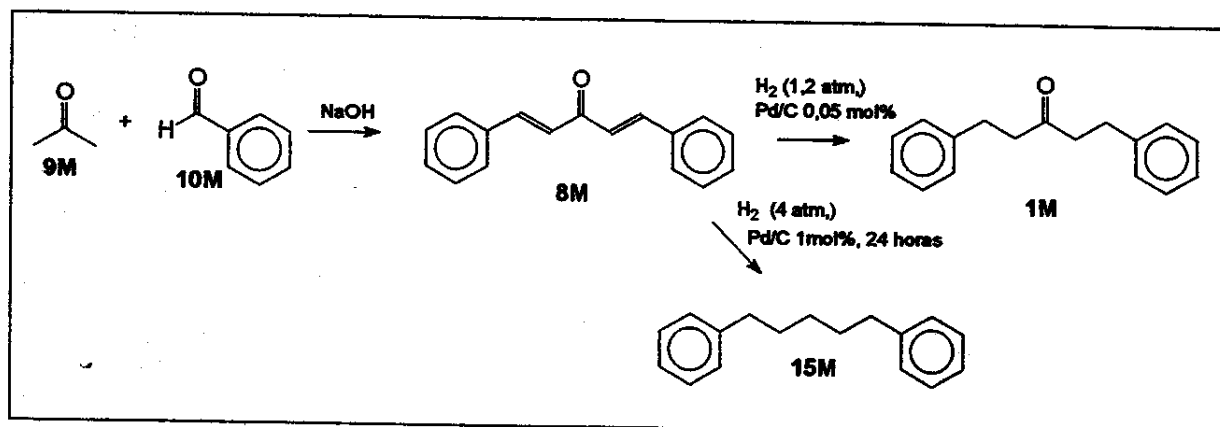
Condensação aldólica entre quantidades equimolares de acetofenona (9J) e benzaldeído (10 J) em meio básico, produziu o composto 8J. A hidrogenação deste composto catalisada por paládio, gerou a cetona 1J. O rendimento global desta reação foi de 90%.



Esquema 3.6

3.1.5 – Síntese de 1,5-difenil-3-pentanona (1M)

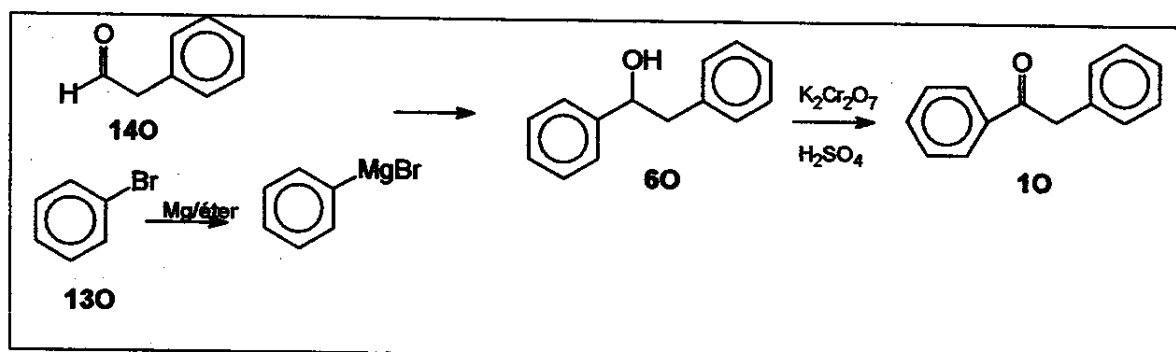
A condensação aldólica entre propanona 9M e excesso de benzaldeído 10M, em meio básico, gerou o produto 8M. Este produto foi hidrogenado, empregando-se paládio como catalisador, gerando-se o produto 1M. Observou-se que a hidrogenação em altas pressões e com uma quantidade de paládio em torno de 1%, houve uma grande formação do composto desoxigenado 15M. Desta forma, a hidrogenação foi conduzida com menores quantidades de catalisador. Várias quantidades foram testadas e observou-se que a melhor condição foi com uma razão de catalisador/reagente cerca de 0,05% molar e uma pressão de 1,2 atm durante 24 horas. O rendimento global desta reação foi de 74%.



Esquema 3.7

3.1.6 – Síntese de 1,2-difeniletanona (10)

Reação de Grignard entre o brometo de fenil magnésio, 130, e o fenil acetaldeído, 140, produziu o composto 60, com um rendimento de 98%. O composto 60 foi oxidado à cetona 10 por meio de dicromato de potássio em meio ácido. O rendimento global foi de 95 %, em relação ao fenilacetaldeído.

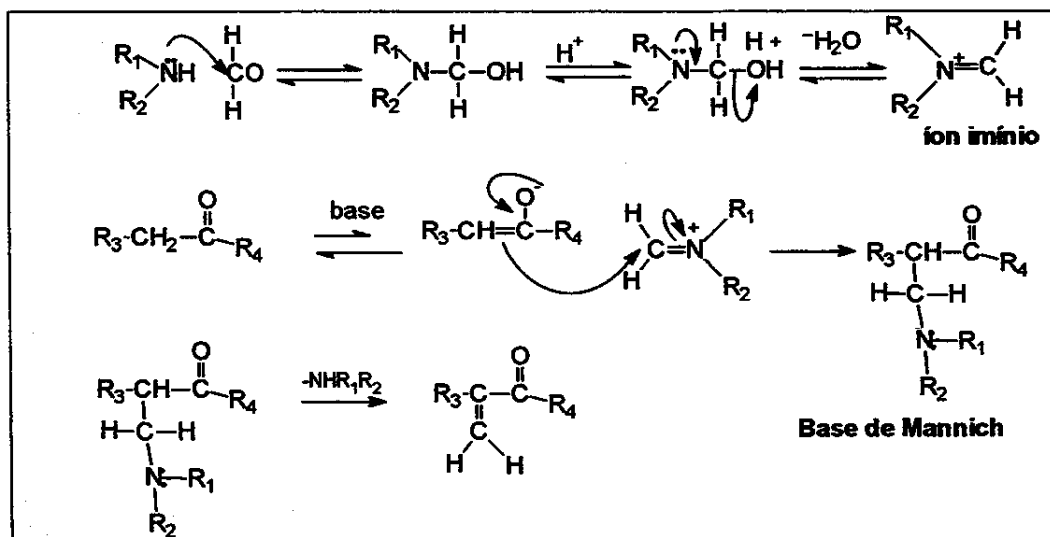


Esquema 3.8

3.2 – SÍNTESE DAS α -METILENO CETONAS (2)

Um método usual na síntese de α -metileno cetonas é a partir de bases de Mannich,³ seguidas da eliminação do grupo nitrogenado.

O mecanismo desta reação baseia-se na formação do íon imínio gerado a partir da reação da amina secundária com o formaldeído e posterior desidratação. Este íon imínio é então o eletrófilo que reage com a forma aldólica da cetona, gerando-se então a base de Mannich, como pode ser visto pelo **Esquema 3.9**. Com a β -eliminação do grupo nitrogenado, gera-se a α -metileno cetona.



Esquema 3.9

Alguns métodos foram testados até se estabelecer o mais versátil, que fornecesse bons rendimentos e principalmente pouco dispendioso.

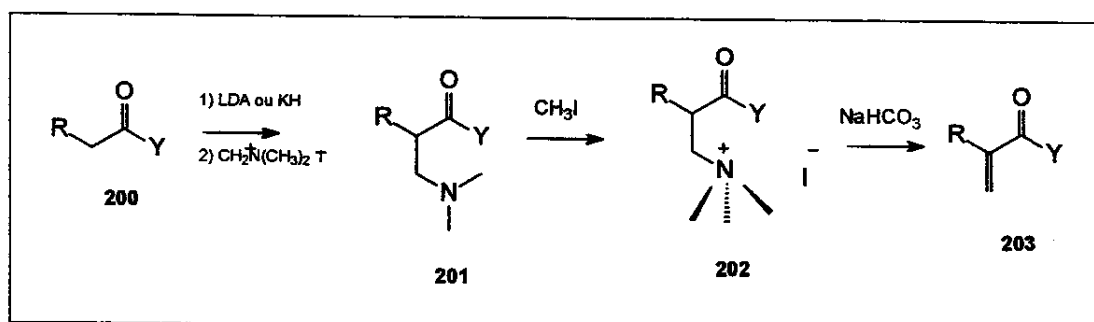
3.2.1 – Síntese de α -Metileno Cetonas via Sal de Eschenmoser (iodeto de N,N-dimetilmetilenoamônio).

Inicialmente foi idealizado a produção de α -metileno cetonas via sal de Eschenmoser. Esta metodologia foi adotada por Roberts e colaboradores⁴ na

3 - a) Gadhwal, S.; Baruah, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synlett* **2000**, 341-341. b) Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thoroughgood, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8025-8032.

4 - a) Roberts, J. L.; Borromeo, P. S.; Poulter, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 19, 1621-1624. b) Roberts, J. L.; Borromeo, P. S.; Poulter, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 15, 1299-1302.

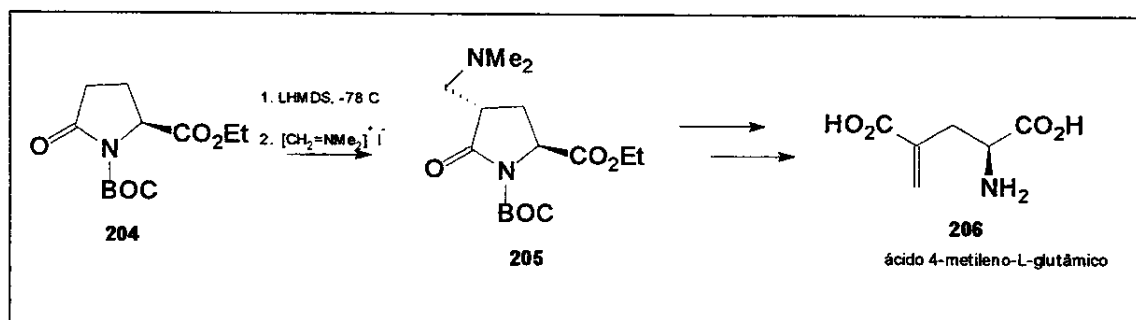
elaboração de α -metileno cetonas, α -metileno éster e α -metileno lactonas. O procedimento conduzido por estes autores, foi a produção da base de Mannich, quaternarização da amina com iodeto de metila e eliminação do grupo nitrogenado com bicarbonato de sódio, produzindo-se as respectivas espécies de α -metileno, **Esquema 3.10**.



Esquema 3.10

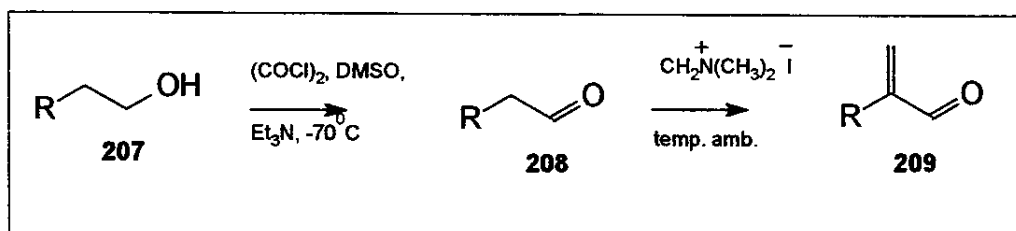
De forma similar, Ezquerro colaboradores⁵ inseriram o grupo metileno à posição alfa da cetona, na elaboração sintética do ácido 4-metileno-L-glutâmico, **206**, **Esquema 3.11**.

5 - Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Micó, I.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 921-926.



Esquema 3.11

Esta metodologia foi empregada por Takano colaboradores⁶ na elaboração de uma série de α -metileno aldeídos a partir da oxidação de álcoois primários. Neste caso os autores obtiveram o alceno *in situ*, sem a necessidade de quaternarização da base com iodeto de metila e eliminação com bicarbonato de sódio, **Esquema 3.12**.



Esquema 3.12

Usou-se esta metodologia com o objetivo de sintetizar as α -metileno cetonas e também os α -metileno ésteres. Os ensaios experimentais foram conduzidos testando-se os seguintes reagentes, propiofenona (cetona com um único carbono alfa com hidrogênio enolizável), 2-hexanona (cetona com dois carbonos alfa com hidrogênios enolizáveis) e butirato de etila (com apenas um hidrogênio enolizável). Nestes casos testou-se produtos bem distintos para se verificar a possibilidade de uso desta metodologia.

6 - Takano, S.; Inomata, K.; Samizu, K.; Tomita, S.; Yanase, M.; Suzuki, M.; Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1989**, 1283-1284.

Os reagentes de partida foram adicionados a uma solução de trimetilamina em diclorometano e após meia hora, o sal previamente pesado foi adicionado ao sistema e agitado por mais 24 horas. Após este período, as amostras foram coletadas, tratadas e analisadas por cromatografia gasosa acoplado ao espectrômetro de massas. A Tabela 3.2 apresenta os resultados destes experimentos.

Tabela 3.2

Resultados obtidos na síntese de α -metileno cetonas via sal de Eschenmoser

Reagente	Tempo de reação (h)	Razão cetona/sal	Base/solvente	Alceno(%) ^a	Amino grupo(%) ^a	Material de partida
Propiofenona	24	1:2	Trietilamina/CH ₂ Cl ₂	10	40	50
2-hexanona	24	1:3	Trietilamina/CH ₂ Cl ₂	6	20	74
Butirato de etila	24	1:3	Trietilamina/CH ₂ Cl ₂	-	-	90 ^b

a- percentual relativo via CG; b-10% de um produto não identificado

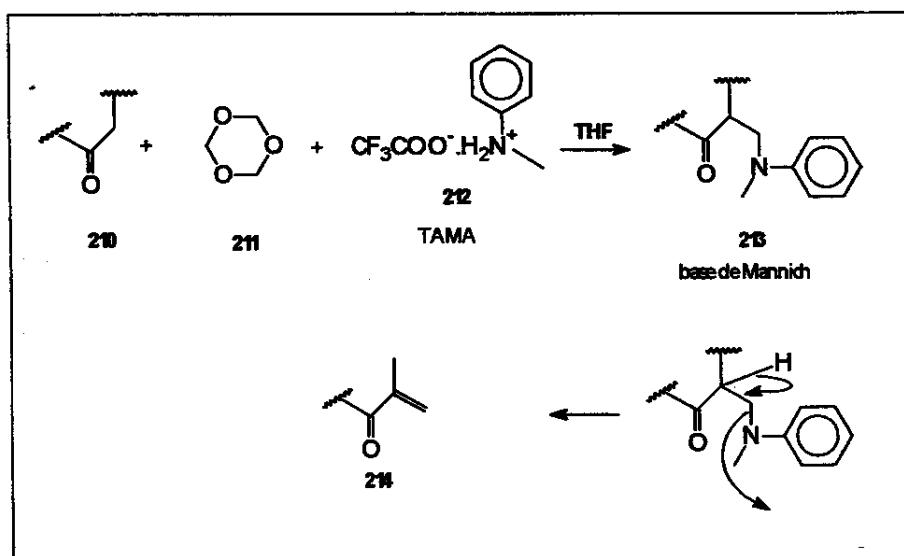
O objetivo seria obter o alceno em maior quantidade e em uma única etapa e de preferência que todo material de partida fosse consumido, fato este que não se observou durante as primeiras 24 horas de reação. Estas reações foram conduzidas inúmeras vezes modificando-se as condições experimentais. Porém, não se observou uma mudança significativa nos resultados, de forma que concluiu-se que esta metodologia seria inviável para se sintetizar uma grande quantidade α -metileno cetonas. Diante destes resultados, outros métodos foram testados.

3.2.2 – Síntese de α -Metileno Cetonas com o Sal Trifluoroacetato de Metil Anilínio (TAMA).

Este método se baseia na formação da base de Mannich por meio da reação entre a cetona com o sal trifluoroacetato de N-metil anilínio (TAMA) e trioxano, refluxados em THF anidro. Esta metodologia foi desenvolvida por Gras⁷ e testada para uma série de cetonas aromáticas e alifáticas.

7 - a) Gras, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1978, 32, 2955-2958. b) Gras, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1978, 24, 2111-2114.

Após a formação da base de Mannich, a eliminação do grupo amino ocorre espontaneamente no meio reacional, formando-se então a α -metileno cetona, **Esquema 3.13**. O sal TAMA é previamente preparado pela reação entre o ácido trifluoroacético e N-metilanilina em quantidades equimolares.



Esquema 3.13

O sal TAMA é um reagente que participa apenas como doador do grupo metileno (proveniente do trioxano). Verificou-se que as reações conduzidas com uma quantidade catalítica do sal demoraram muito e acabaram produzindo um polímero, de forma que as melhores condições experimentais foram encontradas usando-se quantidade equimolar da cetona e do sal, com um excesso de trioxano. Esta metodologia foi testada com as seguintes cetonas, 2-hexanona, 3-heptanona e ω -cloroacetofenona. As reações foram efetuadas várias vezes de forma a se encontrar as melhores condições experimentais. Os resultados são apresentados na **Tabela 3.3**.

Tabela 3.3

Resultados obtidos na síntese de α -metileno cetonas via procedimento de Gras.

Reagente	Razão Sal:trioxano:cetona	Tempo da reação (h)	Alceno (%) (cinético+termodinâmico)	Alceno bi- substituído (%)	Material de partida(%)
2-hexanona	1:3:1	48	50	40	10
3-heptanona	1:3:1	40	48	40	12
ω -cloroacetofenona	1:2:1	6	100	-	-

Como se observa na **Tabela 3.3**, apesar de ter sido usado uma quantidade de trioxano 3 vezes à quantidade da cetona e um tempo relativamente longo, ainda constatou-se reagente de partida no caso de 2-hexanona e 3-heptanona. Nestas condições observou-se que o material se transformou em um polímero e que houve adição do grupo metileno indistintamente em ambas as posições alfa das respectivas cetonas, produzindo-se uma mistura dos alcenos termodinâmicos e cinéticos além da formação do produto obtido pela bi-inserção do grupo metileno, produzindo uma mistura de compostos de difícil separação. Os resultados obtidos por Gras, revelou a ineficiência deste método em moléculas com dois carbonos alfa com hidrogênios enolizáveis, onde a inserção aconteceu prioritariamente no carbono alfa menos impedido (formação do produto cinético).

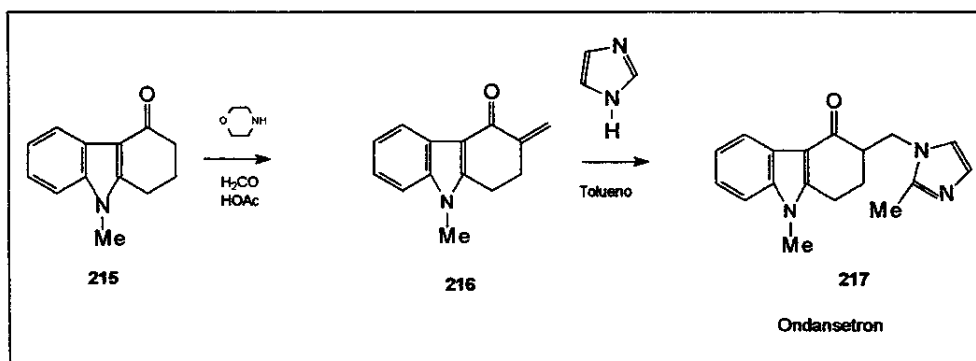
Esta metodologia se mostrou bastante efetiva no caso de cetonas com um único carbono alfa com hidrogênio enolizável, no caso a ω -cloroacetofenona. Verificou-se que esta molécula reagiu em apenas 6 horas de reação.

Como uma nova proposta na síntese de α -metileno cetonas, testou-se a metodologia desenvolvida por Kim e colaboradores, recentemente publicada na época deste trabalho.

3.2.3 – Síntese de α -Metileno Cetonas com o Sal Acetato de Morfolina.

Este método baseia-se na formação da base de Mannich por meio da reação entre uma cetona, formaldeído aquoso ou paraformaldeído e morfolina, refluxados em ácido acético glacial.

Esta metodologia foi desenvolvida por Kim e colaboradores⁸ em uma das etapas da síntese de Ondansetron, **217**, um inibidor de náuseas causadas pelo tratamento quimioterápico contra o câncer, **Esquema 3.14**

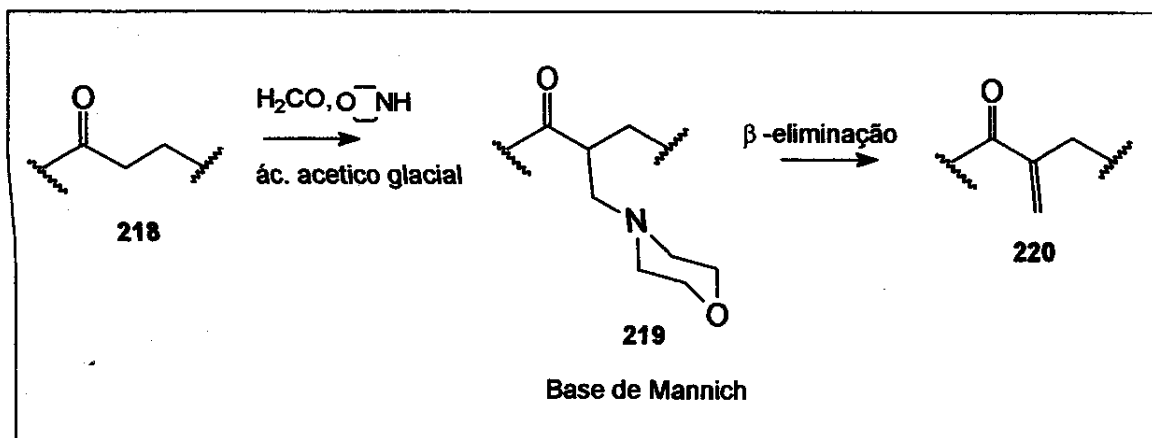


Esquema 3.14

A reação de formação do sal acetato de morfolina ocorreu *in situ*, diferentemente da metodologia anterior, situação na qual o sal era previamente sintetizado; sendo esta uma vantagem, pois eliminou uma etapa na síntese total. Outro fato positivo apresentado por esta metodologia foi a obtenção do alceno no próprio meio reacional além de não ser necessário trabalhar em sistemas anidros, podendo-se usar formaldeído aquoso. Estas vantagens foram suficientes para que esta metodologia fosse a principal adotada na síntese das α -metileno cetonas.

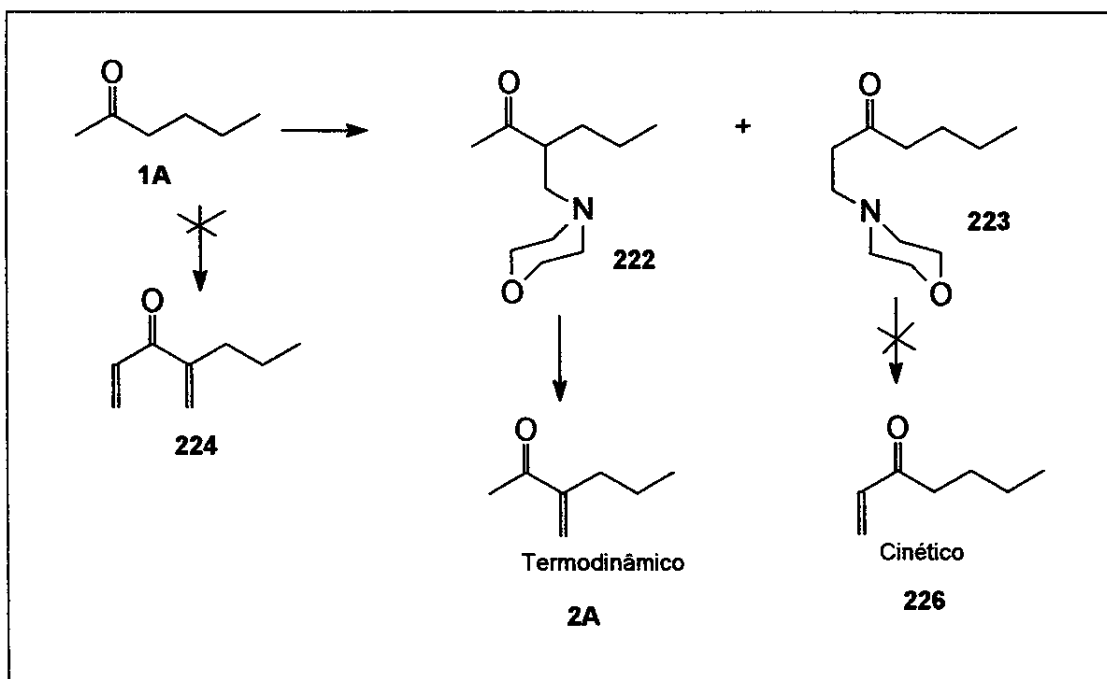
De forma geral, esta reação é realizada adicionando-se a cetona, paraformaldeído ou formaldeído aquoso (37%) e morfolina em quantidades catalíticas em ácido acético glacial. A mistura é então refluxada e o alceno é produzido *in situ* a partir da base de Mannich, **Esquema 3.15**.

8 - Kim, M. Y.; Lim, G. J.; Lim, J. I.; Kim, D. S.; Kim, I. Y.; Yang, J. S. *Heterocycles* **1997**, *45*, 2041-2043.



Esquema 3.15

Na maioria dos resultados, verificou-se que o intermediário nitrogenado foi completamente convertido no alceno e que pouco material de partida permaneceu no meio reacional. Bons rendimentos foram obtidos em cetona com um único carbono alfa com hidrogênio enolizável. Em cetonas com dois carbonos com hidrogênios enolizáveis os rendimentos foram baixos e os tempos de reação maiores. Porém, não se observou a formação conjunta dos alcenos cinéticos e termodinâmicos, como no caso do método do TAMA (item 3.2.2). Observou-se que nos casos de cetonas com dois carbonos alfa com hidrogênios enolizáveis, nas situações onde ocorreram a formação das espécies nitrogenadas cinética e termodinâmica, apenas o alceno termodinâmico foi formado. Não se observou a formação das formas bi-substituídas, de acordo com o **Esquema 3.16**, como exemplo a 2-hexanona, 1A.



Esquema 3.16

A **Tabela 3.4** sumariza os resultados obtidos na síntese de α -metileno cetonas via morfolina em ácido acético glacial.

Tabela 3.4

Resultados obtidos na síntese de α -metileno cetonas via morfolina/ácido acético glacial.

Cetonas de partida	R ¹	R ²	Razão molar Cetona/CH ₂ O/ morfolina	Rendimento(%)	Tempo de reação (h)
1A	Metila	<i>n</i> -propila	1:3 ^a :1	32	168
1B	Metila	<i>n</i> -hexila	1:3 ^a :1	30	192
1C	Metila	Benzila	1:2 ^{a,b} :1	54	18
1D	Metila	Fenila	1:2 ^{a,b} :0,1	80	6-9
1E	Fenila	Cloro	1:2 ^a :0,1	85	5
1F	Fenila	Metila	1:2 ^{a,b} :0,1	84	12
1G	Fenila	Etila	1:2 ^{a,b} :0,1	84	48
1H	Fenila	<i>n</i> -propila	1:3 ^{a,b} :0,1	80	50
1I	Fenila	<i>n</i> -butila	1:3/1:4 ^{a,b} :0,8	82	55
1J	Fenila	Benzila	1:3 ^b :0,1	68	18
1K	Etila	Fenila	1:2 ^b :0,1	70	9
1L	<i>n</i> -propila	Etila	1:3 ^b :1	48	20
1M	Fenila-CH ₂ -CH ₂	Benzila	1:3 ^{a,b} :1	70	18
1N	<i>iso</i> -butila	<i>iso</i> -propila	1:3 ^a :1	73	96
1O	Fenila	Fenila	1:2 ^a :0,1	82	18
1P ^{***}	Metila	<i>iso</i> -propila	1:1 ^a :1	3	-

a- paraformaldeído; b- formaldeído aquoso 37%

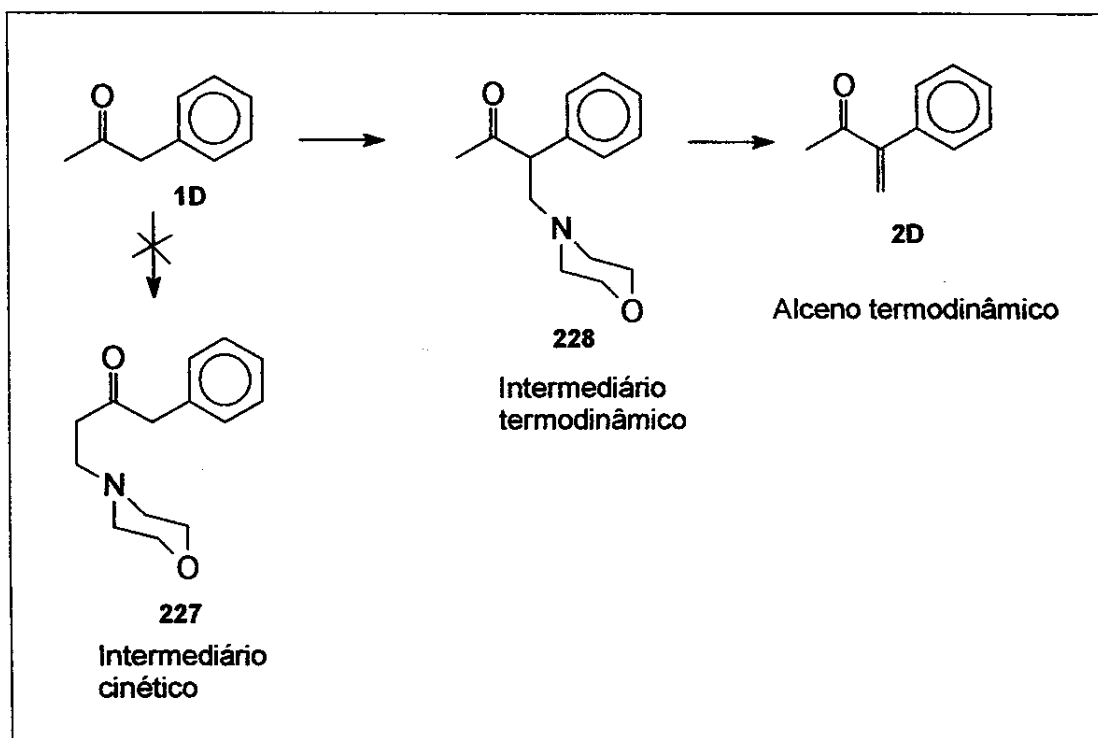
*** - metodologia diferente da usual, discutida a seguir.

Maiores dificuldades foram encontradas na síntese de α -metileno cetonas cujas cetonas de partida tinham dois carbonos alfa com hidrogênios enolizáveis, nos casos A, B, C, D, K, L, M, N e P. O caso da cetona 1P, será discutida a seguir.

Foi observado que os grupos R¹ e R² tiveram uma influência significativa na formação das α -metileno cetonas. No caso 1A, os grupos R¹ e R² são metila e

propila, respectivamente, verificou-se a formação das espécies cinéticas e termodinâmicas do intermediário nitrogenado (base de Mannich). Porém, apenas o alceno mais estável (termodinâmico) foi formado a partir do intermediário termodinâmico. Observou-se também que neste caso, o tempo de reação foi razoavelmente elevado (168 horas).

No caso 1D, nos quais o grupo R^1 é metila e R^2 é fenila, observou-se apenas a forma termodinâmica do intermediário nitrogenado, **Esquema 3.17**. Isto corrobora com o fato da estabilidade relativa entre o grupo metila ser muito menor que o grupo fenila, na formação do respectivo enolato.



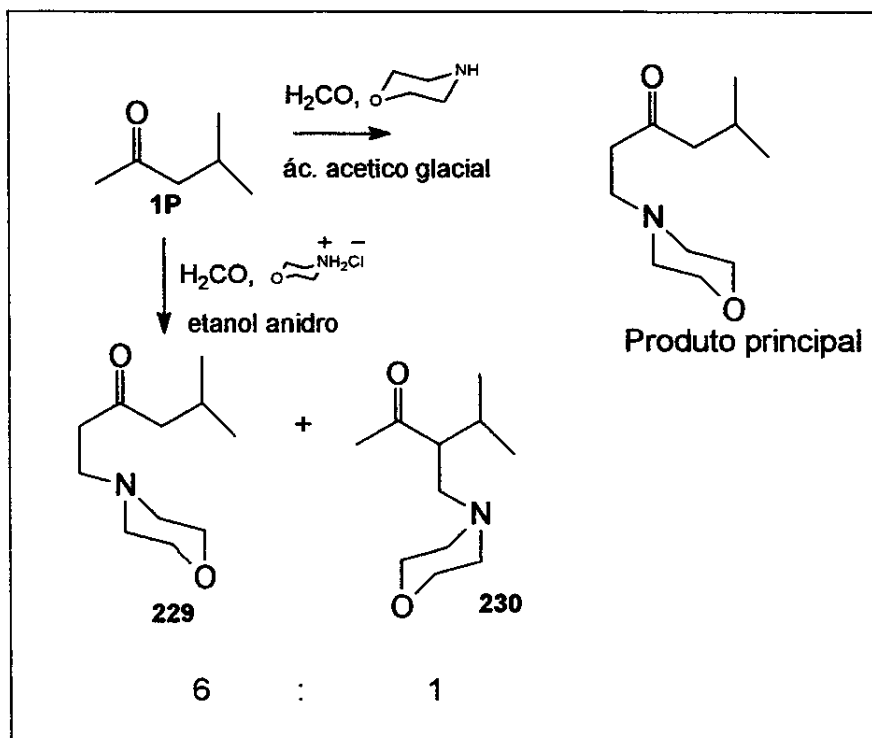
Esquema 3.17

Observou-se também que o efeito eletrônico dos grupos desempenharam um papel fundamental no processo da reação. Comparando-se os casos 1E e 1F, percebe-se que no caso do grupo R^1 igual a cloro (grupo eletronegativo), a reação se desenvolveu em 5 horas ao passo que no caso do grupo R^1 ser igual a metila, esta reação se processou em 12 horas.

Foi observado que esta reação foi bastante sensível à efeitos estéricos. Na série homologa 1F-I, os rendimentos foram da mesma ordem de grandeza (80-84%), porém, os tempos de reação foram crescentes 12, 48, 50 e 55 horas respectivamente.

O fator estérico foi crucial na síntese da α -metileno cetona a partir da cetona 1P, R¹ igual a metila e R² igual a *iso*-propila. A metodologia usual com ácido acético glacial e morfolina foi insatisfatória. Neste caso, o grupo *iso*-propila teve um efeito estérico elevado e um efeito eletronegativo muito fraco de forma que o produto principal desta reação foi o intermediário nitrogenado cinético e apenas traços do termodinâmico.

Foram realizadas várias experiências, modificando-se as condições experimentais, de forma a aumentar a relação termodinâmico/cinético do intermediário nitrogenado de 1P. A primeira tentativa adotada foi modificar o tipo de amina. No caso de morfolina, observou-se que apenas o intermediário cinético foi formado e não se formou nenhum alceno. Substituindo a morfolina por dimetilamina (solução aquosa 40%), observou-se que a reação gerou pouco produto apesar dos períodos superiores a 100 horas. Tentou-se uma outra estratégia. A elaboração do hidrocloreto de morfolina (similarmente ao método do TAMA, item 3.2.2). Foi formado o sal hidrocloreto de morfolina, e a reação foi conduzida em álcool etílico anidro como solvente, paraformaldeído, e a cetona 1P. A reação foi refluxada por 5 horas e após tratamento, observou-se a formação das espécies aminadas cinéticas e termodinâmicas numa razão de 6:1 respectivamente (via cromatografia gasosa). Esta reação foi feita diversas vezes, modificando-se a razão entre o sal, paraformaldeído e a ordem de inserção da cetona 1P no sistema. Porém, estas modificações não alteraram significativamente os resultados. A forma cinética sempre foi preponderante, apesar do enolato termodinâmico ser mais estável (grupo *iso*-propila vs. metila), de acordo com o Esquema 3.18



Esquema 3.18

Diversas tentativas foram realizadas para separar os isômeros cinético e termodinâmico das formas nitrogenadas de 1P. Tentou-se cristalização seletiva em diversos solventes, porém nenhum sucesso foi conseguido. Decidiu-se então a seguinte estratégia, reagir a mistura das aminas cinética e termodinâmica com ácido pícrico e através de cristalização seletiva, usando-se uma mistura de metanol e hexano, separar os respectivos sais.

Observou-se que o sal da amina obtida por controle cinético produziu um precipitado marrom e que o correspondente ao termodinâmico ficou em solução. Por meio desta metodologia, foi possível separar as duas aminas e então recuperar a amina termodinâmica, através da reação com NaOH. Por meio da reação com iodeto de metila, produziu-se o sal da amina termodinâmica e após tratamento com bicarbonato de sódio, obteve-se o respectivo alceno termodinâmico. Apesar desta metodologia produzir um baixo rendimento global (5% em relação à cetona de partida), outras estratégias visando a produção dos

1P $\xrightarrow{\text{rendimento global 5\%}}$ 2P

1P $\xrightarrow[\text{H}_2\text{CO, etanol anidro}]{\text{cyclic carbamate (6-membered ring with NH}_2\text{Cl)}}$ 229

229 $\xrightarrow{\text{ácido picrico}}$ 230

230 $\xrightarrow{\text{NaHCO}_3}$ 233

233 $\xrightarrow[\text{metanol}]{\text{CH}_3\text{I}}$ 230

230 $\xrightarrow{\text{ácido picrico}}$ 231 (sólido marrom)

231 $\xrightarrow{\text{NaOH}}$ 232 (óleo marrom)

232 $\xrightarrow{\text{NaOH}}$ 230

63

3.3 – SÍNTESE DAS α -METIL CETONAS (3) A PARTIR DAS α -METILENO CETONAS (2)

As α -metil cetonas (3) foram obtidas a partir das α -metileno cetonas (2), por meio da redução da ligação C=C, usando-se para este fim o microorganismo *Saccharomyces cerevisiae*.

A taxa de conversão do reagente foi proporcional à quantidade de biocatalisador usado. Testes preliminares foram desenvolvidos para se obter uma quantidade satisfatória de biocatalisador por massa de reagente. Esta quantidade foi estabelecida como sendo 5 gramas de fermento liofilizado / mmol de reagente (2) / 100 mL de água destilada. As reações foram conduzidas a 30°C.

Os experimentos foram desenvolvidos nesta concentração de reagente por biocatalisador e as taxas de conversão das ligações C=C foram comparadas.

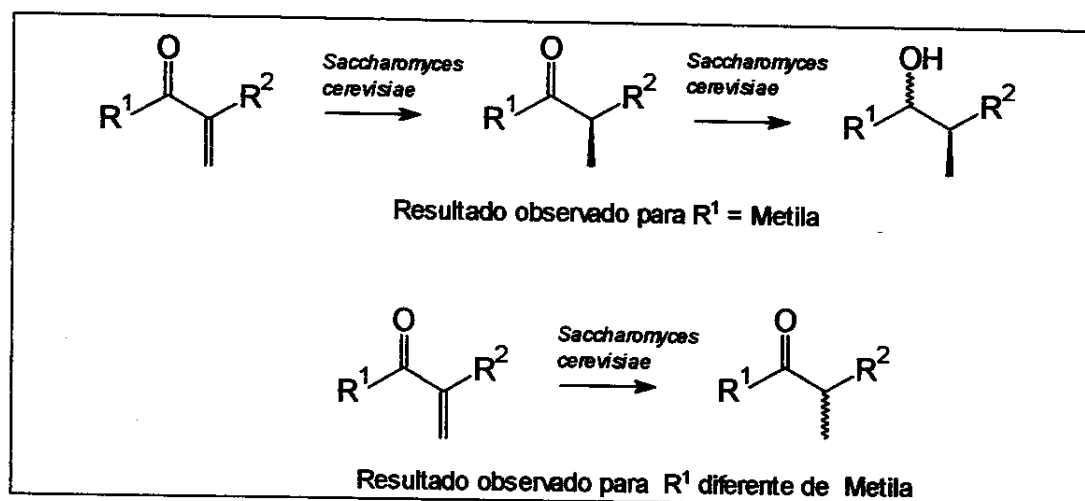
É importante salientar que as biotransformações foram conduzidas sem qualquer espécie de aditivo tal como açúcares, vitaminas, inibidores, etc, sendo usado apenas o reagente 2 e o microorganismo, em meio aquoso.

3.3.1 – Resultados das Biotransformações – Velocidade da Redução das Ligações C=C.

As biotransformações foram conduzidas em uma escala de 50 mL em um banho termostatzado a 30°C com a finalidade de se obter os perfis da redução das α -metileno cetonas (2). As amostras foram retiradas em intervalos regulares e após extração com acetato de etila e posterior purificação, analisadas via cromatografia gasosa. Os perfis da reação são apresentados em termos da conversão percentual (%) do reagente e a formação do produto, respectivamente. Este percentual é equivalente à área do pico após integração e pelo fato de não ter sido usado padrão interno na análise cromatográfica, mede as quantidades relativas dos produtos e reagentes, não necessariamente o valor absoluto da quantidade de amostra no meio reacional.

Foi observado que a ligação C=C foi prioritariamente reduzida em relação à ligação C=O. Observou-se que no caso da molécula 2N (R^1 igual a *iso*-butila e R^2 igual a *iso*-propila), não foram observadas modificações no decorrer de 7 dias.

Foi observado que as moléculas nas quais R^1 é o grupo metila, independentemente do grupo R^2 , houve redução da ligação C=O, porém em uma menor escala, formando os respectivos álcoois (4). Observou-se que a redução da ligação C=O está relacionada com o tipo do grupo R^1 . Para moléculas nas quais o grupo R^1 foi diferente de metila, não se observou a formação do respectivo álcool. O Esquema 3.20 apresenta a sequência das biotransformações.



Esquema 3.20

Foi observado que além da redução da ligação C=O, para as moléculas que tiveram o grupo R^1 igual a metila, as velocidades das reduções da ligação C=C foram maiores que nos casos das que tiveram o grupo R^1 foi diferente de metila. Como pode ser observado na Figura 3.1. Nesta figura está representado o efeito do grupo R^1 na biotransformação das moléculas 2A ($R^1 = \text{metila}$; $R^2 = n\text{-propila}$) e 2H ($R^1 = \text{fenila}$; $R^2 = n\text{-propila}$).

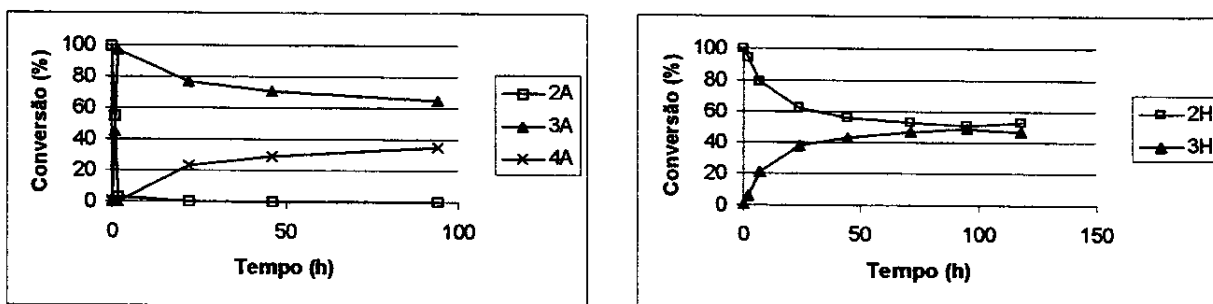


Figura 3.1 – Progresso da biotransformação das moléculas 2A e 2H conduzidas por *Saccharomyces cerevisiae*.

Observou-se que no caso da molécula 2A, nas duas primeiras horas de biotransformação, a maior parte do reagente foi transformado na respectiva α -metil cetona 3A. A seguir, esta molécula foi transformada na mistura diastereoisomérica dos álcoois 4A. Diferentemente deste caso, a molécula 2H apresentou uma taxa de conversão baixa desde o início do processo e em períodos superiores a 100 horas, ainda continha 50% do material de partida.

Uma outra comparação, referente ao efeito do grupo R^1 na percentagem da biotransformação dos reagentes, pode ser verificado na Figura 3.2. Neste caso, apresenta-se o progresso da biotransformação das moléculas 2C (R^1 =metila e R^2 =benzila) e 2J (R^1 =fenila e R^2 =benzila).

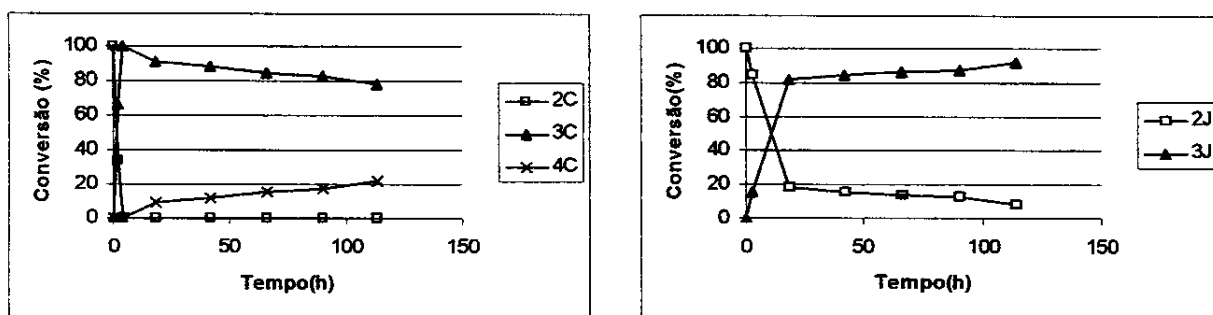


Figura 3.2 – Progresso da biotransformação das moléculas 2C e 2J conduzidas por *Saccharomyces cerevisiae*.

Observou-se que no caso da molécula 2C, nas primeiras horas de biotransformação, a maior parte do reagente foi transformado na respectiva α -metil cetona 3C. Seguidamente, esta molécula foi transformada na mistura diastereoisomérica dos álcoois 4C (20%). De forma diferente, a molécula 2J apresentou uma maior taxa de transformação do reagente nas primeiras 20 horas, porém, a partir de então, o processo de transformação tornou-se bastante lento nas 100 horas restantes.

Um caso excepcional foi observado na tentativa de biotransformação da molécula 2N (R^1 =iso-butila e R^2 =iso-propila). Não se observou nenhuma modificação durante mais de 100 horas de processamento, ao passo que no caso 2P a biotransformação procedeu sem nenhuma dificuldade, como pode ser observado na Figura 3.3.

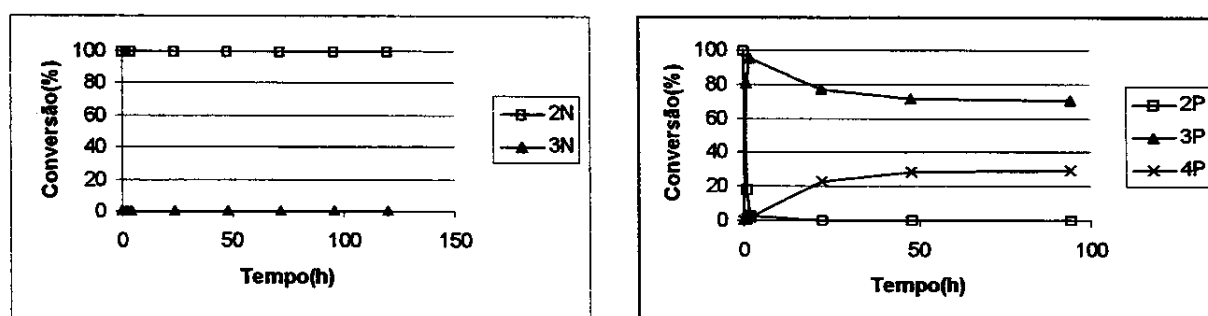


Figura 3.3 – Progresso da biotransformação das moléculas 2N e 2P conduzidas por *Saccharomyces cerevisiae*.

Observa-se que o perfil da biotransformação da molécula 2P foi bastante similar aos demais casos onde R^1 foi metila. Verificou-se que o grupo R^1 = iso-butila, afetou a transformação deste reagente pelo microrganismo, de forma que a espécie do grupo R^1 neste tipo de molécula foi uma variável extremamente significativa para a biotransformação.

Ainda com relação ao efeito do grupo R^1 no progresso da biotransformação, pode-se verificar os casos 2D (R^1 =metila; R^2 =fenila) e 2K (R^1 =etila; R^2 =fenila), de acordo com a Figura 3.4

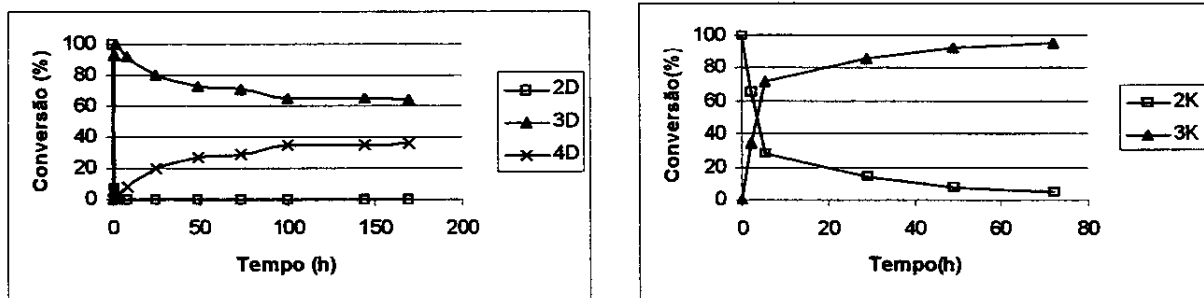


Figura 3.4 – Progresso da biotransformação das moléculas 2D e 2K conduzidas por *Saccharomyces cerevisiae*.

Observou-se que a molécula 2D foi rapidamente transformada em 3D e esta por conseguinte, transformada nas misturas dos álcoois 4D. De modo análogo aos casos anteriores, verifica-se uma nítida diferença na biotransformação das moléculas quando se modifica o grupo R^1 .

Foi observado que as moléculas 2E e 2F, apesar de não possuírem o grupo R^1 igual a metila, também geraram uma quantidade dos respectivos álcoois (60% e 10%, respectivamente), como pode ser observado na **Figura 3.5**. Estes foram os únicos casos onde se observou a transformação do composto 3E-F nos respectivos álcoois 4E-F. Nestes casos, estes resultados foram devido ao efeito do grupo R^2 , (eletronegatividade do grupo cloro e tamanho do grupo metila).

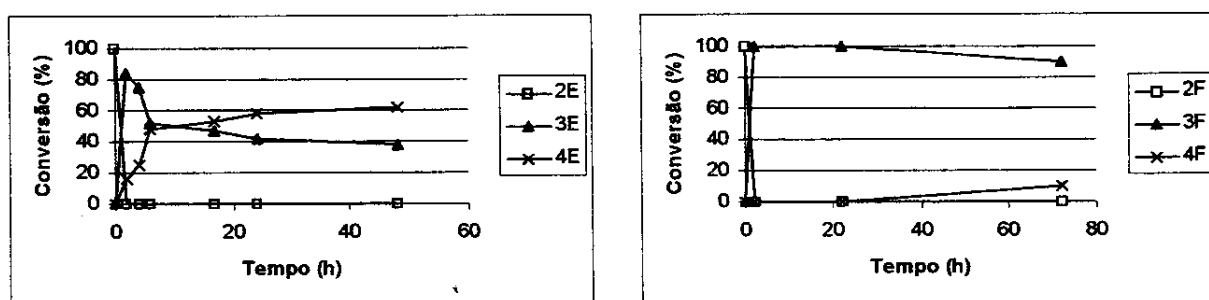


Figura 3.5 – Progresso da biotransformação das moléculas 2E e 2F conduzidas por *Saccharomyces cerevisiae*.

O efeito do grupo R^2 no progresso da biotransformação pode também ser analisado na série homóloga 2F-I, (R^1 =fenila, R^2 =metila, etila, *n*-propila e *n*-butila,

respectivamente). Foi verificado que de um modo geral, ao aumentar-se o tamanho do grupo R^2 , as taxas de conversão de 2 para 3 diminuíram, como pode ser observado na **Figura 3.6**.

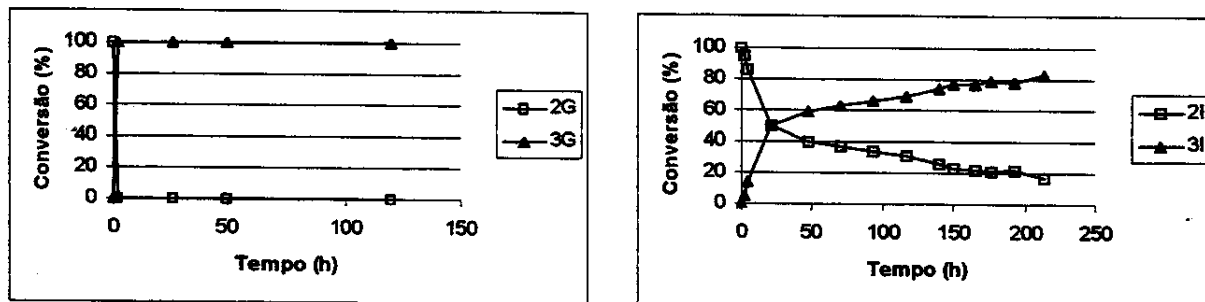


Figura 3.6 – Progresso da biotransformação das moléculas 2G e 2I conduzidas por *Saccharomyces cerevisiae*.

Observa-se que a molécula 2G (R^1 = fenila; R^2 =etila), é transformada na respectiva 3G nas primeiras horas. O composto 3G permanece inalterado por mais de 100 horas. No caso 2I (R^1 = fenila; R^2 =*n*-butila), verifica-se que a transformação para produção de 3I é acentuadamente mais lenta que no caso anterior, em períodos superiores a 200 horas de biotransformação, resta ainda cerca de 20% do reagente de partida.

3.3.2 – Resultados das Biotransformações – Estereosseletividade da Redução das Ligações C=C.

As amostras obtidas da biotransformação das moléculas 2, foram purificadas e analisadas via cromatografia gasosa usando-se coluna quiral na determinação dos excessos enantioméricos. Amostras racêmicas foram obtidas via redução da dupla ligação C=C com hidrogênio, catalisada por paládio. Estas foram usadas como referência à análise quiral.

Verificou-se que as moléculas nas quais o grupo R^1 é metila, as α -metileno cetonas 2 foram reduzidas enantiosseletivamente, formando-se as respectivas α -metilcetonas 3 com bons a excelentes e.e.. No caso de moléculas nas quais o grupo R^1 foi diferente de metila, o processo de redução da ligação C=C pelo

Saccharomyces cerevisiae não apresentou uma considerável estereodiferenciação, de forma que os produtos obtidos nestes casos, possuíram baixos excessos enantioméricos.

O grupo R² pareceu não ter tido nenhum efeito sobre o mecanismo de redução das α -metileno cetonas pelo *Saccharomyces cerevisiae* quanto a estereodiferenciação.

Foi observado que as moléculas assimétricas 3A-D e 3P apresentaram um desvio negativo do ângulo da luz polarizada. De acordo com a literatura⁹, a configuração absoluta das moléculas 3B-D foi estabelecida como sendo *R*-(-).

Devido à similaridade morfológica entre as moléculas quanto ao centro quiral e à inexistência de outro centro assimétrico próximo a grupos cromóforos, a inferência a respeito da configuração absoluta das moléculas 3A e 3P foram obtidas comparando-se os sinais do efeito *cotton* no espectro de dicroísmo circular com as moléculas 3B-D¹⁰ previamente determinadas. Foi observado que o sinal de dicroísmo circular de todas as espécies assimétricas 3A-D,P foram negativos, de tal forma que pôde-se inferir a configuração *R* para as α -metilcetonas 3A e 3P. A Tabela 3.5 e as Figuras 3.7-3.11 apresentam os resultados obtidos na biotransformação das moléculas 2A-D,P.

9 - Sakai, T.; Matsumoto, S.; Hidaka, S.; Imajo, N.; Tsuboi, S.; Utaka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3473-3475.

10 - Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, JOHN WILEY & SONS, New York, 1990, p. 1008-1009.

Tabela 3.5

Resultados obtidos na biotransformação de α -metileno cetonas por *Saccharomyces cerevisiae*.

2 3						
Cetonas	2		3			
	R ₁	R ₂	Progresso da reação em 2 horas	e.e (%)	$[\alpha]_D^{20}$	Configuração Absoluta
A	Metila	<i>n</i> -propila	97%	93	-9,0(9,0 CHCl ₃)	<i>R</i> ¹⁰
B	Metila	<i>n</i> -hexila	70 %	>99	-17,0 (3,2 CHCl ₃)	<i>R</i> ¹¹
C	Metila	Benzila	66 %	88	-28,0 (11,0 CHCl ₃)	<i>R</i> ¹²
D	Metila	Fenila	100 %	89	-215,0(6,0 CHCl ₃)	<i>R</i> ¹³
P	Metila	<i>Iso</i> -propila	95 %	>99	-3,0(1,1 CHCl ₃)	<i>R</i> ¹⁰

11 - Collman, J. P.; Winter, S. R.; Clark, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1788-1789.

12 - Fuganti, C.; Grasselli, P.; Spreafico, F.; Zirotti, . *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 543-546.

13 - Smadja, W.; Czemecki, S.; Ville, G.; Georgoulis, C. *Organometallics*, **1987**, *6*, 166-169.

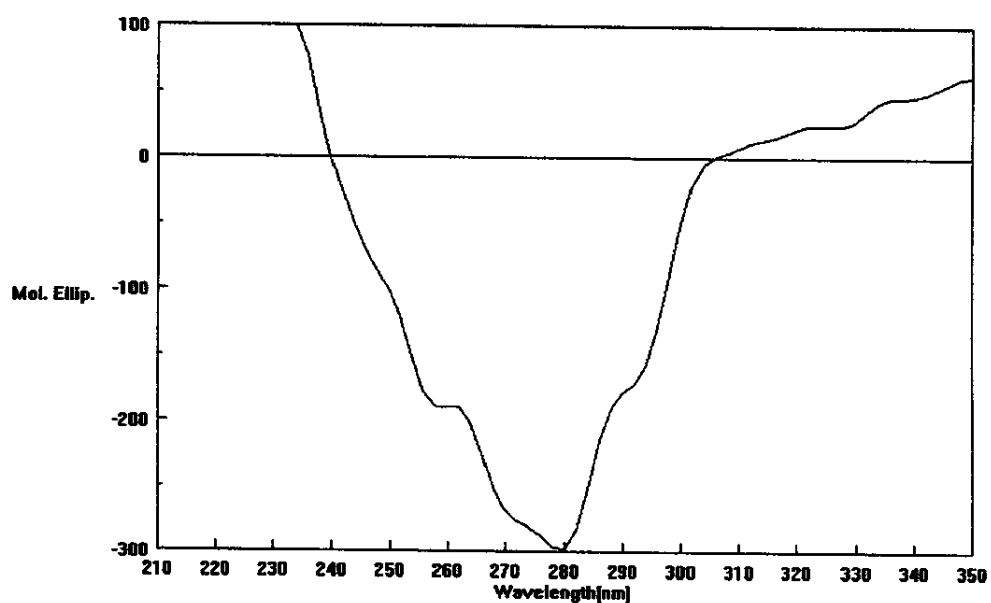


Figura 3.7 – Dicroísmo circular da molécula 3A obtida a partir da redução de 2A por *Saccharomyces cerevisiae*.

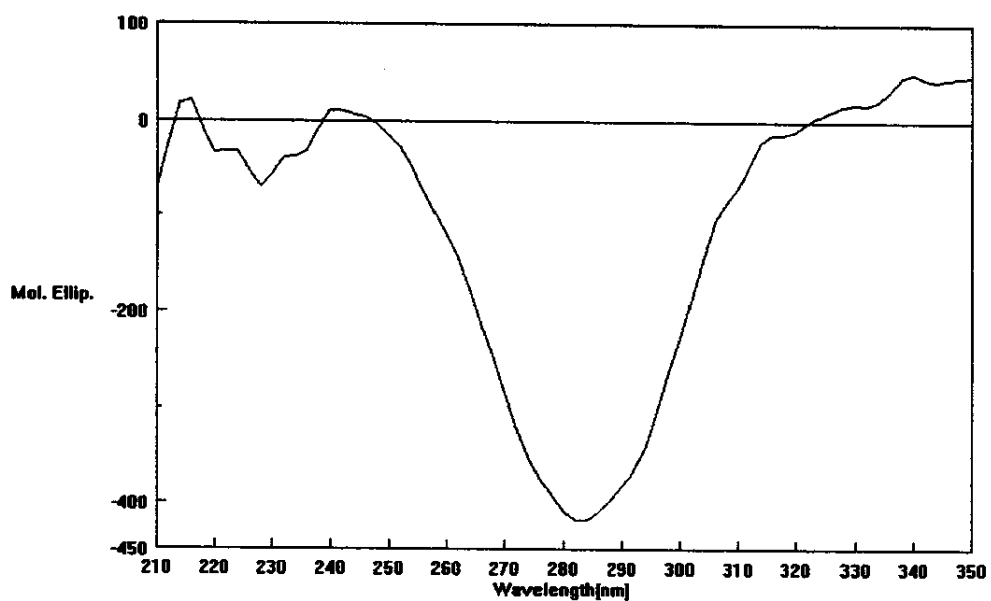


Figura 3.8 – Dicroísmo circular da molécula 3B obtida a partir da redução de 2B por *Saccharomyces cerevisiae*.

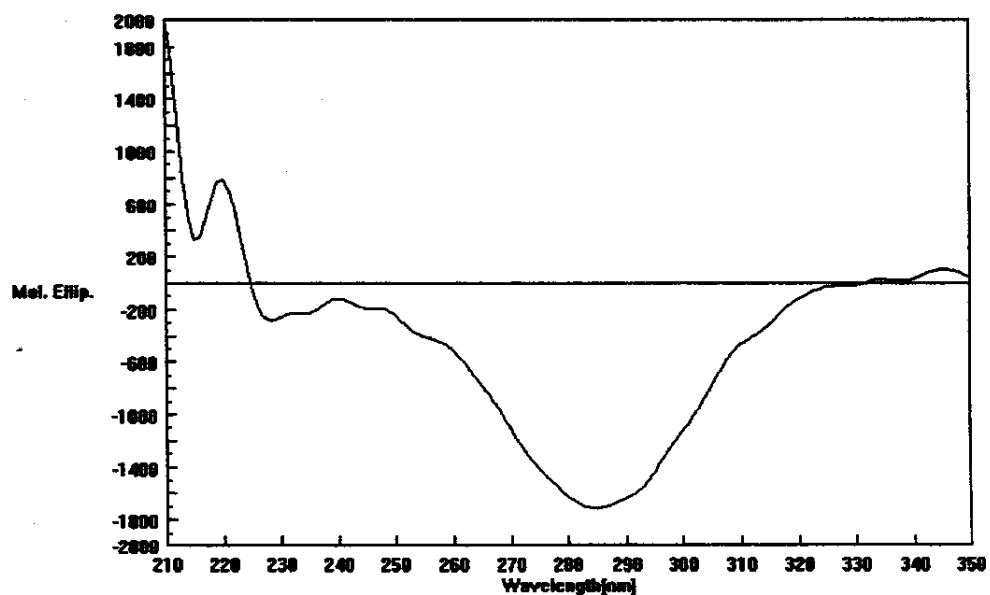


Figura 3.9 – Dicroísmo circular da molécula 3C obtida a partir da redução de 2C por *Saccharomyces cerevisiae*.

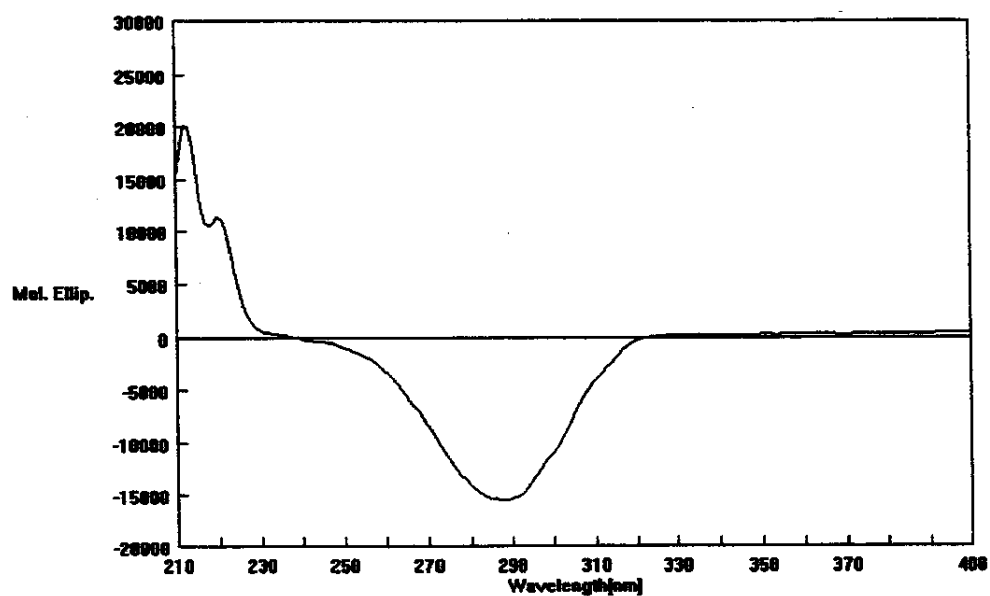


Figura 3.10 – Dicroísmo circular da molécula 3D obtida a partir da redução de 2D por *Saccharomyces cerevisiae*.

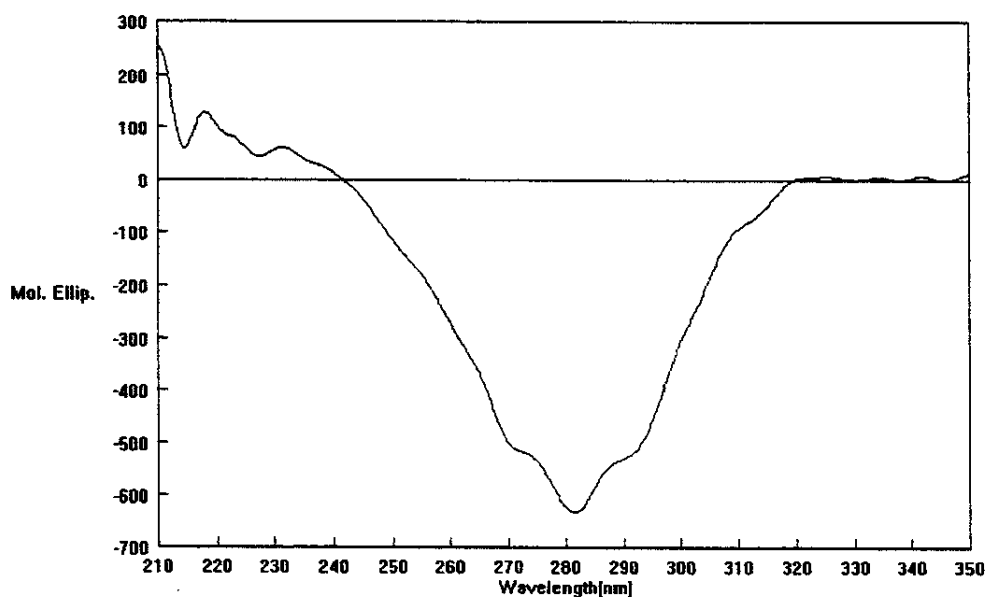


Figura 3.11 – Dicroísmo circular da molécula 3P obtida a partir da redução de 2P por *Saccharomyces cerevisiae*.

De acordo com estes resultados, verificou-se que a doação do hidreto pela enzima responsável por esta redução, foi bastante seletiva nos caso onde R^1 foi metila, formando as espécies de configuração *R*, como pode ser observada pela **Figura 3.12**.

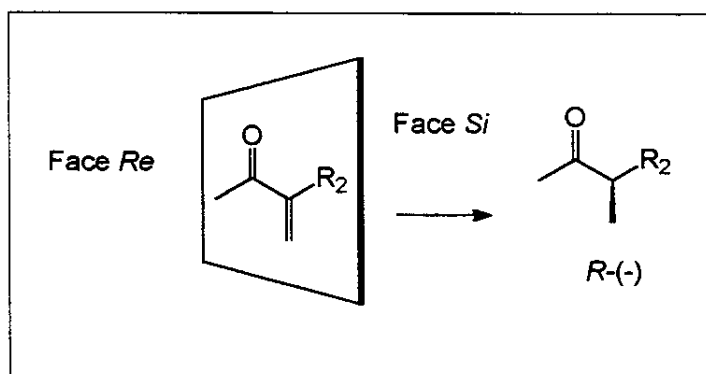
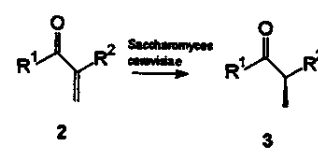


Figura 3.12 – Doação do hidreto pela enzima na formação das espécies assimétricas.

Tabela 3.6

Resultados obtidos na biotransformação de α -metilenocetonas por *Saccharomyces cerevisiae*.

 2 3						
Cetonas	2		Progresso da reação em 2 horas	e.e (%)	$[\alpha]_D^{20}$	Configuração Absoluta
	R ₁	R ₂				
E	Fenila	Cloro	80%	9	Não determinado	-
F	Fenila	Metila	100%	-	Não determinado	-
G	Fenila	Etila	100%	32	-1,1 (óleo puro)	R ¹⁴
H	Fenila	n-propila	6%	3	Não determinado	-
I	Fenila	n-butila	5%	4	Não determinado	-
J	Fenila	Benzila	16%	14	Não determinado	-
K	Etila	Fenila	34%	12	Não determinado	-
L	n-propila	Etila	40%	16	Não determinado	-
M	CH ₂ -benzila	Benzila	6%	14	Não determinado	-
N	iso-butila	iso-propila	Não reduziu	-	Não determinado	-
O	Fenila	Fenila	37%	2	Não determinado	-

O comportamento acima relatado não foi observado nos casos onde R¹ foi diferente de metila. A transferência de hidreto ocorreu em ambas as faces simultaneamente, de forma que obteve-se produtos com baixos valores de excessos enantioméricos, como pode ser visto na Tabela 3.6

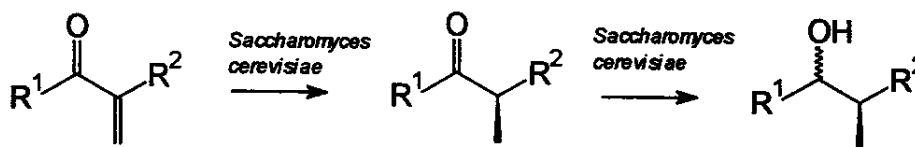
14 - Brown, H. C.; Srebnik, M.; Bakshi, R.; Cole, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5420-5426.

De acordo com estas observações, verificou-se que o fator estérico do grupo R^1 foi o responsável pela assimetria da biorredução. Grupos volumosos tais como *iso*-butila, impediram o acesso desta molécula ao sítio ativo da(s) enzima(s) onde ocorreu a redução da ligação C=C, (2N).

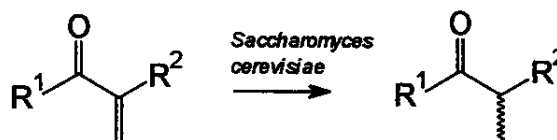
Partindo-se da suposição que apenas uma enzima tenha sido responsável pela redução da ligação C=C, a adaptação perfeita das moléculas onde R^1 foi metila, possibilitou a doação do hidreto por uma única face *pró*-quiral e com elevada taxas de transferência do hidreto. Nos demais casos, o encaixe da molécula não foi tão perfeito no sítio ativo desta enzima, de tal forma que esta doação aconteceu de forma indiscriminada, com taxas de transferência de hidreto bem menores, gerando as formas *S* e *R*.

Uma outra possibilidade para explicar estes resultados seria a atuação de mais de uma enzima participando da redução da ligação C=C. Neste segundo caso, enzimas *pró*-*R* e *pró*-*S* estariam atuando na redução da ligação C=C. Para as moléculas com o grupo R^1 igual a metila, enzimas *pró*-*R* teriam uma velocidade de atuação muito maior que enzimas *pró*-*S*, de forma que a espécie *R* foi o único produto da reação. Nos casos onde o grupo R^1 foi diferente de metila, as velocidades de atuação das enzimas *pró*-*R* e *pró*-*S* foram semelhantes de forma que ambas as formas foram produzidas em quantidades aproximadamente iguais.

4 - CONCLUSÕES



Resultado observado para R^1 = Metila



Resultado observado para R^1 diferente de Metila

- O método de síntese de α -metileno cetonas via formação da base de Mannich usando-se morfolina e formaldeído em meio ácido, mostrou-se ser uma metodologia efetiva, principalmente em cetonas com um único carbono alfa com hidrogênio enolizável. As maiores dificuldades ocorreram na síntese de α -metileno cetonas, partindo-se de cetonas com dois carbonos alfa com hidrogênios enolizáveis. Grupos ligados às posições alfa carbonílicas, influenciaram a formação da respectiva α -metileno cetonas. Grupos eletronegativos aumentaram a velocidade de formação, contrariamente, grupos alquila diminuíram a taxa de conversão em produtos. Esta diminuição na conversão foi tanto maior quanto maior o tamanho do grupo alquílico.
- A redução da dupla ligação C=C de α -metileno cetonas, efetuada por *Saccharomyces cerevisiae*, foi regida preponderantemente pelo grupo R^1 . Moléculas com grupo R^1 igual ao metila, formaram as α -metil cetonas correspondentes em tempos menores que nos casos onde o grupo R^1 foi diferente de metila. Foi observado que nas α -metileno cetonas com R^1 igual a metila, houve também a redução da ligação dupla C=O, porém em quantidades

menores. Se observou redução da ligação C=O nas α -metileno cetonas com R¹ diferente de metila nos casos onde R² foram grupos pequenos ou eletronegativos (metila, etila e cloro). Não foi observado redução da ligação C=C na α -metileno cetona quando o grupo R¹ foi *iso*-butila.

- A redução assimétrica da ligação C=C, de α -metileno cetonas, por *Saccharomyces cerevisiae* foi influenciada apenas pelo grupo R¹. O grupo R² não apresentou qualquer efeito na estereodiferenciação, das faces *pró*-quirais da molécula, pela enzima.
- A redução assimétrica ocorreu em α -metileno cetonas cujo grupo R¹ foi metila, obtendo-se as α -metilcetonas com bons excessos enantioméricos (89-99%). Em moléculas nas quais o grupo R¹ diferiu de metila, obteve-se produtos com excessos enantioméricos baixos (2-32%).
- As moléculas quirais geradas pela redução da ligação C=C foram todas de configuração *R* e com rotação óptica negativa, concluindo-se que a doação do hidreto pela enzima foi stereosseletiva. Esta doação do hidreto pela enzima à dupla ligação, obedeceu sérias restrições estéricas e o mecanismo da redução da ligação C=C em α -metileno cetona, produzidas por *Saccharomyces cerevisiae*, foi regido pelo grupo R¹.

5 - PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS

Os espectros de massas de baixa resolução foram determinados via espectrômetro de massa GC/MS-QP5000 da SHIMADZU usando-se impacto eletrônico (EI, 70 ev) na geração das espécies carregadas. Os fragmentos foram determinados numa faixa m/z de 29 a 500. Espectros de massas de alta resolução, foram obtidos no espectrômetro de massa Fison VG Autoespec, usando-se impacto eletrônico na produção dos fragmentos (.EI, 70 ev)

Cromatografia gasosa foi realizada usando-se o cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massa GC/MS-QP5000 da SHIMADZU. Foi usado hélio como gás de arraste e a coluna usada foi a de sílica fundida, SIMPLICITY 1™ – SUPELCO, com comprimento de 30 metros e diâmetro interno de 0,25 milímetros. Na análise quiral a coluna usada foi a CHIRASYL-DEX™ da CHROMPACK, 25 metros e diâmetro interno de 0,25 milímetros.

As condições usadas nas análises cromatográficas quirais foram as seguintes: Método Chiral – Temperatura do forno 50°C durante 8 minutos, seguido de uma taxa de aquecimento de 5°C por minuto até a temperatura de 220°C. A Temperatura do injetor de 230°C e a temperatura da interface 280°C A pressão do gás Hélio de 130 kPa, um fluxo de 2,7 mL/minuto e velocidade linear de 65 cm por minuto.

Os espectros de infra-vermelho foram adquiridos por meio do Espectrofotômetro Bomem MB FT series numa escala de 500 a 4000 cm^{-1} com varredura de 100 scan/segundo. Espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos em Espectrômetro Bruker AC 300P, Varian Gemini 300 ou Varian Inova 300 usando-se clorofórmio deuterado como solvente e TMS como referência interna. Rotação óptica foi medida usando-se um polarímetro Carl Zeis Polamat A. Dicroísmo circular foi determinado usando-se um espectropolarímetro Jasco-J720, usando-se metanol com grau de pureza UV como solvente.

Os solventes usados nos experimentos foram previamente destilados e quando se fez necessário, os mesmos foram secados de acordo com sua característica.

Cromatografia flash em coluna foi realizada usando-se sílica de 60 mesh e cromatografia preparativa foi realizada usando-se sílica GF e HF Merck.

Tabela 5.1 - Solventes usados no desenvolvimento da pesquisa

Solventes	Procedências	Método de Purificação
Acetato de Etila	Labsynth	Destilação
Ácido acético	Merck	Sem pré-tratamento
Álcool Etílico	Merck/Labsynth	Destilação/Magnésio
Álcool Metílico	Merck/Labsynth	Destilação/Magnésio
Benzeno	Labsynth	Destilação/sódio
Clorofórmio	Merck	Destilação/CaH ₂
Diclorometano	Merck	Destilação/CaH ₂
Éter de petróleo	Labsynth	Destilação
Éter Etílico	Merck	Destilação/sódio
Hexano	Planta piloto	Destilação/CaCl ₂
THF	Aldrich Co.	Destilação/sódio

Tabela 5.2 - Reagentes usados nos procedimentos experimentais

Reagentes	Procedências
2,6-dimetil-heptanona	Carlo Erba
2-hexanona	Aldrich Chemical Co.
2-nonanona	Koch-Light Ltda
4-heptanona	Aldrich Chemical Co.
Acetofenona	Acros
Ácido pícrico	Avocado
Benzaldeído	Vetec
Benzil-etil-cetona	Merck
Benzofenona	Aldrich Chemical Co.
Butilfenona	Acros
Clorofórmio deuterado	Alfa Easar
Dimetilamina 40%	Merck
Fenil-acetaldeído	Carlo Erba
Formaldeído aquoso 37%	Merck
Hexanofenona	Aldrich Chemical Co.
Iodeto de metila	Merck
Isobutil-metil-cetona	Carlo Erba
Morfolina	Vetec
Paládio em carbono 5%	Merck
Paraformaldeído	Commercial
Propilfenona	Merck
Trioxano	Aldrich Chemical Co.
Valerofenona	Aldrich Chemical Co.
w-cloroacetofenona	Carlo Erba
bromobenzeno	Aldrich Chemical Co.
Dicromato de potássio	Merck
Tricloreto de alumínio	Merck
Anidrido butílico	Aldrich Chemical Co.

5.2 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS GERAIS

5.2.1 – Procedimento geral para o acompanhamento do progresso das reduções das α -metileno cetonas (2) por *Saccharomyces cerevisiae*

Em um sistema termostatzado a 30°C, constituído por um erlenmeyer de 100 mL e um agitador magnético, adicionou-se 50 mL de uma solução de fermento liofilizado da marca EMULZINT^R e água destilada, em uma concentração de 50 g/L. Esta solução foi mantida sob agitação por cerca de meia hora. Nesta solução foi então adicionado gota a gota uma solução da α -metileno cetona em 1 mL de etanol de forma a obter-se finalmente uma razão de 1 mmol de cetona por 5 gramas de fermento liofilizado por 100 mL de água destilada.

