



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

BRUNO RICARDO SILVA DE PAULA

**ESTUDO DO USO DE LÍQUIDOS IÔNICOS NA SÍNTESE E
BIORREDUÇÃO DE CETONAS α,β -INSATURADAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM QUÍMICA
NA ÁREA DE QUÍMICA ORGÂNICA.**

ORIENTADOR: PAULO JOSÉ SAMENHO MORAN

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR BRUNO
RICARDO SILVA DE PAULA, E ORIENTADA PELO PROF. DR. PAULO JOSÉ SAMENHO MORAN.**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

P281e Paula, Bruno Ricardo Silva de (1988-).
Estudo do uso de líquidos iônicos na síntese e
biorredução de cetonas α,β -insaturadas / Bruno Ricardo
Silva de Paula. – Campinas, SP: [s.n.], 2012.

Orientador: Paulo José Samenho Moran.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Instituto de Química.

1. Biorredução. 2. Líquidos iônicos. 3. Enonas.
I. Moran, Paulo José Samenho. II. Universidade Estadual
de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Study of the application of ionic liquids in the synthesis and bioreduction of α,β -unsaturated ketones

Palavras-chave em inglês:

Bioreduction
Ionic liquids
Enones

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Paulo José Samenho Moran [Orientador]
Paulo Mitsuo Imamura
André Luiz Meleiro Porto

Data de defesa: 17/07/2012

Programa de pós-graduação: Química

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Mario e Marta, pelo carinho, apoio e incentivo;

Ao Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran, pela orientação e amizade;

Ao Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues, pelas discussões, apoio e amizade;

À Dávila, sobretudo pela amizade, e também por todo o apoio, discussões e colaborações ao longo dos anos;

À Luciana, ao Felipe, à Ju e à Marcela pela amizade, apoio e discussões;

Ao Leandro, por todo o auxílio dentro do laboratório, pelas discussões e pela amizade;

Aos colegas de laboratório Tarcila, Felipe, Arthur, Fábio, Michel, Juliana, Cláudio, Rafael e Bruna;

À Evi, ao Du e à Kátia, pelo carinho e incentivo;

Aos funcionários do IQ, pelo apoio técnico e acadêmico.

Curriculum vitae

Formação

2011 - 2012 – LaBioSin – Laboratório de biocatálise e síntese orgânica - Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas – Campinas, SP
Mestrado
Bolsista CNPq
Data de defesa de dissertação: 17/07/2012

2006 - 2010 – Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas – Campinas, SP
Bacharelado em Química com atribuições tecnológicas
Graduação: 12/2010

Idiomas

- Inglês – avançado
- Francês – avançado
- Italiano – básico
- Espanhol - básico

Experiências Profissionais e Acadêmicas

Fevereiro/2012 – Julho/2012 – Programa de Estágio Docente (PED)

Atuação na disciplina QO321 (Química Orgânica Teórica I)
Bolsista PED/PRPG (Pró-Reitoria de Pós-Graduação)

Agosto/2011 – Dezembro/2011 – Programa de Estágio Docente (PED)

Atuação na disciplina QO622 (Química Orgânica Experimental II)
Bolsista PED/PRPG (Pró-Reitoria de Pós-Graduação)

Março/2010 – Julho/2010 – Programa de Apoio Didático (PAD)

Atuação como auxiliar nas práticas de laboratório da disciplina QG102 (Química Experimental I).
Bolsista PAD/PRG (Pró-Reitoria de Graduação)

Julho/2009 a Dezembro/2009 – Estágio na Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa Meio Ambiente)

Pesquisa no Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Biológicos, atuando principalmente na área de físico-química de interfaces.
Bolsista Embrapa

Agosto/2007 a Julho/2009 – Iniciação científica no Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica (LaBioSin) – IQ – Unicamp

Projeto de pesquisa sob orientação do Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran, na área de biocatálise.

Tema do projeto: Síntese da estrutura central de alguns inibidores peptídicos do HIV-1 protease.

Bolsista SAE/PIBIC

Artigos completos publicados em periódicos

3. de Paula, B. R. S.; Zampieri, D. S.; Zukerman-Schpector, J.; Tietink, E. R. T.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. Knoevenagel Condensation of Aromatic Aldehydes with Ethyl 4-Chloro-3-oxobutanoate in Ionic Liquids. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2012**, *23*, 285.

2. Zampieri, D. S.; Zampieri, L. A.; Rodrigues, J. A. R.; de Paula, B. R. S.; Moran, P. J. S. Hydride transfer versus electron transfer in the reduction of 4-phenyl-3-halo-3-buten-2-ones mediated by *Pichia stipitis*. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2011**, *72*, 289.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcatb.2011.07.001>

1. Zukerman-Schpector, J.; Abd Salim, S. N.; Moran, P. J. S.; de Paula, B. R. S.; Rodrigues, J. A. R.; Tietink, E. R. T. Ethyl (2*E*)-2-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-ylmethylidene)-4-chloro-3-oxobutanoate. *Acta Crystallographica, Section E*, **2011**, *67*, o1044

[doi:10.1107/S1600536811011780](https://doi.org/10.1107/S1600536811011780)

Comunicações científicas publicadas em congressos

Até o momento, 11 trabalhos foram apresentados na forma de pôster em congressos, sendo 8 deles em congressos nacionais, e os outros 3, em congressos internacionais.

RESUMO

Nesse projeto investigou-se o uso de líquidos iônicos na preparação de compostos carbonílicos α,β -insaturados por meio da condensação de Knoevenagel e na biorredução dos produtos sintetizados. Na primeira etapa do projeto, estudou-se a aplicação de um protocolo desenvolvido pelo grupo de pesquisa para a condensação de Knoevenagel entre β -cetoésteres e aldeídos aromáticos em líquidos iônicos. Utilizaram-se os líquidos iônicos [bmim(PF₆)] e [bmim(NTf₂)], e em ambos os casos, obtiveram-se rendimentos de moderado a alto para as condensações envolvendo o acetoacetato de etila e o 4-cloroacetoacetato de etila. Os produtos obtidos, que em todos os casos foram misturas de diastereoisômeros, foram separados e caracterizados individualmente, e a configurações das olefinas (*E* ou *Z*) puderam ser determinadas com base na cristalografia de raios-X de dois dos compostos preparados, e posterior comparação dos espectros de RMN de ¹³C de todos os compostos sintetizados. O acetoacetato de etila forneceu como isômero majoritário o *Z*, enquanto o 4-cloroacetoacetato de etila forneceu como isômero majoritário o *E*. Na segunda etapa do projeto, estudaram-se as biorreduções dos compostos preparados em sistemas bifásicos água/líquido iônico hidrofóbico. Em geral, verificou-se que na biorredução dos derivados do acetoacetato de etila por *Saccharomyces cerevisiae*, a existência de um sistema bifásico fez com que houvesse a redução da olefina, mantendo a carbonila intacta, enquanto no sistema monofásico (aquoso) houve a redução tanto da olefina quanto da carbonila. O comportamento da reação de biorredução foi bastante sensível à natureza do anel aromático, sendo que em alguns casos os produtos de retro-Knoevenagel foram formados em quantidades significativas. No caso do 2-benzilidenoacetoacetato de etila, pôde-se verificar que um comportamento semelhante foi observado em termos de quimiosseletividade para a redução dos derivados do acetoacetato de etila na presença de uma resina acrílica (Amberlite XAD-7). No caso dos derivados do 4-cloroacetoacetato de etila, as biorreduções por *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Candida albicans*, *Pichia stipitis* e *Geotrichum candidum* forneceram como majoritários os produtos de retro-Knoevenagel. No caso da biorredução por *Rhodotorula glutinis*, houve apenas um aumento do tempo de reação, com manutenção da redução dos dois grupos funcionais.

ABSTRACT

In this project, we studied the use of ionic liquids in the preparation of α,β -unsaturated compounds by the Knoevenagel condensation, and in their bioreductions by yeasts. In the first stage, a methodology developed by our research group for the α -methylenation of carbonyl compounds in ionic liquids was applied to the condensation of β -ketoesters and aromatic aldehydes. In condensations involving ethyl acetoacetate and 4-chloroacetoacetate, moderate to high yields were obtained using [bmim(PF₆)] and [bmim(NTf₂)]. In all cases, diastereomeric mixtures were obtained, and both isomers were separated and characterized individually. The determination of the olefin configuration was based on X-ray crystallography of two of the synthesized compounds, and further comparison of their ¹³C NMR spectra with those of the remaining products. Although the reactions proceeded with only low to moderate diastereoselectivity, it was noteworthy that, whereas ethyl acetoacetate favored the *Z* isomer as the major reaction product, ethyl 4-chloroacetoacetate favored the *E* isomer as the major one. In the second stage, the bioreductions of the synthesized compounds in water/[bmim(PF₆)] were studied. For the reduction of ethyl 2-benzylideneacetoacetate by *Saccharomyces cerevisiae*, the use of a water/[bmim(PF₆)] system resulted in the maintenance of the C=O bond, with reduction only of the C=C bond. In contrast, in water, both the C=O and C=C bonds are reduced. When other acetoacetate derivatives were employed, it was noted that both reaction rates and the byproducts varied greatly varying the aromatic ring. When the reaction was performed in an aqueous system with the substrate adsorbed in an acrylic resin (Amberlite XAD-7), a similar result in terms of chemoselectivity was observed. When reductions of ethyl 2-benzylidene-4-chloroacetoacetate were carried out with *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Candida albicans*, *Pichia stipitis* and *Geotrichum candidum*, the major observed products were those of a retro-Knoevenagel reaction. Only when *Rhodotorula glutinis* was employed, the major products were the bioreduction ones. In this case, however, the use of a water/[bmim(PF₆)] system only resulted in a decrease of both C=O and C=C reduction rates, but not in a favoring of C=C reduction.

SUMÁRIO

Lista de Espectros	xvii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xxvii
Lista de Tabelas	xxix
Lista de Esquemas.....	xxxii
Lista de Figuras.....	xxxiii
1. Introdução	1
1.1 Reduções enzimáticas	1
1.2 Reduções enzimáticas de ligações C=O	1
1.3 Reduções enzimáticas de ligações C=C ativadas	3
1.4 Biocatálise extrativa.....	6
1.5 Líquidos iônicos	8
1.6 Uso de líquidos iônicos em biotransformações	11
1.7 A condensação de Knoevenagel.....	14
2. Objetivos.....	17
3. Resultados e Discussão.....	18
3.1 Síntese dos substratos	18
3.1.1 Condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e aldeídos aromáticos	18
3.1.2 Condensação de Knoevenagel entre o acetoacetato de etila e aldeídos aromáticos	25
3.2 Biorredução dos substratos.....	31
3.2.1 Biorredução do 2-benzilidenoacetoacetato de etila.....	31
3.2.2 Biorredução dos demais derivados do acetoacetato de etila.....	37
3.2.3 Biorredução do 2-benzilideno-4-cloroacetoacetato de etila.....	42

3.2.4 Avaliação do uso de Amberlite XAD-7 na biorredução do 2-benzilidenoacetoacetato de etila	48
4. Conclusões.....	50
5. Parte experimental.....	51
5.1 Solventes e reagentes.....	51
5.2 Instrumentos utilizados	52
5.3 Métodos cromatográficos.....	52
5.4 Crescimento dos micro-organismos	53
5.5 Procedimentos para as condensações de Knoevenagel	53
5.5.1 Condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e aldeídos aromáticos em líquidos iônicos	53
5.5.2 Condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e o benzaldeído em benzeno ou tolueno	53
5.5.3 Condensação de Knoevenagel entre o acetoacetato de etila e aldeídos aromáticos em líquido iônicos	54
5.6 Procedimentos gerais para a biorreduções	54
5.6.1 Biorredução em água	54
5.6.2 Biorredução em água-[bmim(PF ₆)]	54
5.6.3 Biorredução em água-Amberlite XAD-7	55
5.7 Substratos e produtos	55
5.7.1 (<i>E</i>)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((<i>E</i>)-3a).....	55
5.7.2 (<i>Z</i>)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((<i>Z</i>)-3a)	56
5.7.3 (<i>E</i>)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((<i>E</i>)-3b)	56
5.7.4 (<i>Z</i>)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((<i>Z</i>)-3b).....	57
5.7.5 (<i>E</i>)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((<i>E</i>)-3c).....	57
5.7.6 (<i>Z</i>)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((<i>Z</i>)-3c)	58

5.7.7	(E)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((E)-3d)	58
5.7.8	(Z)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((Z)-3d)	59
5.7.9	(E)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((E)-3e)	59
5.7.10	(Z)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z)-3e)	60
5.7.11	(E)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((E)-3f)	60
5.7.12	(Z)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((Z)-3f)	61
5.7.13	(E)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((E)-5a)	61
5.7.14	(Z)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((Z)-5a)	62
5.7.15	(E)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((E)-5b)	62
5.7.16	(Z)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5b)	63
5.7.17	(E)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((E)-5c)	63
5.7.18	(Z)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5c)	64
5.7.19	(E)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((E)-5d) ...	64
5.7.20	(Z)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5d) ...	65
5.7.21	(E)-2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propenoato de etila ((E)-5e)	65
5.7.22	(Z)-2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propenoato de etila ((Z)-5e)	65
5.7.23	(E)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((E)-5f)	66
5.7.24	(Z)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((Z)-5f)	66
5.7.25	(E)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((E)-5g)	66
5.7.26	(Z)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((Z)-5g)	67
5.7.27	(E)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((E)-5h)	67
5.7.28	(Z)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z)-5h)	68
5.7.29	(E)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((E)-5i)	68
5.7.30	(Z)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((Z)-5i)	69

5.7.31 2-acetil-3-fenilpropanoato de etila (6a)	69
5.7.32 2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propanoato de etila (6b)	70
5.7.33 2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propanoato de etila (6c)	70
5.7.34 2-acetil-3-(3',4',5-trimetoxifenil)propanoato de etila (6d).....	71
5.7.35 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propanoato de etila (6e)	71
5.7.36 2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propanoato de etila (6f).....	72
5.7.37 2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propanoato de etila (6g)	72
5.7.38 2-acetil-3-(2'-furanil)propanoato de etila (6h).....	73
5.7.39 álcool 3-vinilbenzílico (9i).....	73
5.7.40 brometo de 3-vinilbenzila (10i).....	74
5.7.41 2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propanoato de etila (6i).....	74
5.7.42 2-cloroacetil-3-fenilpropanoato de etila (11a).....	75

Lista de Espectros

E1	(<i>E</i>)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((<i>E</i> -3a).....	76
E1.1	Espectro de Massas	76
E1.2	Espectro de IV	76
E1.3	Espectro de RMN de ^1H	77
E1.4	Espectro de RMN de ^{13}C	77
E1.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	78
E1.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	78
E2	(<i>Z</i>)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((<i>Z</i> -3a)	79
E2.1	Espectro de Massas	79
E2.2	Espectro de IV	79
E2.3	Espectro de RMN de ^1H	80
E2.4	Espectro de RMN de ^{13}C	80
E2.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	81
E2.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	81
E3	(<i>E</i>)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((<i>E</i> -3b)	82
E3.1	Espectro de Massas	82
E3.2	Espectro de IV	82
E3.3	Espectro de RMN de ^1H	83
E3.4	Espectro de RMN de ^{13}C	83
E3.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	84
E3.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	84
E4	(<i>Z</i>)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((<i>Z</i> -3b).....	85
E4.1	Espectro de Massas	85

E4.2	Espectro de IV	85
E4.3	Espectro de RMN de ^1H	86
E4.4	Espectro de RMN de ^{13}C	86
E4.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	87
E4.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	87
E5	(<i>E</i>)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((E -3c).....	88
E5.1	Espectro de Massas	88
E5.2	Espectro de IV	88
E5.3	Espectro de RMN de ^1H	89
E5.4	Espectro de RMN de ^{13}C	89
E5.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	90
E5.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	90
E6	(<i>Z</i>)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z -3c)	91
E6.1	Espectro de Massas	91
E6.2	Espectro de IV	91
E6.3	Espectro de RMN de ^1H	92
E6.4	Espectro de RMN de ^{13}C	92
E6.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	93
E6.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	93
E7	(<i>E</i>)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilendioxifenil)propenoato de etila ((E -3d)	94
E7.1	Espectro de Massas	94
E7.2	Espectro de IV	94
E7.3	Espectro de RMN de ^1H	95
E7.4	Espectro de RMN de ^{13}C	95

E7.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	96
E7.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	96
E8	(Z) -2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((Z) -3d)	97
E8.1	Espectro de Massas	97
E8.2	Espectro de IV	97
E8.3	Espectro de RMN de ^1H	98
E8.4	Espectro de RMN de ^{13}C	98
E8.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	99
E8.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	99
E9	(E) -2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((E) -3e)	100
E9.1	Espectro de Massas	100
E9.2	Espectro de IV	100
E9.3	Espectro de RMN de ^1H	101
E9.4	Espectro de RMN de ^{13}C	101
E9.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	102
E9.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	102
E10	(Z) -2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z) -3e).....	103
E10.1	Espectro de Massas	103
E10.2	Espectro de IV	103
E10.3	Espectro de RMN de ^1H	104
E10.4	Espectro de RMN de ^{13}C	104
E10.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	105
E10.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	105
E11	(E) -2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((E) -3f)	106

E11.1	Espectro de Massas	106
E11.2	Espectro de IV	106
E11.3	Espectro de RMN de ^1H	107
E11.4	Espectro de RMN de ^{13}C	107
E11.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	108
E11.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	108
E12	(<i>Z</i>)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((<i>Z</i>)-3f).....	109
E1.1	Espectro de Massas	109
E12.2	Espectro de IV	109
E12.3	Espectro de RMN de ^1H	110
E12.4	Espectro de RMN de ^{13}C	110
E12.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	111
E12.6	Espectro de Massas de Alta Resolução	111
E13	(<i>E</i>)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((<i>E</i>)-5a)	112
E13.1	Espectro de Massas	112
E13.2	Espectro de IV	112
E13.3	Espectro de RMN de ^1H	113
E13.4	Espectro de RMN de ^{13}C	113
E14	(<i>Z</i>)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((<i>Z</i>)-5a).....	114
E14.1	Espectro de Massas	114
E14.2	Espectro de IV	114
E14.3	Espectro de RMN de ^1H	115
E14.4	Espectro de RMN de ^{13}C	115
E15	(<i>E</i>)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((<i>E</i>)-5b)	116
E15.1	Espectro de Massas	116

E15.2 Espectro de IV	116
E15.3 Espectro de RMN de ^1H	117
E15.4 Espectro de RMN de ^{13}C	117
E15.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	118
E16 (<i>Z</i>)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5b).....	119
E16.1 Espectro de Massas	119
E16.2 Espectro de IV	119
E16.3 Espectro de RMN de ^1H	120
E16.4 Espectro de RMN de ^{13}C	120
E16.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	121
E17 (<i>E</i>)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((E)-5c).....	122
E17.1 Espectro de Massas	122
E17.2 Espectro de IV	122
E17.3 Espectro de RMN de ^1H	123
E17.4 Espectro de RMN de ^{13}C	123
E17.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	124
E18 (<i>Z</i>)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5c)	125
E18.1 Espectro de Massas	125
E18.2 Espectro de IV	125
E18.3 Espectro de RMN de ^1H	126
E18.4 Espectro de RMN de ^{13}C	126
E18.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	127
E19 (<i>E</i>)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((E)-5d)..	128
E19.1 Espectro de Massas	128
E19.2 Espectro de IV	128

E19.3	Espectro de RMN de ^1H	129
E19.4	Espectro de RMN de ^{13}C	129
E19.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	130
E20	(<i>Z</i>)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((<i>Z</i>)-5d) ..	131
E20.1	Espectro de Massas	131
E20.2	Espectro de IV	131
E20.3	Espectro de RMN de ^1H	132
E20.4	Espectro de RMN de ^{13}C	132
E20.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	133
E21	(<i>E</i>)-2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propenoato de etila ((<i>E</i>)-5e)	134
E21.1	Espectro de Massas	134
E22	(<i>Z</i>)-2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propenoato de etila ((<i>Z</i>)-5e).....	135
E22.1	Espectro de Massas	135
E23	(<i>E</i>)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((<i>E</i>)-5f)	136
E23.1	Espectro de Massas	136
E24	(<i>Z</i>)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((<i>Z</i>)-5f)	137
E24.1	Espectro de Massas	137
E24.2	Espectro de IV	137
E24.3	Espectro de RMN de ^1H	138
E24.4	Espectro de RMN de ^{13}C	138
E24.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	139
E25	(<i>E</i>)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((<i>E</i>)-5g) ...	140
E25.1	Espectro de Massas	140
E25.2	Espectro de IV	140
E25.3	Espectro de RMN de ^1H	141

E25.4	Espectro de RMN de ^{13}C	141
E25.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	142
E26	(<i>Z</i>)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((Z)-5g)	143
E26.1	Espectro de Massas	143
E26.2	Espectro de IV	143
E26.3	Espectro de RMN de ^1H	144
E26.4	Espectro de RMN de ^{13}C	144
E26.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	145
E27	(<i>E</i>)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((E)-5h).....	146
E27.1	Espectro de Massas	146
E27.2	Espectro de IV	146
E27.3	Espectro de RMN de ^1H	147
E27.4	Espectro de RMN de ^{13}C	147
E28	(<i>Z</i>)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z)-5h)	148
E28.1	Espectro de Massas	148
E28.2	Espectro de IV	148
E28.3	Espectro de RMN de ^1H	149
E28.4	Espectro de RMN de ^{13}C	149
E29	(<i>E</i>)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((E)-5i).....	150
E29.1	Espectro de Massas	150
E29.2	Espectro de IV	150
E29.3	Espectro de RMN de ^1H	151
E29.4	Espectro de RMN de ^{13}C	151
E29.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	152
E30	(<i>Z</i>)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((Z)-5i)	153

E30.1	Espectro de Massas	153
E30.2	Espectro de IV	153
E30.3	Espectro de RMN de ^1H	154
E30.4	Espectro de RMN de ^{13}C	154
E30.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	155
E31	2-acetil-3-fenilpropanoato de etila (6a)	156
E31.1	Espectro de Massas	156
E31.2	Espectro de IV	156
E31.3	Espectro de RMN de ^1H	157
E31.4	Espectro de RMN de ^{13}C	157
E31.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	158
E32	2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propanoato de etila (6b)	159
E32.1	Espectro de Massas	159
E32.2	Espectro de IV	159
E32.3	Espectro de RMN de ^1H	160
E32.4	Espectro de RMN de ^{13}C	160
E32.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	161
E33	2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propanoato de etila (6c)	162
E33.1	Espectro de Massas	162
E33.2	Espectro de IV	162
E33.3	Espectro de RMN de ^1H	163
E33.4	Espectro de RMN de ^{13}C	163
E33.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	164
E34	2-acetil-3-(3',4',5-trimetoxifenil)propanoato de etila (6d).....	165
E34.1	Espectro de Massas	165

E34.2 Espectro de IV	165
E34.3 Espectro de RMN de ^1H	166
E34.4 Espectro de RMN de ^{13}C	166
E34.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	167
E35 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propanoato de etila (6e).....	168
E35.1 Espectro de Massas	168
E35.2 Espectro de IV	168
E35.3 Espectro de RMN de ^1H	169
E35.4 Espectro de RMN de ^{13}C	169
E35.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	170
E36 2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propanoato de etila (6f).....	171
E36.1 Espectro de Massas	171
E36.2 Espectro de IV	171
E36.3 Espectro de RMN de ^1H	172
E36.4 Espectro de RMN de ^{13}C	172
E36.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	173
E37 2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propanoato de etila (6g)	174
E37.1 Espectro de Massas	174
E37.2 Espectro de IV	174
E37.3 Espectro de RMN de ^1H	175
E37.4 Espectro de RMN de ^{13}C	175
E37.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	176
E38 2-acetil-3-(2'-furanil)propanoato de etila (6h).....	177
E38.1 Espectro de Massas	177
E38.2 Espectro de RMN de ^1H	177

E38.3	Espectro de RMN de ^{13}C	178
E38.4	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	178
E39	álcool 3-vinilbenzílico (9i).....	179
E39.1	Espectro de Massas	179
E39.2	Espectro de IV	179
E39.3	Espectro de RMN de ^1H	180
E39.4	Espectro de RMN de ^{13}C	180
E39.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	181
E40	brometo de 3-vinilbenzila (10i).....	182
E40.1	Espectro de Massas	182
E40.2	Espectro de IV	182
E41	2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propanoato de etila (6i).....	183
E41.1	Espectro de Massas	183
E41.2	Espectro de IV	183
E41.3	Espectro de RMN de ^1H	184
E41.4	Espectro de RMN de ^{13}C	184
E41.5	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	185
E42	2-cloroacetil-3-fenilpropanoato de etila (11a).....	186
E42.1	Espectro de RMN de ^1H	186
E42.2	Espectro de RMN de ^{13}C	186
E42.3	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (90 e 135).....	187

Lista de abreviaturas e símbolos

ADH	Álcool desidrogenase
bmim	Butilmetilimidazólio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCDP	Cromatografia em camada delgada preparativa
CCT	Coleção de Culturas Tropical
CG	Cromatografia em fase gasosa
CGEM massas	Cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas
δ	Deslocamento químico (em ppm)
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupleto
EM	Espectrometria de massas
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
ER	Enoato redutase
FMN	Forma oxidada do mononucleotídeo de flavina
FMNH ₂	Forma reduzida do mononucleotídeo de flavina
IV	Espectroscopia no infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
<i>m/z</i>	Razão massa carga
NAD ⁺	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (forma oxidada)
NADH	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (forma reduzida)
NADP ⁺ oxidada)	Fosfato do dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (forma oxidada)

NADPH Fosfato do dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (forma reduzida)

OYE *Old Yellow Enzyme*

q Quarteto

RMN Ressonância magnética nuclear

t Tripleto

UV ultravioleta

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Algumas enzimas usadas na regeneração de NAD(P)H em biorreduções de compostos carbonílicos.2
- Tabela 2.** Rendimentos reacionais para a condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila (**1**) e o benzaldeído (**2a**). 19
- Tabela 3.** Condições reacionais e rendimentos da condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila (**1**) e benzaldeído (**2a**).21
- Tabela 4.** Tempo de reação, rendimento, e razão diastereomérica (r.d.) para a condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e diferentes aldeídos aromáticos.22
- Tabela 5.** Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^{13}C para os carbonos dos grupos $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$, $\underline{\text{C}}\text{O}$ e $-\underline{\text{C}}\text{OOEt}$ dos isômeros majoritário e minoritário de **3a-f**.24
- Tabela 6.** Rendimento, e razão diastereomérica (r.d.) para a condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e diferentes aldeídos aromáticos.27
- Tabela 7.** Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^{13}C para os carbonos dos grupos $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $\underline{\text{C}}\text{O}$ e $-\underline{\text{C}}\text{OOEt}$ dos isômeros majoritário e minoritário de **5a-f**.29
- Tabela 8.** Dados referentes aos experimentos de partição com (**Z**)-**5a** e **6a**.37
- Tabela 9.** Rendimentos das hidrogenações catalíticas de **5a-i**. 38
- Tabela 10.** Rendimentos das biorreduções de **5e**, **5f**, **5h**, e **5i**.41

Lista de Esquemas

Esquema 1	2
Esquema 2	3
Esquema 3	4
Esquema 4	5
Esquema 5	6
Esquema 6	7
Esquema 7	7
Esquema 8	8
Esquema 9	10
Esquema 10	11
Esquema 11	13
Esquema 12	14
Esquema 13	15
Esquema 14	16
Esquema 15	18
Esquema 16	26
Esquema 17	29
Esquema 18	30
Esquema 19	31
Esquema 20	34
Esquema 21	39
Esquema 22	42
Esquema 23	42
Esquema 24	43

Esquema 25	43
Esquema 26	44
Esquema 27	44
Esquema 28	45

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplos de cátions e ânions comumente encontrados em líquidos iônicos.....	9
Figura 2. Rendimentos das condensações entre 1 e 2a em quatro reusos do líquido iônico (reações feitas em escala de 2 mmol).....	20
Figura 3. Rendimentos das condensações entre 1 e 2a em quatro reuso do líquido iônico (reações feitas em escala de 10 mmol).....	21
Figura 4. Estrutura molecular do isômero majoritário de 3d , (Z)- 3d , determinada por cristalografia de raios-X.....	23
Figura 5. Estruturas moleculares calculadas dos isômeros <i>Z</i> e <i>E</i> de 3d	24
Figura 6. Estrutura molecular do isômero majoritário de 5d , (Z)- 5d , determinada por cristalografia de raios-X.....	28
Figura 7. Conformações associadas à formação dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> dos produtos de condensação de Knoevenagel derivados do acetoacetato de etila e 4-cloroacetoacetato de etila.....	31
Figura 8. Porcentagem de 5a , 6a e 7a em função do tempo de reação, para a biorredução de (E/Z)- 5a por <i>S. cerevisiae</i> em água.....	32
Figura 9. Conversão para 6a em função do tempo de reação na biorredução de (E/Z)- 5a por <i>S. cerevisiae</i> em sistema bifásico água/[bmim(PF ₆)].	33
Figura 10. Porcentagem de 6a e 7a em função do tempo na biorredução de 6a por <i>S. cerevisiae</i> em água.....	34
Figura 11. Curva de calibração de (Z)- 5a	36
Figura 12. Curva de calibração de 6a	36
Figura 13. Conversão das biorreduções de 5a-i por <i>S. cerevisiae</i> em sistema bifásico água/[bmim(PF ₆)] (40:1) após 24 horas.	39
Figura 14. Conversão das biorreduções de 5a-i por <i>S. cerevisiae</i> em sistema bifásico água/[bmim(PF ₆)] (50:1) após 24 horas.	40
Figura 15. Porcentagem de 11a e 13a em função do tempo na biorredução de (E/Z)- 3a por <i>R. glutinis</i> em água.	46
Figura 16. Porcentagem de 11a e 13a em função do tempo na biorredução de (E/Z)- 3a por <i>R. glutinis</i> em água/[bmim(PF ₆)] (10:1).	47

Figura 17. Porcentagem de **11a** e **13a** em função do tempo na biorredução de **(E/Z)-3a** por *R. glutinis* em água/[bmim(PF₆)] (40:1).47

Figura 18. Porcentagem de **(E/Z)-5a**, **6a** e **7a** em função do tempo na biorredução de **(E/Z)-5a** por *R. glutinis* em água após 24 horas usando Amberlite XAD-7 como adsorvente do substrato.....49

Figura 19. Porcentagem de **(E/Z)-5a**, **6a** e **7a** em função do tempo na biorredução de **(E/Z)-5a** por *R. glutinis* em água usando Amberlite XAD-7 como adsorvente do substrato (100:1 resina:substrato).50

1. Introdução

A biocatálise, junto à organocatálise e à catálise por metais de transição, constitui uma estratégia-chave para a transformação de compostos orgânicos. Reações biocatalíticas são aquelas em que se usam enzimas, sejam livres ou associadas a um organismo vivo, para catalisar reações químicas.

Dentre as características que tornam enzimas catalisadores atraentes estão sua biodegradabilidade, as condições brandas de temperatura e pH em que são capazes de atuar, a tolerância de muitas enzimas em relação a substratos não naturais, e a variedade de diferentes reações que são capazes de catalisar. Além disso, como geralmente enzimas diferentes são compatíveis entre si, é possível combinar mais de uma enzima para catalisar reações diferentes em um mesmo meio reacional. Finalmente, enzimas geralmente apresentam grande químio, régio e estereosseletividades frente a seus substratos.¹

O uso de biocatalisadores, na forma de enzimas isoladas ou de células íntegras, é uma estratégia importante para a síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos. Nas últimas décadas, esses catalisadores têm se mostrado bastante úteis como complemento ou alternativa ao uso de reagentes químicos, catalisadores e auxiliares quirais convencionais, e o número de publicações científicas (patentes, revisões, artigos etc.) passou de menos de 500/década para mais de 10000/década no período de 1971 a 2009.²

1.1 Reduções enzimáticas

Em particular, reduções enzimáticas, ao lado de oxidações e hidrólises enzimáticas, estão entre as classes de reações biocatalíticas mais aplicadas em escala industrial.³ Uma grande variedade de grupos funcionais pode ser reduzida em reações catalisadas por enzimas, tais como aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, olefinas e grupos nitro.