Esta solução foi mantida sob agitação e alíquotas foram extraídas em intervalos regulares. As amostras extraídas foram tratadas com acetato de etila e agitadas em um tubo de ensaio e então foram filtradas em uma pequena coluna flash. A fase orgânica foi reservada para análise cromatográfica gasosa, indicando-se o percentual de conversão do reagente e do(s) produto(s) formado(s).

5.2.2 – Procedimento geral para a obtenção de α -metil cetonas racêmicas (3) via hidrogenação com paládio sobre carvão.

Em um balão de 10 mL foi adicionado 0,01 mmol da α -metileno cetona (2), 2-3 mL de metanol e 0,005 mmol de paládio em carbono (5%). O balão foi fechado com um septo de borracha e hidrogênio inserido por meio de uma bexiga adaptada com uma agulha. Este sistema foi mantido sob agitação por 24 horas, tempo suficiente para toda amostra de α -metileno cetona fosse convertida em α -metil cetona. A amostra foi então filtrada através de um filtro de papel e o solvente evaporado, obtendo-se então o produto desejado. O catalisador remanescente no papel foi então lavado várias vezes com metanol e seco a baixa pressão, de forma que pode ser reutilizado posteriormente.

5.3 – SÍNTESE DAS CETONAS PRECURSORAS (1)

5.3.1 – Síntese de 4-fenil-2-butanona (1C)

Em um balão de 500 mL são adicionados 250 mL de propanona P.A, 10,6 gramas de benzaldeído (0,1 mol) e 10 mL de uma solução de NaOH 1M. O sistema foi mantido sob agitação durante 6 horas. Nas primeiras horas observou-se a formação de um precipitado branco que com o passar do tempo tornou-se amarelo claro. O excesso da propanona foi evaporado e o material residual foi lavado com água e a fase orgânica extraída com adição 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada várias vezes com solução diluída de HCl (10%), em seguida com bicarbonato de sódio (saturada) e água. A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, obtendo-se 14 gramas de um óleo amarelo, (8C, rendimento 95%). 10 gramas do composto 8C (0,0685 moles) foram dissolvidos em 30 mL de metanol e 1% de paládio (relação molar) e hidrogenadas em um sistema hermético sob uma atmosfera de hidrogênio de 20 bar durante períodos que variaram de 4-10 horas. Após este intervalo, a solução foi filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se 10 gramas (0,067 moles) do composto 1C (99% rendimento).

5.3.2 – Síntese de 3-fenil-2-propanona (1D)

Em um balão de 3 bocas de 500 mL, adaptado com um condensador e um funil de adição, foram adicionados 4 gramas de magnésio anidro (0,167 moles) e 100 mL de éter etílico anidro. Uma solução etérea de iodeto de metila, constituída de 6,3 mL de iodeto de metila (14,4 gramas, 0,1 mol) em 50 mL de éter, foi gotejada durante duas horas. O sistema foi levemente aquecido em banho-maria a 40°C. A formação do iodeto de metil magnésio foi acompanhada pela obtenção de uma solução etérea de cor cinza. A esta solução foi adicionada gota-a-gota por meio de um funil de adição, 12 gramas de fenil acetaldeído (11,7 mL; 0,1 mol), previamente destilado. Após adição total do aldeído esta solução foi resfriada em banho-de-gelo e uma solução diluída de ácido clorídrico foi lentamente adicionada. Observou-se a formação de duas fases. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila e lavada com água e bicarbonato de sódio (saturada). O solvente foi

evaporado, obtendo-se 13,5 gramas (0,099 moles, 99% rendimento) do composto 6D.

Em um balão de 250 mL de duas bocas foi preparada uma solução constituída de 14 gramas de ácido sulfúrico concentrado (98%;0,13 moles) e 10,1 gramas de dicromato de potássio (0,034 moles). A esta solução foi adicionada 5 mL de água destilada para obter-se completa solubilização do dicromato de potássio. A esta solução,foi adicionada lentamente, por meio de um funil de adição, uma solução constituída de 13 gramas (0,096 moles) do composto 6D em 20 mL de éter etílico. Após a adição completa do álcool 6D, o material foi refluxado a 40°C por 2 horas. Após este período, acetato de etila foi adicionado e a fase orgânica extraída, lavada com bicarbonato de sódio e água e seca com sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se 9,5 gramas (0,071 moles, 74% rendimento) do composto 1D.

5.3.3 – Síntese de 1-fenil-1-butanona (1G)

Em um balão de 500 mL de 3 bocas, adaptado com um condensador, foram adicionados 200 mL de benzeno destilado e 27 gramas de AlCl_3 previamente sublimado (0,204 moles). Através de um funil de adição, 16 gramas de anidrido butírico (16,6 mL; 0,1 mol) foram lentamente adicionados num período de meia hora. A reação foi refluxada em banho-maria por duas horas. Ao final da reação, foi adicionado cerca de 100 mL de gelo picado e 50 mL de ácido clorídrico concentrado. Esta mistura foi transferida para um funil de separação e a fase orgânica separada e lavada com uma solução de NaOH 10%, água, e seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, obtendo-se 11,4 gramas do composto 1G (0,074 moles; 74 % rendimento).

5.3.4 – Síntese de 1,3-difenil-1-propanona (1J)

Em um balão de 250 mL foram adicionadas 12 gramas de acetofenona (0,1 mol) e 10,6 gramas de benzaldeído (0,1 mol). A esta mistura foi adicionada 5 mL de solução 1 M de NaOH. Esta solução foi agitada por 5 horas e após este período, 100 mL de acetato de etila foram adicionados e a fase orgânica lavada

com solução de HCl diluído, água e bicarbonato de sódio. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado, obtendo-se 20 gramas de um óleo amarelo viscoso, correspondente a **8J** (96 % rendimento). 10 gramas de **8J** (0,048 moles) foram dissolvidos em 30 mL de metanol e 1% de paládio (relação molar) e hidrogenadas em um sistema hermético sob atmosfera de hidrogênio de 20 bar durante 10 horas. Após este tempo, a solução foi filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se 10 gramas (0,047 moles) do composto **1J** (99% rendimento).

5.3.5 – Síntese de 1,5-difenil-3-pentanona (1M)

Em um balão de 250 mL foram adicionados 50 mL de éter etílico, 5 gramas de propanona (6,3 mL; 0,086 moles) e 27 gramas (0,26 moles) de benzaldeído e 5 mL de solução 1M de NaOH. Esta mistura foi agitada por 18 horas à temperatura ambiente. Após este período, 50 mL de uma solução 1M de bissulfito de sódio foram adicionados à solução para eliminar o excesso de benzaldeído. Após 4 horas de agitação, o material foi transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl diluído, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e após evaporação do solvente, obteve-se 15 gramas (0,064 moles, 74,4% rendimento) de um óleo amarelo viscoso, correspondente a **8M**. 10 gramas de **8M** (0,043 moles) foram dissolvidos em 30 mL de metanol e 1% de paládio (relação molar) e hidrogenadas em um sistema hermético sob uma atmosfera de hidrogênio de 20 bar durante 10 horas. Após este intervalo, a solução foi filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se 10 gramas (0,042 moles) do composto **1M** (98% rendimento).

5.3.6 – Síntese de 1,2-difeniletanona (1O)

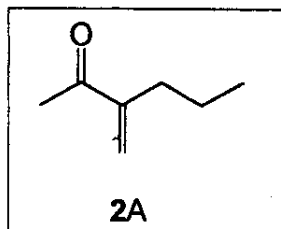
Em um balão de 3 bocas de 250 mL, adaptado com um condensador e um funil de adição, foram adicionados 1 gramas de magnésio anidro (0,04 moles) e 100 mL de éter etílico anidro. Uma solução etérea constituída de 2,6 mL de bromobenzeno, (3,94 gramas, 0,025 moles) em 20 mL de éter, foi gotejada durante duas horas. O sistema foi levemente aquecido em banho-maria a 40°C. A

formação do brometo de fenil magnésio foi acompanhada pela formação de uma solução etérea de cor cinza. A esta solução foi adicionada gota-a-gota por meio de um funil de adição, 3,03 gramas de fenil acetaldeído (3 mL; 0,025 mol), previamente destilado. Após total adição do aldeído fenilacético, esta solução foi resfriada em banho-de-geio e uma solução diluída de ácido clorídrico foi lentamente adicionada. Observou-se a formação de duas fases. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila e lavada com água e bicarbonato de sódio. O solvente foi evaporado, obtendo-se 4,7 gramas (0,024 moles, 98% rendimento) do composto **6O**.

Em um balão de 100 mL de duas bocas foi preparada uma solução constituída de 3,3 gramas de ácido sulfúrico concentrado (98%; 0,033 moles) e 2,5 gramas de dicromato de potássio (0,0085 moles). A esta solução foi adicionada 1 mL de água destilada para obter-se completa solubilização do dicromato de potássio. A esta solução, foi adicionada lentamente, por meio de um funil de adição, uma solução constituída de 4 gramas (0,020 moles) do composto **6O** em 10 mL de éter etílico. Após a adição completa do álcool **6O**, o material foi refluxado a 40°C por 4 horas. Após este período, acetato de etila foi adicionado e a fase orgânica extraída, lavada com bicarbonato de sódio e água e seca em sulfato de magnésio. Após evaporação do solvente, obteve-se 3,8 gramas (0,019 moles, 97% rendimento) do composto **1O**.

5.4 – SÍNTESE DAS α -METILENO CETONAS (2)

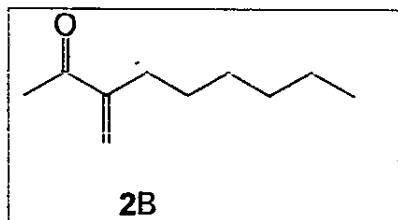
5.4.1 – Síntese de 3-propil-3-buten-2-ona (2A)



Em um balão de 250 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 14 gramas de 2-hexanona (1A) (0,14 moles), 12,6 gramas de paraformaldeído (0,42 moles), 12,2 gramas de morfolina (0,14 moles) e 90 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 60°C durante 7 dias até observar o completo consumo do reagente 1A e respectiva formação do produto 2A. O progresso da reação foi acompanhado via cromatografia gasosa acoplado com espectro de massas. Após este período, a reação foi resfriada em banho de gelo e transferida para um béquer de 500 mL onde foi introduzida lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e éter etílico foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl (10%), bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo marrom referente ao produto bruto. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se éter de petróleo:éter etílico (90:10 v.v). Após cromatografia, o solvente foi evaporado no rotoevaporador em baixa temperatura, obtendo-se 5 gramas (0,045 moles; rendimento 32%) do composto 2A puro.

IV (filme): 2961, 2933, 1681, 1364, 1145, 938 cm^{-1} ; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,92(t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,43(sx, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,23(t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,33(s, 3H), 5,75(s, 1H), 6,01(s, 1H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : (13,8, CH_3), (21,6, CH_2), (26,0, CH_3), (32,6, CH_2), (124,8, CH_2), (149,1, C), (199,9, CO); EM m/z : 112(M^+ , 3%), 97(30%), 79(1%), 69(30%), 55(10%), 43(100%), 41(80%).

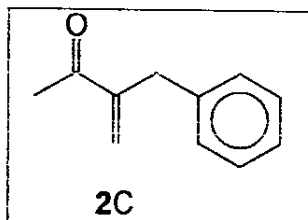
5.4.2 – Síntese de 3-hexil-3-buten-2-ona (2B)



Em um balão de 250 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 20 gramas de 2-nonanona (1B) (0,14 moles), 12,6 gramas de paraformaldeído (0,42 moles), 12,2 gramas de morfolina (0,14 moles) e cerca de 90 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 60°C durante 8 dias até observar-se a completa extinção do reagente 1B e respectiva formação do produto 2B. O progresso da reação foi acompanhado via cromatografia gasosa com espectro de massa. Após este período, a reação foi resfriada em banho de gelo e transferida para um béquer de 500 mL onde foi introduzidas lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e éter etílico foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom referente ao produto bruto. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se éter de petróleo:éter etílico (90:10 v.v). Após purificação por cromatografia, o solvente foi evaporado no rotoevaporador em baixa temperatura, obtendo-se 6,5 gramas (0,042 moles; rendimento 30%) do composto 2B.

IV (filme): 2957, 2926, 2858, 1684, 1465, 1365, 1148, 936 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 0,88(m, 3H), 1,30(m, 8H), 2,20(m, 2H), 2,33(s, 3H), 5,74(s, 1H), 5,99(s, 1H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (14,1, CH_3), (22,6, CH_2), (25,9, CH_3), (28,4, CH_2), (29,1, CH_2), (30,6, CH_2), (31,7, CH_2), (124,6, CH_2), (149,5, C), (200, CO); EM m/z: 154(M^+ , 2%), 139(10%), 125(2%), 111(36%), 85(21%), 69(78%), 55(57%), 41(100%).

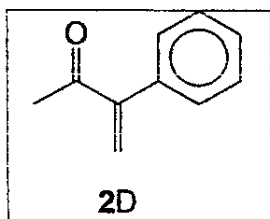
5.4.3 – Síntese de 3-benzil-3-buten-2-ona (2C)



Em um balão de 250 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 5 gramas de 4-fenil-2-butanona (1C) (0,034 moles), 2 gramas de paraformaldeído (0,068 moles) ou 6 mL de solução aquosa 37% (5,5 mL; 0,07 moles), 3 gramas de morfolina (0,034 moles) e cerca de 90 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 70°C durante 18 horas. Após este período, a reação foi resfriada em banho de gelo e transferida para um béquer de 500 mL onde foi introduzidas lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom referente ao produto bruto. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (90:10 v.v). Após cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 3 gramas (0,019 moles; rendimento 56%) do composto 2C.

IV (filme): 3085, 3063, 3028, 2925, 1676, 1495, 1363, 733, 698, 505 cm^{-1} ; ^1H RMN de δ 2,33(s, 3H), 3,59(s, 2H), 5,63(s, 1H); 6,07(s, 1H), 7,10-7,30(m, 5H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (26,5, CH_3), (37,3, CH_2), (126,6, CH arom.), (126,8, CH_2), (128,8, CH arom.), (129,6, CH arom.), (139,5, C arom.), (149, C), (199,5, CO); EM m/z: 160(M^+ , 25%), 159(25%), 145(20%), 115(40%), 91(30%), 77(5%), 43(100%); EMAR: obtido m/z: 160,0889; calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$ [M] $^+$: 160,0888

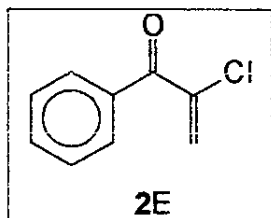
5.4.4 – Síntese de 3-fenil-3-buten-2-ona (2D)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 4 gramas de 3-fenil-2-propanona (1D) (0,030 moles), 3 gramas de paraformaldeído (0,1 moles) ou 6 g de solução aquosa 37% (5,5 mL; 0,07 moles), 0,8 g de morfolina (0,01 moles) e cerca de 40 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 70°C durante 9 horas. Após este período, a reação foi resfriada em banho de gelo e transferida para um béquer de 250 mL onde foi introduzidas lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom bruto. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (90:10 v.v). Após cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 3,6 gramas (0,025 moles; rendimento 83%) do composto 2D.

IV (filme): 3105, 3057, 2926, 2856, 1685, 1497, 1365, 1173, 950, 779, 704 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,44(s, 3H), 5,96(s, 1H), 6,17(s, 1H), 7,25-7,40(m, 5H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (27,5, CH_3), (125,9, CH_2), (128,1, CH arom.), (128,2, CH arom.), (128,5, CH arom.), (137, C arom.), (149,5, C), (199,5, CO); EM m/z: 146(M^+ ,39%), 131(19%), 103(100%), 77(39%), 63(6%), 51(40%), 43(88%). EMAR: obtido m/z: 146.0730; calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$ [M] $^+$: 146.0731.

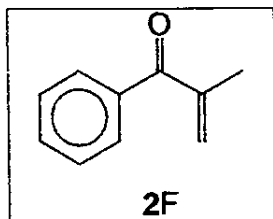
5.4.5 – Síntese de 2-cloro-1-fenil-2-propen-1-ona (2E)



Em um balão de 250 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 10 gramas de ω -cloroacetofenona (1E) (0,065 moles), 3,9 gramas de paraformaldeído (0,130 moles), 0,5 g de morfolina (0,007 moles) e cerca de 100 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 70°C durante 5 horas. Após este período, a reação foi resfriada em banho de gelo e transferida para um béquer de 500 mL onde foi introduzida lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (95:05 v.v). Após cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 9,2 gramas (0,055 moles; rendimento 85%) do composto 2E.

IV (filme): 3114, 3063, 3028, 1675, 1600, 1449, 964, 697 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,06(s, 1H), 6,27(s, 1H), 7,60(m, 5H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (126,3, CH_2), (128,5, CH arom.), (129,6, CH arom.), (133,1, CH arom.), (133,7, C arom), (138,7, C), (190, CO); EM m/z: 166(M^+ , 20%), 138(2%), 131(5%), 105 (100%), 77(40%), 61(10%), 51(65%); EMAR: obtido m/z: 166,0184; calcd. para $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClO}$ [M] $^+$: 166,0185.

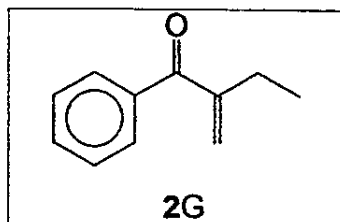
5.4.6 – Síntese de 1-fenil-2-metil-2-propen-1-ona (2F)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 7 gramas de propiofenona (1F) (0,052 moles), 3,2 gramas de paraformaldeído (0,110 moles), 0,5 g de morfolina (0,006 moles) e cerca de 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 80°C durante 12 horas. Após este período, a reação foi resfriada em banho de gelo e transferida para um béquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (95:05 v.v). Após cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 6,4 gramas (0,044 moles; rendimento 84%) do composto 2F.

IV (filme): 3062, 2927, 1656, 1598, 1449, 1330, 1200, 754, 714 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,05(s, 3H), 5,60(s, 1H), 5,88(s, 1H), 7,40-7,70(m, 5H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (18,7, CH_3), (127,1, CH_2), (128,2, CH arom.), (129,4, CH arom.), (132,0, CH arom.), (137,7, C arom.), (143,8, C), (198,4, CO); EM m/z: 146(M^+ , 20%), 131(2%), 118(20%), 105(100%), 91(2%), 77(80%), 51(50%), 41(20%). EMAR: obtido m/z: 146,0749; calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$ [M] $^+$: 146,0731.

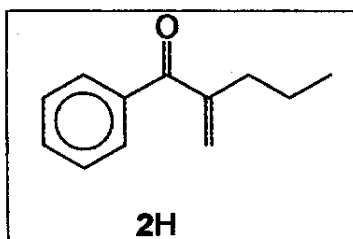
5.4.7 – Síntese de 2-etil-1-fenil-2-propen-1-ona (2G)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 5 gramas de butirofenona (1G) (0,034 moles), 2 gramas de paraformaldeído (0,067 moles), 0,5 g de morfolina (0,006 moles) e cerca de 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 80°C durante 48 horas. Após este período, a reação foi resfriada em banho de gelo e transferida para um béquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (95:05 v.v). Após cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 4,6 gramas (0,029 moles; rendimento 85%) do composto 2G.

IV (filme): 3062, 2966, 1658, 1597, 1448, 979, 752, 703 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,12(t, 3H, $J = 7,53$ Hz), 2,49(q, 2H, $J = 7,53$ Hz), 5,56(s, 1H), 5,80(s, 1H), 7,40-7,70(m, 5H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (12,4, CH_3), (25,2, CH_2), (124,3, CH_2), (128,2, CH arom.), (129,5, CH arom.), (132, CH arom), (138, C arom.), (149, C), (198,5, CO); EM m/z : 160(M^+ , 20), 159(22%), 145(25%), 131(15%), 117(10%), 105(100%), 91(3%), 77(80%), 51(40%), 39(12%). EMAR: obtido m/z : 160,0887; calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$ [M] $^+$: 160,0888.

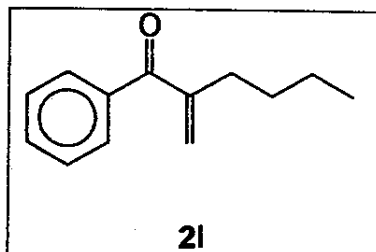
5.4.8 – Síntese de 1-fenil-2-propil-2-propen-1-ona (2H)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 5 gramas de valerofenona (1H) (0,031 moles), 1,9 gramas de paraformaldeído (0,063 moles), 0,3 g de morfolina (0,003 moles) e cerca de 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 80°C durante 50 horas. Após este período, a reação foi resfriada em banho de gelo e transferida para um béquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (95:05 v.v). Após cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 4,3 gramas (0,025 moles; rendimento 80%) do composto 2H.

IV (filme): 3084, 3062, 2960, 2932, 2872, 1657, 1597, 1445, 982, 753, 706, 694 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (t, 3H, $J = 7,32$ Hz), 1,53(sx, 2H, $J = 7,32\text{Hz}$), 2,45(t, 2H, $J = 7,32$ Hz), 5,58(s, 1H), 5,82(s, 1H), 7,40-7,80(m, 5H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (13,8, CH_3), (21,4, CH_2), (34,3, CH_2), (125,0, CH_2), (127,9, CH arom.), (129,3, CH arom.), (131,9, CH arom.), (137,7, C arom.), (148, C), (198, CO); EM m/z: 174(M^+ , 10%), 173(12%), 159(20%), 145(15%), 132(12%), 131(12%), 105(100%), 77(80%), 51(40%), 41(25%). EMAR obtido m/z: 174,1048; calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$ [M] $^+$: 174,1045.

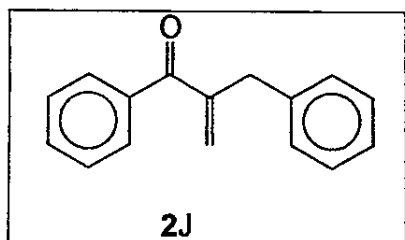
5.4.9 – Síntese de 2-butil-1-fenil-2-propen-1-ona (2I)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 6 gramas de hexanofenona (1I) (0,034 moles), 4 gramas de paraformaldeído (0,136 moles), 0,5 g de morfolina (0,006 moles) e cerca de 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 80°C durante 55 horas. Após este período, o excesso do ácido acético foi removido por destilação e o produto da reação foi resfriado em banho de gelo e transferida para um béquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (95:05 v.v). Após cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 5,2 gramas (0,028 moles; rendimento 82%) do composto 2I.

IV (filme): 3085, 2958, 2930, 2873, 1658, 1600, 981, 752, 695 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,92(t, 3H, J = 7,32 Hz), 1,32-1,44(m, 4H), 2,46(t, 2H, J = 7,50 Hz), 5,56(s, 1H), 5,80(s, 1H), 7,40-7,80(m, 5H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (13,9, CH_3), (22,5, CH_2), (30,3, CH_2), (32,0, CH_2), (125,1, CH_2), (128,2, CH arom.), (129,5, CH arom.), (132,1, CH arom.), (138,0, C arom.), (148,5, C), (198,5, CO); EM m/z: 188(M^+ , 10%), 187(10%), 173(2%), 159(18%), 145(18%), 131(15%), 117(5%), 105(100%), 91(5%), 77(70%), 51(30%), 41(20%). EMAR: obtido m/z: 188,1207; calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ [$\text{M}]^+$: 188,1201.

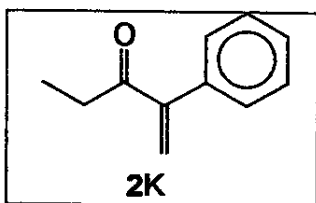
5.4.10 – Síntese de 2-benzil-1-fenil-2-propen-1-ona (2J)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 5 gramas de 1,3-difenil-1-propanona (1J) (0,024 moles), 2,16 gramas de paraformaldeído (0,072 moles), 0,21 g de morfolina (0,0024 moles) e 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 80°C durante 18 horas. Após este período, o excesso do ácido acético foi removido por destilação e o produto da reação foi resfriado em banho de gelo e transferida para um béquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (95:05 v.v). Após purificação por cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 3,64 gramas (0,016 moles; rendimento 68%) do composto 2J.

IV (filme): 3085, 3062, 3029, 2925, 1648, 1596, 1495, 985, 756, 698; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,80(s, 2H), 5,67(s, 1H), 5,74(s, 1H), 7,20-7,70 (m, 10H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (38,2, CH_2), (126,1, CH arom.), (126,7, CH_2), (127,9, CH arom.), (128,3, CH arom.), (129, CH arom.), (132, CH arom.), (137, C arom.), (139, C arom.), (197, CO); EM m/z: 222(M^+ , 3%), 221(3%), 210(22%), 191(1%), 178(1%), 165(1%), 152(1%), 131(3%), 116(3%), 105(100%), 91(10%), 77(41%), 65(5%), 51(17%). EMAR obtido m/z: 222,1044; calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$ [M] $^+$: 222,1045.

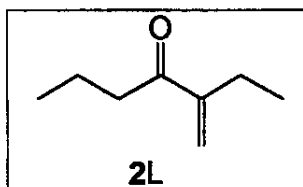
5.4.11 – Síntese de 2-fenil-1-penten-3-ona (2K)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 6 gramas de 1-fenil-2-butanona (1K) (0,041 moles), 6,6 gramas de formadeído aquoso 37% (0,081 moles), 0,36 g de morfolina (0,0041 moles) e 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 80°C durante 9 horas. Após este período, o excesso do ácido acético foi removido por destilação e o produto da reação foi resfriado em banho de gelo e transferida para um béquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (95:05 v.v). Após purificação por cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 4,6 gramas (0,029 moles; rendimento 70%) do composto 2K.

IV (filme): 3060, 2979, 2934, 1685, 1494, 1121, 939, 774, 703 cm^{-1} ; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,11(t, 3H, $J = 7,31$ Hz), 2,73(q, 2H, $J = 7,31$ Hz), 5,84(s, 1H), 6,07(s, 1H), 7,26-7,34(m, 5H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (8,4, CH_3), (32,9, CH_2), (123,8, CH_2), (127,8, CH arom.), (128,0, CH arom.), (128,2, CH arom.), (137, C arom.), (149,1, C), (202,3, CO); EM m/z: 160(M^+ , 30%), 145(1%), 131(17%), 115(1%), 103(100%), 91(1%), 77(37%), 63(3%), 57(42%). EMAR obtido m/z: 160,0887; calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$ [M] $^+$: 160,0888.

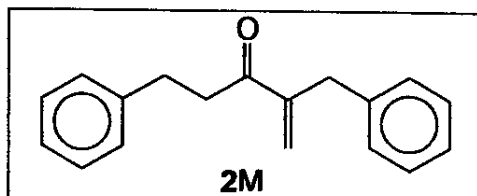
5.4.12 – Síntese de 2-etil-1-hexen-3-ona (2L)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 5 gramas de 4-heptanona (1L) (0,044 moles), 11 gramas de formadeído aquoso 37% (0,136 moles), 3,83 g de morfolina (0,044 moles) e cerca de 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 70°C durante 20 horas. Após este período, o produto da reação foi resfriado em banho de gelo e transferido para um béquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e éter etílico foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo amarelo, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se éter de petróleo e éter etílico (95:05 v.v). Após purificação por cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 2,7 gramas (0,021 moles; rendimento 48%) do composto 2L.

IV (filme): 2965, 2875, 1680, 1458, 934 cm^{-1} , RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,94(t, 3H, $J = 7,32$ Hz), 1,03(t, 3H, $J = 7,45$ Hz), 1,64(sx, 2H, $J = 7,32$ Hz), 2,29(q, 2H, $J = 7,45$ Hz), 2,66(t, 2H, $J = 7,32$ Hz), 5,71(s, 1H), 5,98(s, 1H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (12,7, CH_3), (13,90, CH_3), (18,1, CH_2), (23,8, CH_2), (39,8, CH_2), (122,4, CH_2), (150,6, C), (202,3, C=O); EM m/z: 126(M^+ , 3%), 111(7%), 97(14%), 83(86%), 71(9%), 55(100%), 43(63), 41(30%), 39(40%).

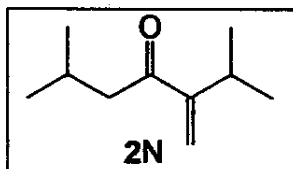
5.4.13 – Síntese de 2-benzil-5-fenil-1-penten-3-ona (2M)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 3 gramas (0,013 moles) de 1,5-difenil-3-pentanona (1M); 1,5 gramas de paraformaldeído (0,05 moles) ou 5 gramas de formaldeído aquoso 37% (0,062 moles), 1,2 g de morfolina (0,014 moles) e cerca de 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 80°C durante 18 horas. Após este período, o produto da reação foi resfriado em banho de gelo e transferida para um béquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e acetato de etila foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (95:05 v.v). Após purificação por cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 2,3 gramas (0,009 moles; rendimento 70%) do composto 2M.

IV (filme): 3084, 3061, 3028, 2922, 1678, 1604, 1449, 1073, 943, 741, 699; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2,91(t, 2H, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,01(t, 2H, $J = 8,0\text{ Hz}$), 3,60(s, 2H), 5,60(s, 1H), 6,05(s, 1H), 7,15-7,30(m, 10H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (30,3, CH_2), (37,0, CH_2), (39,6, CH_2), (125,4, CH_2), (126,1, CH arom.), (126,2, CH arom.), (128,4, CH arom.), (128,5, CH arom.), (129,1, CH arom.), (139,1, C arom), (141,3, C arom), (148,3, C), (200,3, CO); EM m/z : 250(M^+ , 22%), 235(2%), 217(2%), 202(2%), 191(2%), 172(5%), 159(25%), 145(25%), 129(20%), 117(70%), 91(100%), 77(20%), 65(30%), 51(20%), 39(40%). EMAR obtido m/z : 250,1356; calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}$ [M] $^+$: 250,1358.

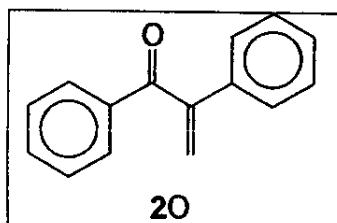
5.4.14 – Síntese de 2-isopropil-5-metil-1-hexen-3-ona (2N)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 10 gramas (0,07 moles) de 2,6-dimetil-4-heptanona (1N); 6,3 gramas de paraformaldeído (0,21 moles), 6,1 g de morfolina (0,07 moles) e cerca de 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 70°C durante 96 horas. Após este período, o produto da reação foi resfriado em banho de gelo e transferida para um bquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e éter etílico foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e éter etílico (95:05 v.v). Após a cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 7,9 gramas (0,051 moles; rendimento 73%) do composto 2N.

IV(filme): 2958, 2871, 1676, 1464, 1366, 924 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CHCl_3) δ : 0,93(d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 1,02(d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 2,18(m, 1H), 2,54(d, 2H, $J = 6,95$ Hz), 2,93(hept, 1H, $J = 6,6$ Hz), 5,66(s, 1H), 5,93(s, 1H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (21,9, CH_3), (22,6, CH_3), (25,3, CH), (27,7, CH), (47,1, CH_2), (120,5, CH_2), (155,5, C), (201,6, CO); EM: m/z: 154(M^+ , 5%), 139(60%), 125(8%), 111(10%), 97(100%), 85(20%), 69(90%), 57(80%), 41(100%).

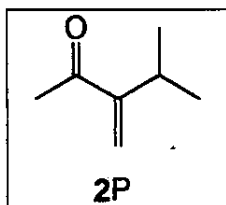
5.4.15 – Síntese de 1,2-difenil-2-propen-1-ona (20)



Em um balão de 100 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 3 gramas (0,015 moles) de 1,2-difenil-e-etanona (10); 1 gramas de paraformaldeído (0.033 moles), 0,15 g de morfolina (0,002 moles) e cerca de 50 mL de ácido acético glacial. O sistema foi mantido sob agitação e refluxado a 60°C durante 18 horas. Após este período, o produto da reação foi resfriado em banho de gelo e transferido para um béquer de 250 mL onde foi introduzido lentamente uma solução 1M de NaOH até obter-se uma solução neutra. O material foi transferido para um funil de separação e éter etílico foi adicionado. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl, bicarbonato de sódio e água. O material orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo marrom, referente ao produto bruto da reação. Este material foi cromatografado em coluna flash, usando-se hexano e acetato de etila (95:05 v.v). Após cromatografia, o solvente foi evaporado, obtendo-se 2,6 gramas (0,013 moles; rendimento 83%) do composto 20.

IV(filme): 3058, 3026, 1665, 1594, 1447, 1212, 979, 700 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300, CDCl_3) δ : 5,64(s,1H), 6,07(s, 1H), 7,3-7,9(m, 10H); RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : (120,9, CH_2), (127, CH arom.), (128,4, CH arom.), (128,6, CH arom.), (130, CH arom.), (133,1, CH arom.), (137, C arom.), (137,1, C arom.), (148,3, C), (197,5, CO); EM: m/z: 208(M^+ , 38%), 179(5%), 165(5%), 105(80%), 77(100%), 51(38%). EMAR obtido m/z: 208,0883; calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$ [M] $^+$: 208,0888.

5.4.16 – Síntese de 3-isopropil-3-buten-2-ona (2P)



Em um balão de 500 mL foi adicionado 17,5 gramas de morfolina (0,20 moles). Sob resfriamento, foi adicionado lentamente HCl concentrado até observar-se a diminuição da formação de uma nuvem relativa à formação do hidrocloreto de morfolina. Esta solução foi evaporada até a secura por meio do rotoevaporador, observou-se a formação do sal branco hidrocloreto de morfolina. Este material foi colocado numa bomba de alto-vácuo durante 2 horas. Obteve-se 24,7 gramas (0,2 moles) do hidrocloreto de morfolina (100% rendimento).

Em um balão de 250 mL de duas bocas adaptado com um condensador de refluxo foi adicionado 24,7 gramas de hidrocloreto de morfolina recentemente preparado, 20 gramas (0,2 moles) de 4-metil-2-pentanona 1C, 6,5 (0,22 moles) de paraformaldeído e 50 mL de etanol anidro. A mistura foi colocada em refluxo a 60°C por 4 horas, formando-se uma solução amarela e límpida. Após este intervalo de tempo, o álcool foi retirado da solução por destilação a baixa pressão, resultando em um óleo marrom viscoso. O material foi cromatografado em coluna flash com acetato de etila:metanol (90:10), obtendo-se 35,82 gramas (0,18 moles, 90% rendimento) da mistura cinética e termodinâmica das aminas (**capítulo 3, Esquema 3.19**).

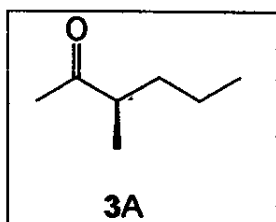
Em um Erlenmeyer de 1000 mL foi adicionado 45,8 gramas de ácido pícrico (0,2 moles), 35,82 gramas (0,18 moles) da mistura de aminas e 200 mL de metanol. Esta mistura foi aquecida em torno de 50°C até completa homogeneização da mistura. Foi adicionado hexano à mistura e o sistema foi colocado sob refrigeração. Após cristalização, os cristais foram separados da fase líquida. Esta operação foi realizada 3 vezes, até completa separação das aminas. A fase sólida foi desprezada e a fase líquida (amina termodinâmica) foi tratada

com solução de NaOH 1 molar e as fases aquosa e orgânica foram separadas por meio de extração líquido-líquido, usando-se clorofórmio como solvente extrator. Após evaporação do clorofórmio, obteve-se 3,5 gramas (0,0176 moles) da amina termodinâmica (8,8 % rendimento em relação **1P**). Esta amina foi transferida para um balão de 25 mL onde foram adicionados 3 gramas de iodeto de metila (0,02 moles, 1,3 mL). Esta solução foi mantida sob agitação durante 5 dias. Após este período, uma solução de bicarbonato de sódio 1M foi adicionada à mistura e a fase orgânica extraída com clorofórmio, lavada com HCl diluído, água e seca com sulfato de magnésio. Após evaporação do clorofórmio, obteve-se 1,1 grama de **2P**; (0,01 mol, rendimento global de 5% em relação à **1P**).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,95(d, 6H, $J=6,6$ Hz), 2,26(s, 3H), 2,84(hept, 1H, $J=6,6$ Hz), 5,66(s, 1H), 5,92(s, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (22,3, CH_3), (26,8, CH), (27,7, CH_3), (122,4, CH_2), (155,6, C), (199,9, CO); EM m/z : 112(M^+ , 6%), 97(27%), 69(28%), 43(80%), 41(100%).

5.5 – SÍNTESE DAS α -METIL CETONAS (3) POR *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

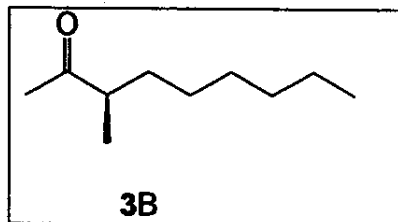
5.5.1 – Síntese de *R*-(-)-3-metil-2-hexanona (3A)



Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 36 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 0,8 g (7,14 mmoles) do composto 2A solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por meio de cromatografia gasosa. Após duas horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,3 gramas (2,6 mmoles, 37% rendimento) do composto 3A.

IV (filme): 2926, 2851, 1745, 1463, 1369, 1239 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,91(t, 3H, J = 7,0Hz), 1,07(d, 3H, J = 7,0Hz), 1,20-1,70 (m, 4H), 2,13(s, 3H), 2,50(m, 1H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : (14,1, CH₃), (16,1, CH₃), (20,4, CH₂), (28,0, CH₃), (35,0, CH₂), (47,0, CH), (213,0 CO); EM m/z: 114(M⁺, 3%), 99(3%), 72(14%), 55(5%), 43(100%); $[\alpha]_D^{20} = -8,8^{\circ}$ (9,0, CHCl₃); $[\theta] = (-300, 280 \text{ nm, MeOH})$. e.e. 93%

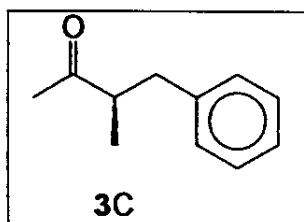
5.5.2 – Síntese de *R*-(-)-3-metil-2-nonanona (3B)



Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 35 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foi adicionado 1 g (6,5 mmoles) do composto 2B solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após quatro horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 70 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,2 gramas (1,28 mmoles, 20% rendimento) do composto 3B.

IV (filme): 2959, 2929, 2857, 1713, 1361, 1171 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,88(t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,08(d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,27(m, 9H), 1,60(m, 1H), 2,13(s, 3H), 2,5(m, 1H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (14,1, CH₃), (16,2, CH₃), (22,6, CH₂), (27,2, CH₂), (27,9, CH₃), (29,4, CH₂), (31,7, CH₂), (33,0, CH₂), (47,2 CH), (213, CO); EM m/z 156(M⁺, 1%), 113(1%), 99,(1%), 72(56%), 57(21%), 43(100%); [α]_D²⁰ = -17,1° (3,2, CHCl₃); [α]_D²⁰ lit. = -15,7° (1,4 CHCl₃); [θ] = (-425, 283 nm, MeOH). e.e > 99%.

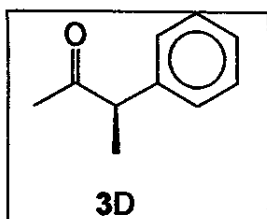
5.5.3 – Síntese de *R*-(-)-4-fenil-3-metil-2-butanona (3C)



Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 30 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foi adicionado 1 g (6,25 mmoles) do composto 2C solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após duas horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,53 gramas (3,3 mmoles, 52% rendimento) do composto 3C.

IV (filme): 3028, 2971, 2933, 1713, 1449, 1351, 1165, 737, 700 cm⁻¹; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,10(d, 3H, J = 7,1Hz), 2,08(s, 3H), 2,56(dd, 1H, J = 13,7Hz, J = 7,8Hz), 2,82(m, 1H, J = 6,8Hz, J = 7,1Hz, J = 7,8 Hz), 2,98(dd, 1H, J = 13,7Hz, J = 6,8Hz), 7,13-7,35(m, 5H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (16,2, CH₃), (28,8, CH₃), (38,8, CH₂), (48,7, CH), (126, CH arom.), (128,2, CH arom.), (128,7, CH arom.), (139,4, C arom.), (211,7, CO); EM m/z: 162(M⁺, 20%), 147(17%), 129(2%), 119(12%), 103(2%), 91(100%), 77(2%), 65(12%), 43(100%); [α]_D²⁰ = -28,0° (11,0, CHCl₃), [α]_D²⁰ lit. = +33,6° para forma S; (2,74, etanol); [θ] = (-1718, 285 nm, MeOH). e.e 88%.

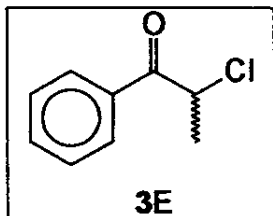
5.5.4 – Síntese de *R*-(-)-3-fenil-2-butanona (3D)



Em um balão de 250 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 100 mL de água destilada e 6 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, a mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 0,17 g (1,16 mmoles) do composto 2D solubilizado em 0,2 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após duas horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 10 mL de acetato de etila e 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,06 gramas (0,41 mmoles, 35% rendimento) do composto 3D.

IV (filme): 3029, 2978, 2932, 1718, 1495, 1453, 1356, 768, 702, 545 cm⁻¹; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,39(d, 3H, J = 7,0Hz), 2,04(s, 3H), 3,74(q, 1H, J = 7,0Hz), 7,22-7,33(m, 5H); RMN de ¹³C (125, CDCl₃) δ: (17,21, CH₃), (28,4, CH₃), (53,7, CH), (127,2, CH arom.), (127,8, CH arom.), (129, CH arom.), (140,6, C arom.), (208,9, CO); EM m/z: 148(M⁺, 6%), 133(2%), 115(1%), 105(100%), 91(2%), 77(20%), 63(2%), 51(15%), 43(63%); [α]_D²⁰ = -215,0° (6,2, CHCl₃), [α]_D²⁰ lit. = -333° (0,75, benzeno); +368 para forma S (benzeno); [θ] = (-15507, 288 nm). e.e = 89%.

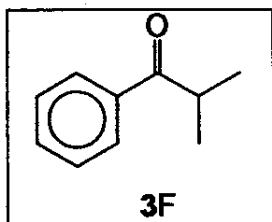
5.5.5 – Síntese de (*R/S*)-2-cloro-1-fenil-1-propanona (3E)



Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30⁰C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 30 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 1 g (6,02 mmoles) do composto 2E solubilizado em 3 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após duas horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,61 gramas (3,61 mmoles, 60% rendimento) do composto 3E.

Iv (filme) 3063, 2985, 2932, 1691, 1595, 1447, 956, 720, 683 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,74(d, 3H, J = 6,6Hz), 5,25(q, 1H, J = 6,6Hz), 7,40–8,10(m, 5H); RMN de ¹³C (19,9, CH₃), (52,7, CH), (128,5, CH arom.), (128,8, CH arom.), (133,5, CH arom.), (134,0, C arom.), (193,2, CO); EM m/z: 168(M⁺, 2%), 132(2%), 105(100%), 77(47%), 63(2%), 51(36%). e.e = 9%

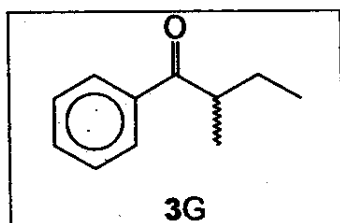
5.5.6 – Síntese de 1-fenil-2-metil-1-propanona (3F)



Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 34 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 1 g (6,8 mmoles) do composto 2F solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após duas horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,74 gramas (5 mmoles, 74% rendimento) do composto 3F.

IV (filme): 3065, 2972, 1681, 1597, 1449, 1387, 1222, 979, 790, 702 cm⁻¹; RMN de ¹H (300, CDCl₃) δ: 1,22(d, 6H, J = 7,0Hz), 3,56(hep, 1H, J = 7,0Hz), 7,40-7,96(m, 5H); RMN de ¹³C (19,2, CH₃), (35,3, CH), (128,1, CH arom.), (128,4, CH arom.), (132,5, CH arom.), (136, C arom.), (204, CO); EM m/z: 148(M⁺,6%), 134(1%), 105(100%), 91(1%), 77(42%), 51(25%).

5.5.7 – Síntese de (R/S)-1-fenil-2-metil-1-butanona (3G)

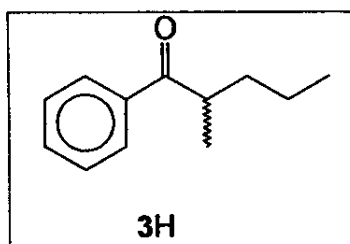


Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados

250 mL de água destilada e 45 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 1 g (6,25 mmoles) do composto 2G solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após quatro horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,71 gramas (4,37 mmoles, 70% rendimento) do composto 3G.

IV (filme) 3062, 2935, 2875, 1682, 1598, 1448, 1219, 970, 701 cm⁻¹; RMN de ¹H (300, CDCl₃) δ: 0,91(t, 3H, J = 7,3Hz), 1,18(d, 3H, J = 6,6Hz), 1,48(m, 1H), 1,90(m, 1H), 3,40(m, 1H), 7,40-7,97(m, 5H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (11,8, CH₃), (16,8, CH₃), (26,7, CH₂), (42,2, CH), (128,3 CH arom.), (128,6, CH arom.), (132,8, CH arom.), (136,2, C arom.), (204,3, CO); EM m/z: 162(M⁺, 7%), 144(1%), 134(7%), 105(100%), 91(2%), 77(43%), 63(1%), 51(21%). e.e = 32%.

5.5.8 – Síntese de (*R/S*)-1-fenil-2-metil-1-pentanona (3H)

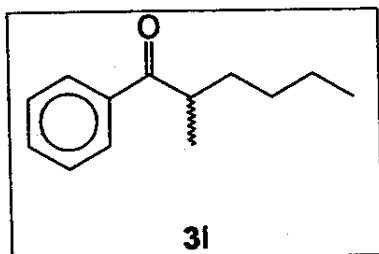


Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 50 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 1,3 g (7,5 mmoles) do composto 2H solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após seis horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de

sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi colhido e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,83 gramas (4,70 mmoles, 63% rendimento) do composto 3H.

IV (filme): 3065, 2959, 2935, 2873, 1679, 1596, 971, 703 cm⁻¹; RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 0,90(t, 3H, J = 7,3Hz), 1,19(d, 3H, J = 6,8Hz), 1,34(m, 2H), 1,42(m, 1H), 1,78(m, 1H), 3,50(sex, 1H, J = 6.8), 7,40-7,90(m, 5H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (14,1, CH₃), (17,2, CH₃), (20,5, CH₂), (35,9, CH₂), (40,3, CH), (128, CH arom.), (128,4, CH arom.), (132,5, CH arom.), (136,6, C arom.), (204,1, CO); EM m/z: 176(M⁺, 2%), 147(2%), 134(20%), 105(100%), 91(2%), 77(36%), 51(17%). e.e = 3%.

5.5.9 – Síntese de (*R/S*)-1-fenil-2-metil-1-hexanona (3I)

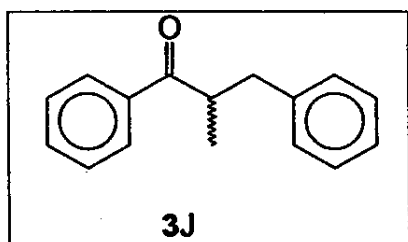


Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 50 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 1 g (5,3 mmoles) do composto 2I solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após 18 horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o

material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,81 gramas (4,26 mmoles, 80% rendimento) do composto 3I.

IV (filme): 3062, 2959, 2933, 2872, 1682, 1594, 970, 702 cm^{-1} ; RMN de ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 0,86(m, 3H), 1,19(d, 3H, $J = 6,60\text{Hz}$), 1,20-1,60(m, 5H), 1,80(m, 1H), 3,45(sx, 1H, $J = 6,60\text{Hz}$), 7,40-7,97(m, 5H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : (14,0, CH_3), (17,3, CH_3), (22,8, CH_2), (29,6, CH_2), (33,5, CH_2), (40,5, CH), (128,4, CH arom.), (128,6, CH arom.), (132,8, CH arom.), (136,8, C arom.), (204,6, CO); EM m/z : 190(M^+ , 2%), 171(1%), 161(1%), 147(2%), 134(41%), 115(1%), 105(100%), 91(2%), 77(50%), 69(2%), 51(20%). e.e = 4%.

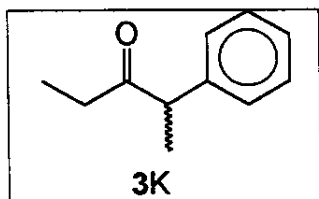
5.5.10 – Síntese de (*R/S*)-1,3-difenil-2-metil-1-propanona (3J)



Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatizado a 30°C , foram adicionados 250 mL de água destilada e 30 gramas de fermento liofilizado EMULZINT[®]. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 0,8 g (3,6 mmoles) do composto 2J solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após quatro horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE[®] até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,43 gramas (1,9 mmoles, 54% rendimento) do composto 3J.

IV (filme): 3085, 3062, 3028, 2970, 2931, 2872, 1680, 1595, 1450, 1229, 972, 740, 697 cm^{-1} ; RMN de ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,20(d, 3H, $J = 6,8\text{Hz}$), 2,7(dd, 1H, $J = 13,7\text{Hz}$, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,16(dd, 1H, $J = 13,7\text{Hz}$, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,76(m, 1H), 7,10-7,80(m, 10H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : (17,4, CH_3), (39,3, CH_2), (42,7, CH), (126,2, CH arom.), (128,2, CH arom.), (128,3, CH arom.), (128,6, CH arom.), (129,1, CH arom.), (132,9, CH arom.), (136,4, C arom.), (139,9, C arom.), (203,7 CO); EM m/z : 224(M^+ , 13%), 209(2%), 191(1%), 181(2%), 165(1%), 145(1%), 131(2%), 117(2%), 105(100%), 91(19%), 77(31%), 65(5%), 51(13%). e.e = 14%.

5.5.11 – Síntese de (*R/S*)-2-fenil-3-pentanona (3K)

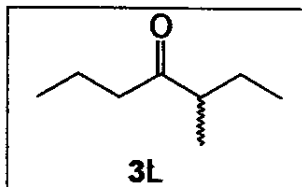


Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C , foram adicionados 250 mL de água destilada e 38 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 1 g (6,25 mmoles) do composto 2K solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após seis horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,71 gramas (4,4 mmoles, 70% rendimento) do composto 3K.

IV (filme): 3056, 3024, 2976, 2937, 1714, 1602, 1496, 1454, 759, 701 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,96(t, 3H, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,40(d, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,36(m, 2H), 3,76(q, 1H, $J = 7,0\text{Hz}$), 7,20-7,60(m, 5H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (8,0, CH_3), (17,5, CH_3), (34,3, CH_2), (52,9, CH), (127,2, CH arom.), (128, CH

arom.), (129,1, CH arom.), (141,1, C arom.), (211,7, CO); EM m/z: 162(M⁺, 4%), 133(4%), 115(1%), 105(82%), 91(3%), 77(19%), 57(100%), 51(13%). e.e = 14%.

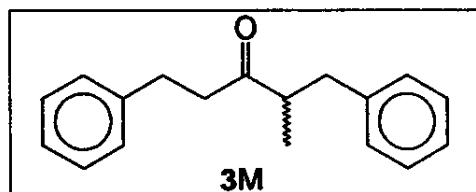
5.5.12 – Síntese de (*R/S*)-3-metil-4-heptanona (3L)



Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30⁰C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 45 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 1 g (7,9 mmoles) do composto 2L solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após quatro horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,44 gramas (3,4 mmoles, 43% rendimento) do composto 3L.

IV (filme): 2964, 2883, 1715, 1463 cm⁻¹; RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 0,84(t, 3H, J = 7,3Hz), 0,88(t, 3H, J = 7,3Hz), 1,02(d, 3H, J = 6,8Hz), 1,35(m, 1H), 1,55-1,67(m, 3H), 2,32-2,44(m, 3H); RMN de ¹³C(125 MHz, CDCl₃) δ: (11,7, CH₃), (13,8, CH₃), (15,9, CH₃), (17,1, CH₂), (26,0, CH₂), (43,1, CH₂), (47,9, CH), (215, CO); EM m/z: 128(M⁺, 6%), 113(1%), 100(4%), 85(8%), 71(60%), 57(71%), 43(100%). e.e = 16%.

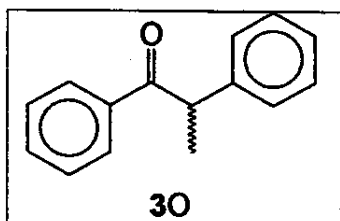
5.5.13 – Síntese de (*R/S*)-1,5-difenil-2-metil-3-pentanona (3M)



Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 30 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 1 g (4,0 mmoles) do composto 2M solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após seis horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,60 gramas (2,4 mmoles, 60% rendimento) do composto 3M.

IV (filme): 3086, 3062, 3027, 2927, 1712, 1496, 1454, 743, 700 cm⁻¹; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,05(d, 3H, J = 6,8Hz), 2,56(m, 2H), 2,70-2,80(m, 4H), 2,94(m, 1H), 7,10-7,30(m, 10H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (16,3, CH₃), (29,5, CH₂), (39,1, CH₂), (43,6, CH₂), (48,2, CH), (125,7, CH arom.), (126,0, CH arom.), (128,0, CH arom.), (128,1, CH arom.), (128,7, CH arom.), (139,4, C arom.), (140,9, C arom.), (212,7, CO); EM m/z: 252(M⁺, 5%), 234(1%), 219(1%), 202(1%), 191(1%), 181(1%), 161(2%), 147(12%), 133(24%), 119(12%), 105(50%), 91(100%), 77(12%), 65(13%), 51(9%), 41(17%). e.e = 6%.

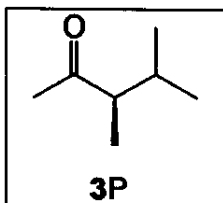
5.5.14 – Síntese de (R/S)-1,2-difenil-propanona (30)



Em um balão de 500 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 250 mL de água destilada e 30 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 1 g (4,8 mmoles) do composto 20 solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após seis horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 50 mL de acetato de etila e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,61 gramas (2,9 mmoles, 60% rendimento) do composto 30.

IV (filme): 3062, 3027, 2976, 2931, 1683, 1600, 1493, 1444, 952, 697 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,53(d, 3H, J = 7,0 Hz), 4,68 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 7,30-7,90 (m, 10H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (19,5, CH₃), (47,9, CH), (126,9, CH arom.), (127,8, CH arom.), (128,5, CH arom.), (128,8, CH arom.), (129,0, CH arom.), (132,8, CH arom.), (136,5, C arom.), (141,5, C arom.), (200,4, CO); EM m/z: 210(M⁺, 5%), 165(1%), 105(100%), 89(1%), 77(47%), 63(1%), 51(9%). e.e = 2%.

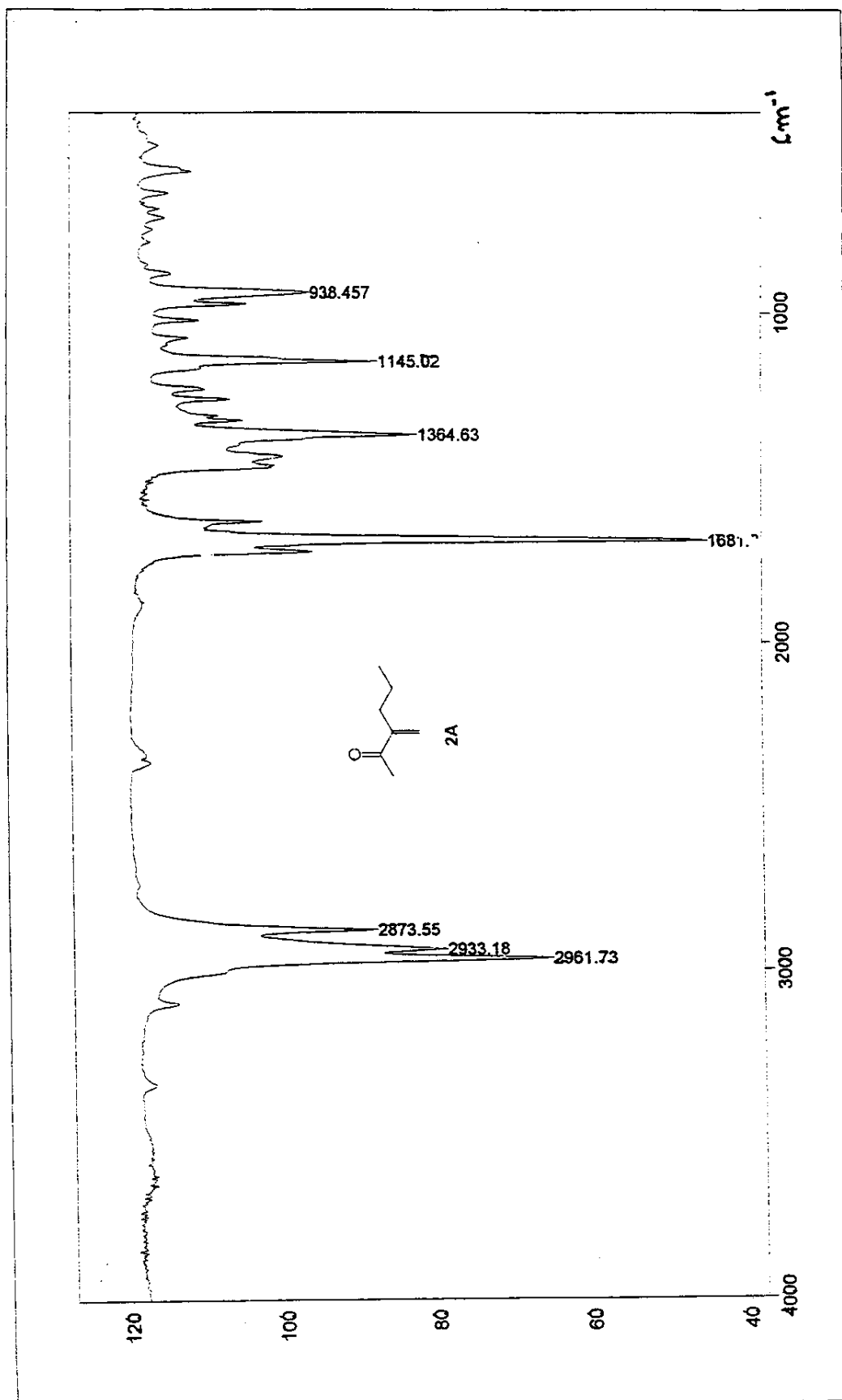
5.5.15 – Síntese de *R*-(-)-3,4-dimetil-2-pentanona (3P)



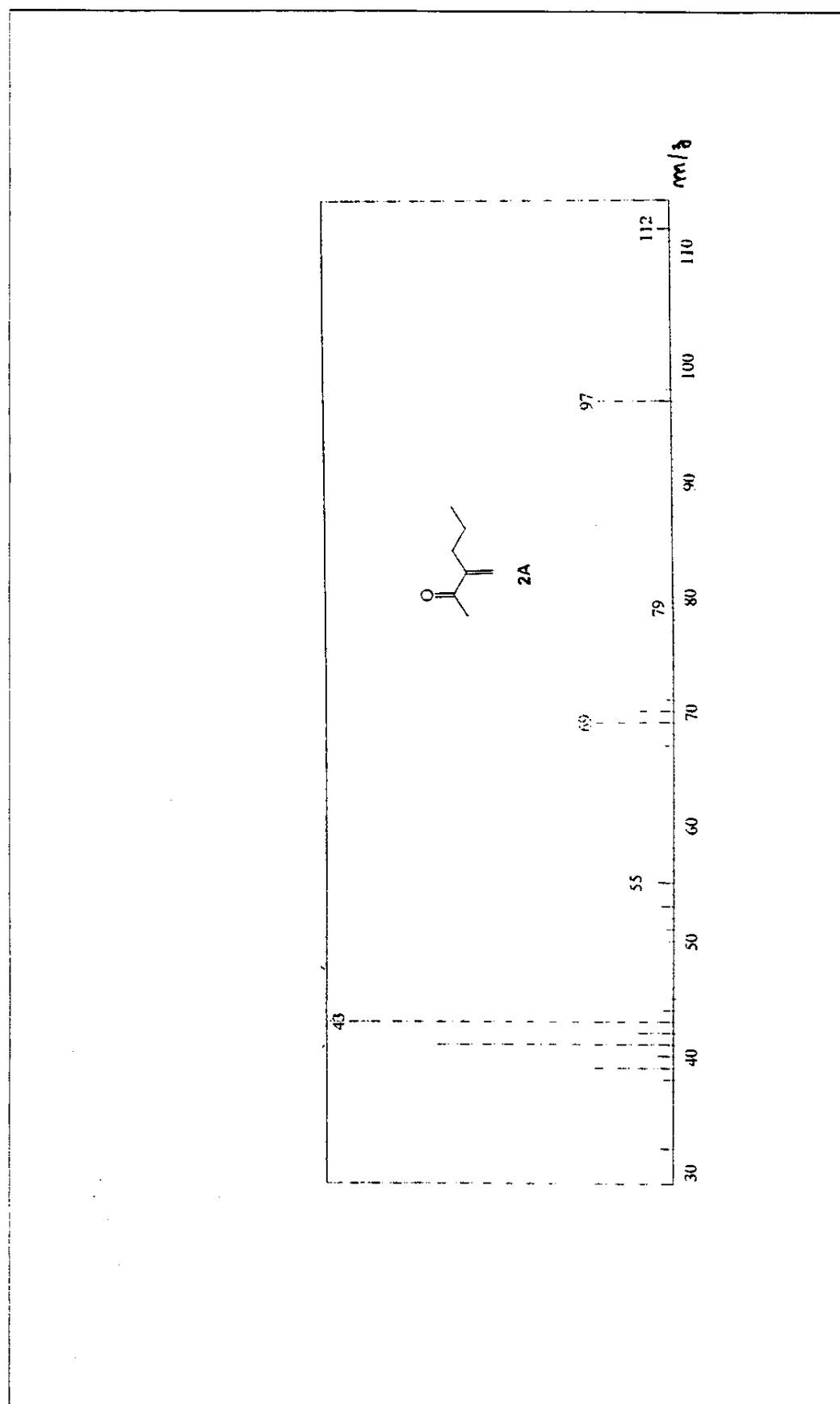
Em um balão de 250 mL de 2 bocas adaptado com um agitador mecânico e imerso num banho termostatzado a 30°C, foram adicionados 100 mL de água destilada e 30 gramas de fermento liofilizado EMULZINT^R. Após 30 minutos, à mistura totalmente homogeneizada, foram adicionados 0,61 g (5,44 mmoles) do composto 2P solubilizado em 1 mL de etanol. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e após duas horas, o agitador foi desligado e foi adicionado 30 mL de acetato de etila e 30 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A esta mistura foi adicionado CELITE^R até obter-se uma massa homogênea. Este material foi filtrado por sucção através do funil de Buchner. O líquido foi coletado e a fase aquosa separada da fase orgânica. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado e o material bruto foi cromatografado em uma pequena coluna flash, usando-se hexano como eluente. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,05 gramas (0,44 mmoles, 8% rendimento) do composto 3P.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,86(d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,92(d, 3H, J = 6,6 HZ), 1,03(d, 3H, J = 7 Hz), 1,25(m, 1H), 2,13(s, 3H), 2,30(m, 1H); RMN de ¹³C(12,6, CH₃), (18,7, CH₃), (21,3, CH₃), (28,7, CH), (30,1, CH₃), (53,8, CH), (213, CO); EM m/z: 114(M⁺, 1%), 99(5%), 72(40%), 57(13%), 43(100%), 41(40%); [α]_D²⁰ = -2,98° (1,1, CHCl₃), [θ]_D²⁰ = (-630, 282 nm). e.e > 99%.

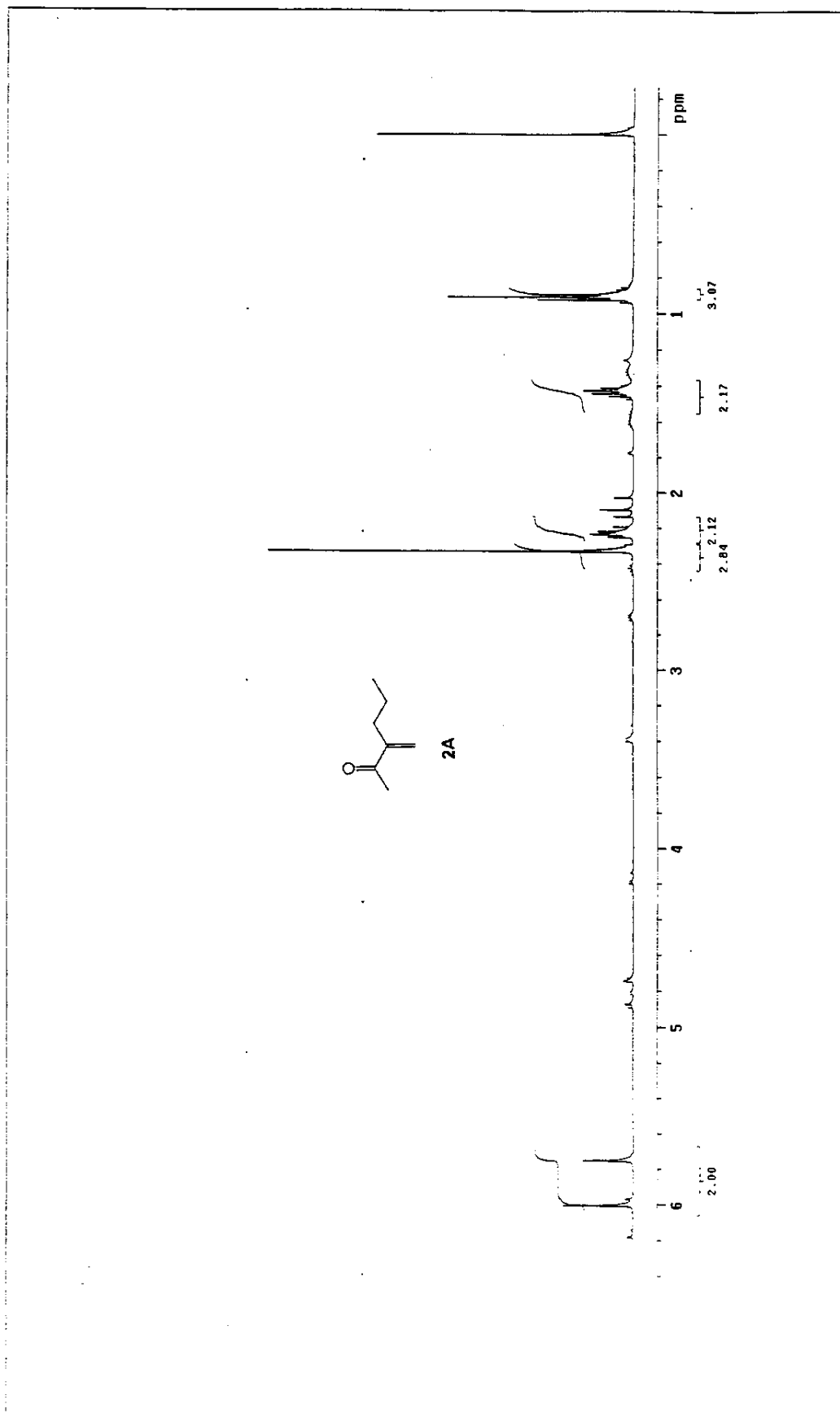
6 – ESPECTROS



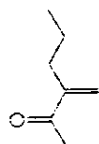
Espectro 01: IV (KBr) do composto 2A



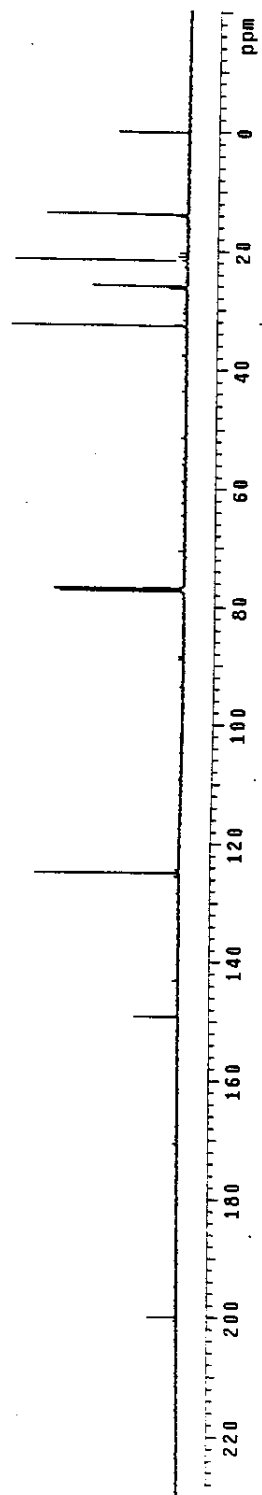
Espectro 02: EM (IE) do composto 2A



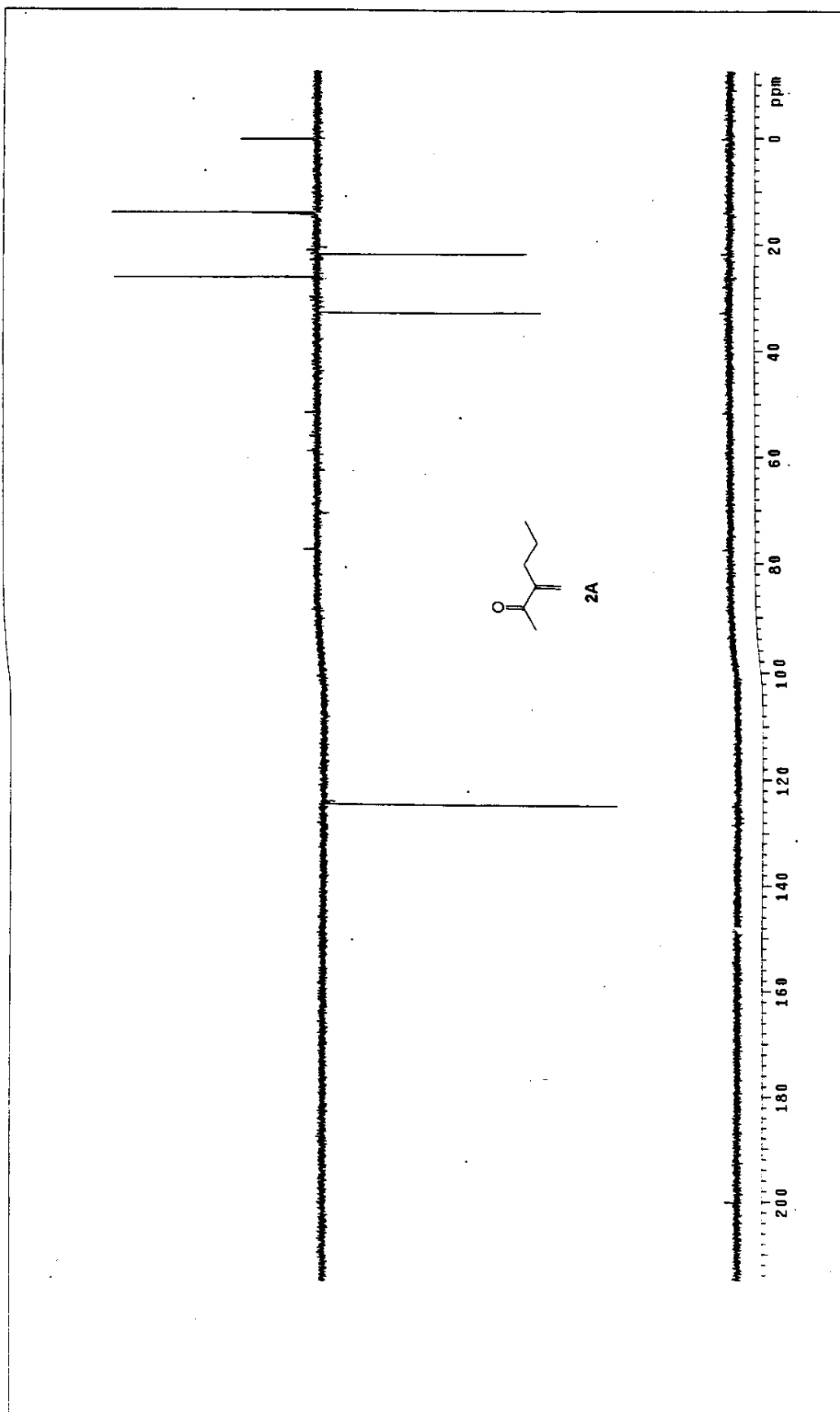
Espectro 03: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 2A



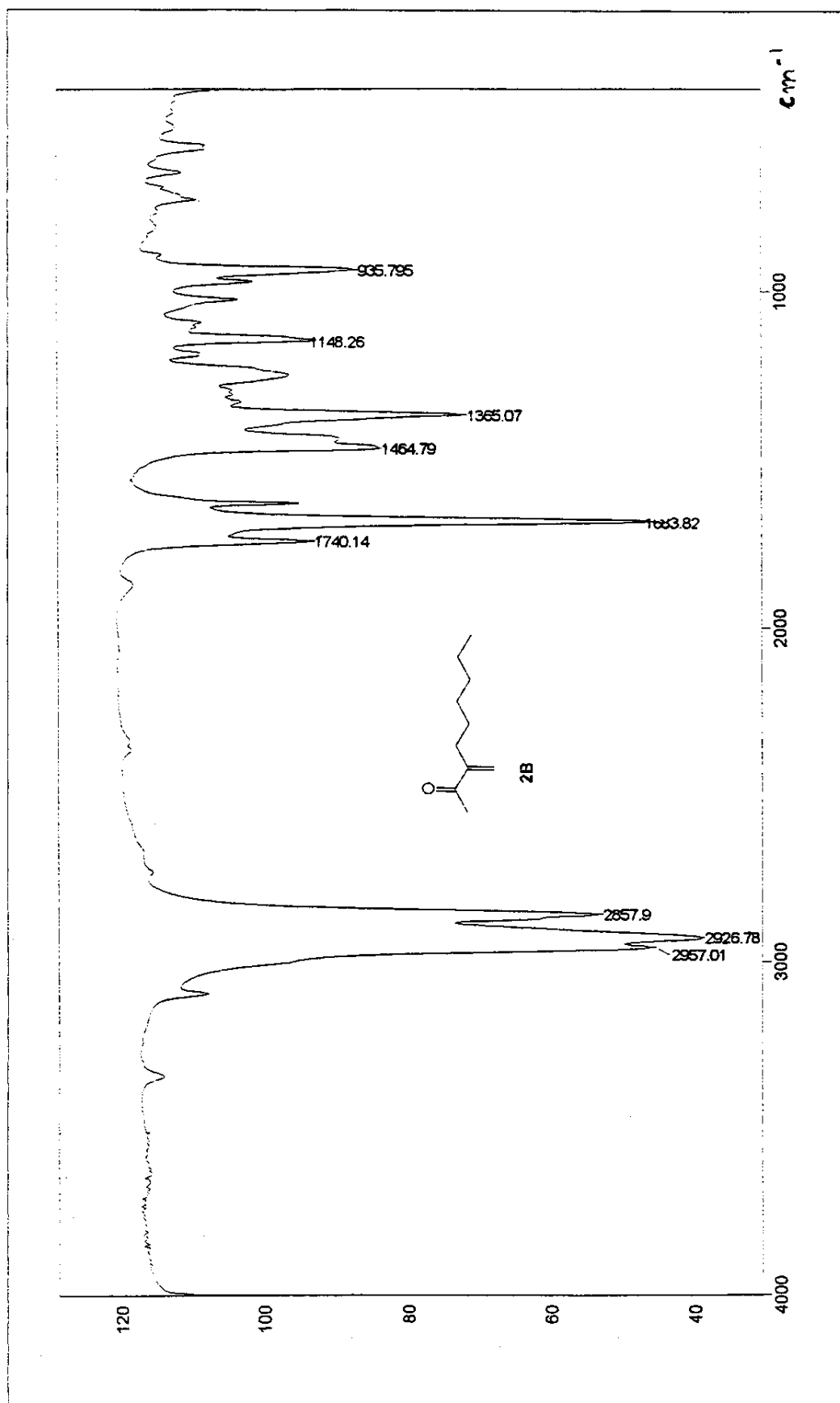
2A



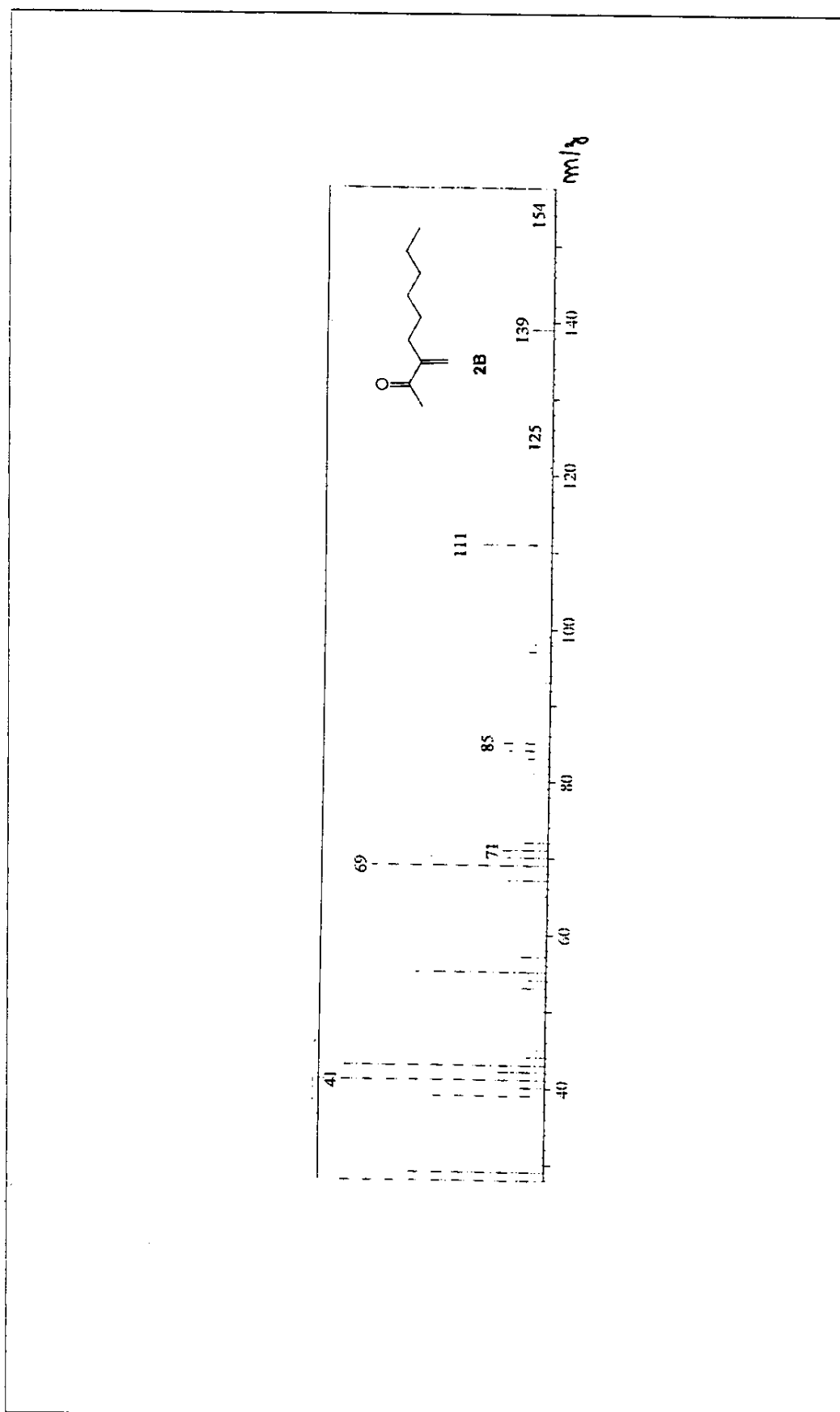
Espectro 04: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2A



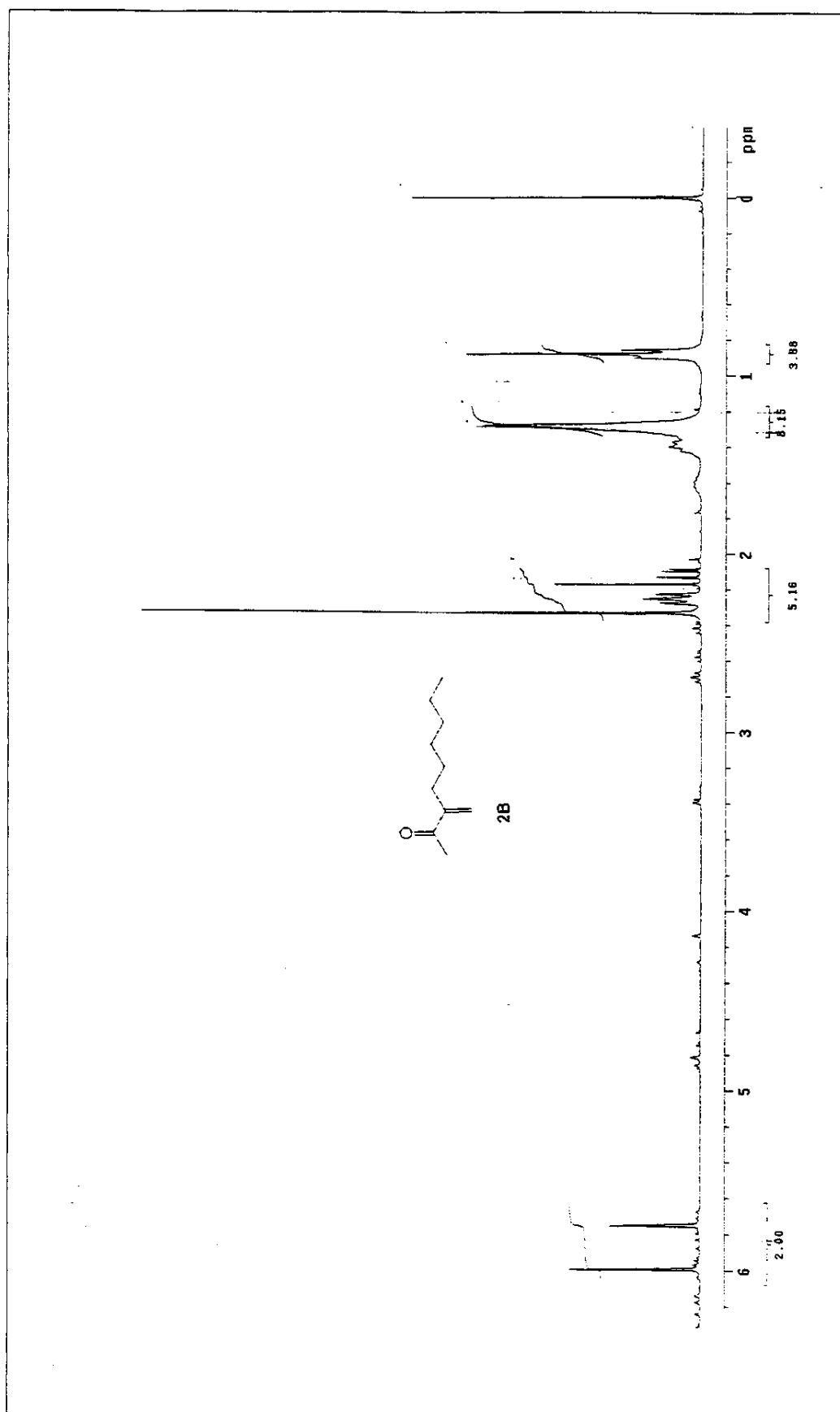
Espectro 04a: Dept 135, 90 do composto 2A



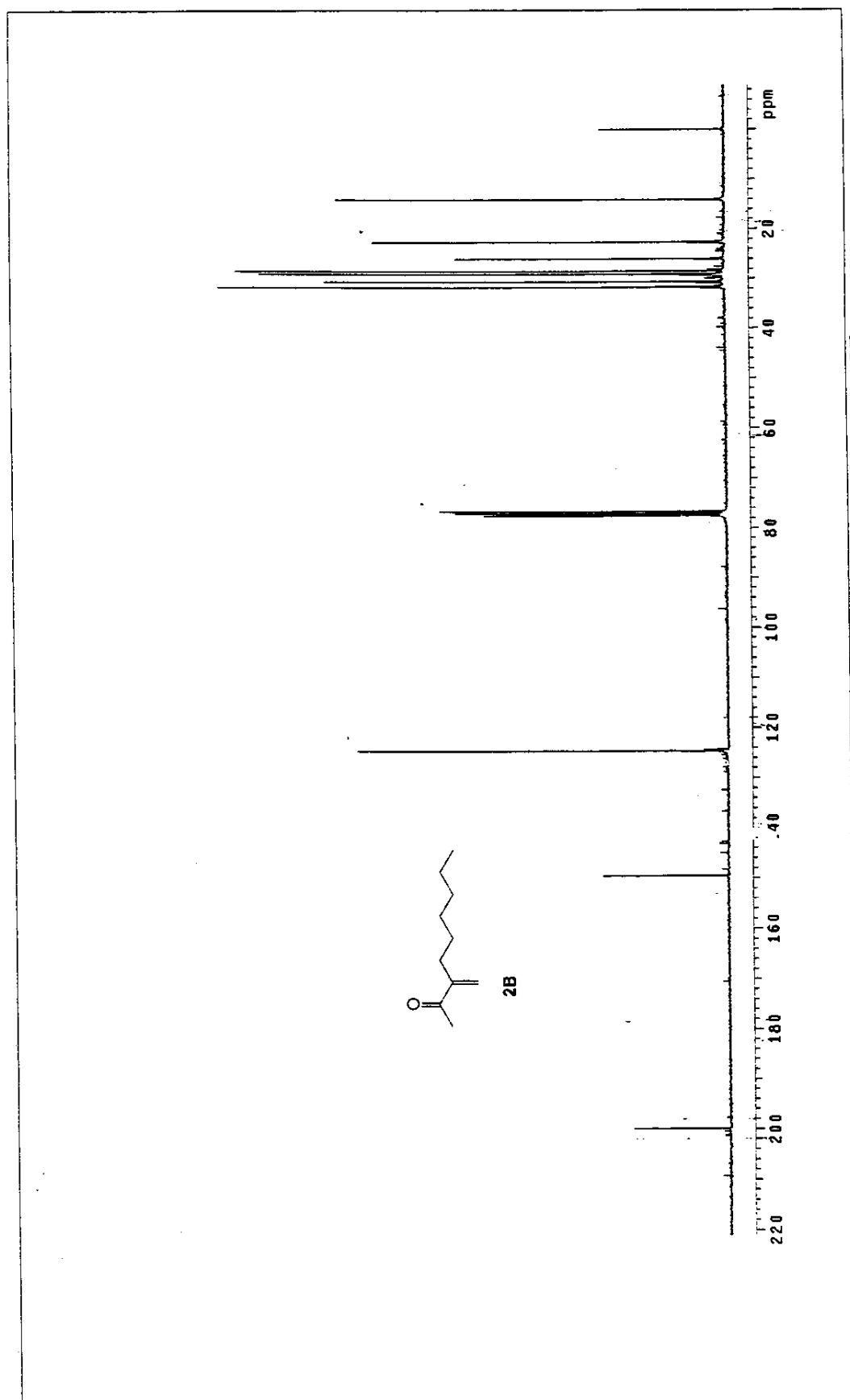
Espectro 05: IV (KBr) do composto 2B



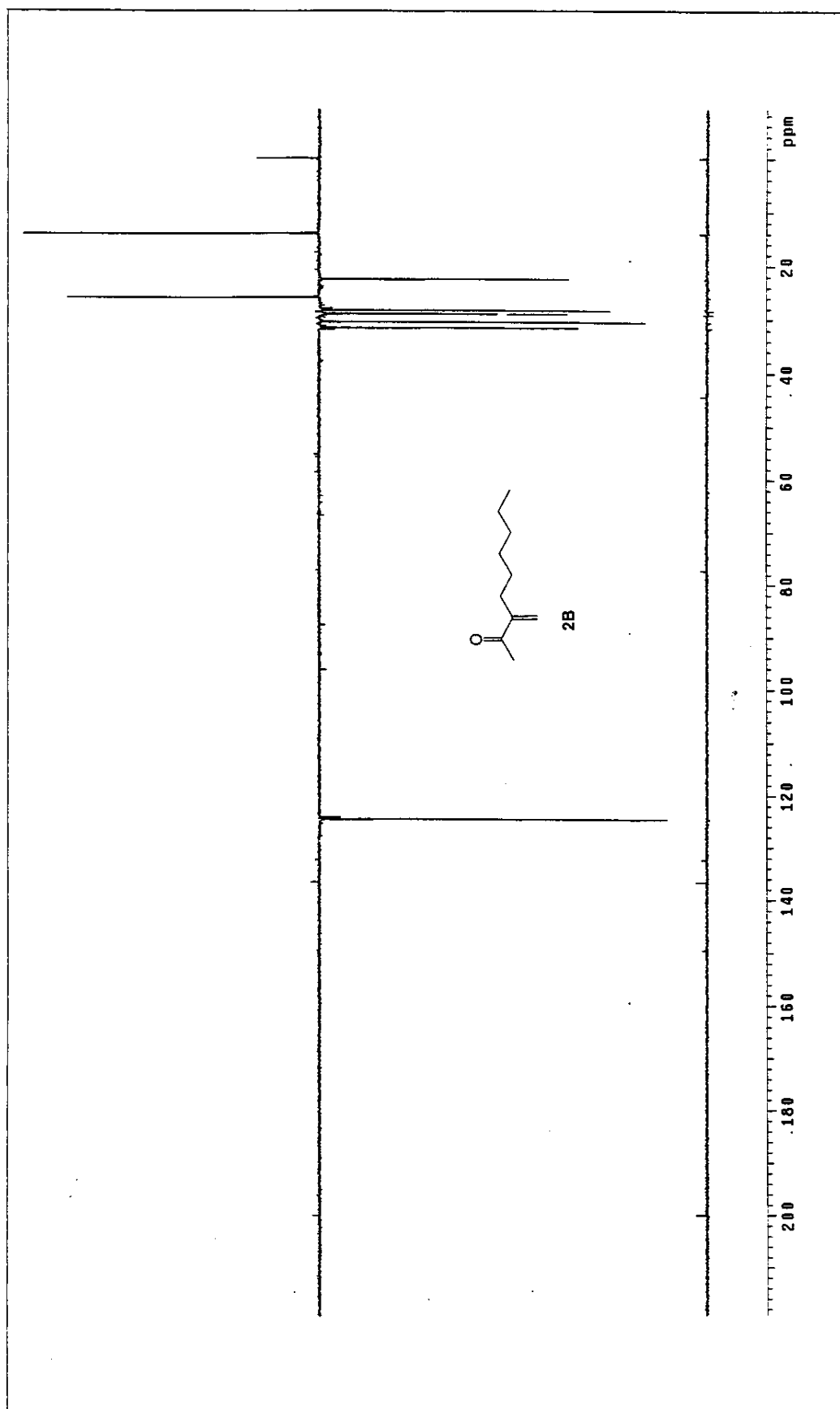
Espectro 06: EM (IE) do composto 2B



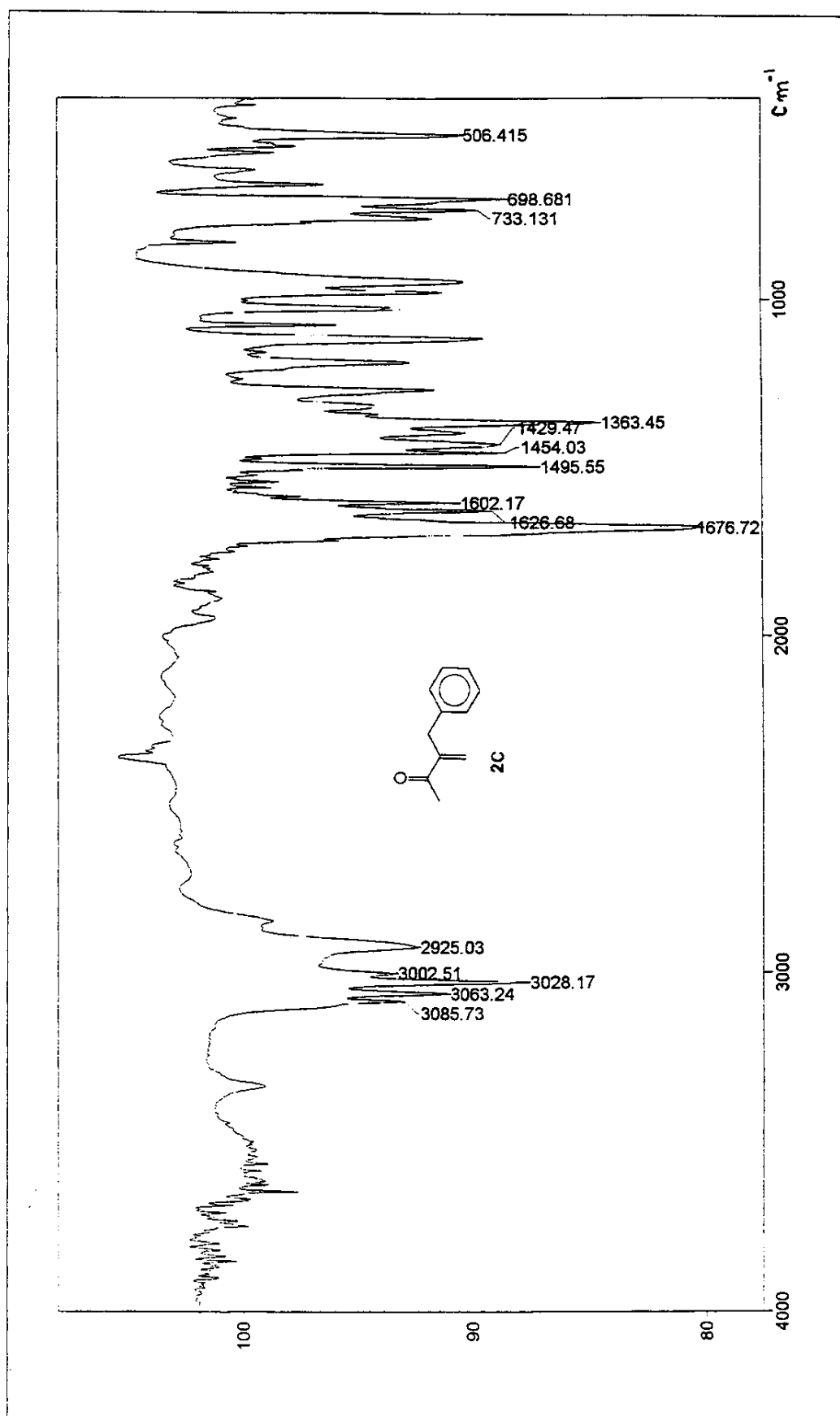
Espectro 07: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2B



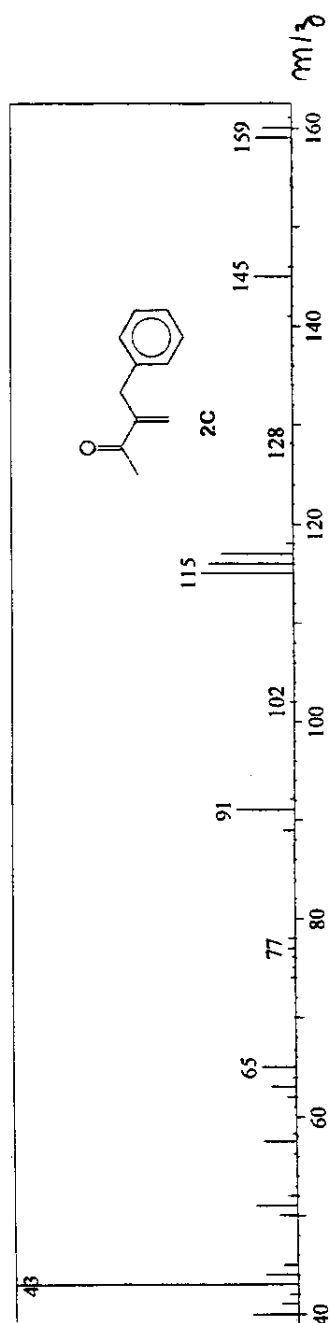
Espectro 08: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2B



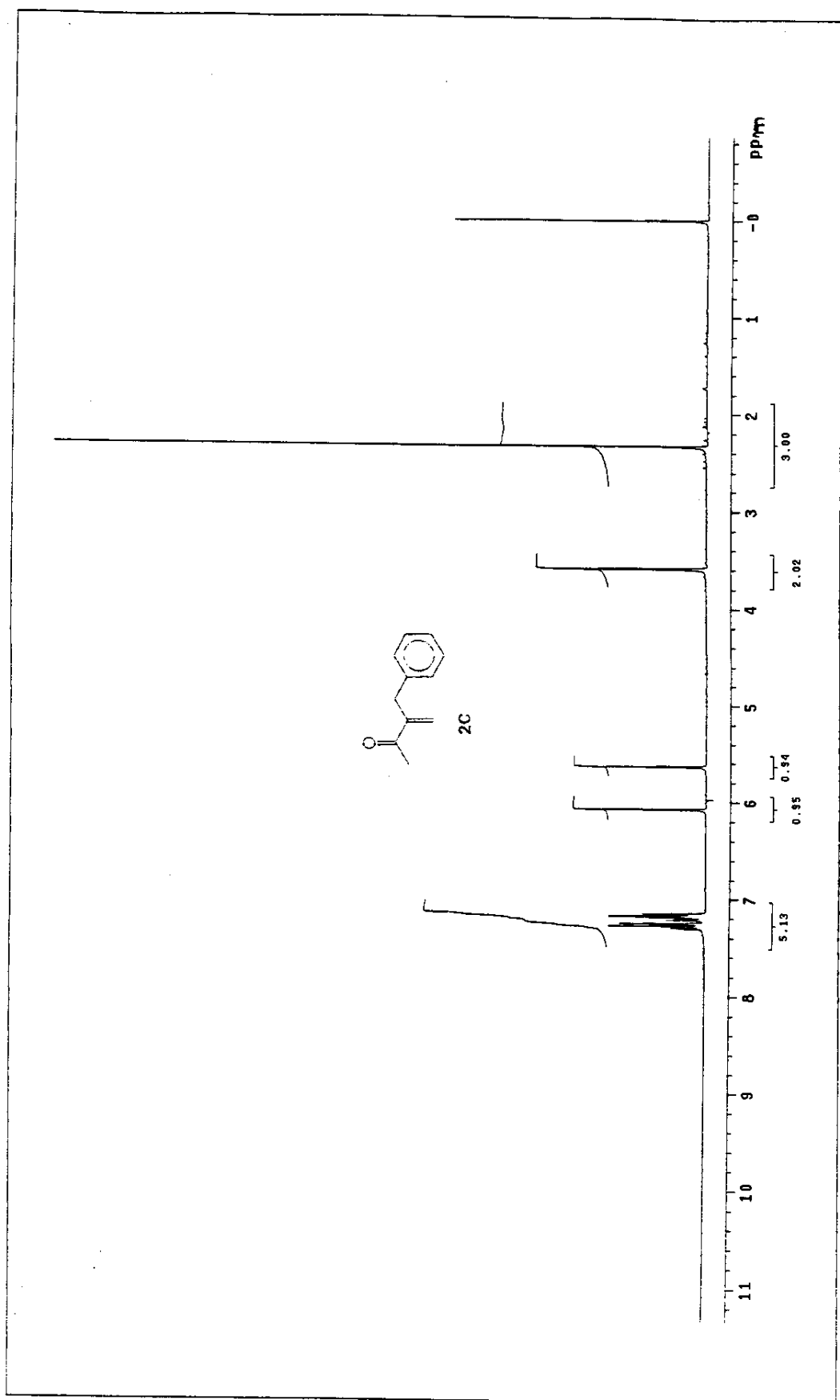
Espectro 08a: Dept 135, 90 do composto 2B



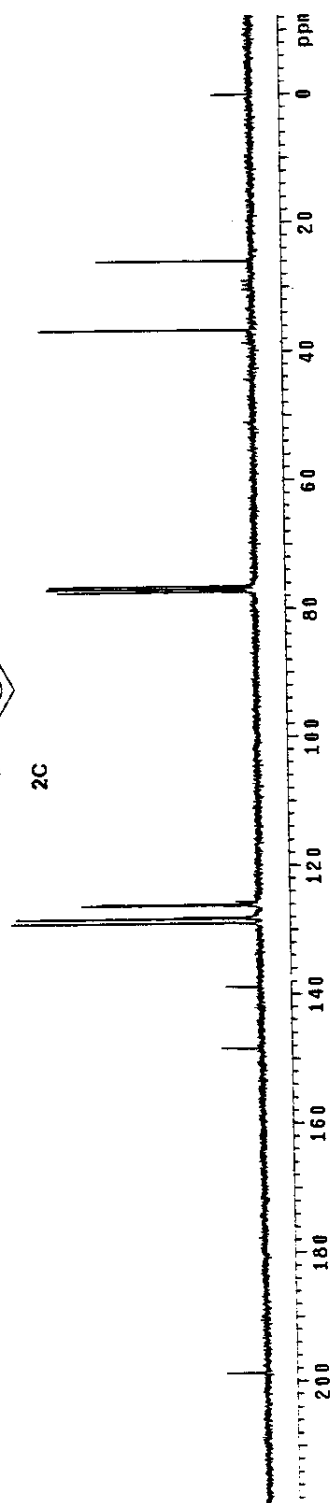
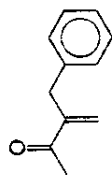
Espectro 09: IV (KBr) do composto 2C



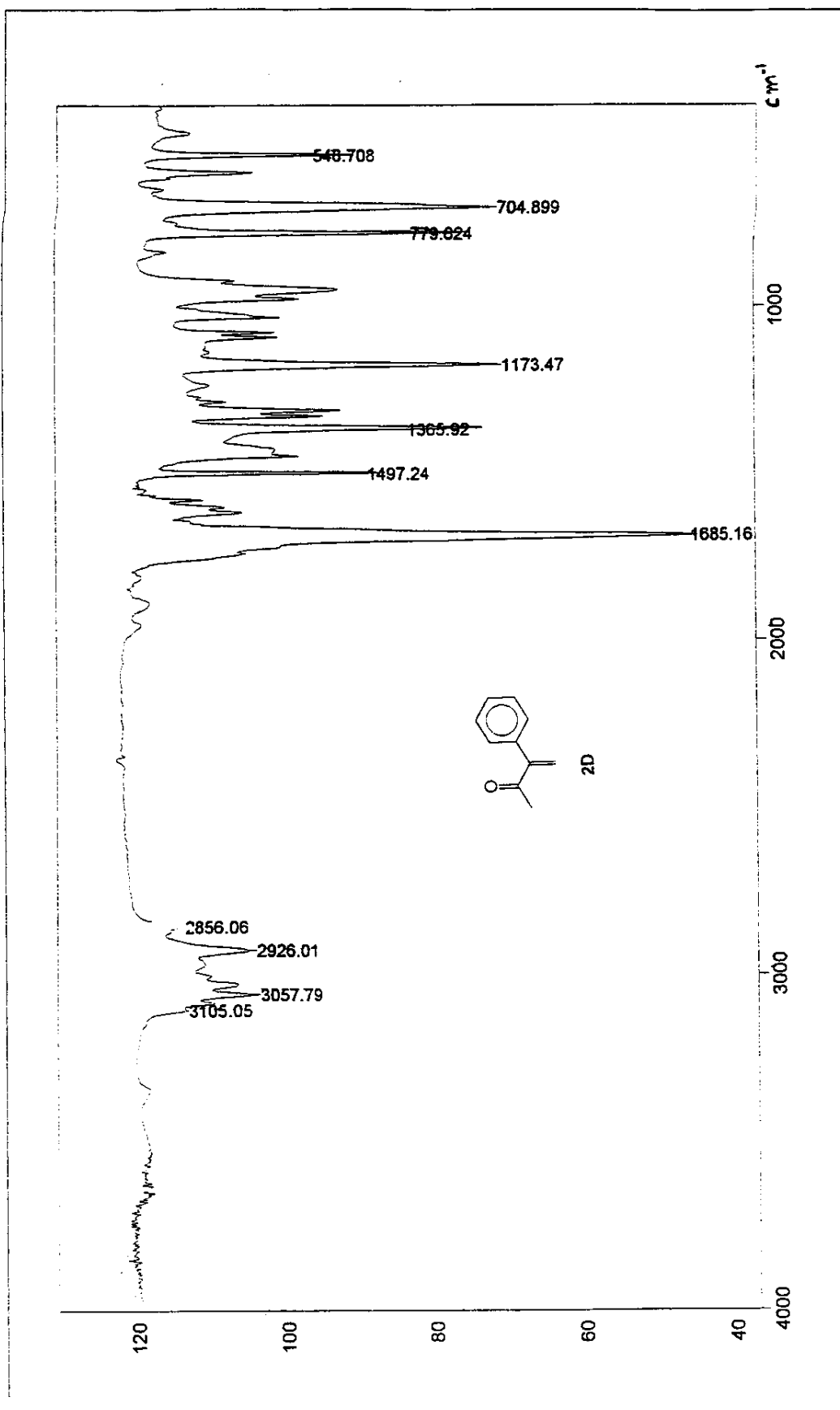
Espectro 10: EM (IE) do composto 2C



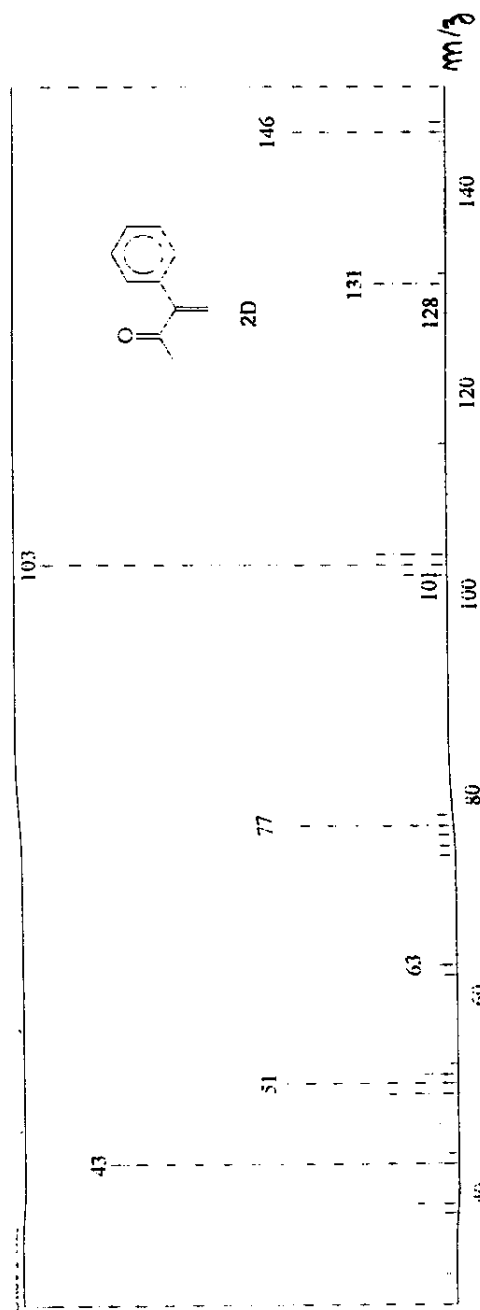
Espectro 11: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **2C**



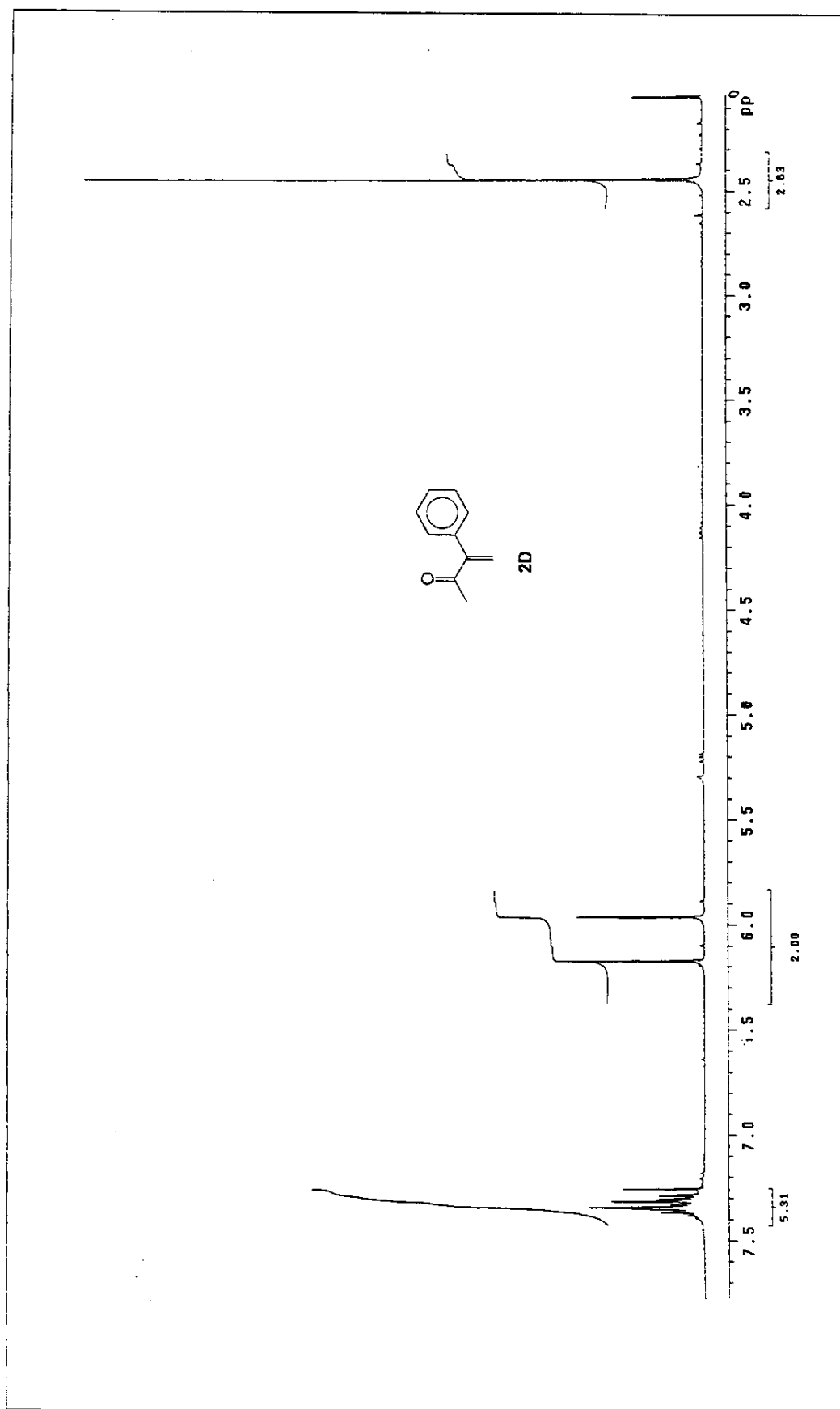
Espectro 12: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2C



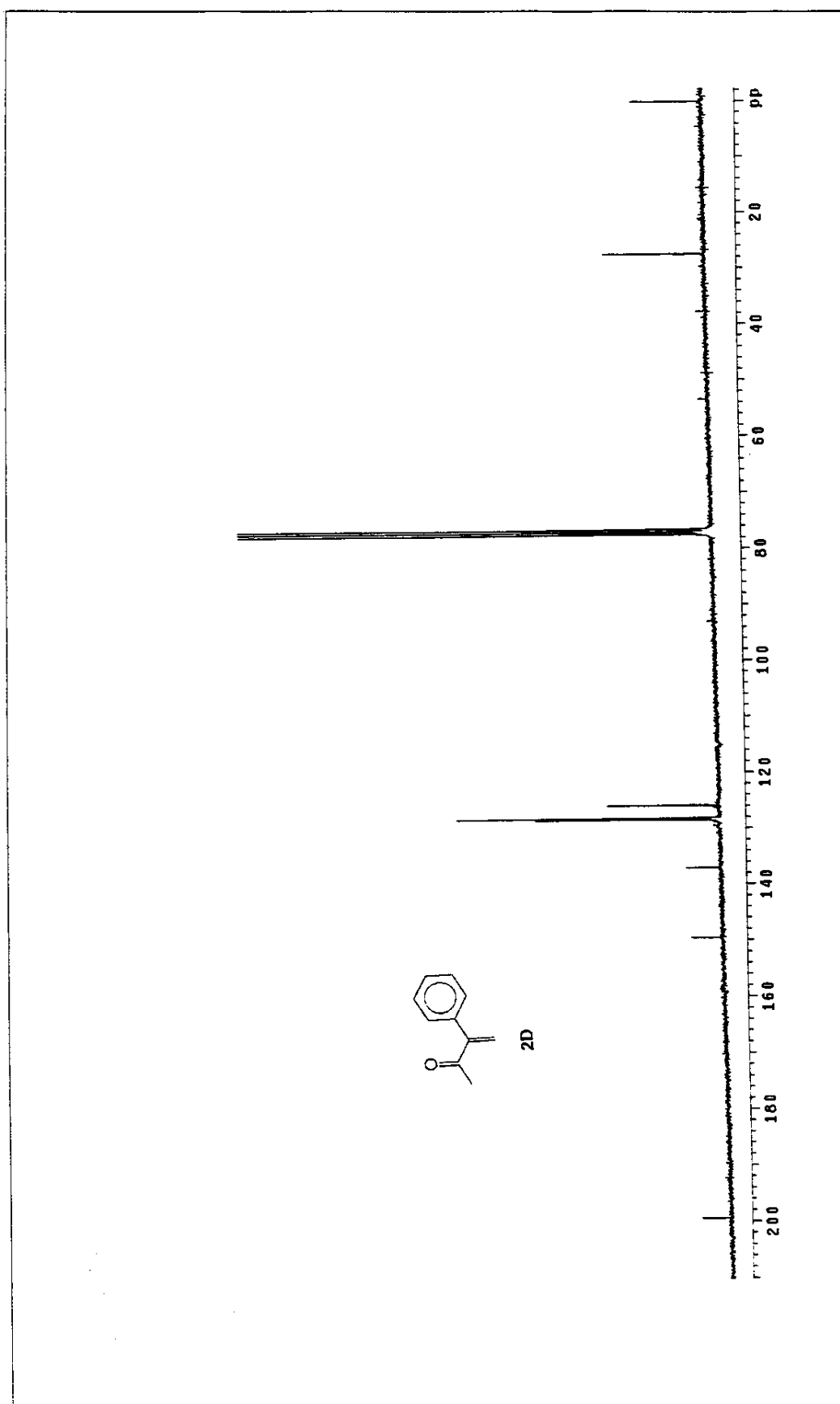
Espectro 13: IV (KBr) do composto 2D



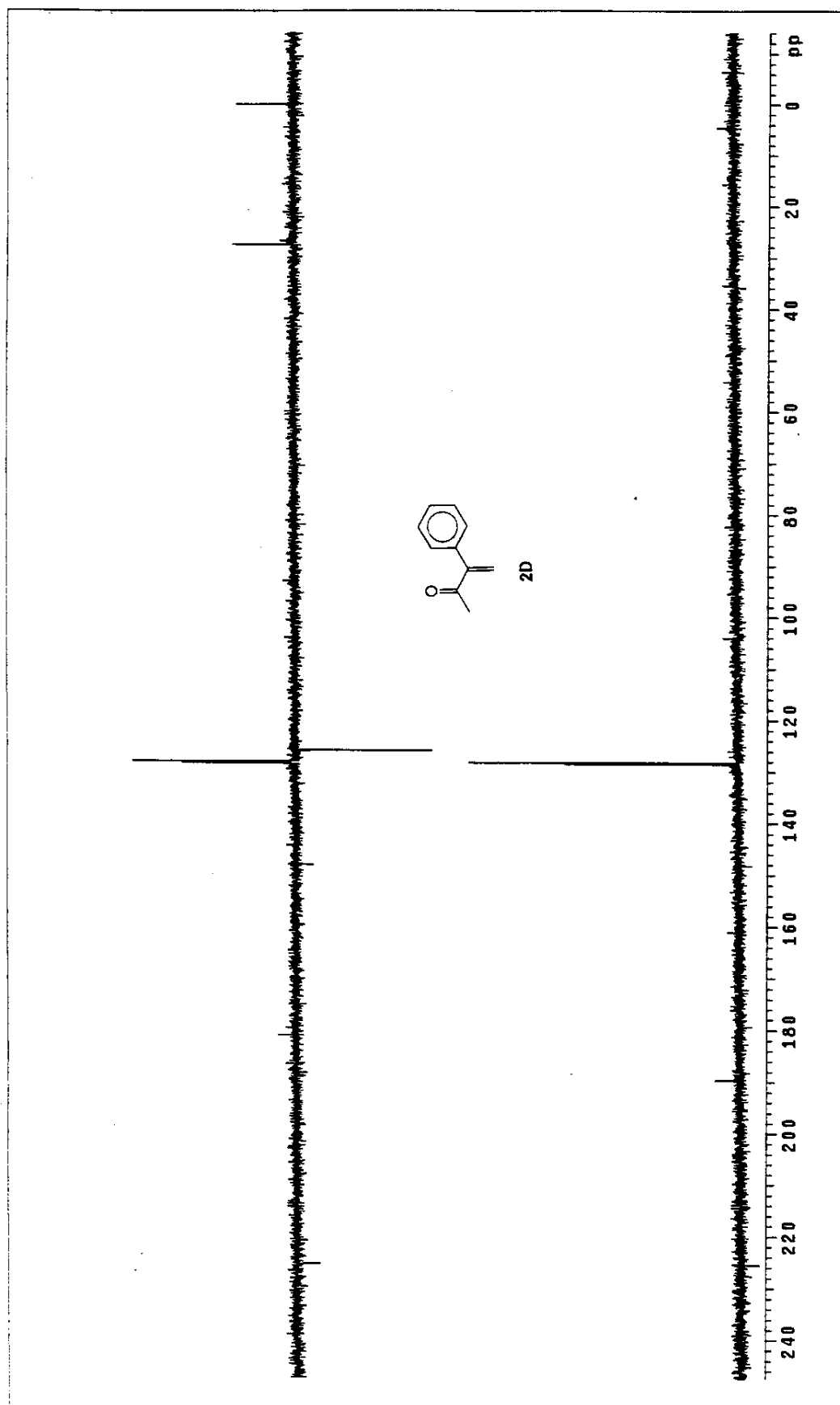
Espectro 14: EM (IE) do composto 2D

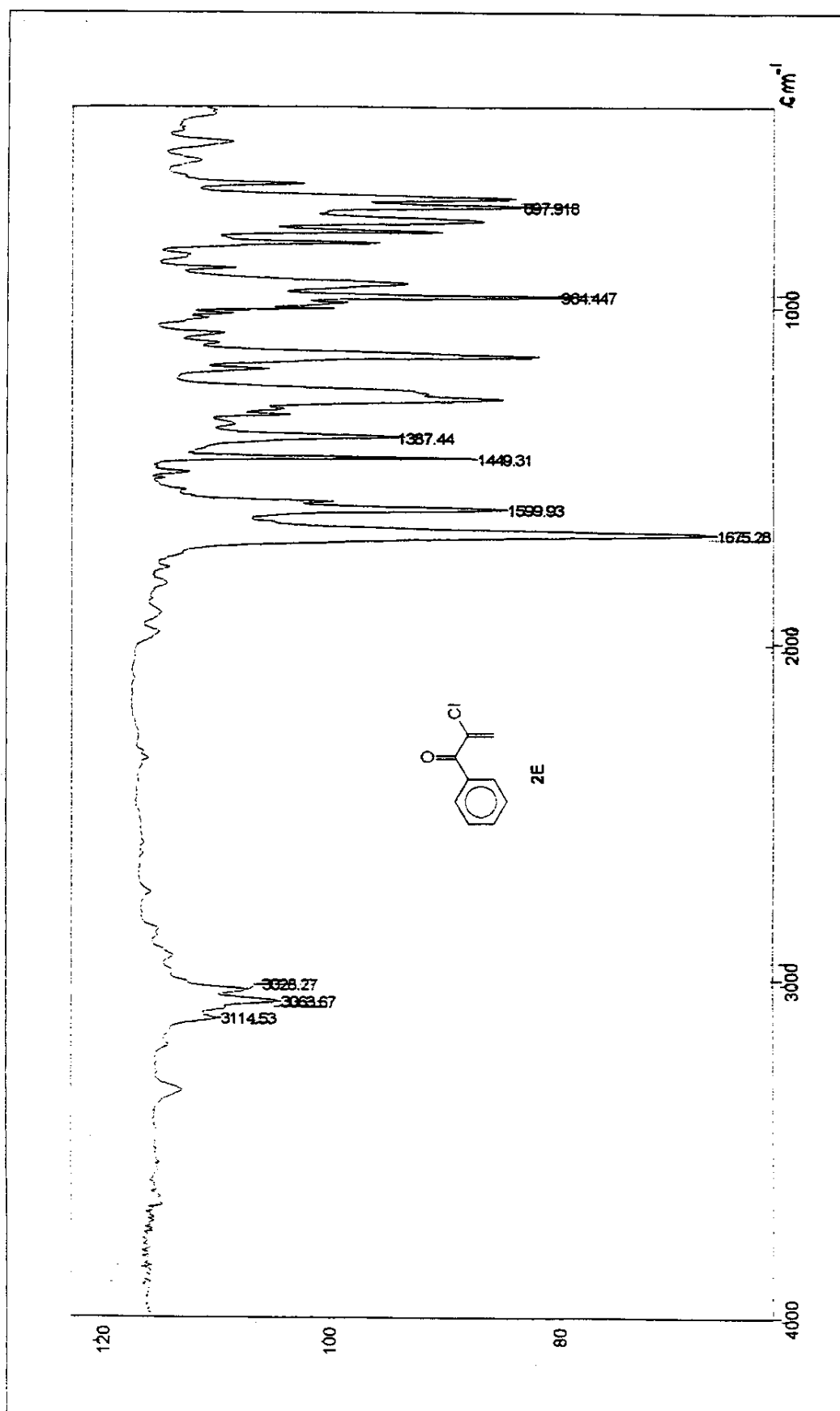


Espectro 15: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 2D

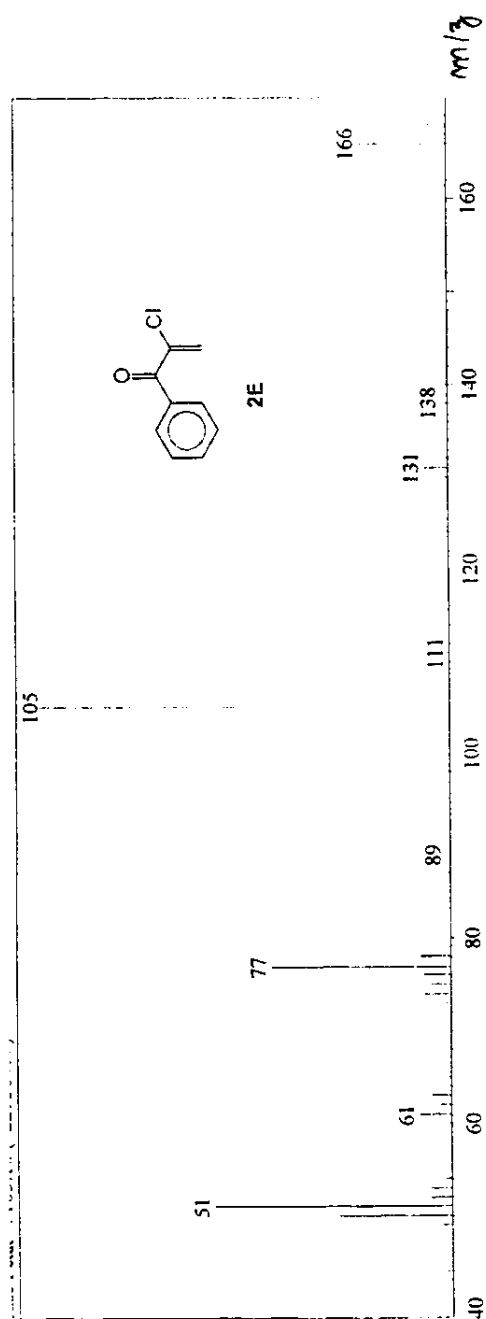


Espectro 16: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2D

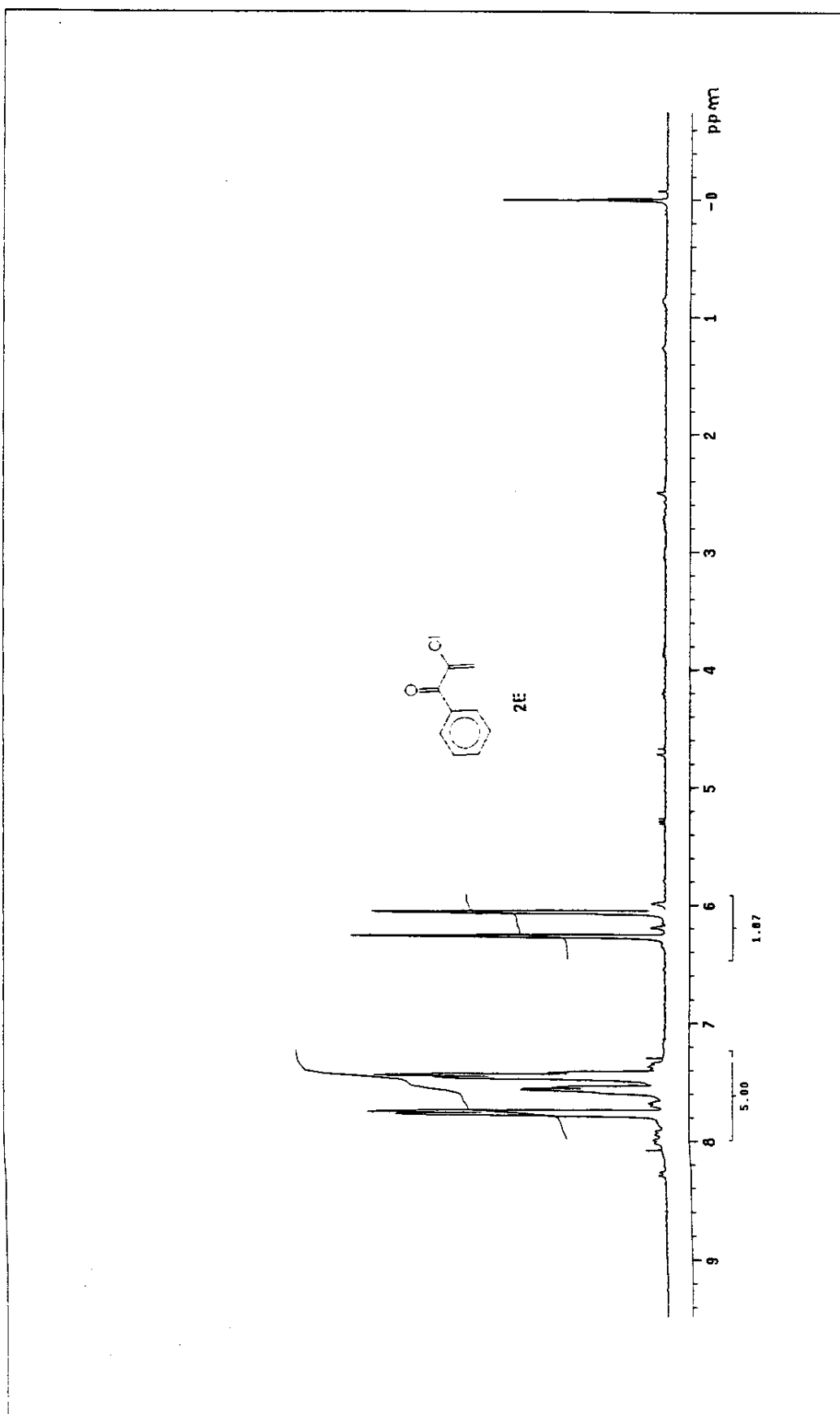




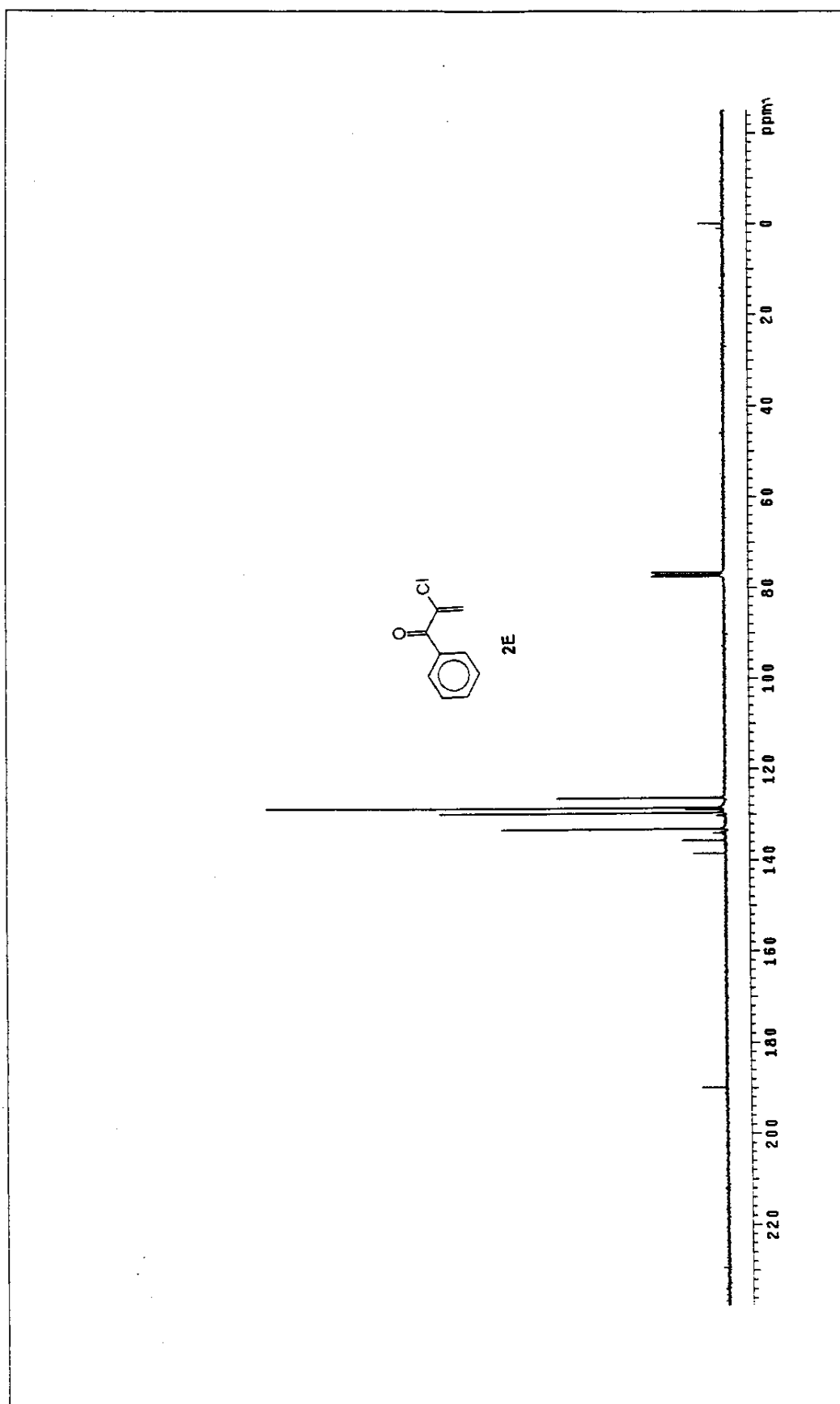
Espectro 17: IV (KBr) do composto 2E



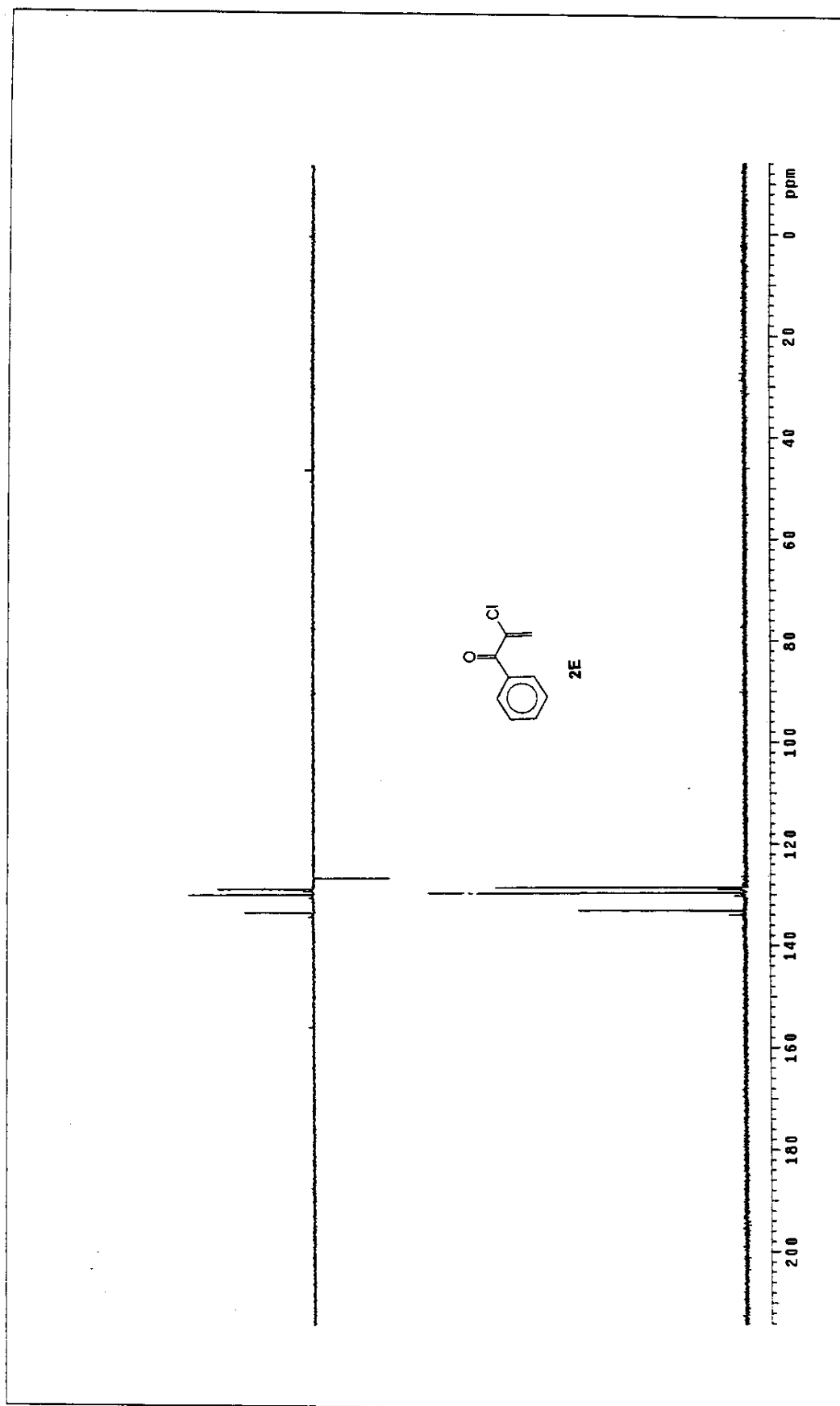
Espectro 18: EM (IE) do composto 2E



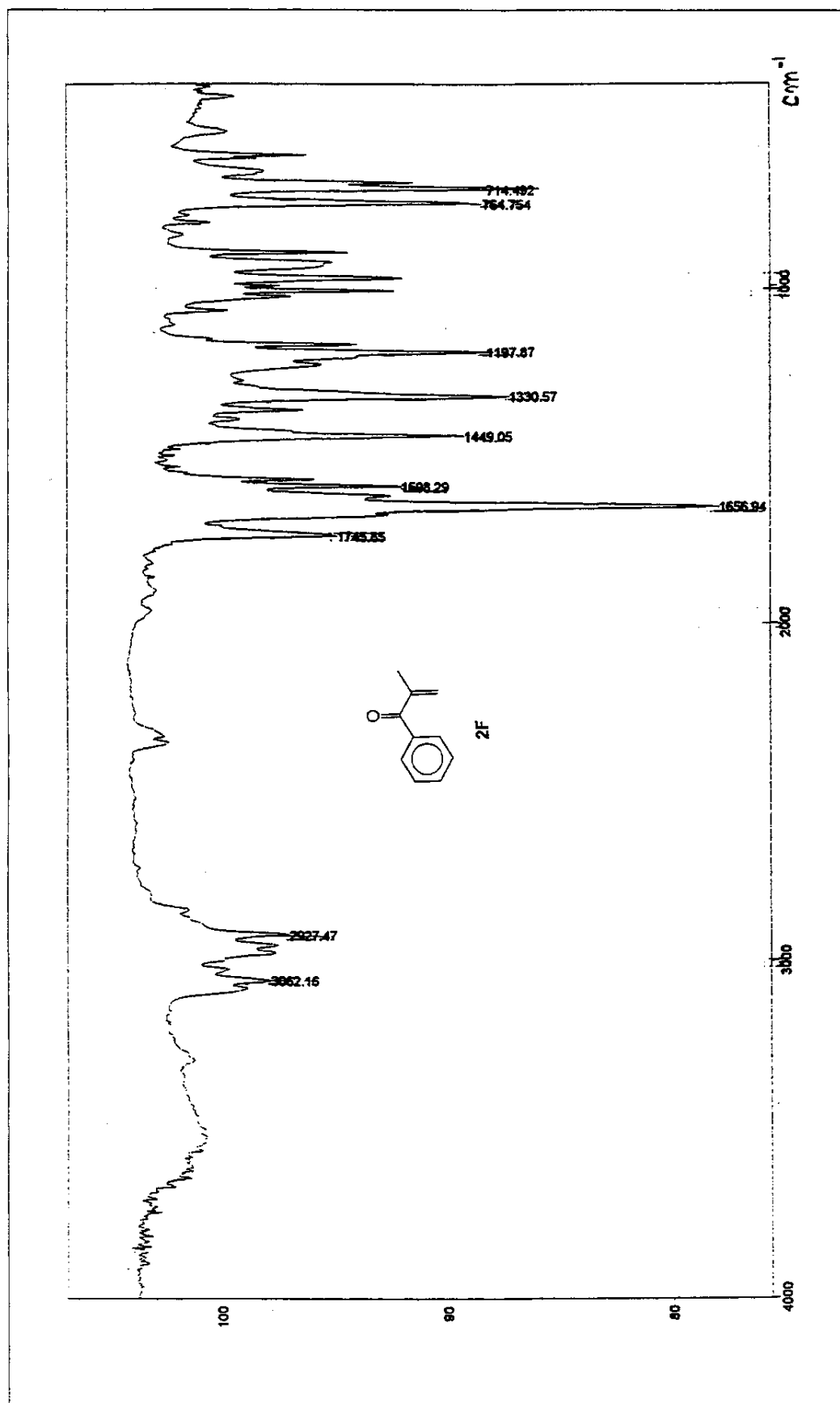
Espectro 19: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **2E**



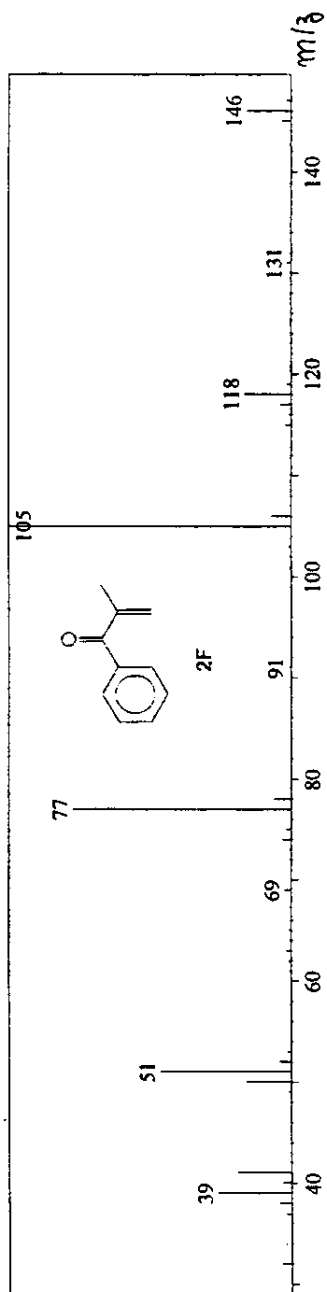
Espectro 20: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 /TMS) do composto 2E



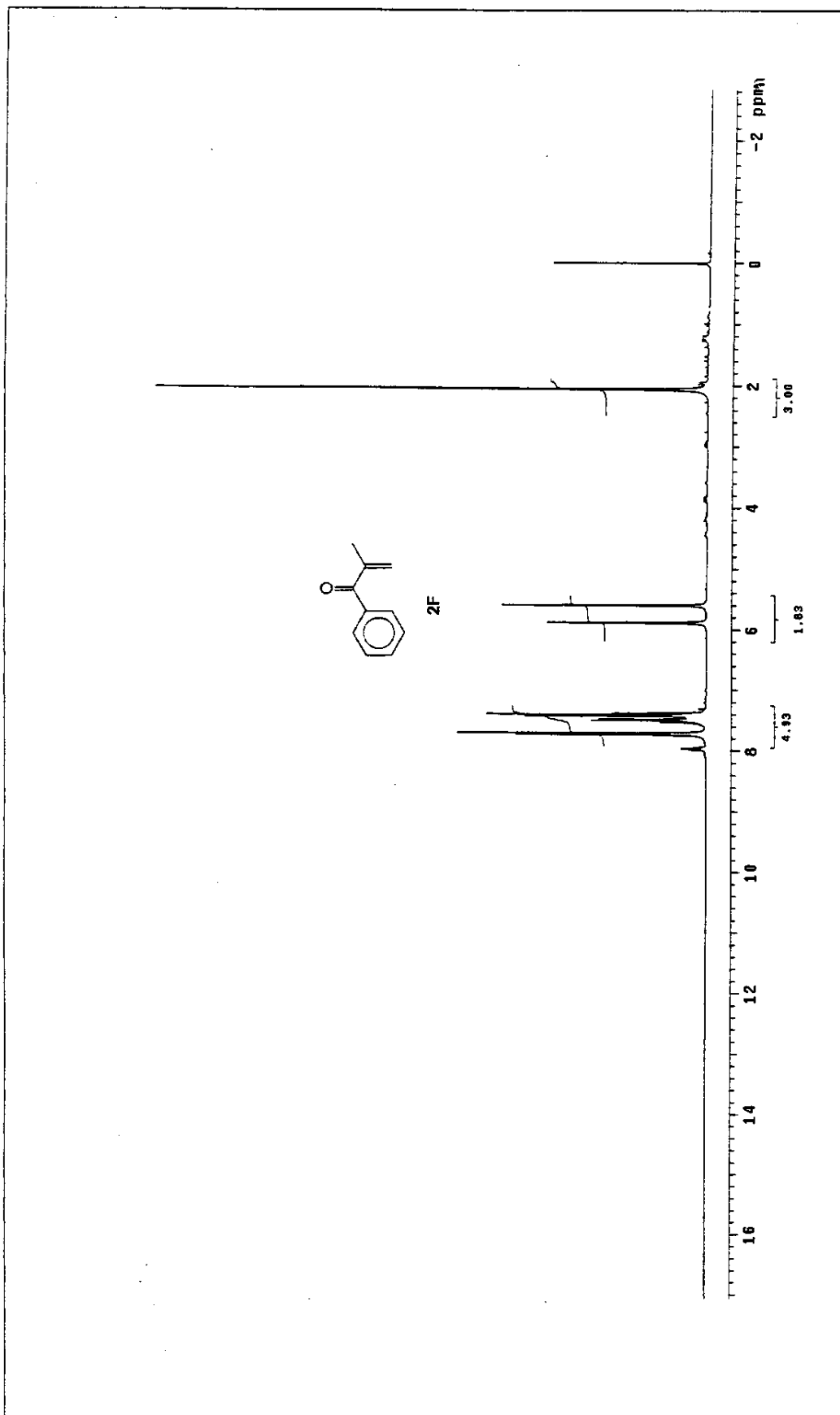
Espectro 20a: Dept 135, 90 do composto 2E