1.2 Reduções enzimáticas de ligações C=O

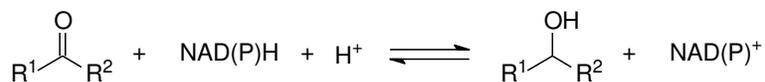
Álcool desidrogenases (ADHs, EC 1.1.1) são as enzimas mais amplamente usadas em reduções de aldeídos e cetonas. Elas são dependentes de NADH ou

¹ Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook*. 6th ed., Springer-Verlag, 2011, pp. 2-10.

² Trincone, A. *J. Mol. Catal. B: Enzim.* **2010**, 66, 241.

³ Hollmann, F.; Arends, I. W. C. E.; Holtmann, D. *Green Chem.* **2011**, 13, 2217.

NADPH, e, de forma simplificada catalisam a transferência de hidreto desses compostos para o carbono carbonílico (Esquema 1).⁴



Esquema 1

Uma vez oxidado a $NAD(P)^+$, o $NAD(P)H$ pode ser regenerado por uma via enzimática distinta. Por exemplo, dentro de células, o $NAD(P)^+$ pode ser usado por outras enzimas como oxidante em oxidações de carboidratos, regenerando o $NAD(P)H$. Isso faz com que a regeneração do cofator não seja um problema quando a reação é feita com micro-organismos.

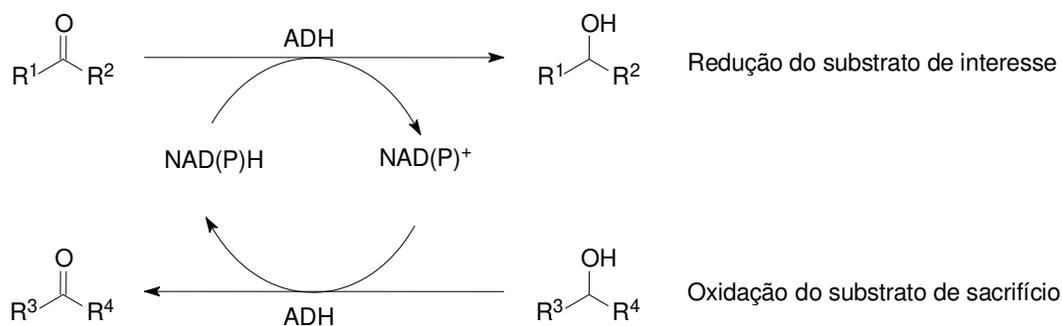
Em reações envolvendo enzimas livres, para evitar que o cofator seja usado em quantidade estequiométrica, essa estratégia também pode ser adotada. Nesse caso, além da oxidorredutase usada na transformação do composto carbonílico de interesse, adiciona-se uma segunda oxidorredutase e o seu substrato. A segunda enzima oxidará seu substrato à custa de $NAD(P)^+$, regenerando o $NAD(P)H$ para ser reutilizado na redução do composto de interesse. Na Tabela 1 é possível ver algumas enzimas usadas para esse fim, além de seus substratos na forma reduzida e os produtos formados.¹

Tabela 1. Algumas enzimas usadas na regeneração de $NAD(P)H$ em biorreduções de compostos carbonílicos.

Enzima	Substrato	Produto
Formiato desidrogenase	HCO_2H	CO_2
Fosfito desidrogenase	HPO_3^{2-}	$HOPO_3^{2-}$
Glicose desidrogenase	Glicose	Ácido glucônico
Glicose-6-fosfato desidrogenase	Glicose-6-fosfato	Ácido 6-fosfoglicônico

De forma alternativa, pode-se usar um substrato de sacrifício, o qual é oxidado pela mesma enzima à custa de $NAD(P)^+$ (Esquema 2).

⁴ Leskovac, V.; Trivic, S.; Pericin, D. *FEMS Yeast Res.* **2002**, *2*, 481.



Esquema 2

1.3 Reduções enzimáticas de ligações C=C ativadas

Enoato redutases (ERs, EC 1.3.1.31) são enzimas dependentes de NADH capazes de catalisar a redução de ligações C=C ativadas. Um dos primeiros relatos dessa classe de enzimas foi feito na década de 1980, quando Simon e colaboradores isolaram uma enoato redutase de microorganismos anaeróbios do gênero *Clostridium*.

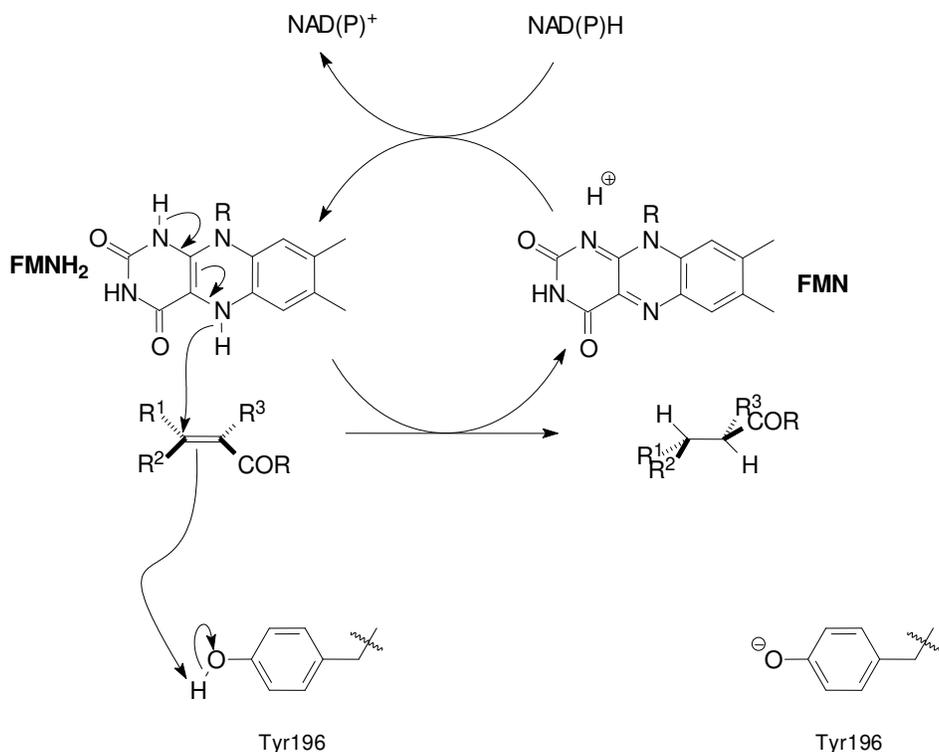
Ainda que pertençam a uma subclasse diferente das enoato redutases, as enzimas da família *Old Yellow Enzyme* (OYE, EC 1.6.99.1) foram as primeiras enzimas capazes de reduzir ligações C=C a serem caracterizadas, e o tipo de reação que as duas catalisam são bastante semelhantes. Warburg e Christian isolaram essa flavoproteína de *S. cerevisiae* pela primeira vez em 1933, e essa classe de enzimas permaneceu por décadas como o único exemplo de biocatalisador na redução de ligações C=C.^{5,6}

O mecanismo de redução de ligações C=C ativadas catalisada por OYEs⁷ (Esquema 3) consiste na transferência de hidreto da FMNH₂ para o carbono β ao grupo retirador de elétrons, cujo átomo de oxigênio interage por ligações de hidrogênio com os resíduos His191 e Asn194 do sítio ativo da enzima. Em seguida, o substrato abstrai um próton do grupo fenólico do resíduo Tyr196, que se situa, em relação ao plano do sistema π do substrato, no lado oposto ao da FMNH₂. Essa sequência de reações é equivalente a uma adição *trans* de H₂ à ligação C=C.

⁵ Hall, M.; Bommarius, A. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4088.

⁶ Saito, K.; Thiele, D. J.; Davio, M.; Lockridge, O.; Massey, V. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 20720.

⁷ Brenna, E.; Gatti, F. G.; Monti, D.; Parmeggiani, F.; Serra, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 105.



Esquema 3

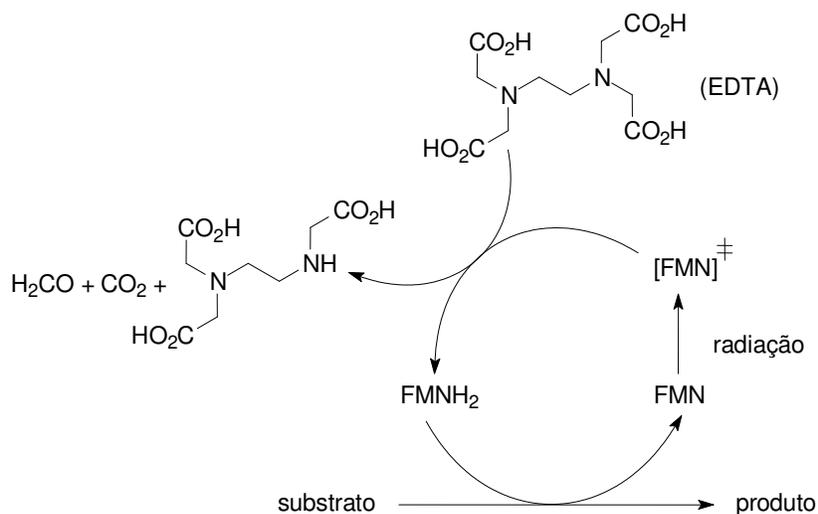
Dependendo do padrão de substituição da olefina, essa redução pode gerar até dois centros estereogênicos, e a estereoquímica do produto depende de uma variedade de fatores. Por exemplo, isômeros *E* e *Z* de um composto podem fornecer estereoisômeros diferentes quando submetidos à redução catalisada pela mesma enzima. Ainda, outros aspectos podem influenciar a estereoquímica da redução: por exemplo, fatores estéricos e/ou eletrônicos podem mudar a acomodação do substrato no sítio ativo, fazendo com que a adição de hidreto ocorra na face oposta à prevista. Além disso, a mudança da estereoquímica da adição de H₂ de *anti* para *syn* é possível em alguns casos.⁷

Outro aspecto importante da reação é a regeneração da FMNH₂, que atua como agente redutor. Uma vez que ocorre a redução, resta no meio reacional a FMN, a qual é reduzida por uma molécula de NAD(P)H. Esta, por sua vez, é oxidada a NAD(P)⁺, e, assim como no caso das álcool desidrogenases, pode ser regenerada a NAD(P)H por meio de outras rotas.

Tradicionalmente, as estratégias de regeneração de NAD(P)H descritas para as ADHs também são usadas para as OYEs. Entretanto, outros métodos vêm sendo

explorados nos últimos anos, principalmente voltados à regeneração direta da FMNH₂.

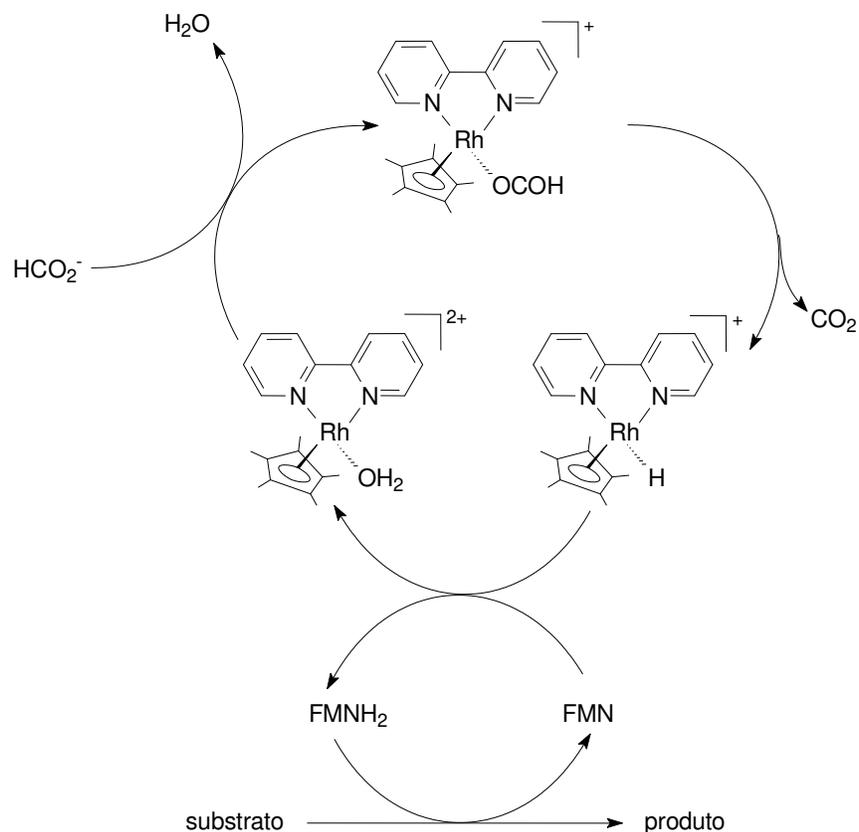
Como exemplo, pode-se citar os trabalhos de Hollmann *et al.*, em que se estudaram estratégias para regeneração direta da FMNH₂. Um deles envolve reações fotoquímicas, usando cosubstratos de sacrifício como EDTA e NaHCO₂ (Esquema 4),⁸ e o outro, ou um complexo de rutênio, usando ácido fórmico como cosubstrato de sacrifício⁹ (Esquema 5).



Esquema 4

⁸ Grau, M. M.; van der Toorn, J. C.; Otten, L. G.; Macheroux, P.; Taglieber, A.; Zilly, F. E.; Arends, I. W. C. E.; Hollmann, F. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3279.

⁹ Bernard, J.; van Heerden, E. Arends, I. W. C. E.; Opperman, D. J.; Hollmann, F. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 196.



Esquema 5

1.4 Biocatálise extrativa

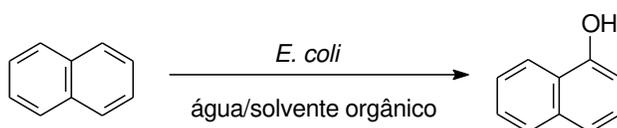
Uma vez que oxidorreduções precisam de cofatores para reduzir (ou oxidar) seus substratos, é comum o uso de micro-organismos em vez de enzimas isoladas em reações de biorredução. Isso acontece porque micro-organismos têm, dentro de suas células, os cofatores necessários para as reações de interesse, e as vias metabólicas para sua regeneração.

Contudo, o uso de células íntegras também apresenta problemas. Dentre eles, destacam-se a possível toxicidade de substratos e produtos para o micro-organismo, a grande quantidade de biomassa presente no meio reacional, e a presença de diversas enzimas dentro das células. Nesse sentido, a diminuição da concentração de substratos e produtos no meio reacional é uma estratégia importante para a atenuação desses efeitos, e, por consequência, para a obtenção de melhores rendimentos e excessos enantioméricos.¹⁰

¹⁰ D'Arrigo, P.; Fuganti, C.; Fantoni, G. P.; Servi, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15017.

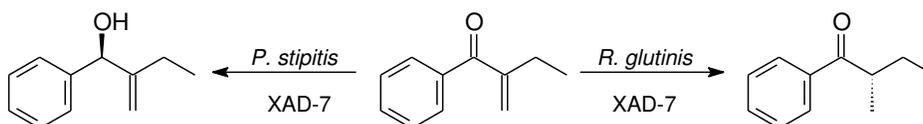
Uma estratégia para a diminuição de concentrações de compostos orgânicos na fase aquosa é o uso de sistemas bifásicos na biotransformação, o que se chama de biocatálise extrativa. O uso de solventes orgânicos hidrofóbicos e de resinas hidrofóbicas como segunda fase são as técnicas mais amplamente usadas para o controle das reações biocatalíticas e para facilitar a recuperação dos produtos.

Por exemplo, Garikipati *et al.* relataram a oxidação do naftaleno ao 1-naftol usando uma cepa de *E. coli* expressando uma mono-oxigenase adequada.¹¹ Eles verificaram que ambos os compostos apresentavam considerável toxicidade para o micro-organismo, e o uso de solventes orgânicos como reservatório de reagentes e produtos permitiu o aumento da concentração inicial de naftaleno, e aumentou a produtividade do 1-naftol (Esquema 6). Dentre os solventes orgânicos usados (dodecano, ftalato de dioctila, e acetato de didodecila) a melhor produtividade foi obtida para o acetato de didodecila.



Esquema 6

Quanto ao controle da quimiosseletividade da reação, um exemplo de biocatálise extrativa pode ser visto nos trabalhos descritos por nosso grupo de pesquisa, em que se estudou a biorredução da 2-metilenobutirofenona por *Pichia stipitis* e *Rhodotorula glutinis* usando-se a resina acrílica Amberlite XAD-7 para a adsorção do substrato. Observaram-se resultados distintos nas reduções: para a *P. stipitis*, houve apenas a redução da carbonila, enquanto para a *R. glutinis* houve apenas a redução da olefina (Esquema 7).¹²

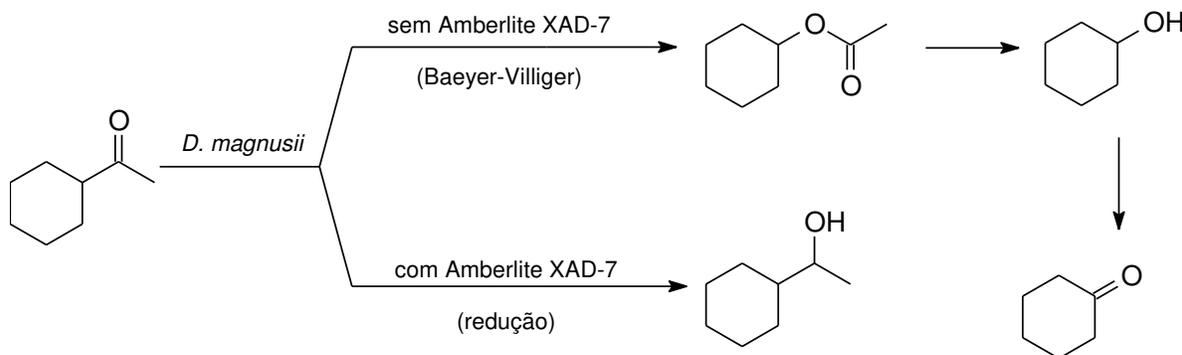


Esquema 7

¹¹ Garikipati, S. V. B. J.; McIver, A. M.; Peeples, T. L. *Appl. Environ. Microbiol.* **2009**, *75*, 6645.

¹² a) Conceição, G. J. A.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 43. b) Conceição, G. J. A.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R. *ARKIVOC* **2003**, (x), 500.

O controle da quimiosseletividade também pode ser visto na biotransformação da cicloexilmetilcetona por *Dipodascus magnusii* (Esquema 8).¹³ Na ausência da resina acrílica, a reação favorece a redução da cetona, enquanto na presença da resina em razão 5:1 (XAD-7:substrato) em massa a reação favorece a reação de Baeyer-Villiger.



Esquema 8

Além disso, na última década, o uso de líquidos iônicos como segunda fase em processos de biocatálise extrativa passou a ser explorado, ainda que o número de publicações na área ainda seja reduzido.

1.5 Líquidos iônicos

Líquidos iônicos são compostos químicos constituídos por cátions e ânions que são líquidos a temperaturas próximas da temperatura ambiente. Por convenção, atualmente consideram-se líquidos iônicos aqueles compostos iônicos que têm ponto de fusão abaixo de 100 °C. Ainda que essa definição não seja informativa do ponto de vista estrutural, em geral eles são formados por cátions orgânicos volumosos e assimétricos e ânions poliatômicos que se coordenam fracamente ao cátion. Alguns exemplos de cátions e ânions podem ser vistos na Figura 1.

¹³ Fujii, M.; Akita, H.; Ida, Y.; Nakagawa, T.; Nakamura, K. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 77, 45.

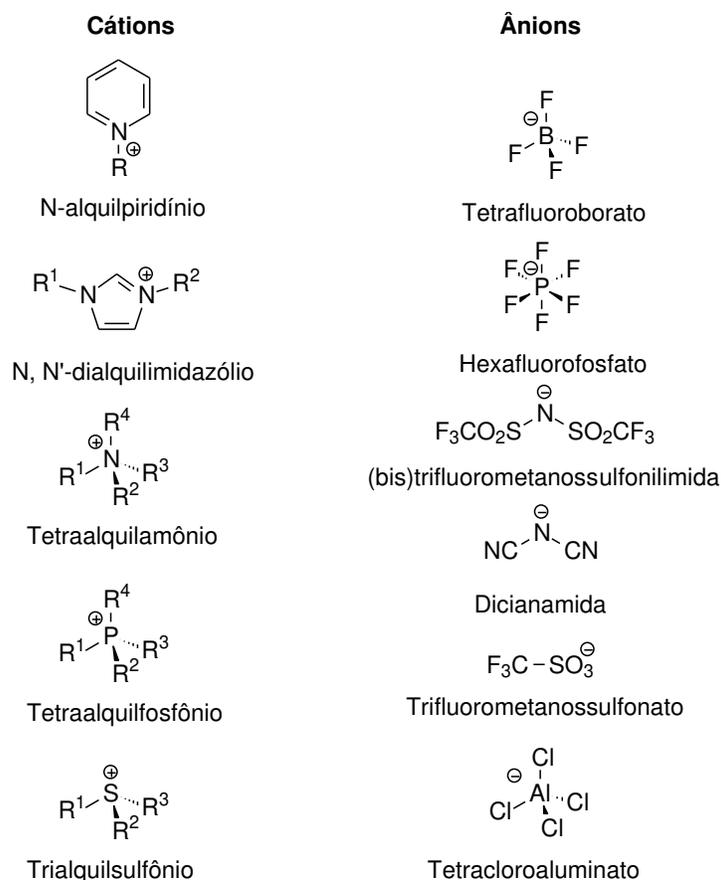


Figura 1. Exemplos de cátions e ânions comumente encontrados em líquidos iônicos.

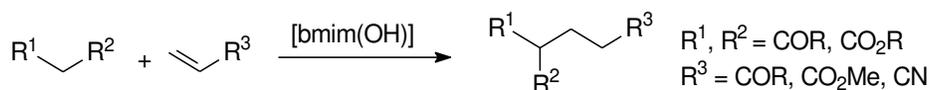
Provavelmente a primeira descrição do que se define hoje como líquido iônico foi feita em 1914, quando se preparou o nitrato de etilamônio por meio da adição de ácido nítrico à etilamina.¹⁴ Desde então, não só vários outros líquidos iônicos foram descobertos e caracterizados, mas também várias aplicações foram desenvolvidas. Ainda que inicialmente houvesse um interesse no uso de líquidos iônicos principalmente em aplicações eletroquímicas, nas duas últimas décadas houve um crescimento vertiginoso no número de publicações associadas ao seu uso, principalmente como solventes e catalisadores na área de síntese orgânica.⁹

Devido à grande possibilidade de variação da natureza de cátions e ânions, é possível alterar drasticamente uma série de propriedades dos líquidos iônicos, tais como ponto de fusão, polaridade, viscosidade e miscibilidade com outros solventes. Ainda, devido à possibilidade da existência de diferentes grupos

¹⁴ Wassercheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*. 1st ed., Wiley-VCH, 2002, pp. 1-5.

funcionais no líquido iônico, é possível ancorar sítios catalíticos no seu cátion ou ânion.

Por exemplo, o líquido iônico [bmim(OH)] é fonte de íons hidróxido, e pode ser usado como catalisador e/ou como solvente em reações catalisadas por bases de Brønsted. Exemplos de seu uso incluem o relato de Ranu e Banerjee, em que o líquido iônico foi usado como solvente e catalisador em adições de Michael de compostos β -dicarbonílicos a olefinas ativadas¹⁵ (Esquema 9).



Esquema 9

Outro exemplo é o uso de líquidos iônicos contendo aminas primárias ou secundárias em seus cátions como catalisadores de reações aldólicas,¹⁶ de condensações aldólicas,¹⁷ de adições de Michael,¹⁸ da reação de Morita-Baylis-Hillman,¹⁹ e da condensação de Knoevenagel.²⁰ Alguns exemplos de catalisadores podem ser vistos no Esquema 10.

¹⁵ Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3049.

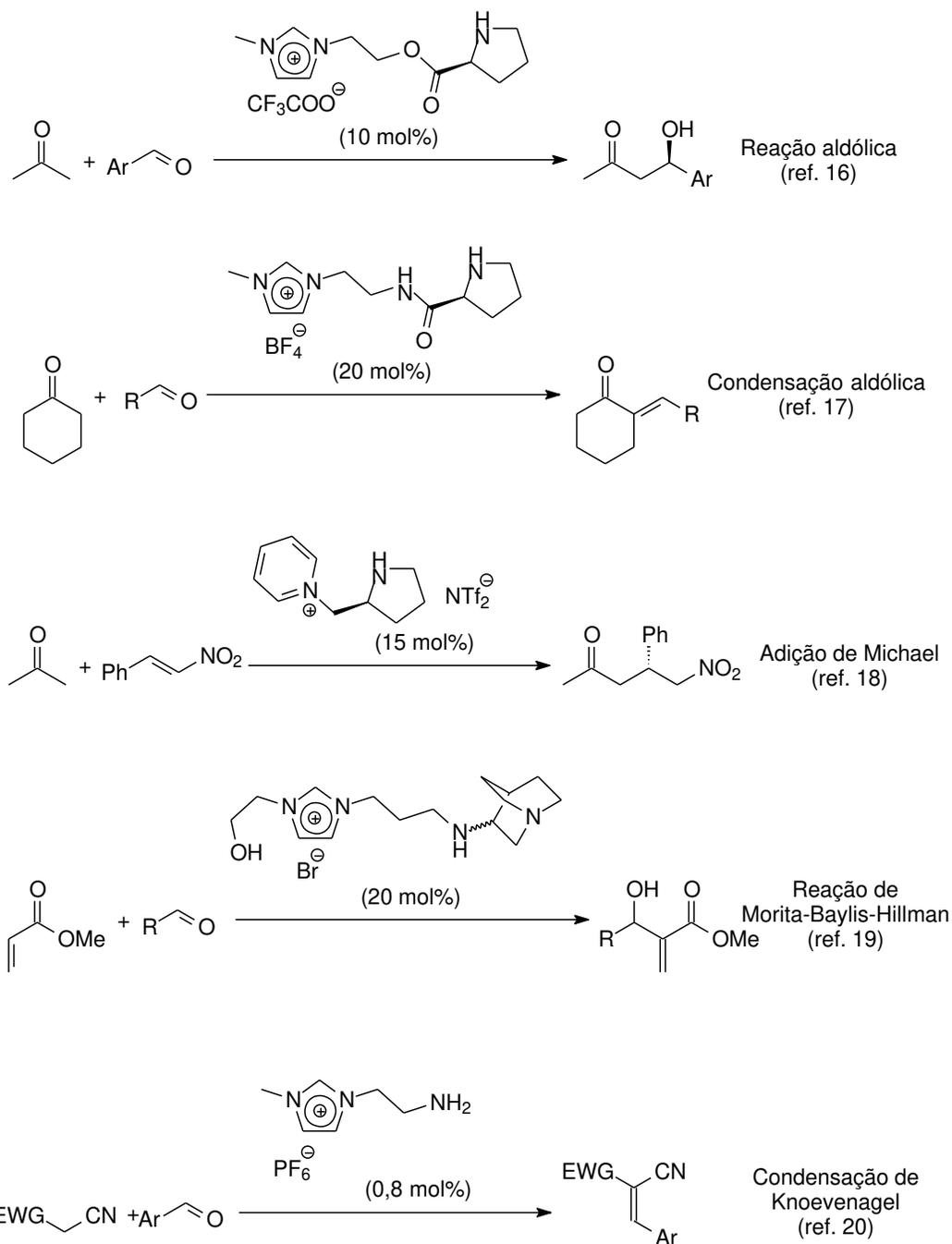
¹⁶ Zhuo, C.; Yong, L.; Hui, X.; Chang-gang, H.; Xian, D. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1807.

¹⁷ Yang, S.-D.; Wu, L.-Y.; Yan, Z.-Y.; Pan, Z.-L.; Liang, Y.-M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, 268, 107.

¹⁸ Ni, B.; Zhang, Q.; Headley, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1249.

¹⁹ Mi, X.; Luo, S.; Xu, H.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2537.

²⁰ Cai, Y.; Peng, Y.; Song, G. *Catal. Lett.* **2006**, 109, 61.



Esquema 10

1.6 Uso de líquidos iônicos em biotransformações

Nos últimos anos, o uso de líquidos iônicos em biotransformações vem ganhando destaque. Grande parte dos relatos do uso de líquidos iônicos em reações biocatalíticas envolve enzimas livres, em que o líquido iônico atua como

meio reacional; contudo, na última década, o uso de líquidos iônicos em reações envolvendo micro-organismos, bem como as interações entre líquidos iônicos e as células, têm sido exploradas em grande profundidade.

A membrana plasmática é um dos principais constituintes celulares envolvidos em mecanismos de toxicidade.²¹ Um dos fatores que diferenciam líquidos iônicos dos solventes “tradicionais” em reações envolvendo micro-organismos é que, devido à sua natureza iônica, eles são menos capazes de penetrar a membrana plasmática e de migrar para o interior das células ou de causar vazamento do conteúdo do citoplasma para o meio extracelular.

Apesar da interação entre as partes carregadas do líquido iônico e de fosfolipídios, em geral cátions (ou ânions) relativamente pequenos apresentam pouca capacidade de interagir com a parte lipofílica da membrana. Por outro lado, aqueles que contêm cadeias alquílicas extensas podem atuar como surfactantes, e causar vazamentos do conteúdo citoplasmático.²² Esse comportamento pôde ser observado em estudos conduzidos por Evan *et al.*, usando bicamadas fosfolipídicas sintéticas com soluções de sais de alquilmetilimidazólio.²³ Eles observaram uma tendência de aumento de vazamento do conteúdo interno das bicamadas com o aumento do tamanho da cadeia alquílica do cátion. O cátion bmim, por exemplo, em concentrações tão altas quanto 500 mM, produziu apenas uma pequena saída do conteúdo do lipossoma para o meio externo, sem sinais de ruptura da bicamada lipídica.

A estabilidade do líquido iônico na presença de água também é um fator importante na sua escolha. Por exemplo, ânions fluorados podem ter estabilidade hidrolítica baixa, e o seu uso em sistemas contendo água pode resultar em efeitos de toxicidade para o micro-organismo devido à liberação de ácido fluorídrico para o meio aquoso.²⁴ Ainda assim, líquidos iônicos contendo ânions fluorados, tais como [bmim(PF₆)], são amplamente usados em biotransformações.

Dessa forma, vê-se que, além de propriedades como viscosidade e miscibilidade com água, outras características devem ser observadas na escolha de um líquido iônico adequado para uma dada classe de reações biocatalíticas. As propriedades mais desejáveis dependerão dos objetivos associados ao uso líquido iônico em uma determinada biotransformação. Em particular, em reações de biocatálise extrativa, o líquido iônico é usado como uma segunda fase líquida,

²¹ Pfruender, H.; Amidjojo, M.; Kragl, U.; Weuster-Botz, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4529.