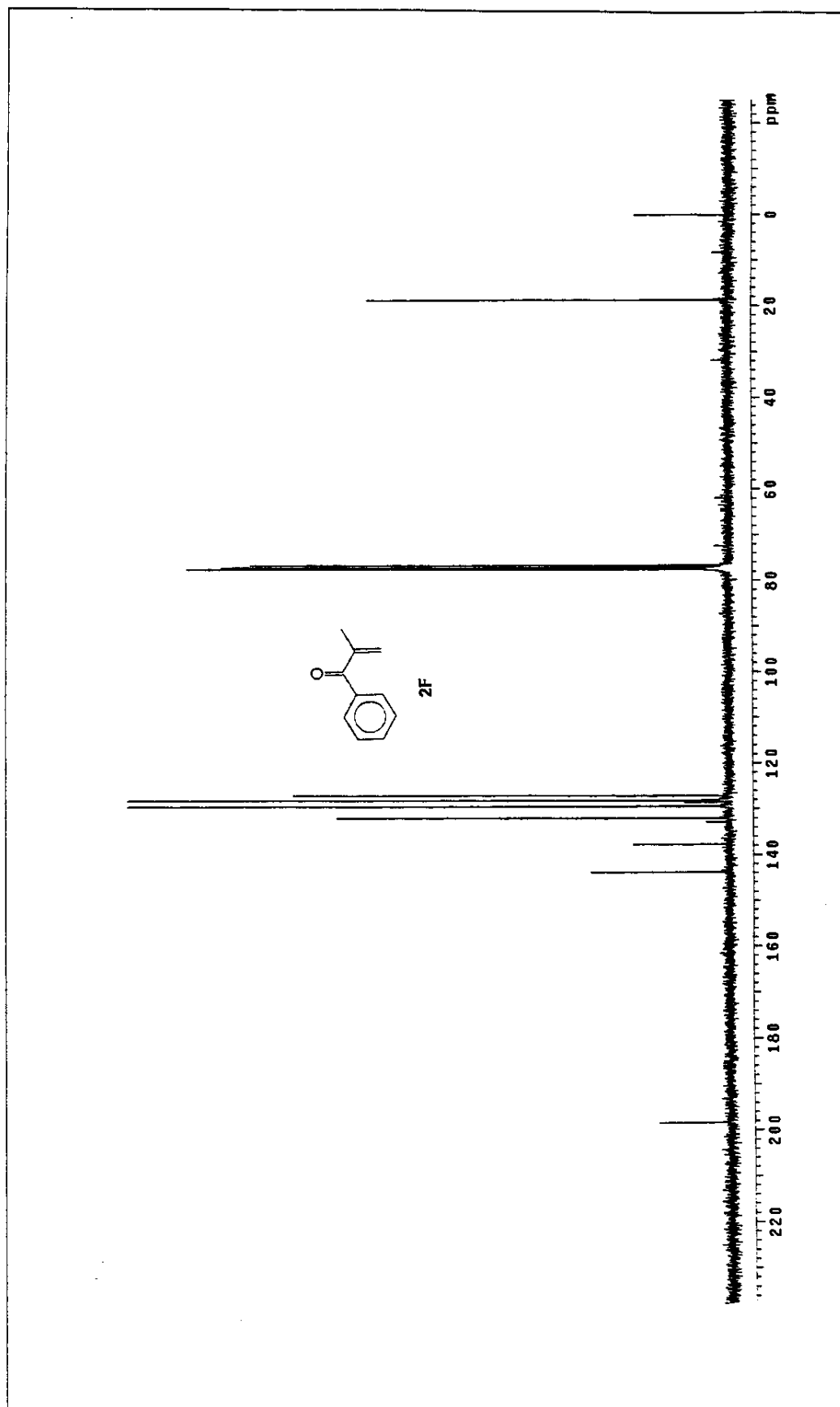
Espectro 21: IV (KBr) do composto 2F



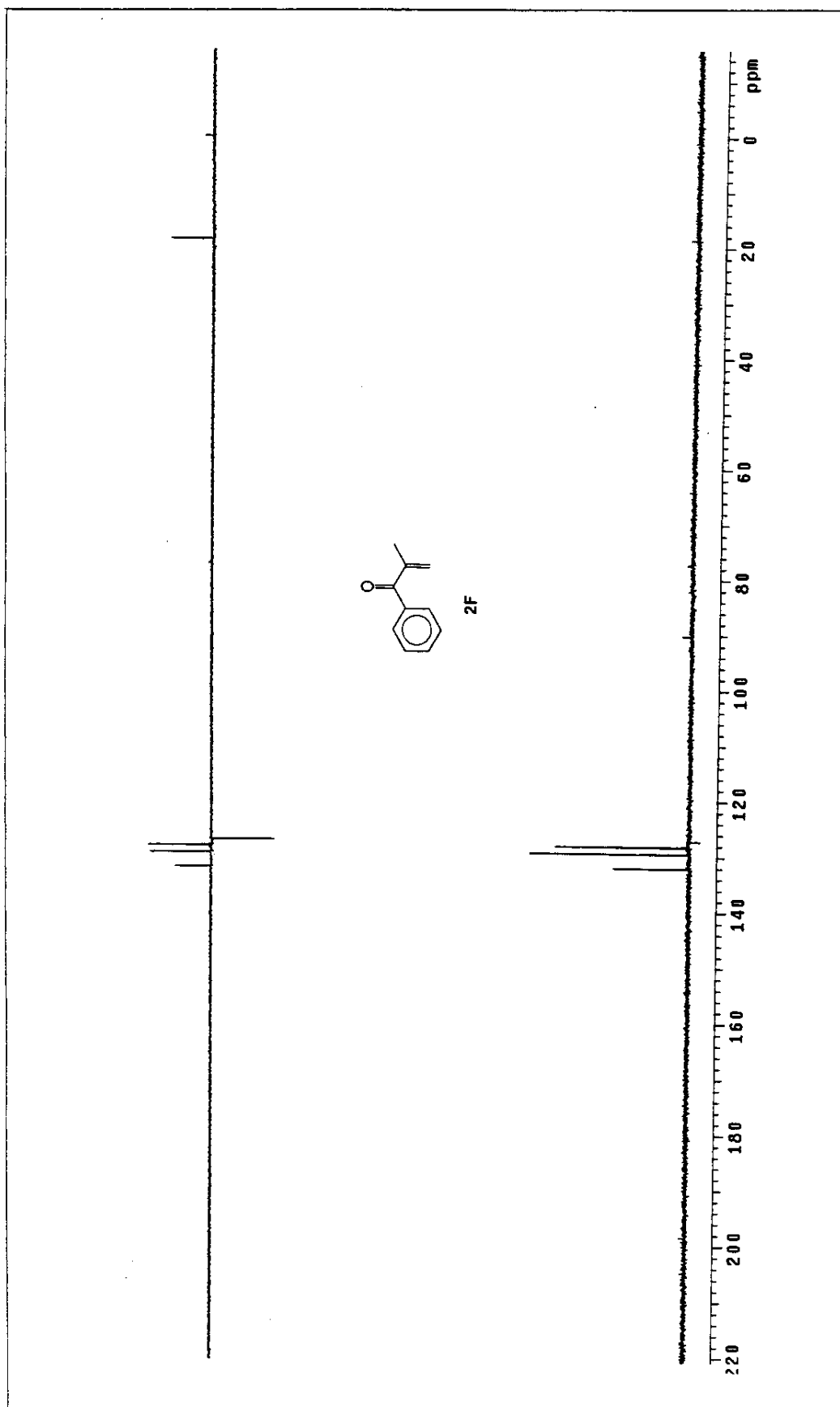
Espectro 22: EM (IE) do composto 2F

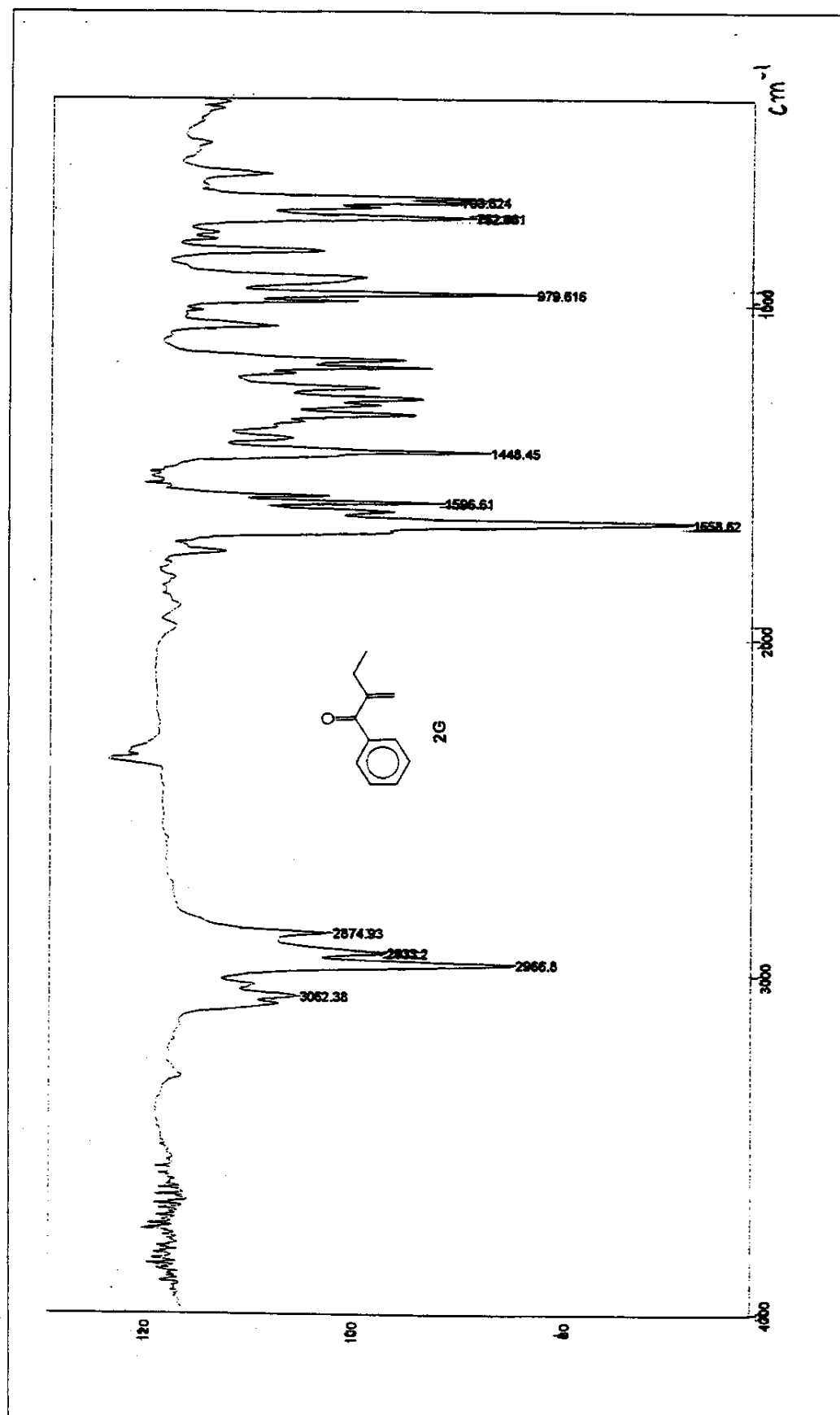


Espectro 23: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2F

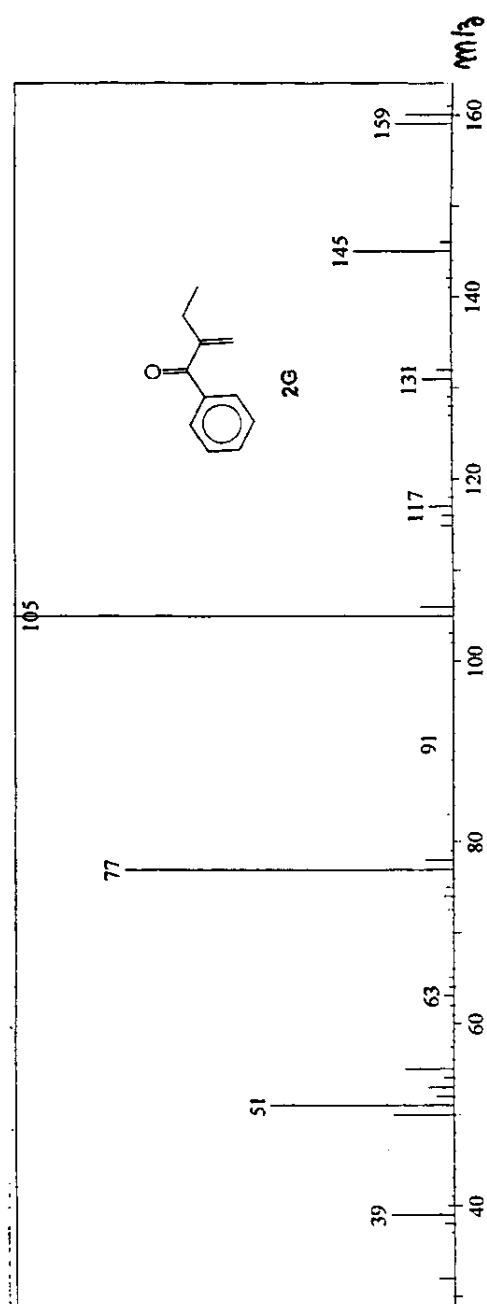


Espectro 24: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2F

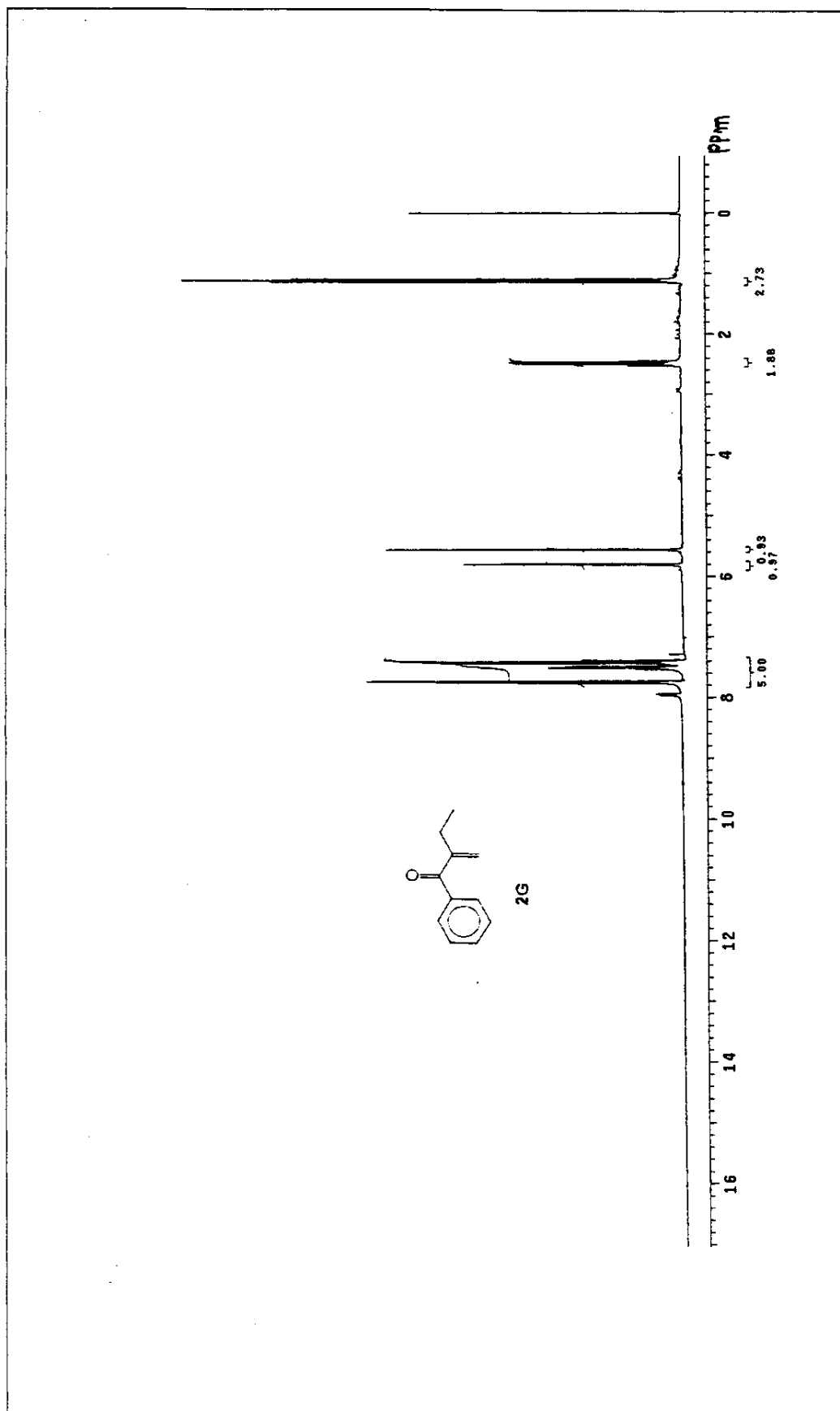




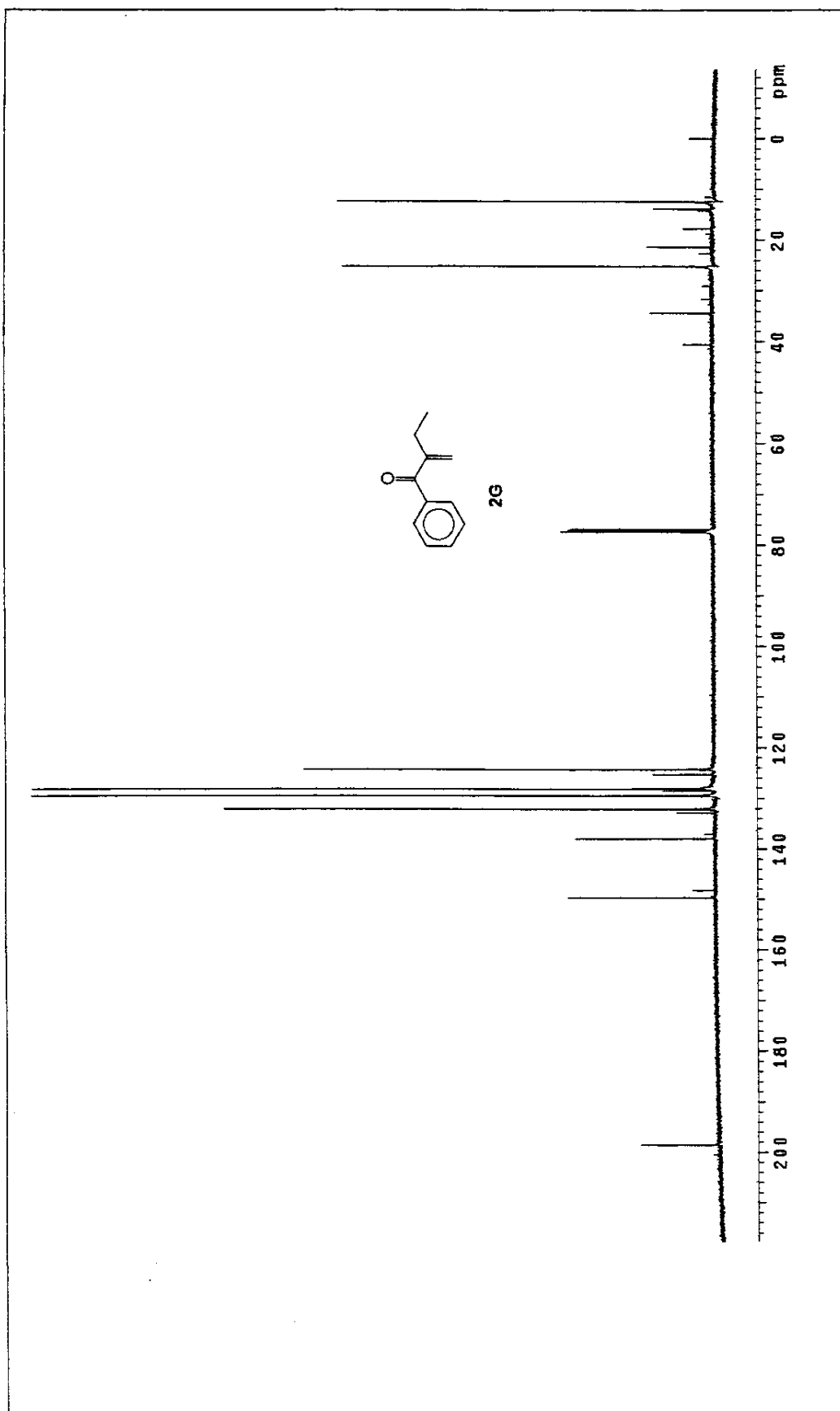
Espectro 25: IV (KBr) do composto 2G



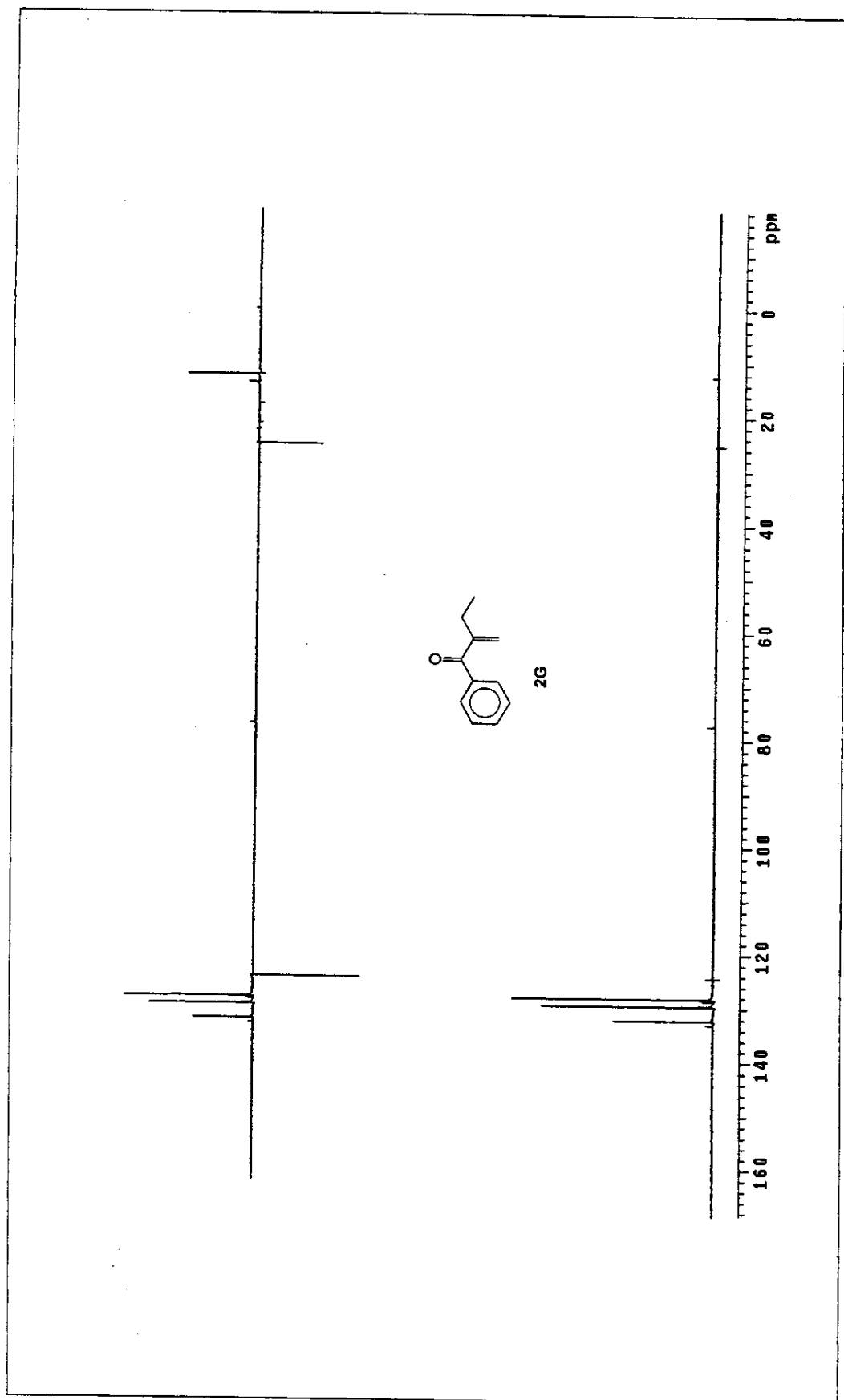
Espectro 26: EM (IE) do composto 2G



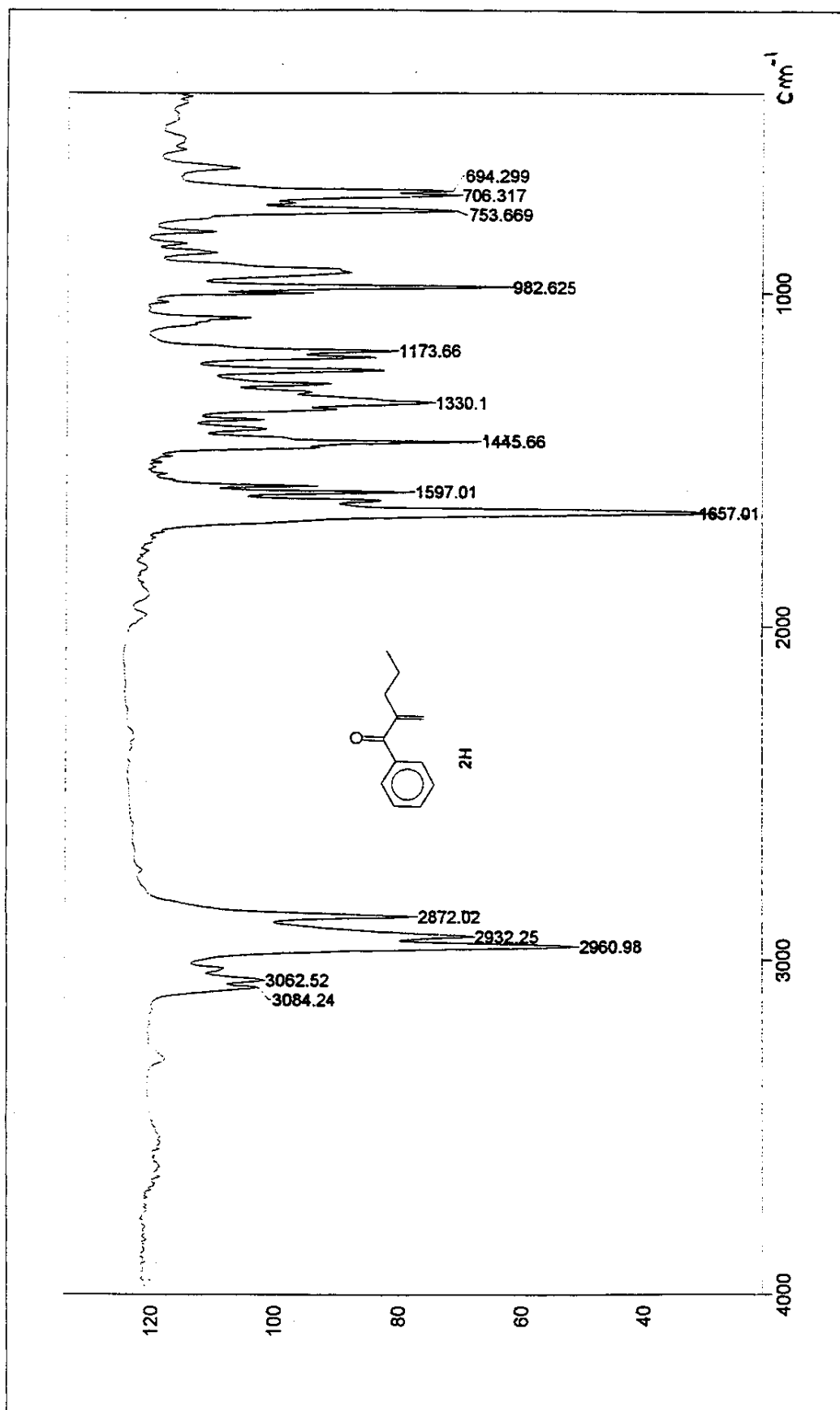
Espectro 27: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2G



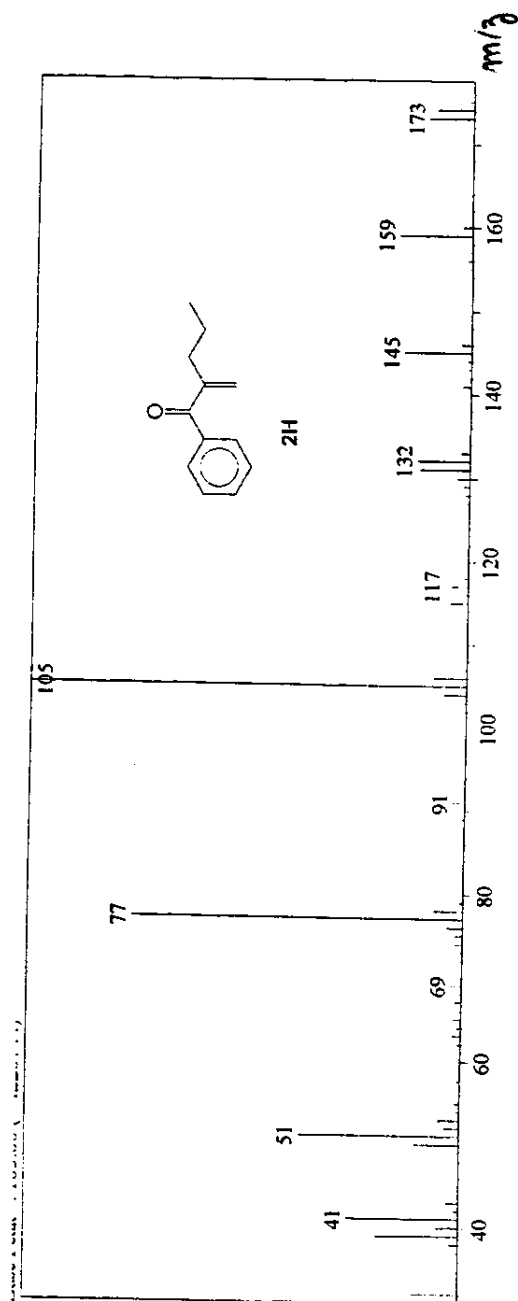
Espectro 28: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2G



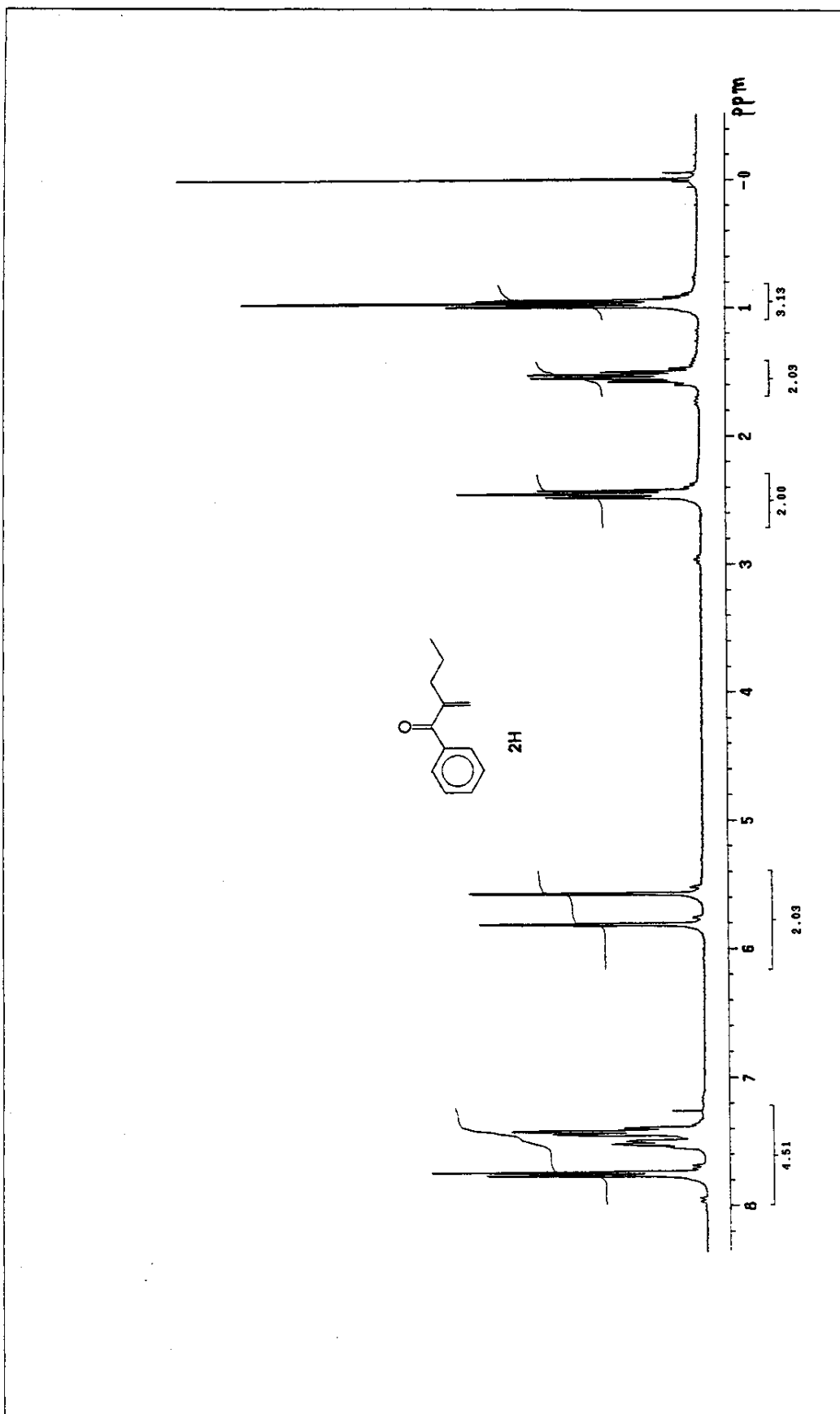
Espectro 28a: Dept 135, 90 do composto 2G



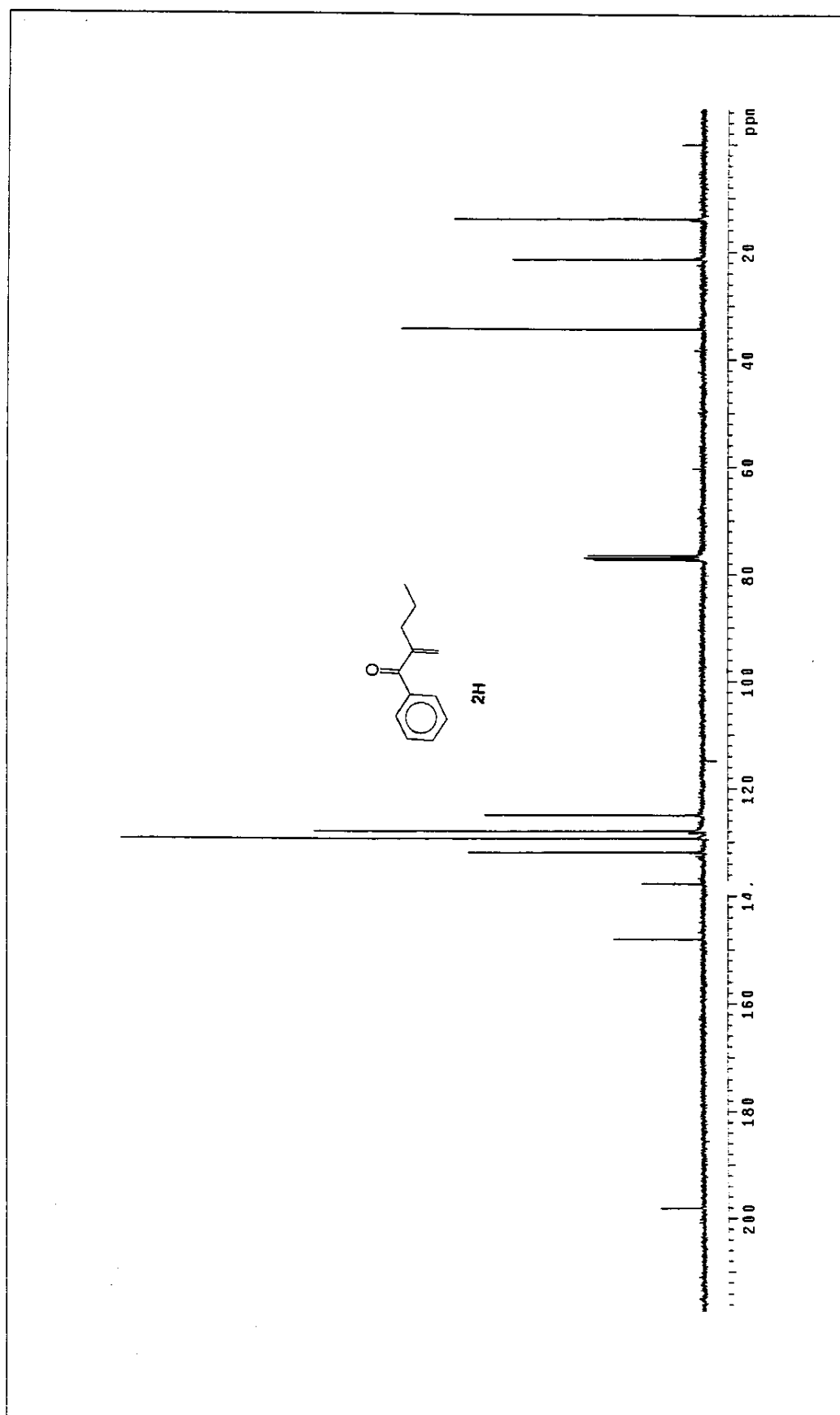
Espectro 29: IV (KBr) do composto 2H



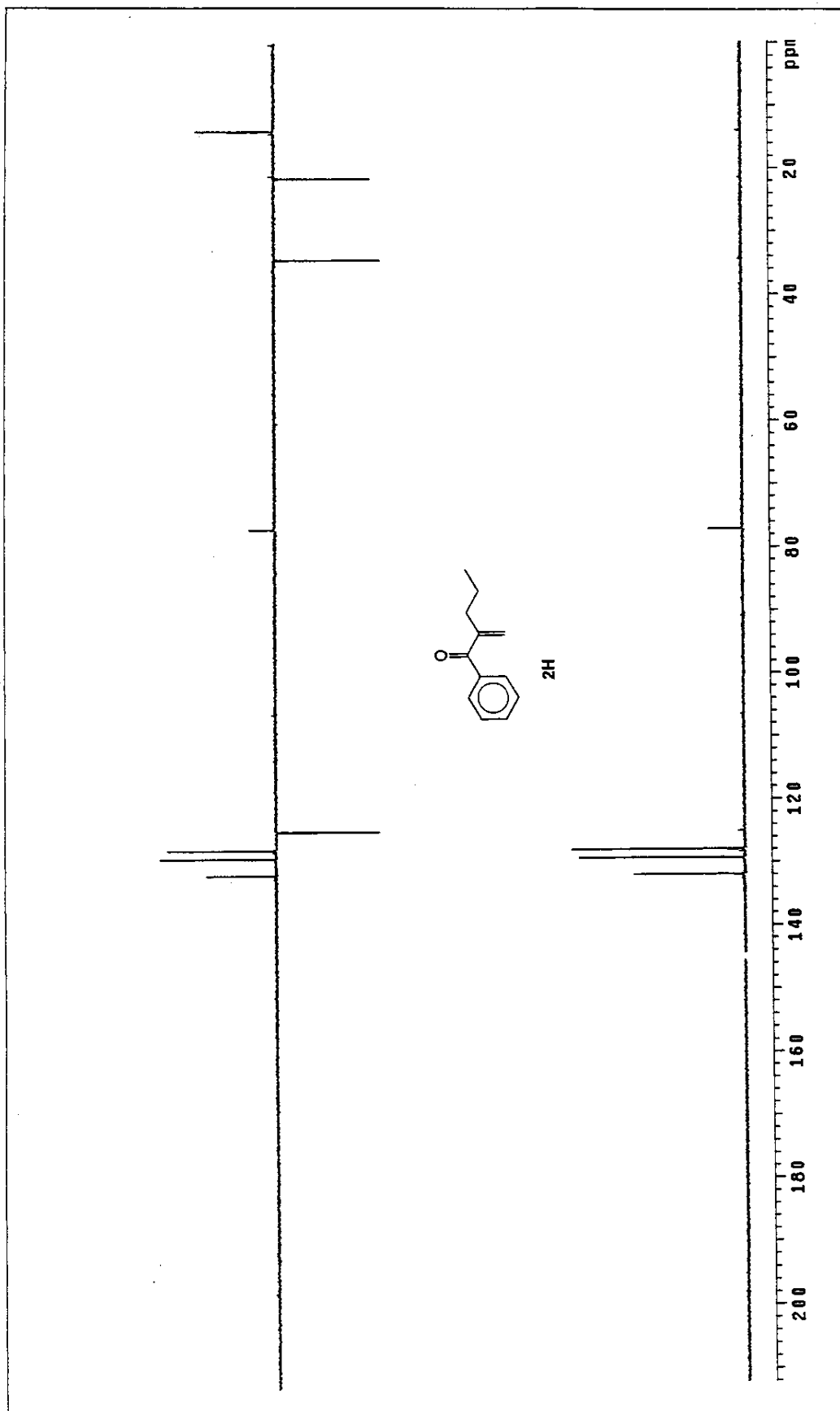
Espectro 30: EM (IE) do composto 2H



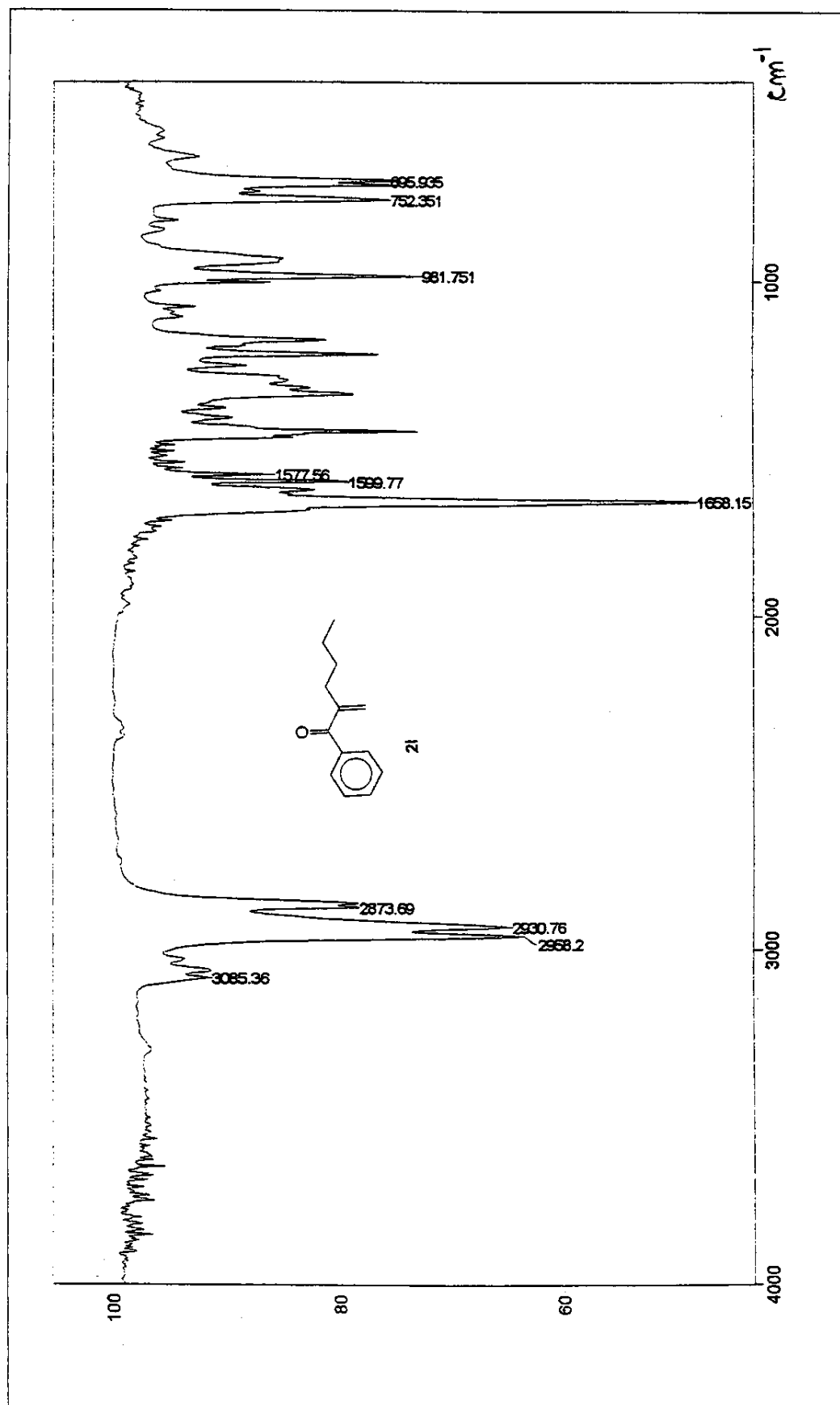
Espectro 31: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2H



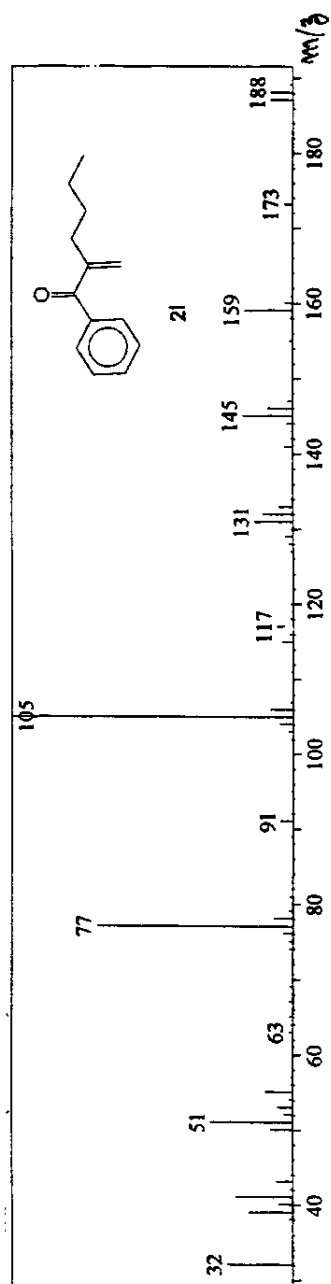
Espectro 32: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2H



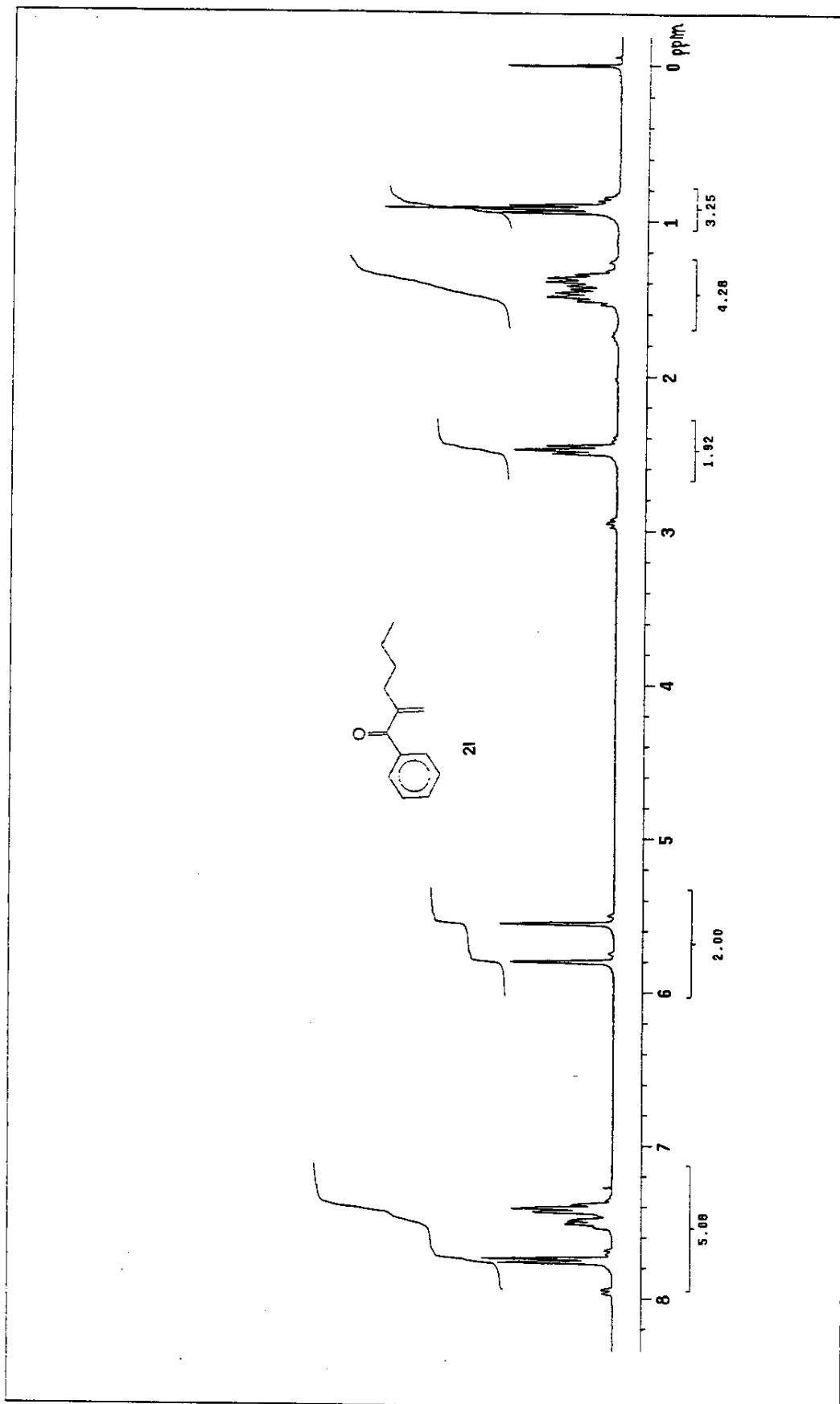
Espectro 32a: Dept 135, 90 do composto 2H



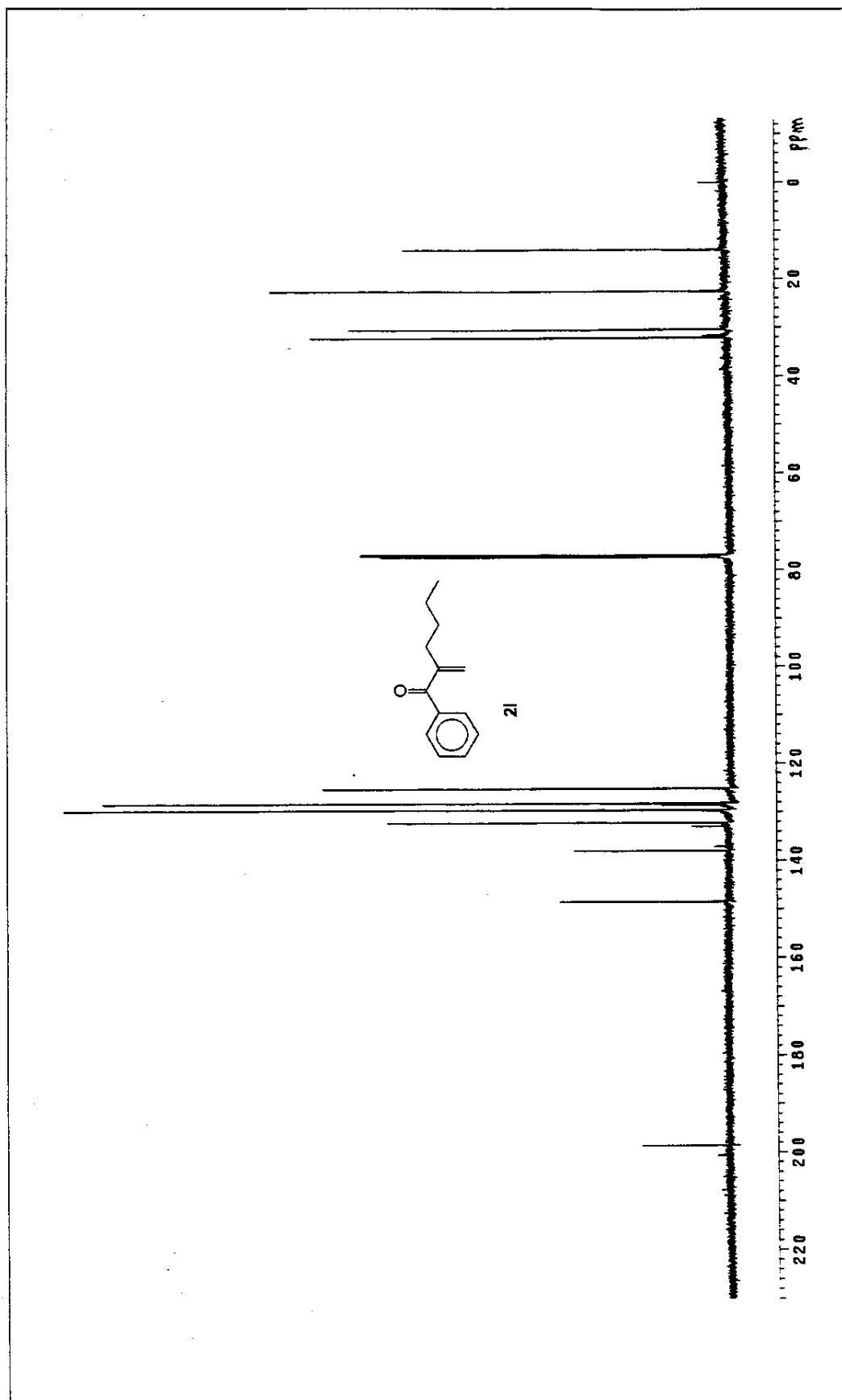
Espectro 33: IV (KBr) do composto 2I



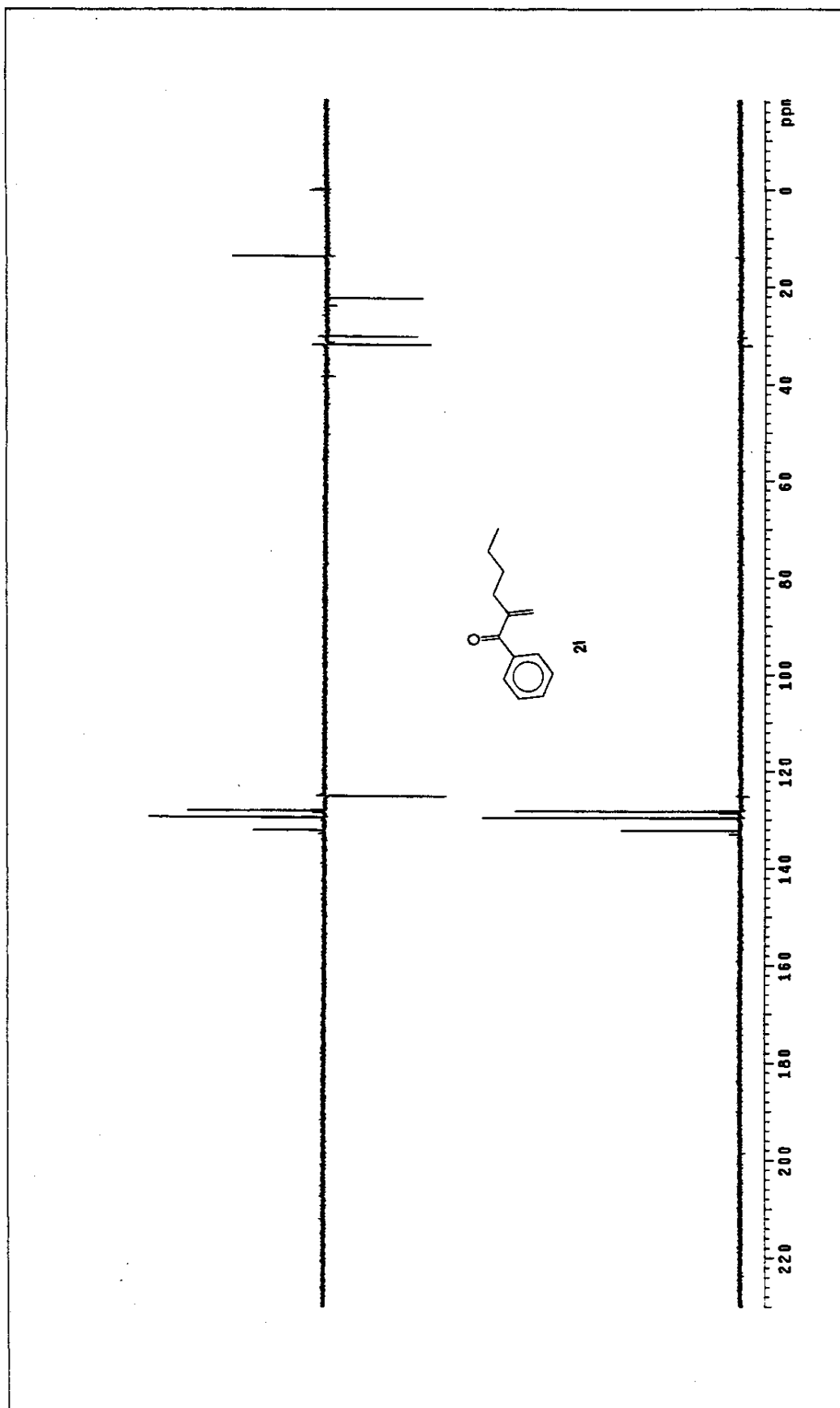
Espectro 34: EM (IE) do composto 21



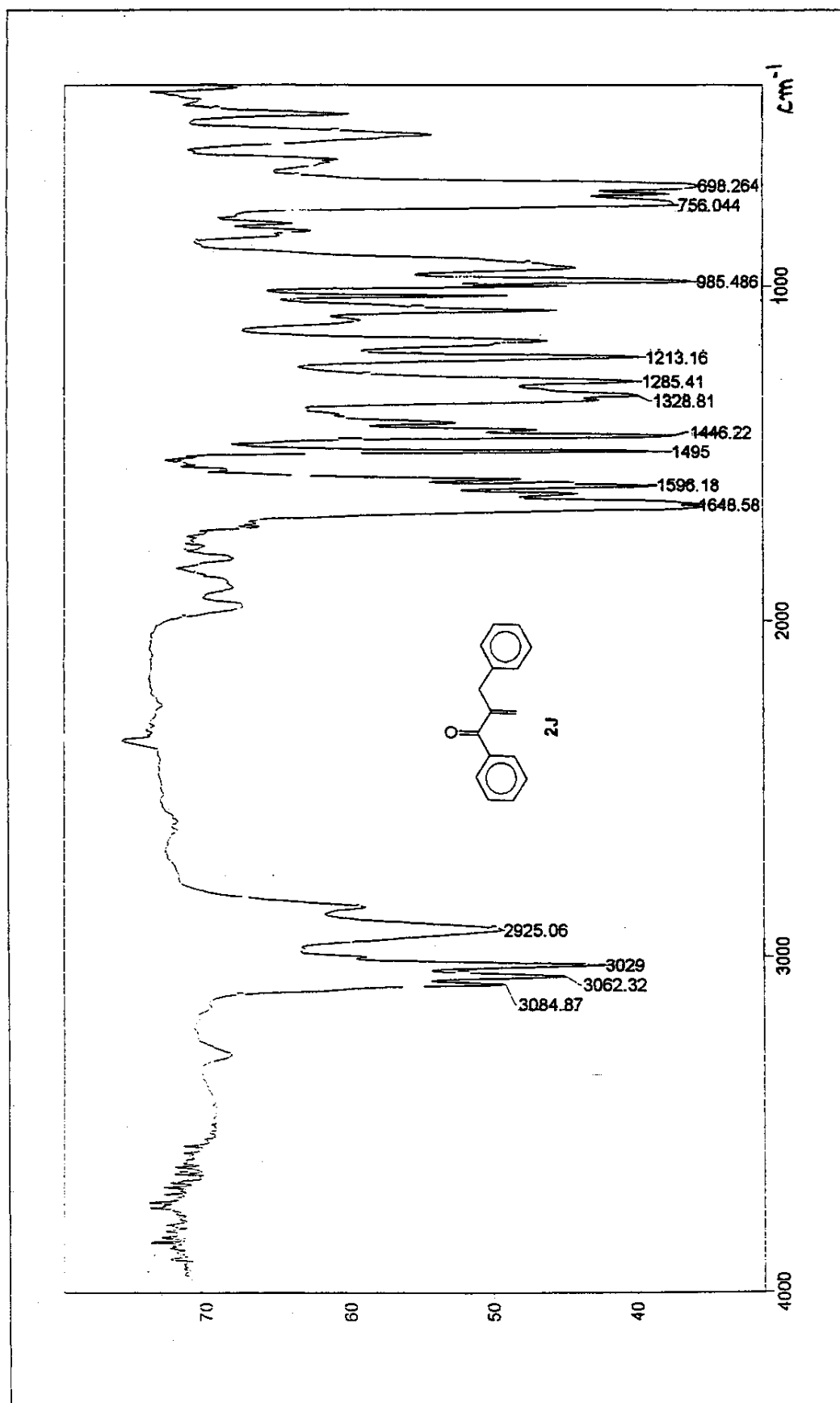
Espectro 35: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 2I



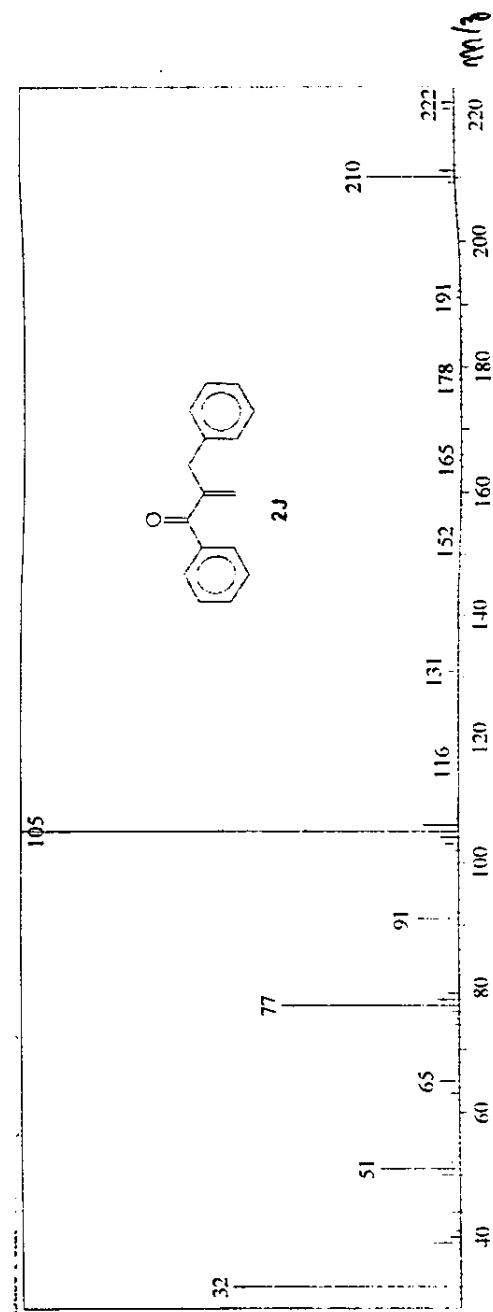
Espectro 36: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **2I**



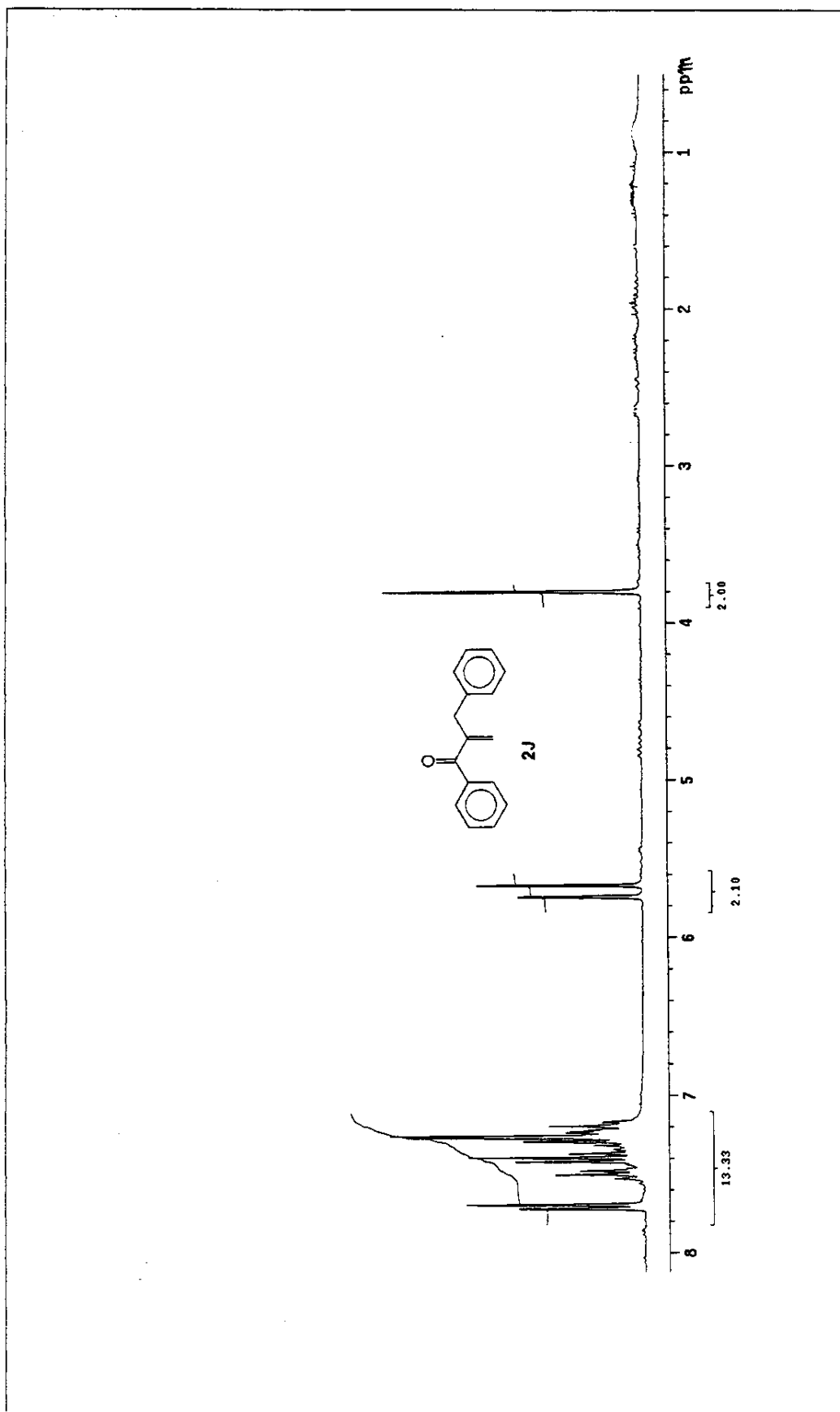
Espectro 36a: Dept 135, 90 do composto 2I



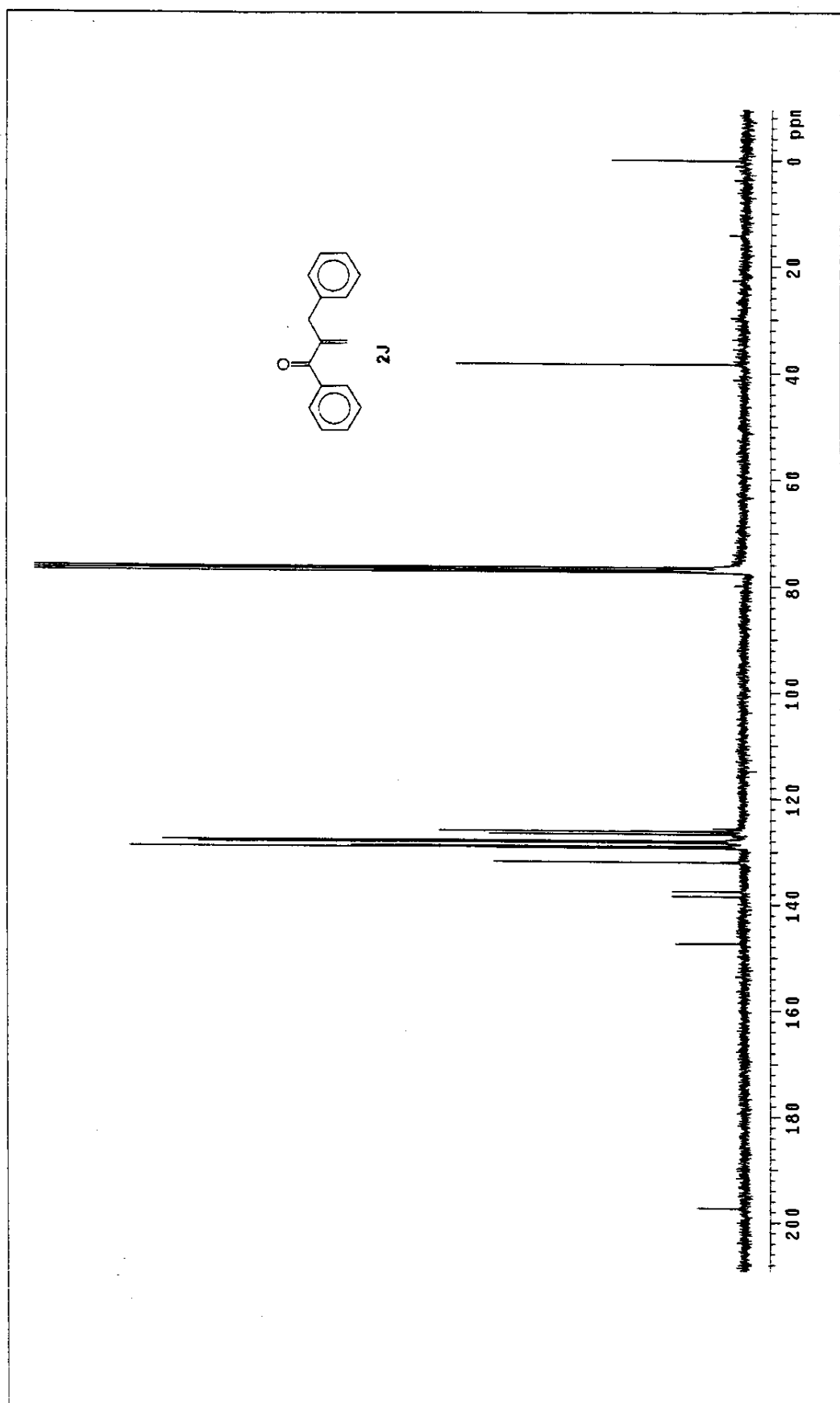
Espectro 37: IV (KBr) do composto 2J



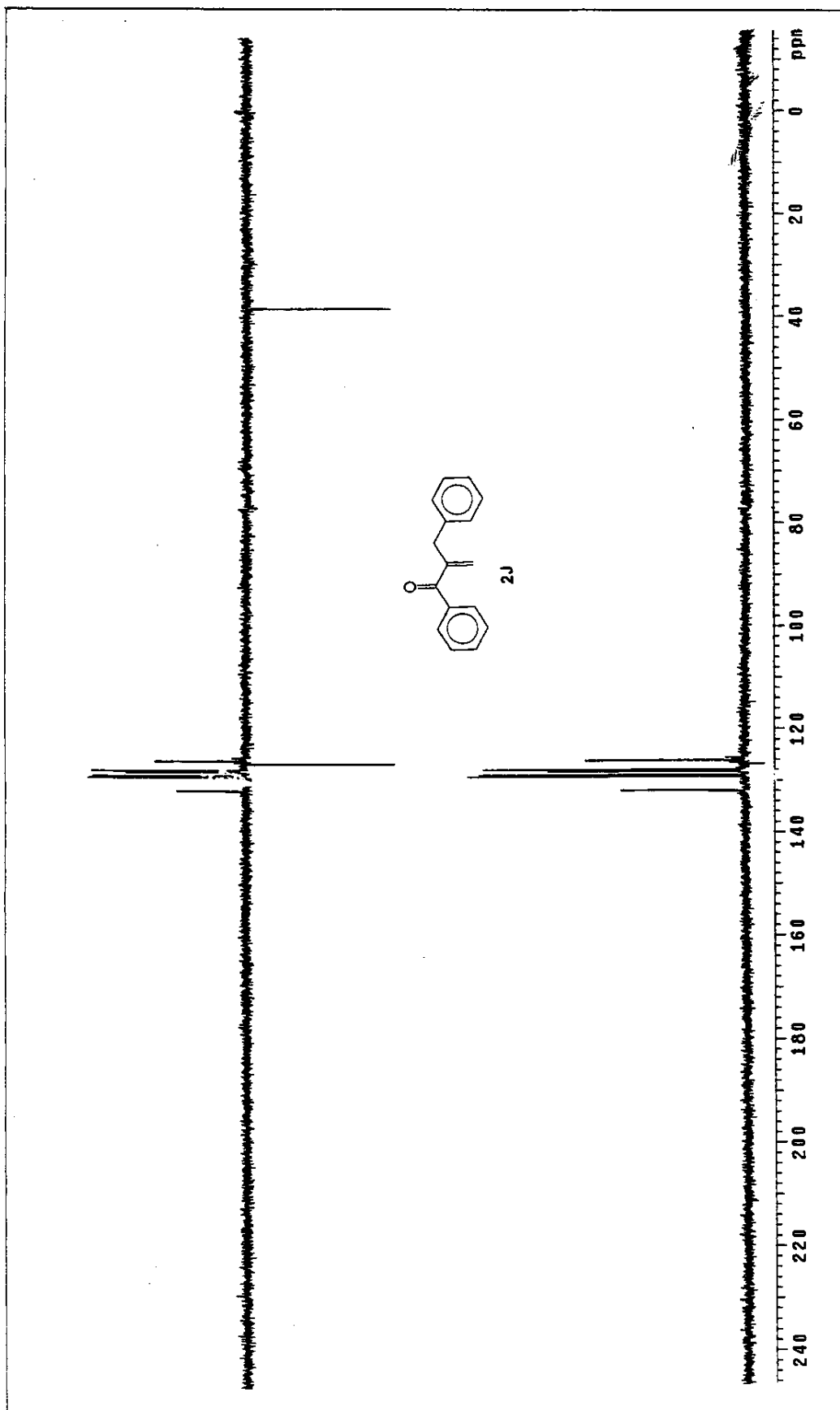
Espectro 38: EM (IE) do composto 2J

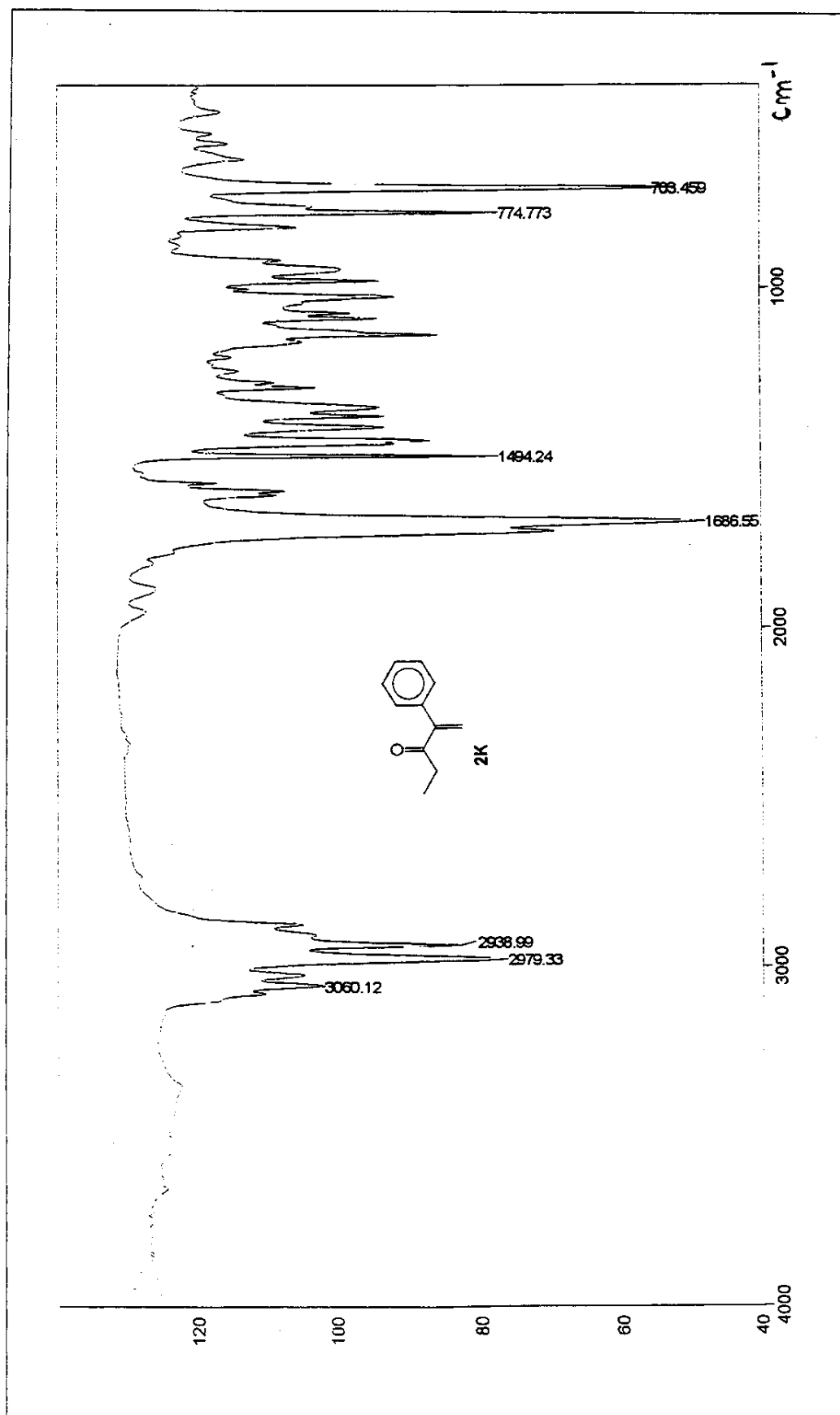


Espectro 39: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **2J**

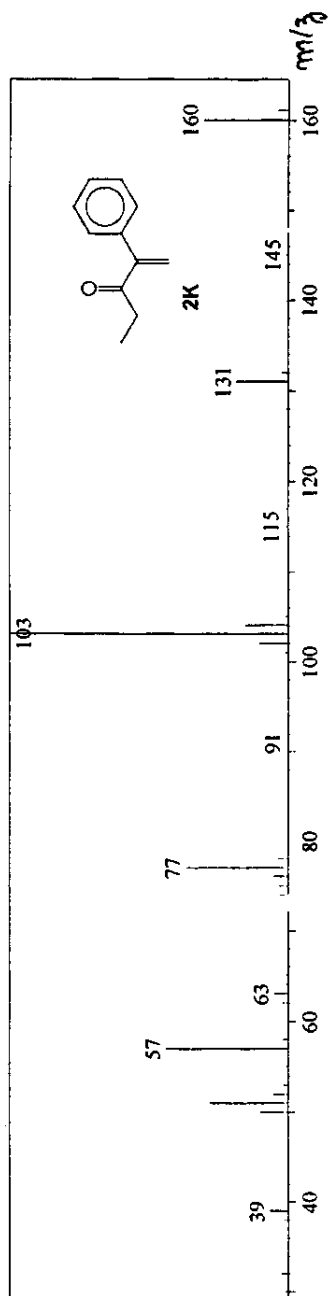


Espectro 40: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2J

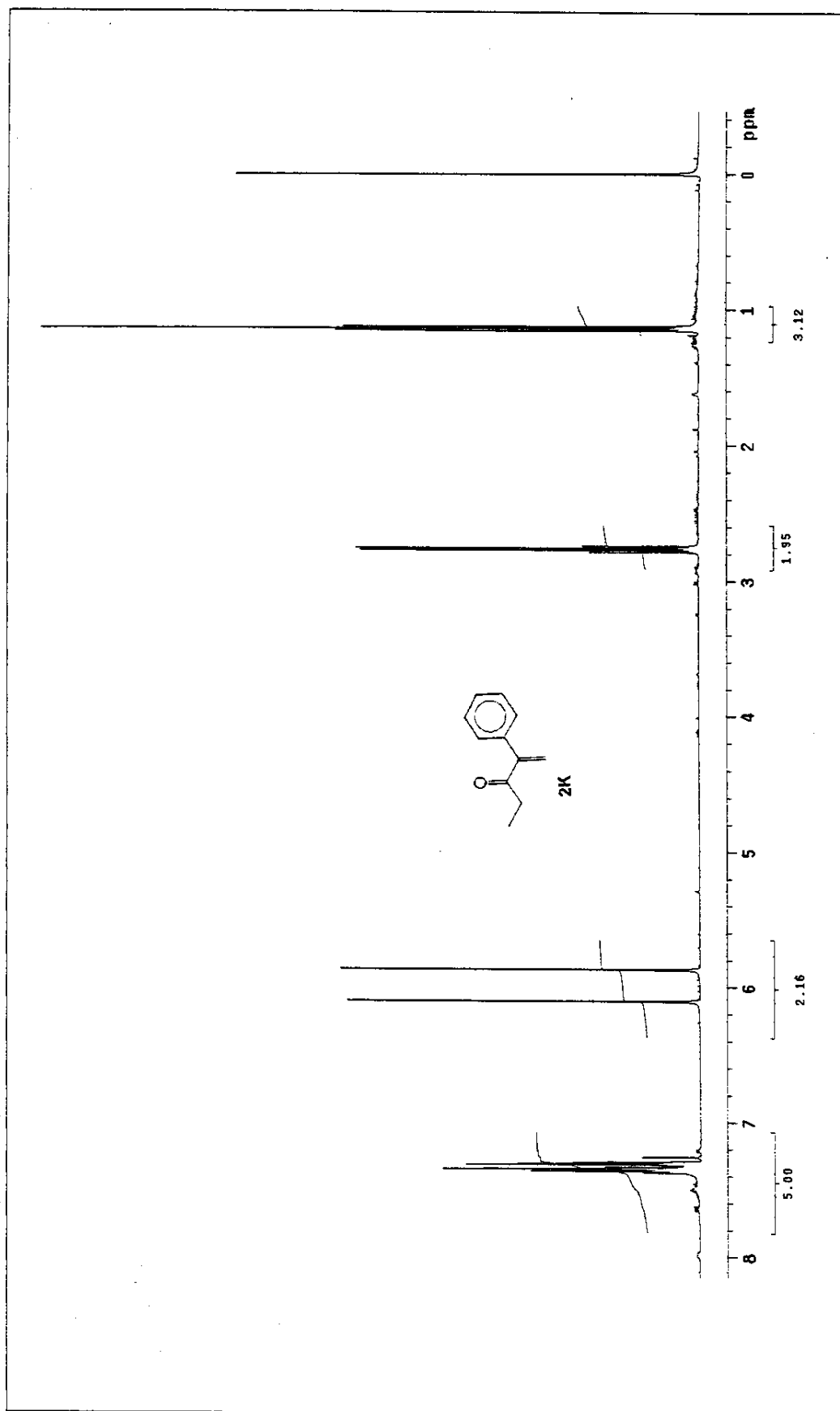




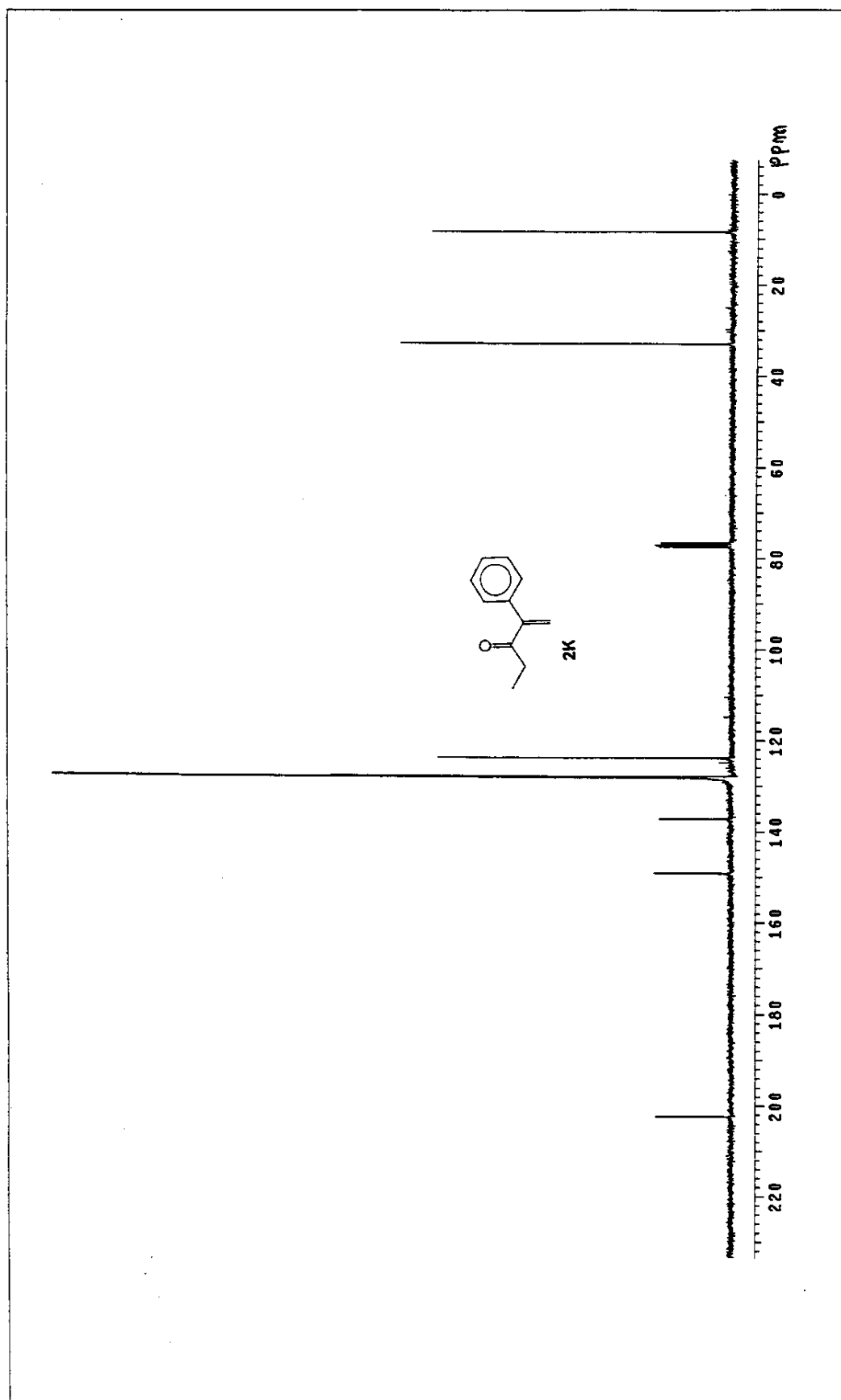
Espectro 41: IV (KBr) do composto 2K



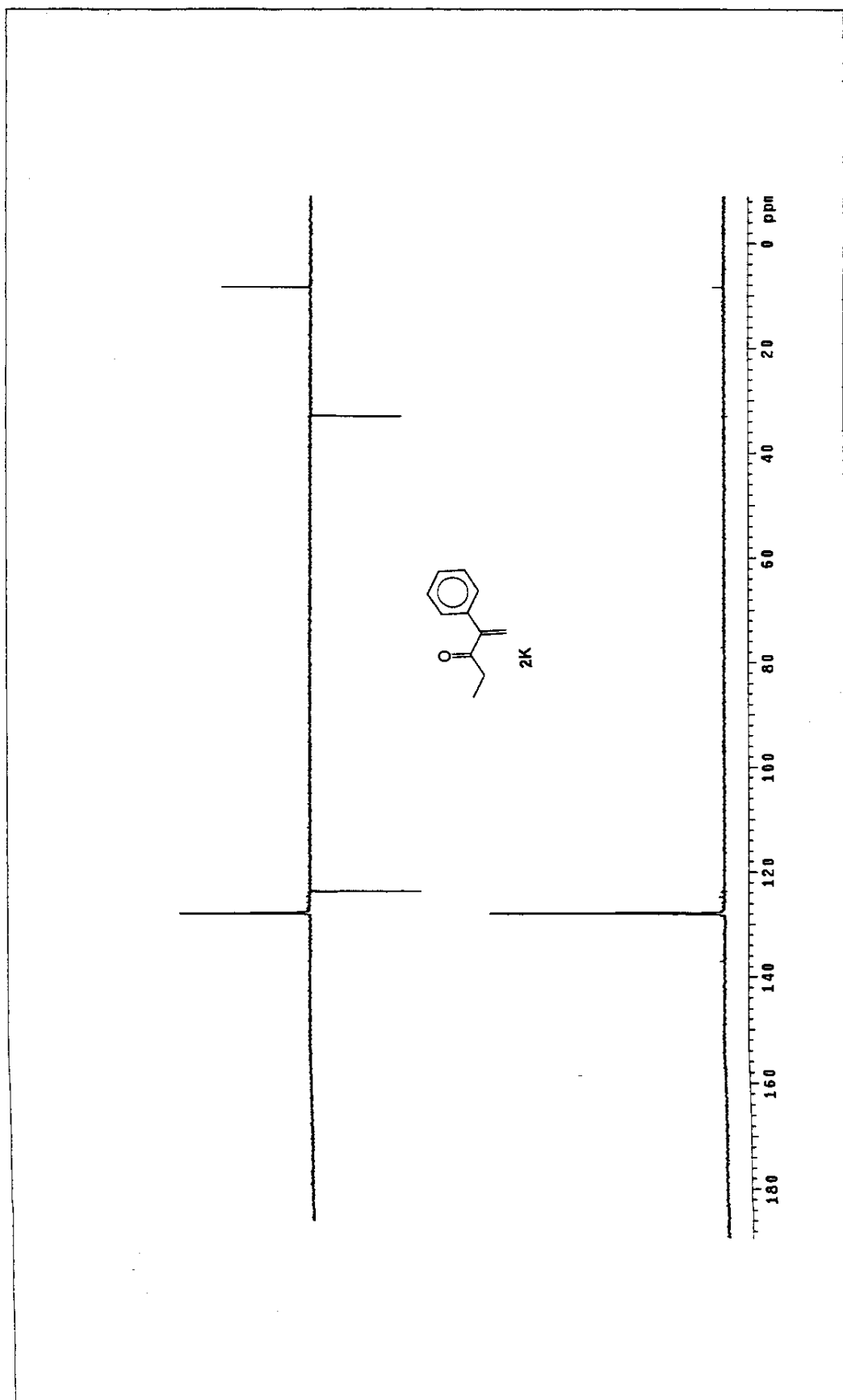
Espectro 42: EM (IE) do composto 2K



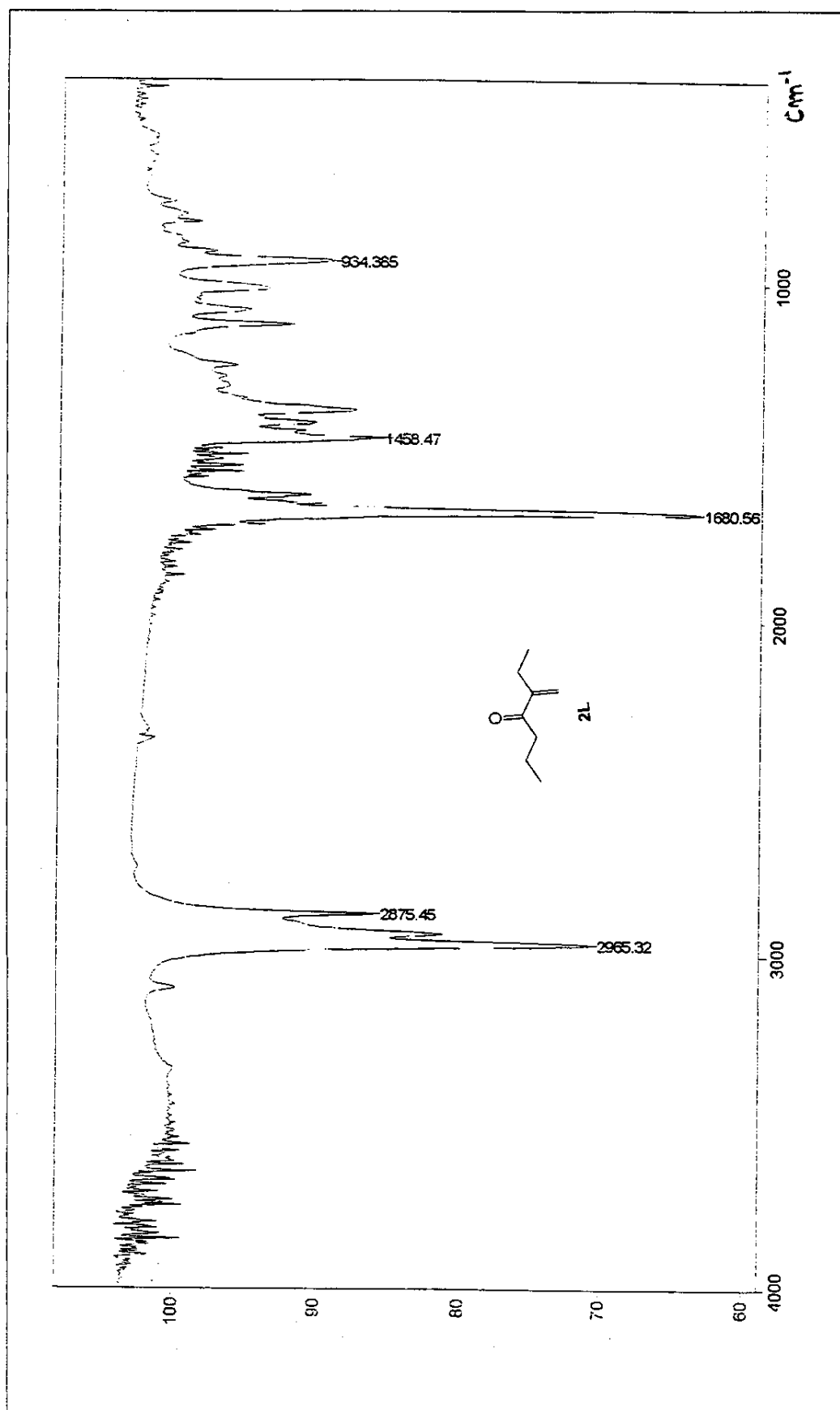
Espectro 43: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 2K