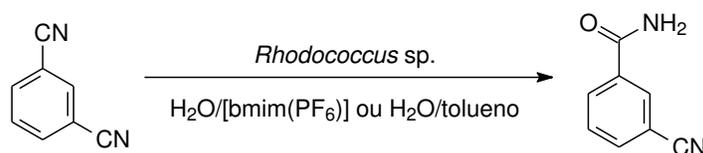
²² de María, P. D. *Ionic Liquids in Biotransformations and Organocatalysis: Solvents and Beyond*. 1st ed., Wiley-VCH, 2012, p. 264.

²³ Evans, K. O. *Colloids Surf. A* **2006**, *274*, 11.

²⁴ Swatloski, R. P.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D.; *Green Chem.* **2003**, *5*, 361.

atuando como reservatório de substratos e produtos (que muitas vezes são insolúveis em água, e podem apresentar problemas de toxicidade para o micro-organismo). Nesse sentido, os líquidos iônicos podem ser vistos como alternativa aos solventes orgânicos hidrofóbicos tradicionais.

Um dos primeiros relatos do uso de líquidos iônicos em reações com micro-organismos foi feito por Cull *et al.*, descrevendo o uso de um sistema água/[bmim(PF₆)] para promover a transformação do 1,3-dicianobenzeno à 3-cianobenzamida usando células íntegras de *Rhodococcus* R312 (Esquema 11).²⁵ Os autores compararam o uso do sistema água/[bmim(PF₆)] com o sistema água/tolueno, e verificaram que a atividade do micro-organismo no sistema contendo [bmim(PF₆)] foi quase uma ordem de magnitude maior que no sistema contendo tolueno. Eles constataram, por outro lado, que a transferência de massa do substrato no sistema contendo tolueno foi mais eficiente que no sistema contendo [bmim(PF₆)]. De forma geral, apesar da maior biocompatibilidade do [bmim(PF₆)] com o micro-organismo, a questão da transferência de massa fez com que a biotransformação do 1,3-dicianobenzeno fosse mais lenta no sistema água/[bmim(PF₆)] que no sistema água/tolueno.



Esquema 11

É interessante observar que resultados obtidos por outros grupos também sugerem que o líquido iônico [bmim(PF₆)] apresenta boa biocompatibilidade em comparação com vários solventes tradicionais.^{21,26}

Desde então, diversos exemplos de sistemas bifásicos água/líquido iônico hidrofóbico em biotransformações envolvendo micro-organismos foram relatados. Dentre eles, pode-se citar Wang *et al.*²⁷, que relataram a biorredução da 4-metoxiacetofenona por *Rhodotorula* sp., Choi *et al.*,²⁸ que relataram a biorredução da ω-cloropropiofenona por *Escherichia coli*, e Shi *et al.*, que relataram a biorredução do 2-oxo-4-fenilbutanoato de etila por *Saccharomyces cerevisiae*

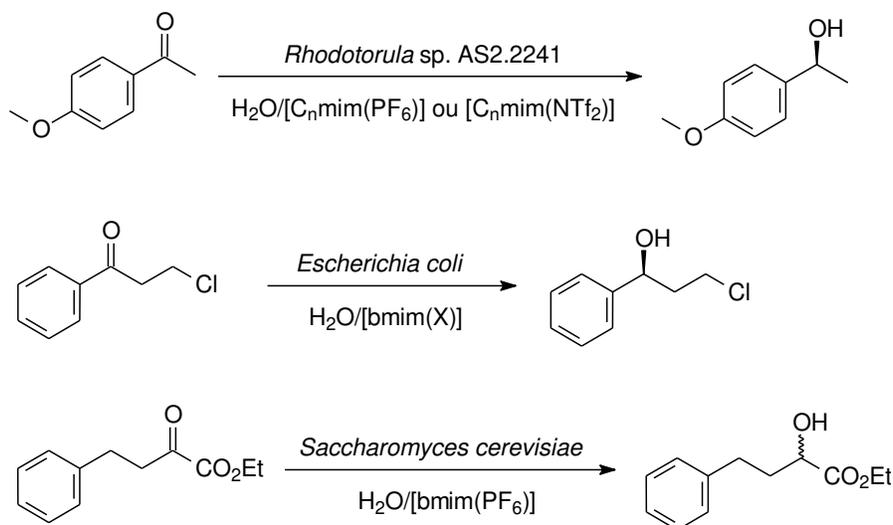
²⁵ S.G. Cull, J.D. Holbrey, V. Vargas-Mora, K.R. Seddon, G.J. Lye, *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 69, 227.

²⁶ Pfruender, H.; Jones, R.; Weuster-Botz, D. *J. Biotechnol.* **2006**, 124, 182.

²⁷ Wang, W.; Zong, M. H.; Lou, W. Y. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2009**, 56, 70.

²⁸ Choi, H. J.; Uhm, K.-N.; Kim, H.-K. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2011**, 70, 114.

(Esquema 12).²⁹ Em todos os casos, o líquido iônico atuou como reservatório de substratos e produtos ao longo da reação. Em alguns casos, o efeito benéfico do líquido iônico foi a supressão de efeitos tóxicos de reagentes e produtos para os microorganismos; em outros, a extração dos produtos da fase aquosa para o líquido iônico evitou que reações paralelas (hidrólise, por exemplo) degradassem os produtos formados.

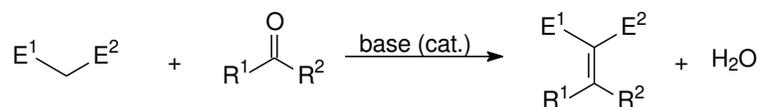


Esquema 12

1.7 A condensação de Knoevenagel

A condensação de Knoevenagel é uma reação que consiste no ataque nucleofílico de um composto com um metileno ativo a um composto carbonílico (ou um derivado mais eletrofílico), seguido de eliminação (Esquema 13). Nesse sentido, ela é uma reação semelhante à condensação aldólica, sendo uma importante reação para a formação de ligações C=C.

²⁹ Shi, Y.; Fang, Y.; Ren, Y.; Wu, H.; Guan, H. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *35*, 1419.



$\text{E}^1, \text{E}^2 = \text{COR}, \text{CO}_2\text{R}, \text{CONR}_2, \text{SOR}, \text{SO}_2\text{R}, \text{CN}, \text{NO}_2$ etc.

$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{alquil, aril, H}$

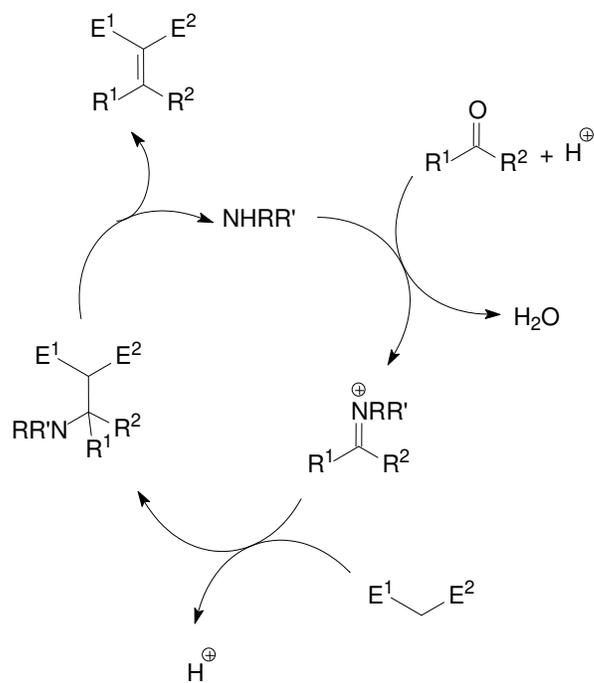
Esquema 13

Tradicionalmente, a reação é catalisada por aminas, que podem ser primárias, secundárias ou terciárias. Contudo, o mecanismo pelo qual a reação acontece com aminas primárias ou secundárias (ou seus sais de amônio) em geral é diferente daquele quando a reação acontece com aminas terciárias.³⁰

No caso das aminas primárias e secundárias (ou seus sais de amônio), há a reação da amina com o composto carbonílico, que forma um íon imínio e água. Em seguida, o ataque do composto com metileno ativo ao carbono eletrofílico do íon imínio fornece um intermediário que sofre eliminação da amina (que volta para o ciclo catalítico) para formar o produto de condensação (Esquema 14). Um exemplo desse mecanismo foi mostrado por espectrometria de massas com ionização por eletrospray, na condensação entre o benzoilacetato de etila e formaldeído catalisada por morfolina.³¹

³⁰ Hann, A. C. O.; Lapworth, A. J. *Chem. Soc.* **1904**, 85, 46.

³¹ Milagre C. D. F., Milagre H. M. S., Santos L. S., Lopes M. L. A., Moran, P. J. S., Eberlin M. N., Rodrigues J. A. *R. J. Mass Spectrom.* **2007**, 42, 1287.



$E^1, E^2 = \text{COR}, \text{CO}_2\text{R}, \text{CONR}_2, \text{SOR}, \text{SO}_2\text{R}, \text{CN}, \text{NO}_2$ etc.

$R^1, R^2 = \text{alquil, aril, H}$

Esquema 14

No caso da catálise por aminas terciárias, a sua participação acontece na abstração de um próton do composto com metileno ativo, o qual ataca o aldeído, e após eliminação de água do intermediário, leva à formação do produto.³⁰

Uma das metodologias mais comuns para essa condensação é o uso de uma amina secundária como catalisador em benzeno ou tolueno, com remoção da água formada durante a reação do meio reacional por destilação azeotrópica.³² Além disso, diversas modificações na reação foram desenvolvidas ao longo dos

³² (a) Huang, J.; Leboeuf, D.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6307. (b) Mori, K.; Ehara, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6166. (c) Alajarin, M.; Marin-Luna, M.; Vidal, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 557. (d) Xia, G.; Benmohamed, R.; Kim, J.; Arvanites, A. C.; Morimoto, R. I.; Ferrante, R. J.; Kirsch, D. R.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2409.

anos, tais como o uso de ultrassom,³³ micro-ondas,³⁴ e o uso de solventes não convencionais, como líquidos iônicos.³⁵

Na condensação entre aldeídos e compostos com metileno ativo, há a possibilidade de formação de até dois diastereoisômeros, dependendo da natureza dos reagentes. Isto é, se os grupos retiradores de elétrons ligados ao metileno forem diferentes entre si, e se os grupos ligados ao aldeído forem diferentes (ou seja, se ele não for o formaldeído), a reação pode fornecer uma mistura de diastereoisômeros, e o favorecimento de um deles depende do composto com metileno ativo.

Em geral, quando há grande diferença de tamanho entre esses grupos, a reação acontece com alta diastereosseletividade, a qual é atribuída a fatores estéricos. É o caso dos cianoacetatos (CN contra COOR), em que o grupo volumoso do aldeído se posiciona exclusivamente ao lado do grupo CN (o menos volumoso).³⁶

Em contraste, quando os grupos ligados ao metileno são de tamanhos semelhantes, como no caso dos acetoacetatos (COMe contra COOR), a reação frequentemente apresenta baixa diastereosseletividade.³⁶ Para esses compostos, há um número reduzido de trabalhos cujo foco é o estudo da seletividade da reação, tendo sido um deles relatado Inokuchi e Kawafuchi.³⁷ Ele envolve principalmente a investigação da natureza do substituinte do grupo éster e do aldeído na diastereosseletividade da condensação envolvendo acetoacetatos, e os autores atribuem as razões *E/Z* observadas tanto a fatores estéricos quanto a eletrônicos.

2. Objetivos

Os objetivos desse trabalho são:

³³ Peng, Y.; Song, G. *Green Chem.* **2003**, *5*, 704.

³⁴ Reddy, G. V.; Maitraie, D.; Narsaiah, B.; Rambabu, Y.; Rao, P. S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2881.

³⁵ (a) Hu, Y.; Guan, Z.; He, Y. H.; Louwagie, N. Yao, M.J. *J. Chem. Res.* **2010**, *22*. (b) Jiang T.; Han, B. X. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1278. (c) Tahmassebi, D.; Wilson L. J. A.; Kieser, J. M. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2605. (d) Valizadeh, H.; Vaghefi, S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1666. (e) Zlotin, S. G.; Kryshtal, G. V.; Zhdankina, G. M.; Ignatenko, A. V.; Bugart, Y. V.; Saloutin V. I.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 468. (f) Forbes, D. C.; Law, A. M.; Morrison, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1699.

³⁶ a) Tanikaga, R.; Konya, N.; Hamamura, K.; Kaji, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3211. b) Cho, H.; Iwashita, T.; Hamaguchi, M.; Oyama, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 3341. c) Tanikaga, R.; Konya, N.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 1583.

³⁷ Ikonuchi, T.; Kawafuchi, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 947.

1. A aplicação de uma metodologia de α -metilenações descrita por nosso grupo de pesquisa na condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e aldeídos aromáticos em líquidos iônicos, e sua extensão para outros β -cetoésteres;

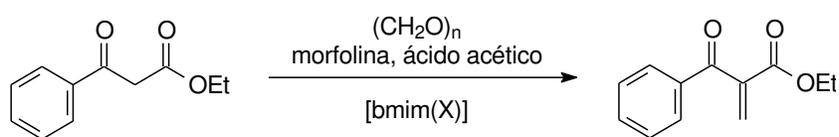
2. O estudo da aplicação de líquidos iônicos na biorredução dos produtos de condensação por micro-organismos, e em particular, na promoção da quimiosseletividade na reação, favorecendo a redução da ligação C=C ou C=O.

3. A comparação desta metodologia de uso de líquidos iônicos em biotransformações com outras já descritas por nosso grupo de pesquisa, tais como o uso de resinas hidrofóbicas.

3. Resultados e discussão

3.1 Síntese dos substratos

Em nosso grupo de pesquisa, foi relatado recentemente o estudo da metilenação de uma variedade de compostos carbonílicos em líquidos iônicos baseados no cátion bmim, usando paraformaldeído como fonte de metileno, e morfolina/ácido acético como catalisadores.³⁸ Dentre os compostos carbonílicos usados, estava o benzoilacetato de etila (Esquema 15), e dessa forma, investigou-se a possibilidade de se aplicar uma metodologia semelhante na condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e aldeídos aromáticos.



Esquema 15

3.1.1 Condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e aldeídos aromáticos

A primeira classe de compostos de interesse para as biotransformações são derivados do 4-cloro-3-oxobutanoatos (4-cloroacetoacetato) contendo uma dupla

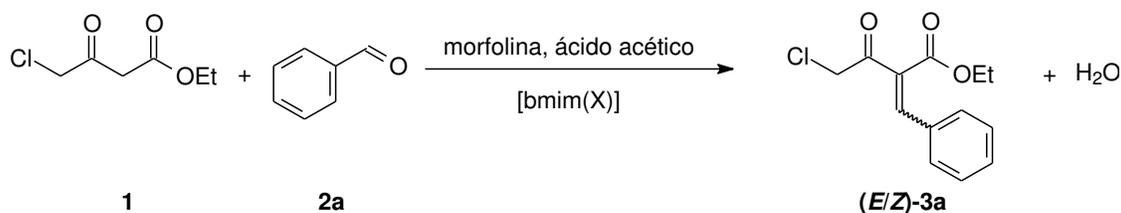
³⁸ Vale, J. A., Zancheta, D. F., Moran, P. J. S., Rodrigues, J. A. R. *Synlett*, **2009**, 1, 75-78.

ligação na posição 2 da cadeia, e a estratégia para a formação da olefina na posição 2 da cadeia do 4-cloroacetoacetato é a condensação de Knoevenagel.

Em experimentos preliminares, verificou-se por CCD que após uma hora de reação o cetoéster havia sido quase completamente consumido; assim, fizeram-se experimentos variando-se as concentrações dos reagentes, a quantidade do catalisador, e a natureza do líquido iônico para verificar as melhores condições de reação. Uma vez que no trabalho anterior³⁵ bons resultados das metilações foram obtidos em [bmim(PF₆)] e [bmim(NTf₂)], esses dois líquidos iônicos foram escolhidos como solventes em potencial para a reação. Os rendimentos correspondentes a cada condição reacional podem ser vistos na Tabela 2.

O espectro de IV de **3a** apresenta sinais em 1723 e 1699 cm⁻¹, referentes às ligações C=O da cetona e do éster, respectivamente. No espectro de RMN de ¹H, é possível ver, além dos sinais dos grupos CH₂ e CH₃ da etila, um singlete em 4,29 ppm referente ao grupo CH₂Cl, e um singlete em 7,85 referente ao hidrogênio vinílico.

Tabela 2. Rendimentos reacionais para a condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila (**1**) e o benzaldeído (**2a**).^a



Entrada	Líquido iônico	Concentração (mol L ⁻¹) ^b	Catalisador (mol%)	Rendimento (%) ^c
1	[bmim(PF ₆)]	1,0	10	52
2		1,0	20	60
3		2,0	10	66
4		2,0	20	61
5	[bmim(NTf ₂)]	2,0	10	77
6		2,0	20	55

^a As reações foram realizadas em uma escala de 2 mmol, por 1h. ^b 1.2 equivalente de **1** foi usado. ^c Soma dos rendimentos dos isômeros *E* e *Z*, após cromatografia em coluna.

Uma vez estabelecidas as melhores condições, fizeram-se experimentos para investigar se o líquido iônico poderia ser reutilizado em vários ciclos reacionais. Assim, quatro ciclos subsequentes de reação foram realizados, usando as

condições usando as condições da Entrada 5 da Tabela 2. Os rendimentos dessas reações podem ser vistas na Figura 2.

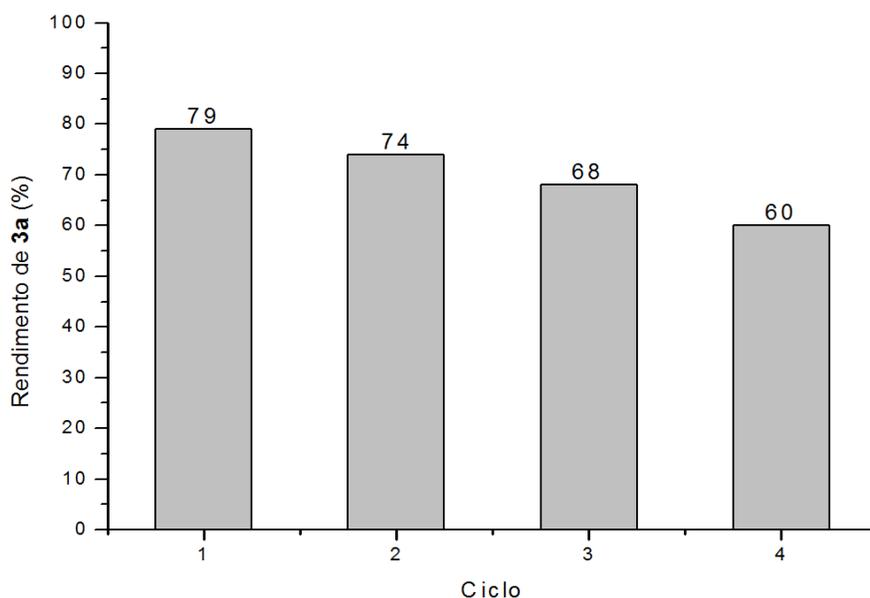


Figura 2. Rendimentos das condensações entre **1** e **2a** em quatro reusos do líquido iônico (reações realizadas em escala de 2 mmol).

Está claro que, quando a reação foi realizada em uma escala de 2 mmol, houve uma perda significativa nos rendimentos ao longo das reutilizações do líquido iônico. Além disso, após o quarto ciclo, apenas 0,731 g de [bmim(NTf₂)] foi recuperado após purificação. Considerando que 1 mL (aproximadamente 1,43 g a 25 °C) de [bmim(NTf₂)] foi usado, apenas 51% do líquido iônico foi recuperado. A perda de líquido iônico durante a sua manipulação pode ser a razão para a queda de rendimento, e dessa forma, essa série de experimentos foi refeita em escala de 10 mmol, e 5 mL de [bmim(NTf₂)]. Em contraste com a reação em escala de 2 mmol, mesmo no primeiro ciclo, a reação não foi completa com uma hora de duração. Assim, as reações foram feitas por duas horas, e os rendimentos podem ser vistos na Figura 3. Além disso, ao se recuperar o líquido iônico, obtiveram-se 5,57 g do composto, equivalentes a 78% da quantidade inicial.

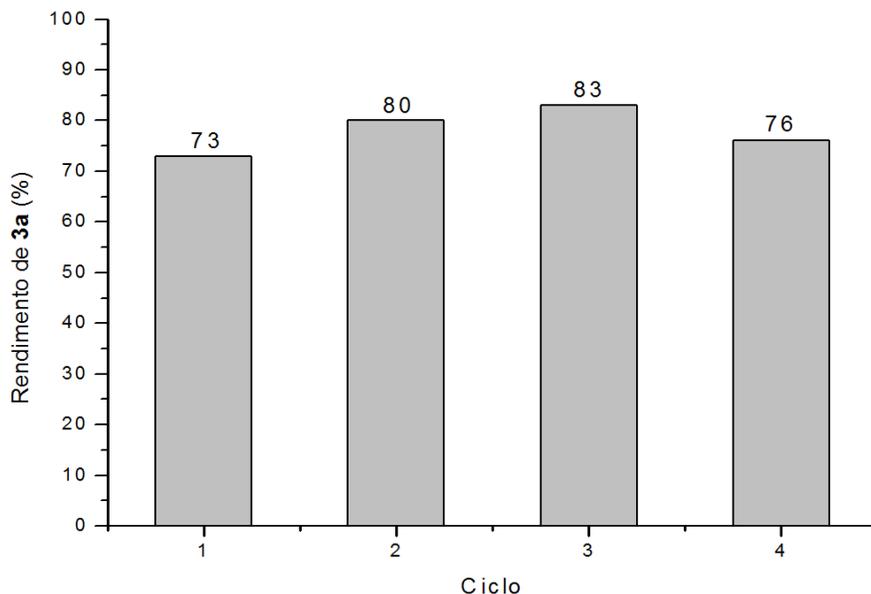


Figura 3. Rendimentos das condensações entre **1** e **2a** em quatro reusos do líquido iônico (reações realizadas em escala de 10 mmol).

Para comparar a reação em [bmim(NTf₂)] com outros solventes, reações também foram feitas em benzeno e tolueno, usando um Dean-Stark para remover água do meio reacional. As condições reacionais, bem como os rendimentos, podem ser vistos na Tabela 3. Nesses experimentos, a tentativa de substituir o benzeno por tolueno foi malsucedida, possivelmente devido à maior temperatura de refluxo.

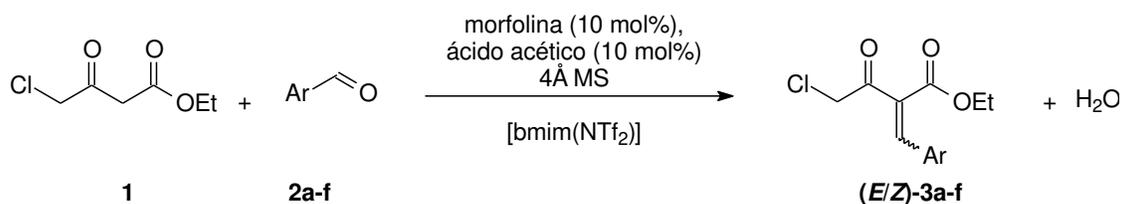
Tabela 3. Condições reacionais e rendimento da condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila (**1**) e benzaldeído (**2a**).^a

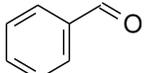
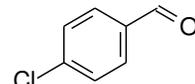
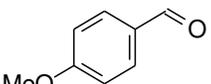
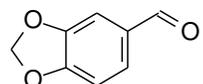
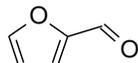
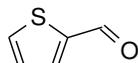
Solvente	Temperatura (°C)	Tempo de reação (h)	Rendimento (%) ^b
[bmim(NTf ₂)]	t.a.	2,0	73
2º uso			80
3º uso			83
4º uso			76
Benzeno	80	4,0	75
Tolueno	110	4,0	35

^a As reações foram realizadas em uma escala de 10 mmol. ^b Soma dos rendimentos dos isômeros *E* e *Z*, após cromatografia em coluna.

Para estender a metodologia para outros aldeídos aromáticos, a condensação foi feita entre **1** e os aldeídos **2b-f**. O rendimento de cada reação, bem como a razão *E/Z* podem ser vistos na Tabela 4. Em todos os casos, os isômeros *E* e *Z* foram isolados e caracterizados individualmente por RMN de ^1H e ^{13}C , IV, e espectrometria de massas de baixa e alta resolução, uma vez que não há caracterizações dos produtos disponíveis na literatura.

Tabela 4. Tempo de reação, rendimento, e razão diastereoisomérica (r.d.) para a condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e diferentes aldeídos aromáticos.^a



Aldeído	Tempo de reação (h)	Rendimento (%) ^b	r.d. (<i>E:Z</i>) ^c
a 	1.0	77	73:27
b 	1.5	57	56:44
c 	2.0	67	59:41
d 	1.5	82	85:15
e 	0.5	84	69:31
f 	1.0	44	66:34

^a As reações foram realizadas em uma escala de 2 mmol. ^b Soma dos rendimentos dos isômeros *E* e *Z*, após cromatografia em coluna. ^c Determinada por RMN de ^1H da mistura bruta.

As configurações (*E* ou *Z*) dos produtos obtidos foram determinadas com base na análise por cristalografia de raios-X do produto **3d**,³⁹ além dos espectros de RMN de ¹³C. A partir dos dados de cristalografia de raios-X (Figura 4), a configuração *E* foi atribuída ao isômero majoritário de **3d**. Além disso, é interessante notar que, nos cristais, o resíduo cloroacetil se posiciona aproximadamente ortogonal ao plano da molécula (ângulo diedro = -87.87°).

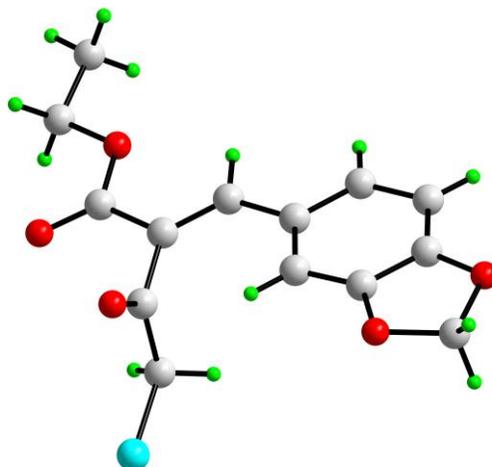


Figura 4. Estrutura molecular do isômero majoritário de **3d**, (*E*)-**3d**, determinada por cristalografia de raios-X.

Para analisar as duas estruturas isoméricas, cálculos de teoria do funcional da densidade foram feitos com o [basis set] DFT/B3LYP/6-31G++(d,p).⁴⁰ Os cálculos mostram que o isômero *E* é 0,125 kcal/mol mais estável que o isômero *Z*. Além disso, o resíduo cloroacetil está fora do plano da molécula no isômero *E*, o resíduo éster está aproximadamente perpendicular ao plano da molécula no isômero *Z* (Figura 5).

³⁹ Zukerman-Schpector, J.; Salim, S. N. A.; Moran, P. J. S.; de Paula, B. R. S.; Rodrigues, J. A. R.; Tiekink, E. R. T. *Acta Cryst.* **2011**, E67, o1044.

⁴⁰ M. J. Frisch, et al. Gaussian 03, Revision A.1; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 2003.

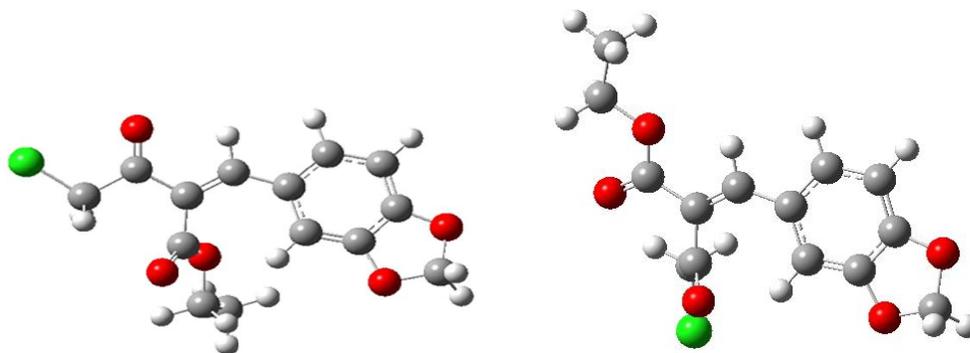


Figura 5. Estruturas moleculares calculadas dos isômeros *Z* e *E* de **3d**.

Quando o isômero majoritário de **3d**, isto é, o isômero *E*, é submetido ao campo magnético na análise de RMN de ^{13}C , o átomo de carbono do grupo CH_2Cl apresenta um sinal em 49,20 ppm, enquanto esse mesmo carbono no isômero *Z* apresenta um sinal de 46,15 ppm. Além disso, o carbono carbonílico tem sinal em 196,94 ppm para o isômero *E*, e 188,19 ppm para o *Z*. Em contraste, o carbono do grupo carboxila apresenta sinal em 167,26 ppm para o isômero *Z*, enquanto o do isômero *E* tem o sinal em 164,04. A análise dos dados de RMN de ^{13}C de **3a-c** e **3e-f**, e a sua comparação com o de **3d**, permitiram a atribuição das configurações em cada caso (Tabela 5).

Tabela 5. Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^{13}C para os carbonos dos grupos $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$, $\underline{\text{C}}\text{O}$ e $-\underline{\text{C}}\text{OOEt}$ dos isômeros majoritário e minoritário de **3a-f**.

Produto	Isômero majoritário (<i>E</i>) – δ (ppm)			Isômero minoritário (<i>Z</i>) – δ (ppm)		
	CH_2Cl	Carbonila (cetona)	Carboxila (éster)	CH_2Cl	Carbonila (cetona)	Carboxila (éster)
3a	49,2	196,6	163,8	46,0	188,3	167,0
3b	49,0	196,5	163,6	46,2	188,2	166,7
3c	49,3	197,0	164,2	46,2	188,3	167,5
3d	49,2	196,9	164,0	46,2	188,2	167,3
3e	49,1	195,3	163,9	46,3	187,8	166,6
3f	49,1	195,4	164,5	47,0	189,2	166,1

Inicialmente, o comportamento observado nos deslocamentos químicos das carbonilas e carboxilas foi atribuído a um possível efeito anisotrópico exercido

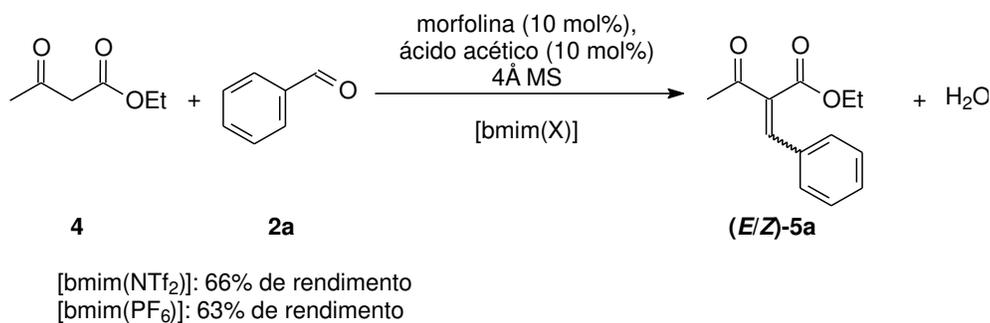
pelos anéis aromáticos sobre os carbonos *cis* a eles. Contudo, uma vez que a magnitude do efeito anisotrópico nos deslocamentos químicos de ^{13}C é muito pequena para que se justifique a diferença observada, essa hipótese foi descartada.