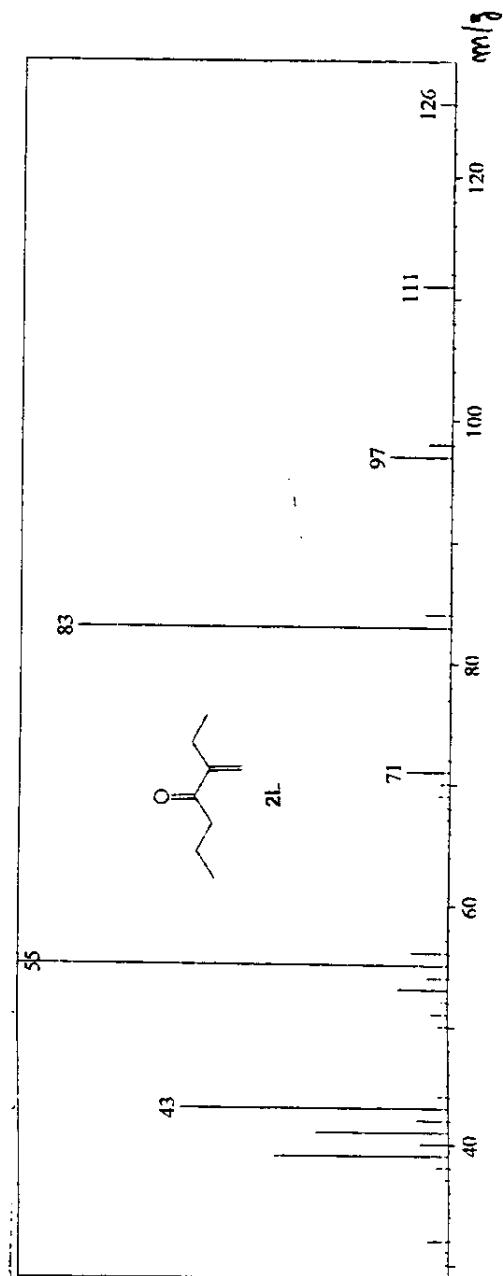
Espectro 44: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2K



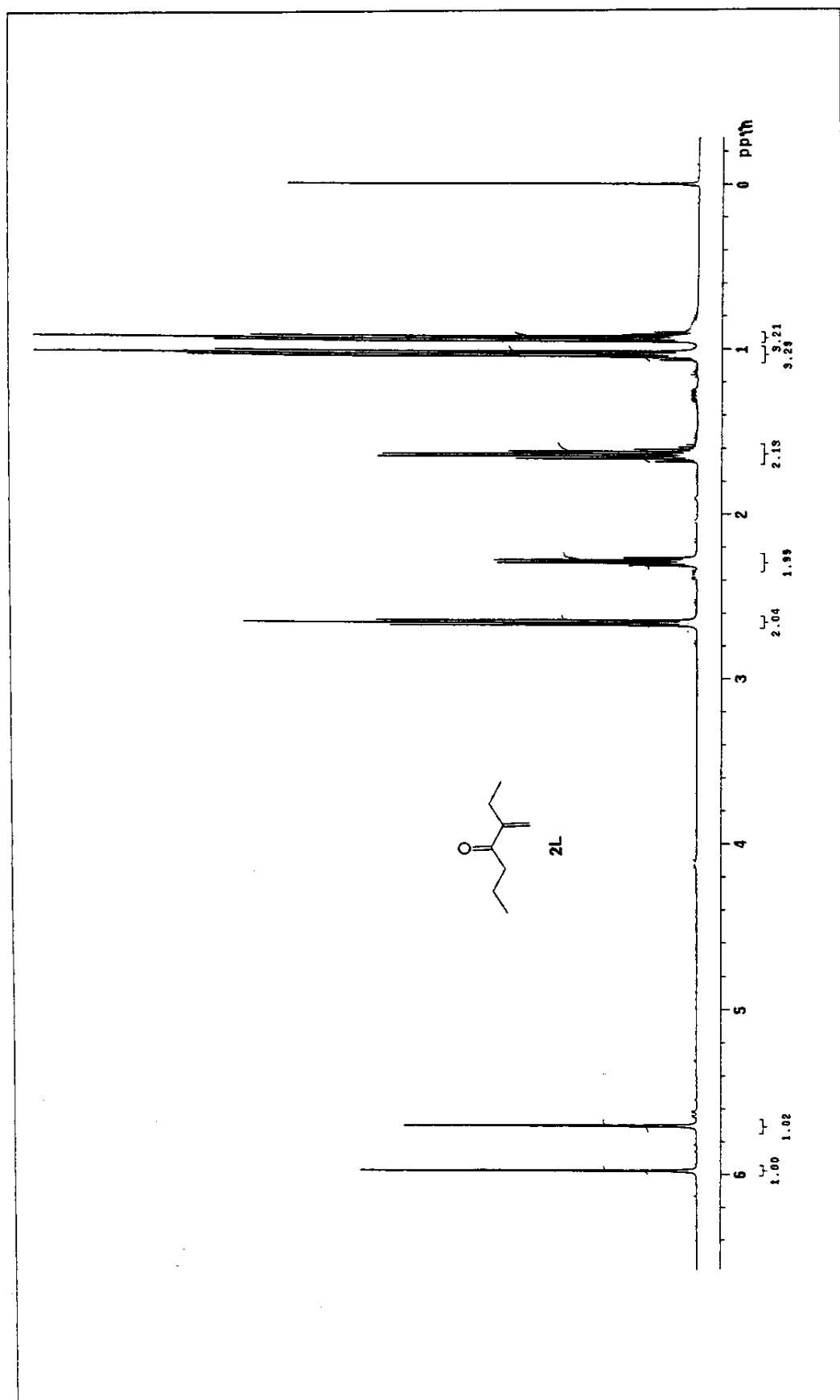
Espectro 44a: Dept 135, 90 do composto 2K



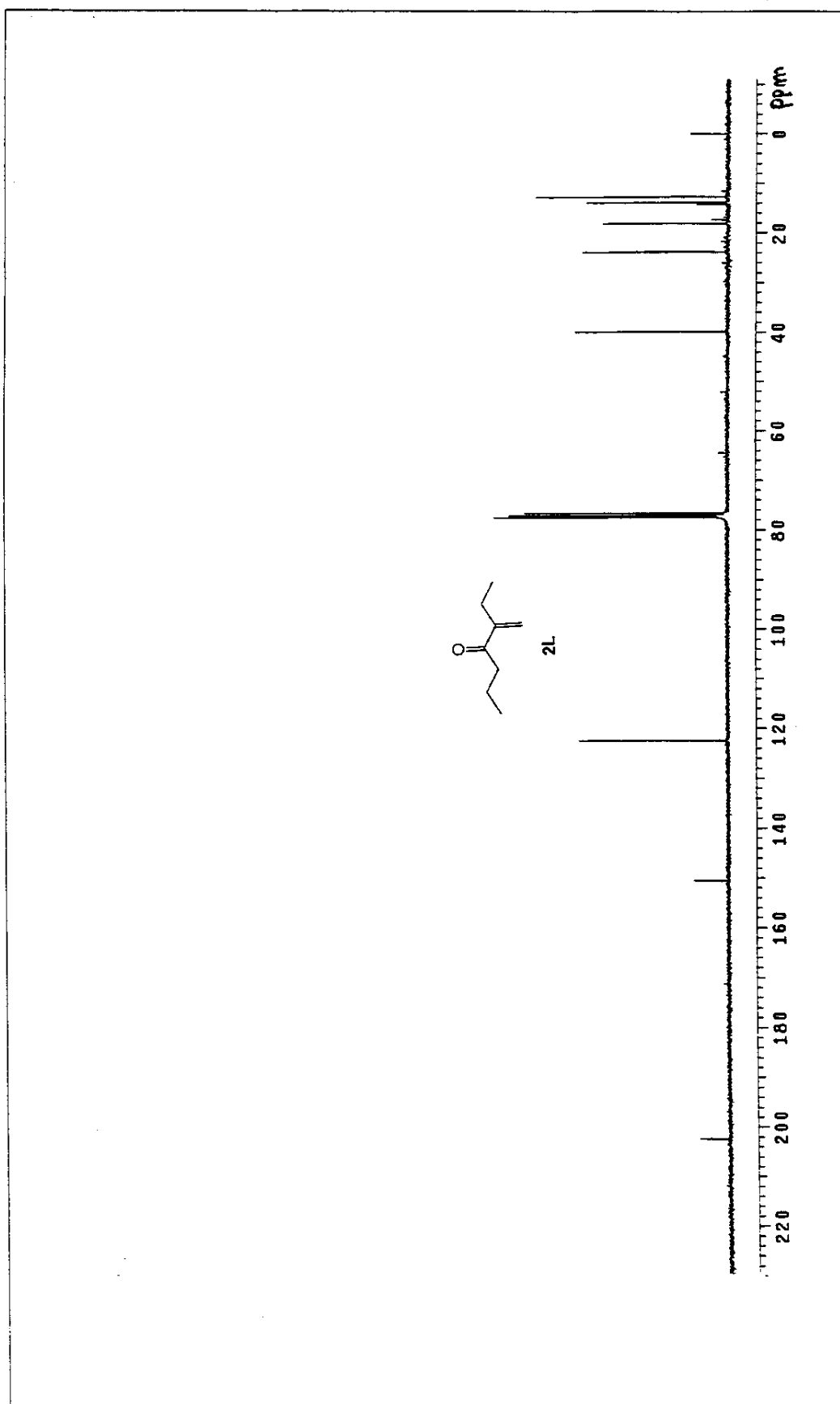
Espectro 45: IV (KBr) do composto 2L



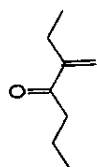
Espectro 46: EM (IE) do composto 2L



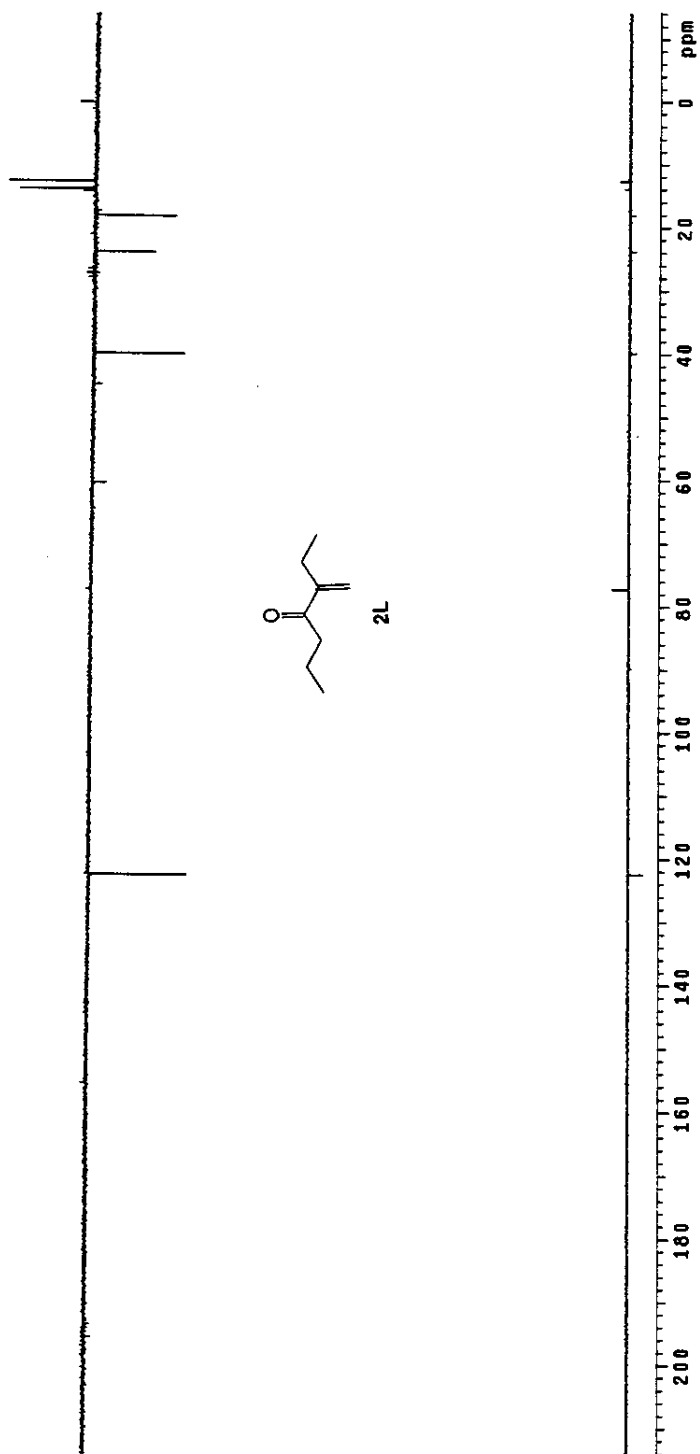
Espectro 47: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 2L



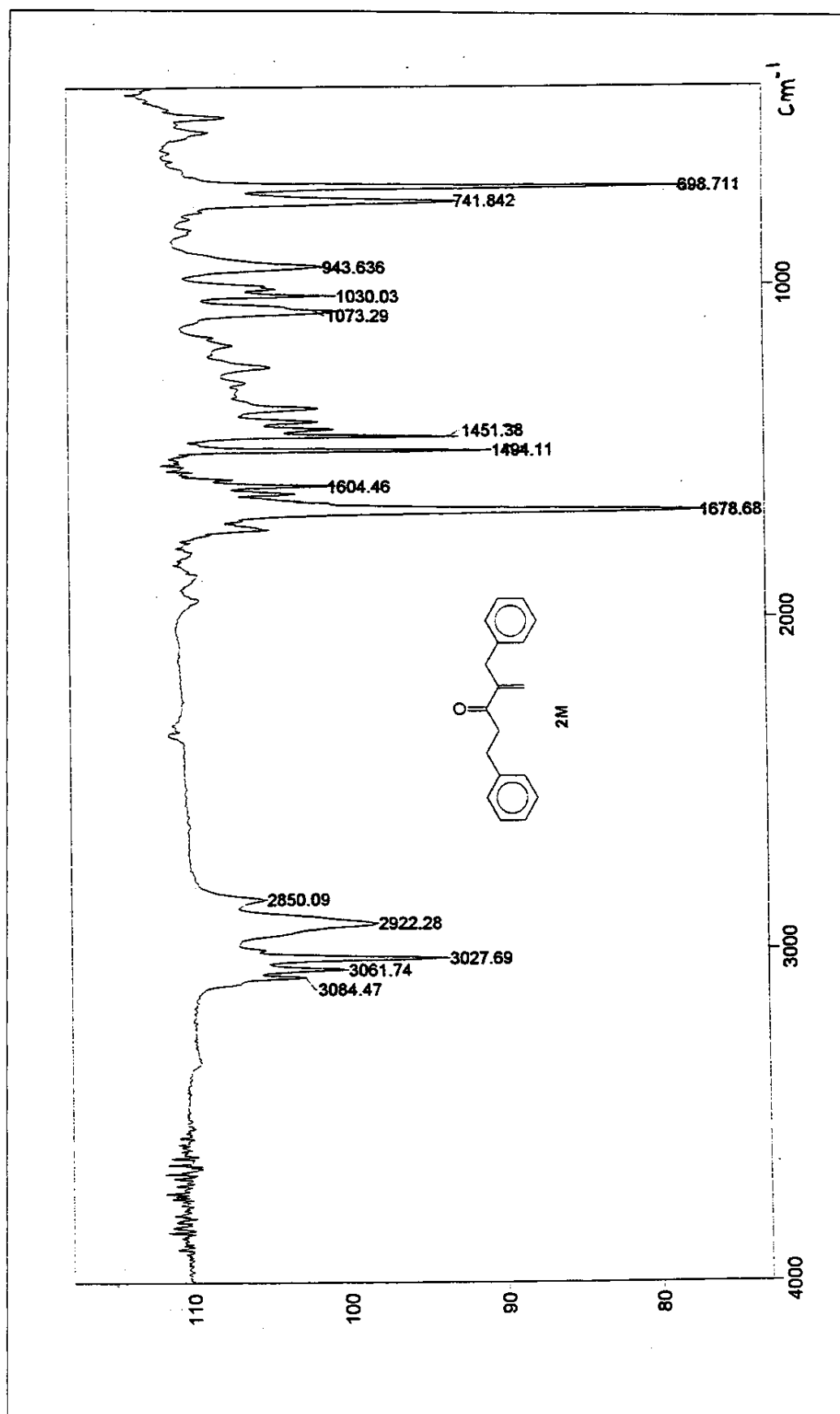
Espectro 48: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2L



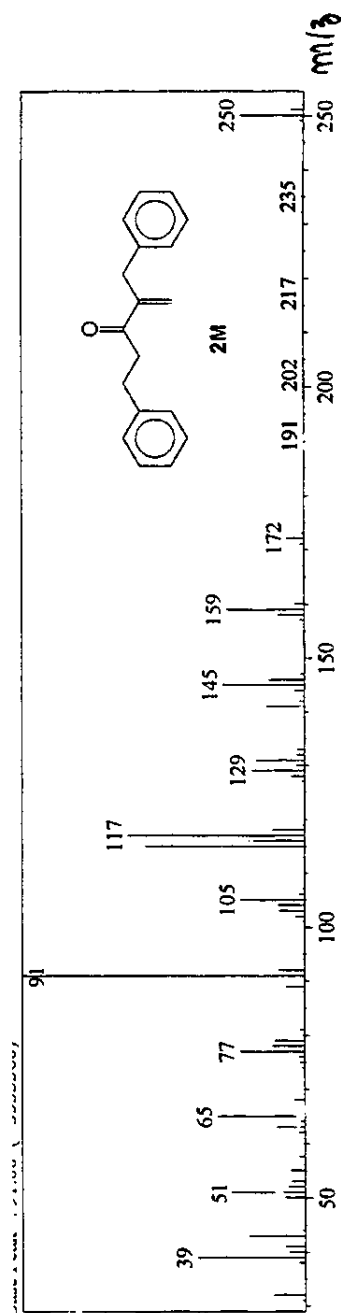
2L



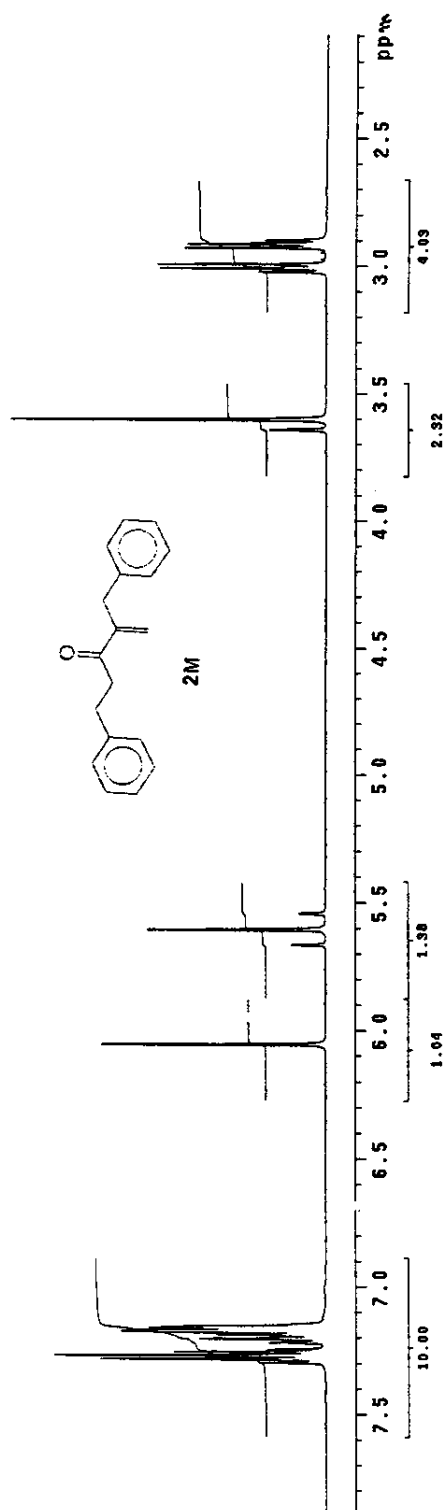
Espectro 48a: Dept 135, 90 do composto 2L



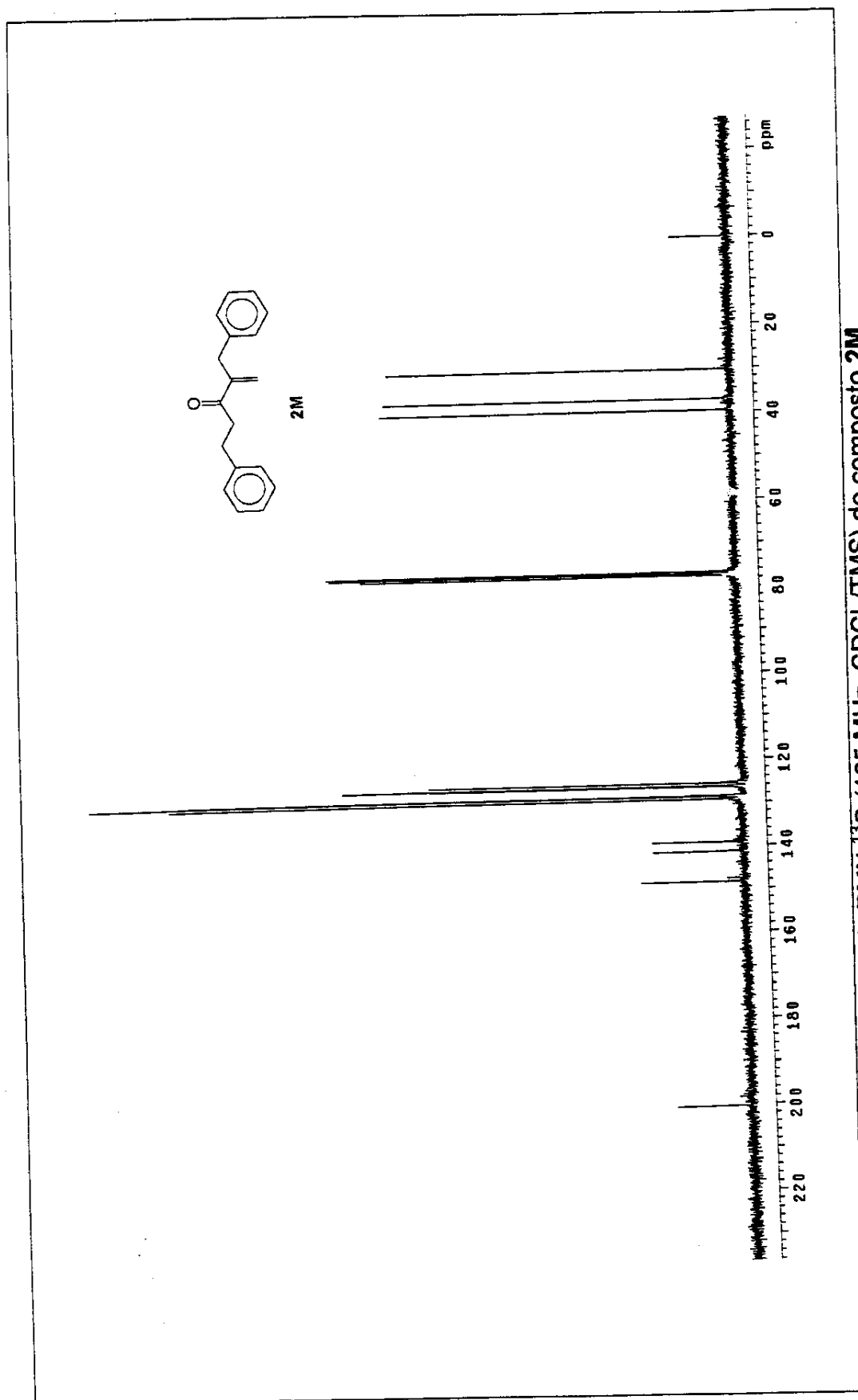
Espectro 49: IV (KBr) do composto 2M



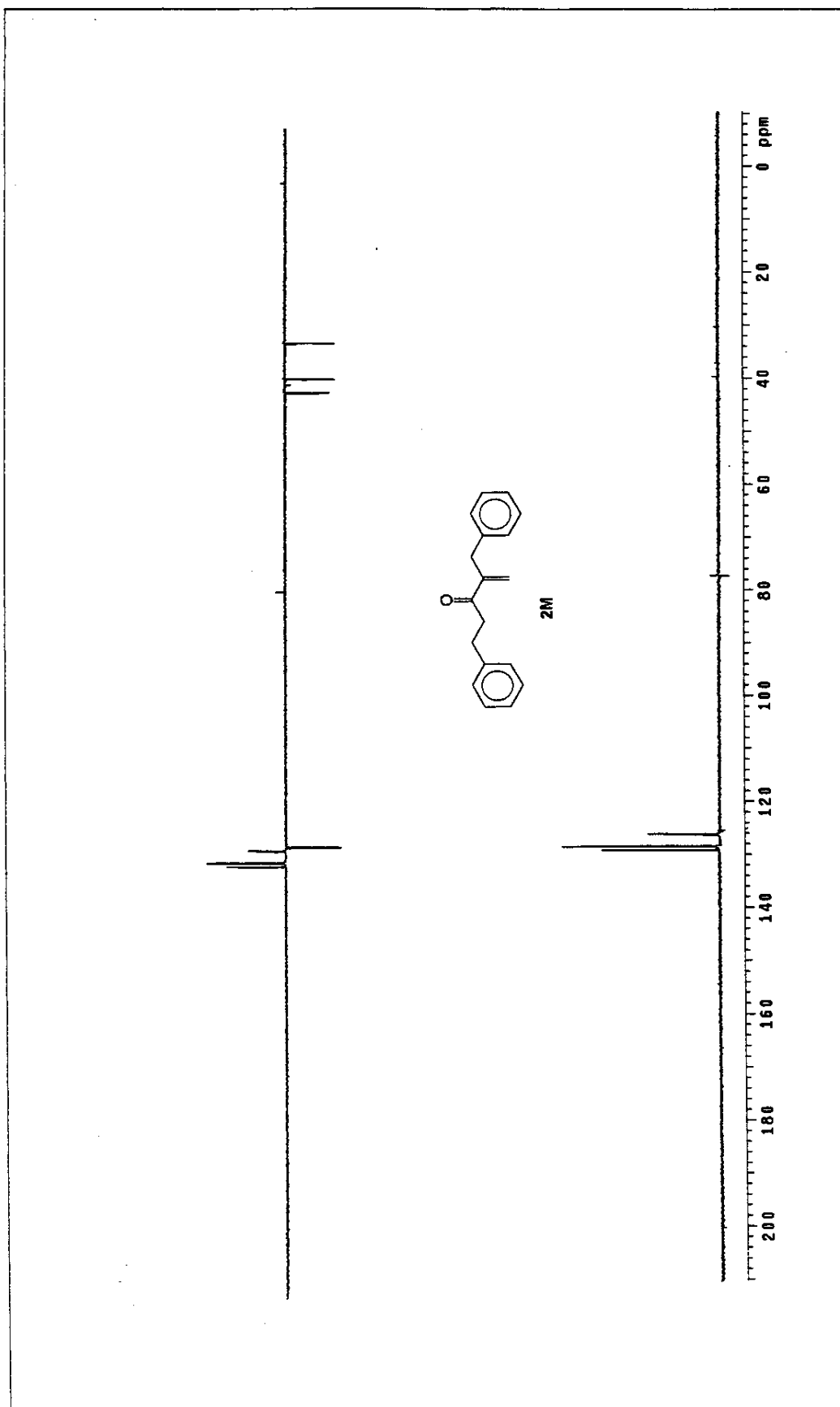
Espectro 50: EM (IE) do composto 2M



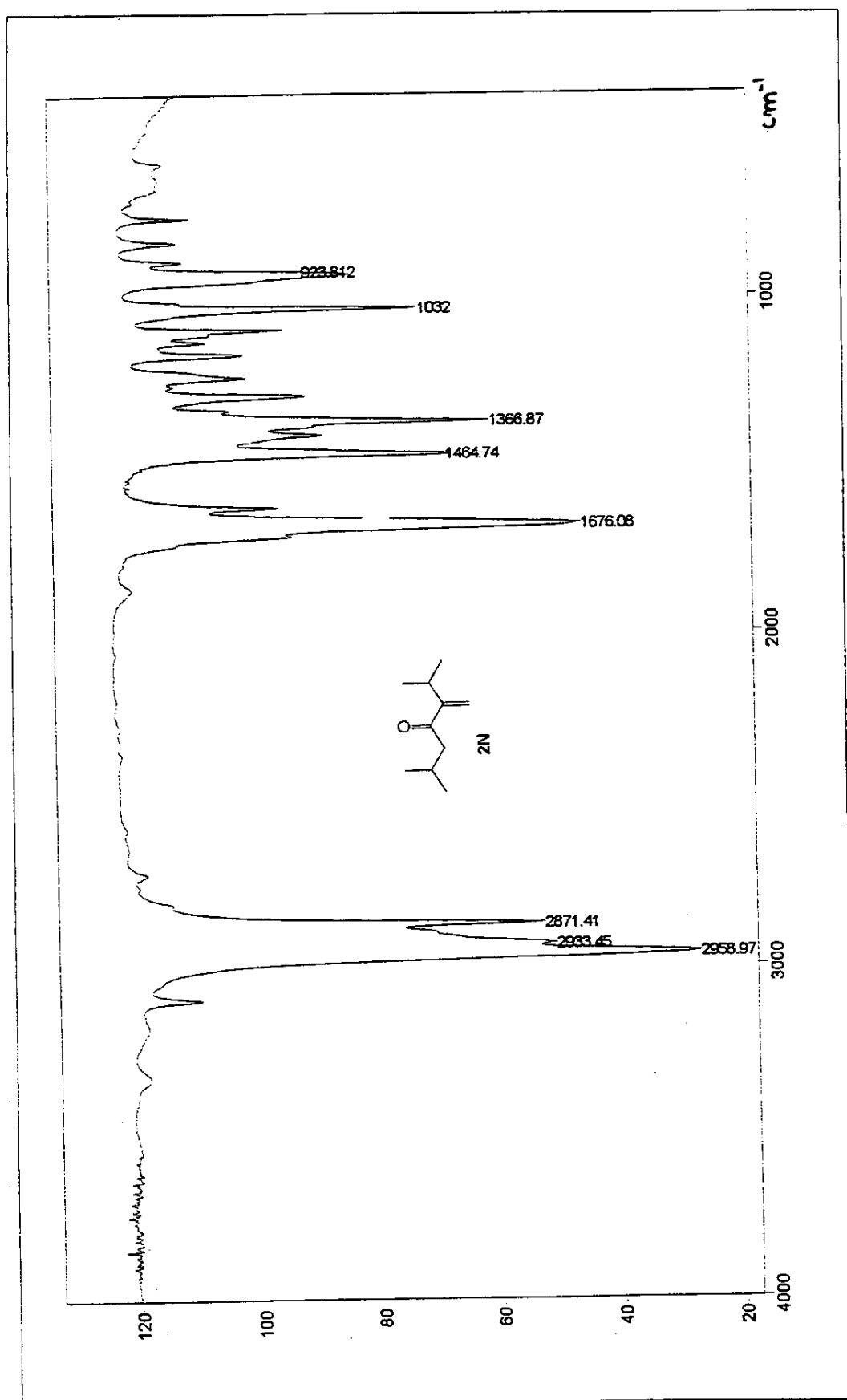
Espectro 51: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 2M



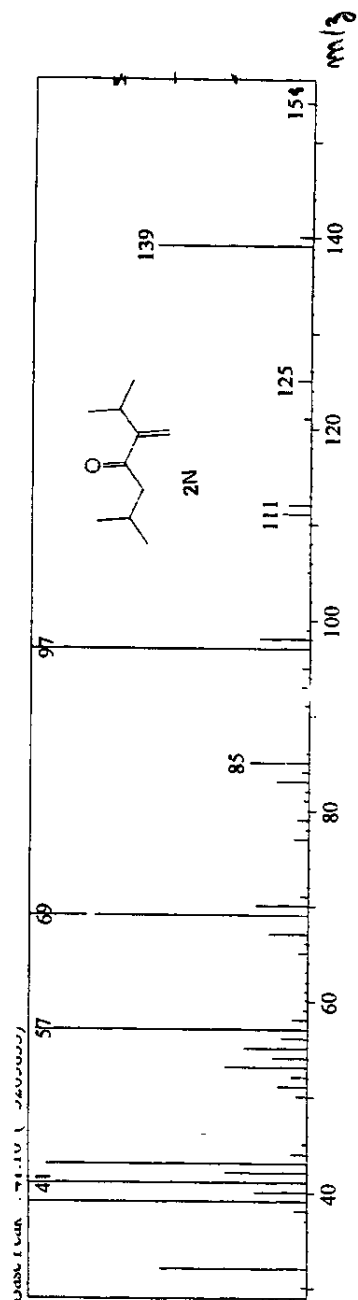
Espectro 52: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2M



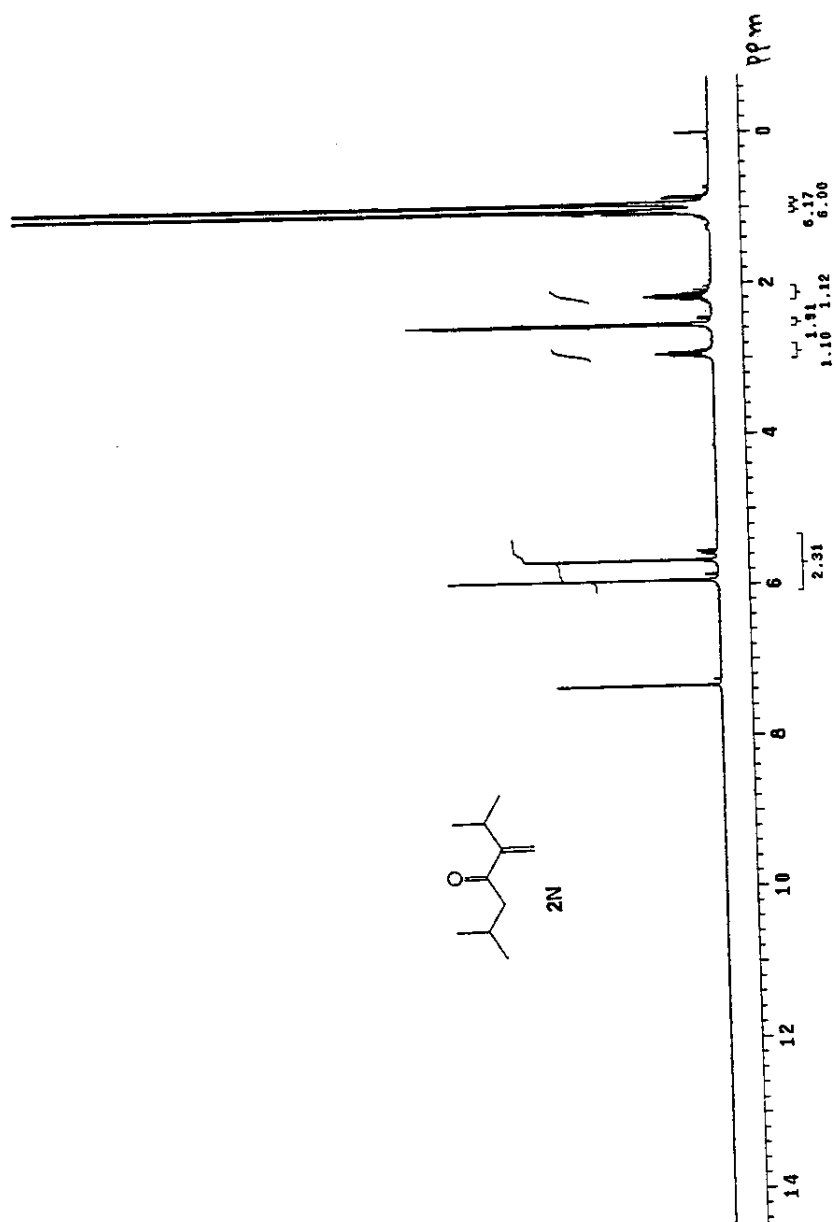
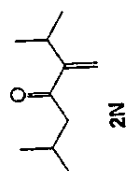
Espectro 52a: Dept 135, 90 do composto 2M



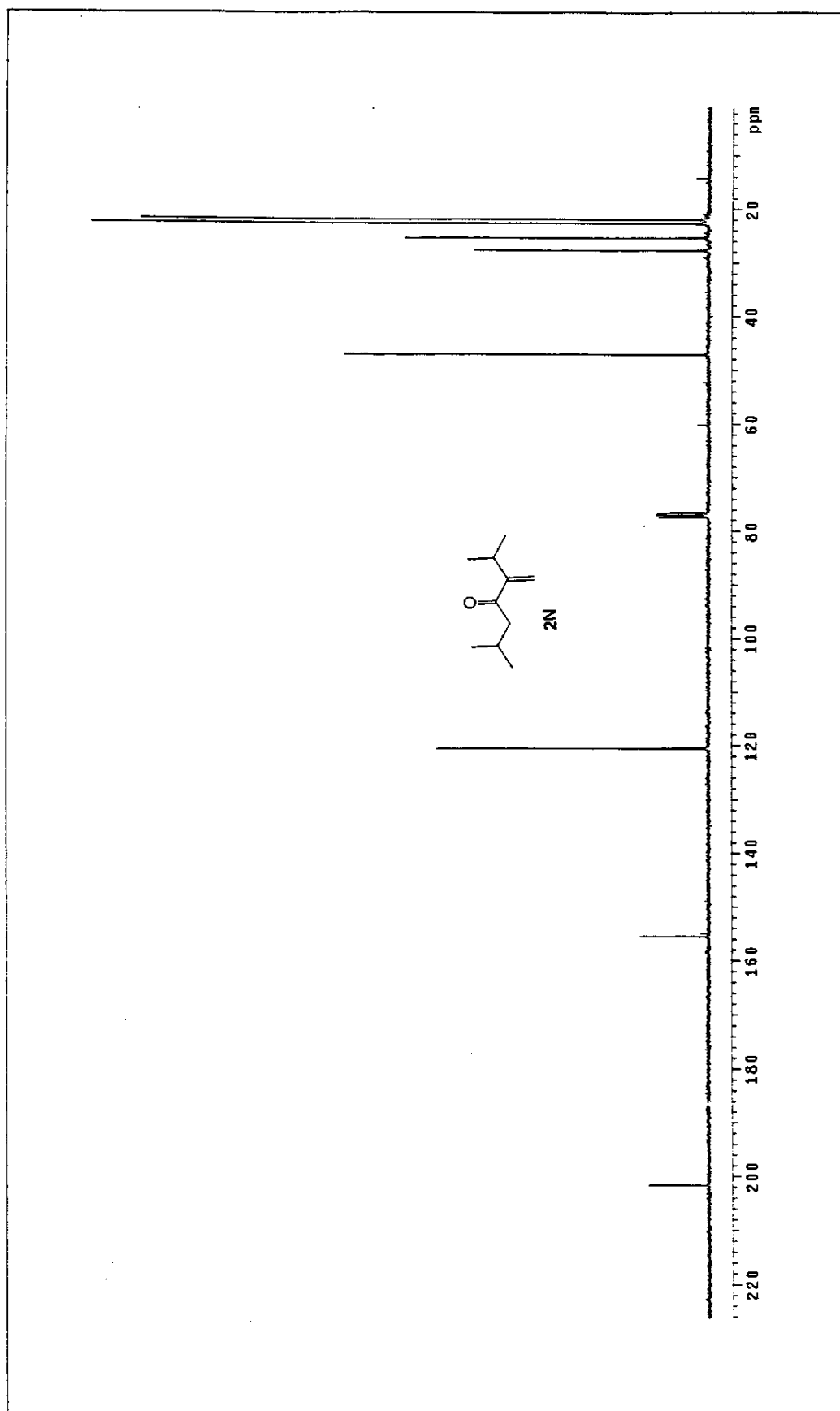
Espectro 53: IV (KBr) do composto 2N



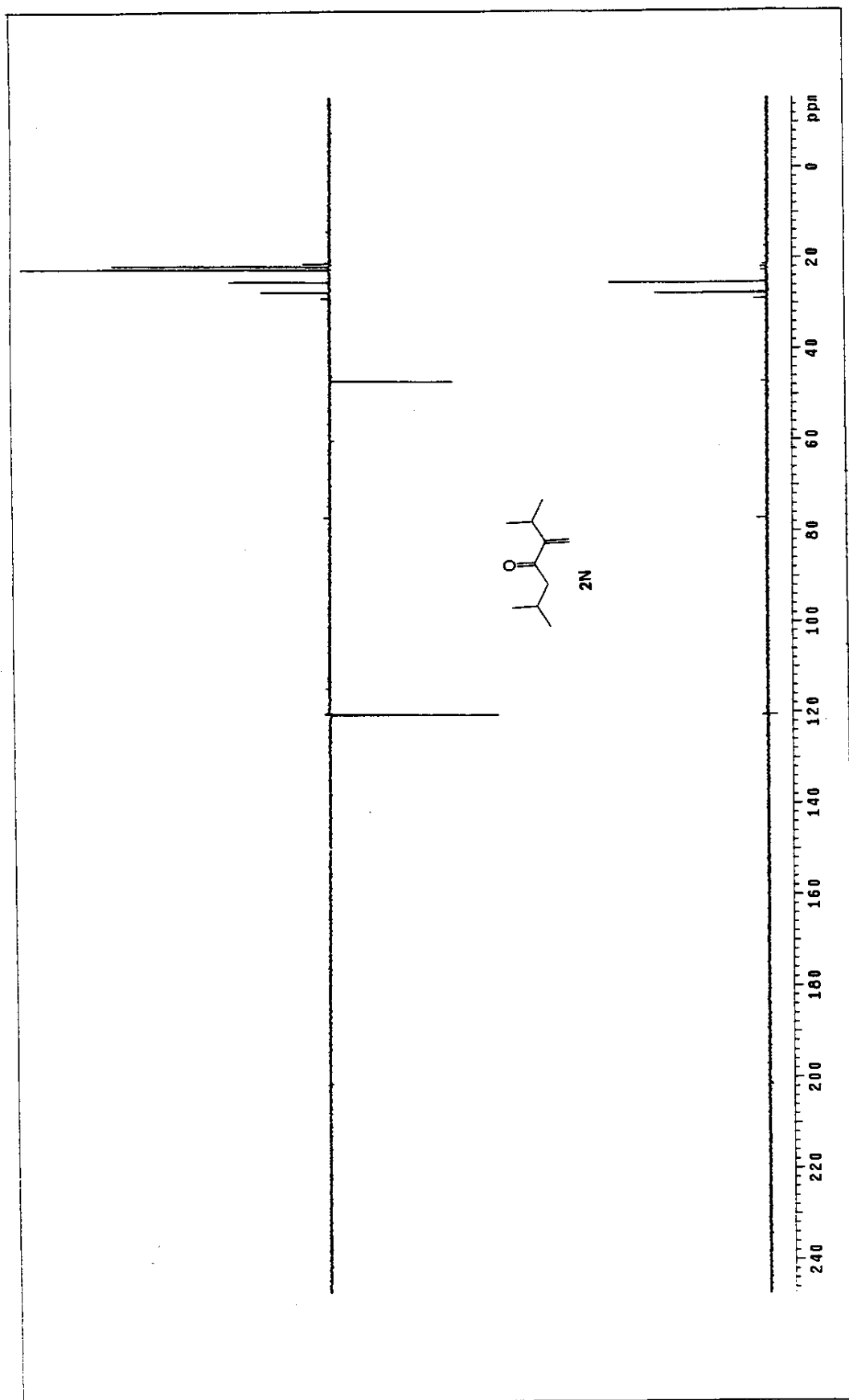
Espectro 54: EM (IE) do composto 2N



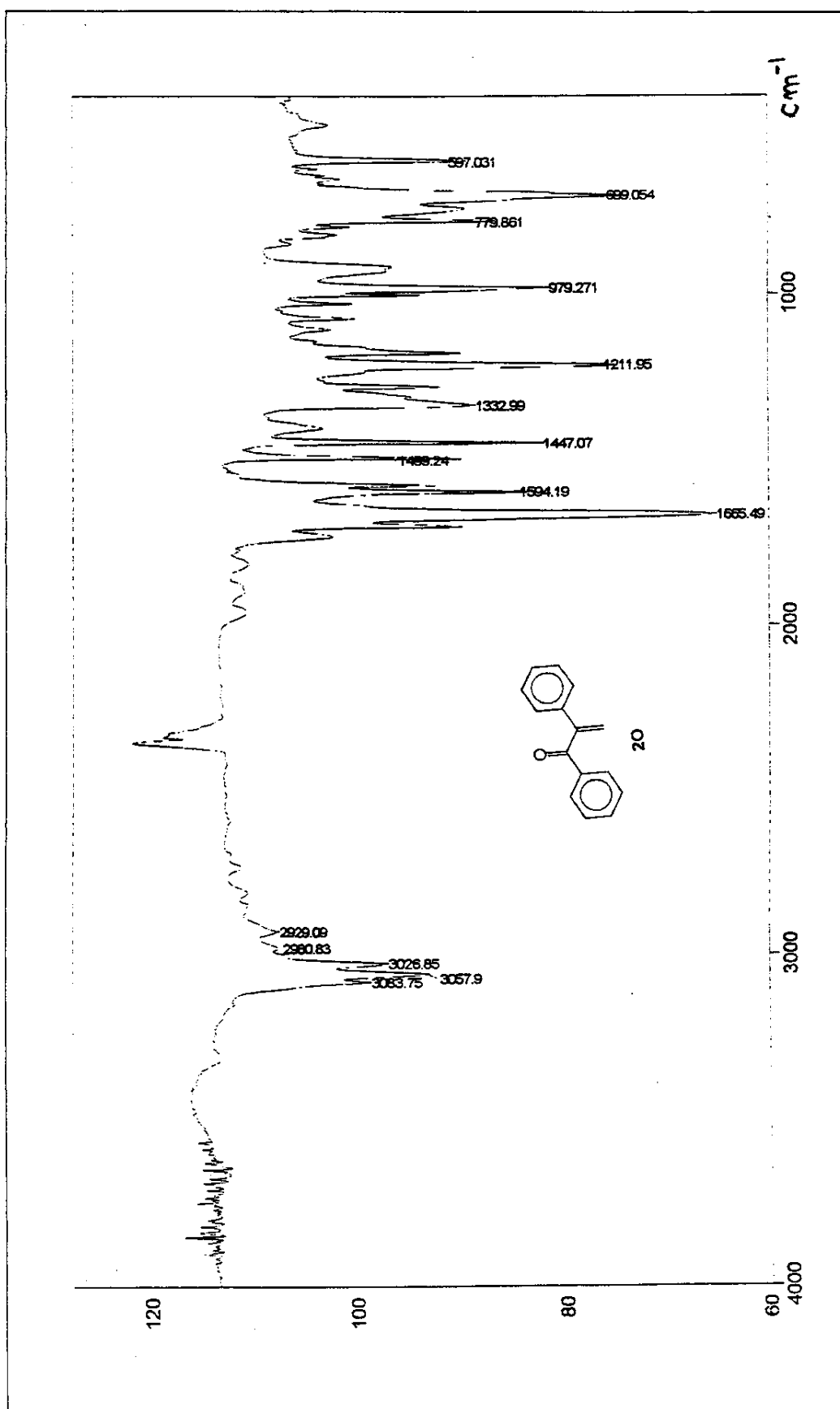
Espectro 55: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 2N



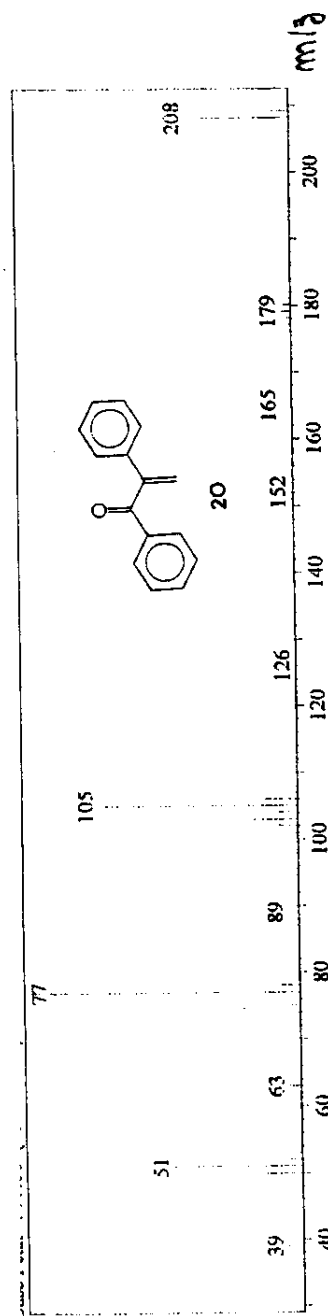
Espectro 56: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2N



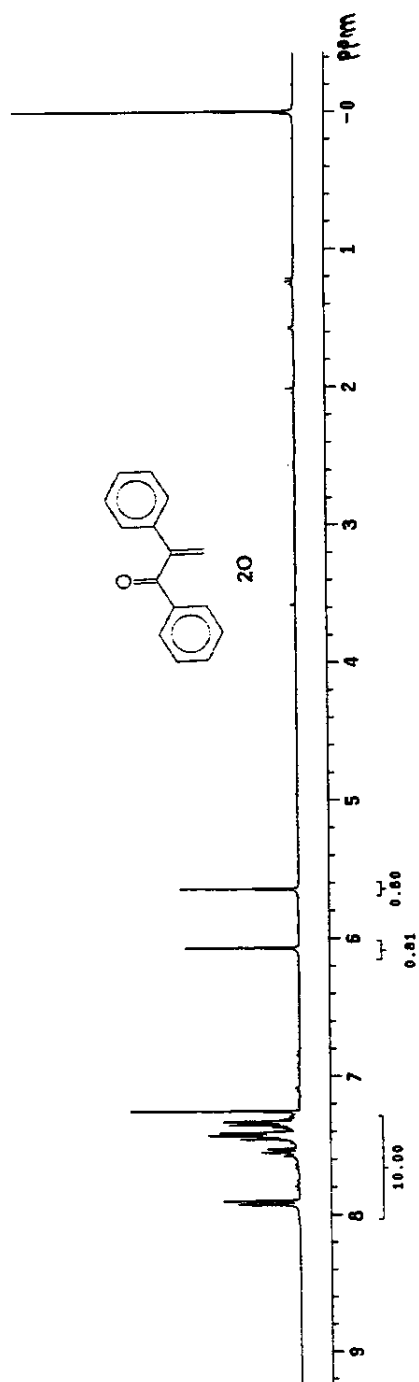
Espectro 56a: Dept 135, 90 do composto 2N



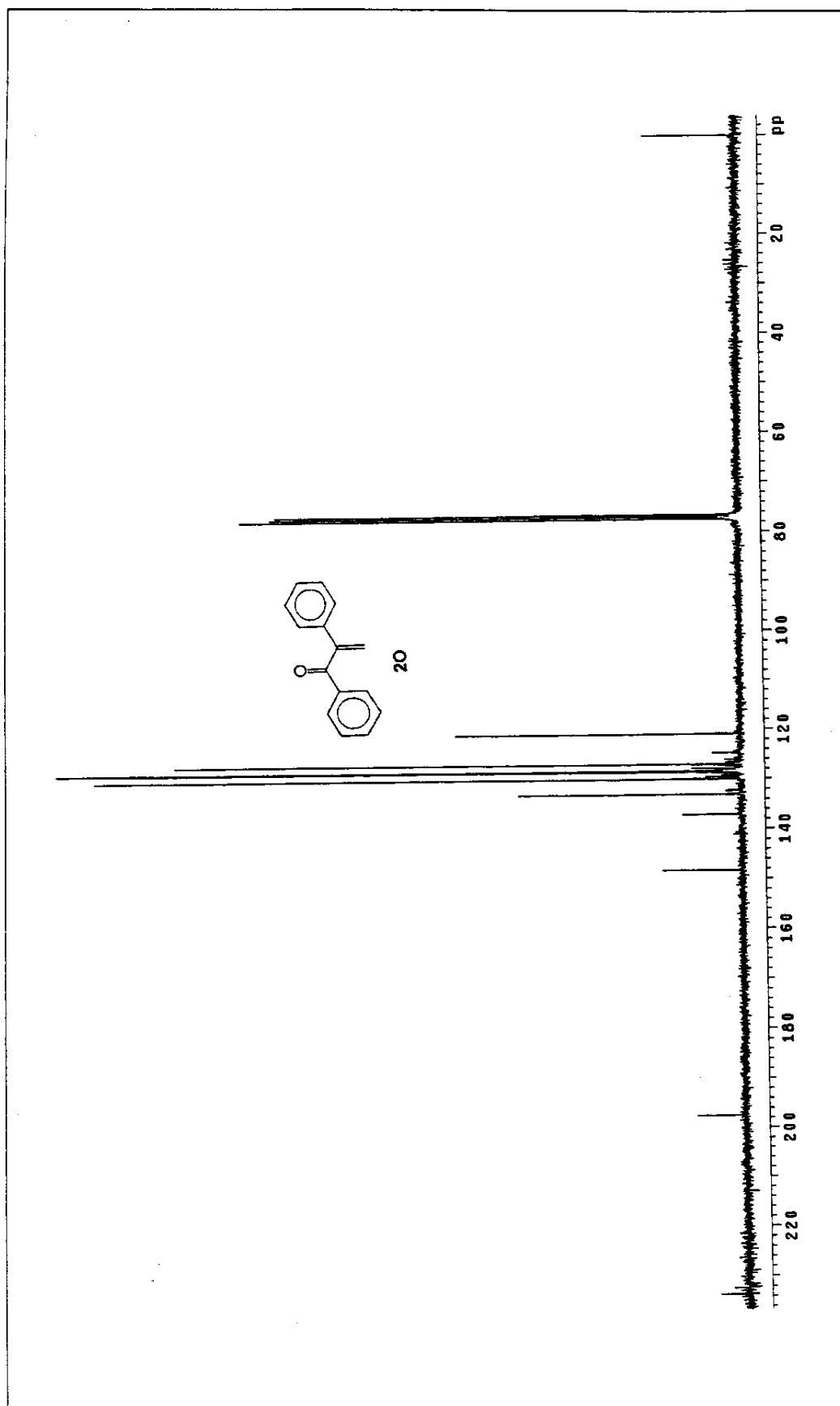
Espectro 57: IV (KBr) do composto 20



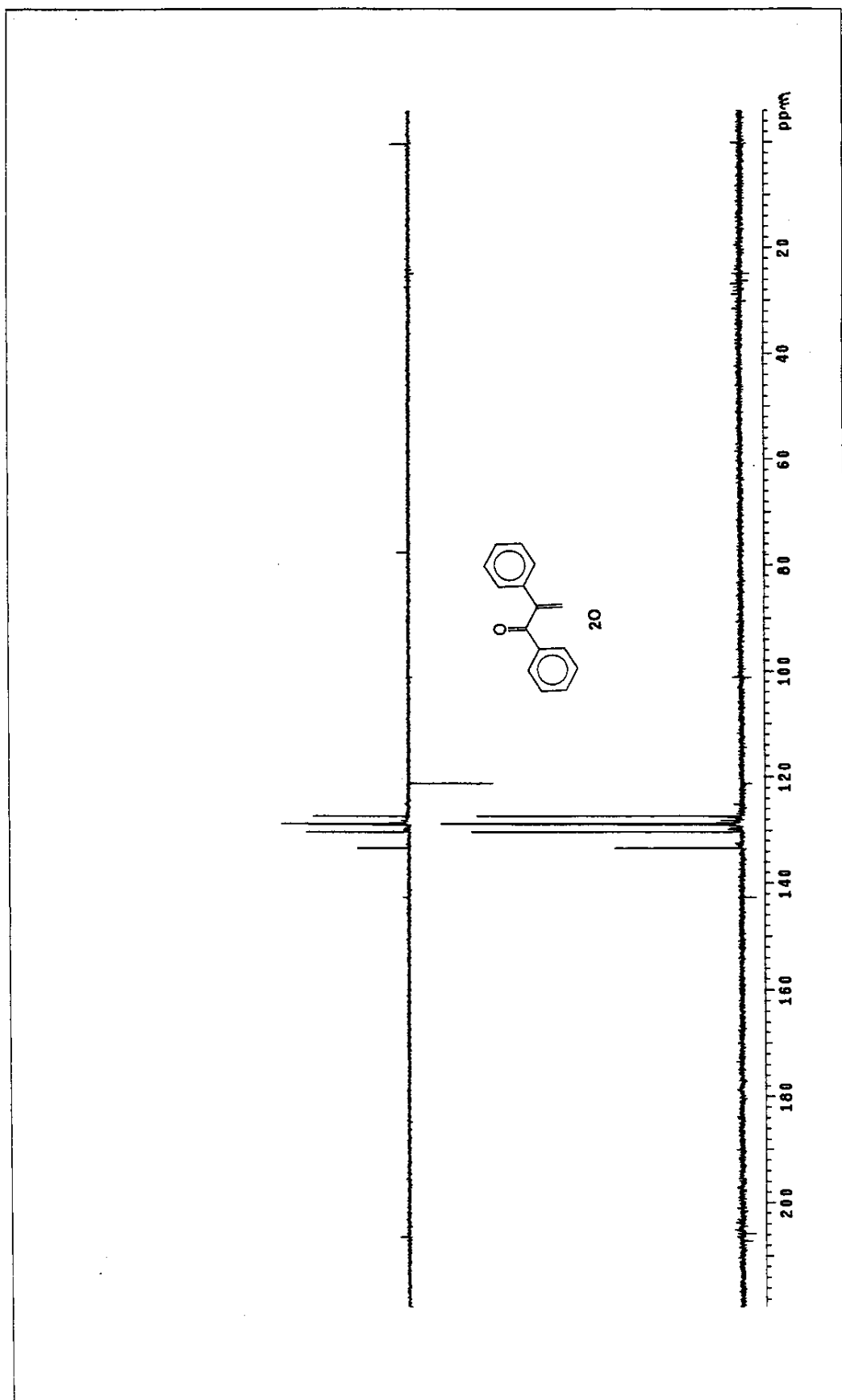
Espectro 58: EM (IE) do composto 20



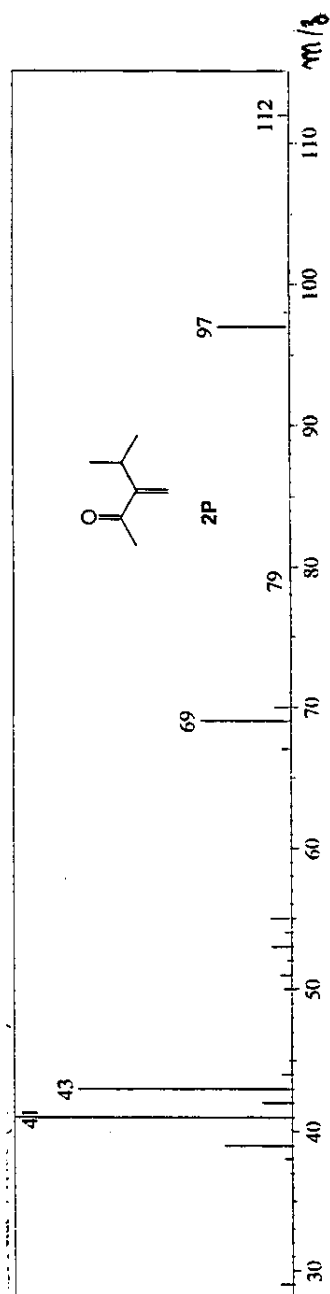
Espectro 59: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 20



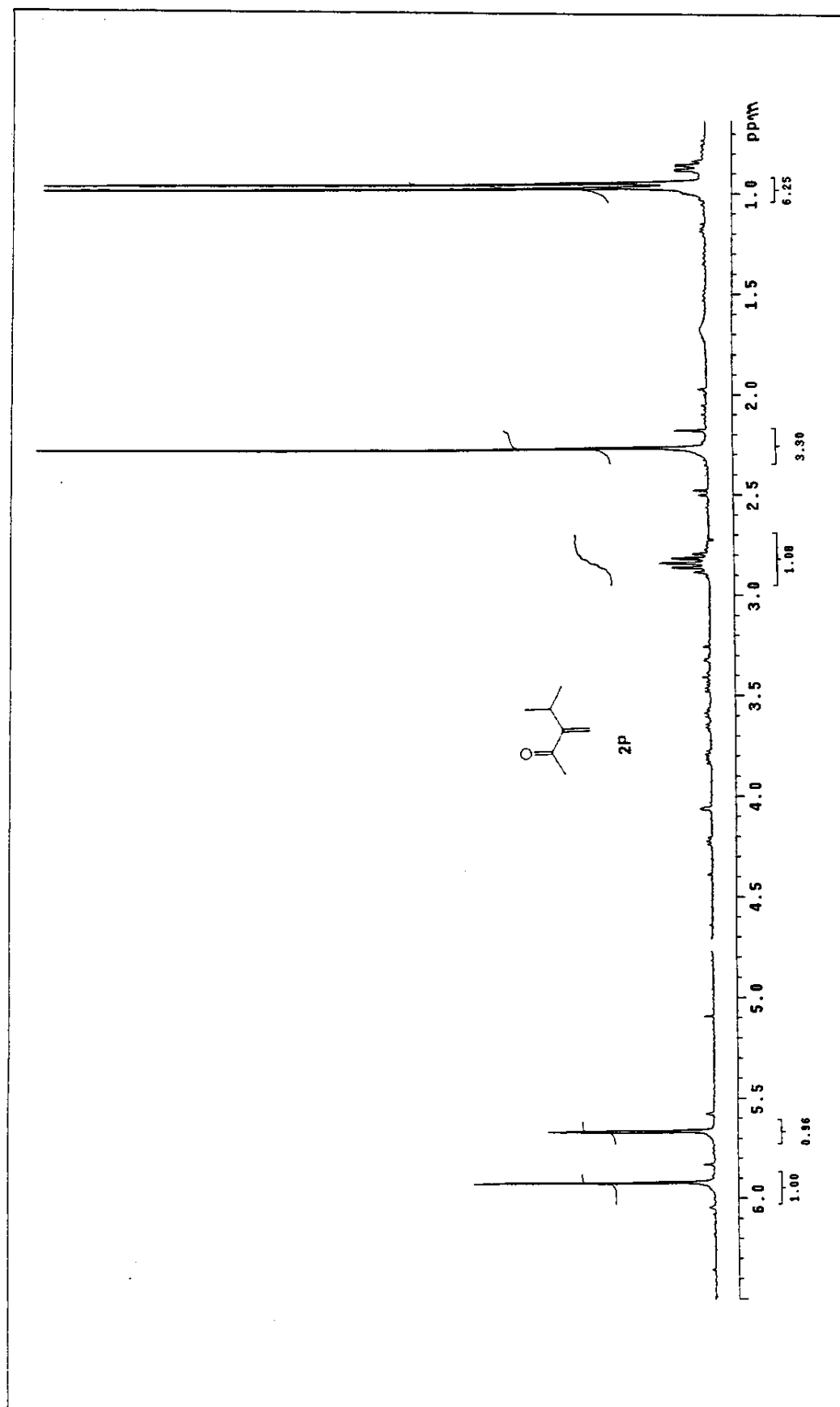
Espectro 60: RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 20



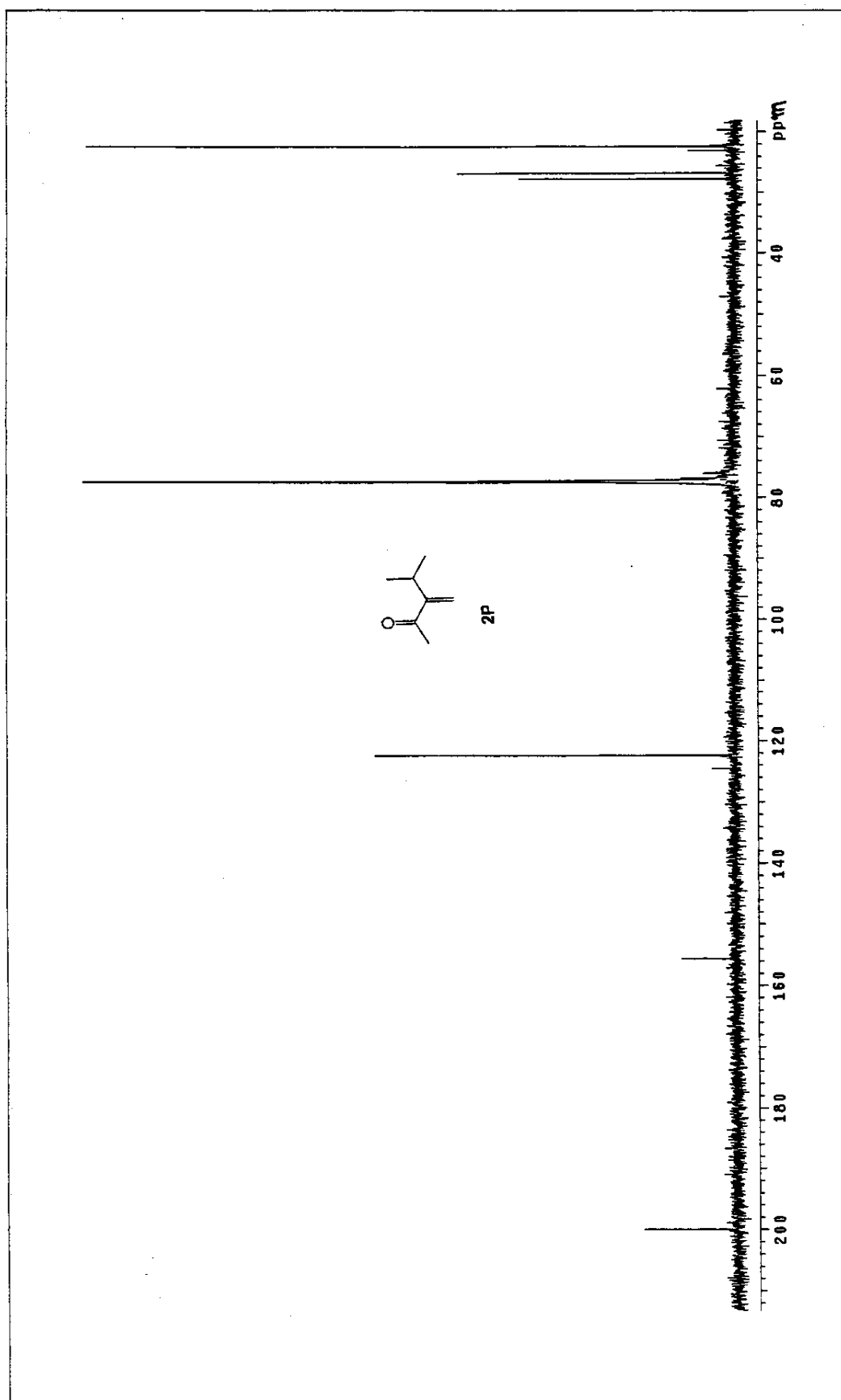
Espectro 60a: Dept 135, 90 do composto 20



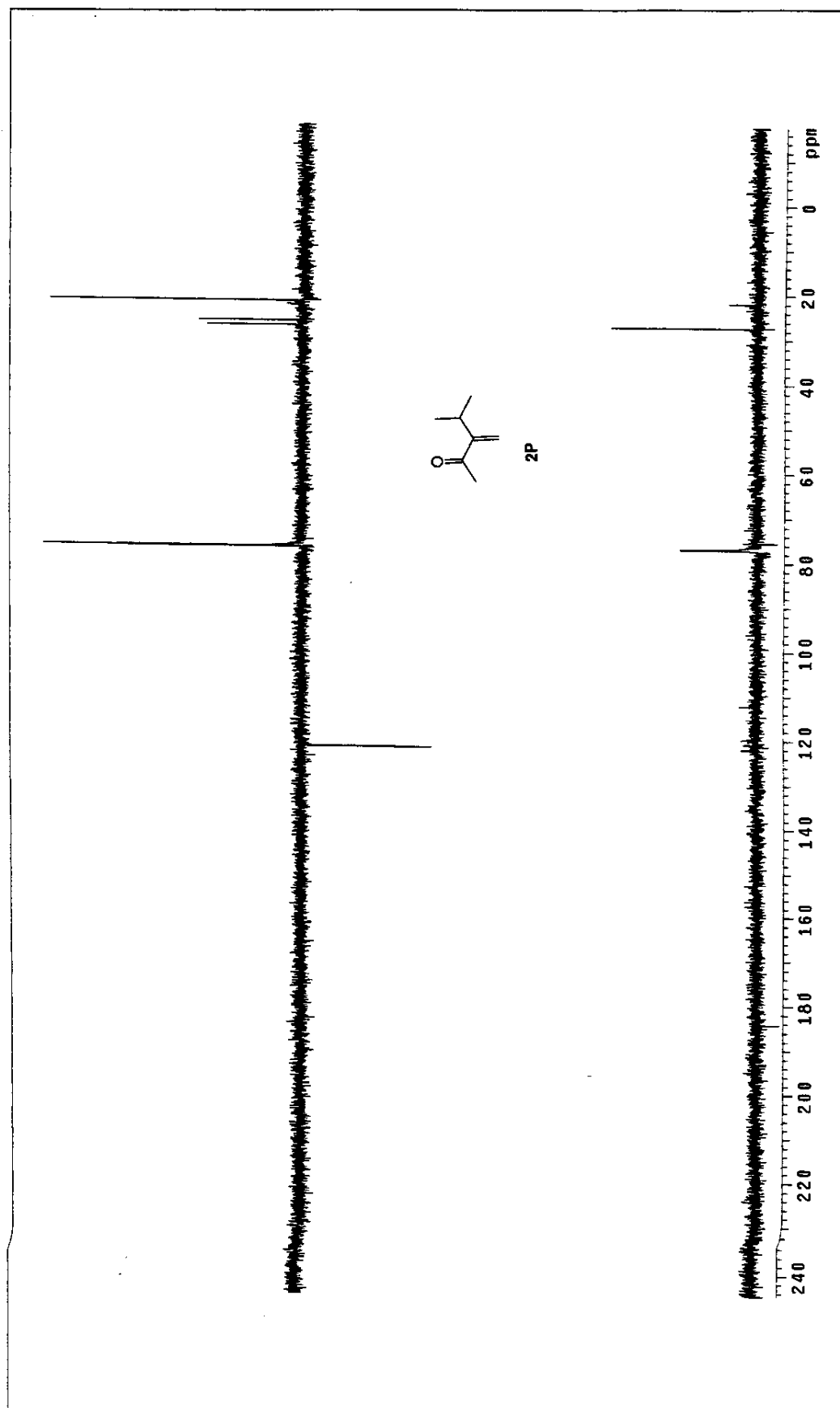
Espectro 61: EM (IE) do composto 2P



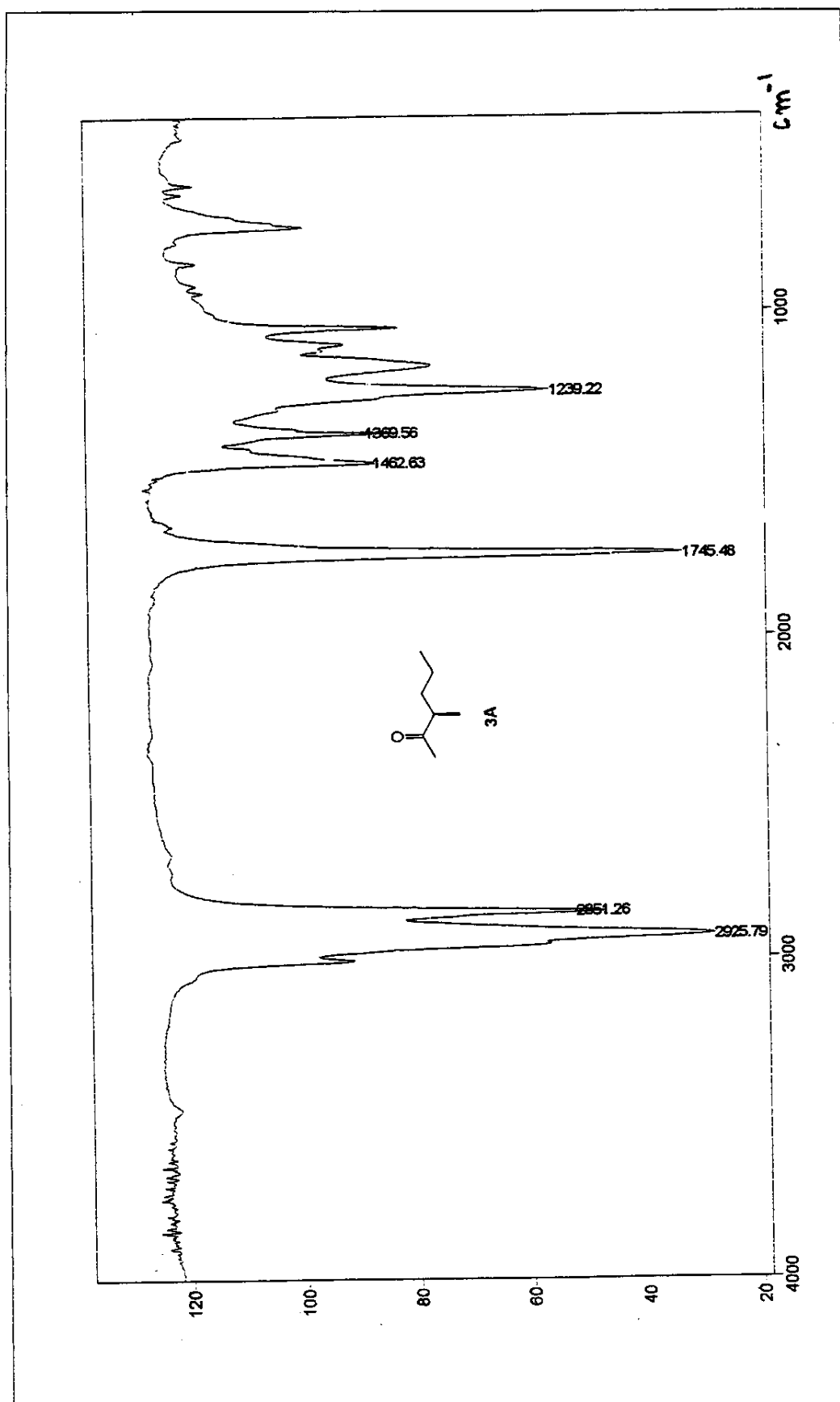
Espectro 62: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2P



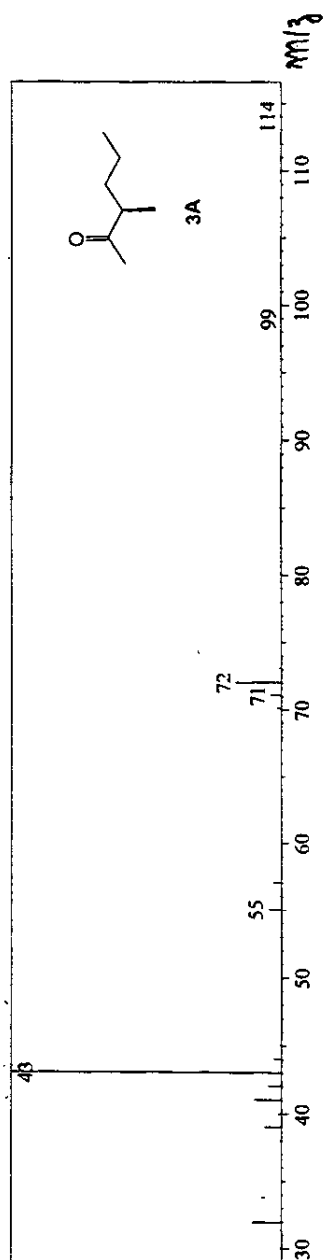
Espectro 63: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 2P



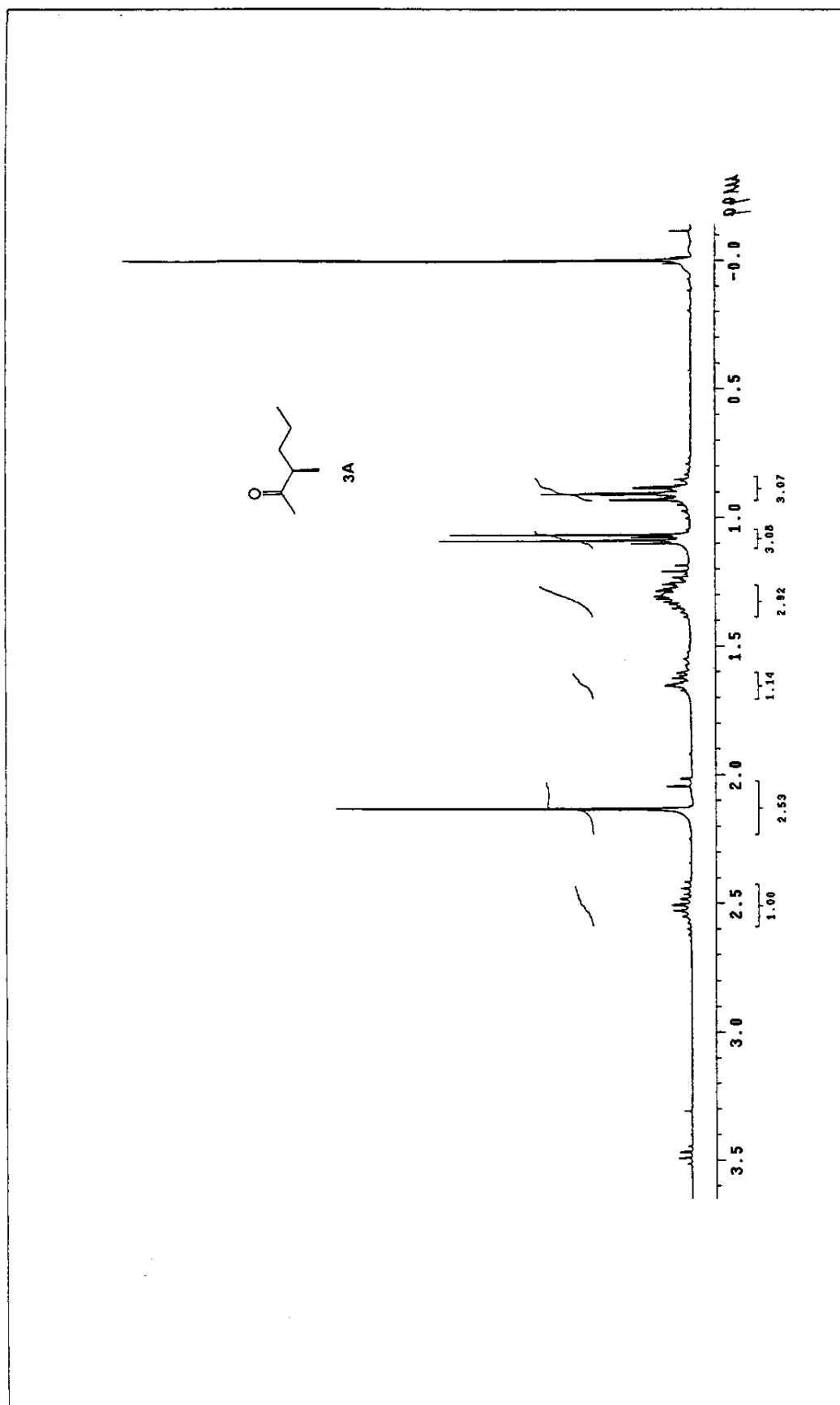
Espectro 63a: Dept 135, 90 do composto 2P



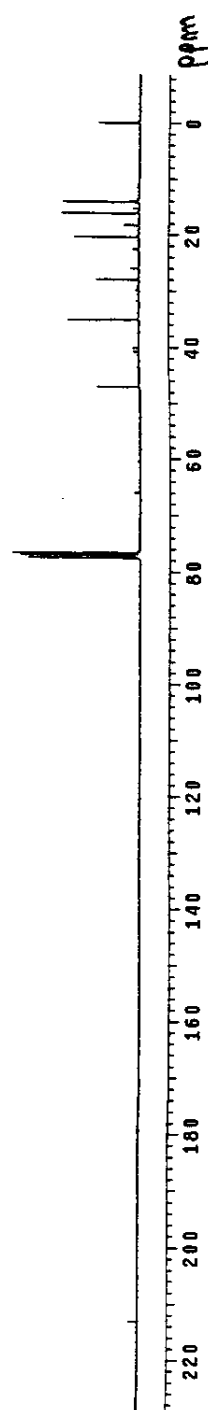
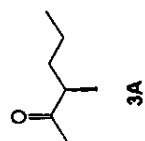
Espectro 64: IV (KBr) do composto 3A



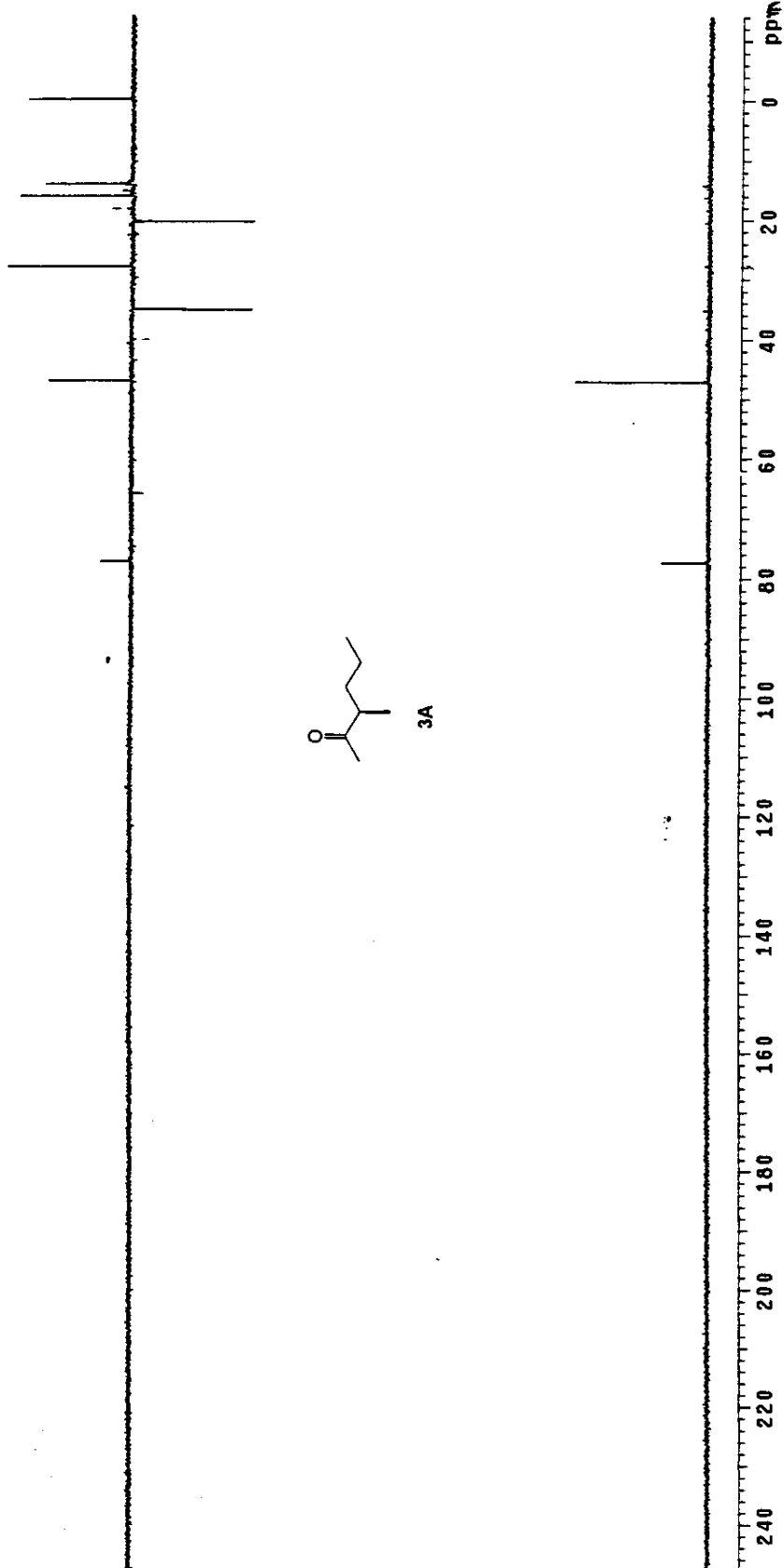
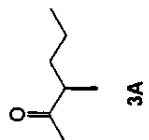
Espectro 65: EM (IE) do composto 3A



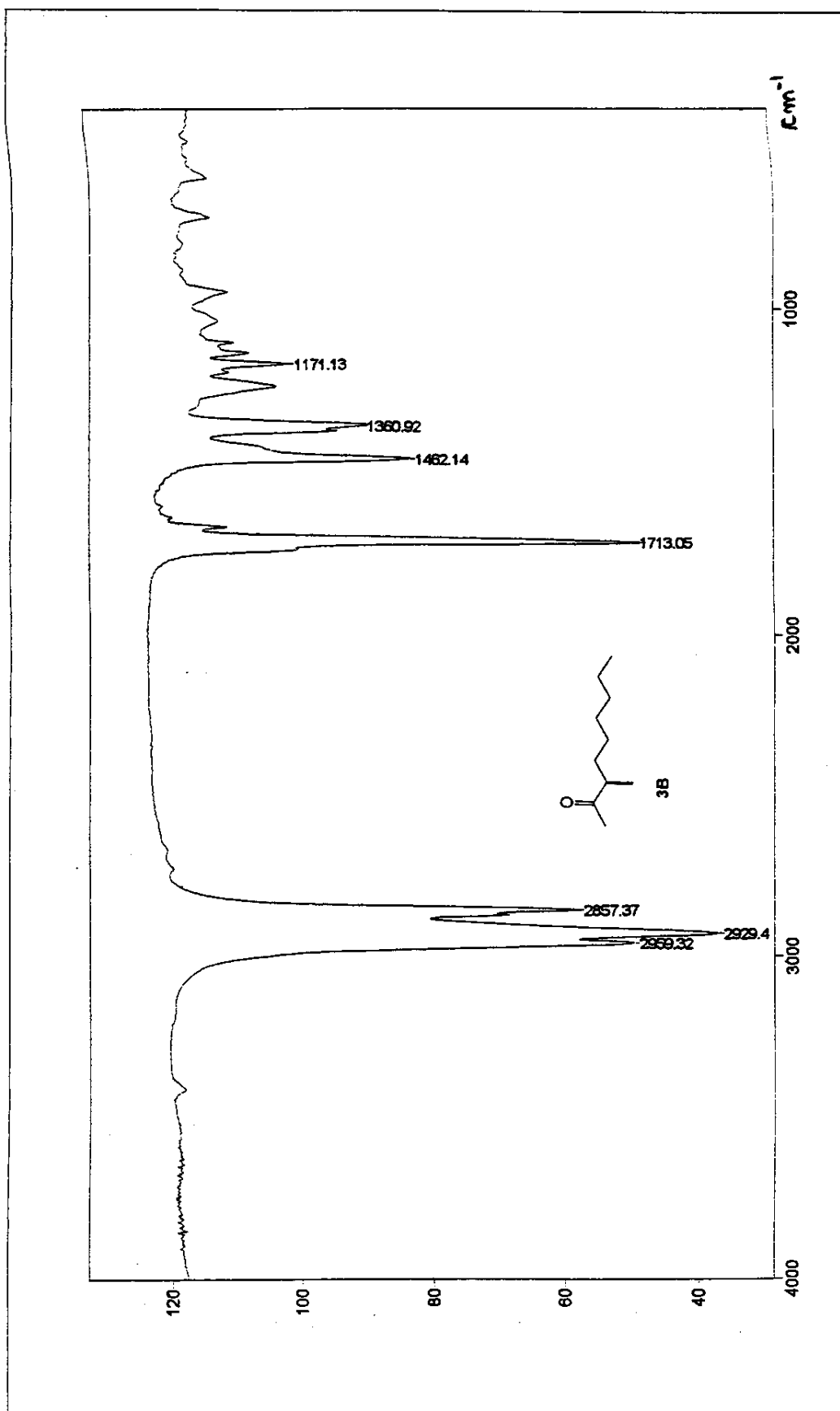
Espectro 66: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3A



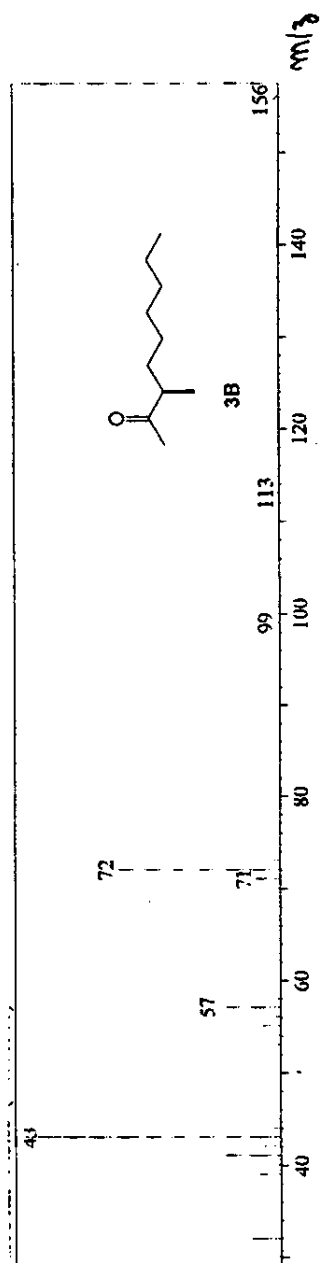
Espectro 67: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3A



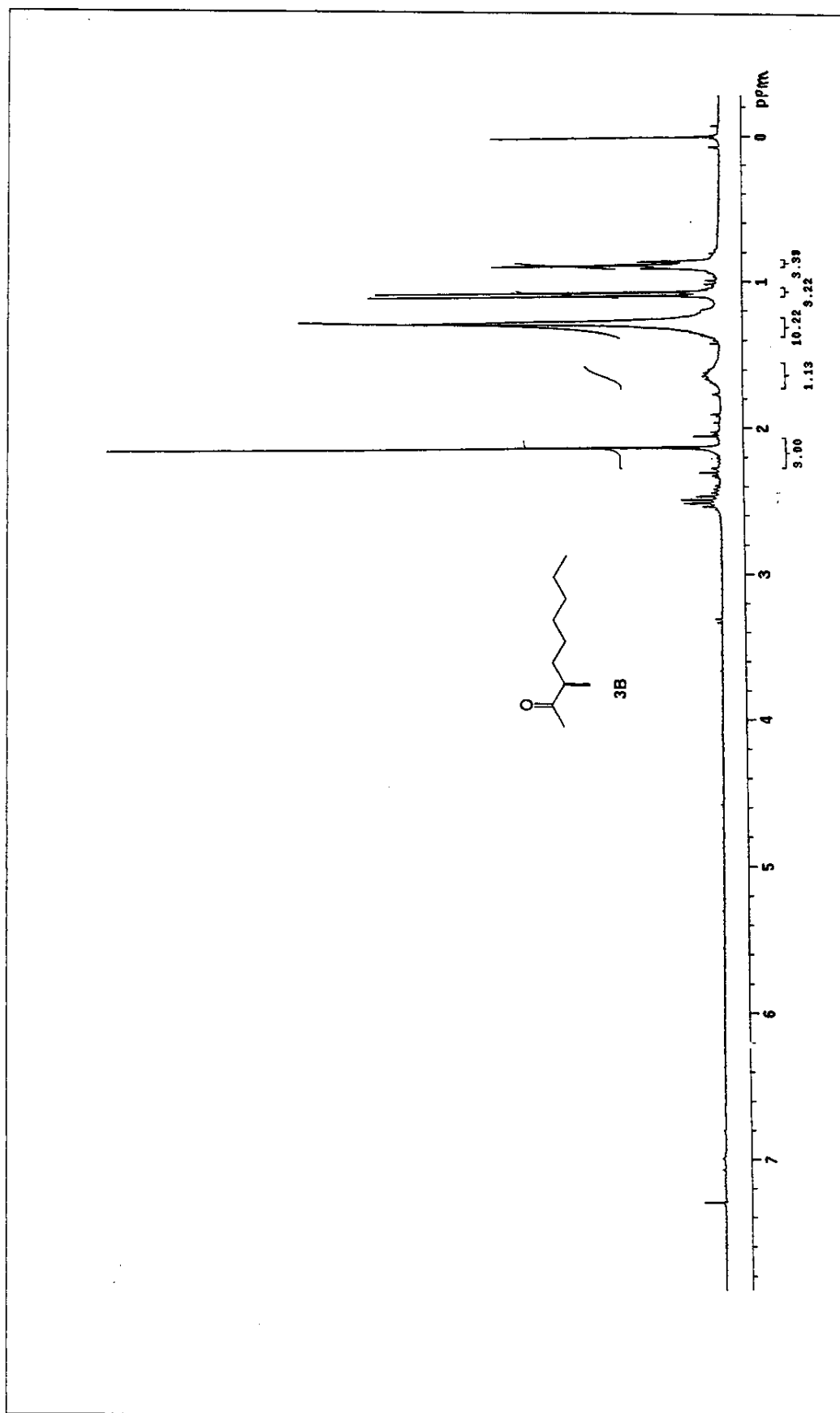
Espectro 67a: Dept 135, 90 do composto 3A



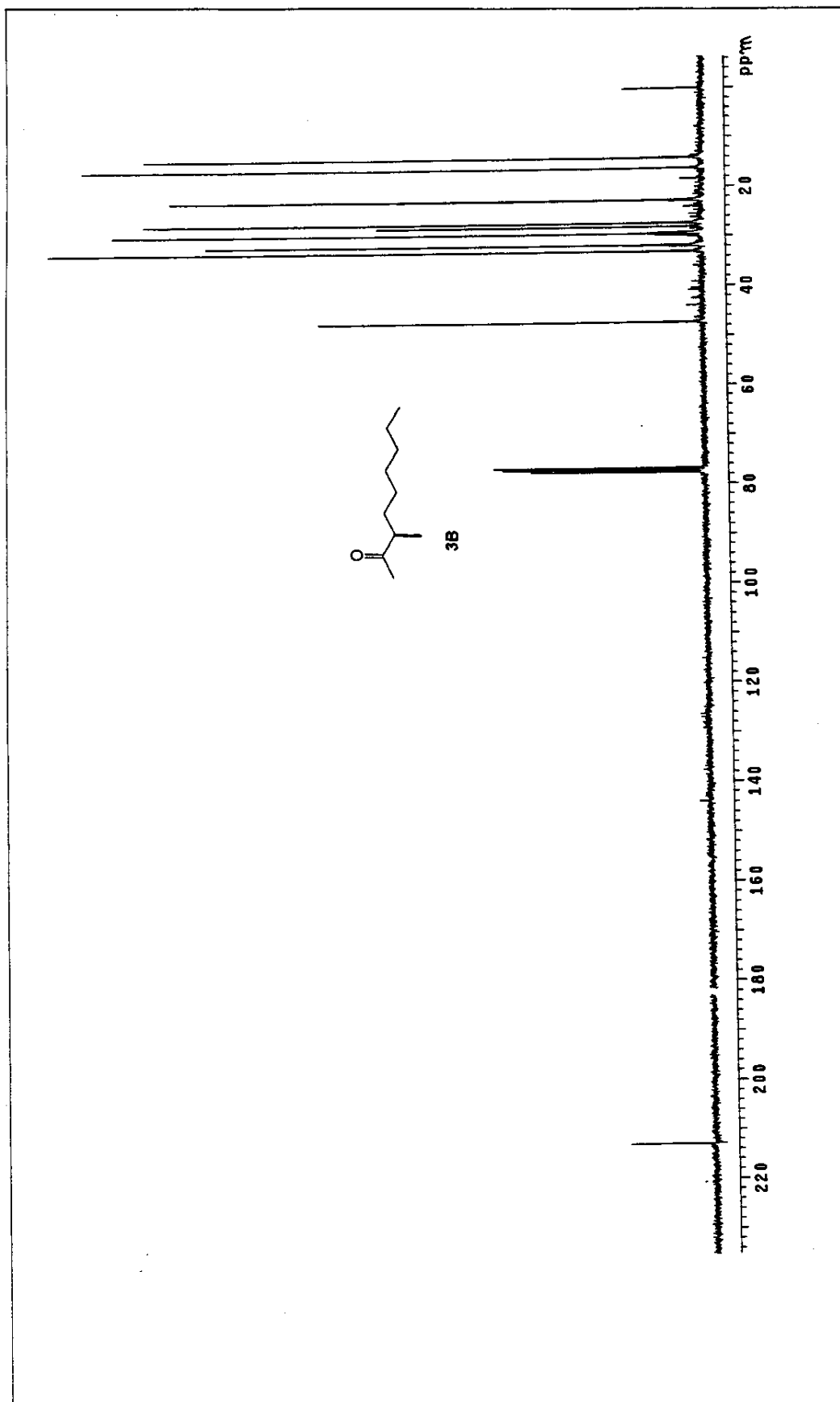
Espectro 68: IV (KBr) do composto 3B



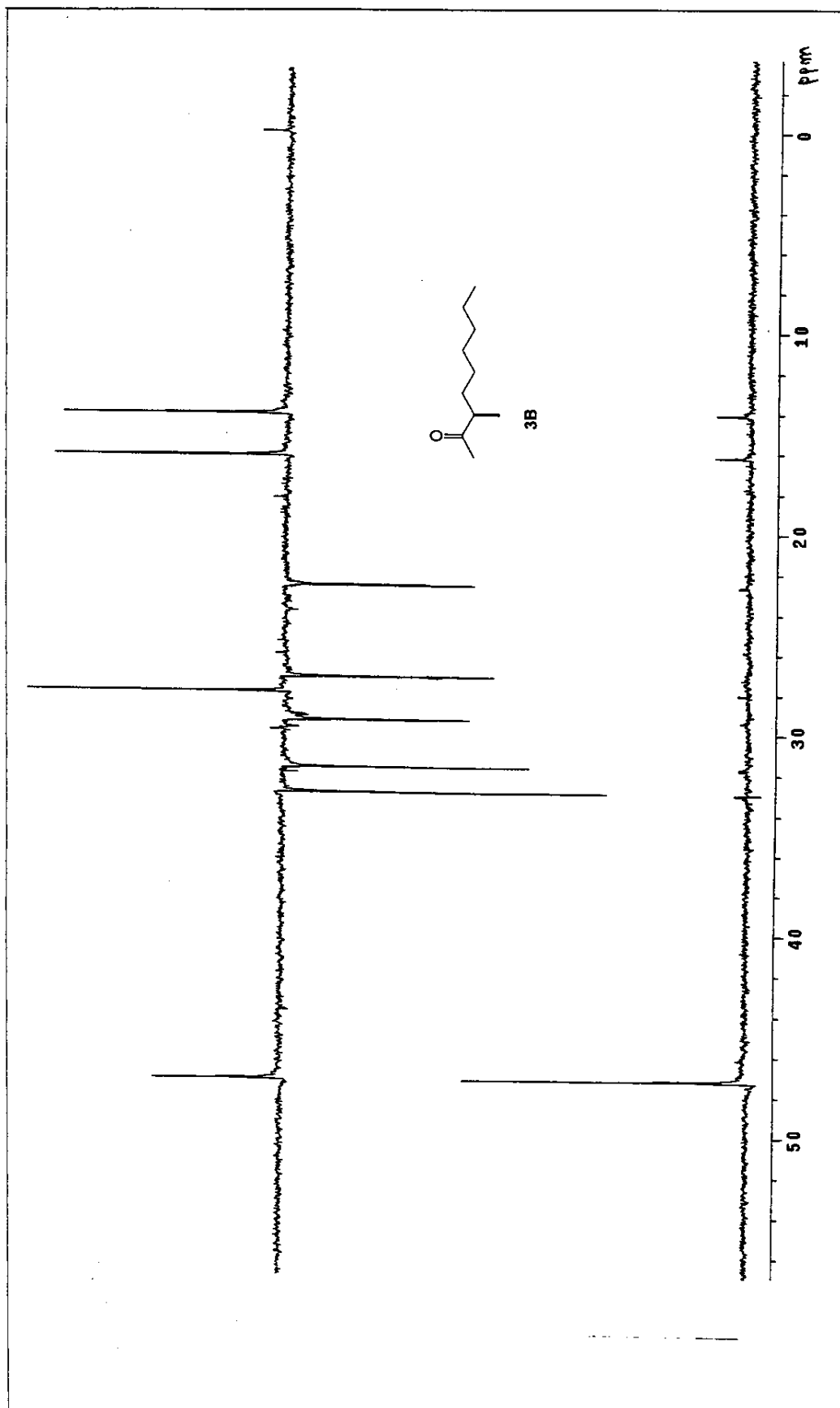
Espectro 69: EM (IE) do composto 3B



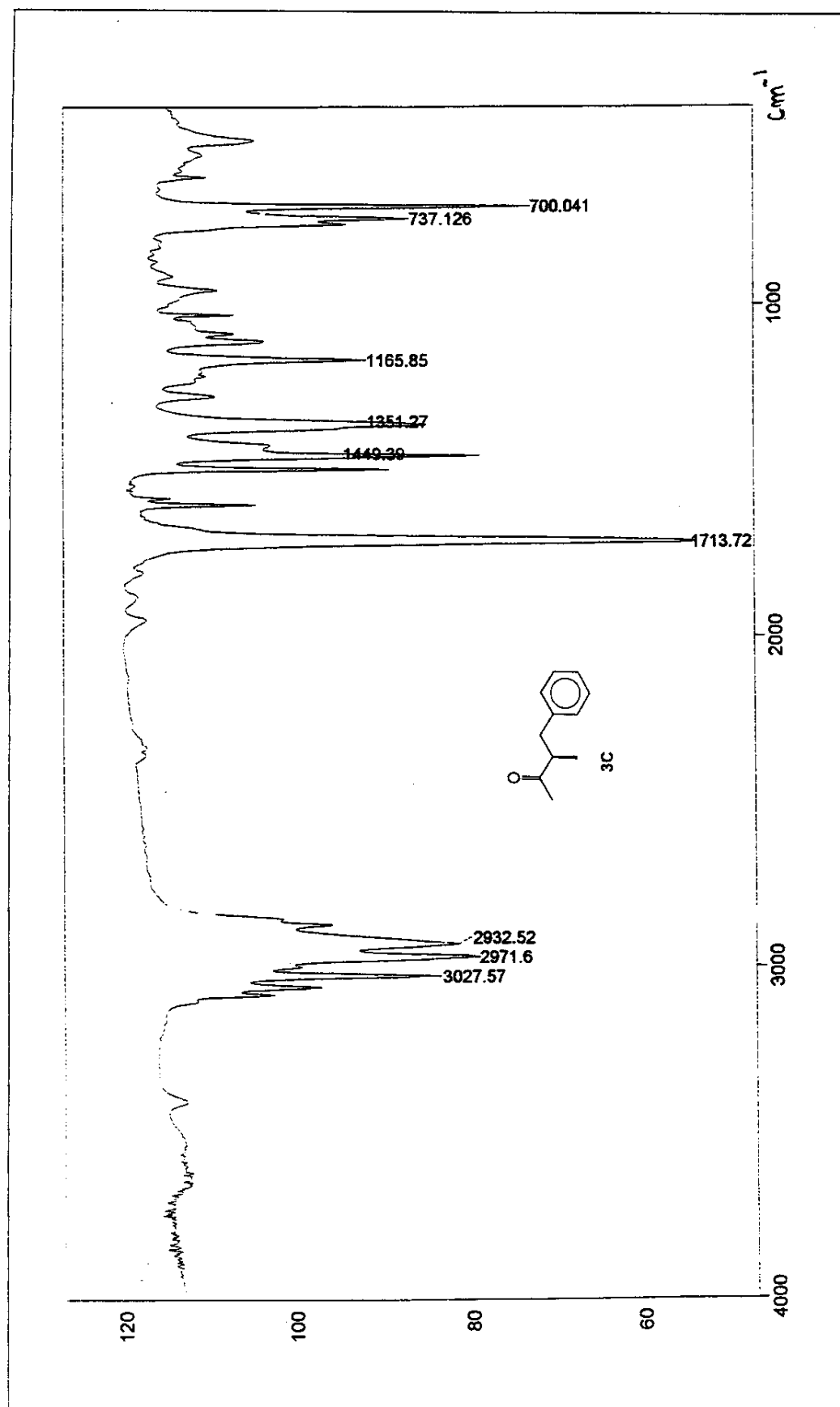
Espectro 70: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 3B



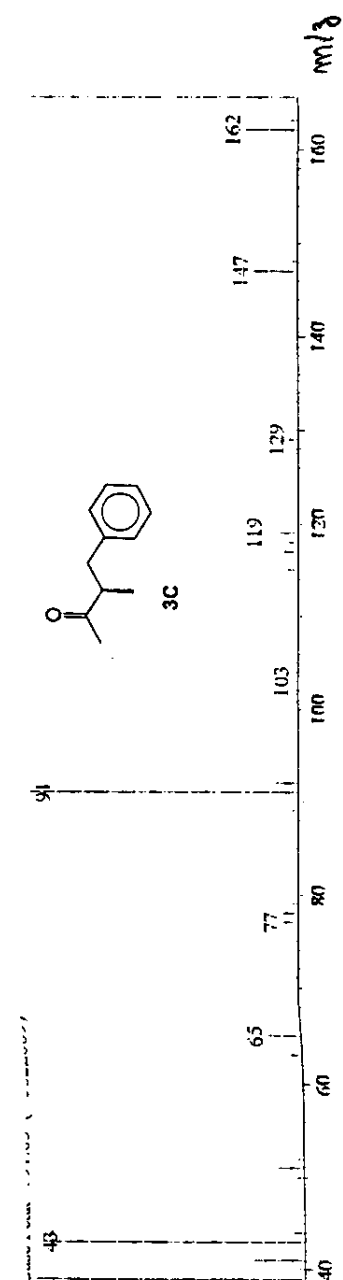
Espectro 71: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3B



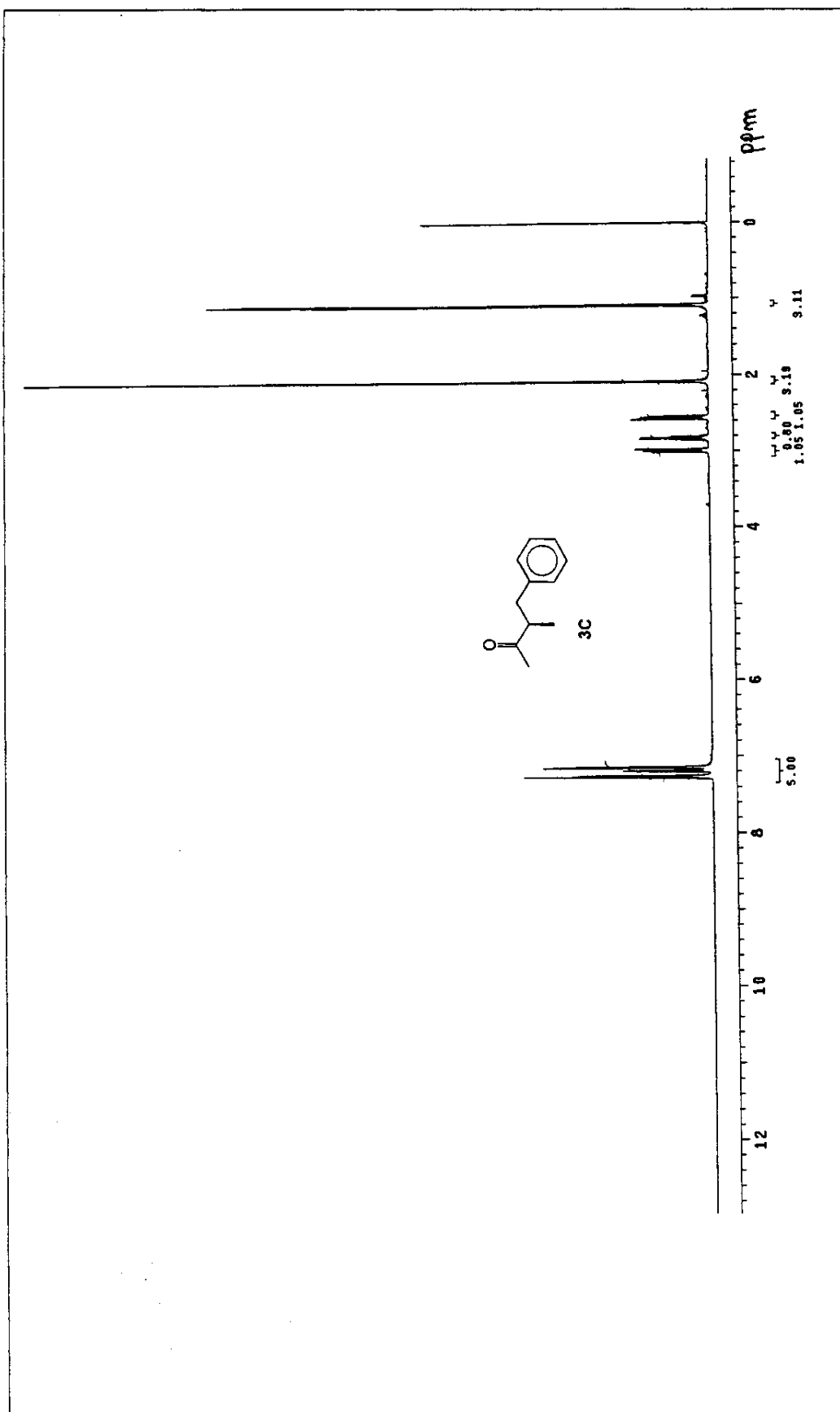
Espectro 71a: Dept 135, 90 do composto 3B



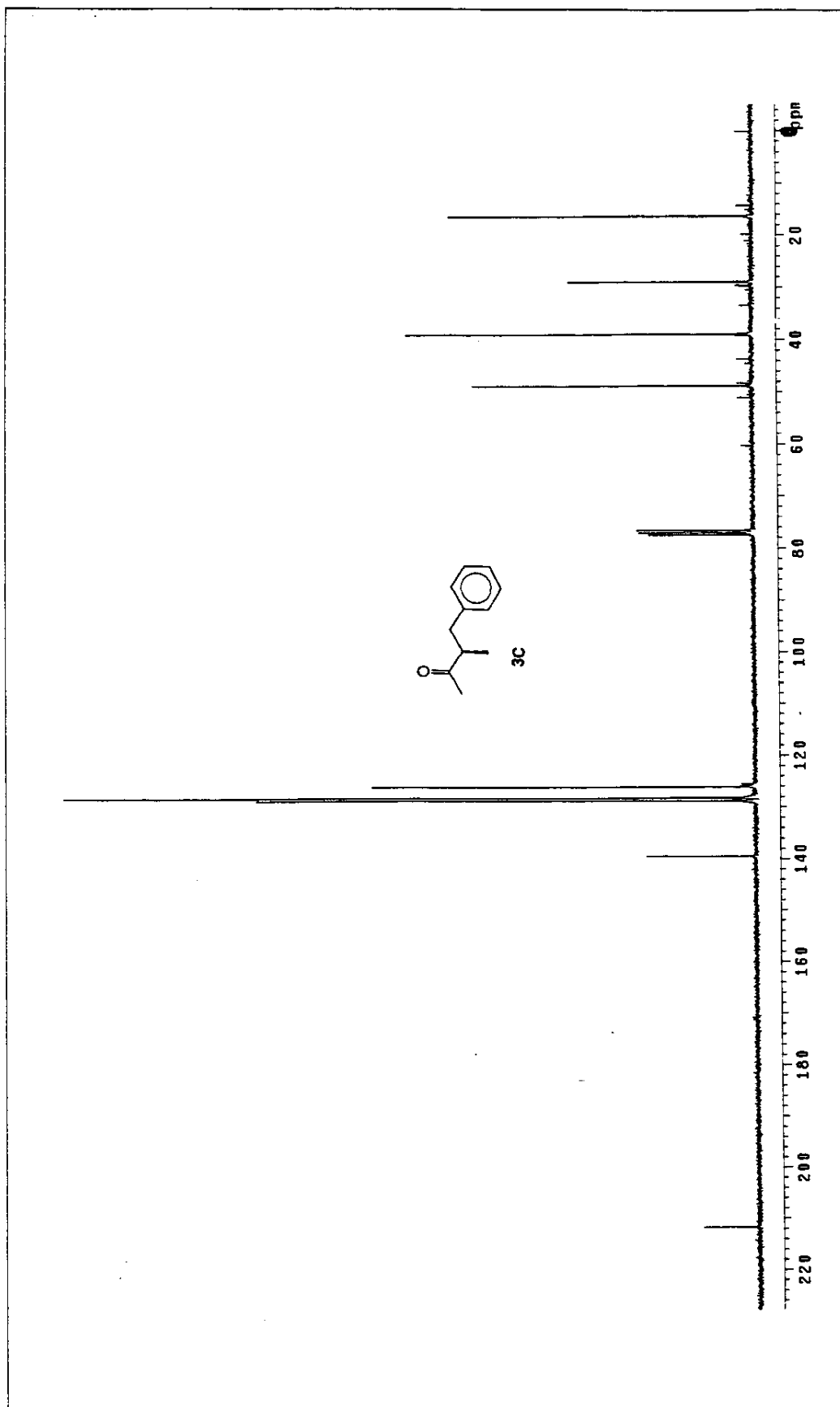
Espectro 72: IV (KBr) do composto 3C

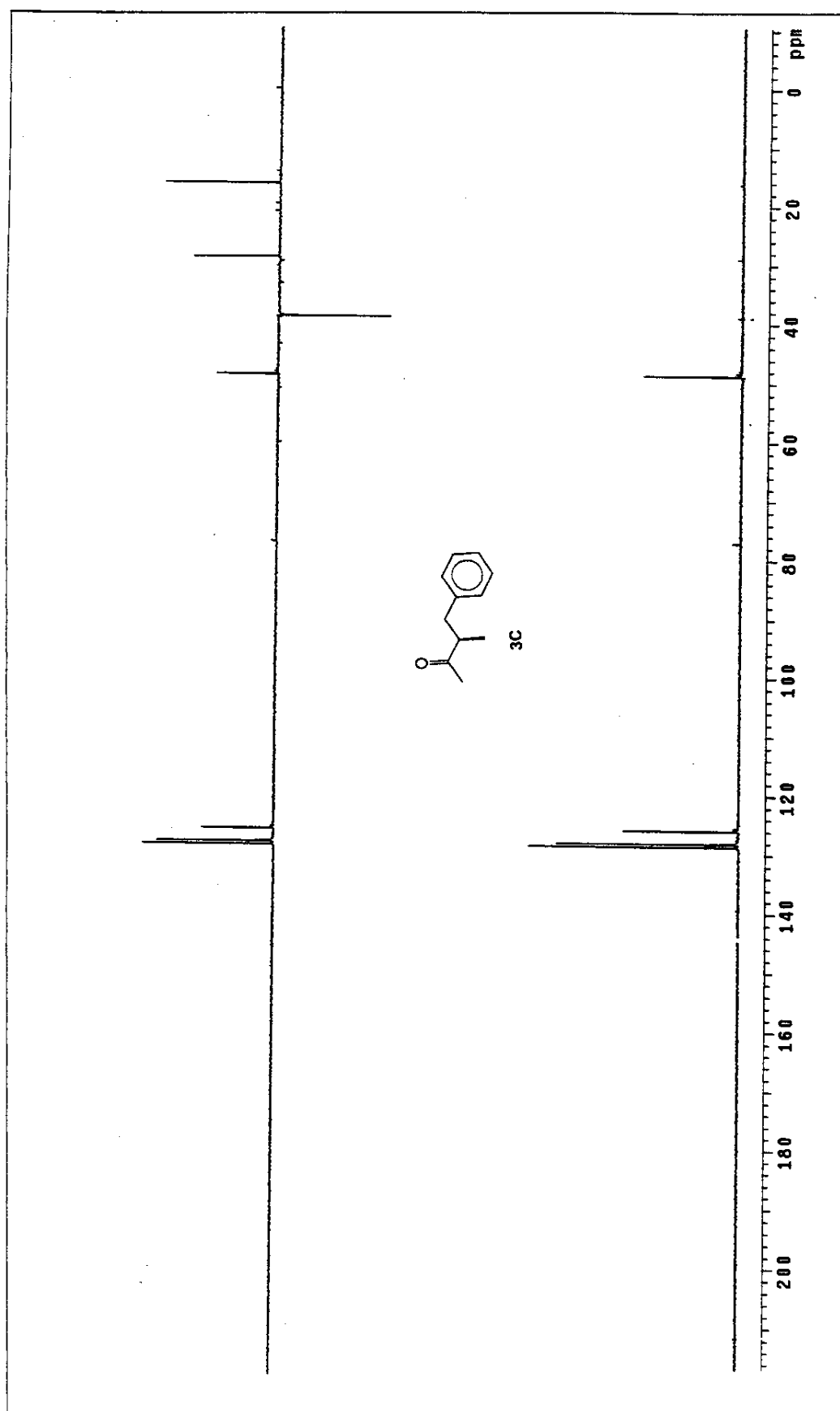


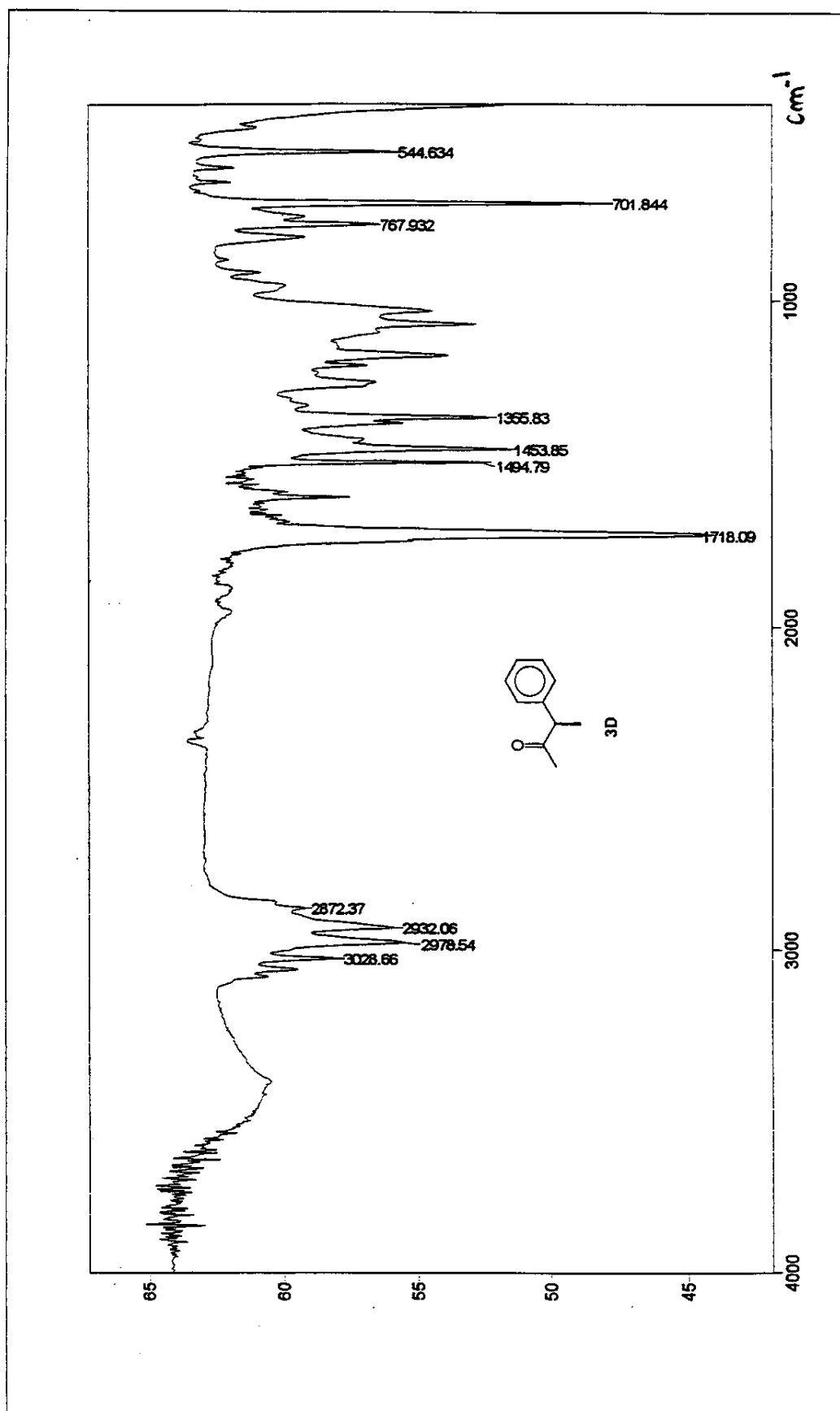
Espectro 73: EM (IE) do composto 3C



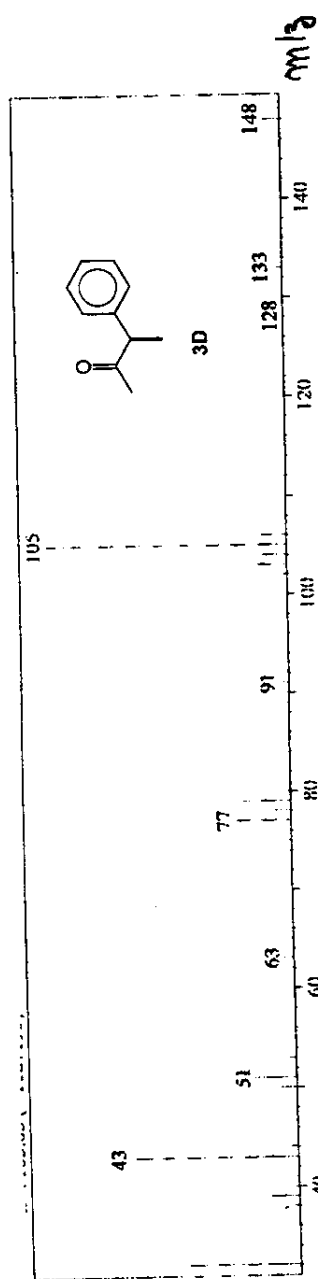
Espectro 74: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 3C



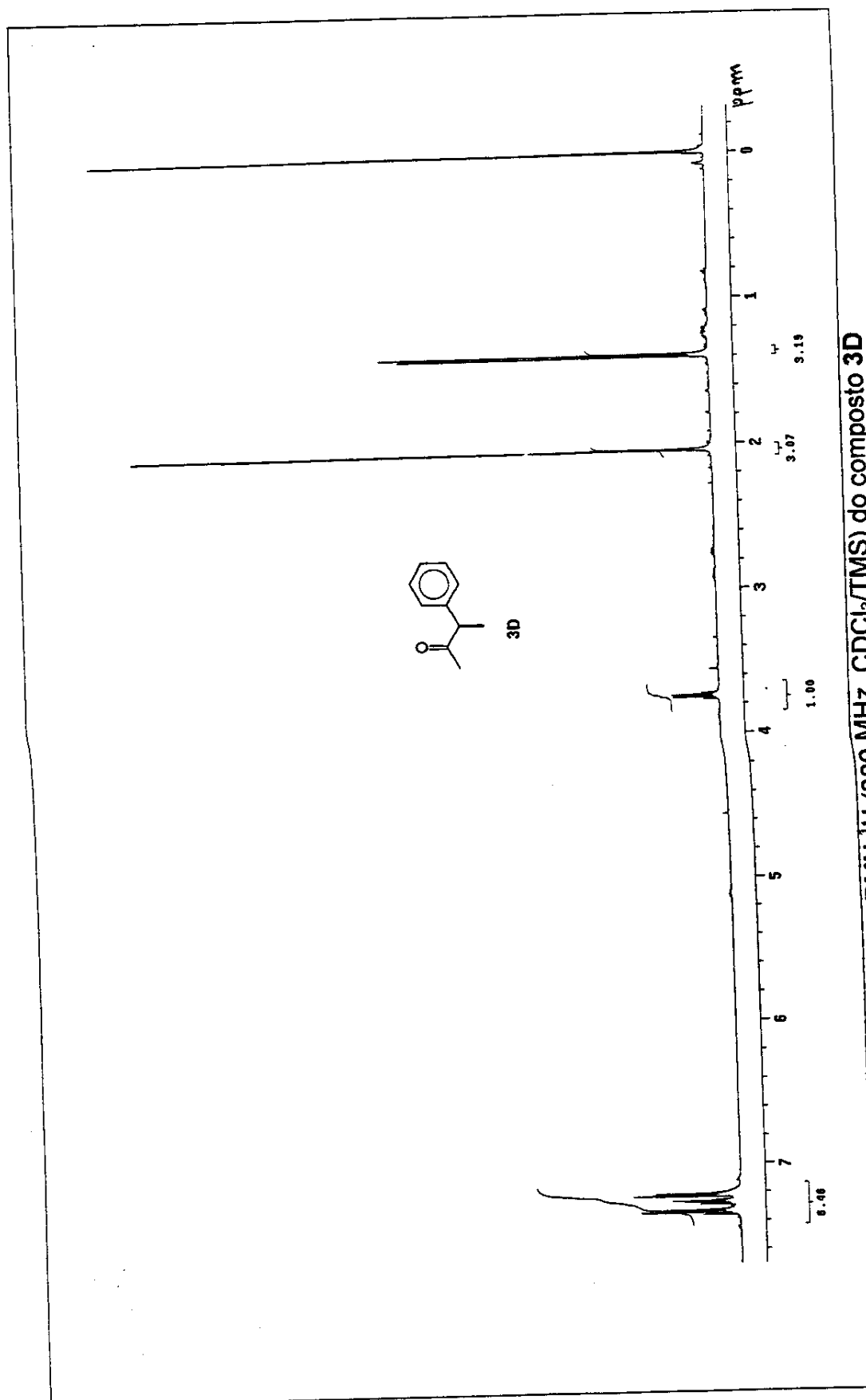




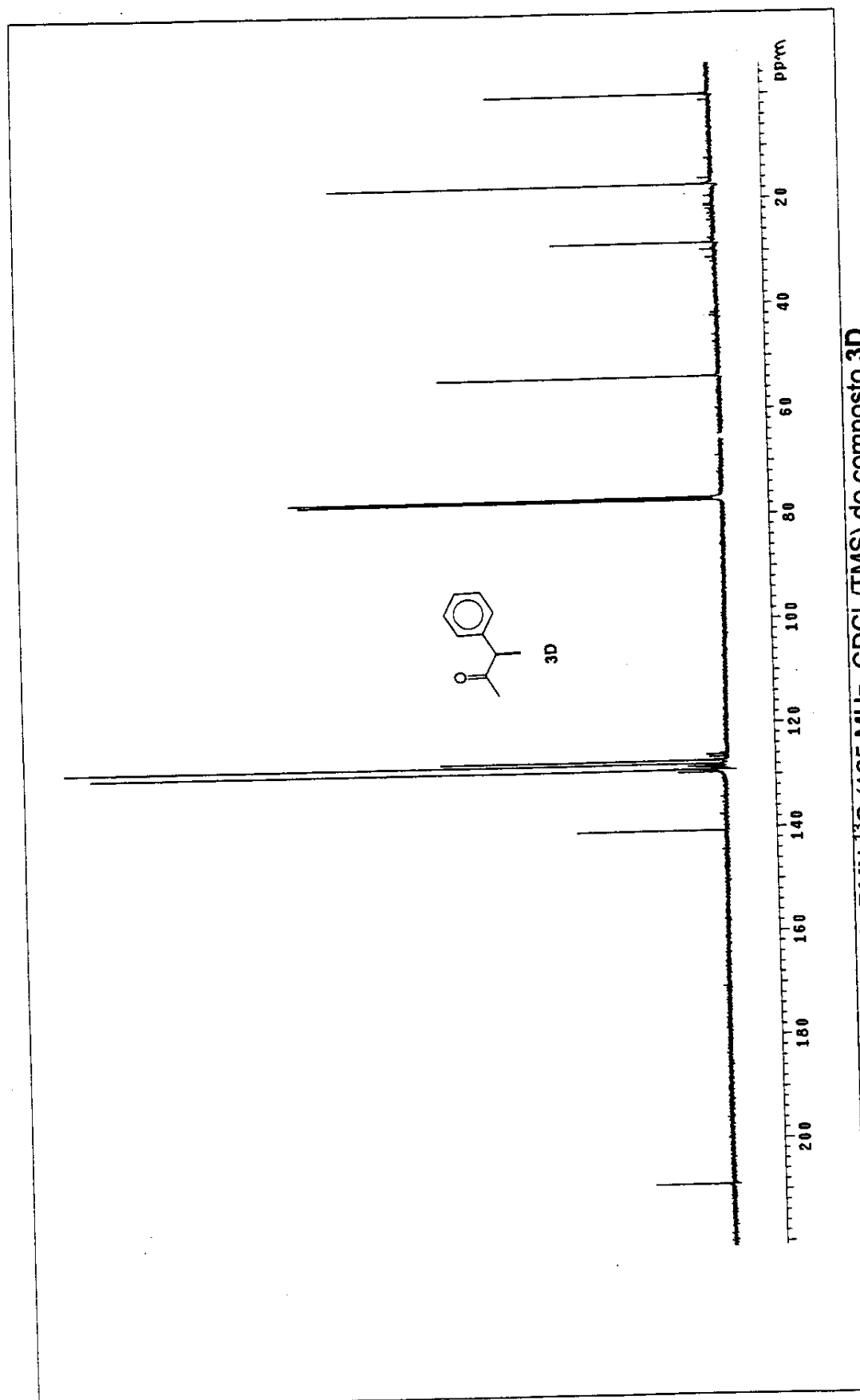
Espectro 76: IV (KBr) do composto 3D



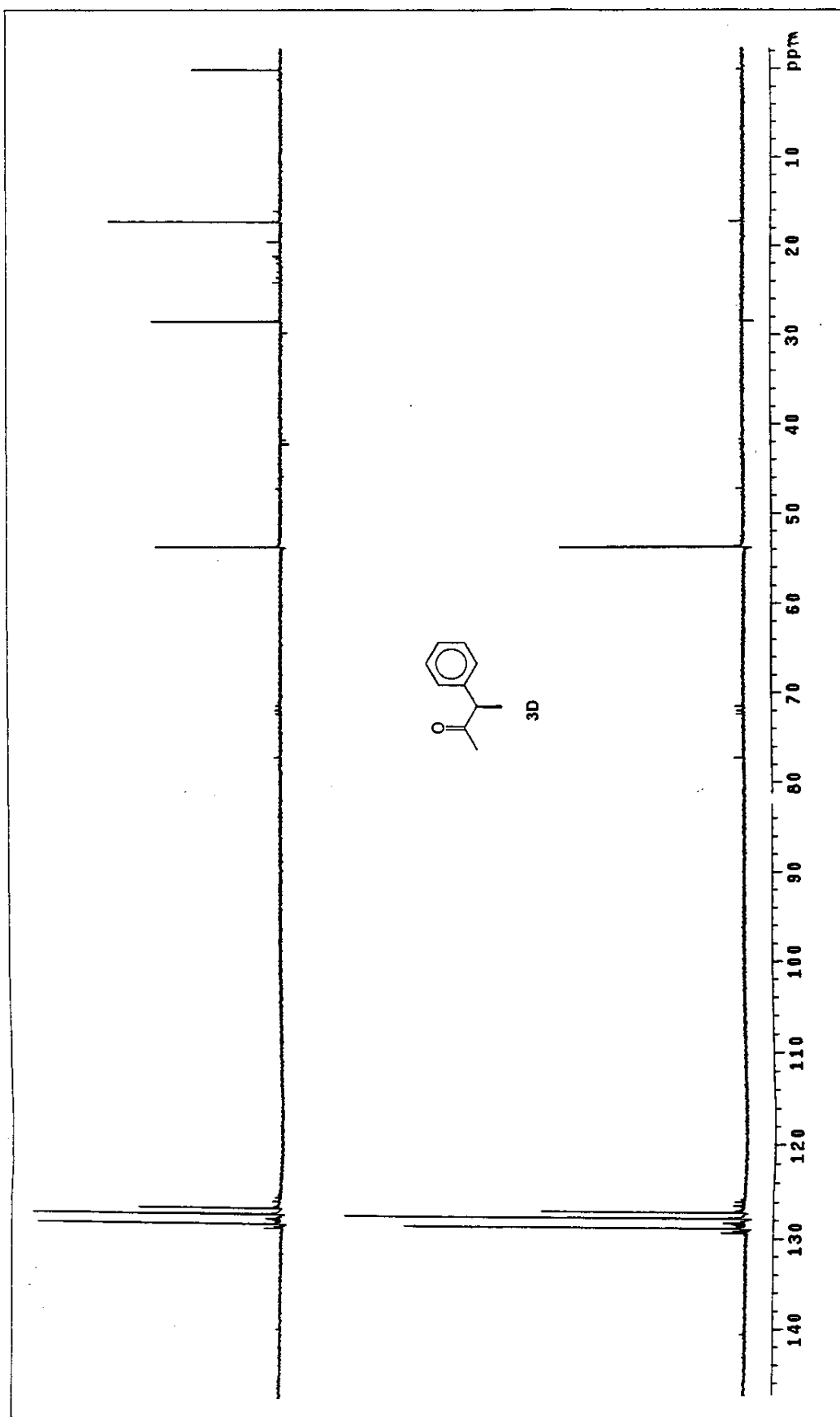
Espectro 77: EM (IE) do composto 3D



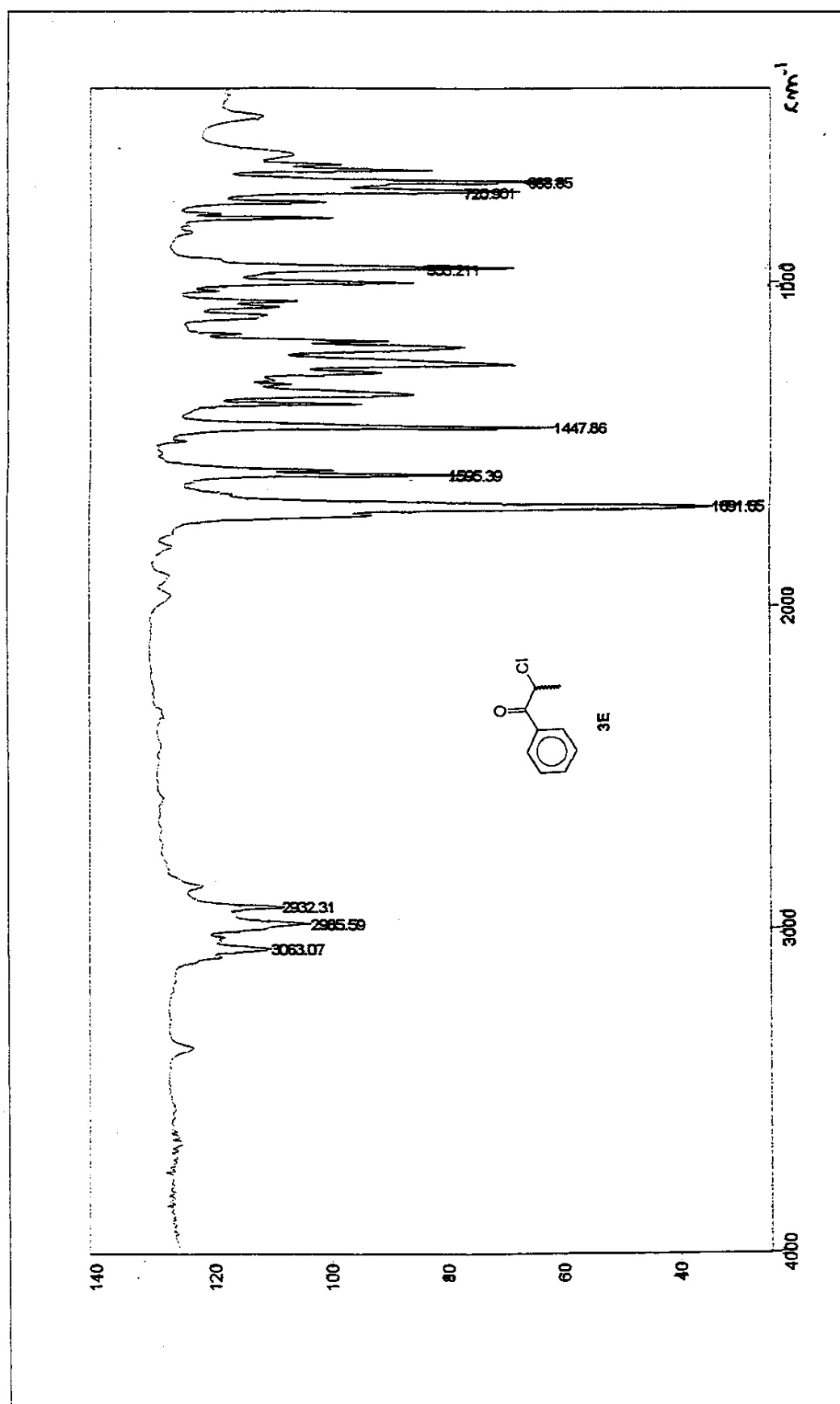
Espectro 78: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3D



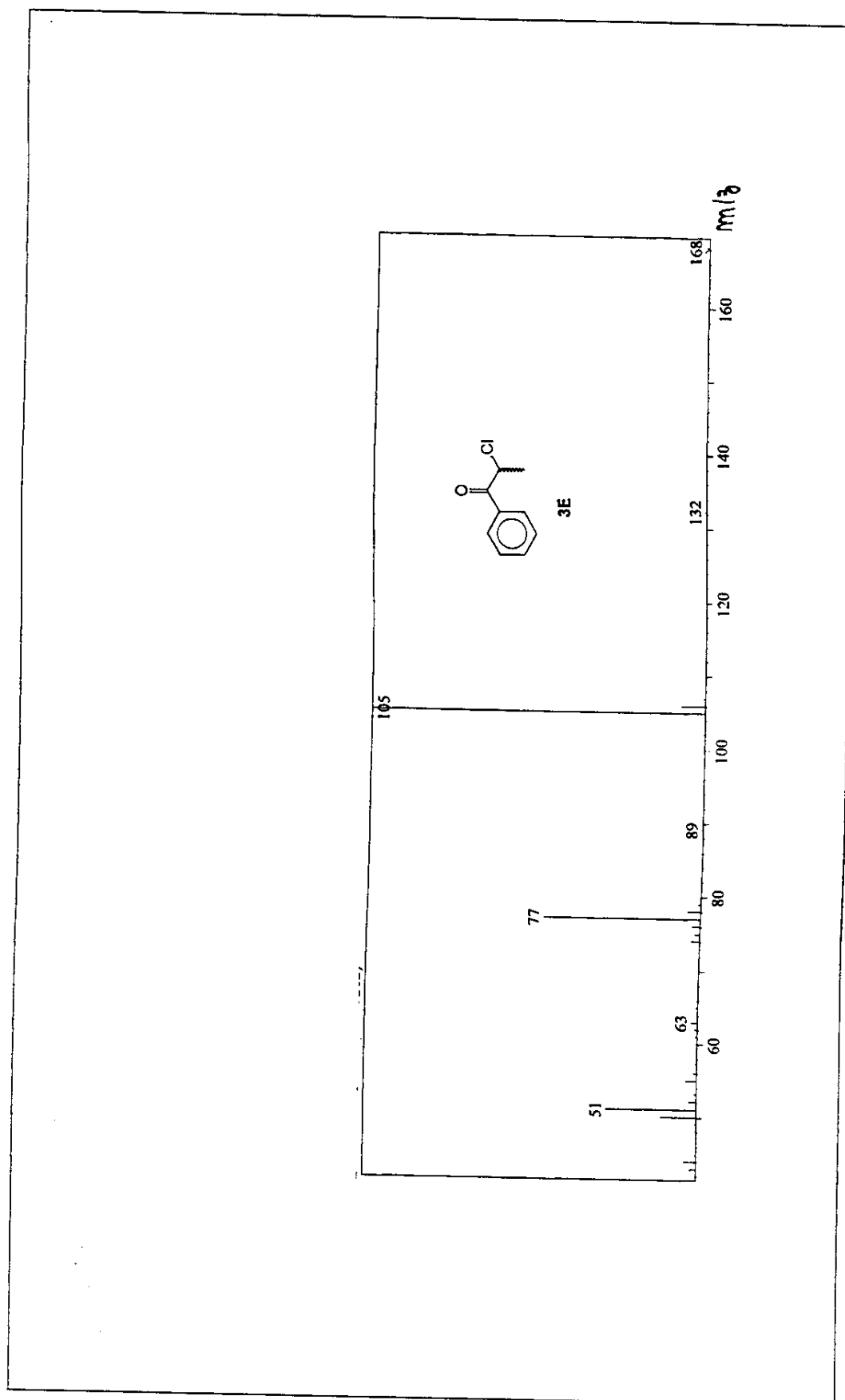
Espectro 79: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3D



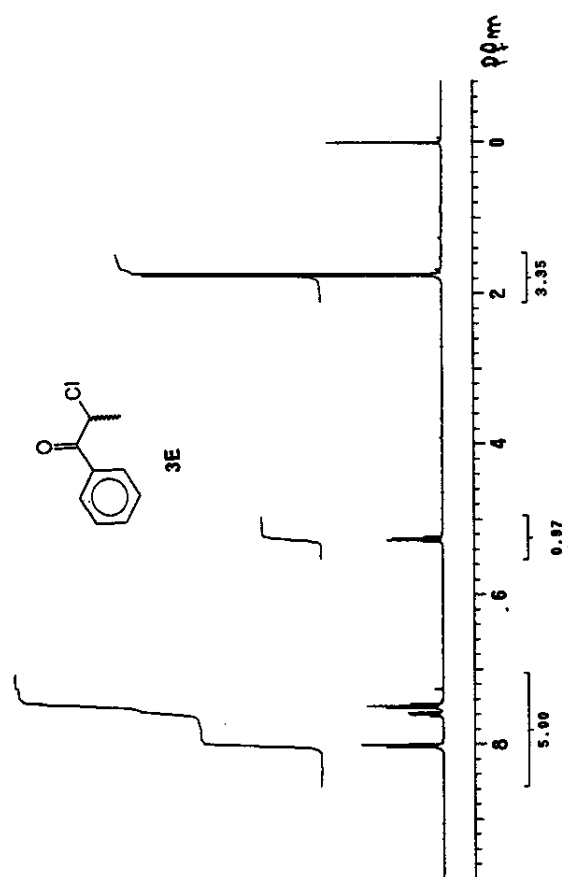
Espectro 79a: Dept 135, 90 do composto 3D



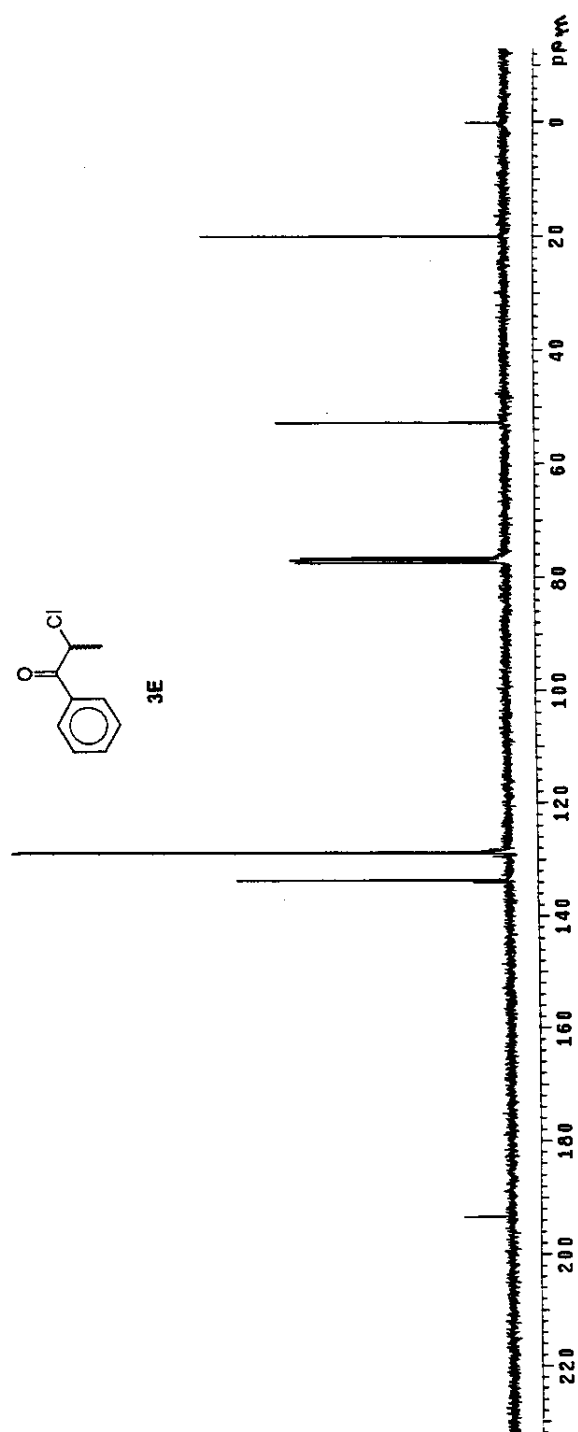
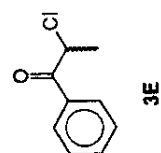
Espectro 80: IV (KBr) do composto 3E



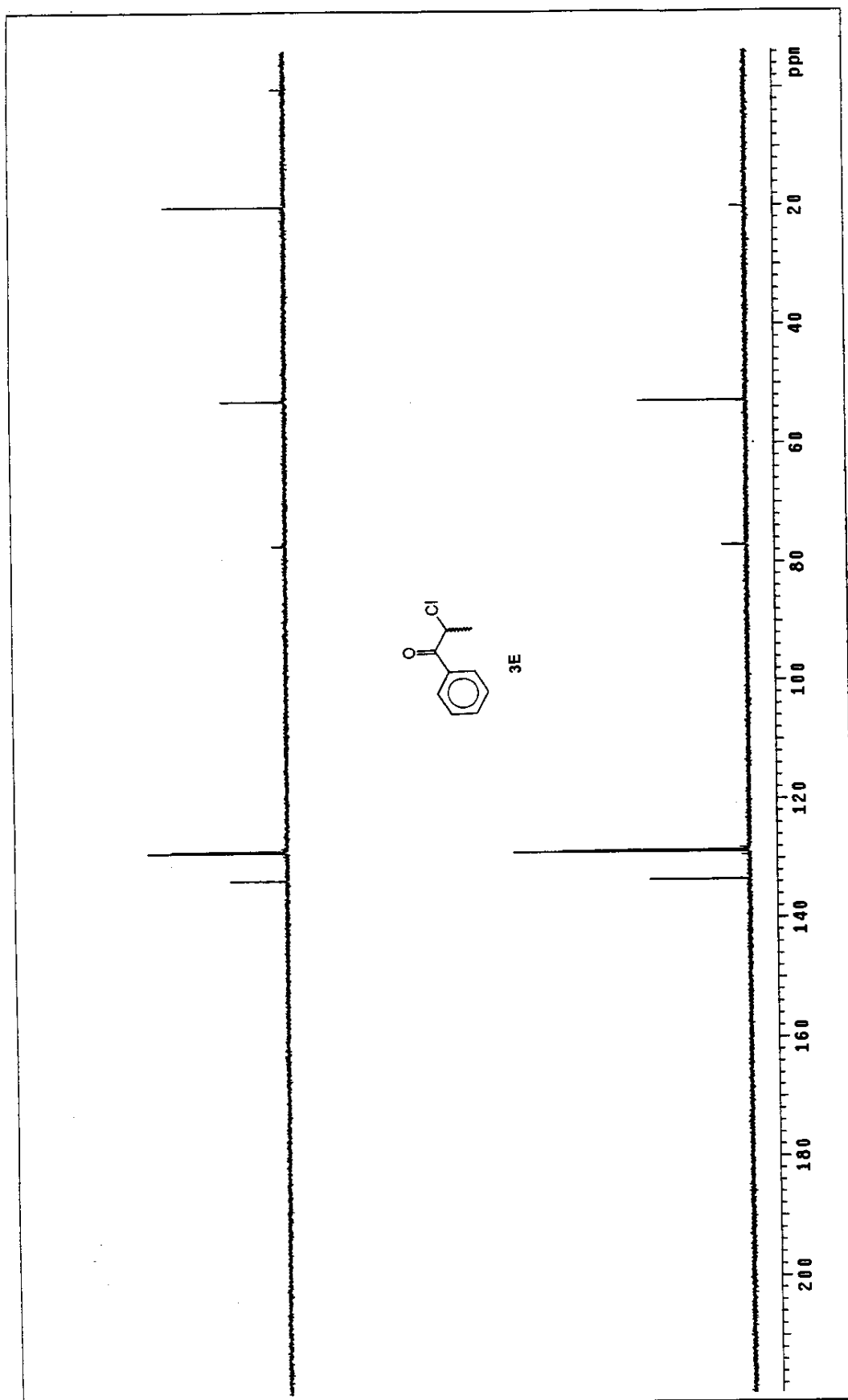
Espectro 81: EM (IE) do composto 3E



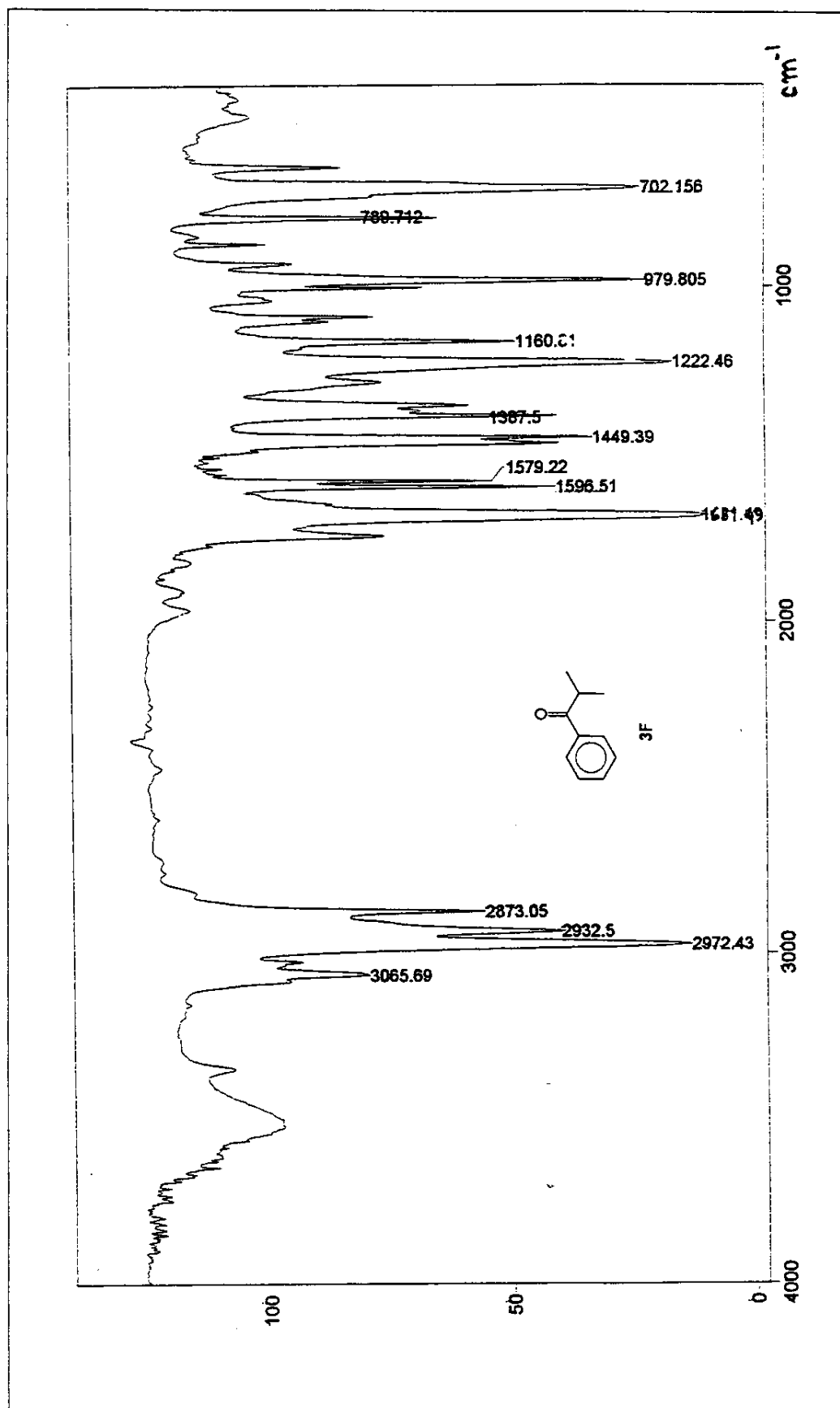
Espectro 82: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **3E**



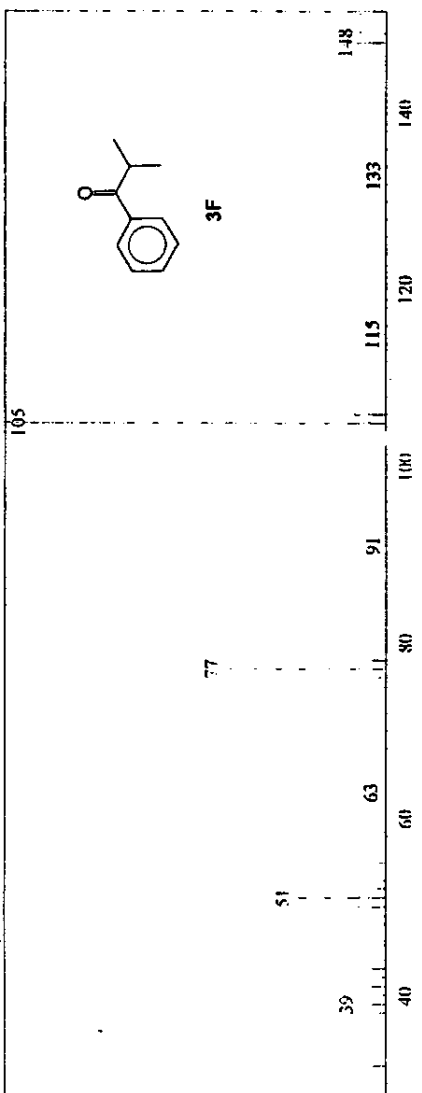
Espectro 83: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3E



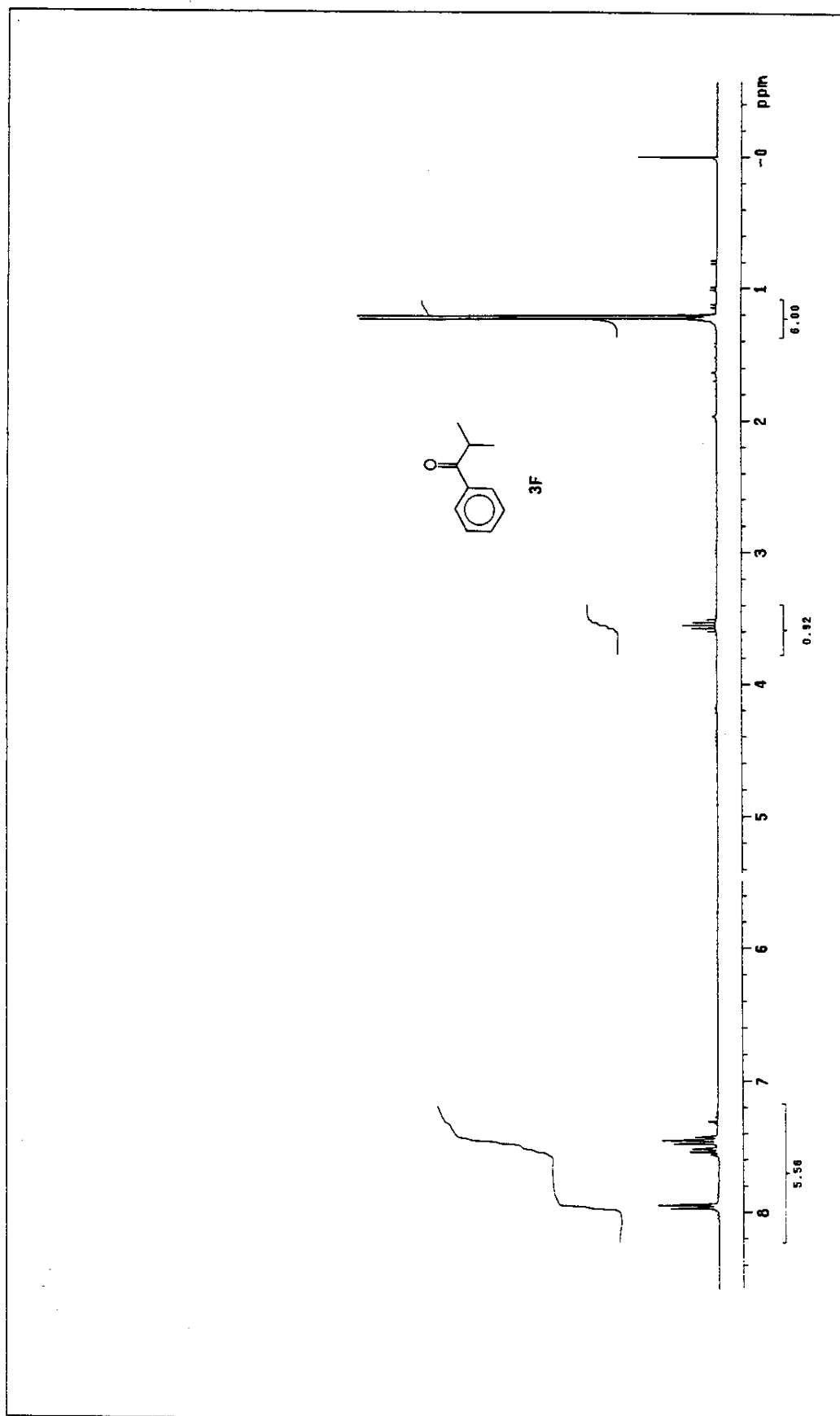
Espectro 83a: Dept 135, 90 do composto 3E