É interessante observar que, nos isômeros majoritários, os carbonos carbonílicos têm deslocamentos químicos no intervalo de 195,3 a 196,9 ppm, e nos minoritários, esses carbonos têm deslocamento de 188,2 a 189,2 ppm. No caso de **3a**, por exemplo, seu produto de hidrogenação, **11a** (preparado na segunda etapa do projeto), apresenta sinal referente ao carbono carbonílico em 196,9 ppm.

Quando se hidrogena a ligação C=C de **3a**, perde-se a conjugação entre a carbonila e o anel aromático. Assim, pode-se dizer que o carbono carbonílico do isômero *E* tem um deslocamento químico semelhante ao da cetona que não está conjugada com o anel aromático (196,6 ppm para **(E)-3a** versus 196,9 ppm para **11a**), enquanto a carbonila do isômero *Z* tem um deslocamento químico consideravelmente menor (188,3 ppm). Isso pode sugerir que, mesmo em solução, as conformações menos energéticas do isômero *E* têm a ligação C=O da carbonila fora do plano do restante do sistema π da molécula, como observado na determinação estrutural por raios-X e nos cálculos teóricos (Figuras 4 e 5).

3.1.2 Condensação de Knoevenagel entre o acetoacetato de etila e aldeídos aromáticos

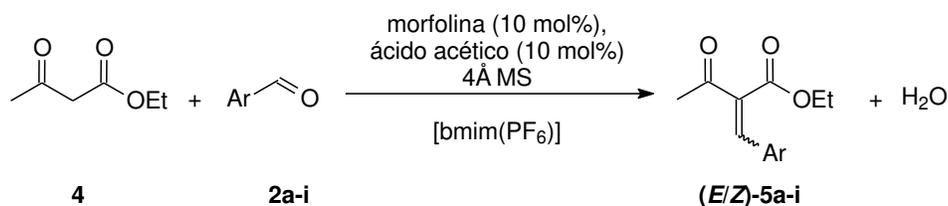
Continuando o estudo da metodologia para a preparação dos adutos de Knoevenagel, preparou-se o composto **5a** por meio de uma condensação de Knoevenagel entre o acetoacetato de etila (**4**) e o benzaldeído em líquidos iônicos; nesse caso, obtiveram-se rendimentos semelhantes para [bmim(PF₆)] e [bmim(NTf₂)] (Esquema 16).



Esquema 16

Visto que os rendimentos para o [bmim(PF₆)] e para o [bmim(NTf₂)] foram semelhantes, e que o custo do sal do ânion PF₆⁻ (KPF₆) é consideravelmente menor que do NTf₂⁻ (LiNTf₂), optou-se por usar o [bmim(PF₆)] para as condensações de Knoevenagel envolvendo o acetoacetato de etila. Os rendimentos, bem como razões diastereoisoméricas das condensações, se encontram na Tabela 6.

Tabela 6. Rendimento, e razão diastereoisomérica (r.d.) para a condensação de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e diferentes aldeídos aromáticos.^a



	Aldeído	Rendimento (%) ^b	r.d. (E:Z) ^c
a		63	38:62
b		64	41:59
c		70	37:63
d		56	21:79
e		32	48:52
f		60	38:62
g		81	36:64
h		92	47:53
i		83	41:59

^a As reações foram realizadas em escala de 4 mmol; ^b Soma dos rendimentos dos isômeros *E* e *Z*, após cromatografia em coluna. ^c Determinada por RMN de ¹H da mistura bruta.

Em todos os casos, os isômeros *E* e *Z* foram isolados e caracterizados separadamente por RMN de ¹H, ¹³C, IV e EM. As exceções foram os produtos **5e** e **5f**, cuja separação dos isômeros se mostrou bastante difícil, e apenas um isômero foi caracterizado em cada caso.

Além disso, no caso de **5d**, obtiveram-se cristais do isômero majoritário para que se pudesse confirmar sua configuração por meio de cristalografia de raios-X. De fato, nesse caso o isômero majoritário é o isômero *Z* (Figura 6).



Figura 6. Estrutura molecular do isômero majoritário de **5d**, (*Z*)-**5d**, determinada por cristalografia de raios-X.

Assim como no caso dos compostos clorados, pôde-se observar uma tendência nos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C dos carbonos carbonílicos e do grupo metil, que estão em campo mais alto ou mais baixo dependendo da configuração do alceno (Tabela 7).

Tabela 7. Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^{13}C para os carbonos dos grupos $-\text{CH}_3$, CO e $-\text{COOEt}$ dos isômeros majoritário e minoritário de **5a-f**.

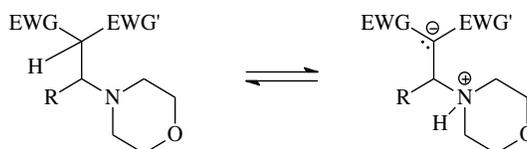
Produto	Isômero majoritário (<i>Z</i>) – δ (ppm)			Isômero minoritário (<i>E</i>) – δ (ppm)		
	CH_3	Carbonila (cetona)	Carboxila (éster)	CH_3	Carbonila (cetona)	Carboxila (éster)
3a	26,5	194,6	167,8	31,2	203,3	164,4

3b	26,5	194,6	167,7	31,2	203,3	164,4
3c	26,4	194,6	168,3	31,2	203,9	164,8
3d	26,5	194,4	168,1	31,3	203,7	164,4
3e	-	-	-	-	-	-
3f	26,9	193,8	166,8	-	-	-
3g	26,7	194,1	167,2	31,1	202,4	164,0
3h	26,5	193,9	167,5	31,0	202,0	164,5
3i	26,6	194,5	167,7	31,2	203,2	164,4

Assim, a atribuição das configurações de todos os compostos pôde ser feita com base na caracterização de **5d** por cristalografia de raios-X, além dos dados espectrais de RMN de ^{13}C apresentados na Tabela 6.

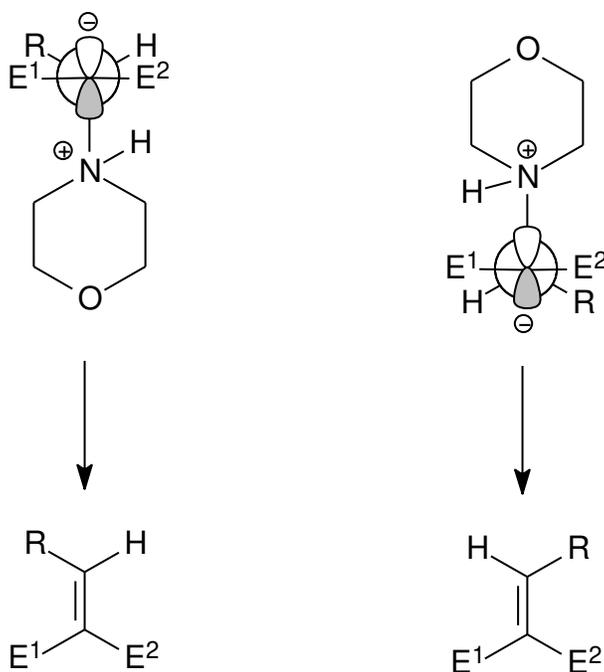
Constatou-se que a condensação de Knoevenagel envolvendo o 4-cloroacetoacetato de etila fornece o produto com configuração oposta àquela descrita na literatura para o acetoacetato de etila. Isto é, enquanto o acetoacetato de etila fornece majoritariamente o aduto de Knoevenagel com configuração *Z*, o 4-cloroacetoacetato de etila fornece o aduto com configuração *E*.

De acordo com o mecanismo da condensação de Knoevenagel catalisada por aminas secundárias, forma-se um intermediário após o ataque nucleofílico do cetoéster ao íon imínio. Este, por ter um hidrogênio ácido, e um nitrogênio básico, pode existir em duas formas: uma neutra, e uma *zwitteriônica* (Esquema 17).



Esquema 17

A eliminação, ocorrendo na forma *zwitteriônica*, pode ter duas esteroquímicas distintas (Esquema 18), e a conformação favorecida dependerá da acomodação do grupo mais volumoso do aldeído em relação ao volume dos grupos retiradores de elétrons do cetoéster.³⁶



Esquema 18

De acordo com esse mecanismo, pode-se dizer que tanto no caso do acetoacetato quanto do 4-cloroacetoacetato, não há uma grande diferenciação entre os grupos CH_3CO (ou ClCH_2CO) e CO_2Et em termos de acomodação dos grupos volumosos (aromáticos) do aldeído. Contudo, há uma inversão da acomodação preferencial do grupo aromático em relação aos grupos retiradores de elétrons quando se usa o acetoacetato ou o 4-cloroacetoacetato. No caso do acetoacetato, a acomodação preferencial do grupo aromático do aldeído é próxima ao grupo CO_2Et , ao passo que no caso do 4-cloroacetoacetato, ela é próxima ao grupo COCH_2Cl (Figura 7). Assim, uma vez que o acetoacetato de etila favorece o isômero *Z* na etapa de eliminação, apenas fatores estéricos também deveriam favorecer o isômero *Z* quando se usa o 4-cloroacetoacetato de etila. Entretanto, o 4-cloroacetoacetato de etila favorece o isômero *E*, e dessa forma é razoável supor que aspectos eletrônicos devem favorecer uma conformação em que o grupo aromático fica próximo ao grupo CH_2Cl .

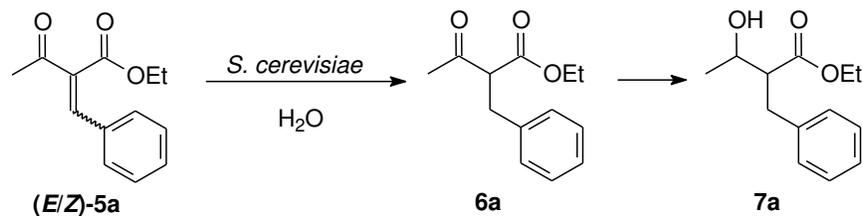


Figura 7. Conformações associadas à formação dos isômeros *E* e *Z* dos produtos de condensação de Knoevenagel derivados do acetoacetato de etila e 4-cloroacetoacetato de etila.

3.2 Biorredução dos substratos

3.2.1 Biorredução do 2-benzilidenoacetoacetato de etila

Inicialmente, a mistura de diastereoisômeros (*E/Z*)-**5a** foi submetida à biorredução por *S. cerevisiae* em água, e a formação dos produtos **6a** e **7a** (mistura dos diastereoisômeros) é observada ao longo do tempo (Esquema 19). **6a** é observado principalmente no início da reação, sendo formado rapidamente a partir de (*E/Z*)-**5a**, e o consumo de **6a** para a formação de **7a** é mais lento (Figura 8).



Esquema 19

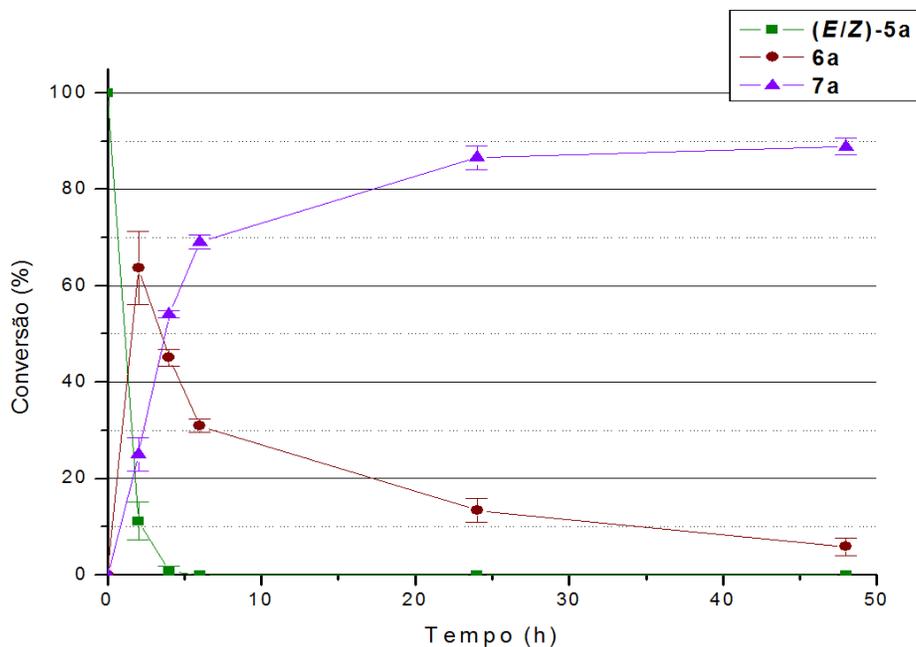


Figura 8. Porcentagem de **5a**, **6a** e **7a** em função do tempo de reação, para a biorredução de **(E/Z)-5a** por *S. cerevisiae* em água.

Experimentos preliminares mostraram que a biorredução de **(E/Z)-5a** por *S. cerevisiae* em sistema bifásico água/[bmim(PF₆)] leva à formação de **6a**, sem haver a redução subsequente da carbonila mesmo após 48 horas de reação. A fim de explorar mais detalhadamente a influência da razão líquido iônico:água nessa biorredução, baterias de experimentos foram feitas usando-se razões líquido iônico:água de 1:10, 1:20, 1:40 e 1:50. As conversões em função do tempo podem ser vistas na Figura 9.

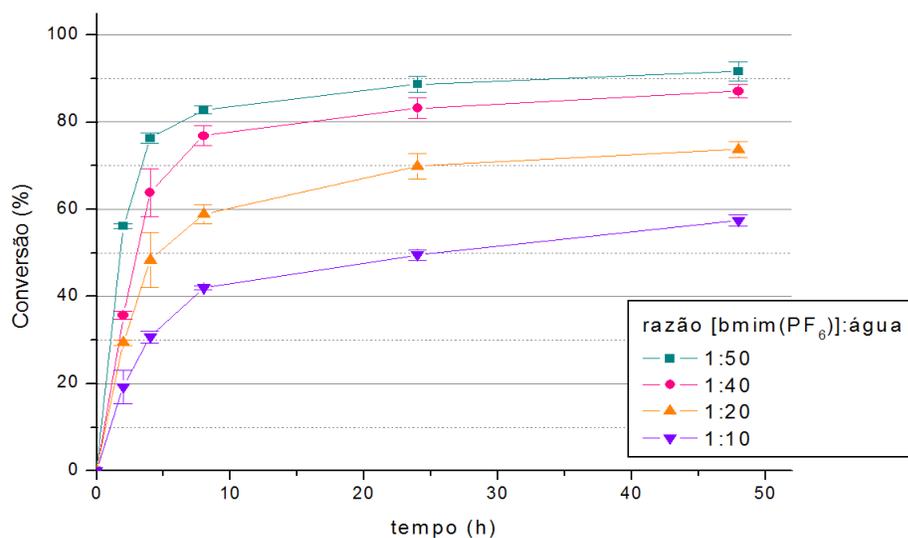
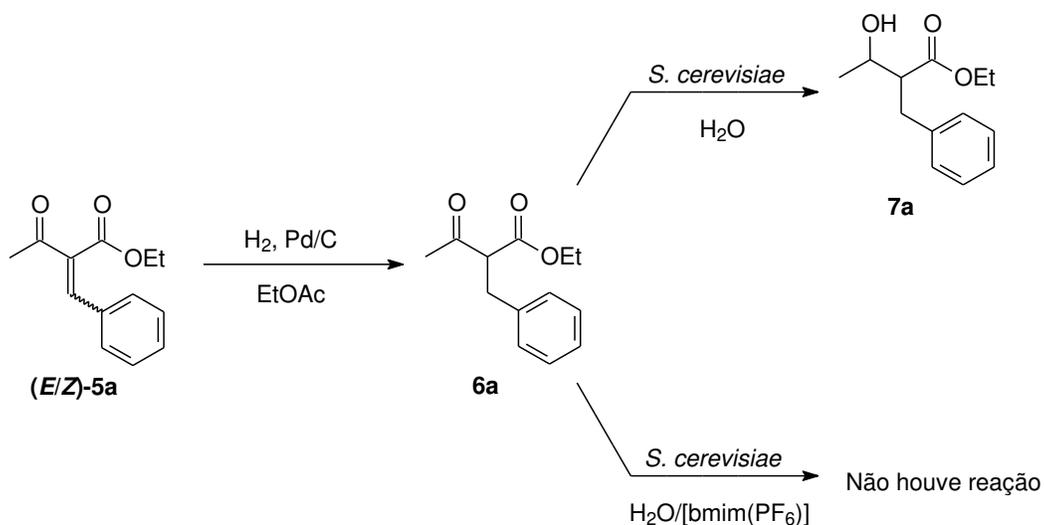


Figura 9. Conversão para **6a** em função do tempo de reação na biorredução de **(E/Z)-5a** por *S. cerevisiae* em sistema bifásico água/[bmim(PF₆)].

Ao diminuir a quantidade de líquido iônico, deve haver um limite em que o comportamento da reação no sistema bifásico se torna semelhante à reação apenas em água, no sentido que o álcool **7a** passará a ser formado. De fato, ao usar uma razão líquido iônico:água de 1:100, após 24 horas de reação **7a** estava presente no meio reacional em 25%.

Além disso, quando **6a**, preparado por meio de hidrogenação catalítica, foi submetido à biorredução por *S. cerevisiae*, **7a** não foi observado mesmo após 48 horas no sistema bifásico, enquanto apenas em água houve a formação dos dois diastereoisômeros de **7a** (Esquema 20, Figura 10).



Esquema 20

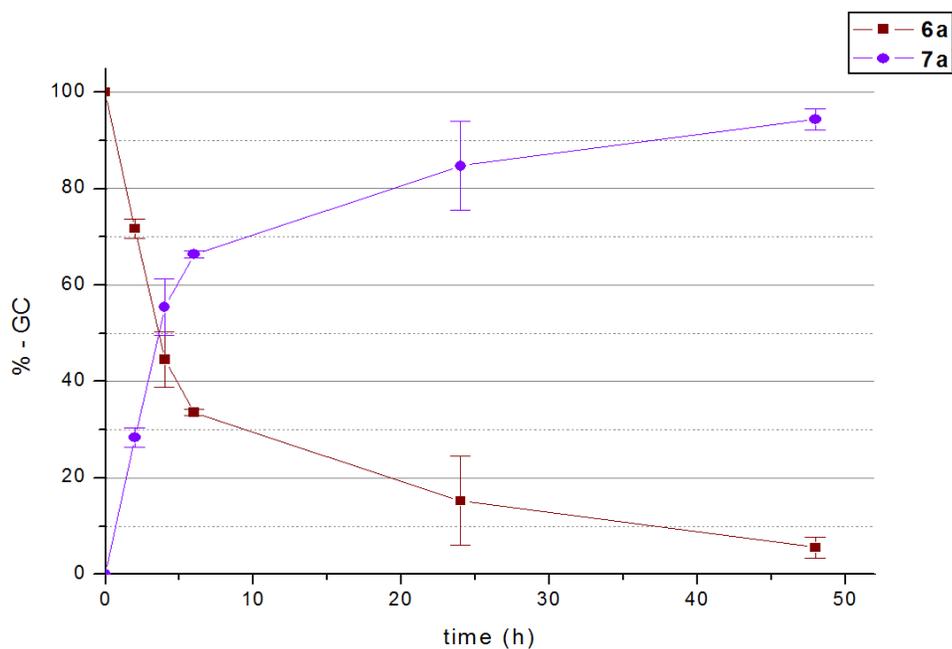


Figura 10. Porcentagem de **6a** e **7a** em função do tempo na biorredução de **6a** por *S. cerevisiae* em água.

Assim, vê-se que a presença do [bmim(PF₆)], um líquido iônico hidrofóbico, suprime a redução da carbonila dos compostos em questão, ao passo que há apenas uma diminuição na velocidade de redução da ligação C=C. Assim, para

verificar se um líquido iônico hidrofílico baseado no mesmo cátion exerce o mesmo efeito, realizou-se uma reação usando-se [bmim(BF₄)] em vez de [bmim(PF₆)]. Nessas condições, após 24 horas observou-se a formação de **7a** no meio reacional em 42%.

Além disso, para verificar se a presença de íons PF₆⁻ na fase aquosa poderia ter um papel importante na quimiosseletividade da reação, uma reação foi realizada sem líquido iônico, em uma solução aquosa 0,1 mol L⁻¹ de KPF₆. Nessas condições, após 24 horas observou-se **7a** no meio reacional 64%. Esses resultados reforçam a hipótese de que a quimiosseletividade da reação é devida a um fenômeno de partição.

Uma vez que, de fato, a existência do sistema bifásico é necessária para que a produção de **6a** seja favorecida, determinaram-se os coeficientes de partição de **5a** e **6a** no sistema bifásico água/[bmim(PF₆)].

Curvas de calibração foram construídas para (**Z**)-**5a** (o isômero majoritário de **5a**) e **6a** (Figuras 11 e 12), e experimentos foram feitos com esses compostos em sistema bifásico água/[bmim(PF₆)] para verificar as suas concentrações na fase aquosa. As concentrações dos compostos em água foram determinadas por espectrofotometria, na região UV, e os demais dados foram inferidos com base na concentração em água e na massa usada do composto (Tabela 8). A constante de partição, K, é definida pela razão entre as concentrações dos compostos em [bmim(PF₆)] e em água. Obteve-se, para (**Z**)-**5a**, um valor de log K = 2,74, e para **6a**, 2,53.

É interessante observar que as concentrações de **5a** e **6a** na fase aquosa são semelhantes. Contudo, mesmo no sistema monofásico, a redução de **6a** a **7a** (catalisada por uma álcool desidrogenase) é muito mais lenta que a redução de **5a** a **6a** (catalisada por uma enzima da família da Old Yellow Enzyme, Figura 5), e quando se usa um sistema bifásico, ambas as reações devem se tornar relativamente mais lentas devido à baixa concentração dos compostos em água. A redução de **6a** a **7a**, sendo consideravelmente mais lenta, não é observada; observa-se a redução da carbonila apenas quando a quantidade do líquido iônico é reduzida para quantidades bem menores (1:100, por exemplo).

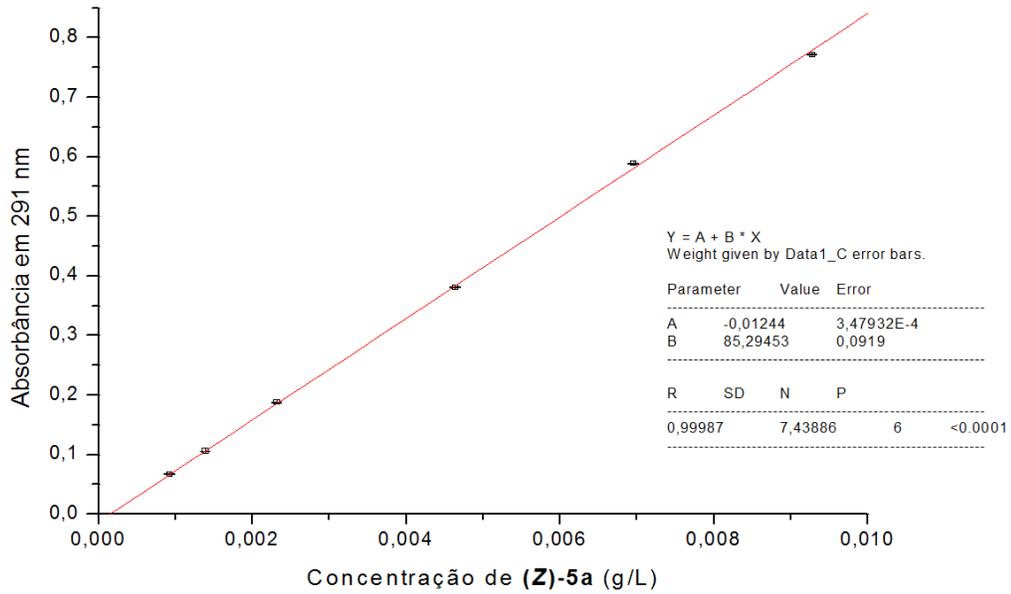


Figura 11. Curva de calibração de **(Z)-5a**.

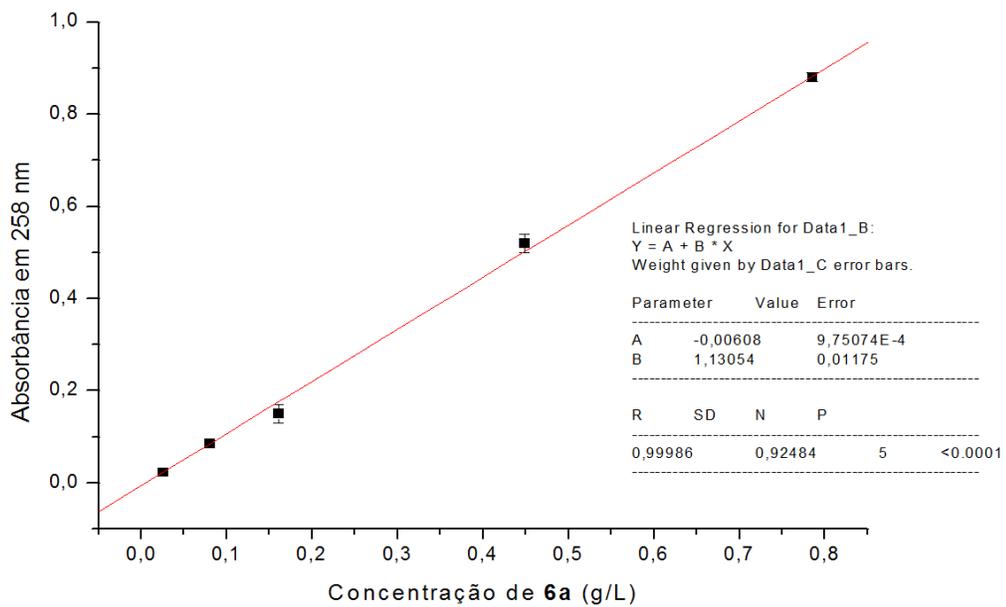


Figura 12. Curva de calibração de **6a**.

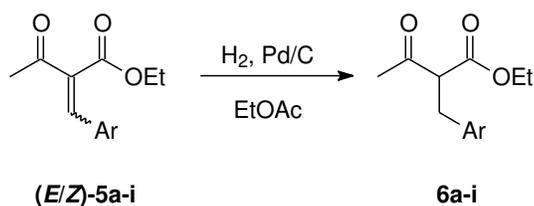
Tabela 8. Dados referentes aos experimentos de partição feitos com (**Z**)-**5a** e **6a**.

Composto	m (mg)	C _{água} (mg mL ⁻¹)	m _{água} (mg)	m _{LI} (mg)	C _{LI} (mg mL ⁻¹)	K	Log K	Log K (média)
Z-8a	43,3	0,2935	2,935	40,37	161,5	550,1	2,740	2,74±0,01
		0,2884	2,884	40,42	161,7	560,6	2,749	
		0,2834	2,834	40,47	161,9	571,2	2,757	
	48,5	0,3426	3,426	45,07	180,3	526,3	2,721	
		0,3373	3,373	45,13	180,5	535,2	2,728	
		0,3242	3,242	45,26	181,0	558,4	2,747	
9a	48,9	0,5303	5,303	43,60	174,4	328,9	2,520	2,53±0,02
		0,5444	5,444	43,46	173,8	319,3	2,504	
		0,5464	5,464	43,44	173,8	319,0	2,504	
	67,2	0,6798	6,798	60,40	241,6	355,4	2,551	
		0,6941	6,941	60,26	241,0	347,3	2,541	
		0,7032	7,033	60,17	240,7	342,3	2,534	

3.2.2 Biorredução dos demais substratos derivados do acetoacetato de etila

Amostras dos produtos de hidrogenação **6a-d,g** foram obtidos por meio da hidrogenação de **5a-d,g** catalisada por Pd/C (Tabela 9).

Tabela 9. Rendimentos das hidrogenações catalíticas de **5a-i**.^a



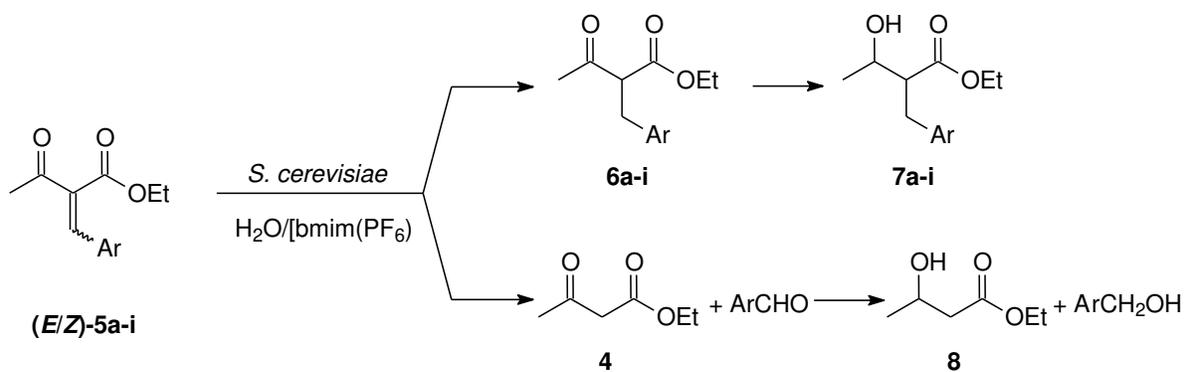
- a** Ar = C₆H₅
- b** Ar = 3-MeOC₆H₄
- c** Ar = 4-MeOC₆H₄
- d** Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂
- e** Ar = 3-O₂NC₆H₄
- f** Ar = 4-O₂NC₆H₄
- g** Ar = 3-F₃CC₆H₄
- h** Ar = 2-furanil
- i** Ar = 3-(CH₂=CH)C₆H₄

Produto	Rendimento (%)
6a	73
6b	60
6c	65
6d	87
6e	-
6f	-
6g	52
6h	-
6i	-

^a Condições da reação: 0,5 mmol de **5a-h**, 10,0 mL de acetato de etila, 5% em massa de paládio (10%) em carvão ativado.

Nos casos de **5e**, **5f**, **5h** e **5i**, a hidrogenação catalítica não é um meio adequado para a hidrogenação da olefina, uma vez que o grupo nitro aromático também é reduzido nessas condições para formar a anilina correspondente, e o grupo vinil é hidrogenado ao grupo etil. No caso de **5h**, a hidrogenação forneceu uma mistura complexa de produtos, e as tentativas de isolamento do produto **6h** foram malsucedidas.

Em seguida, os compostos **5a-i** foram submetidos à biorredução mediada por *S. cerevisiae* em sistema bifásico (Esquema 21).



- a Ar = C₆H₅
- b Ar = 3-MeOC₆H₄
- c Ar = 4-MeOC₆H₄
- d Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂
- e Ar = 3-O₂NC₆H₄
- f Ar = 4-O₂NC₆H₄
- g Ar = 3-F₃CC₆H₄
- h Ar = 2-furanil
- i Ar = 3-(CH₂=CH)C₆H₄

Esquema 21

Observou-se a formação dos cetoésteres **6a-i**, e para alguns dos substratos, observou-se também a formação dos produtos de retro-Knoevenagel (representados por **4** e **8**), ou o hidroxiéster **7** (Figuras 13 e 14).

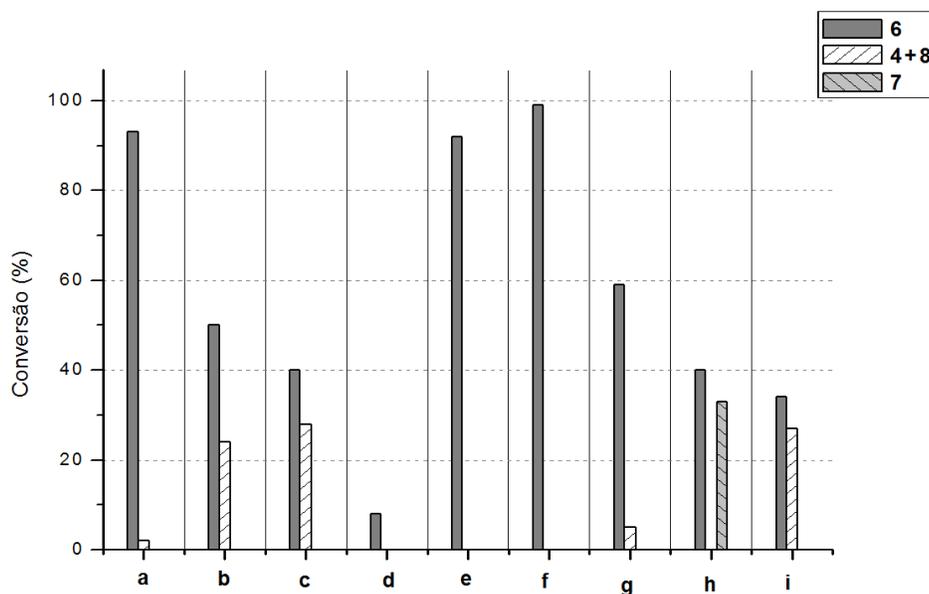


Figura 13. Conversão das biorreduções de **5a-i** por *S. cerevisiae* em sistema bifásico água/[bmim(PF₆)] (40:1) após 24 horas.

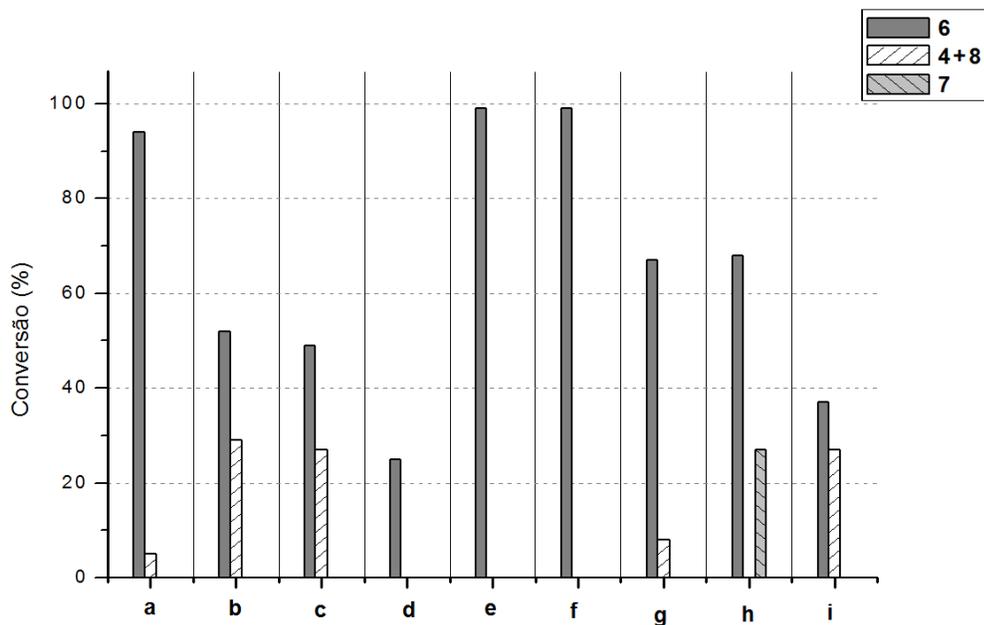
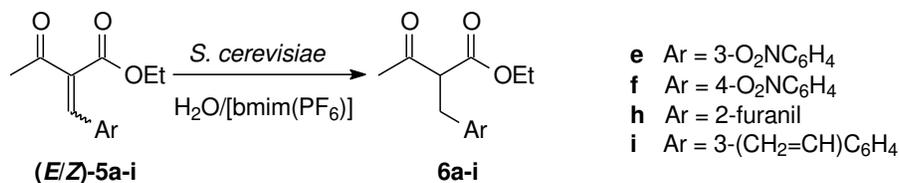


Figura 14. Conversão das biorreduções de **5a-i** por *S. cerevisiae* em sistema bifásico água/[bmim(PF₆)] (50:1) após 24 horas.

Uma vez que as hidrogenações catalíticas de **5e**, **5f**, **5h**, e **5i** são problemáticas, amostras desses produtos não puderam ser preparados por meio desse método, e seus isolamentos por meio da biorredução foram feitos para sua caracterização. Os rendimentos dessas reações podem ser vistos na Tabela 10.

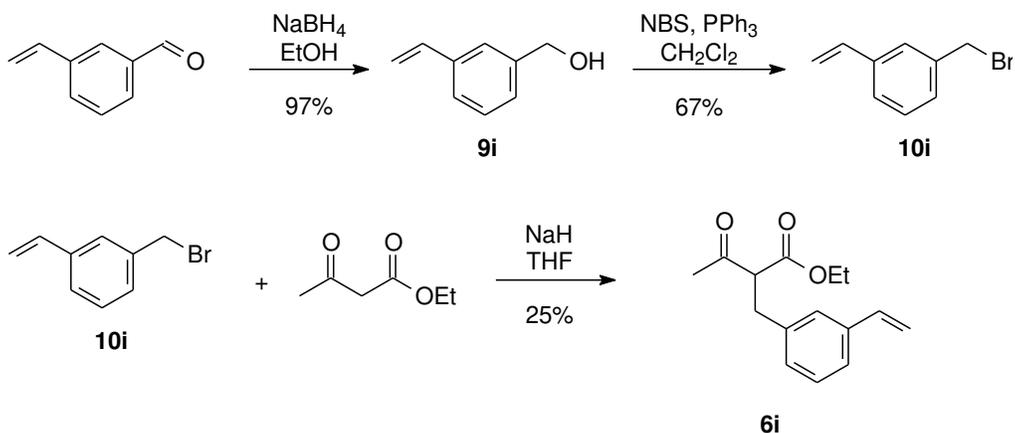
Tabela 10. Rendimentos das biorreduções de **5e**, **5f**, **5h**, e **5i**.^a



Produto	Razão água:[bmim(PF ₆)]	Tempo (h)	Aditivo	Rendimento (%)
6e	1:40	24	-	34
6e	1:40	24	Glicose	37
6e	1:50	24	-	45
6e	1:40	48	-	54
6e	1:50	48	-	52
6f	1:40	48	-	64
6h	1:40	24	-	34
6i	1:40	48	-	- ^b

^a Condições reacionais: 0,5 mmol de **5e**, **5f**, **5h** ou **5i**, 5,0 g de *S. cerevisiae* liofilizado, 25,0 mL de água, 30°C, 400 rpm; ^b Após 48 horas, uma mistura de **5i**, **6i** e dos produtos de retro-Knoevenagel foi obtida, e não foram feitas tentativas de isolar o produto.

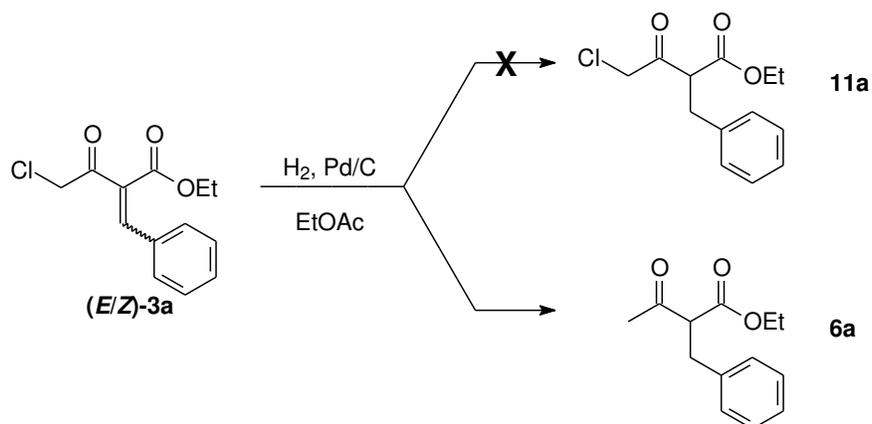
No caso de **5i**, Após 48 horas, uma mistura de **5i**, **6i** e dos produtos de retro-Knoevenagel foi obtida, e não foram feitas tentativas de isolar o produto. Assim, o produto não foi preparado para caracterização nem por hidrogenação catalítica nem por bioidrogenação, e em vez disso preparou-se **6i** por meio de uma alquilação (Esquema 22). A redução do 3-vinilbenzaldeído, seguida de reação de Appel, forneceu o brometo de 3-vinilbenzila, o qual foi usado para alquilar o acetoacetato de etila. Após a etapa de alquilação, obteve-se **6i** para caracterização, ainda que em baixo rendimento.



Esquema 22

3.2 Estudo da biorredução dos 2-cloroacetil-3-arilpropenoatos de etila

Amostras racêmicas dos produtos esperados das biorreduções foram sintetizadas por meio de reações não enzimáticas, e a primeira tentativa de preparação desses produtos foi a hidrogenação de (*E/Z*)-**3a** catalisada por paládio em carbono ativado para a formação de **11a**. Infelizmente, essa reação forneceu exclusivamente o produto de desalogenação/hidrogenação (Esquema 23).



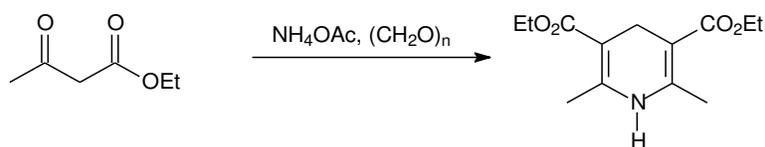
Esquema 23

De fato, a desalogenação de α -halocetonas catalisada por metais de transição na presença de H_2 é descrita na literatura,⁴¹ e, dessa forma, o uso de metais de

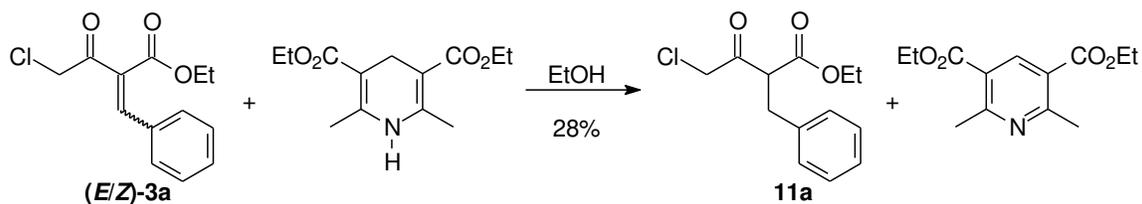
⁴¹ Mori, T., Tomikawa, D., Katano, Y., Kubo, J., Moriwaka. *Appl. Catal., A*, **2004**, 271, 77-84.

transição pode ser inadequado para a preparação dos produtos de interesse. Um método em potencial para contornar esse obstáculo é o uso de compostos orgânicos capazes de hidrogenar de maneira quimiosseletiva a ligação C=C por transferência de hidreto.

Um exemplo desse tipo de composto é o éster de Hantzsch, preparado seguindo-se um procedimento da literatura⁴² (Esquema 24). O produto, obtido com 61% de rendimento, foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho e por seu ponto de fusão, e os resultados foram condizentes com os dados da literatura. O éster de Hantzsch foi então usado na hidrogenação de **(E/Z)-3a** (Esquema 25). Para a hidrogenação, seguiu-se um procedimento descrito na literatura.⁴³ A reação foi feita em uma escala de 2 mmol, acompanhada por CCD por 96 horas, até que todo o substrato fosse consumido. Após purificação por cromatografia em coluna, obteve-se o produto **11a** com 28% de rendimento.



Esquema 24

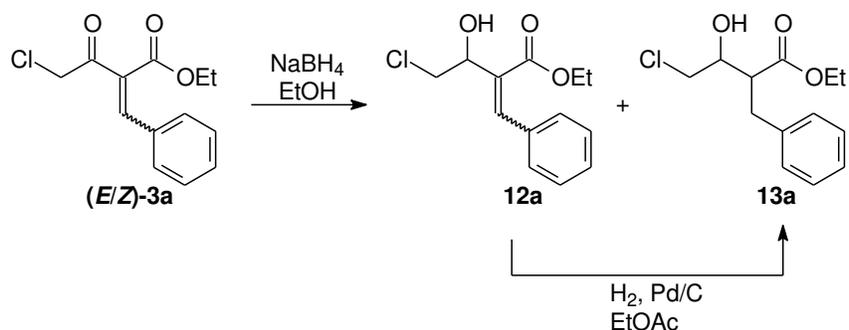


Esquema 25

Os demais produtos foram preparados por redução com boroidreto de sódio e por hidrogenação catalítica (Esquema 26).

⁴² Larraufie, M. H.; Pellet, R.; Fensterbank, L.; Goddard, J. P.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Ollivier, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4463.

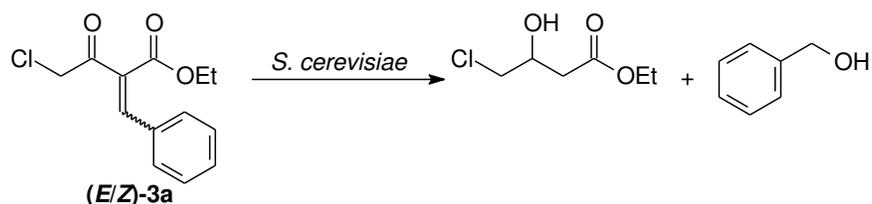
⁴³ Coleman, R. S.; Campbell, E. L.; Carper, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2133.



Esquema 26

Para verificar o comportamento da biorredução dos produtos de condensação de Knoevenagel, fizeram-se os primeiros experimentos de biorredução dos produtos (**(E/Z)-3a**) usando-se *S. cerevisiae* liofilizado (Sigma) ou *S. cerevisiae* CCT 3019. Em ambos os casos, os produtos majoritários após 24h de reação foram o álcool benzílico e o 4-cloro-3-hidroxibutanoato de etila, isto é, os produtos de retro-Knoevenagel seguida de redução (Esquema 27). Os substratos (**(E/Z)-3a**) já haviam sido totalmente consumidos, e produtos de biorredução **11a** e **13a** foram observados apenas como produtos minoritários.

Para verificar se essa reação acontece apenas em água, ou se é catalisada por uma enzima, decidiu-se investigar o comportamento de (**(E/Z)-3a**) em tampões de pH 4,0 e 7,0, para verificar se nessas condições havia a formação dos produtos de retro-Knoevenagel (ao longo da biorredução, o pH do meio permaneceu entre 4 e 5).



Esquema 27

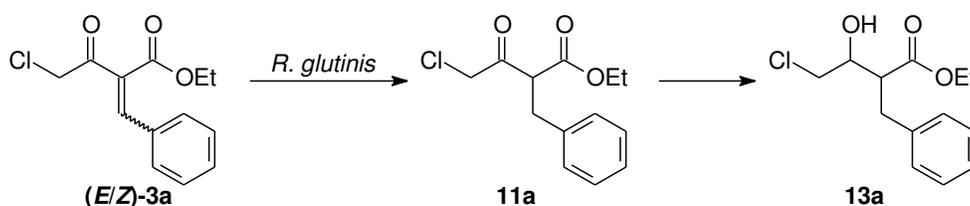
Após incubação dos produtos em tampões de pH 4,0 e 7,0 a 30°C por 24h (0,1 mmol em 5 mL de tampão), a fase aquosa foi extraída com acetato de etila, tratada com diazometano, e analisada por CGEM. A presença de benzaldeído, benzoato de metila (via oxidação do benzaldeído), 4-cloroacetoacetato de etila, 1-

cloroacetona (via hidrólise e descarboxilação do cetoéster), e/ou 3-oxo- γ -butirolactona (via hidrólise e lactonização) poderia indicar que apenas a presença da água é responsável pela reação retro-Knoevenagel. Contudo, em ambos os casos os produtos de retro-Knoevenagel foram observados em quantidades muito pequenas em comparação com os reagentes.

Esses resultados sugerem que a adição de Michael de água é catalisada por uma enzima. De fato, Faber e colaboradores relataram que, durante a biorredução do citral (uma mistura de aldeídos α,β -insaturados diastereoisoméricos) por uma variedade de microorganismos, uma das reações paralelas era a retro-aldol, seguida da redução de seus produtos.⁴⁴ Os autores propõem que, para que essa reação ocorra, deve haver a adição de água à dupla ligação catalisada por uma liase.

Quando se fez a biorredução de (**E/Z**)-**3a** em sistema bifásico água/[bmim(PF₆)] usando-se *S. cerevisiae*, o mesmo comportamento foi observado em relação à formação dos produtos de retro-aldol: observaram-se álcool benzílico e 4-cloro-3-hidroxibutanoato de etila em quantidade muito maior que os produtos de biorredução, **11a** e **13a**. Comportamentos semelhantes foram observados com os microorganismos *Saccharomyces boulardii*, *Pichia stipitis*, *Geotrichum candidum* e *Candida albicans*: os produtos majoritários também foram os de retro-Knoevenagel, na ausência ou na presença de [bmim(PF₆)].

Apenas a biorredução de (**E/Z**)-**3a** mediada por *Rhodotorula glutinis* (CCT 2182) forneceu **13a** como produto majoritário. Os produtos de retro-Knoevenagel foram observados como produtos minoritários, e a cetona **11a** é formada como intermediário da reação, sendo que a cloridrina **13a** é observada como produto majoritário após 12 horas de reação (Esquema 28, Figura 15).



Esquema 28

⁴⁴ Hall, M.; Hauer, B.; Stuermer, R.; Kroutila, W.; Faber, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3058-3062.

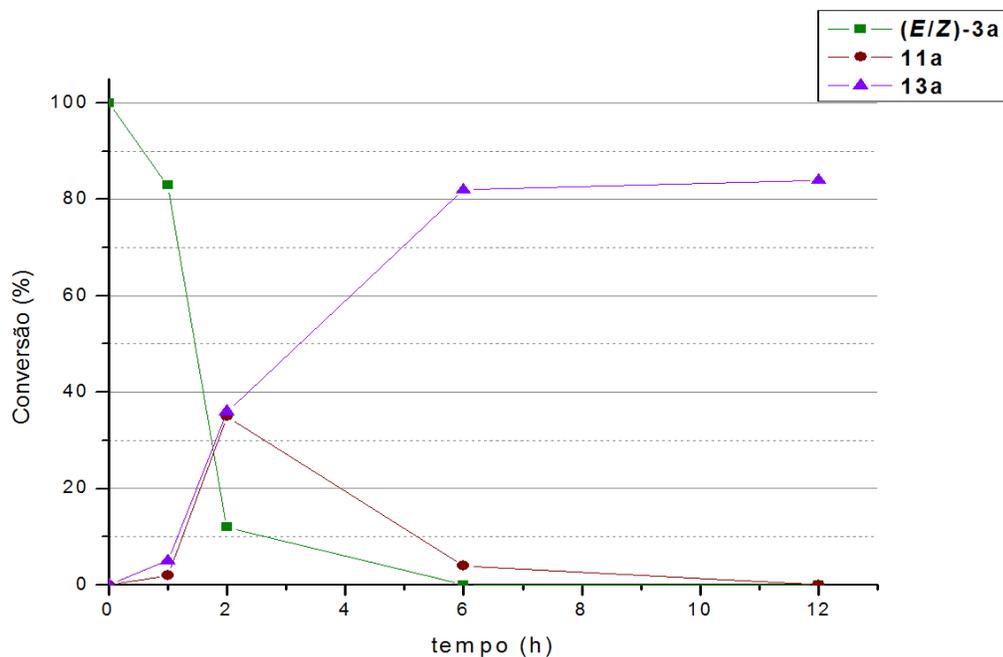


Figura 15. Porcentagem de **11a** e **13a** em função do tempo na biorredução de **(E/Z)-3a** por *R. glutinis* em água.

A fim de se obterem informações sobre a possibilidade de se produzir **11a** a partir de **3a** na biorredução mediada por *R. glutinis* em sistema bifásico, duas baterias de experimentos foram feitas em paralelo, usando-se razões [bmim(PF₆):água] de 1:10 (Figura 16) e 1:40 (Figura 17). Contudo, em ambos os casos, **11a** foi observado apenas como um intermediário da reação, em porcentagem quase invariável, enquanto a porcentagem de **13a** aumentou em função do tempo. Além disso, as velocidades de reação em ambos os casos foram consideravelmente mais lentas.

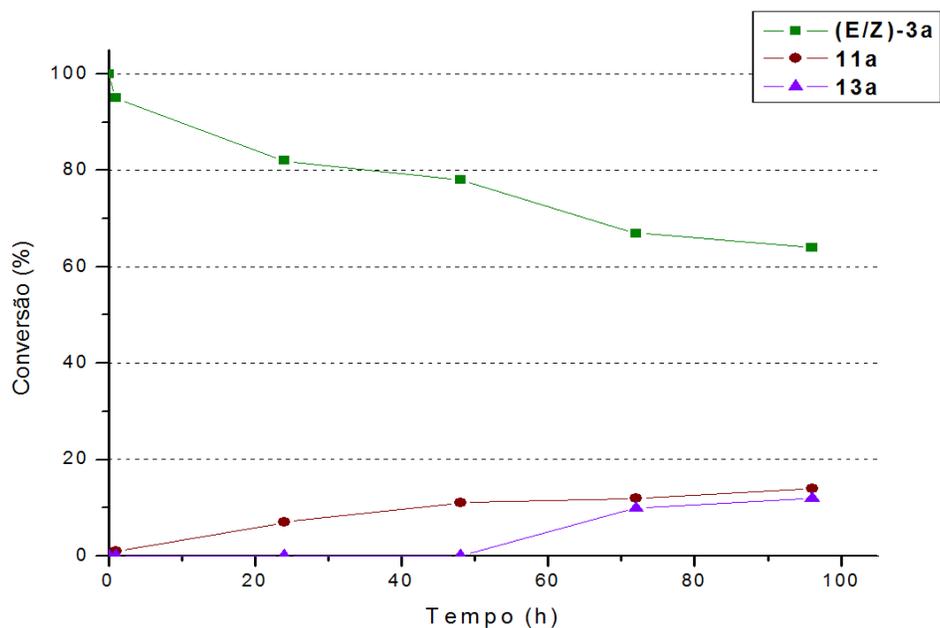


Figura 16. Porcentagem de **11a** e **13a** em função do tempo na biorredução de **(E/Z)-3a** por *R. glutinis* em água/[bmim(PF₆)] (10:1).

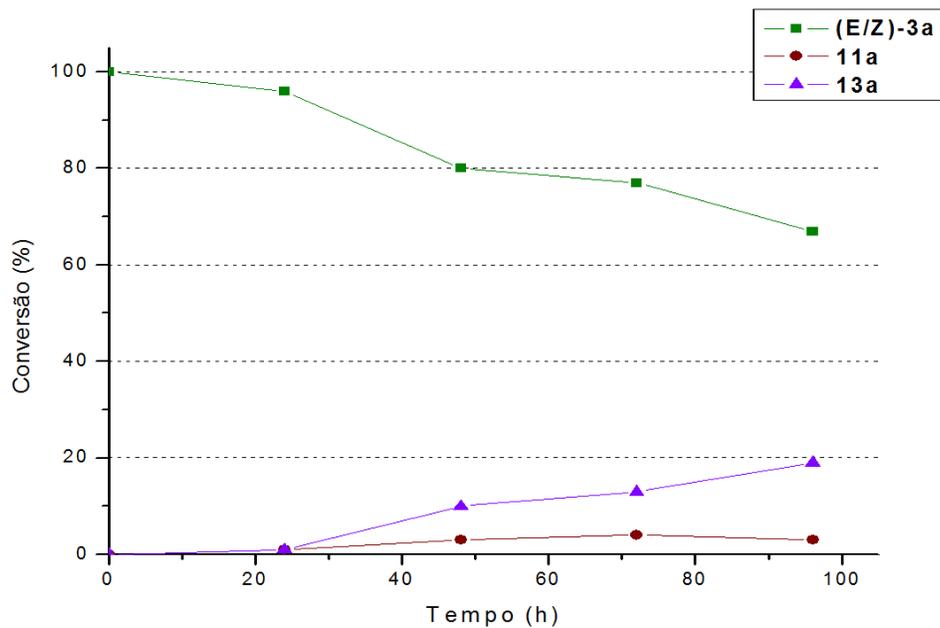


Figura 17. Porcentagem de **11a** e **13a** em função do tempo na biorredução de **(E/Z)-3a** por *R. glutinis* em água/[bmim(PF₆)] (40:1).

Assim, mesmo o uso do sistema bifásico não é adequado para a produção quimiosseletiva de **11a**, possivelmente devido ao grupo cloro em posição α à carbonila, o que a torna mais eletrofílica que as metilcetonas análogas.

3.2.4 Avaliação do uso de Amberlite XAD-7 na biorredução do 2-benzilidenoacetato de etila

Por fim, para comparar os resultados obtidos nas biorreduções usando-se o líquido iônico hidrofóbico com outras estratégias de biocatálise extrativa, fizeram-se biorreduções de (**E/Z**)-**3a** por *S. cerevisiae* em água, adsorvendo o substrato na resina acrílica Amberlite XAD-7.

Em um trabalho anterior, nosso grupo de pesquisa relatou que a biorredução da α -metilenobutirofenona mediada por *Rhodotorula glutinis* usando Amberlite XAD-7 como adsorvente do substrato acontece apenas na ligação C=C, mantendo a ligação C=O intacta.⁴⁵ Assim como o líquido iônico hidrofóbico, a resina pode atuar como reservatório de substratos e produtos, e as duas técnicas diferem principalmente na interação entre o substrato e a fase não aquosa: no caso do líquido iônico, há a dissolução do substrato na fase líquida, e no caso da resina acrílica, há a adsorção do substrato.

Dessa forma, experimentos foram feitos usando-se razões entre massa de resina e massa de substrato de 50:1 e 100:1, e 24 horas de reação (Figura 18).

⁴⁵ Conceição, G. J. A.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R. *ARKIVOC* **2003**, (x), 500-506.

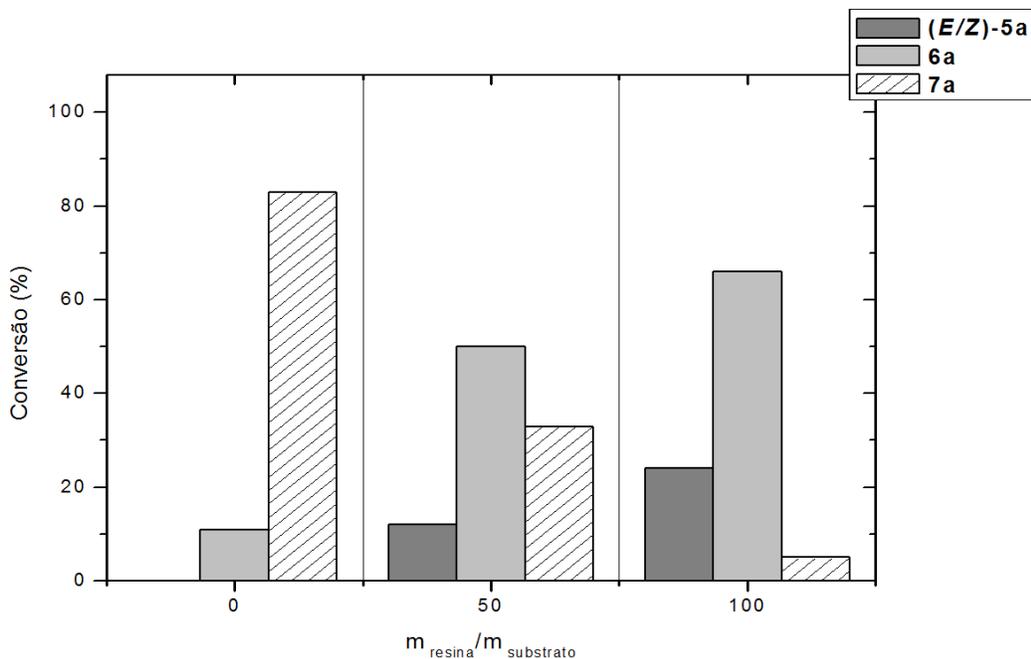


Figura 18. Porcentagem de **(E/Z)-5a**, **6a** e **7a** em função do tempo na biorredução de **(E/Z)-5a** por *R. glutinis* em água após 24 horas usando Amberlite XAD-7 como adsorvente do substrato.

Observou-se que, aumentando a massa de resina em relação ao substrato, as formações dos dois produtos, **6a** e **7a**, se tornam mais lentas. Com uma razão de 100:1, após 24 horas **7a** foi observado no meio reacional apenas em pequena quantidade, e fizeram-se experimentos para verificar se, com essa razão resina:substrato, ao longo do tempo haveria consumo do restante de **5a**, e/ou se **7a** passaria a ser formado em grande quantidade.

Na figura 19, pode-se ver a biorredução de **(E/Z)-5a** com uma razão de 100:1 (resina:substrato) se torna lenta após 24 horas, e tanto **5a** quanto **6a** são consumidos lentamente para formar **6a** e **7a**, respectivamente.

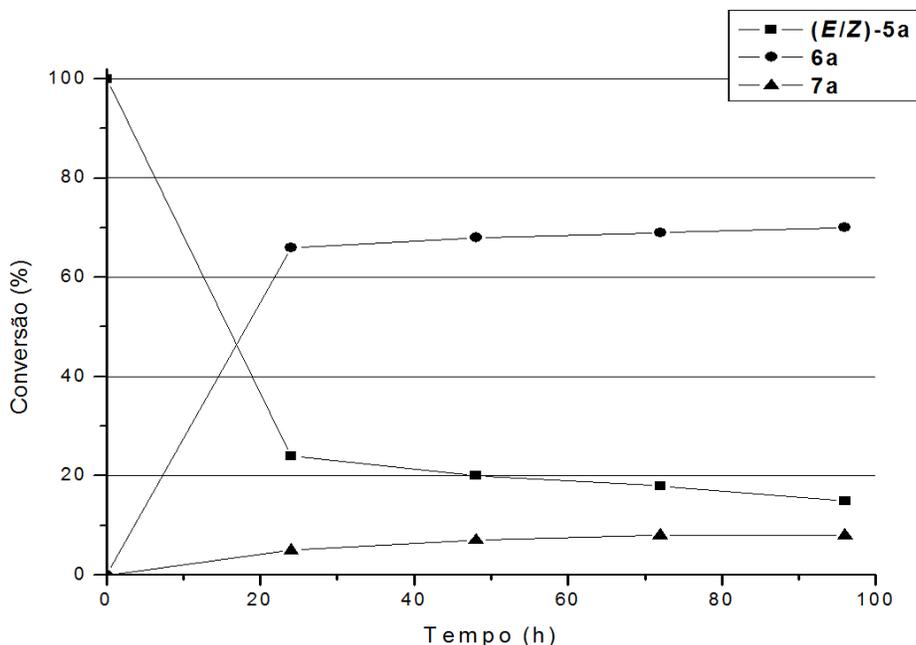


Figura 19. Porcentagem de (*E/Z*)-5a, 6a e 7a em função do tempo na biorredução de (*E/Z*)-5a por *R. glutinis* em água usando Amberlite XAD-7 como adsorvente do substrato (100:1 resina:substrato).