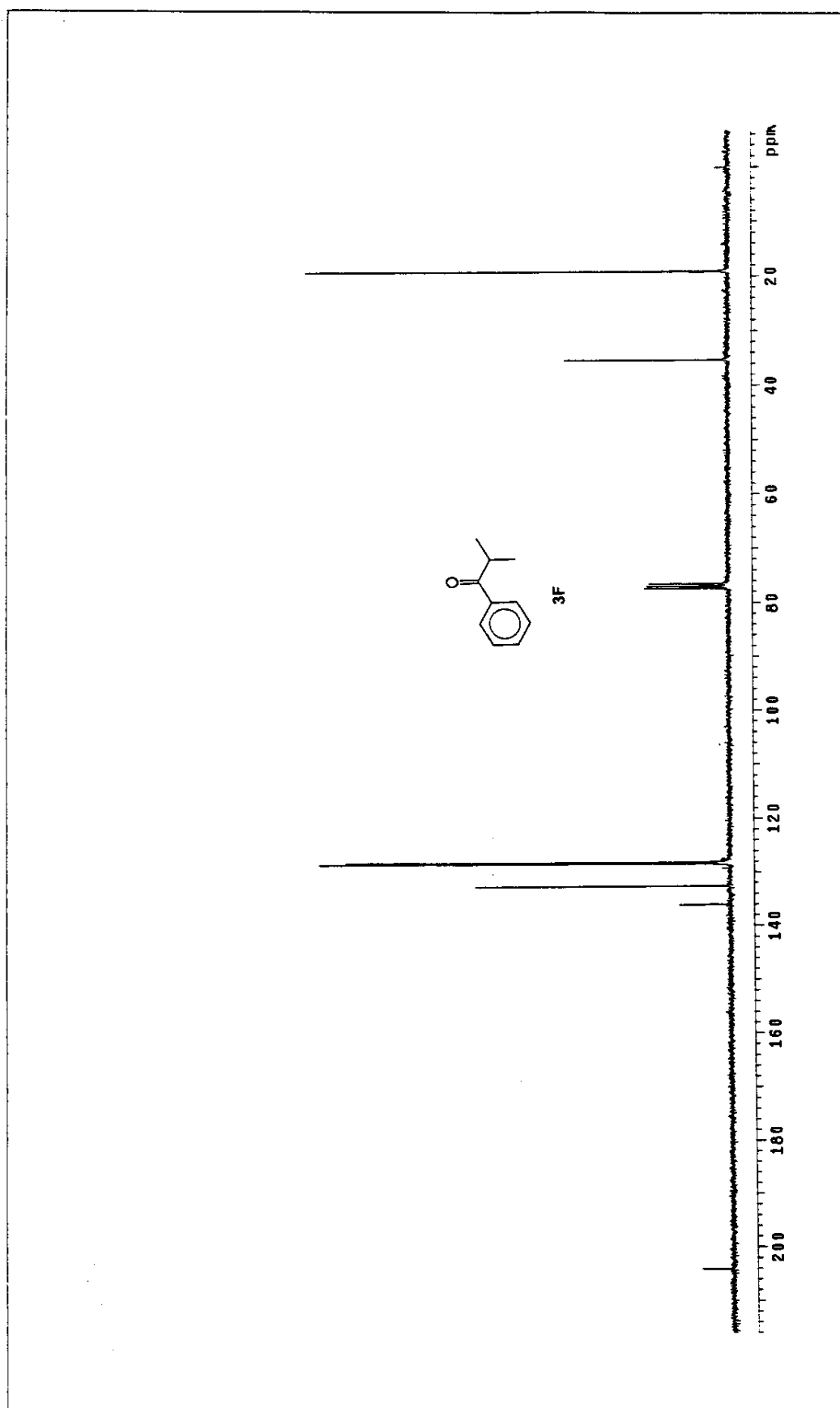
Espectro 84: IV (KBr) do composto 3F



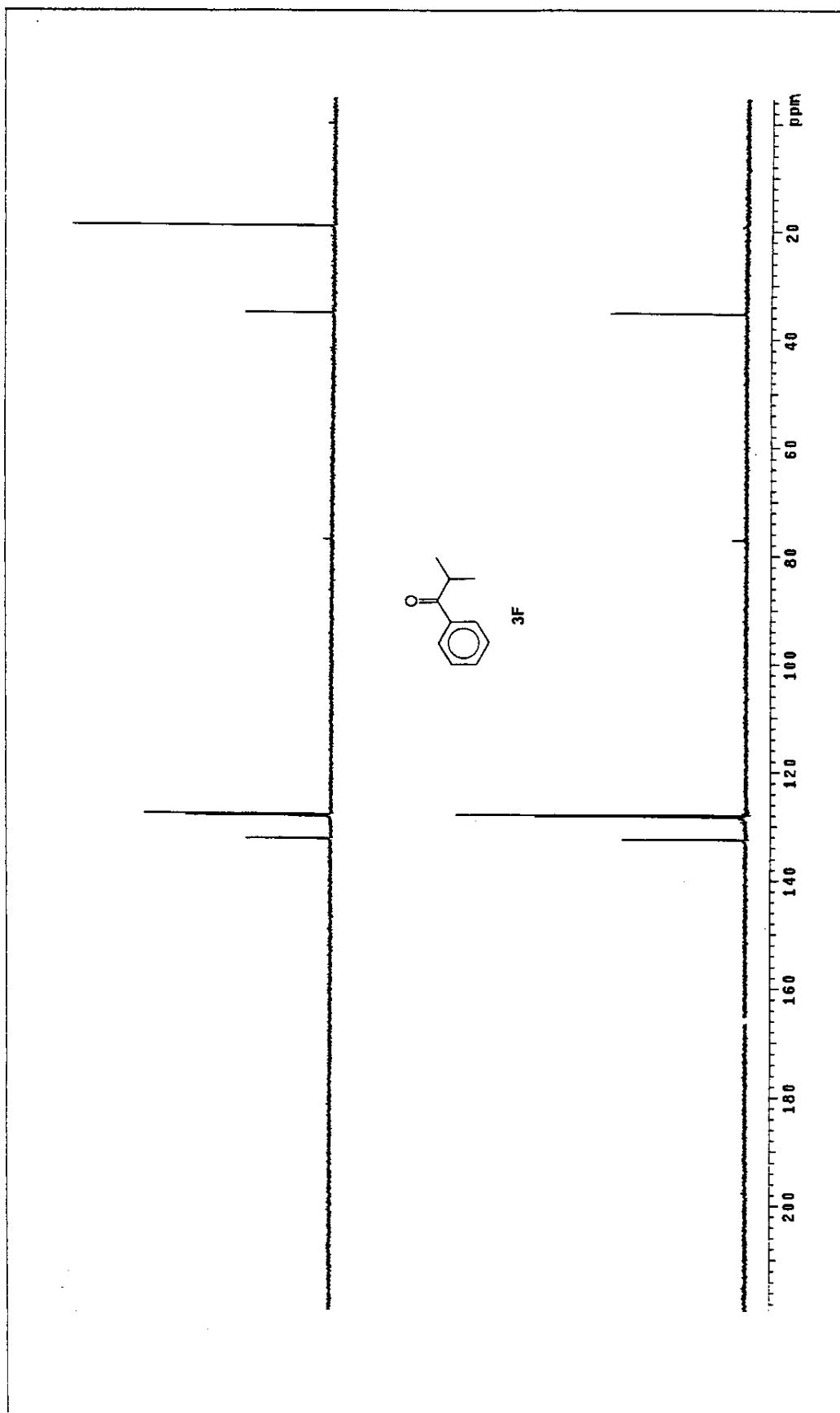
Espectro 85: EM (IE) do composto 3F



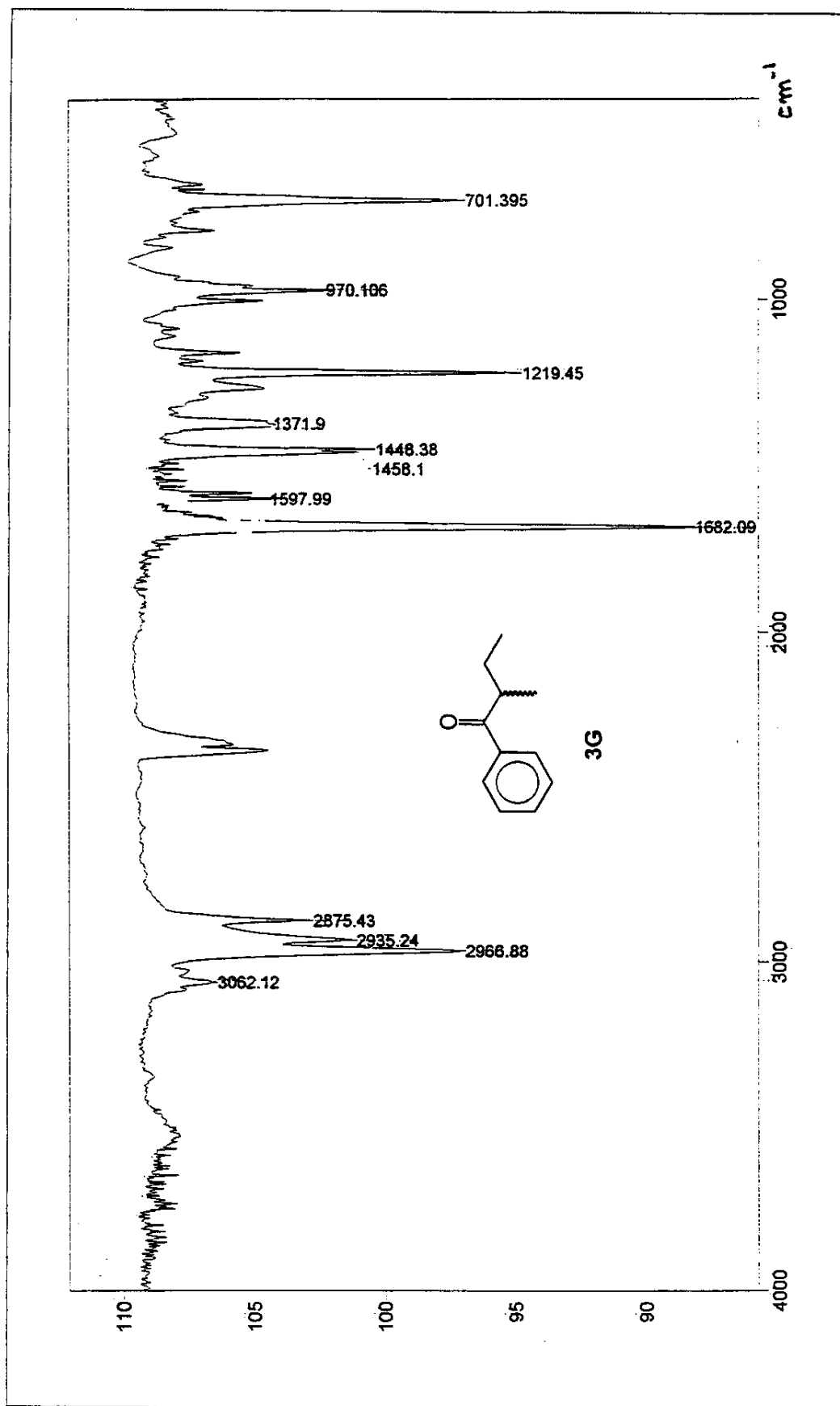
Espectro 86: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **3F**



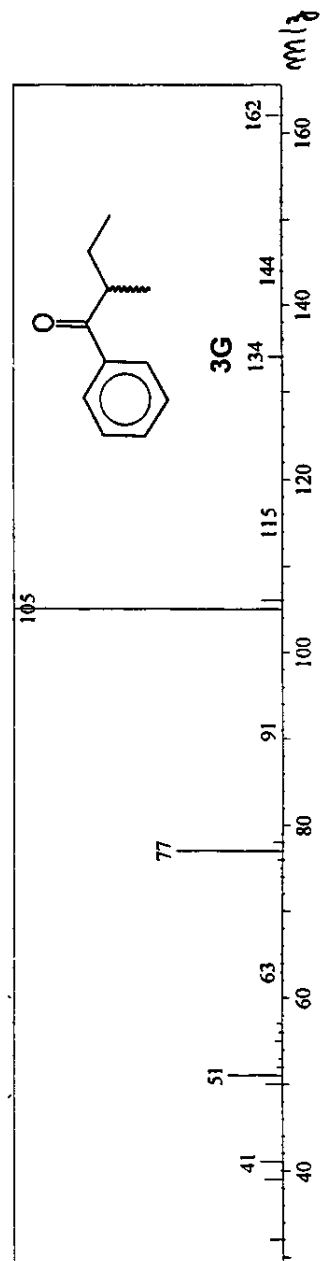
Espectro 87: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3F



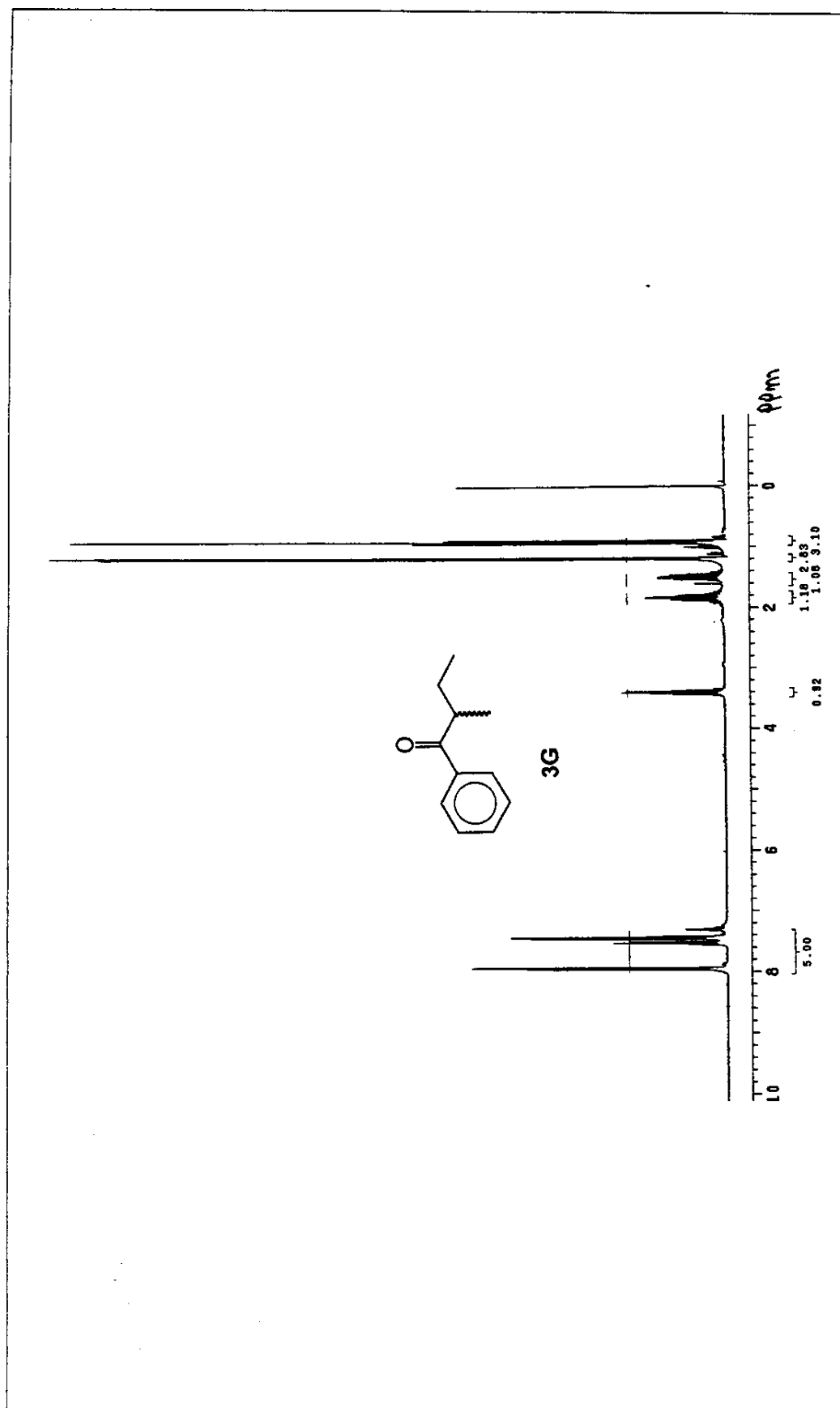
Espectro 87a: Dept 135, 90 do composto 3F



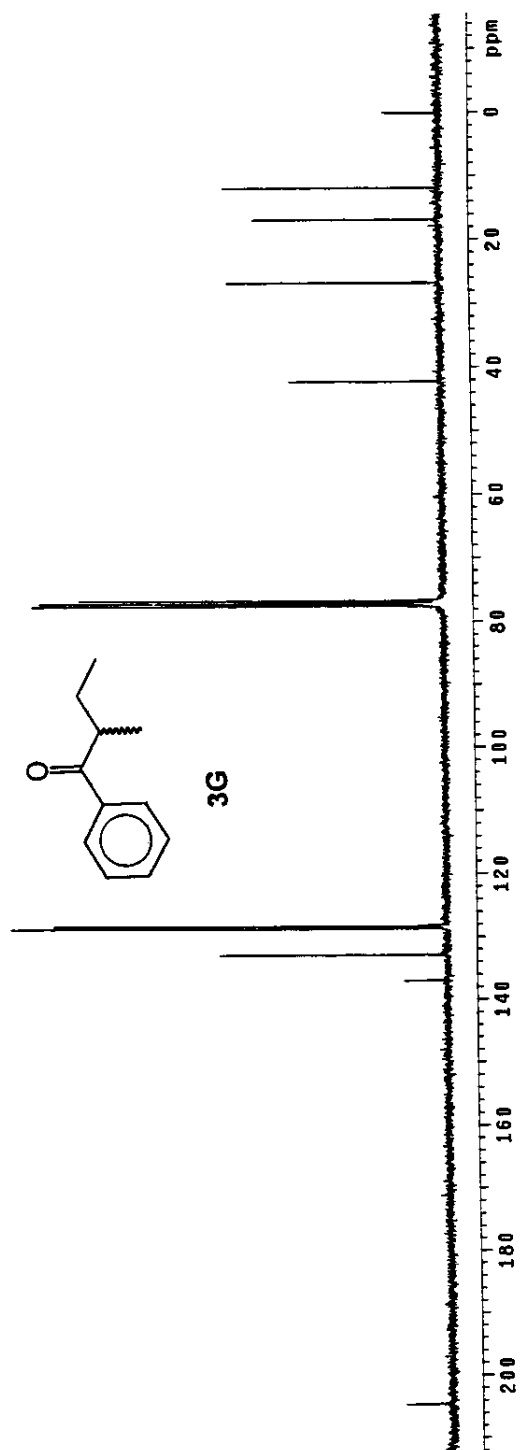
Espectro 88: IV (KBr) do composto 3G



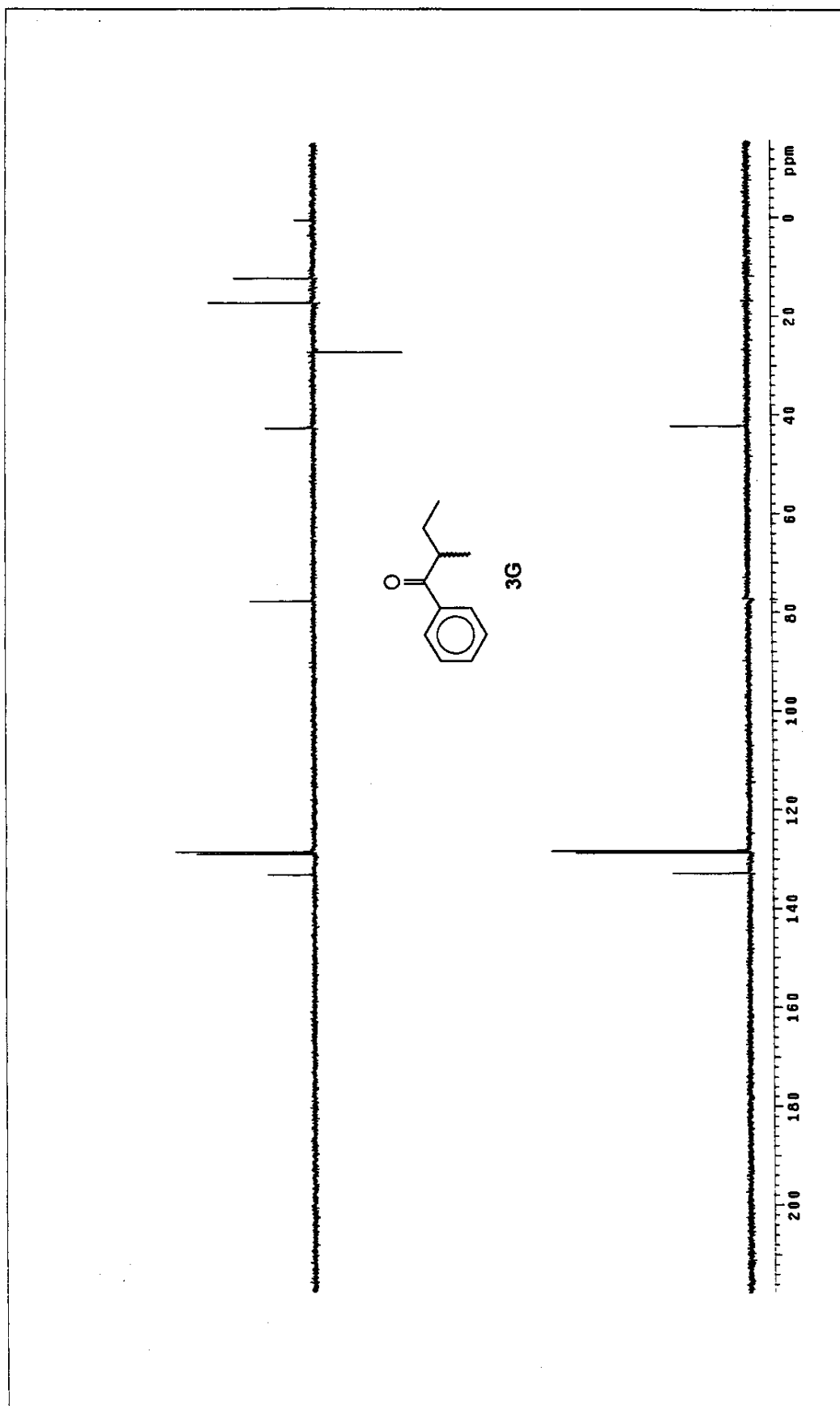
Espectro 89: EM (IE) do composto 3G



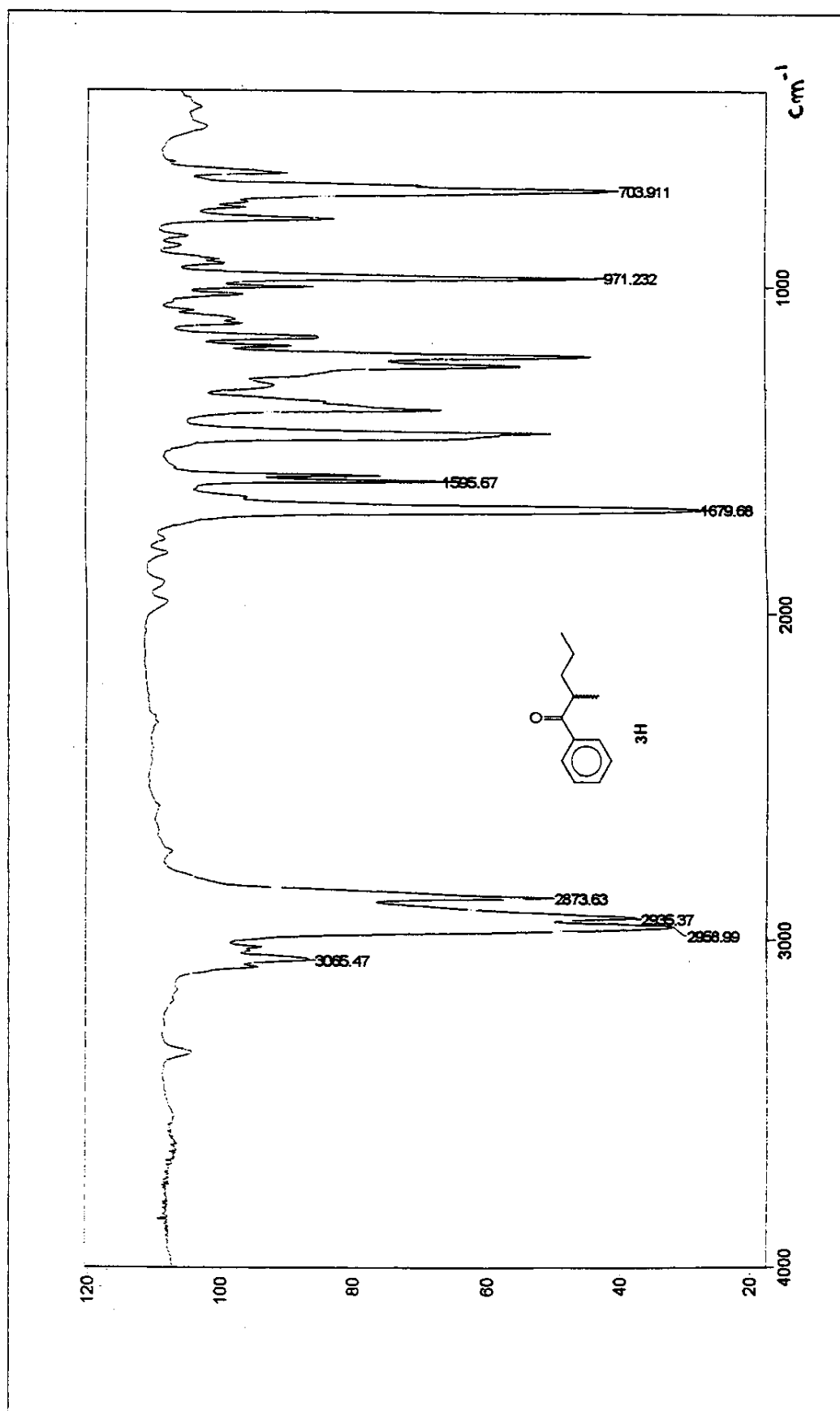
Espectro 90: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3G



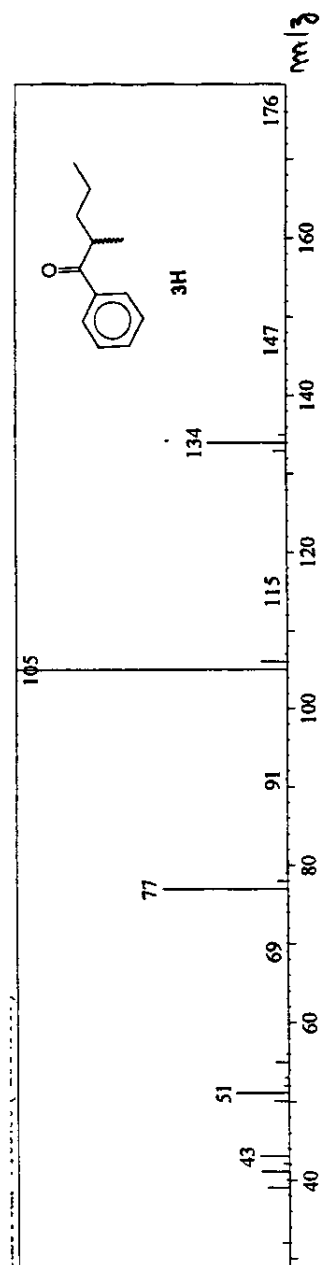
Espectro 91: RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 3G



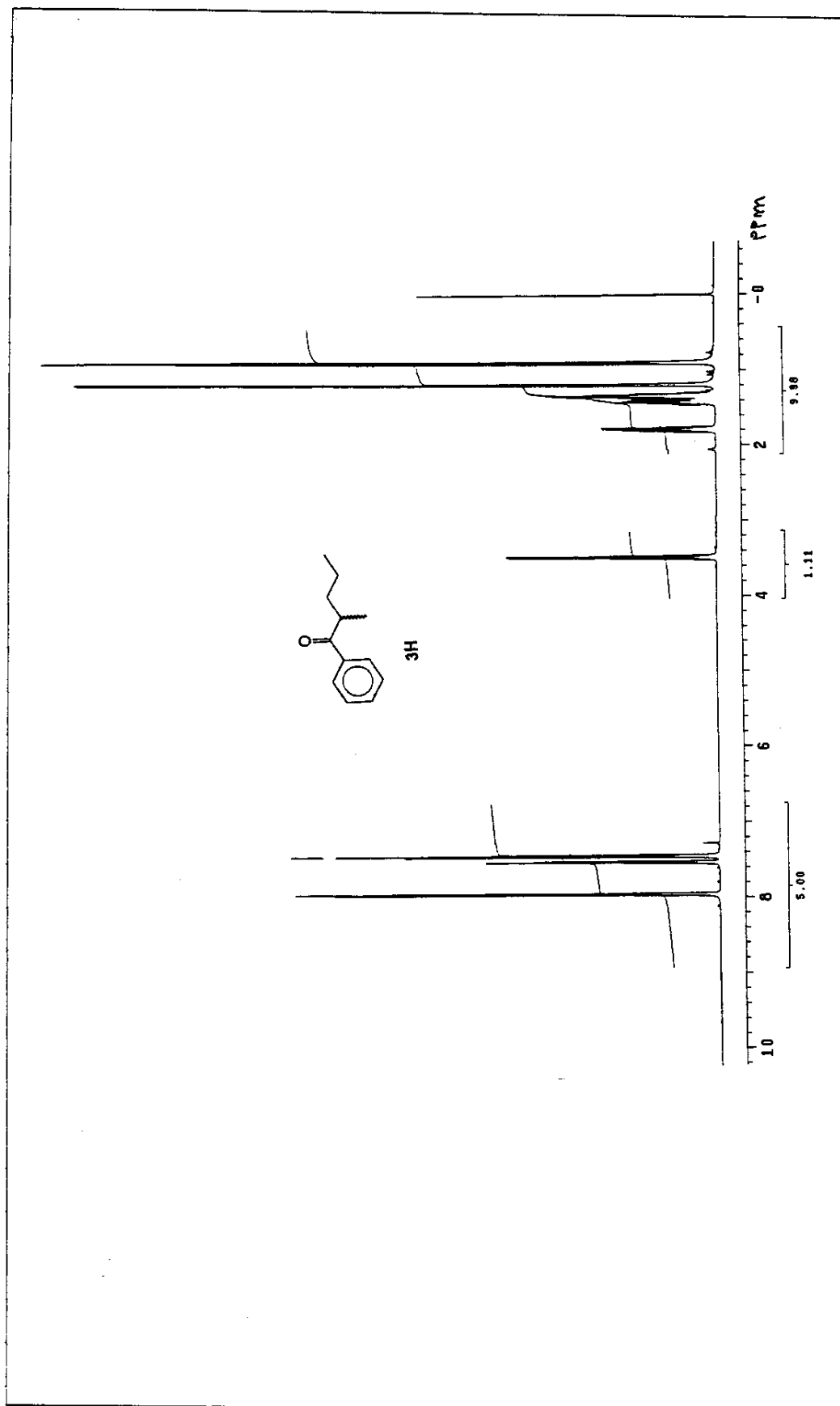
Espectro 91a: Dept 135, 90 do composto 3G



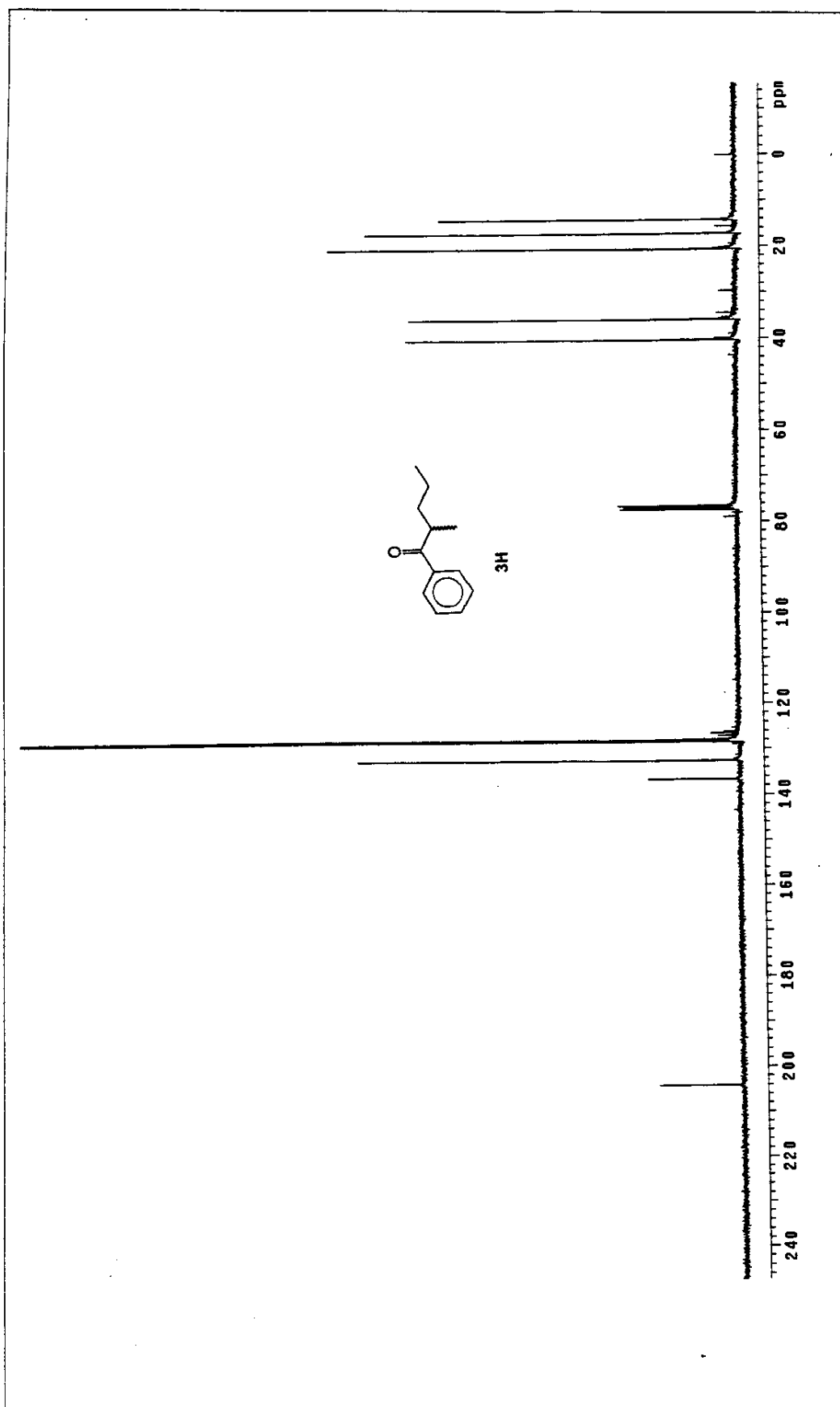
Espectro 92: IV (KBr) do composto 3H



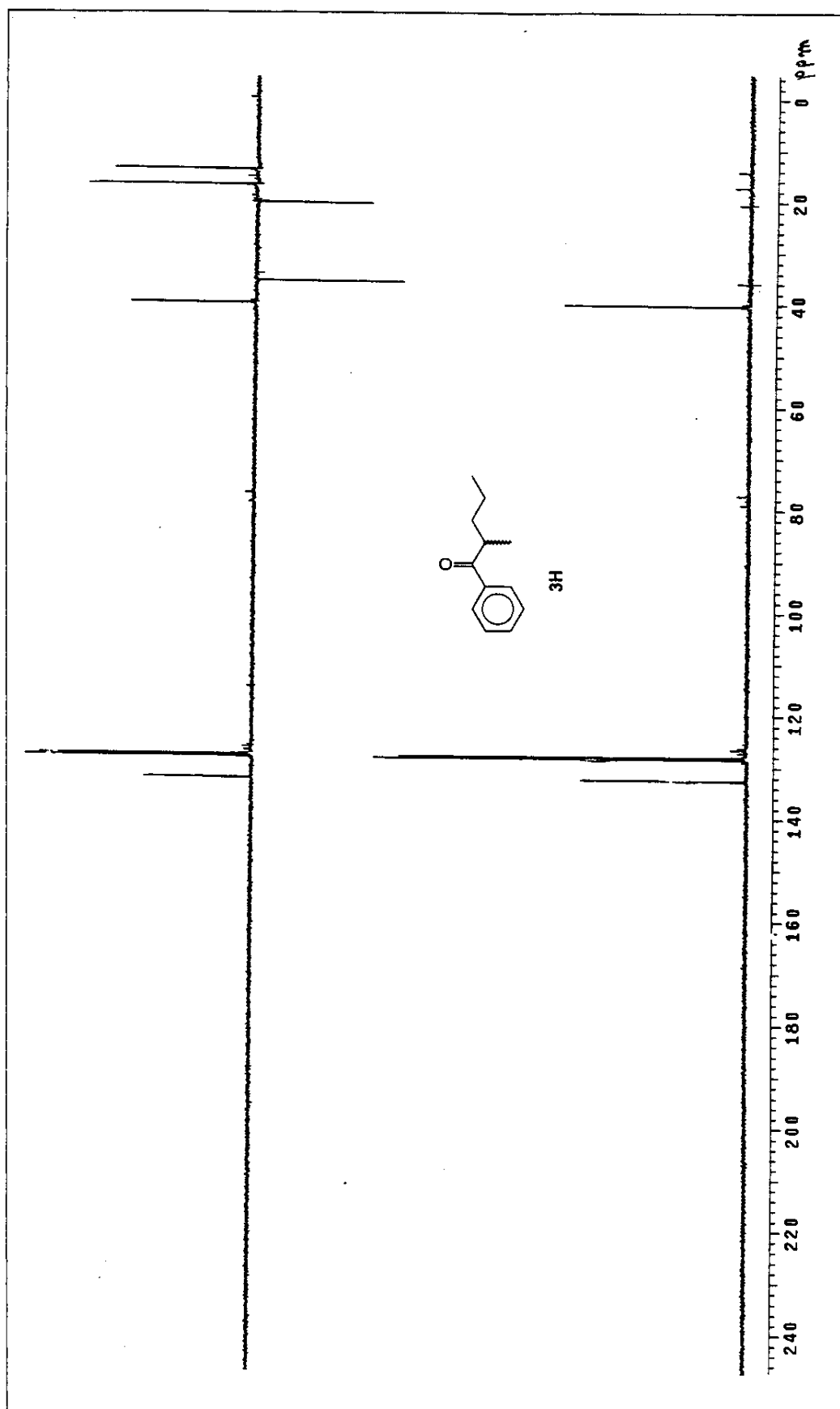
Espectro 93: EM (IE) do composto 3H

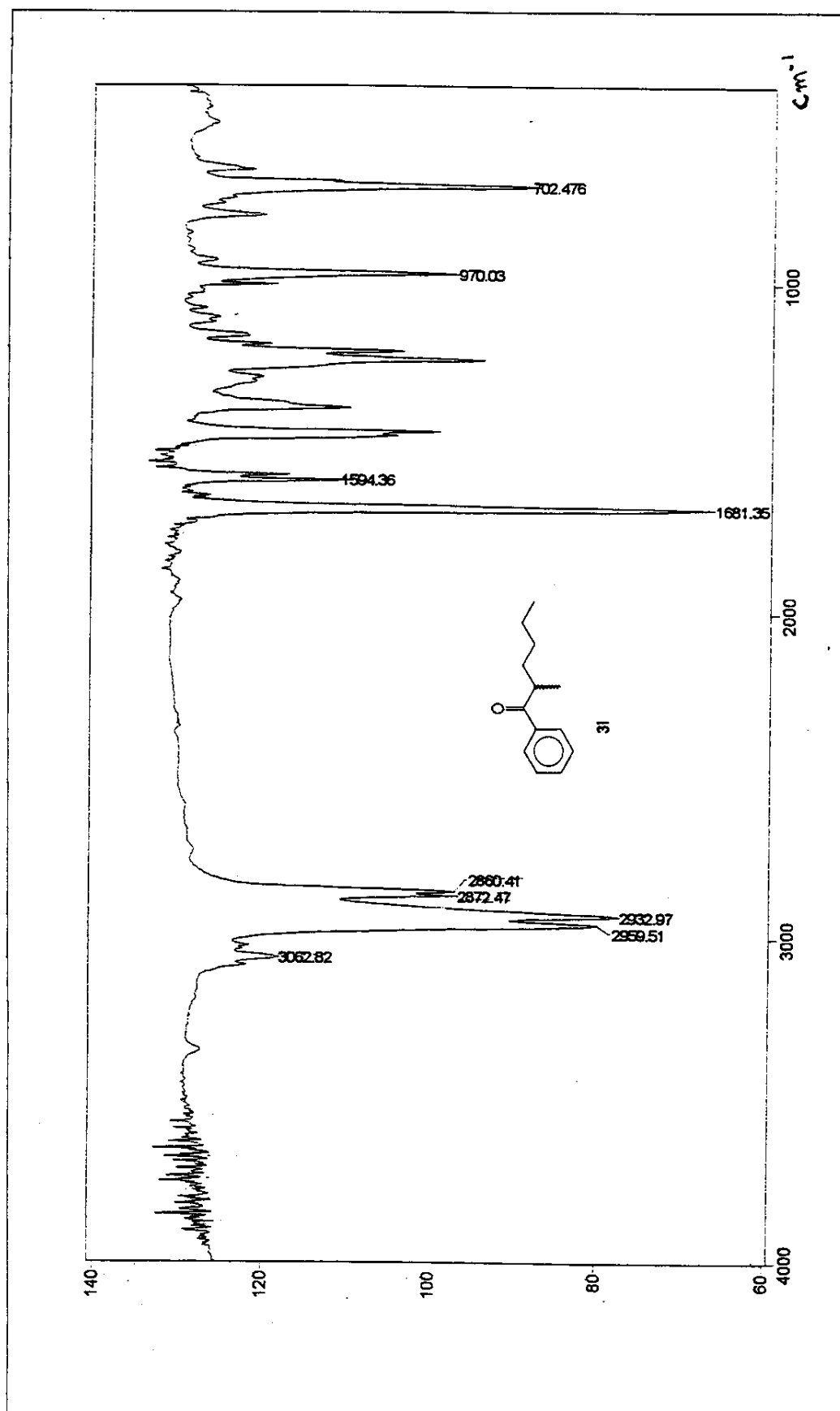


Espectro 94: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **3H**

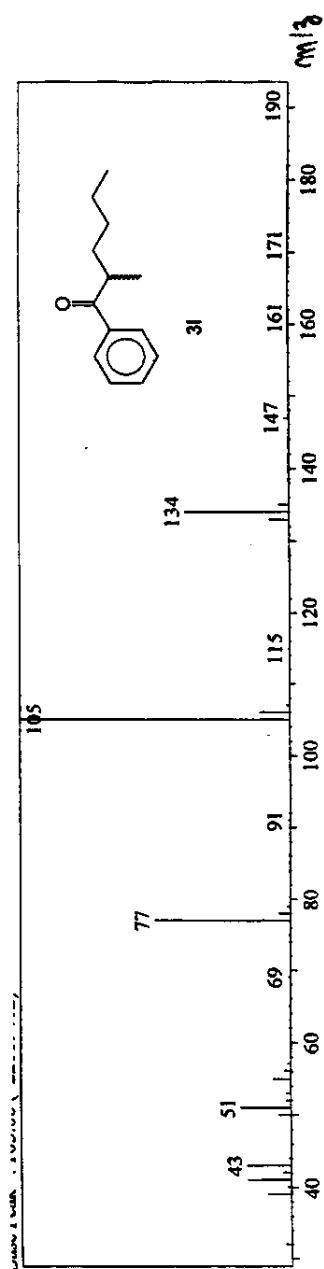


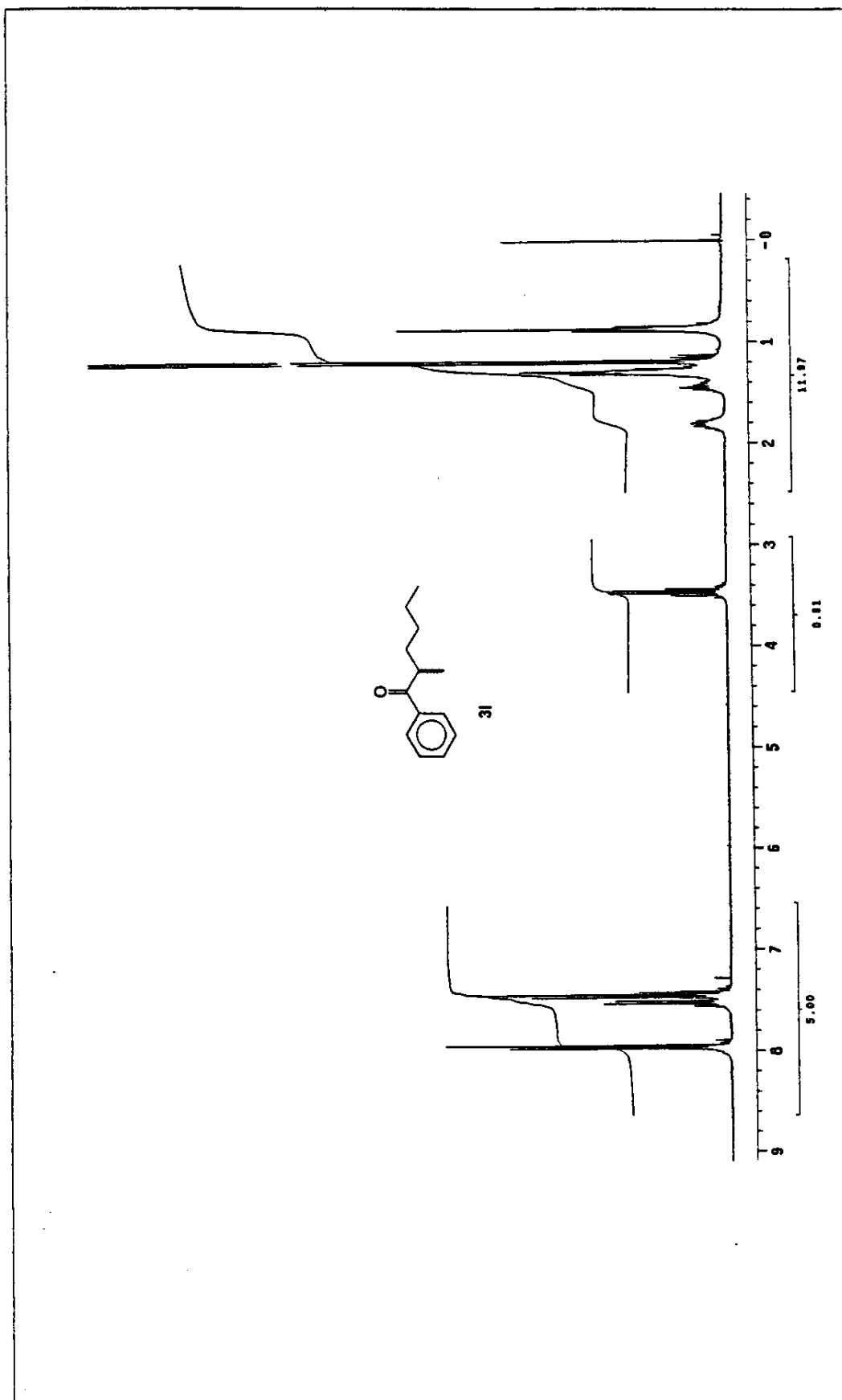
Espectro 95: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3H



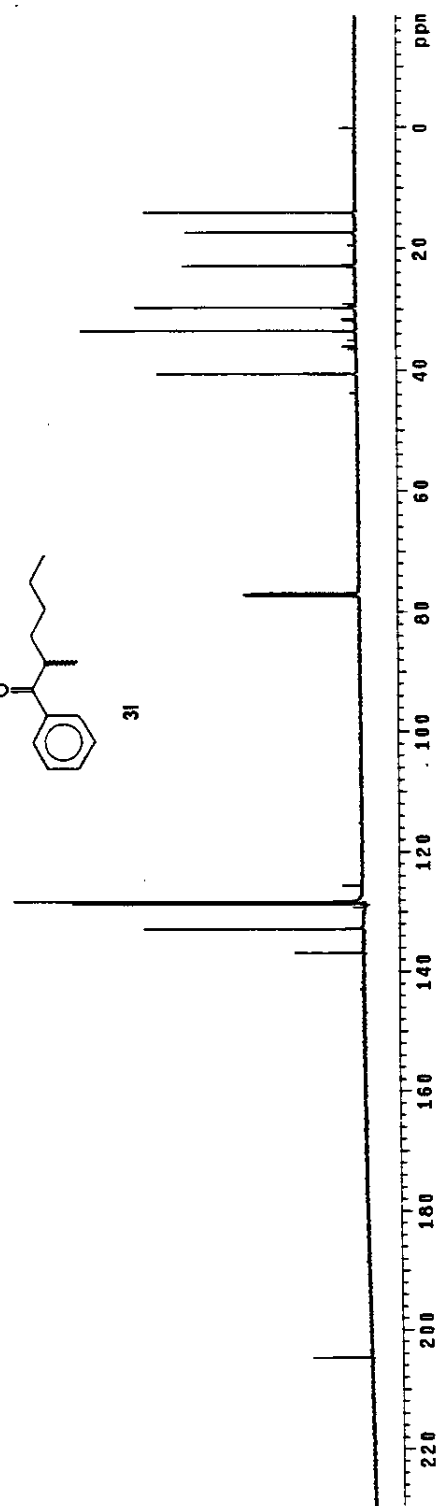
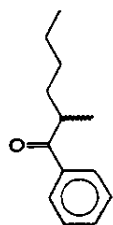


Espectro 96: IV (KBr) do composto 3I

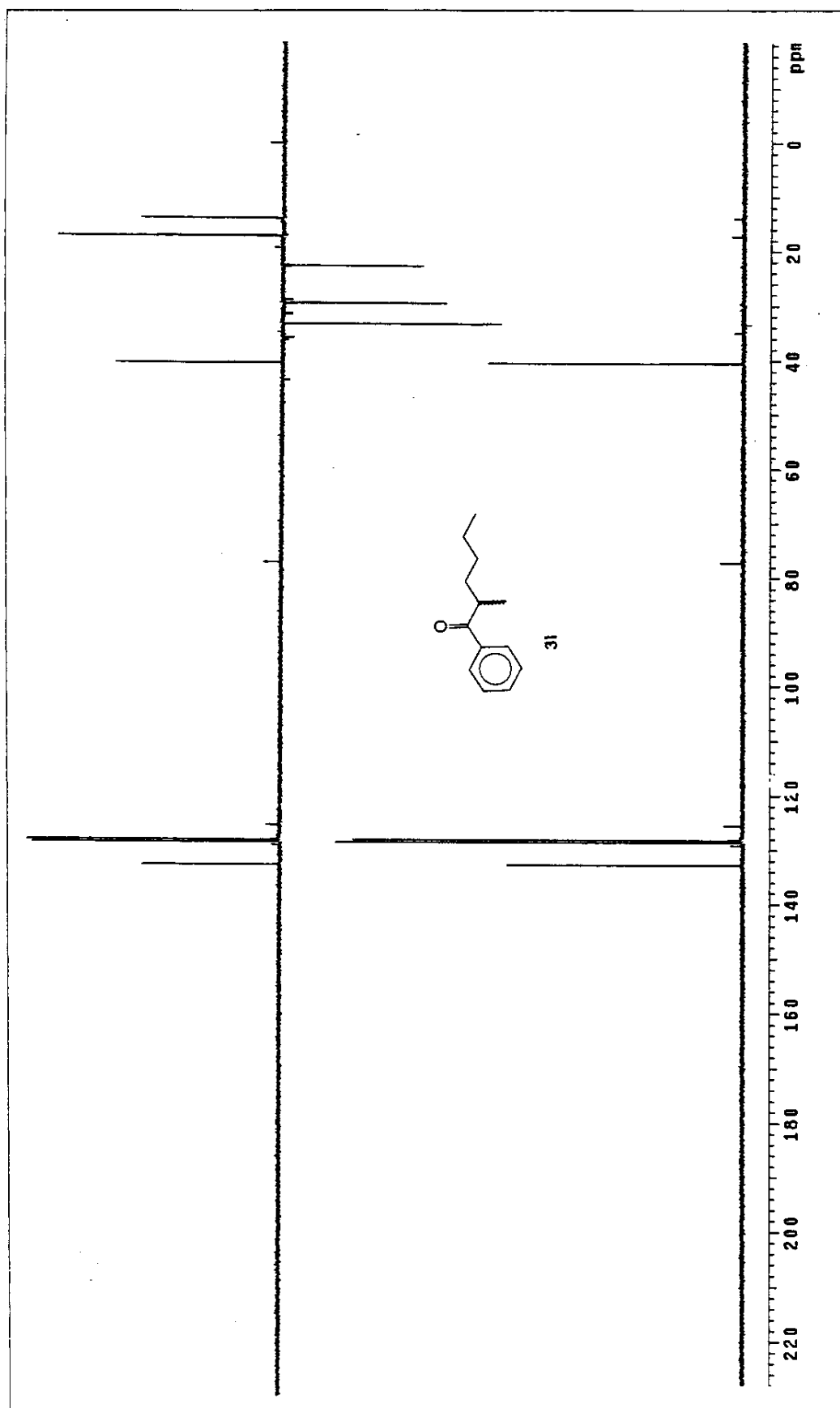


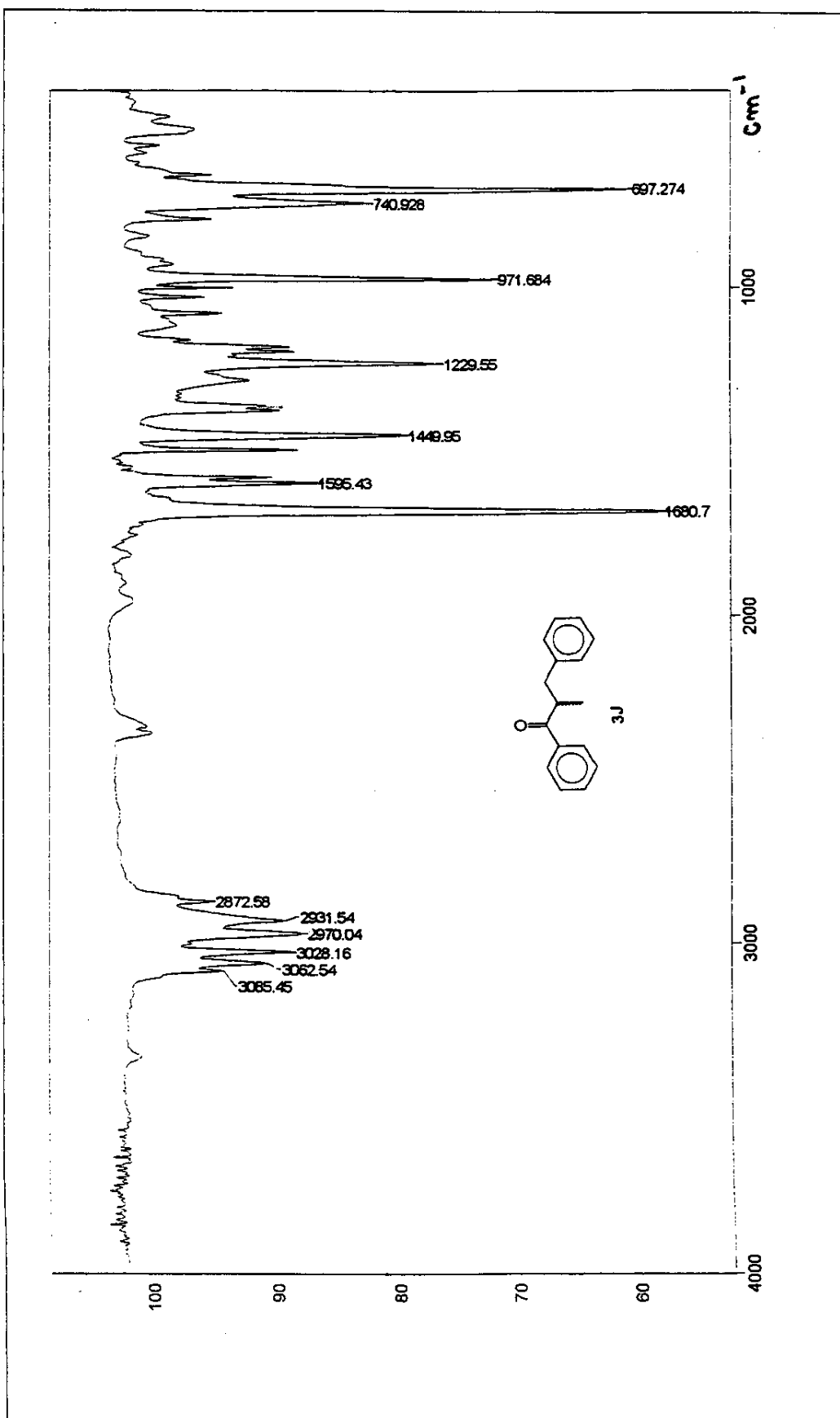


Espectro 98: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **3I**

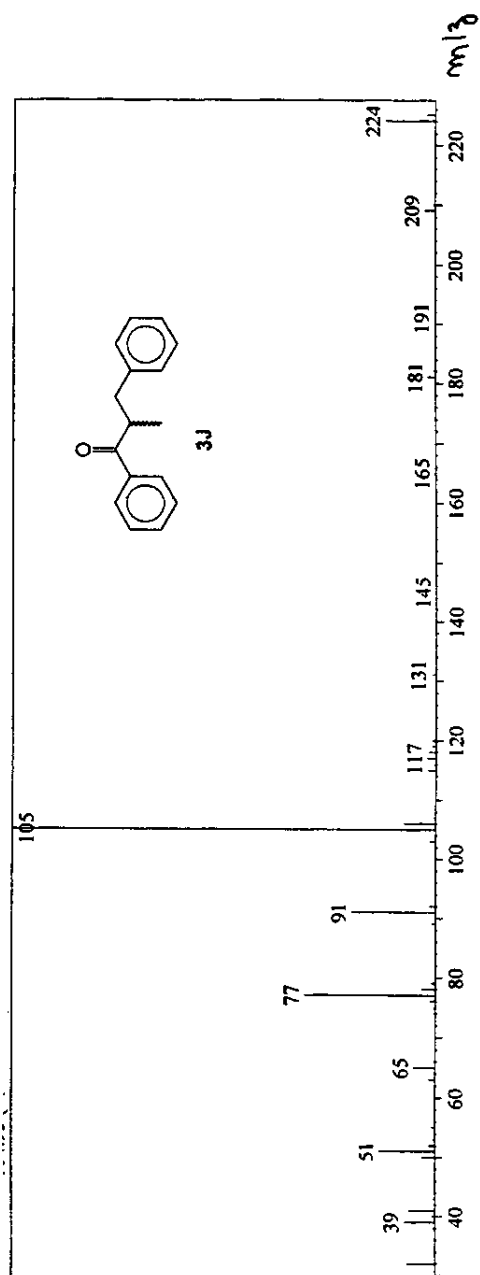


Espectro 99: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3I

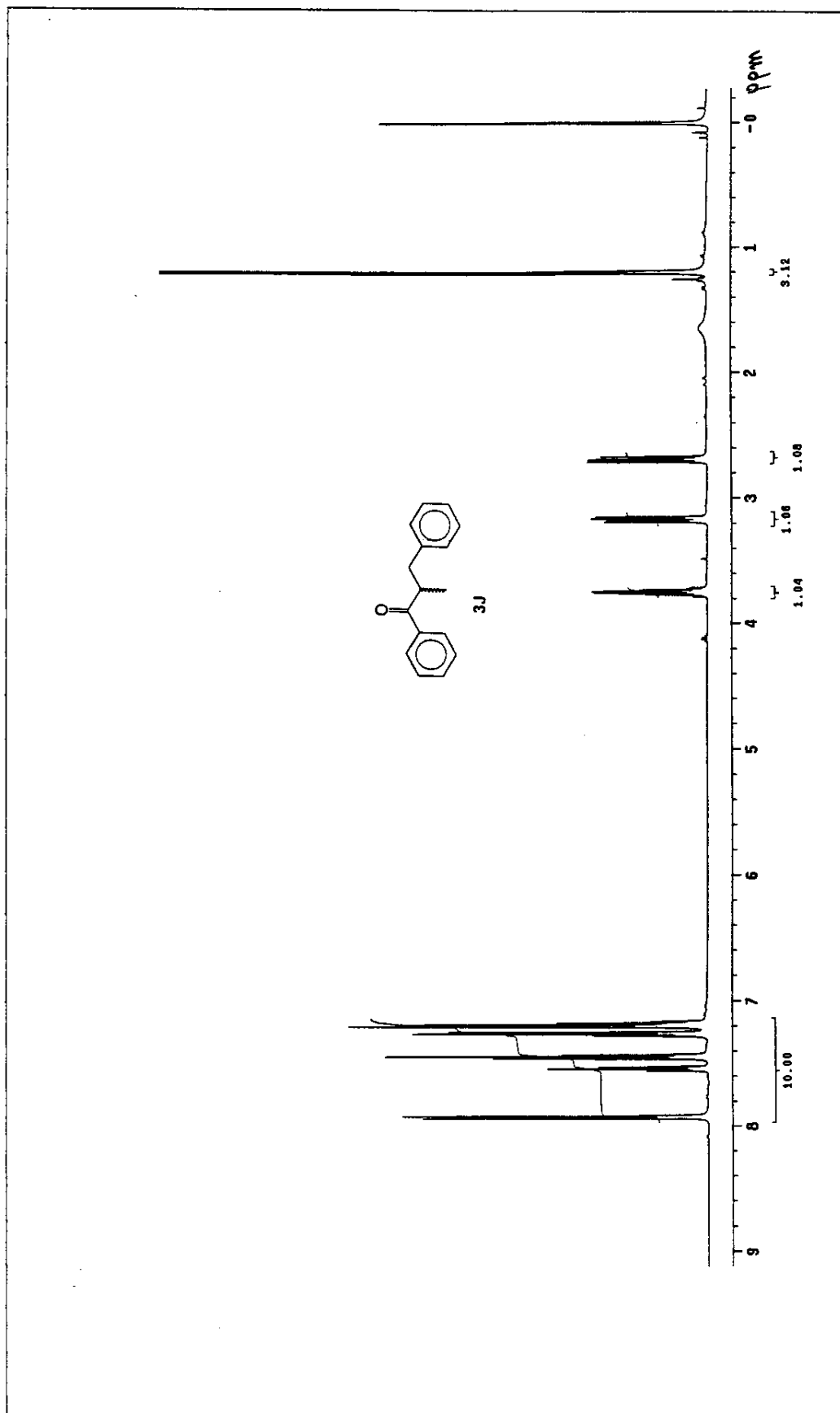




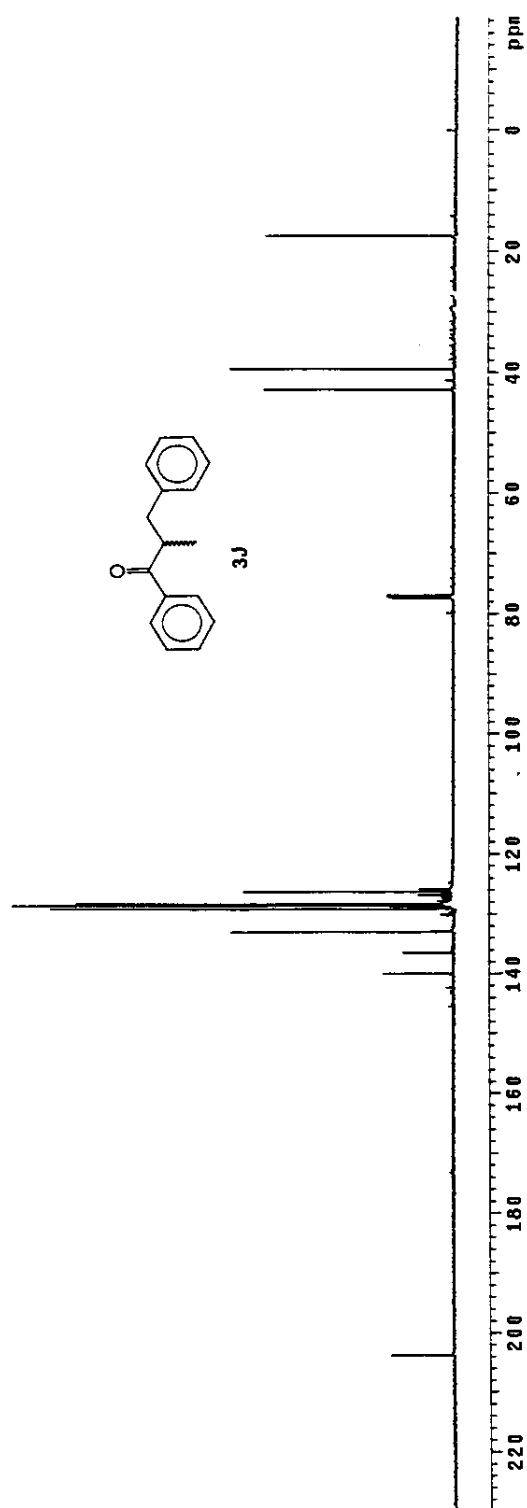
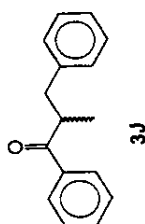
Espectro 100: IV (KBr) do composto 3J



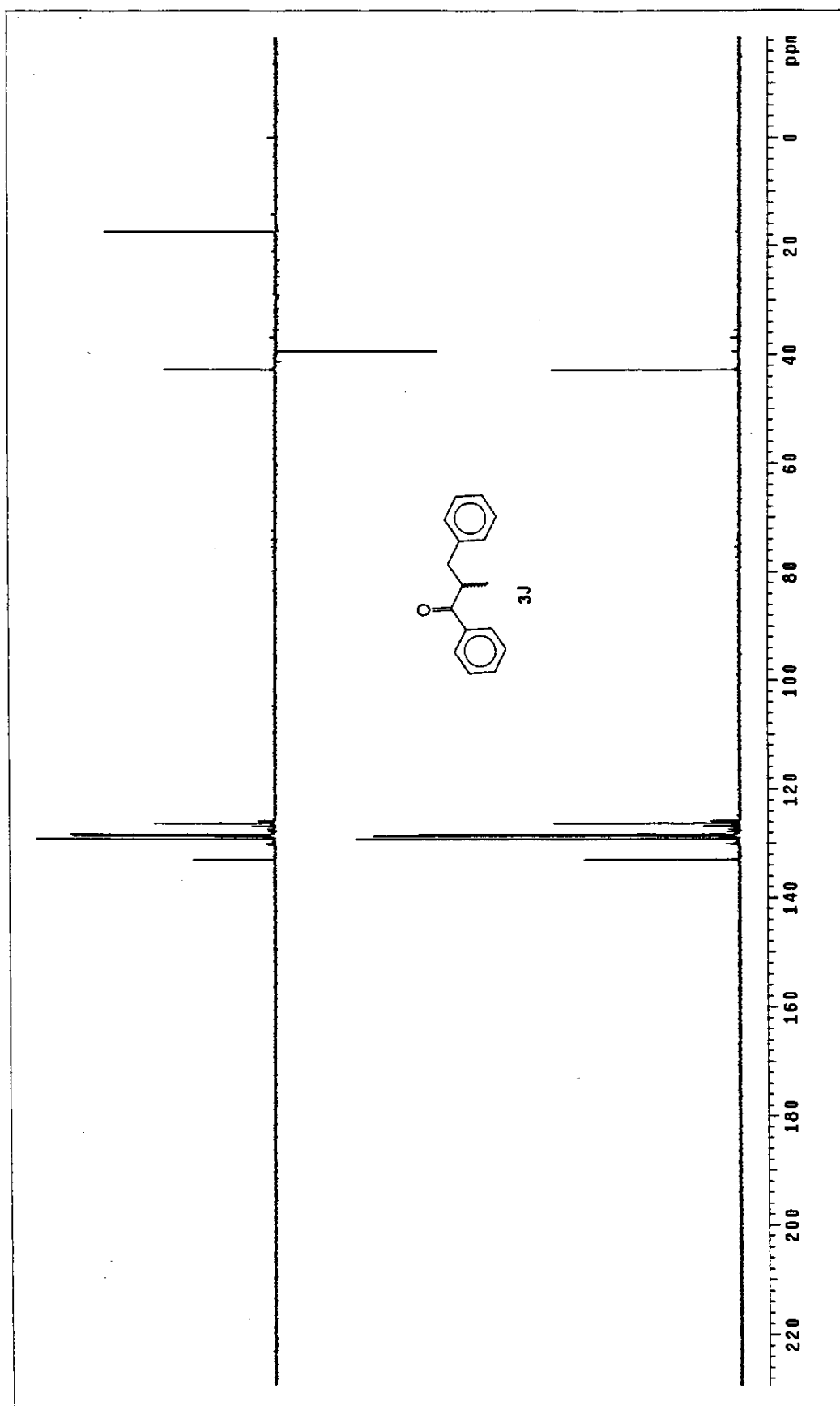
Espectro 101: EM (IE) do composto 3J



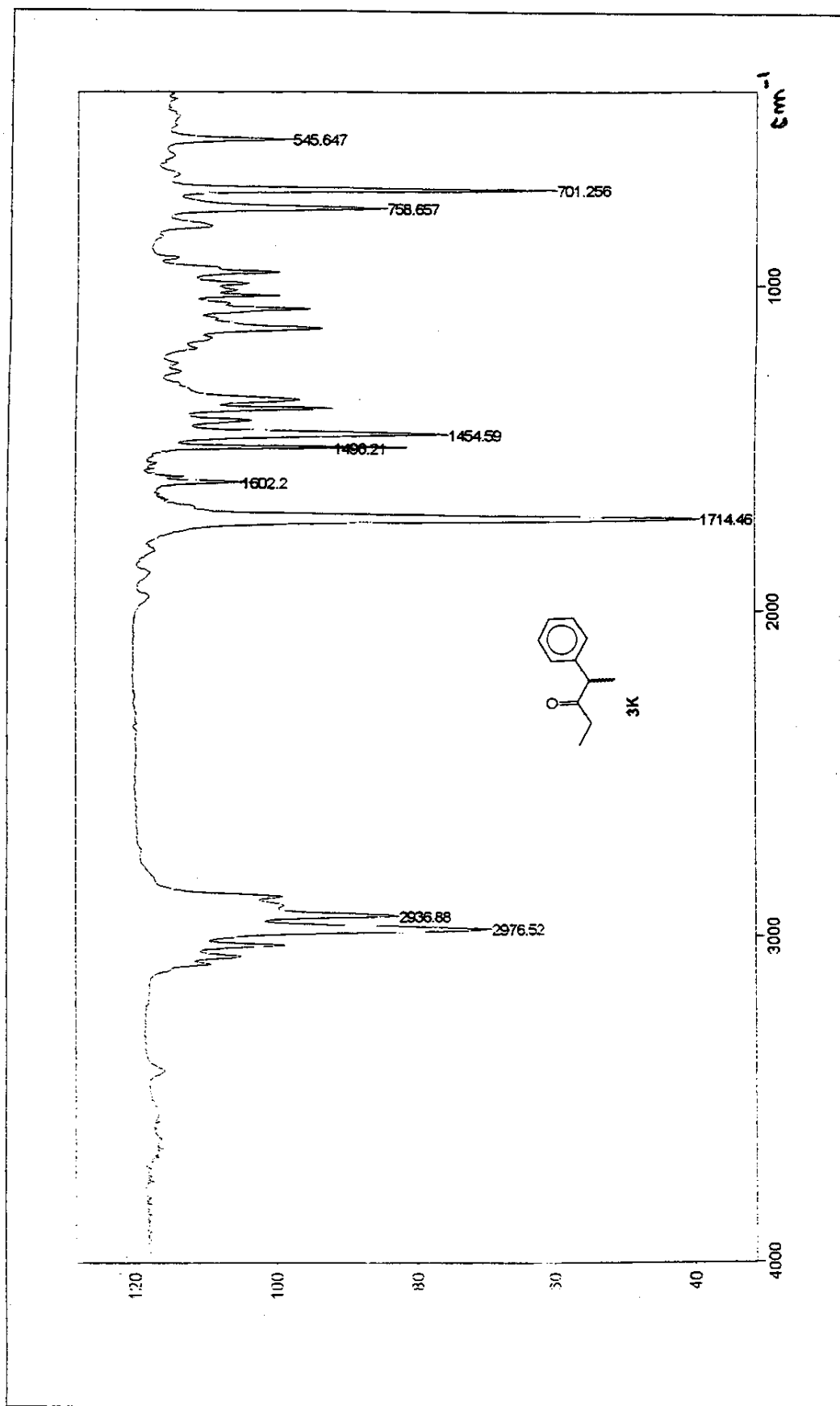
Espectro 102: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3J



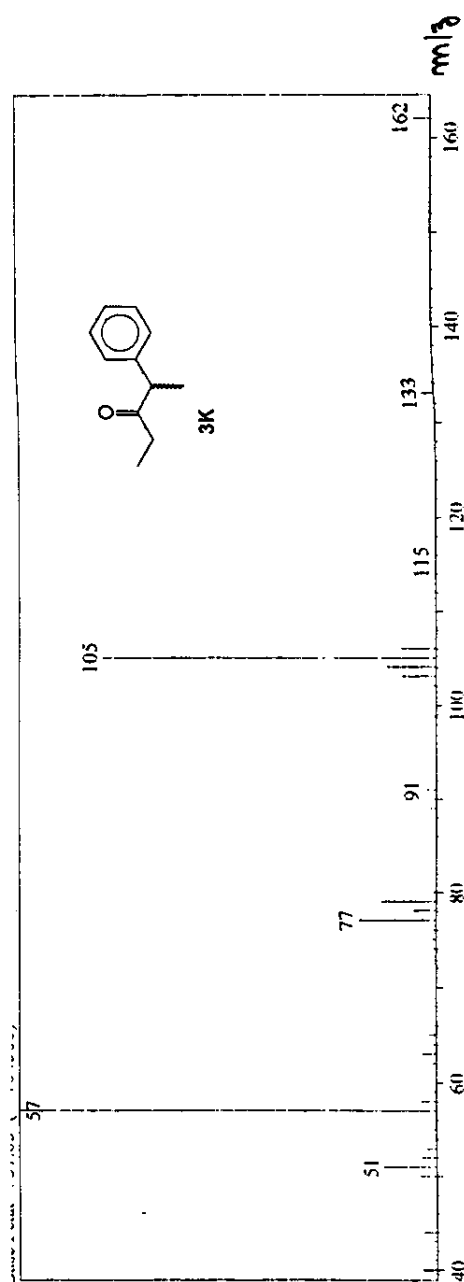
Espectro 103: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3J



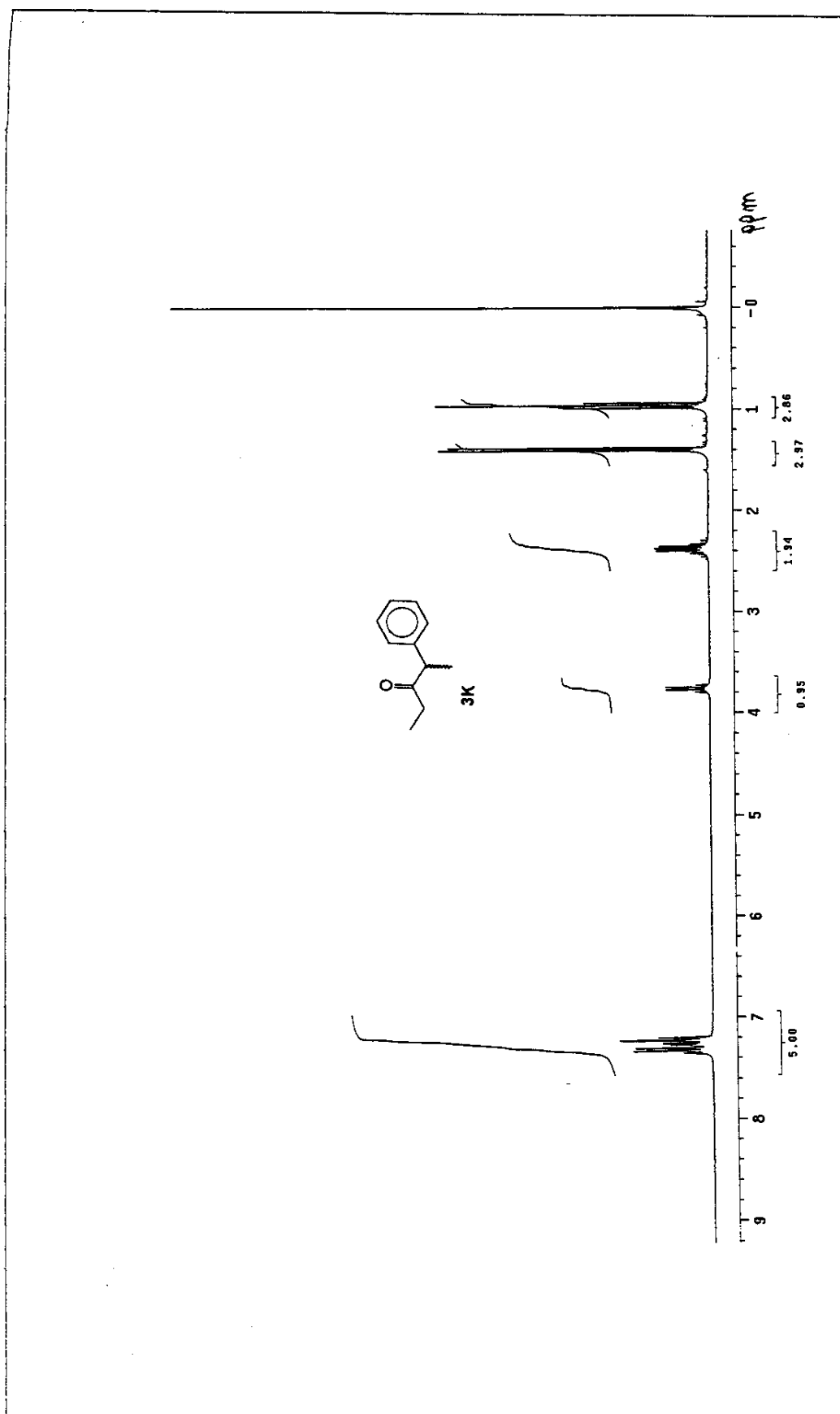
Espectro 103a: Dept 135, 90 do composto 3J



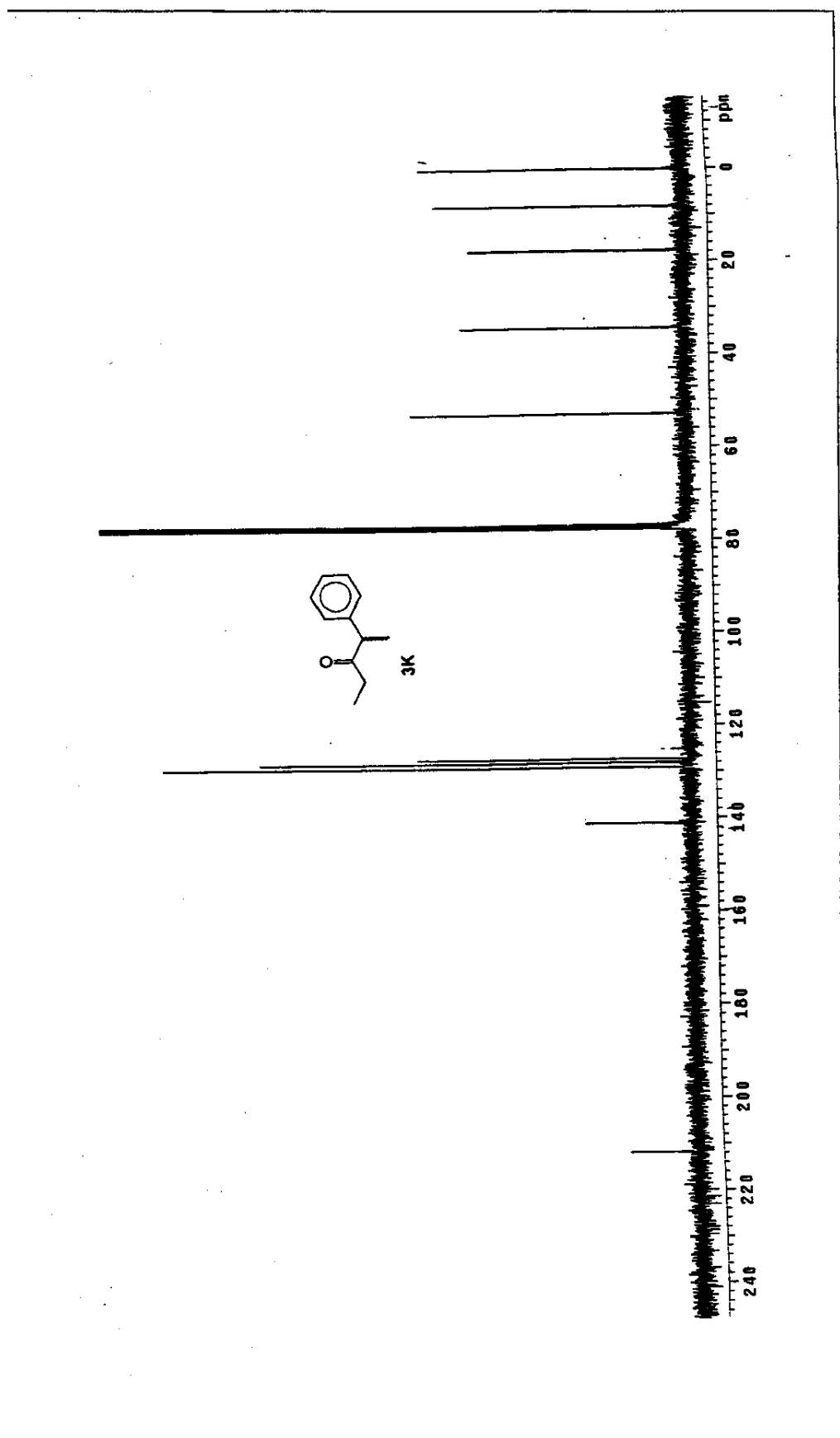
Espectro 104: IV (KBr) do composto 3K



Espectro 105: EM (IE) do composto 3K

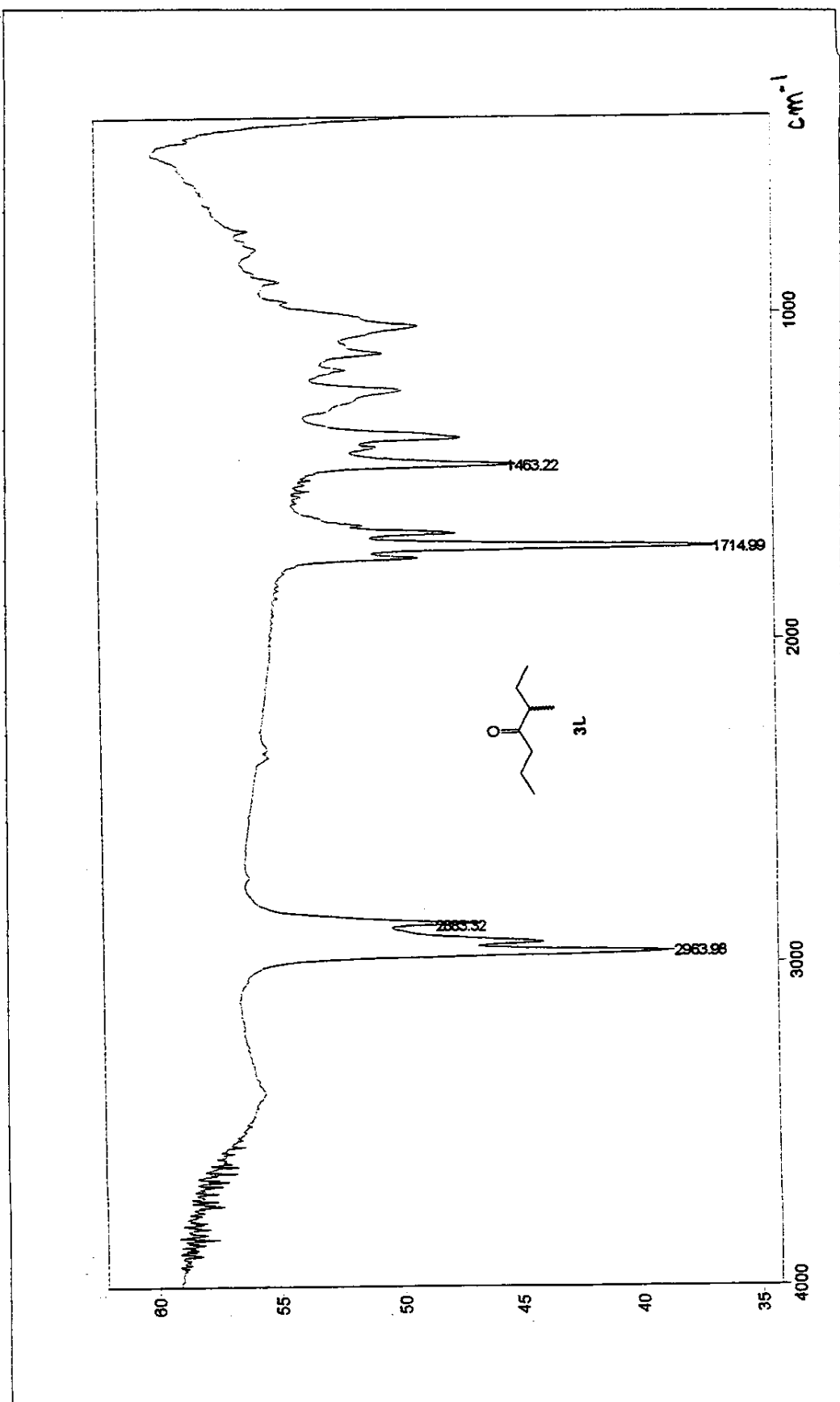


Espectro 106: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 3K

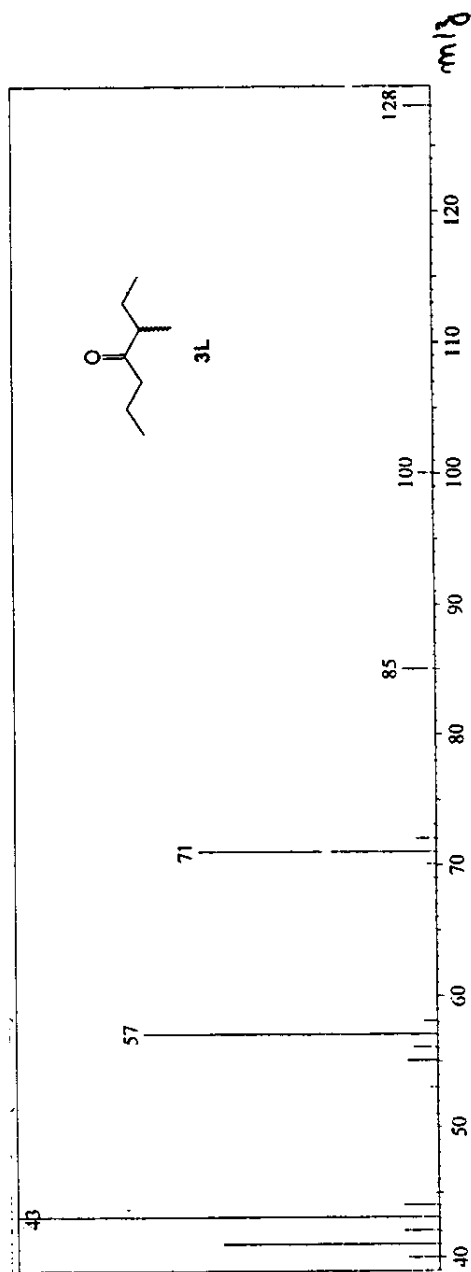


Espectro 107: RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 3K

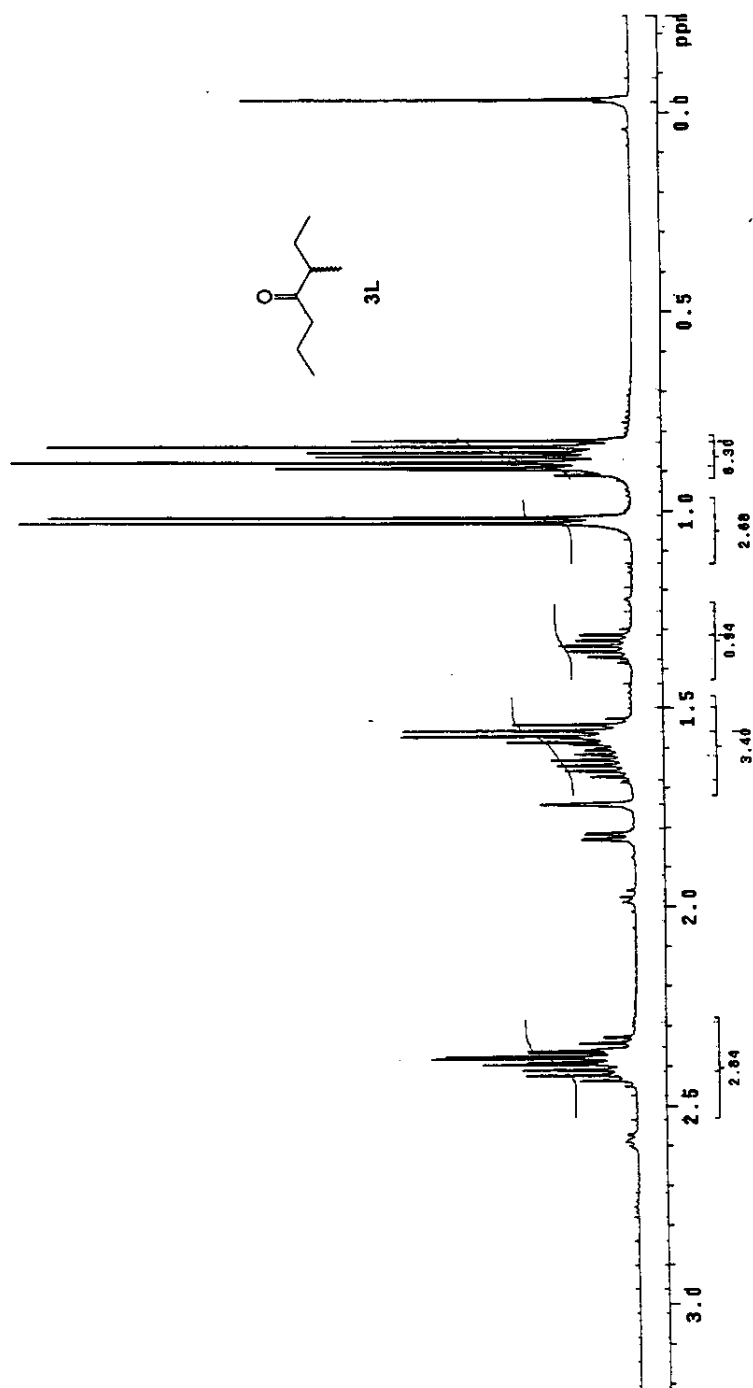
Espectro 107a: Dept 135, 90 do composto 3K



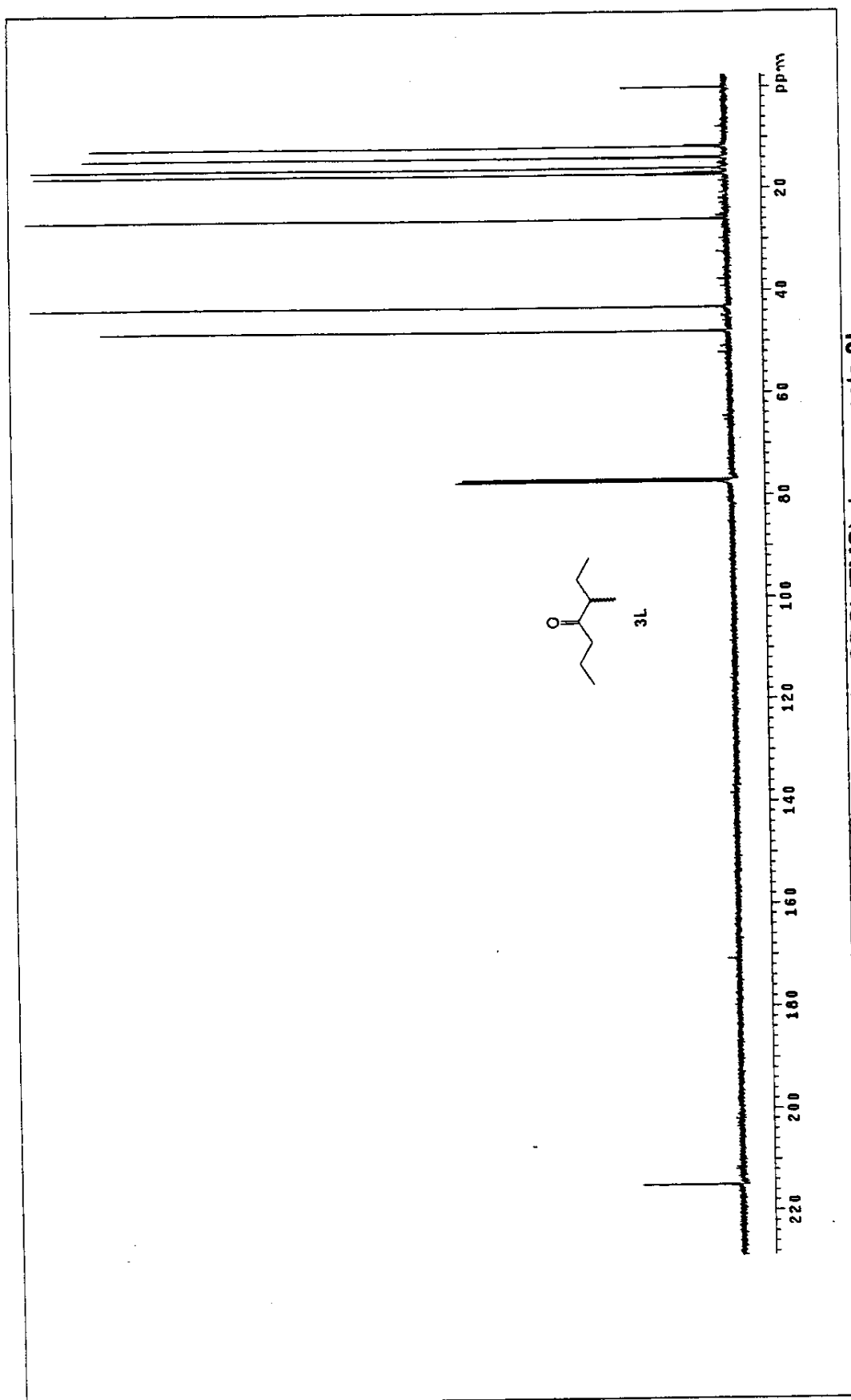
Espectro 108: IV (KBr) do composto 3L



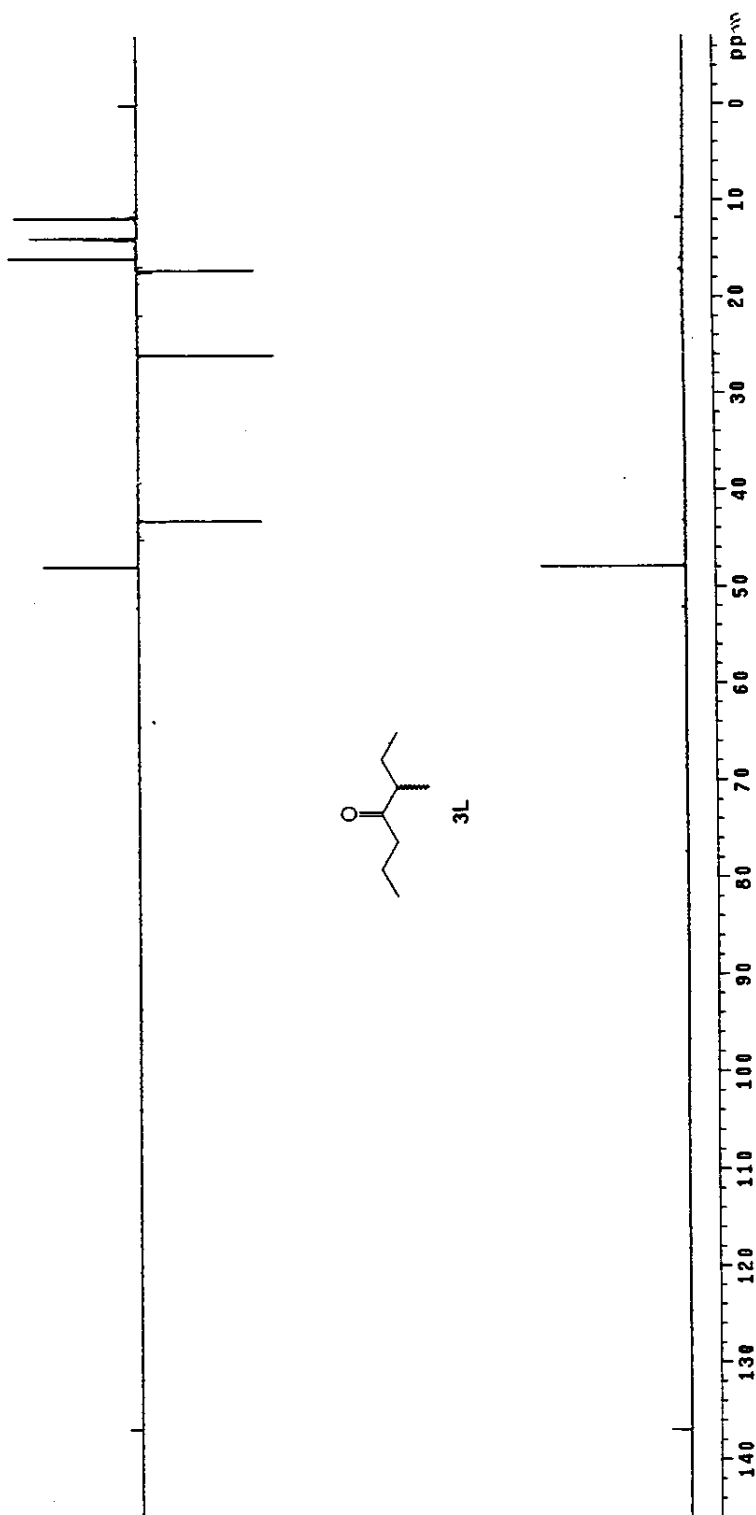
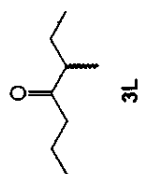
Espectro 109: EM (IE) do composto 3L



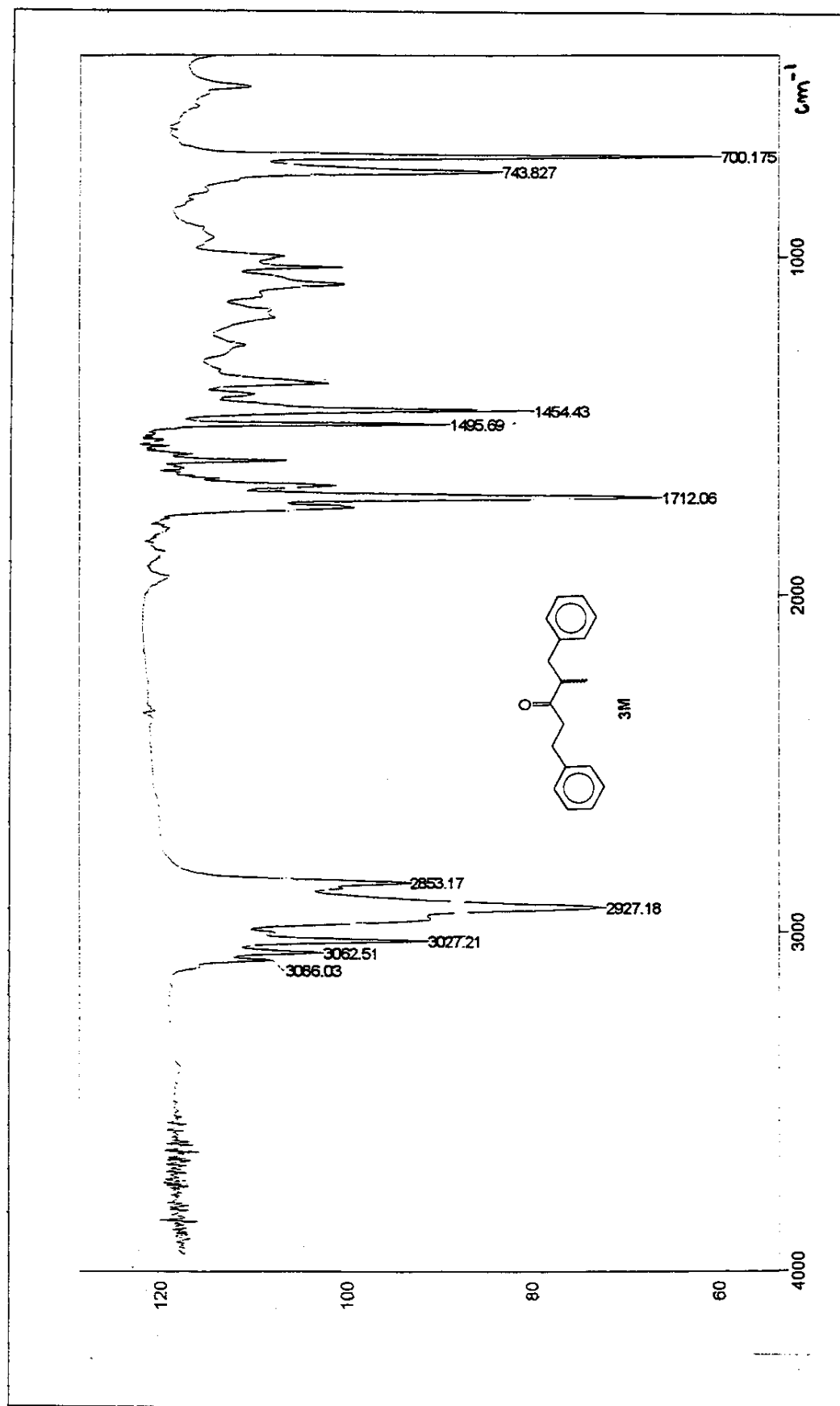
Espectro 110: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3L



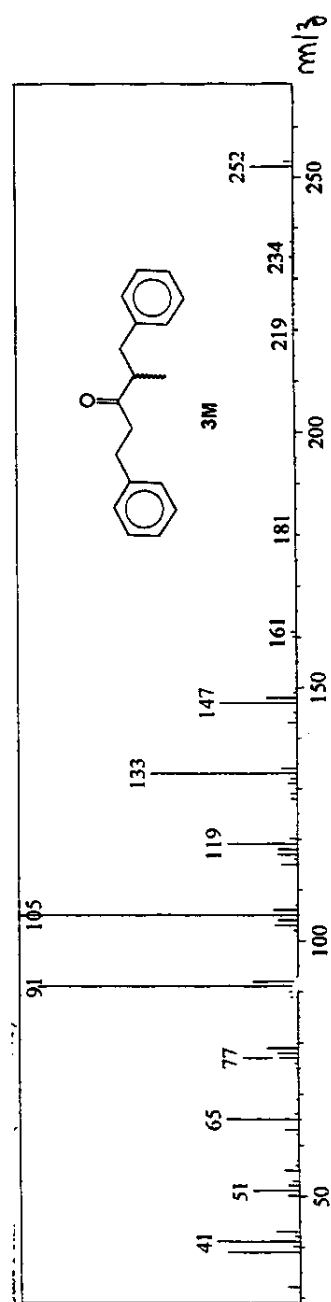
Espectro 111: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3L



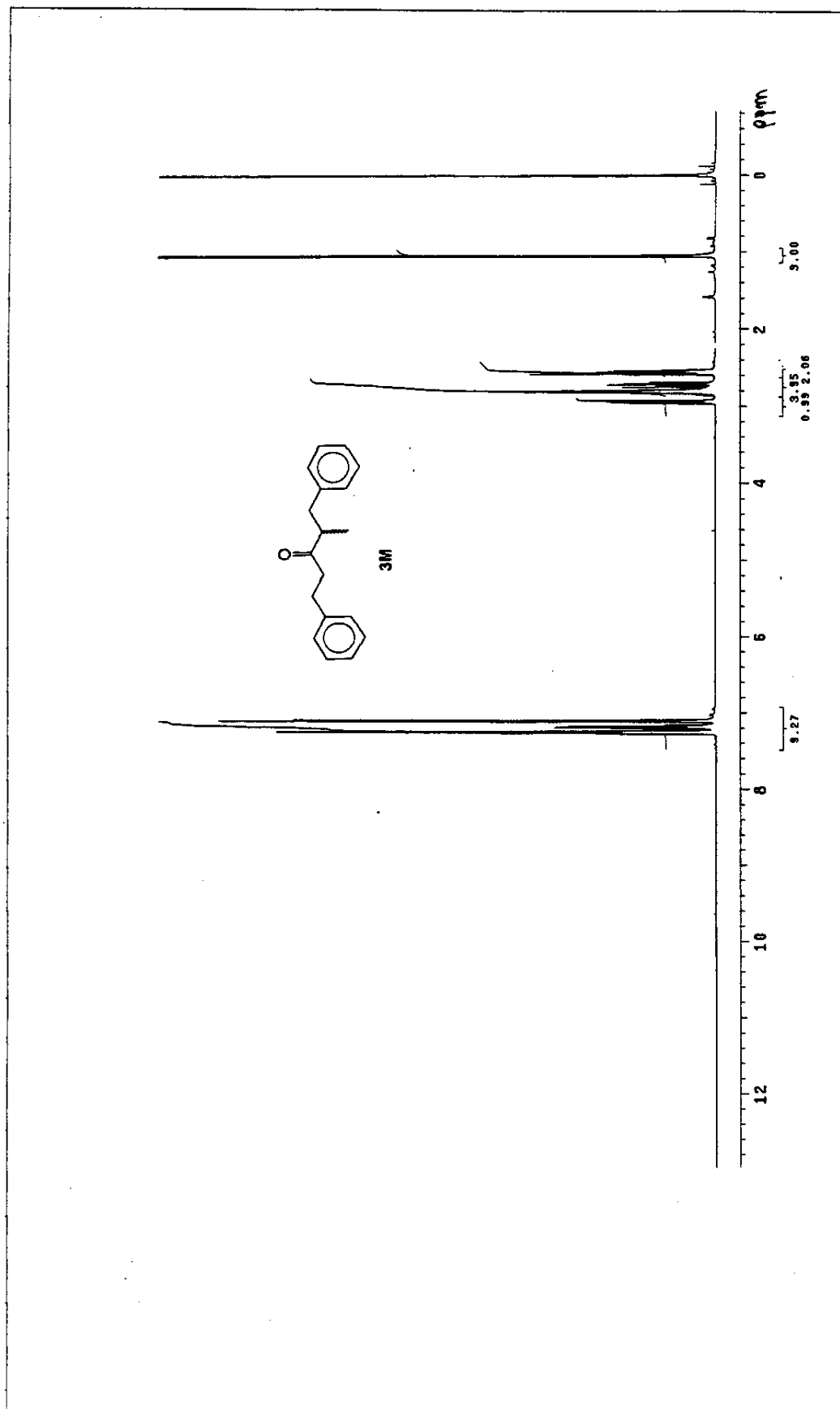
Espectro 111a: Dept 135, 90 do composto 3L



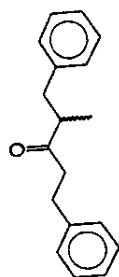
Espectro 112: IV (KBr) do composto 3M



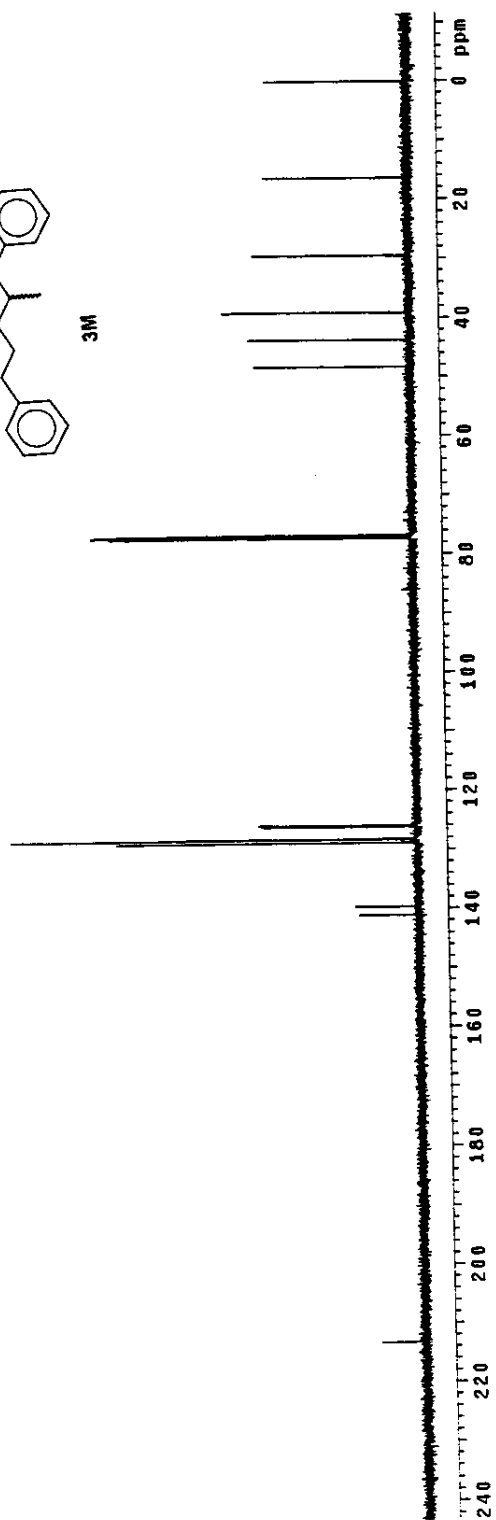
Espectro 113: EM (IE) do composto 3M



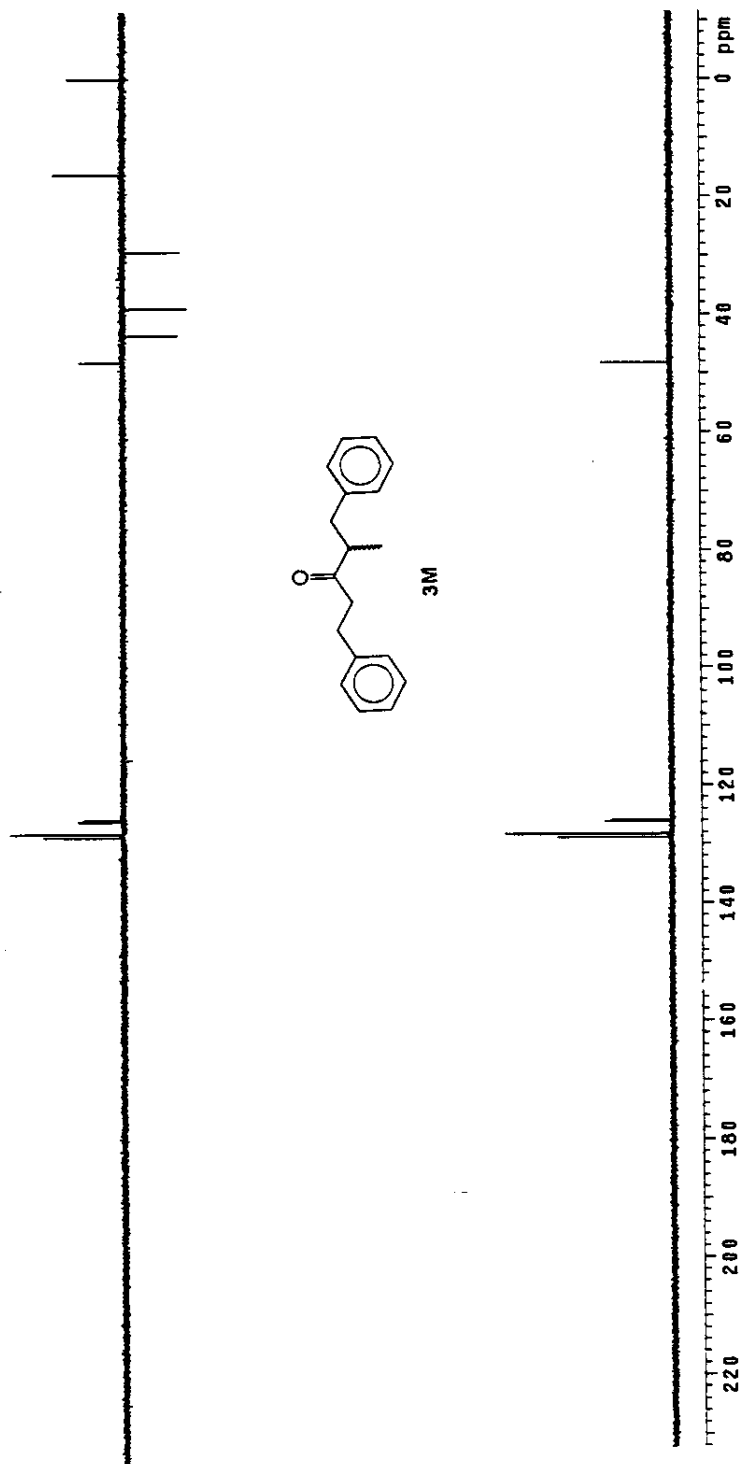
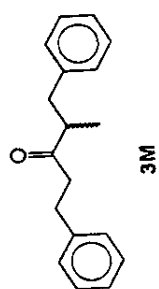
Espectro 114: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3M



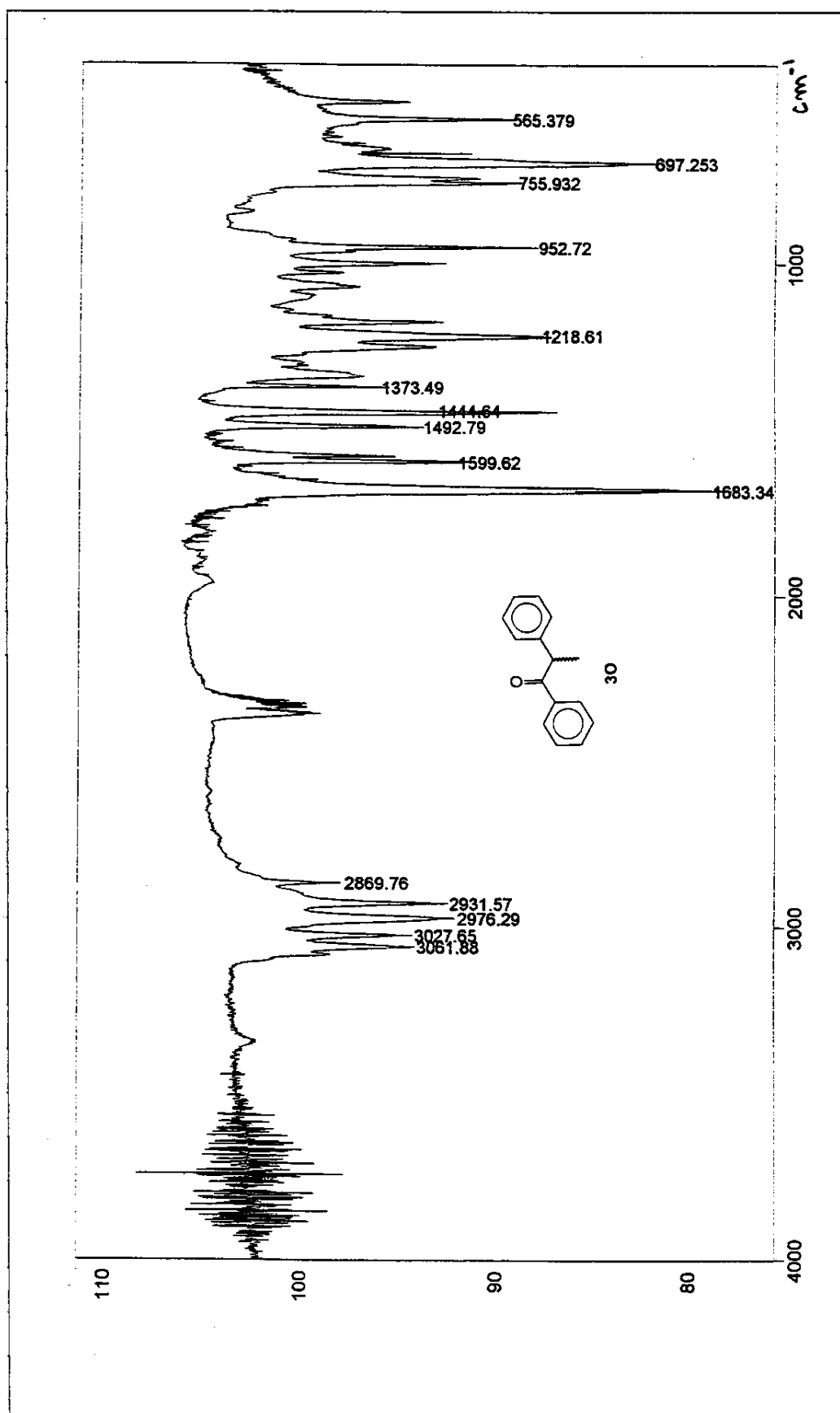
3M



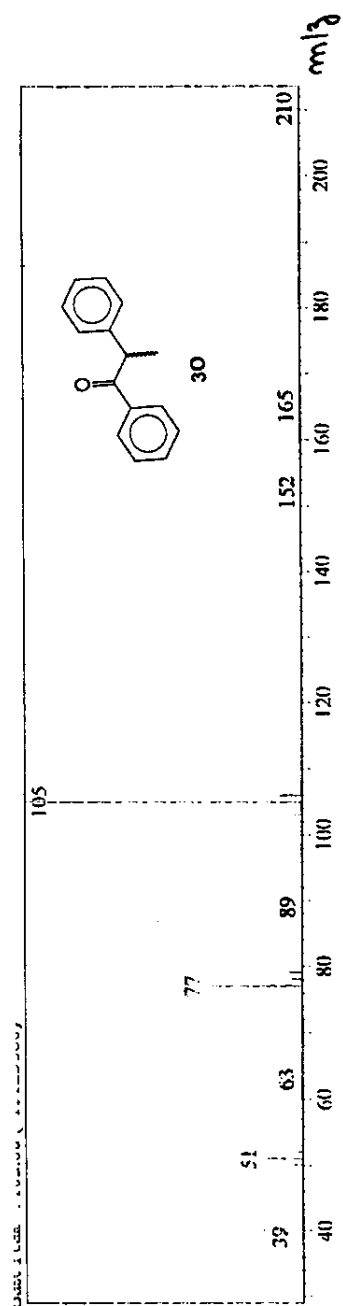
Espectro 115: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3M



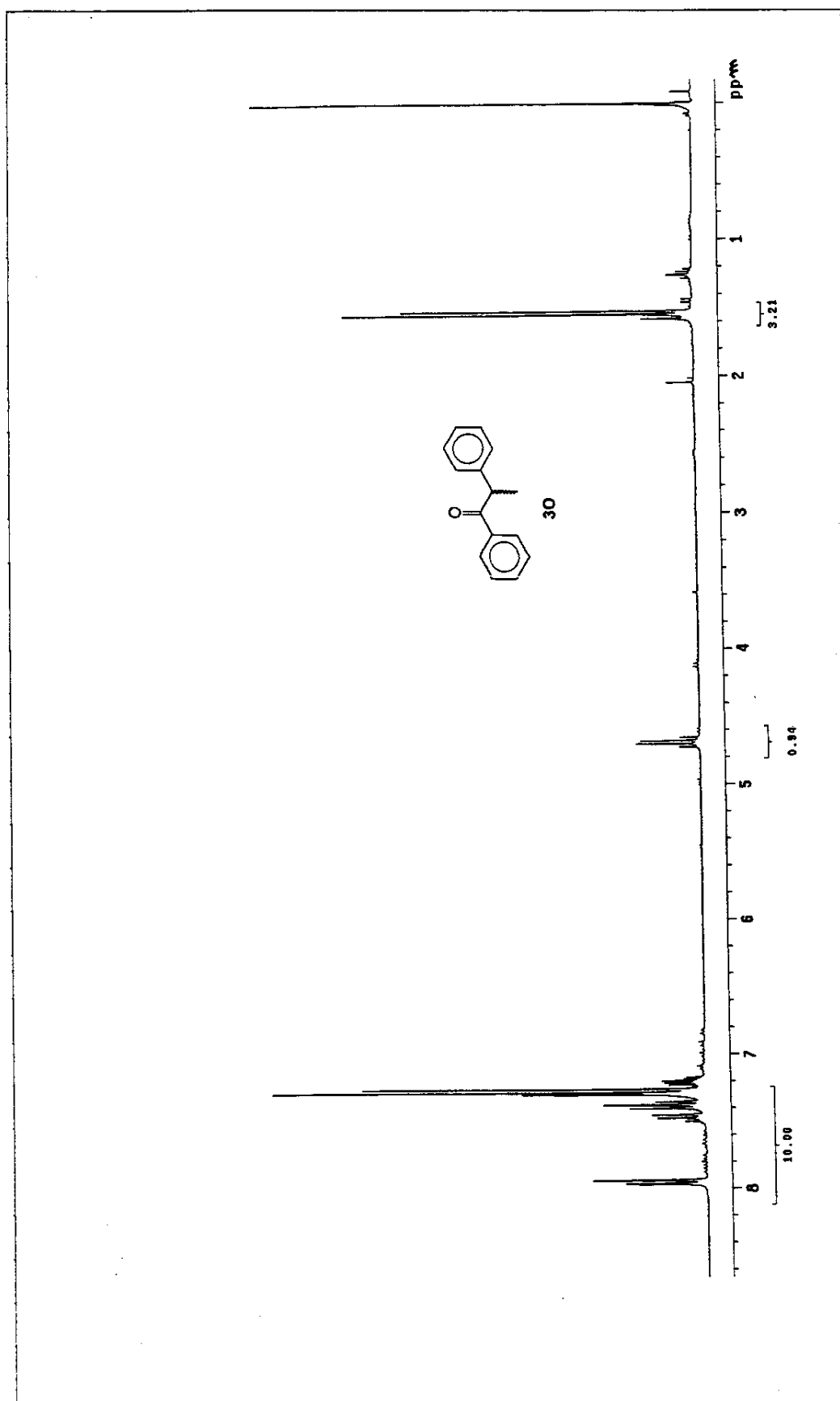
Espectro 115a: Dept 135, 90 do composto 3M



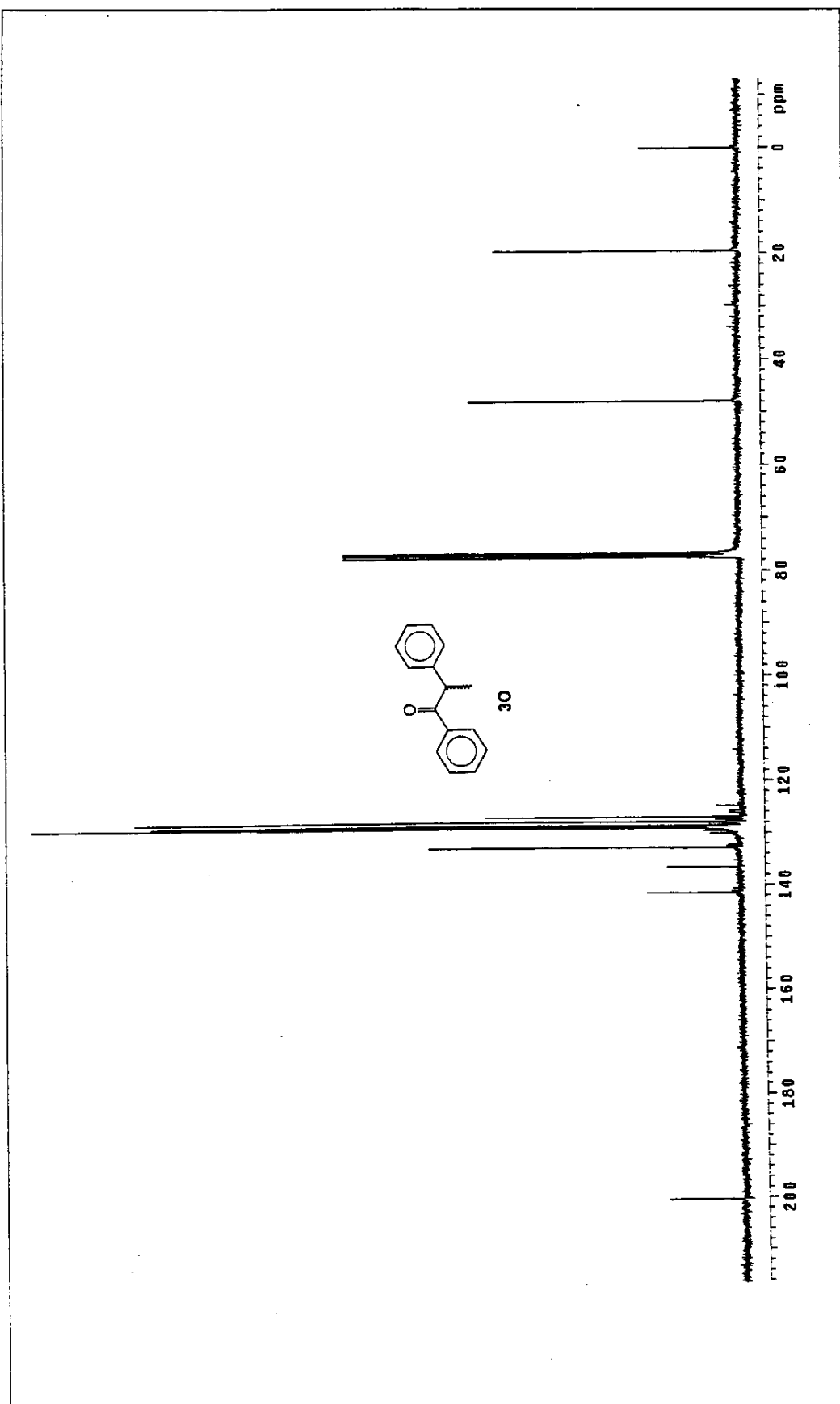
Espectro 116: IV (KBr) do composto 30



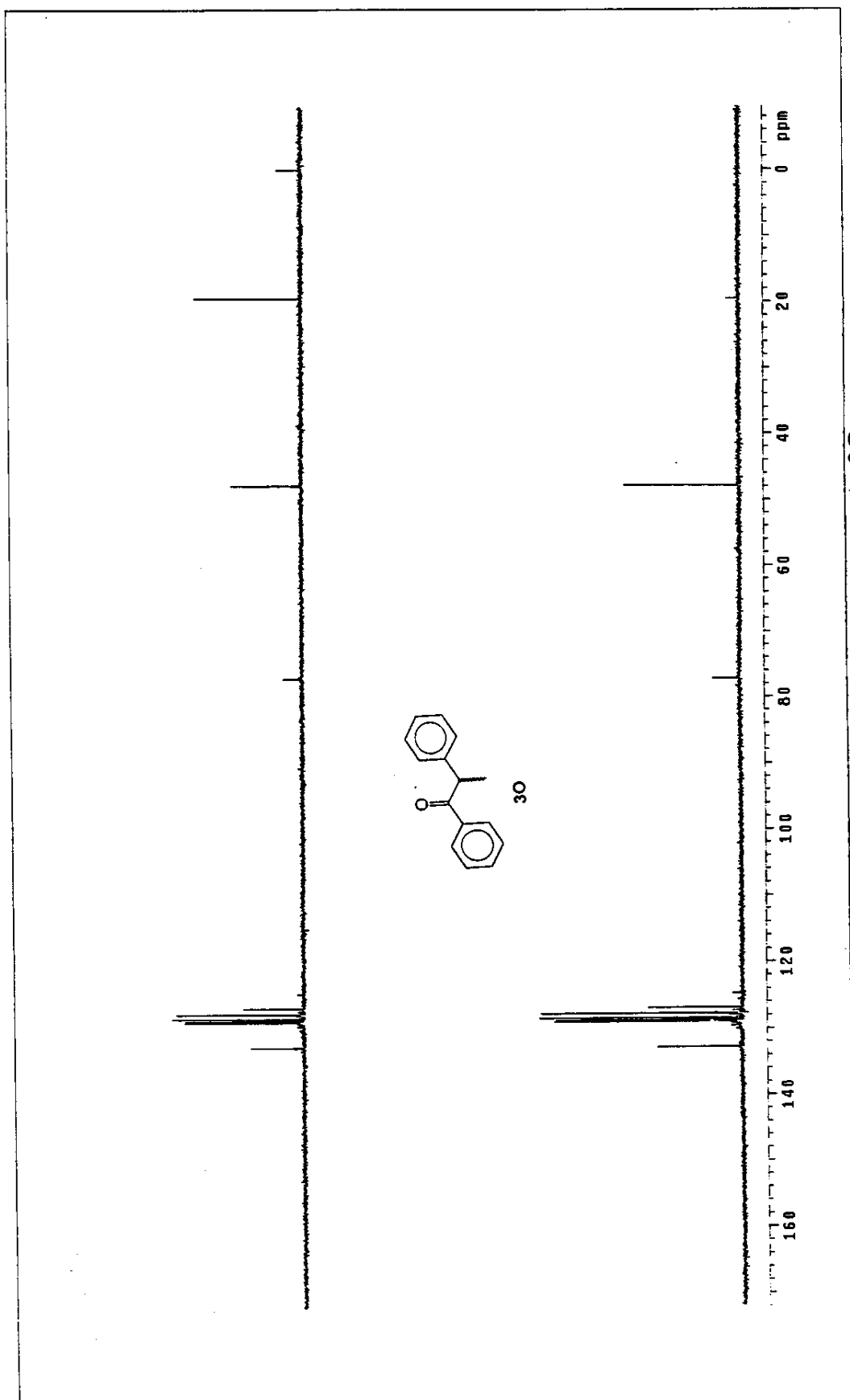
Espectro 117: EM (IE) do composto 30



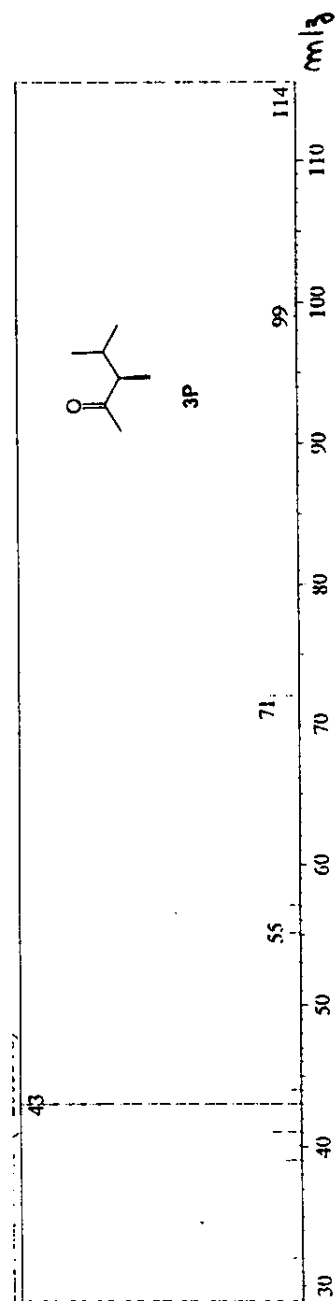
Espectro 118: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 30



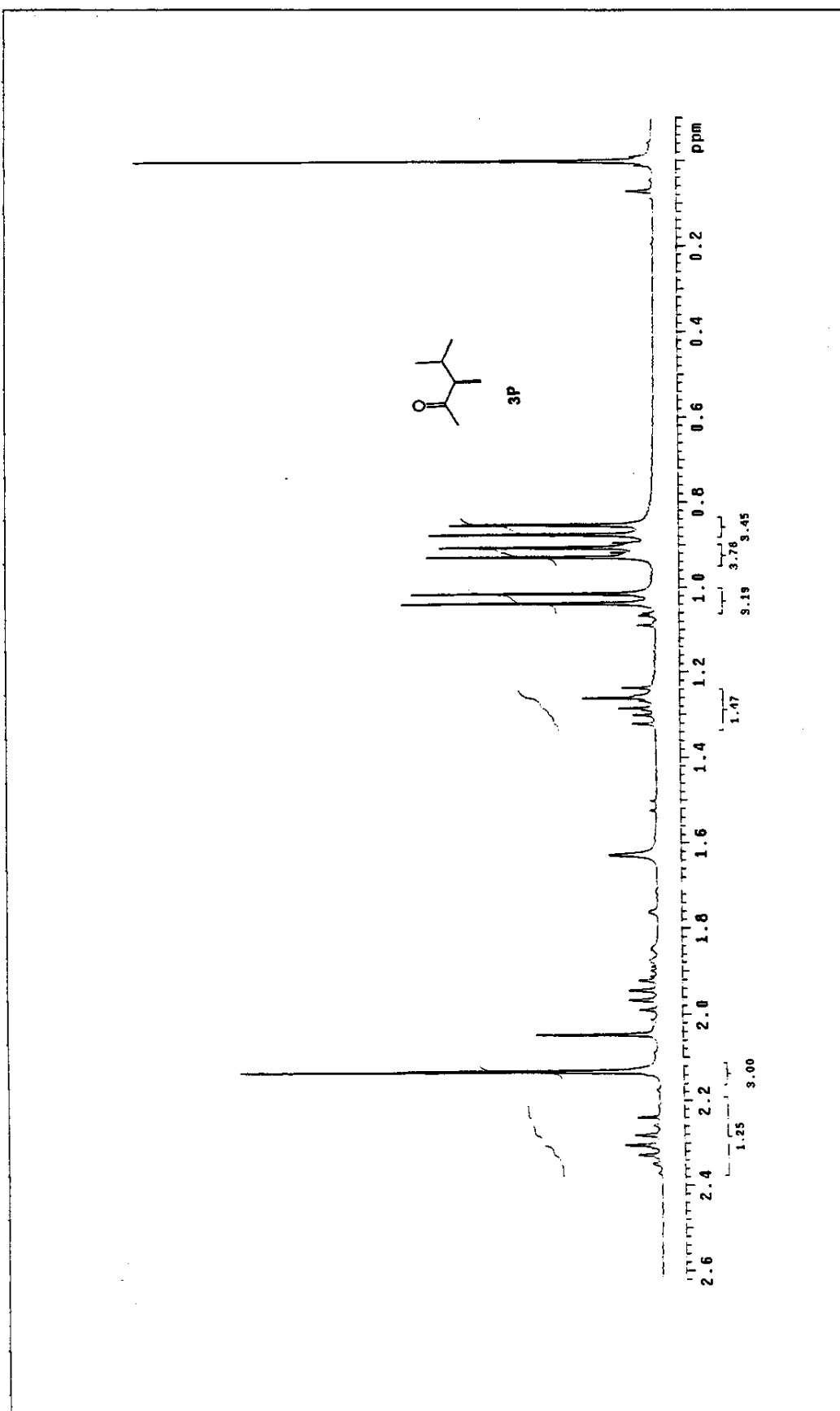
Espectro 119: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 30



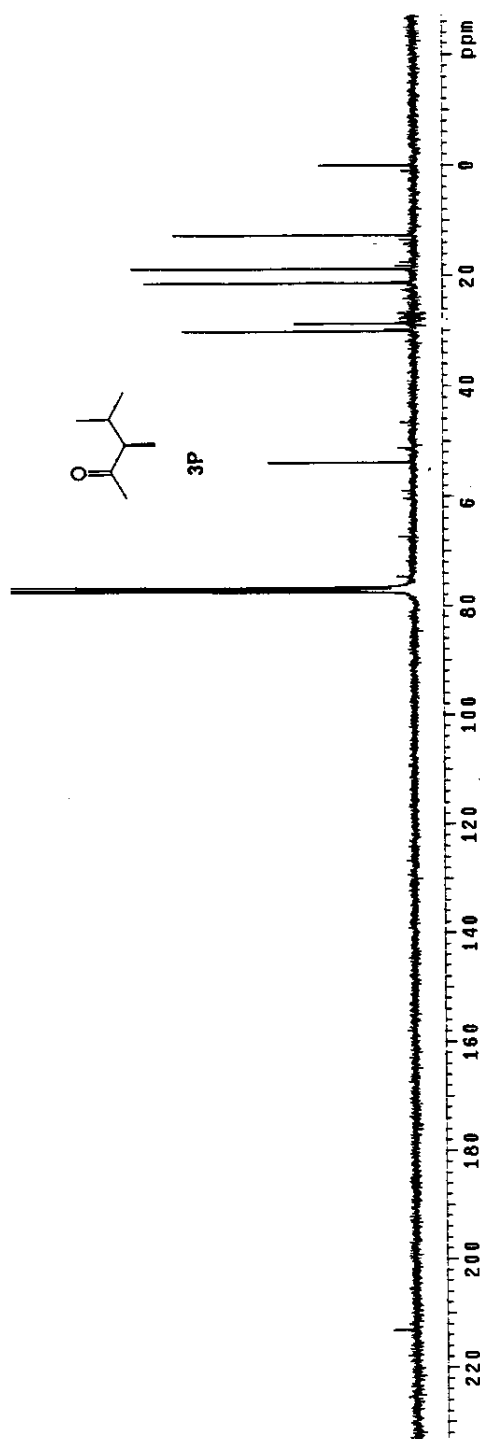
Espectro 119a: Dept 135, 90 do composto 30



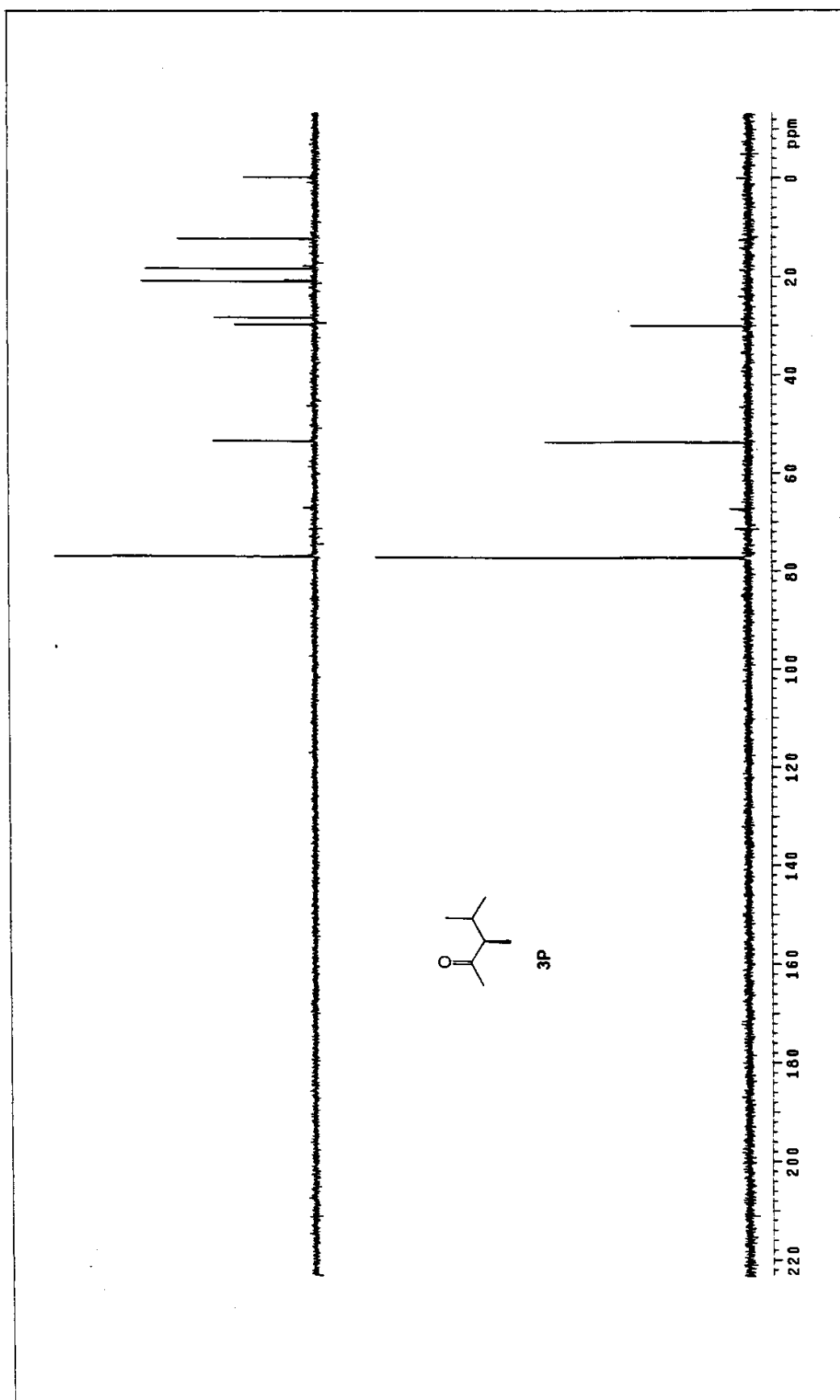
Espectro 120: EM (IE) do composto 3P



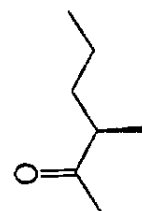
Espectro 121: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3P



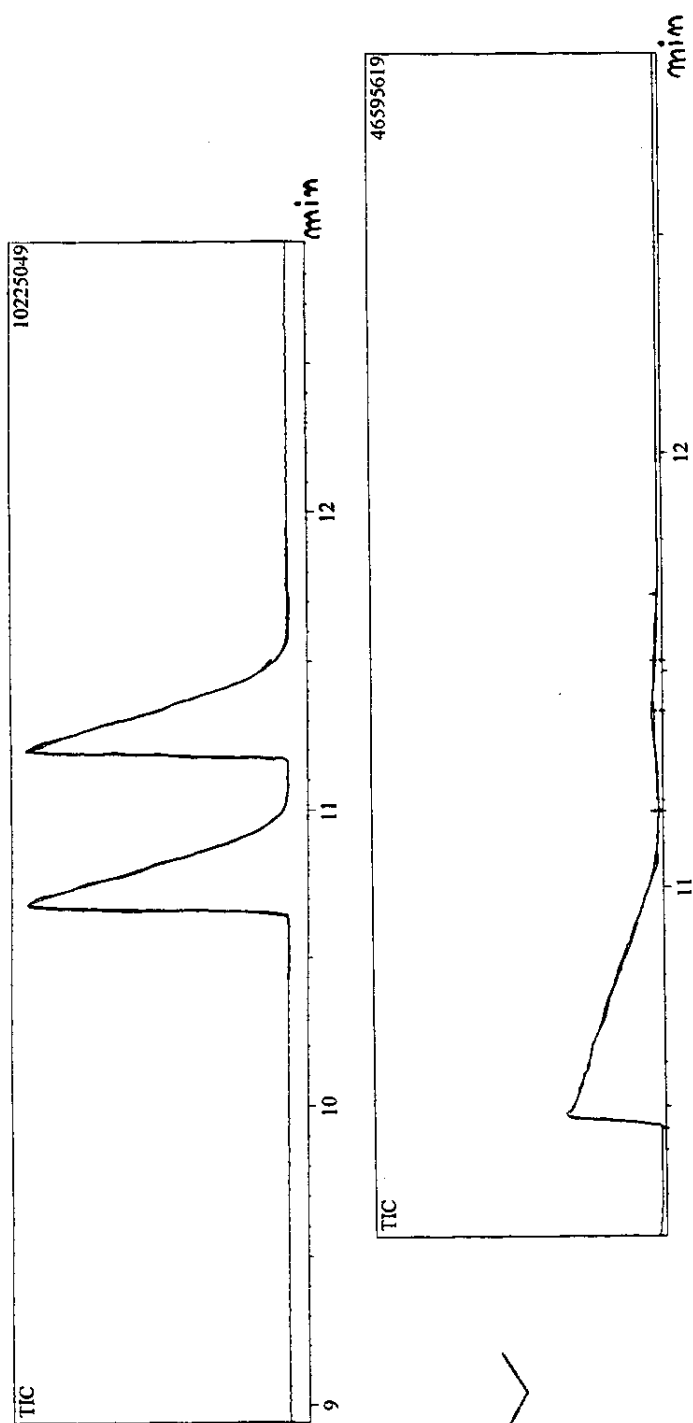
Espectro 122: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 3P



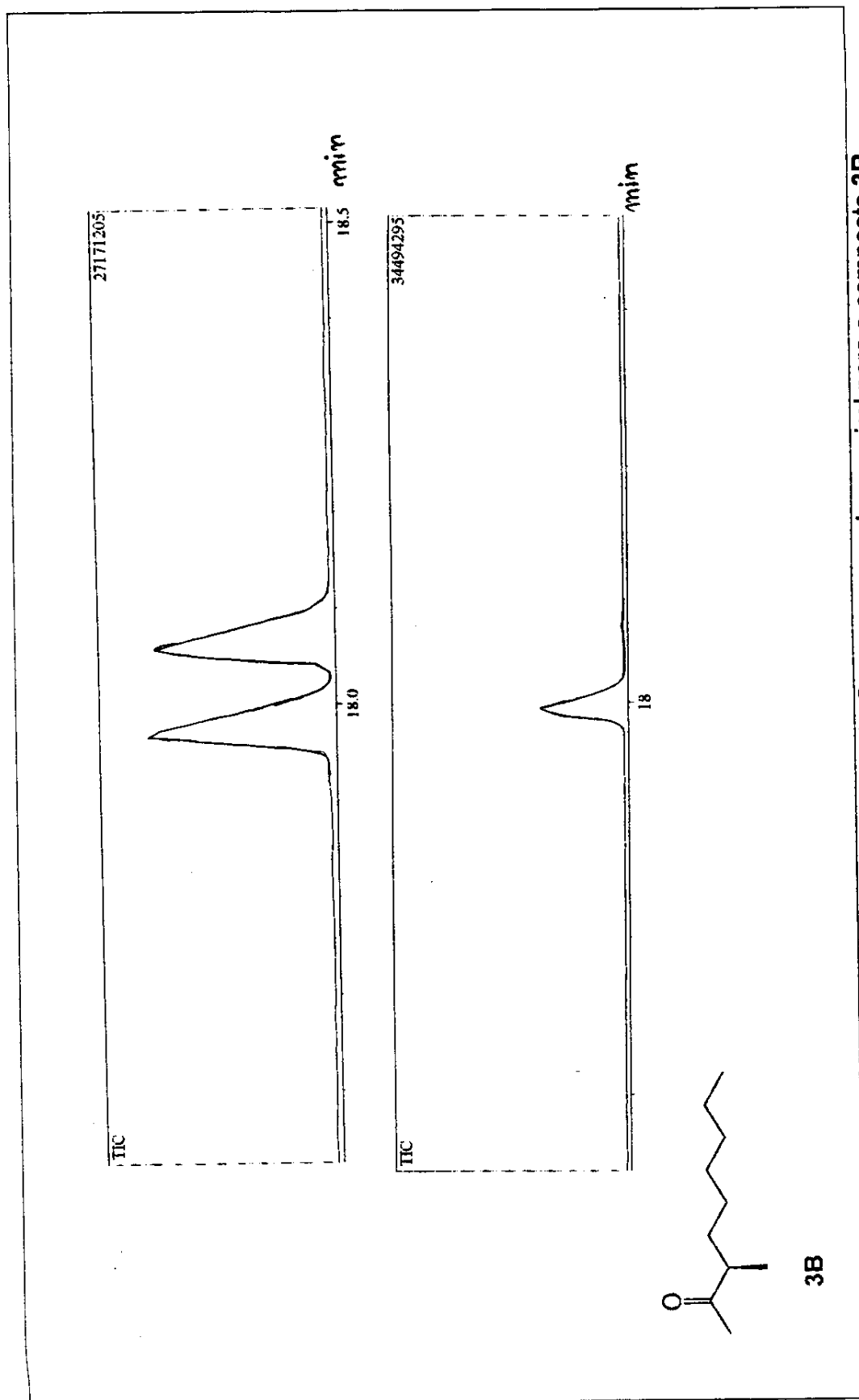
Espectro 122a: Dept 135, 90 do composto 3P



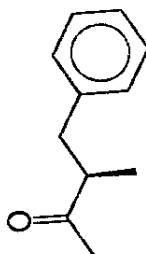
3A



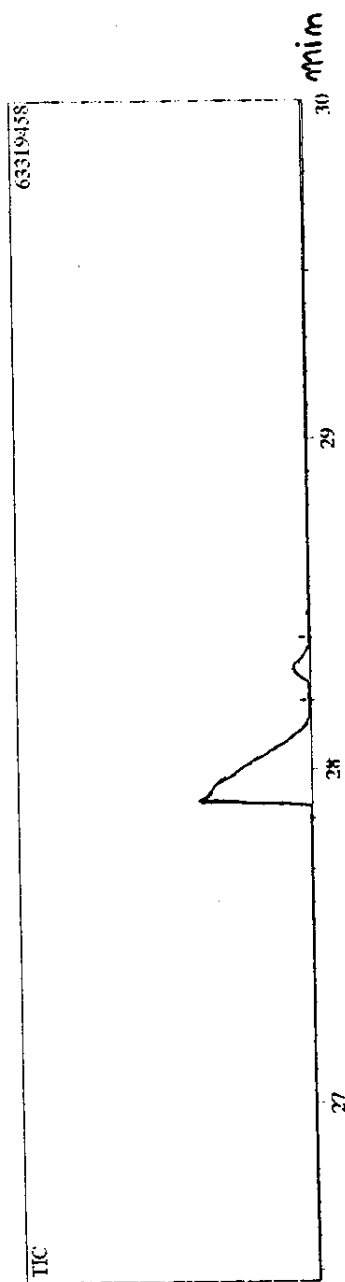
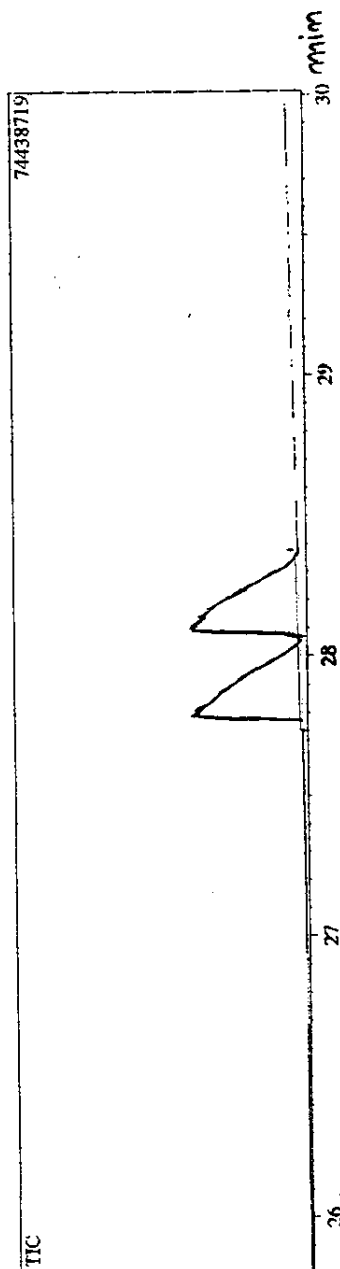
Cromatograma 01: Análise por Cromatografia Gasosa com coluna quiral para o composto 3A



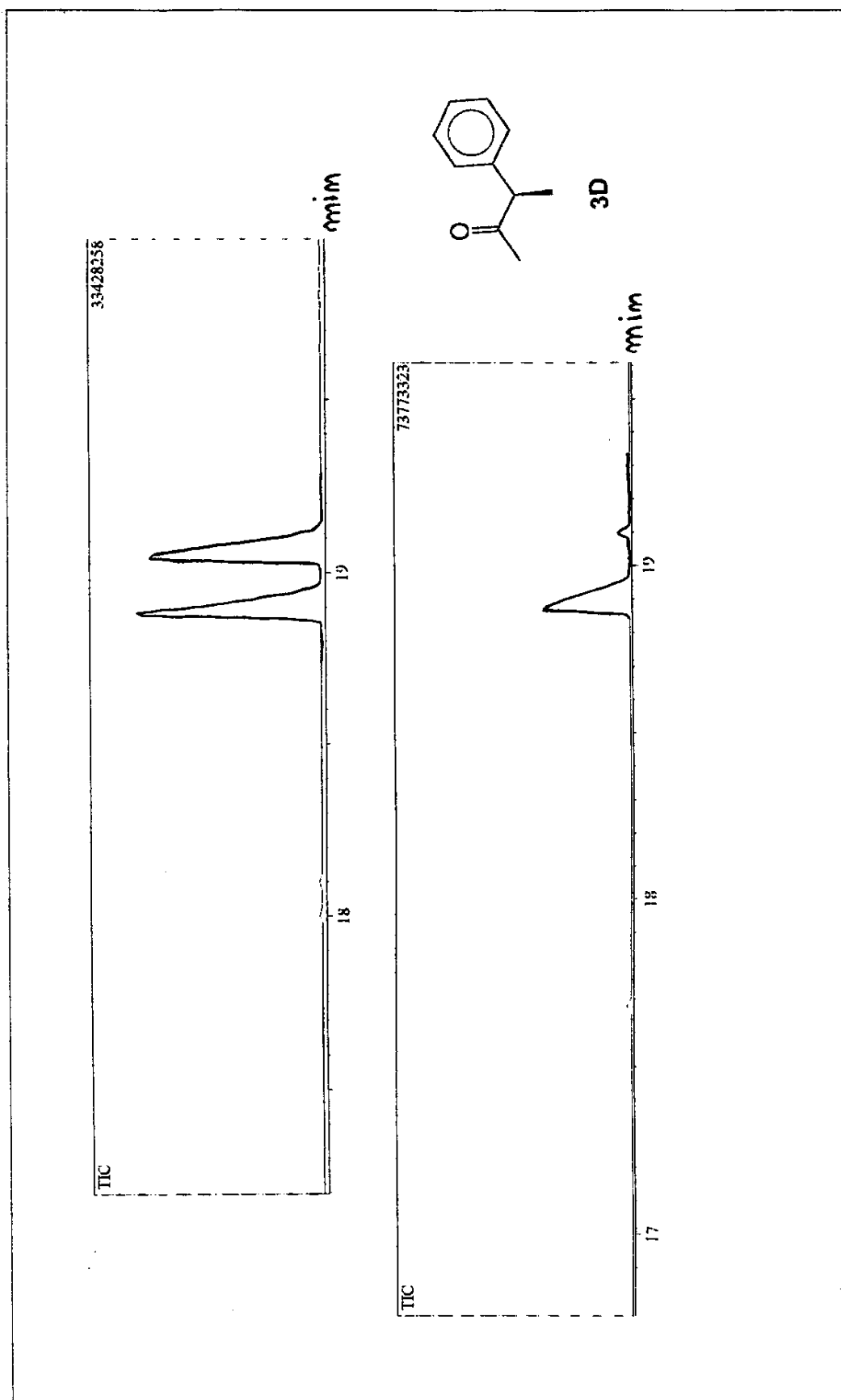
Cromatograma 02: Análise por Cromatografia Gasosa com coluna quiral para o composto 3B



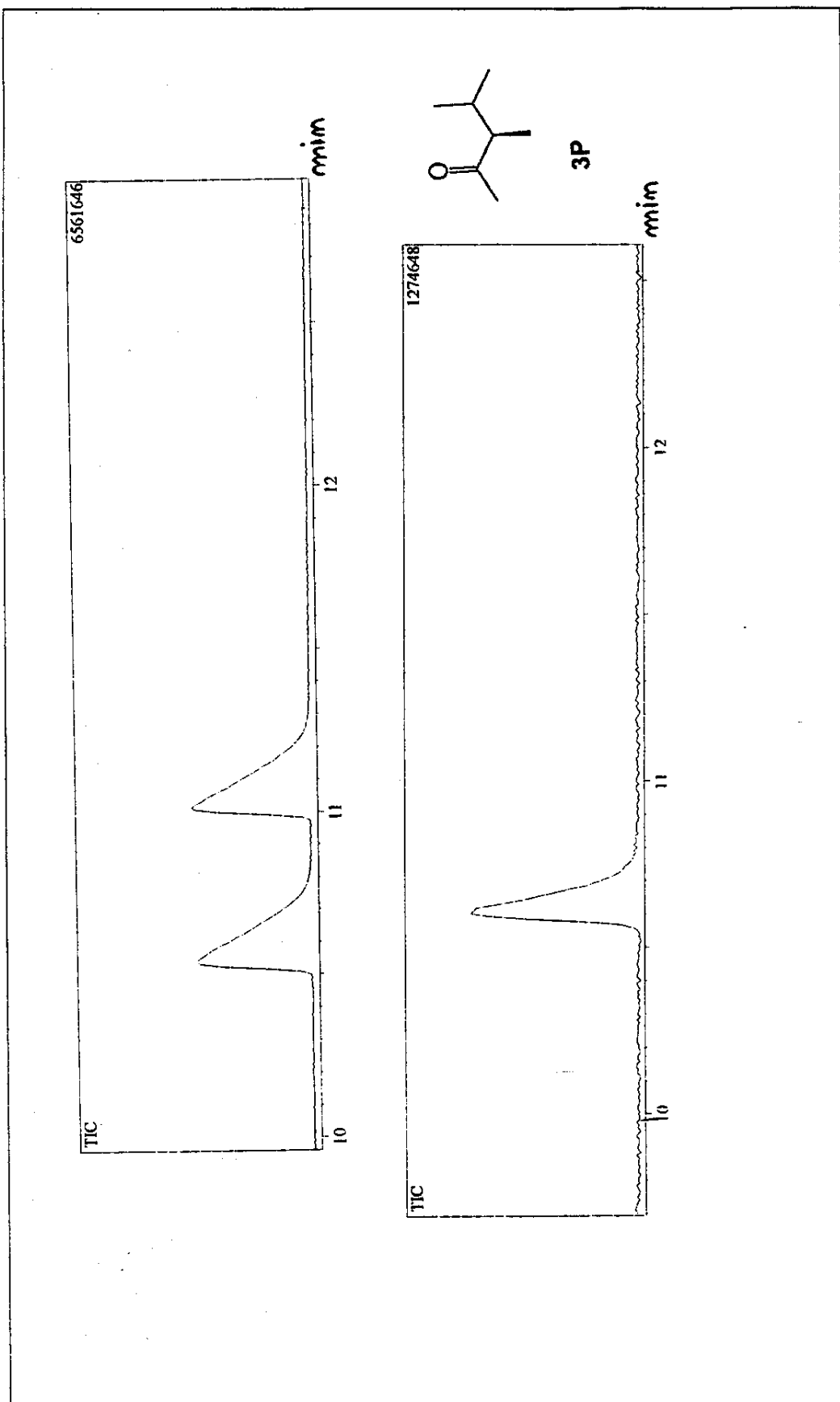
3C



Cromatograma 03: Análise por Cromatografia Gasosa com coluna quiral para o composto 3C



Cromatograma 04: Análise por Cromatografia Gasosa com coluna quiral para o composto 3D



Cromatograma 05: Análise por Cromatografia Gasosa com coluna quiral para o composto 3P