4. Conclusões

Na primeira etapa do projeto, demonstrou-se que uma metodologia semelhante à descrita por nosso grupo de pesquisa para a α -metilação de compostos carbonílicos pode ser usada na condensação de Knoevenagel entre o acetoacetato de etila ou o 4-cloroacetoacetato de etila e uma variedade de aleídos aromáticos. As reações puderam ser realizadas nos líquidos iônicos [bmim(PF₆)] e [bmim(NTf₂)] a temperatura ambiente, usando-se morfolina e ácido acético como catalisadores. Observou-se que, no caso do 4-cloroacetoacetato, o isômero *E* foi o dominante nas reações, enquanto no caso do acetoacetato, o *Z* prevaleceu, e é possível que aspectos eletrônicos (em oposição aos estéricos) desempenhem um papel no comportamento observado.

Na segunda etapa do projeto, verificou-se que, no caso dos cetoésteres não clorados, a presença de [bmim(PF₆)] no meio aquoso, em proporções tão pequenas quanto 1:50, impede a redução da ligação C=O (catalisada por uma álcool desidrogenase), mantendo apenas a biorredução da ligação C=C (catalisada por uma Old Yellow Enzyme). Experimentos indicaram que esse comportamento se trata de um fenômeno de partição. Constatou-se que, no caso

em que a ligação C=C está conjugada com anéis aromáticos ricos em elétrons, em geral a reação forneceu maiores quantidades dos produtos de retro-Knoevenagel, e as melhores conversões foram obtidas para os anéis deficientes em elétrons. O uso da resina acrílica Amberlite XAD-7 como adsorvente do substrato resultou em um comportamento semelhante ao do uso de [bmim(PF₆)] na biorredução. Contudo, para o substrato usado, obtiveram-se conversões menores que no caso do líquido iônico.

Para os cetoésteres clorados, verificou-se que, no caso de cinco dos seis microorganismos estudados, o caminho reacional preferencial é a reação retro-Knoevenagel, e para a *Rhodotorula glutinis*, a biorredução com ou sem [bmim(PF₆)] forneceu tanto o produto de redução da ligação C=C quanto o produto de redução das ligações C=C e C=O, isto é, o uso de um sistema bifásico com o líquido iônico não teve um efeito benéfico sobre a quimiosseletividade da reação.

5. Experimental

5.1 Solventes e reagentes

Benzaldeído, *p*-anisaldeído, *m*-anisaldeído, 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, 3-nitrobenzaldeído, 4-nitrobenzaldeído, 3-trifluorometilbenzaldeído, 3-vinilbenzaldeído, piperonal, acetoacetato de etila, 4-cloroacetoacetato de etila, paládio (10% em carvão ativado), boridreto de sódio, acetato de amônio, paraformaldeído, N-bromosuccinimida, trifenilfosfina foram adquiridos da Sigma. Furfural foi adquirido da Fisher, 4-clorobenzaldeído e morfolina foram adquiridos da Merck, 2-formiltiofeno foi adquirido da Avocado, e ácido acético glacial foi obtido da Synth. Benzaldeído, *p*-anisaldeído, *m*-anisaldeído, furfural, 2-formiltiofeno e 4-cloroacetoacetato de etila foram destilados sob pressão reduzida antes do uso; os demais reagentes foram usados tal como recebidos.

Os líquidos iônicos foram preparados seguindo um procedimento descrito na literatura,⁴⁶ usando metanossulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio (Merck) e hexafluorofosfato de potássio (Sigma) ou bis(trifluorometanossulfonimidato) de lítio (Sigma).

Saccharomyces cerevisiae tipo II liofilizado foi adquirido da Sigma.

Éter etílico, acetato de etila, hexano, diclorometano foram adquiridos da Synth. Tetraidrofurano foi adquirido da Sigma, e foi refluxado sobre sódio metálico e

⁴⁶ Cassol, C. C.; Ebeling, G.; Ferrera, B.; Dupont, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 243-248.

benzofenona antes de ser usado. Benzeno e tolueno foram adquiridos da Vetec, e foram destilados e guardados sobre sódio.

5.2 Instrumentos usados

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram feitos nos espectrômetros Bruker 250 Advance II (250 MHz para ^1H e 62,5 MHz para ^{13}C) ou Varian INOVA 500 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) de hidrogênio foram registrados em ppm usando como referência tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$) e os deslocamentos químicos (δ) de carbono foram registrados em ppm usando como referência clorofórmio deuterado (CDCl_3 , $\delta = 77$ ppm).

Espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Bomem MB-series FTIR-Hartmann & Braun Michelson, na região de 400 a 4400 cm^{-1} , usando pastilha de KBr ou filme de NaCl. Os números de onda foram registrados em cm^{-1} .

Pontos de fusão foram determinados em aparelhos modelos Gehaka PF1000 ou Gehaka PF1500.

5.3 Métodos cromatográficos

Análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas em filme de sílica suportada sobre placas de alumínio (silica gel 60 Merck). Cromatografias em coluna foram feitas com sílica gel flash 230-400 mesh Merck. Cromatografias em camada delgada preparativa (CCDP) foram feitas com sílica gel G (15g) Merck com 1 mm de espessura, sobre placas de vidro de 20 cm x 20 cm.

Análises por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CGEM) foram feitas em cromatógrafo modelo Agilent 6890 Series GC System, e espectrômetro de massas Hewlett-Packard 5973 Mass Selective Detector (70 eV), usando uma coluna capilar HP-5MS (5% etilfenilsiloxano, 30 m x 0,25 mm ID x 0,25 μm) e hélio como gás de arraste (1 mL/min). A rampa de aquecimento foi: 3 minutos a 60 °C; 20 °C/min até 280 °C; 2 minutos a 280 °C.

Análises por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas de alta resolução foram feitas em cromatógrafo modelo GCT Premier (Waters) GC-MS/TOF (time-of-flight), usando uma coluna capilar HP5-MS (30 m x 0.25 mm ID x 0.25 μm) e hélio como gás de arraste (1 mL/min). A rampa de aquecimento foi: 3 minutos a 60 °C; 10 °C/min até 280 °C.

5.4 Crescimento dos micro-organismos

Todas as linhagens de micro-organismos foram adquiridas da Fundação André Tosello. São elas: *Saccharomyces cerevisiae* CCT 3019, *Saccharomyces boulardii* CCT 3007, *Rhodotorula glutinis* CCT 2182, *Geotrichum candidum* CCT 1209, *Candida albicans* CCT 5847 e *Pichia stipitis* CCT 2617.

O crescimento dos microorganismos foi feito em meio nutriente contendo 10 g/L de glicose (Synth), 5 g/L de peptona (Himedia), 3 g/L de extrato de malte (Himedia), e 3 g/L de extrato de levedura (Himedia), em *shaker* orbitalar a 30°C e 180 rpm por 24 horas. Após esse tempo, as suspensões foram centrifugadas e a massa celular coletada para as reações.

5.5 Procedimentos gerais para as condensações de Knoevenagel

5.5.1 Condensações de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e aldeídos aromáticos em líquidos iônicos

Morfolina (17,4 mg, 0,2 mmol), ácido acético glacial (12,0 mg, 0,2 mmol) e o aldeído (2,0 mmol) for a adicionados ao líquido iônico (1 mL) em um balão de fundo redondo de 10 mL. A mistura foi agitada por 10 minutos, e então 4-cloroacetoacetato de etila (395 mg, 2,4 mmol) e peneira molecular com poros de 4Å (360 mg) foram adicionados à mistura reacional. A reação foi monitorada por CCD, e após o tempo reacional, a fase do líquido iônico foi extraída com éter etílico (3 x 5 mL), o éter foi evaporado e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila, com um gradiente de hexano puro a 95% hexano : 5% acetato de etila).

5.5.2 Condensações de Knoevenagel entre o 4-cloroacetoacetato de etila e o benzaldeído em benzeno ou tolueno

Morfolina (87 mg, 1 mmol), ácido acético glacial (60 mg, 1 mmol) e benzaldeído (1,06 g, 10 mmol) for a adicionados ao benzeno ou tolueno (20 mL) em um balão de fundo redondo de 25 mL. A mistura foi agitada por 10 minutos, e então 4-cloroacetoacetato de etila (1,97 g, 12 mmol) foi adicionado à mistura reacional. A mistura foi refluxada, com coleta de água por um Dean-Stark. A reação foi monitorada por CCD, e após o tempo reacional, a fase orgânica foi lavada com água (3 x 5 mL), e o solvente orgânico foi evaporado. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila, com um gradiente de hexano puro a 95% hexano : 5% acetato de etila).

5.5.3 Condensações de Knoevenagel entre o acetoacetato de etila e aldeídos aromáticos em líquidos iônicos

Morfolina (34,8 mg, 0,4 mmol), ácido acético glacial (24,0 mg, 0,4 mmol) e o aldeído (4,0 mmol) for a adicionados ao líquido iônico (2 mL) em um balão de fundo redondo de 10 mL. A mistura foi agitada por 10 minutos, e então acetoacetato de etila (480 mg, 4,0 mmol) e peneira molecular com poros de 4Å (360 mg) foram adicionados à mistura reacional. A reação foi monitorada por CCD, e após o tempo reacional, a fase do líquido iônico foi extraída com éter etílico (3 x 5 mL), o éter foi evaporado e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila, com um gradiente de hexano puro a 95% hexano : 5% acetato de etila).

5.6 Procedimentos gerais para a biorreduções

5.6.1 Biorredução em água

Yeast from *Saccharomyces cerevisiae*, Type II (1 g), foi adicionado a um Erlenmeyer de 25 mL contendo 10 mL de água a 40°C. A suspensão foi agitada em *shaker* orbitalar a 180 rpm e 30°C por 30 minutos, e então o substrato (0,1 mmol) foi adicionado à mistura. A reação foi mantida em *shaker* orbitalar a 30°C e 180 rpm. No tempo adequado, a suspensão foi extraída com acetato de etila, o solvente orgânico foi seco sob sulfato de sódio e evaporado sob pressão reduzida. A mistura de produtos foi analisada por CGEM.

Alternativamente, 2g da massa úmida do micro-organismo foram usadas, e a suspensão foi feita em 10 mL de água a temperatura ambiente.

5.6.2 Biorredução em água-[bmim(PF₆)]

Yeast from *Saccharomyces cerevisiae*, Type II (1 g) foi adicionado a um Erlenmeyer de 25 mL contendo 5 mL de água a 40°C. A suspensão foi agitada em *shaker* orbitalar a 180 rpm e 30°C por 30 minutos. A um segundo Erlenmeyer foram adicionados o substrato (0,1 mmol) e uma quantidade adequada de [bmim(PF₆)]. A suspensão de células foi adicionada ao Erlenmeyer contendo a solução do substrato em líquido iônico, com auxílio de 5 mL adicionais de água. A reação foi mantida em *shaker* orbitalar a 30°C e 250 rpm. No tempo adequado, a suspensão foi extraída com acetato de etila, o solvente orgânico foi seco sob

sulfato de sódio e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo (contendo o líquido iônico, reagentes e produtos) foi extraído com éter etílico, o qual foi evaporado a pressão reduzida para fornecer a mistura de compostos foi analisada por CGEM. O líquido iônico residual foi reservado para uso em outras reações.

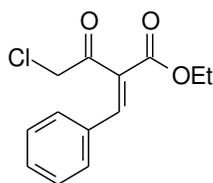
Alternativamente, 2g da massa úmida do micro-organismo foram usadas, e a suspensão foi feita em 10 mL de água a temperatura ambiente.

5.6.3 Biorredução em água-Amberlite XAD-7

Yeast from *Saccharomyces cerevisiae*, Type II (1 g), foi adicionado a um Erlenmeyer de 25 mL contendo 10 mL de água a 40°C. A suspensão foi agitada em *shaker* orbital a 180 rpm e 30°C por 30 minutos. O substrato (0,1 mmol) foi dissolvido em acetona (5 mL) em um balão de fundo redondo, ao qual foi adicionada uma quantidade adequada da resina. O solvente foi evaporado, e o substrato adsorvido na resina foi adicionado à mistura. A reação foi mantida em *shaker* orbital a 30°C e 180 rpm. No tempo adequado, a resina foi filtrada em funil de placa porosa e extraída com acetona. O solvente foi evaporado, e o resíduo, que continha água, foi extraído com acetato de etila. O solvente orgânico foi seco sob sulfato de sódio e evaporado sob pressão reduzida. A mistura de produtos foi analisada por CGEM.

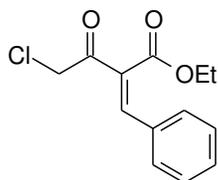
5.7 Substratos e produtos

5.7.1 (*E*)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((*E*)-3a)



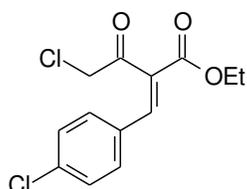
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 11,903 min; EM-IE m/z 252/254 (25/8) [M^+], 207/209 (13/5), 203 (100), 175 (11), 135 (24), 131 (21), 107 (23), 103 (21), 102 (22), 91 (8), 77/79 (19/6); IV (filme) 3060, 2983, 2936, 1723, 1699, 1621, 1258, 1199, 767, 692; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,34 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 4,29 (s, 2H), 4,32 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 7,37-7,43 (m, 5H), 7,85 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14,1, 49,2, 61,9, 129,1, 129,8, 130,5, 131,0, 132,4, 144,1, 163,8, 196,6; EMAR-IE (M^+) calculado: 252,0553/254,0528. Obtido: 252,0511/254,0516.

5.7.2 (Z)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((Z)-3a)



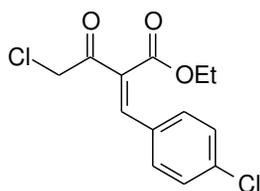
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 11.980 min; EM-IE m/z 252/254 (25/8) [M^+], 207/209 (17/5), 203 (100), 175 (11), 135 (23), 131 (21), 107 (23), 103 (21), 102 (23), 91 (8), 77/79 (19/6); IV (filme) 3056, 2983, 2938, 1728, 1687, 1621, 1598, 1227, 1179, 755, 693; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,25 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 4,32 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 4,48 (s, 2H), 7,39-7,47 (m, 5H), 7,79 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 13,7, 46,0, 62,0, 128,8, 129,9, 130,9, 131,1, 132,8, 144,4, 167,0, 188,3; EMAR-IE (M^+) calculado: 252,0553/254,0528. Obtido: 252,0523/254,0511.

5.7.3 (E)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((E)-3b)



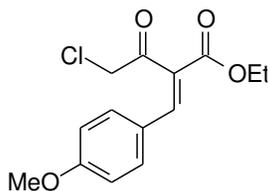
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 12.767 min; EM-IE m/z 286/288/290 (9/6/1) [M^+], 241/243/245 (11/6/1), 237/239 (100/35), 209/211 (12/4), 169/171 (18/6), 165/167 (20/6), 141/143 (20/7), 115 (7), 101 (17), 77/79 (9/3); IV (filme) 2983, 2936, 1724, 1703, 1622, 1591, 1492, 1256, 1197, 1092, 828; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,34 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 4,30 (s, 2H), 4,32 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 7,30-7,39 (m, 4H), 7,79 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,1, 49,0, 62,0, 129,4, 130,8, 131,0, 137,3, 142,8, 163,6, 196,5; EMAR-IE (M^+) calculado: 286.0164/288.0136. Obtido: 286,0153/288,0125.

5.7.4 (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((Z)-3b)



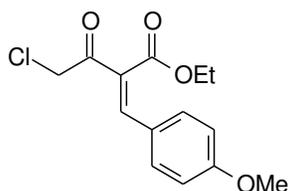
Sólido branco; pf 72,5-74,6 °C; tempo de retenção (CGEM): 12.822 min; EM-IE m/z 286/288/290 (10/6/1) [M^+], 241/243/245 (12/8/1), 237/239 (100/33), 209/211 (11/4), 169/171 (19/6), 165/167 (22/6), 141/143 (20/7), 115 (7), 101 (17), 77/79 (9/3); IV (KBr) 3058, 2988, 2936, 1702, 1590, 1562, 1492, 1377, 1236, 1092, 1030, 833, 765; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,27 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 4,32 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 4,46 (s, 2H), 7,30-7,39 (m, 4H), 7,73 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 13,8, 46,2, 62,1, 129,1, 131,1, 131,2, 131,2, 137,3, 143,1, 166,7, 188,2; EMAR-IE (M^+) calculado: 286,0164/288,0136. Obtido: 286,0169/288,0142.

5.7.5 (E)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((E)-3c)



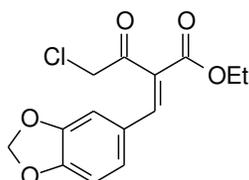
Sólido amarelo pálido; pf 43-44 °C; tempo de retenção (CGEM): 13.524 min; EM-IE m/z 282/284 (15/5) [M^+], 237/239 (10/4), 233 (100), 218 (18), 205 (12), 189 (6), 160 (32), 145 (16), 137 (14), 133 (7), 117 (16), 89 (19), 77/79 (9/2); IV (KBr) 2988, 2944, 2846, 1716, 1618, 1602, 1568, 1513, 1259, 1205, 1181, 831, 758; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,33 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 3,84 (s, 3H), 4,32 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 4,34 (s, 2H), 6,75 (d, 2H, $J=8,75$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J=8,75$ Hz), 7,78 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,17, 49,30, 55,43, 61,69, 114,64, 124,86, 127,58, 132,02, 143,97, 162,01, 164,17, 197,02; EMAR-IE (M^+) calculado: 282,0659/284,0634. Obtido: 282,0650/284,0633.

5.7.6 (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-3c)



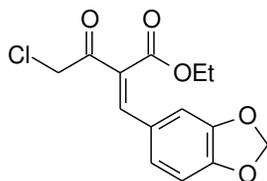
Sólido amarelo pálido; pf 42-43 °C; tempo de retenção (CGEM): 13.679 min; EM-IE m/z 282/284 (16/6) [M^+], 237/239 (11/4), 233 (100), 218 (30), 205 (13), 189 (7), 160 (52), 145 (23), 137 (15), 133 (8), 117 (21), 89 (24), 77/79 (12/3); IV (filme) 2981, 2939, 2842, 1725, 1681, 1599, 1569, 1513, 1324, 1309, 1265, 1223, 1176, 1131, 1111, 1027, 830, 776; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,31 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 3,86 (s, 3H), 4,36 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 4,46 (s, 2H), 6,91 (d, 2H, $J= 8,75$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J= 8,75$ Hz), 7,71 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 13,9, 46,2, 55,4, 61,9, 114,4, 125,1, 128,3, 132,4, 144,2, 162,3, 167,5, 188,3; EMAR-IE (M^+) calculado: 282,0659/284,0634. Obtido: 282,0688/284,0667.

5.7.7 (E)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((E)-3d)



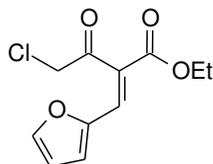
Sólido branco; pf 94,1-94,4 °C; tempo de retenção (CGEM): 13.926 min; EM-IE m/z 296/298 (29/10) [M^+], 251/253 (9/3), 247 (100), 219 (9), 203 (6), 189 (11), 179 (15), 173 (15), 151 (11), 145 (21), 117 (8), 89 (14), 77/79 (7/2); IV (KBr) 2990, 2929, 1729, 1686, 1619, 1597, 1504, 1452, 1386, 1290, 1265, 1253, 1035, 925, 811, 776; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,33 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 4,30 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 4,33 (s, 2H), 6,02 (s, 3H), 6,81-6,96 (m, 3H), 7,73 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,2, 49,2, 61,8, 101,9, 108,9, 126,5, 128,1, 144,0, 148,5, 150,3, 164,0, 196,9; EMAR-IE (M^+) calculado: 296,0452/298,0428. Obtido: 296,0320/298,0342.

5.7.8 (Z)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((Z)-3d)



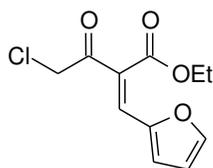
Óleo amarelo; tempo de retenção (CGEM): 14.058 min; EM-IE m/z 296/298 (32/11) [M^+], 251/253 (12/4), 247 (100), 219 (9), 203 (6), 189 (11), 179 (14), 173 (16), 151 (10), 145 (21), 117 (8), 89 (15), 77/79 (8/2); IV (filme) 2984, 2940, 2906, 1724, 1684, 1619, 1596, 1505, 1491, 1451, 1266, 1235, 1179, 1105, 1039, 928, 811, 787; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,33 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 4,36 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 4,44 (s, 2H), 6,03 (s, 3H), 6,82-7,03 (m, 3H), 7,65 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 13,8, 46,2, 62,0, 101,9, 108,7, 108,8, 126,7, 127,4, 128,7, 144,0, 148,3, 150,6, 167,3, 188,2; EMAR-IE (M^+) calculado: 296,0452/298,0428. Obtido: 296,0308/298,0331.

5.7.9 (E)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((E)-3e)



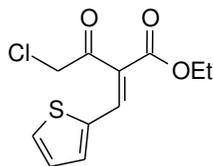
Óleo amarelo; tempo de retenção (CGEM): 11.315 min; EM-IE m/z 242/244 (17/6) [M^+], 197/199 (11/4), 193 (100), 165 (21), 149 (8), 121 (25), 97 (9), 77/79 (10/2); IV (filme) 3135, 2984, 2946, 1718, 1698, 1626, 1471, 1392, 1370, 1260, 1247, 1211, 1022, 759; RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,33 (t, 3H, $J=7,50$ Hz), 4,29 (q, 2H, $J=7,50$ Hz), 4,48 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H, $J=2,00, 3,50$ Hz), 6,84 (d, 1H, $J=3,50$ Hz), 7,52 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, $J=2,00$ Hz); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14,1, 49,1, 61,7, 112,9, 119,0, 125,8, 128,8, 146,8, 148,8, 163,9, 195,3; EMAR-IE (M^+) calculado: 242,0346/244,0320. Obtido: 242,0320/244,0329.

5.7.10 (*Z*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((**Z**)-3e)



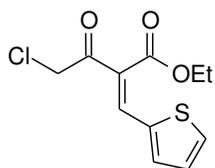
Sólido alaranjado claro; pf 65,5-66,3 °C; tempo de retenção (CGEM): 11.517 min; EM-IE m/z 242/244 (16/5) [M^+], 197/199 (13/4), 193 (100), 165 (20), 149 (8), 121 (27), 97 (9), 77/79 (12/3); IV (KBr) 3149, 3131, 2994, 2981, 2942, 1725, 1678, 1621, 1471, 1378, 1281, 1240, 1211, 1185, 1171, 1019, 774, 590; RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,39 (t, 3H, $J=7,50$ Hz), 4,42 (q, 2H, $J=7,50$ Hz), 4,44 (s, 2H), 6,56 (dd, 1H, $J=2,00, 3,50$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=3,50$ Hz), 7,52 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, $J=2,00$ Hz); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,1, 46,3, 61,9, 113,3, 120,7, 125,9, 129,2, 147,1, 149,0, 166,6, 187,8; EMAR-IE (M^+) calculado: 242,0346/244,0320. Obtido: 242,0320/244,0329.

5.7.11 (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((**E**)-3f)



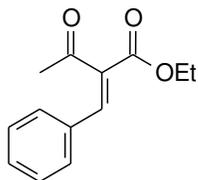
Óleo amarelo; tempo de retenção (CGEM): 12,270 min; EM-IE m/z 258/260 (14/5) [M^+], 213/215 (10/4), 209 (100), 181 (18), 165 (9), 141 (12), 137 (18), 121 (5), 113 (13), 109 (16), 97 (4), 82 (3), 77/79 (6/2); IV (filme) 3106, 2981, 2930, 2852, 1698, 1607, 1417, 1395, 1368, 1270, 1249, 1204, 1029, 720; RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,36 (t, 3H, $J=7,00$ Hz), 4,33 (q, 2H, $J=7,00$ Hz), 4,51 (s, 2H), 7,13 (dd, 1H, $J=4,00, 5,00$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J=4,00$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J=5,00$ Hz), 7,99 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14,2, 49,1, 61,8, 125,2, 128,1, 133,6, 135,8, 136,7, 138,4, 164,4, 195,4; EMAR-IE (M^+) calculado: 258,0017/260,0090. Obtido: 258,0172/260,0238.

5.7.12 (*Z*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((**Z**)-3f)



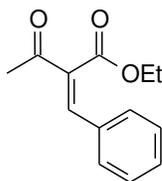
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 12,478 min; EM-IE m/z 258/260 (13/5) [M^+], 213/215 (11/4), 209 (100), 181 (17), 165 (10), 141 (12), 137 (19), 121 (5), 113 (13), 109 (16), 97 (5), 82 (4), 77/79 (7/2); IV (filme) 3106, 2983, 2938, 1722, 1683, 1605, 1578, 1418, 1266, 1206, 1171, 1126, 1022, 860, 720; RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,41 (t, 3H, $J= 7,50$ Hz), 4,44 (q, 2H, $J= 7,50$ Hz), 4,48 (s, 2H), 7,14 (dd, 1H, $J= 4,00, 5,00$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J= 4,00$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J= 5,00$ Hz), 7,99 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14,0, 47,0, 62,0, 125,3, 127,8, 134,6, 136,1, 138,3, 138,6, 166,1, 189,2; EMAR-IE (M^+) calculado: 258,0017/260,0090. Obtido: 258,0083/260,0353.

5.7.13 (*E*)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((**E**)-5a)



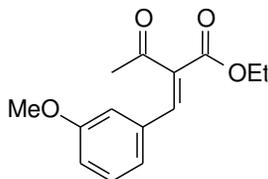
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 10,283 min; EM-IE m/z 218 (8) [M^+], 217 (9), 203 (2), 189 (3), 173 (5), 147 (3), 131 (16), 107 (9), 103 (11), 91 (4), 77 (10), 63 (4), 51 (11), 43 (100); IV (filme) 3060, 3029, 2983, 2938, 2908, 1722, 1705, 1699, 1623, 1262, 1180, 1067, 772; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,34 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,35 (s, 3H), 4,30 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 7,34-7,46 (m, 5H), 7,68 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14,1, 31,2, 61,5, 128,9, 129,6, 130,4, 132,9, 134,1, 140,5, 164,4, 203,3.

5.7.14 (*Z*)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((*Z*)-5a)



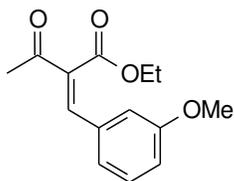
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 10,283 min; EM-IE m/z 218 (8) [M^+], 217 (9), 203 (2), 189 (3), 173 (5), 147 (3), 131 (16), 107 (9), 103 (11), 91 (4), 77 (10), 63 (4), 51 (11), 43 (100); IV (filme) 2983, 2934, 1730, 1696, 1665, 1624, 1247, 1220, 1207, 1043, 693; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,27 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,42 (s, 3H), 4,33 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 7,37-7,48 (m, 5H), 7,57 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 13,8, 26,5, 61,7, 128,8, 129,5, 130,7, 132,9, 134,6, 141,2, 167,8, 194,6.

5.7.15 (*E*)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-5b)



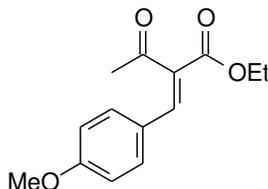
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 11,350 min; EM-IE m/z 248 (6) [M^+], 247 (4), 217 (7), 203 (3), 189 (2), 174 (2), 161 (8), 133 (4), 118 (4), 102 (6), 89 (6), 77 (6), 63 (8), 51 (5), 43 (100); IV (filme) 2982, 2940, 2908, 2838, 1721, 1703, 1623, 1597, 1578, 1297, 1274, 1231, 1186, 1171, 1062, 1046, 786, 688; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,33 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,35 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,30 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 6,92-6,99 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,64 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,1, 31,2, 55,3, 61,6, 114,6, 116,4, 122,1, 129,9, 134,2, 134,4, 140,4, 159,8, 164,4, 203,3.

5.7.16 (Z)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5b)



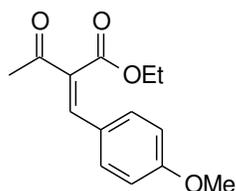
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 11,350 min; EM-IE m/z 248 (6) [M^+], 247 (4), 217 (7), 203 (3), 189 (2), 174 (2), 161 (8), 133 (4), 118 (4), 102 (6), 89 (6), 77 (6), 63 (8), 51 (5), 43 (100); IV (filme) 3100, 3066, 3033, 3015, 2981, 2973, 2941, 2906, 1731, 1662, 1623, 1596, 1583, 1498, 1466, 1384, 1310, 1274, 1236, 1215, 1190, 1175, 1041, 1033, 1015, 789, 688; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,28 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,41 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,33 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 6,93-7,06 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,54 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 13,9, 26,5, 55,2, 61,7, 114,4, 116,6, 122,0, 129,8, 134,2, 134,8, 141,1, 159,7, 167,7, 194,6.

5.7.17 (E)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((E)-5c)



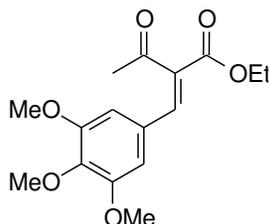
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 11,650 min; EM-IE m/z 248 (6) [M^+], 233 (6), 217 (2), 203 (3), 189 (2), 174 (3), 161 (11), 145 (2), 137 (7), 117 (4), 89 (9), 77 (6), 63 (9), 53 (6), 43 (100); IV (filme) 2981, 2937, 2908, 2841, 1715, 1699, 1603, 1513, 1256, 1201, 1175, 1028, 832; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,33 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,38 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,29 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 6,88 (d, 2H, $J= 8,75$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J= 8,75$ Hz), 7,61 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,2, 31,2, 55,4, 61,3, 114,4, 125,5, 131,6, 131,8, 140,3, 161,5, 164,8, 203,9.

5.7.18 (*Z*)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((**Z**)-5c)



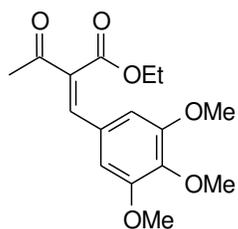
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 11,650 min; EM-IE m/z 248 (6) [M^+], 233 (6), 217 (2), 203 (3), 189 (2), 174 (3), 161 (11), 145 (2), 137 (7), 117 (4), 89 (9), 77 (6), 63 (9), 53 (6), 43 (100); IV (filme) 2999, 2981, 2937, 2906, 2841, 1727, 1693, 1660, 1601, 1513, 1307, 1260, 1207, 1176, 1028, 830; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,32 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 2,40 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,36 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J=8,75$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J=8,75$ Hz), 7,51 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 13,9, 26,4, 55,4, 61,6, 114,4, 125,3, 131,8, 132,3, 141,0, 161,8, 168,3, 194,6.

5.7.19 (*E*)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((**E**)-5d)



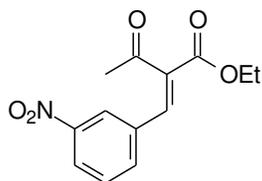
Óleo amarelo; tempo de retenção (CGEM): 12,800 min; EM-IE m/z 308 (8) [M^+], 293 (2), 277 (4), 263 (2), 249 (2), 234 (2), 219 (6), 205 (2), 191 (2), 177 (2), 163 (3), 147 (3), 131 (3), 119 (4), 105 (2), 91 (3), 77 (5), 63 (9), 43 (100); IV (filme) 2985, 2940, 2843, 1718, 1698, 1620, 1580, 1507, 1426, 1331, 1251, 1230, 1187, 1152, 1125, 1004, 829, 643, 627; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,34 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 2,37 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,31 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 6,66 (s, 2H), 7,58 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,2, 31,3, 56,1, 60,9, 61,5, 107,0, 128,2, 133,2, 140,0, 140,4, 153,2, 164,4, 203,7.

5.7.20 (*Z*)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((**Z**)-5d)



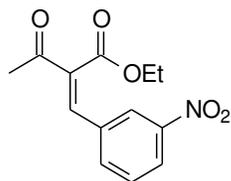
Sólido branco; pf 108,2-108,7 °C; tempo de retenção (CGEM): 12,800 min; EM-IE m/z 308 (8) [M^+], 293 (2), 277 (4), 263 (2), 249 (2), 234 (2), 219 (6), 205 (2), 191 (2), 177 (2), 163 (3), 147 (3), 131 (3), 119 (4), 105 (2), 91 (3), 77 (5), 63 (9), 43 (100); IV (filme) 3012, 2983, 2939, 2838, 1729, 1687, 1656, 1618, 1582, 1508, 1332, 1249, 1214, 1156, 1131, 996, 905, 557; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,31 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 2,41 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,34 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 6,74 (s, 2H), 7,48 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,0, 26,5, 56,1, 60,9, 61,7, 107,0, 128,2, 133,8, 140,4, 141,1, 153,3, 168,1, 194,4.

5.7.21 (*E*)-2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propenoato de etila ((**E**)-5e)



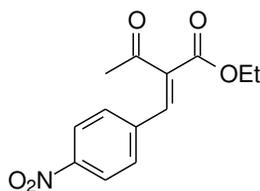
Sólido amarelo; tempo de retenção (CGEM): 12,092 min; EM-IE m/z 263 (1) [M^+], 246 (3), 218 (1), 202 (1), 176 (3), 146 (1), 129 (3), 115 (2), 101 (5), 89 (2), 75 (5), 63 (2), 51 (5), 43 (100);

5.7.22 (*Z*)-2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propenoato de etila ((**Z**)-5e)



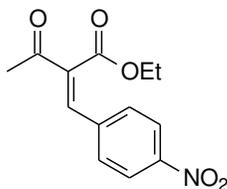
Tempo de retenção (CGEM): 12,092 min; EM-IE m/z 263 (1) [M^+], 246 (3), 218 (1), 202 (1), 176 (3), 146 (1), 129 (3), 115 (2), 101 (5), 89 (2), 75 (5), 63 (2), 51 (5), 43 (100).

5.7.23 (*E*)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((*E*)-5f)



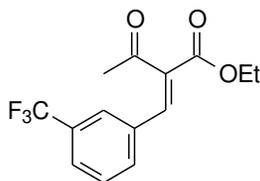
Tempo de retenção (CGEM): 12,150 min; EM-IE *m/z* 246 (5), 216 (2), 176 (3), 152 (2), 130 (2), 115 (2), 101 (3), 89 (2), 75 (4), 63 (2), 51 (5), 43 (100).

5.7.24 (*Z*)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((*Z*)-5f)



Sólido branco; tempo de retenção (CGEM): 12,150 min; EM-IE *m/z* 246 (5), 216 (2), 176 (3), 152 (2), 130 (2), 115 (2), 101 (3), 89 (2), 75 (4), 63 (2), 51 (5), 43 (100); IV (filme) 3111, 3080, 2985, 2940, 2906, 1728, 1701, 1669, 1553, 1348, 1304, 1342, 1114, 1042, 911, 862, 691, 749; RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1,27 (t, 3H, *J*= 7,25 Hz), 2,45 (s, 3H), 4,33 (q, 2H, *J*= 7,25 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,61 (d, 2H, *J*= 8,75 Hz), 8,24 (d, 2H, *J*= 8,75 Hz); RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) δ 13,8, 26,9, 62,1, 123,9, 129,9, 137,4, 137,6, 138,1, 139,5, 166,8, 193,8.

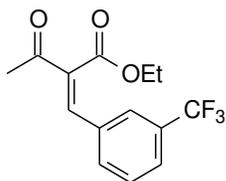
5.7.25 (*E*)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5g)



Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 9,933 min; EM-IE *m/z* 286 (1) [M⁺], 271 (1), 241 (1), 217 (2), 199 (4), 175 (3), 151 (4), 75 (2), 43 (100); IV (filme) 3072, 2985, 2963, 2929, 2873, 2854, 2256, 1725, 1704, 1628, 1436, 1332, 1252, 1195, 1169, 1130, 1076, 1061, 805, 734, 697, 658; RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1,35 (t, 3H, *J*= 7,25 Hz), 2,36 (s, 3H), 4,33 (q, 2H, *J*= 7,25 Hz), 7,50-7,67 (m,

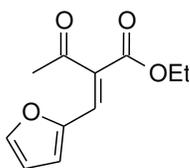
4H), 7,67 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14,1, 31,1, 61,8, 126,5, 126,5, 126,7, 126,8, 129,5, 132,2, 133,8, 136,0, 138,6, 164,0, 202,4.

5.7.26 (*Z*)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((*Z*)-5g)



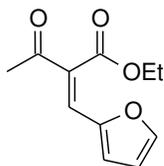
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 9,933 min; EM-IE m/z 286 (1) [M^+], 271 (1), 241 (1), 217 (2), 199 (4), 175 (3), 151 (4), 75 (2), 43 (100); IV (filme) 3084, 3053, 2989, 2945, 2908, 1731, 162, 1628, 1387, 1357, 1333, 1201, 1166, 1122, 1077, 1046, 1021, 808, 695; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1,27 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 2,44 (s, 3H), 4,33 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 7,53-7,71 (m, 5H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) δ 13,8, 26,7, 62,0, 125,8, 125,9, 126,9, 127,0, 129,4, 132,5, 133,9, 136,1, 139,2, 167,2, 194,1.

5.7.27 (*E*)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-5h)



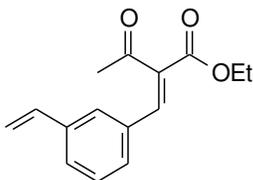
Óleo amarelo; tempo de retenção (CGEM): 9,583 min; EM-IE m/z 208 (6) [M^+], 193 (2), 179 (4), 163 (5), 151 (3), 121 (20), 120 (19), 97 (4), 92 (4), 77 (4), 65 (17), 63 (12), 53 (6), 51 (4), 43 (100); IV (filme) 3151, 3132, 2998, 2985, 2964, 2928, 2909, 2872, 2954, 1715, 1703, 1625, 1474, 1388, 1368, 1280, 1245, 1211, 1177, 1023, 1015, 932, 875, 779, 757, 594; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1,32 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 2,48 (s, 3H), 4,28 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 6,49 (dd, 1H, $J=1,75, 3,50$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J=3,50$ Hz), 7,36 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, $J=1,75$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14,2, 31,0, 61,4, 112,6, 117,7, 126,0, 129,7, 146,1, 149,2, 164,5, 202,0.

5.7.28 (*Z*)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((**Z**)-5h)



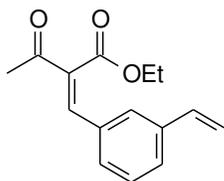
Óleo amarelo; tempo de retenção (CGEM): 9,583 min; EM-IE m/z 208 (6) [M^+], 193 (2), 179 (4), 163 (5), 151 (3), 121 (20), 120 (19), 97 (4), 92 (4), 77 (4), 65 (17), 63 (12), 53 (6), 51 (4), 43 (100); IV (filme) 3135, 3088, 2983, 2939, 2910, 2897, 2858, 1723, 1659, 1627, 1548, 1472, 1393, 1379, 1281, 1259, 1207, 1040, 1022, 770; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,38 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,37 (s, 3H), 4,42 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 6,52 (dd, 1H, $J= 1,75, 3,25$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J= 3,25$ Hz), 7,31 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, $J= 1,75$ Hz); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14,1, 26,5, 61,6, 112,9, 118,7, 126,4, 130,0, 146,3, 149,0, 167,5, 193,9.

5.7.29 (*E*)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((**E**)-5i)



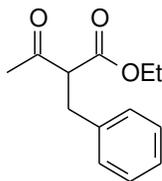
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 11.200 min; EM-IE m/z 244 (4) [M^+], 217 (2), 199 (2), 155 (5), 128 (10), 115 (5), 102 (4), 77 (6), 63 (4), 51 (9), 43 (100); IV (filme) 3089, 2983, 2939, 2907, 1722, 1704, 1622, 1369, 1350, 1260, 1219, 1187, 1166, 1062, 915, 802; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,34 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,35 (s, 3H), 4,31 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 5,30 (d, 1H, $J= 10,75$ Hz), 5,76 (d, 1H, $J= 17,50$ Hz), 6,69 (dd, 1H, $J= 10,75, 17,50$ Hz), 7,26-7,42 (m, 4H), 7,67 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,1, 31,2, 61,6, 115,2, 127,6, 128,0, 128,6, 129,1, 133,2, 134,4, 135,9, 138,3, 140,3, 164,4, 203,2.

5.7.30 (*Z*)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((**Z**)-5i)



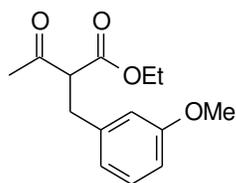
Óleo amarelo pálido; tempo de retenção (CGEM): 11.200 min; EM-IE m/z 244 (4) [M^+], 217 (2), 199 (2), 155 (5), 128 (10), 115 (5), 102 (4), 77 (6), 63 (4), 51 (9), 43 (100); IV (filme) 3089, 3058, 2983, 2938, 1729, 1696, 1665, 1625, 1575, 1382, 1214, 1168, 1042, 914, 801; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,27 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,42 (s, 3H), 4,32 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 5,30 (d, 1H, $J= 11,00$ Hz), 5,76 (d, 1H, $J= 17,50$ Hz), 6,69 (dd, 1H, $J= 11,00, 17,50$ Hz), 7,33-7,49 (m, 4H), 7,57 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 13,9, 26,6, 61,7, 115,1, 127,3, 128,4, 128,6, 129,0, 133,3, 134,9, 135,9, 138,2, 141,1, 167,7, 194,5.

5.7.31 2-acetil-3-fenilpropanoato de etila (**6a**)



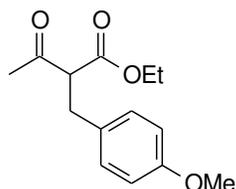
Óleo incolor; tempo de retenção (CGEM): 9,775 min; EM-IE m/z 220 (1) [M^+], 177 (14), 147 (5), 131 (26), 104 (7), 91 (14), 78 (9), 65 (5), 51 (7), 43 (100); IV (filme) 3064, 3030, 2983, 2937, 1740, 1716, 1367, 1359, 1248, 1215, 1148, 1096, 1030, 750, 701; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,20 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,18 (s, 3H), 3,16 (d, 2H, $J= 7,75$ Hz), 3,77 (t, 1H, $J= 7,75$ Hz), 4,14 (q, 2H, $J= 7,25$ Hz), 7,15-7,30 (m, 5H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14,0, 29,6, 34,0, 61,3, 61,4, 126,6, 128,5, 128,8, 138,1, 169,1, 202,4.

5.7.32 2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propanoato de etila (6b)



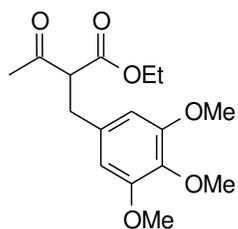
Óleo incolor; tempo de retenção (CGEM): 10,908 min; EM-IE m/z 250 (2) [M^+], 232 (3), 207 (8), 177 (4), 161 (32), 145 (3), 134 (5), 121 (6), 91 (7), 77 (6), 65 (6), 43 (100); IV (filme) 2998, 2982, 2963, 2940, 2837, 1740, 1716, 1602, 1585, 1491, 1294, 1262, 1216, 1154, 1048, 858, 782, 698; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,10 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 2,19 (s, 3H), 3,14 (d, 2H, $J=7,50$ Hz), 3,77 (t, 1H, $J=7,50$ Hz), 3,78 (s, 3H), 4,16 (q, 2H, $J=7,25$ Hz), 6,72-6,77 (m, 3H), 7,15-7,22 (m, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,0, 29,6, 34,0, 55,1, 61,2, 61,5, 112,0, 114,5, 121,0, 129,5, 139,7, 159,7, 169,1, 202,4.

5.7.33 2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propanoato de etila (6c)



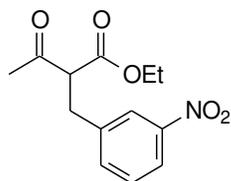
Óleo incolor; tempo de retenção (CGEM): 11,033 min; EM-IE m/z 250 (4) [M^+], 207 (7), 177 (10), 161 (37), 133 (2), 121 (57), 108 (8), 91 (7), 77 (10), 65 (7), 43 (100); IV (filme) 3034, 2995, 2983, 2959, 2937, 2837, 1742, 1716, 1514, 1301, 1249, 1178, 1148, 1034, 824, 747, 716; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,21 (t, 3H, $J=7,00$ Hz), 2,18 (s, 3H), 3,10 (d, 2H, $J=7,60$ Hz), 3,73 (t, 1H, $J=7,60$ Hz), 3,77 (s, 3H), 4,11-4,18 (m, 2H), 6,81 (d, 2H, $J=8,80$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J=8,80$ Hz); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,0, 29,6, 33,2, 55,2, 61,4, 61,6, 113,9, 129,8, 130,1, 158,3, 169,1, 202,6.

5.7.34 2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propanoato de etila (**6d**)



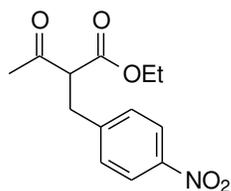
Sólido branco; tempo de retenção (CGEM): 12,300 min; EM-IE m/z 310 (7) [M^+], 267 (8), 221 (16), 181 (35), 148 (4), 121 (4), 91 (4), 77 (7), 65 (7), 43 (100); IV (filme) 2981, 2963, 2940, 2908, 2840, 1739, 1715, 1590, 1509, 1461. 1423, 1342, 1243, 1183, 1149, 1127, 1010, 855, 823, 782; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,23 (t, 3H, $J=7,00$ Hz), 2,21 (s, 3H), 3,10 (d, 2H, $J=7,50$ Hz), 3,76 (t, 1H, $J=7,50$ Hz), 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 4,18 (d, 2H, $J=7,00$ Hz), 6,39 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,0, 29,6, 34,3, 56,1, 60,8, 61,4, 61,5, 105,7, 133,9, 136,7, 153,2, 169,1, 202,3.

5.7.35 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propanoato de etila (**6e**)



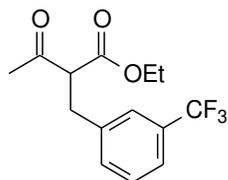
Sólido branco; tempo de retenção (CGEM): 11,792 min; EM-IE m/z 222 (3), 176 (4), 136 (2), 103 (3), 77 (4), 55 (3), 43 (100); IV (filme) 3092, 3071, 2984, 2872, 1741, 1716, 1530, 1352, 1265, 1148, 807, 736; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,23 (t, 3H, $J=7,20$ Hz), 2,26 (s, 3H), 3,24 (dd, 1H, $J=8,00$ Hz, 14,00 Hz), 3,29 (dd, 1H, $J=7,20$ Hz, 14,00 Hz), 3,81 (dd, 1H, $J=7,20$, 8,00 Hz), 4,11-4,18 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 8,07-8,10 (m, 2H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) δ 14,0, 29,5, 33,1, 60,8, 61,8, 121,8, 123,6, 129,4, 135,3, 140,3, 148,3, 168,5, 201,2.

5.7.36 2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propanoato de etila (**6f**)



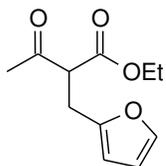
Sólido branco; tempo de retenção (CGEM): 11,950 min; EM-IE m/z 222 (5), 176 (4), 149 (2), 103 (2), 77 (4), 55 (2), 43 (100); IV (KBr) 3078, 2981, 2936, 2852, 1742, 1714, 1605, 1517, 1347, 1252, 1173, 855, 749, 698, 516; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1,22 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,24 (s, 3H), 3,24 (dd, 1H, $J= 8,00$ Hz, 14,00 Hz), 3,29 (dd, 1H, $J= 7,20$ Hz, 14,00 Hz), 3,81 (dd, 1H, $J= 7,20$, 8,00 Hz), 4,12-4,22 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, $J= 8,75$ Hz), 8,14 (d, 2H, $J= 8,75$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) δ 14,0, 29,5, 33,4, 60,6, 61,8, 123,7, 129,8, 146,0, 146,9, 168,4, 201,1.

5.7.37 2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propanoato de etila (**6g**)



Óleo incolor; tempo de retenção (CGEM): 9,592 min; EM-IE m/z 269 (1) [M^+], 245 (4), 217 (1), 199 (3), 172 (3), 159 (2), 151 (1), 55 (2), 43 (100); IV (filme) 3073, 2986, 2940, 2910, 1741, 1719, 1606, 1643, 1620, 1597, 1451, 1330, 1202, 1164, 1125, 1075, 1018, 704, 660; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1,20 (t, 3H, $J= 7,00$ Hz), 2,23 (s, 3H), 3,19-3,23 (m, 2H), 3,77 (t, 1H, $J= 7,25$ Hz), 4,15 (d, 2H, $J= 7,00$ Hz), 7,37-7,45 (m, 4H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 13,9, 29,5, 33,1, 60,8, 61,8, 121,8, 123,6, 129,4, 135,3, 140,3, 148,3, 168,5, 201,2.

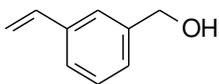
5.7.38 2-acetil-3-(2'-furanil)propanoato de etila (6h)



Óleo amarelo; tempo de retenção (CGEM): 8,750 min; EM-IE m/z 210 (2) [M^+], 167 (11), 137 (6), 121 (32), 94 (8), 81 (27), 65 (8), 53 (11), 43 (100); RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,25 (t, 3H, $J= 7,25$ Hz), 2,24 (s, 3H), 3,19 (d, 2H $J= 7,50$ Hz), 3,86 (t, 1H, $J= 7,50$ Hz), 4,19 (d, 2H, $J= 7,25$ Hz), 6,04 (d, 1H, $J= 3,00$ Hz), 6,26 (dd, 1H, $J= 2,00, 3,00$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J= 2,00$ Hz); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14,0, 26,5, 29,4, 58,3, 61,6, 106,7, 110,4, 141,6, 151,9, 168,8, 202,0.

5.7.39 Álcool 3-vinilbenzílico (9i)

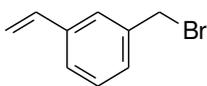
Uma solução de 3-vinilbenzaldeído (264 mg, 2 mmol) em etanol absoluto (20 mL) em um balão de fundo redondo de 50 mL foi resfriada em um banho de água/gelo. Então, boroidreto de sódio (74 g, 2 mmol) foi adicionado à mistura, e a reação foi agitada por 1 hora. O etanol foi evaporado sob pressão reduzida, e 40 mL de diclorometano e 10 mL de uma solução aquosa de HCl (5%) foram adicionados ao balão. A fase orgânica foi separada, lavada com 10 mL de uma solução saturada de $NaHCO_3$, e seca sob Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado, e o resíduo foi seco sob pressão reduzida para fornecer 259 mg de **9i** (97%).



Óleo incolor; tempo de retenção (CGEM): 7,958 min; EM-IE m/z 134 (82) [M^+], 115 (24), 105 (100), 103 (33), 91 (44), 79 (69), 77 (74), 63 (21), 51 (68); IV (filme) 3368, 3088, 3058, 3008, 2980, 2929, 2873, 1824, 1655, 1631, 1603, 1583, 1484, 1406, 1363, 1282, 1157, 1024, 991, 908, 797, 713; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,95 (t, 1H, $J= 5,50$ Hz), 4,66 (d, 2H, $J= 5,50$ Hz), 5,25 (d, 1H, $J= 10,75$ Hz), 5,76 (d, 1H, $J= 17,75$ Hz), 6,71 (dd, 1H, $J= 10,75, 17,75$ Hz), 7,22-7,40 (m, 4H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 66,2, 114,2, 124,8, 125,5, 126,4, 128,8, 136,7, 137,9, 141,2.

5.7.40 Brometo de 3-vinilbenzila (**10i**)

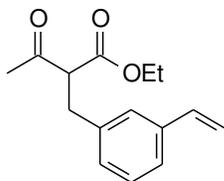
Trifenilfosfina (289 mg, 1,1 mmol) foi adicionada a uma solução de álcool 3-vinilbenzílico (134 mg, 1 mmol) em 10 mL de diclorometano. A mistura foi resfriada e banho de água e gelo, e então N-bromosuccinimida (196 mg, 1,1 mmol) foi adicionada em porções. A mistura foi agitada por 1 hora, e o diclorometano foi evaporado sob pressão reduzida. Então, hexano (10 mL) foi adicionado ao resíduo do balão, e a suspensão foi filtrada numa coluna curta de sílica para remover a maior parte do óxido de trifenilfosfina. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (95:5 hexano/acetato de etila) para fornecer 132 mg de **10i** (67%).



Líquido incolor; tempo de retenção (CGEM): 8,333 min; EM-IE m/z 196/198 (3/3) [M^+], 132 (2), 117 (100), 115 (44), 102 (4), 91 (28), 74 (5), 63 (27), 58 (55), 51 (33); IV (filme) 3088, 3058, 3008, 2979, 2967, 1631, 1601, 1581, 1484, 1440, 1249, 1212, 990, 912, 799, 730, 711, 682.

5.7.41 2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propanoato de etila (**6i**)

Acetoacetato de etila (65 mg, 0,5 mmol) foi adicionado a um balão de fundo redondo de duas bocas contendo 5 mL de THF seco, sob atmosfera de N_2 . A mistura foi resfriada com um banho de água e gelo, e então hidreto de sódio (30 mg, 0,75 mmol, dispersão 60% em óleo mineral) foi adicionado. A mistura foi agitada por 10 minutos, e então uma solução de **10i** (78 mg, 0,4 mmol) em 5 mL de THF seco foi adicionada. A mistura foi refluxada por 18 horas. Após esse tempo, ela foi resfriada até temperatura ambiente, e uma solução de HCl 5% foi adicionada ao balão. Os produtos foram extraídos com 3x 20 mL de éter etílico, a fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, o solvente evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (95:5 hexano/acetato de etila) para fornecer 25 mg de **6i** (25%).

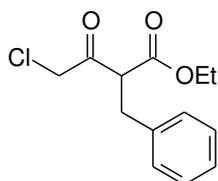


Óleo incolor; tempo de retenção (CGEM): 10,783 min; EM-IE m/z 246 (1) [M^+], 228 (1), 203 (5), 173 (3), 157 (14), 129 (7), 117 (5), 115 (6), 104 (3), 91 (4), 77 (4),

55 (3), 51 (6), 43 (100); IV (filme) 3088, 3057, 3004, 2982, 2937, 2872, 1742, 1715, 1632, 1602, 1582, 1445, 1358, 1215, 1148, 1096, 1029, 992, 910, 857, 799, 715, 678; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1,20 (t, 3H, $J=7,25$ Hz), 2,19 (s, 3H), 3,15 (d, 2H, $J=7,50$), 3,78 (t, 1H, $J=7,50$ Hz), 4,15 (d, 2H, $J=7,25$ Hz), 5,23 (d, 1H, $J=10,75$ Hz), 5,72 (d, 1H, $J=17,50$ Hz), 6,67 (dd, 1H, $J=10,75, 17,50$ Hz), 7,05-7,28 (m, 4H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) δ 14,0, 29,6, 33,9, 61,3, 61,5, 114,0, 124,6, 126,7, 128,3, 128,8, 136,7, 137,8, 138,4, 169,1, 202,4.

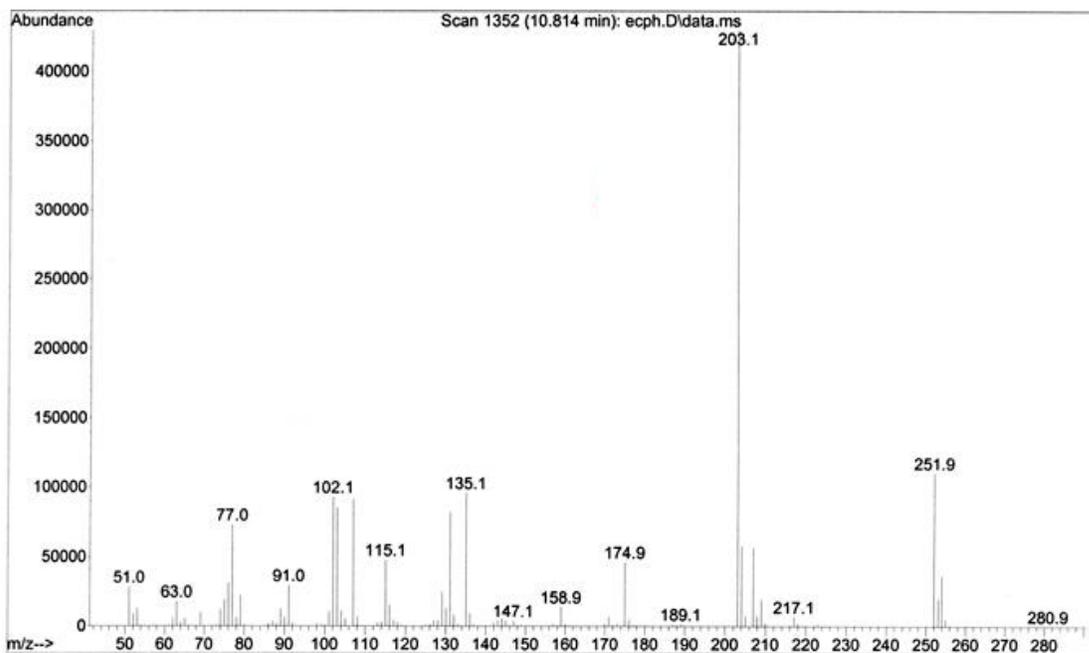
5.7.42 2-cloroacetil-3-fenilpropanoato de etila (**11a**)

Éster de Hantzsch (278 mg, 1,1 mmol) foi adicionado a uma solução de (**E/Z**)-**3a** (252 mg, 1 mmol) em etanol (10 mL). A mistura foi agitada por 96h. Após esse tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (90:10 hexano/acetato de etila) para fornecer 70 mg de **11a** (28%).



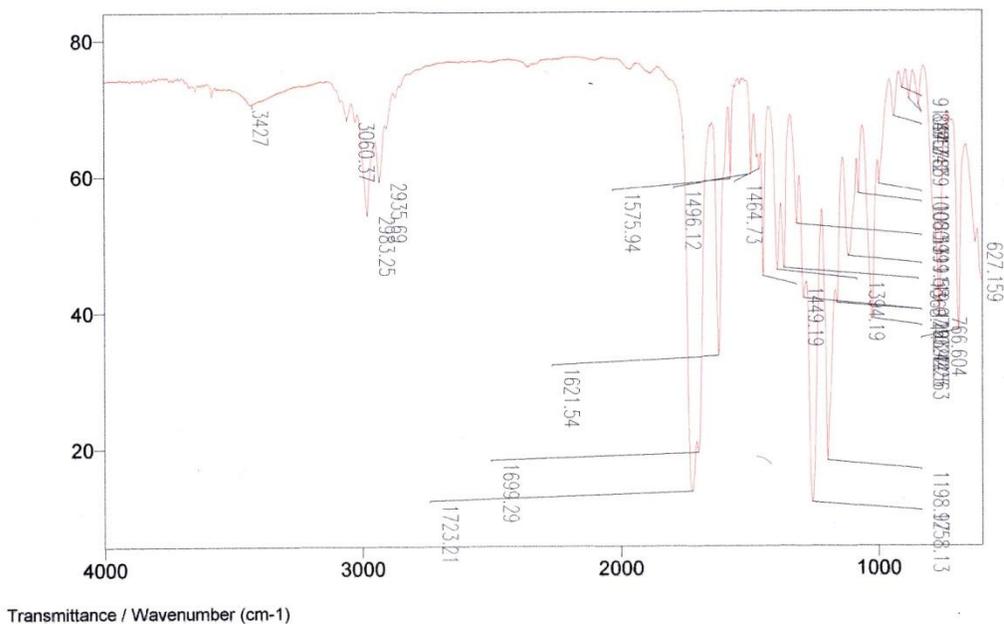
Óleo incolor; RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,22 (t, 3H, $J=7,00$ Hz), 3,22 (dd, 2H, $J=2,00$ Hz, 7,50 Hz), 4,03 (d, 1H, $J=16,00$), 4,05 (t, 1H, $J=7,50$ Hz), 4,15 (d, 1H, $J=16,00$), 4,16 (q, 2H, $J=7,00$ Hz), 7,16-7,29 (m, 5H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) δ 14,0, 34,1, 48,4, 57,4, 61,9, 126,9, 128,7, 128,8, 137,5, 168,2, 196,9.

Lista de Espectros



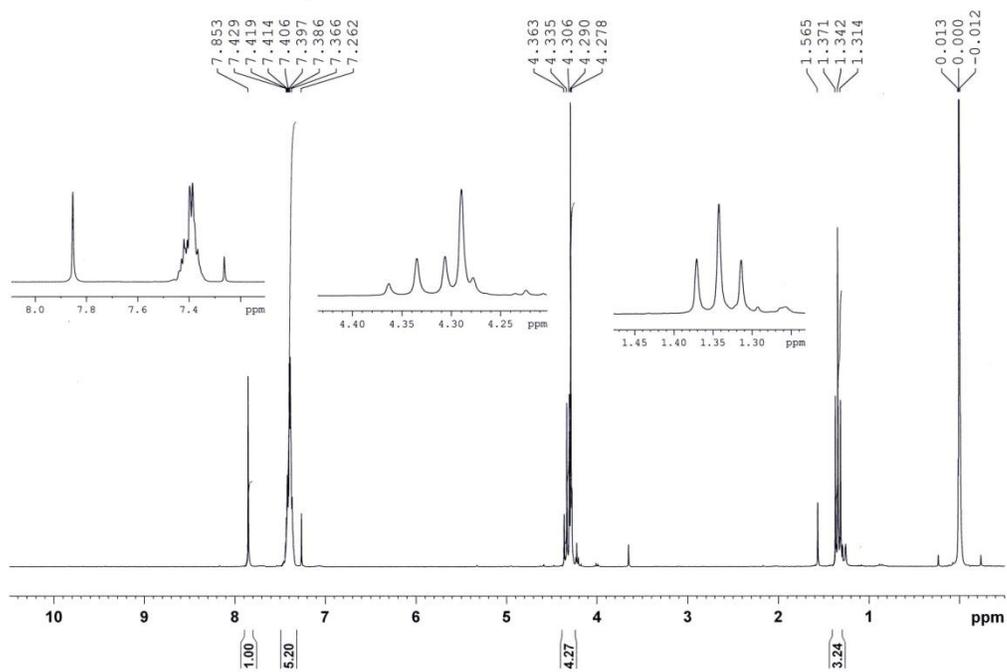
E1.1 Espectro de massas do (*E*)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((*E*)-3a)

File # 1 : ECPHE Mode = 2 (Mid-IR) 1/31/11 9:42 AM
 Sample Description: Bruno filme
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 19 scans/min Apod = Cosine

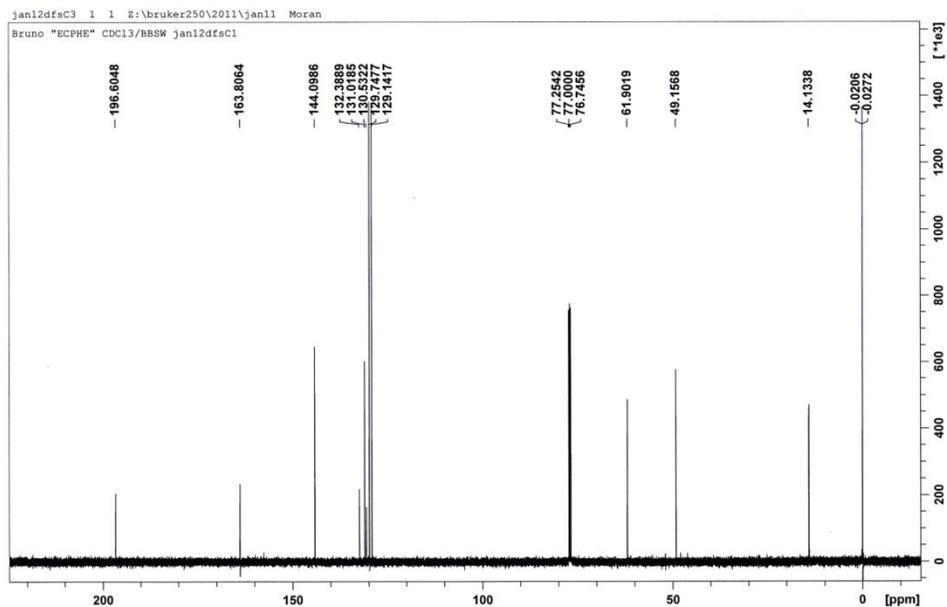


E1.2 Espectro de IV do (*E*)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((*E*)-3a)

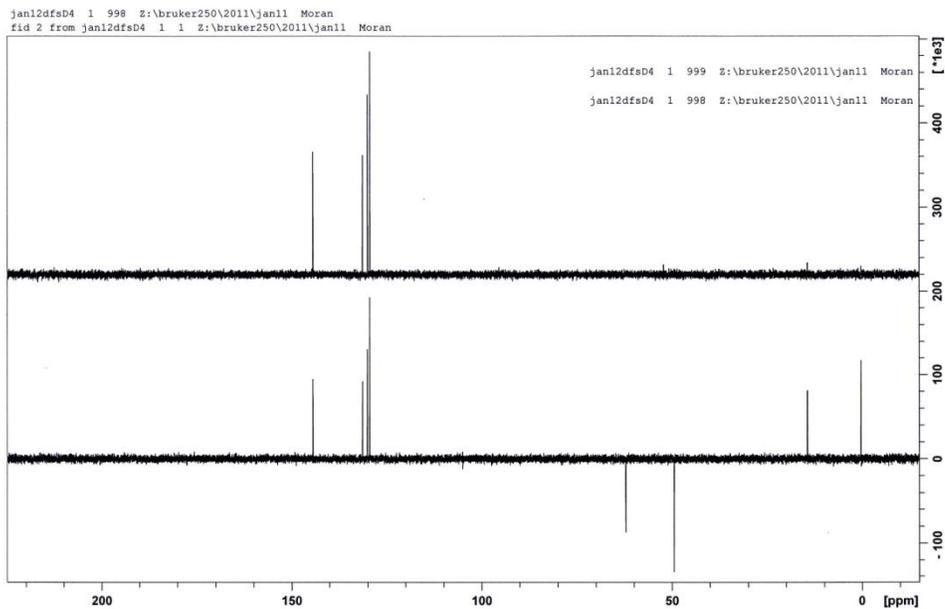
Bruno - ECPHE - CDCl3/250 MHz - jan11dfsH3



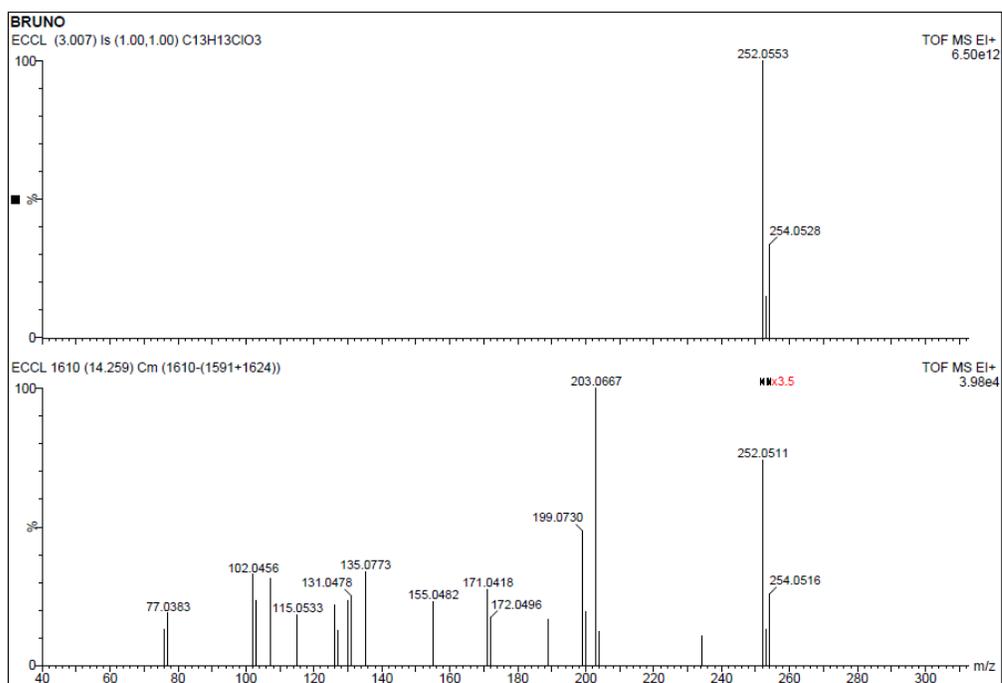
E1.3 Espectro de RMN de ¹H do (E)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((E)-3a)



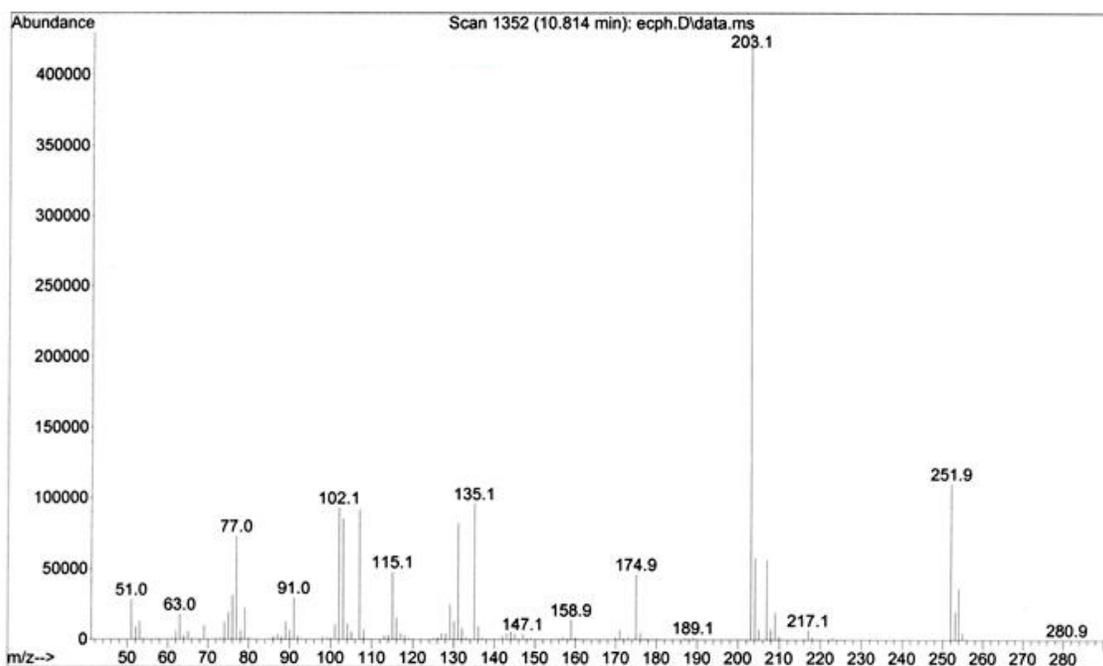
E1.4 Espectro de RMN de ¹³C do (E)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((E)-3a)



E1.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((*E*)-**3a**)

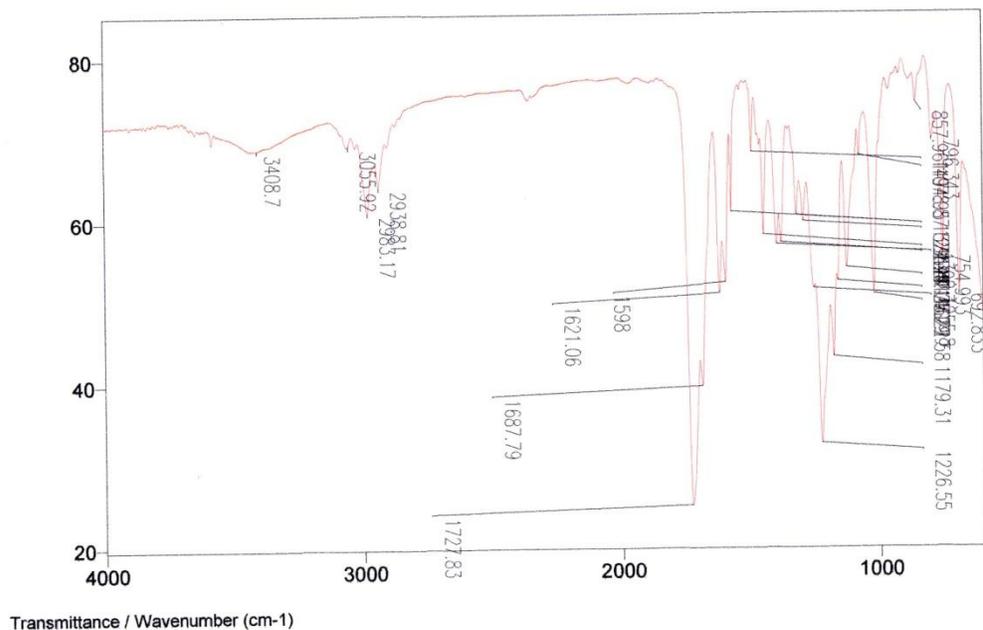


E1.6 Espectro de massas de alta resolução do (*E*)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((*E*)-**3a**)

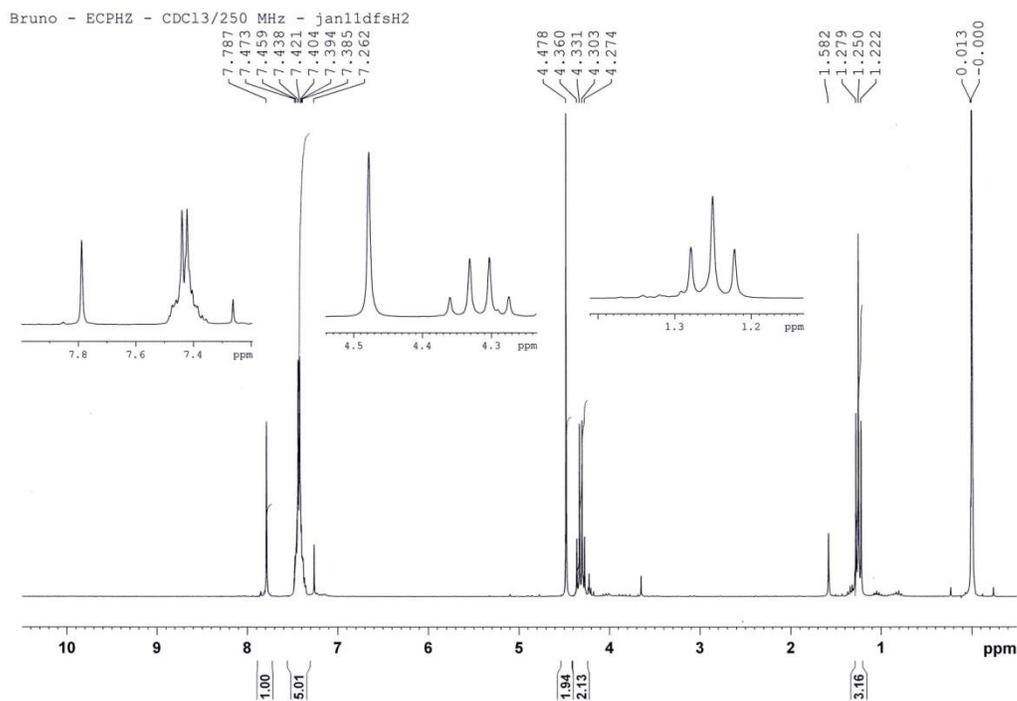


E2.1 Espectro de massas do (Z)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((Z)-3a)

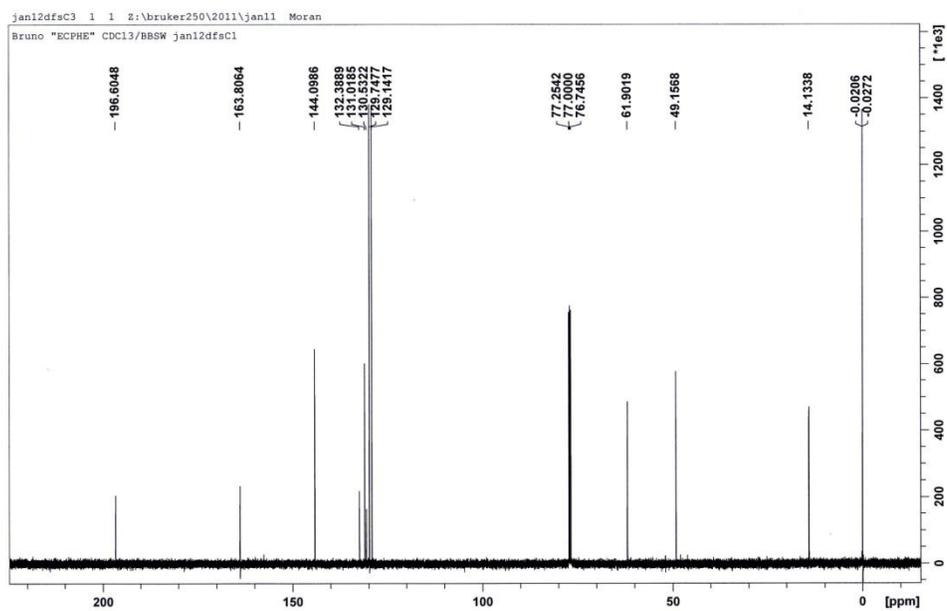
File # 1 : ECPHZ Mode = 2 (Mid-IR) 1/31/11 9:45 AM
 Sample Description: Bruno filme
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 22 scans/min Apod = Cosine



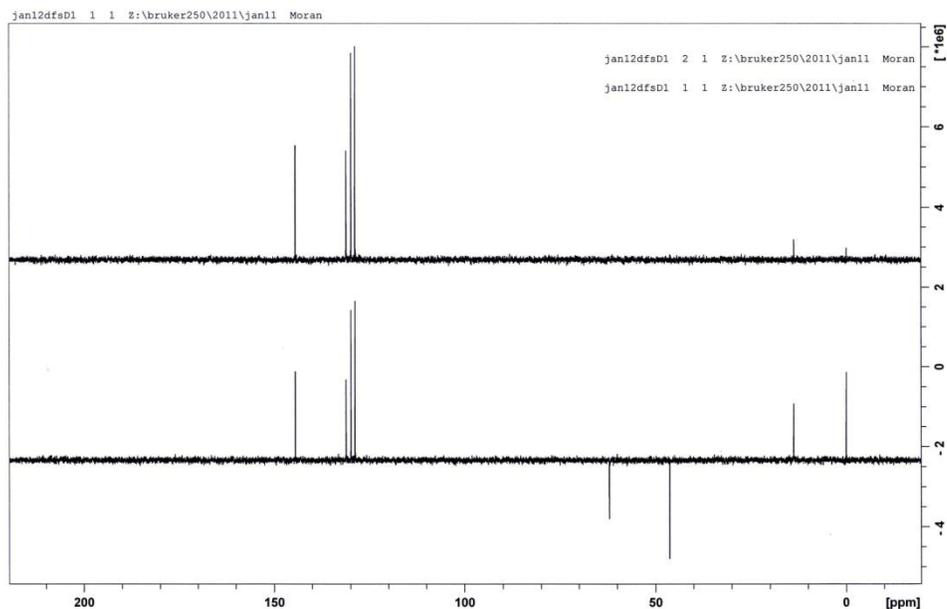
E2.2 Espectro de IV do (Z)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((Z)-3a)



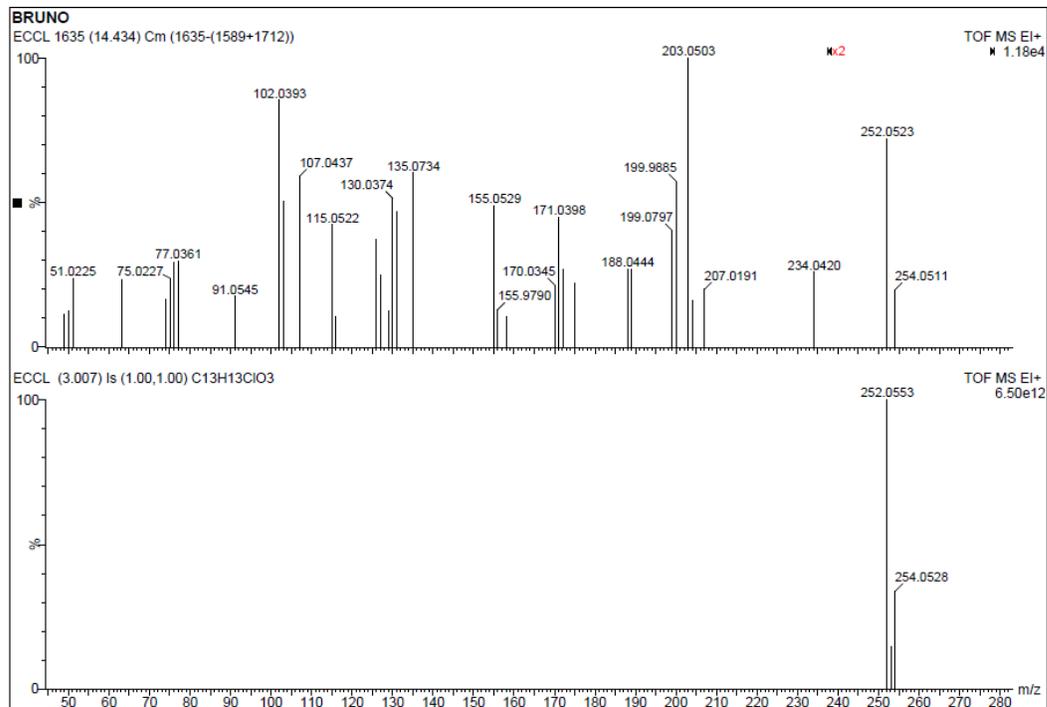
E2.3 Espectro de RMN de ^1H do (*Z*)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((*Z*)-**3a**)



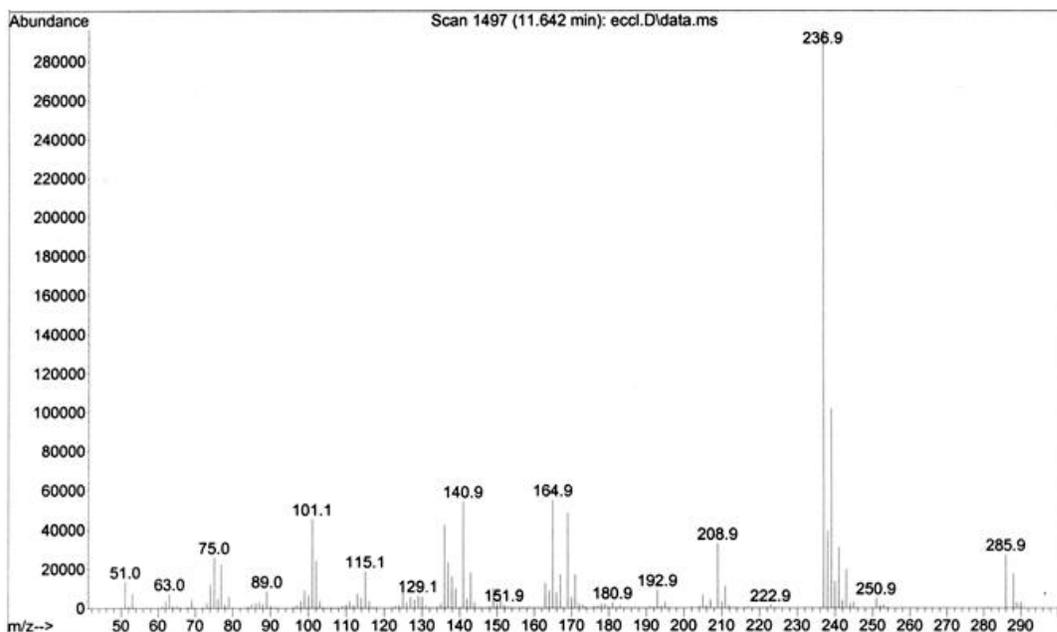
E2.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*Z*)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((*Z*)-**3a**)



E2.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*Z*)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((*Z*)-3a)

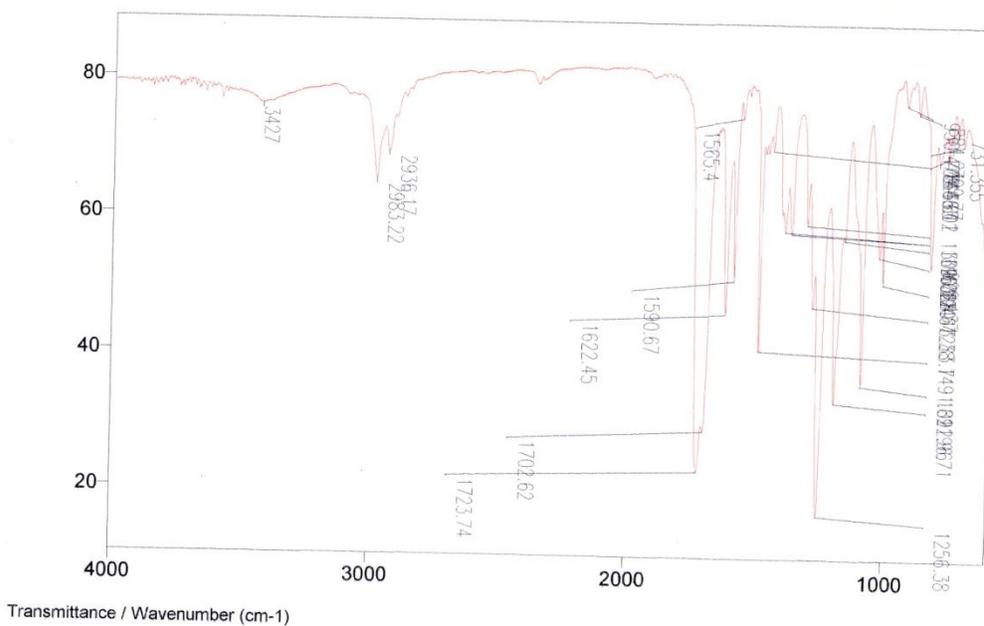


E2.6 Espectro de massas de alta resolução do (*Z*)-2-cloroacetil-3-fenilpropenoato de etila ((*Z*)-3a)

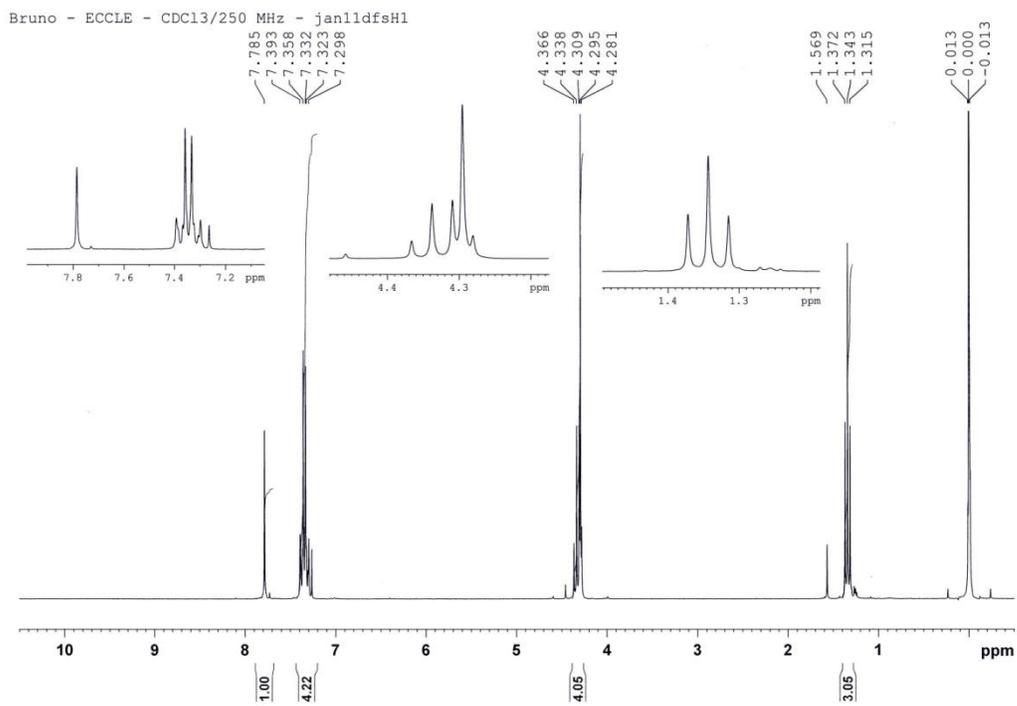


E3.1 Espectro de massas do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((*E*)-**3b**)

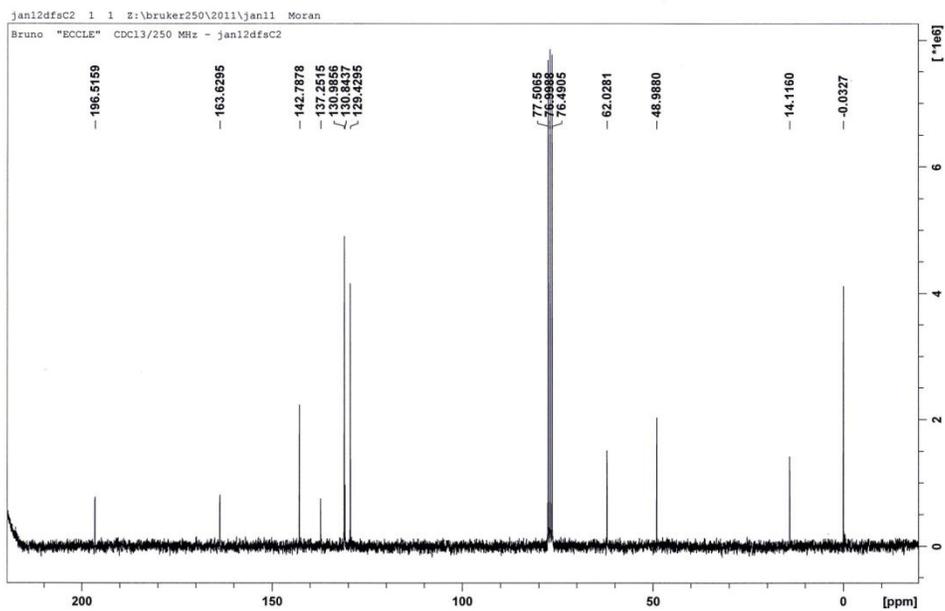
File # 4 : ECCLE Mode = 2 (Mid-IR) 2/8/11 1:01 PM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 21 scans/min Apod = Cosine



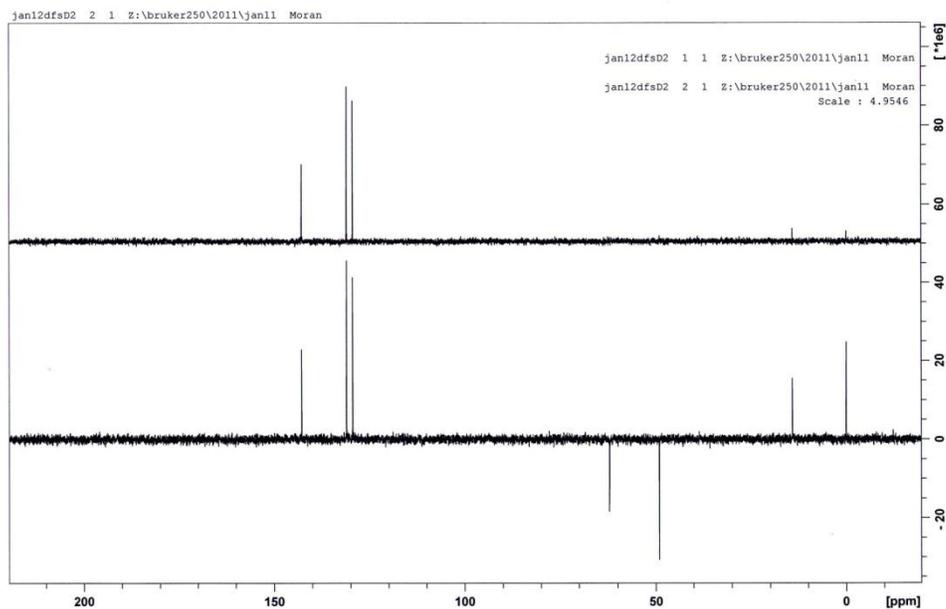
E3.2 Espectro de IV do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((*E*)-**3b**)



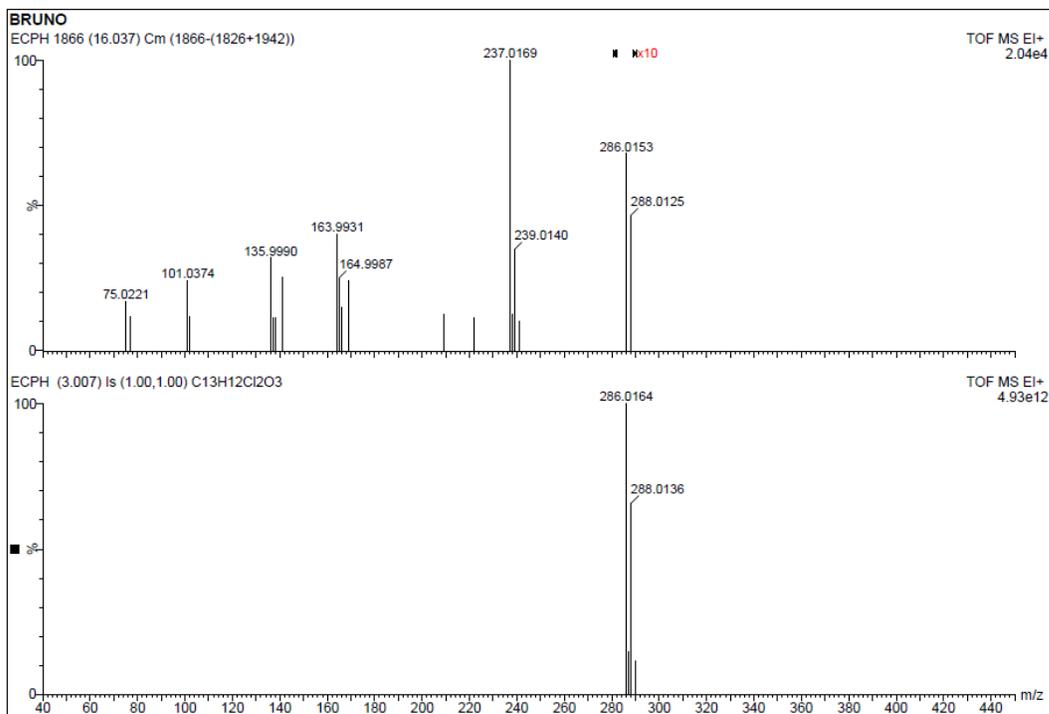
E3.3 Espectro de RMN de ¹H do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((*E*)-**3b**)



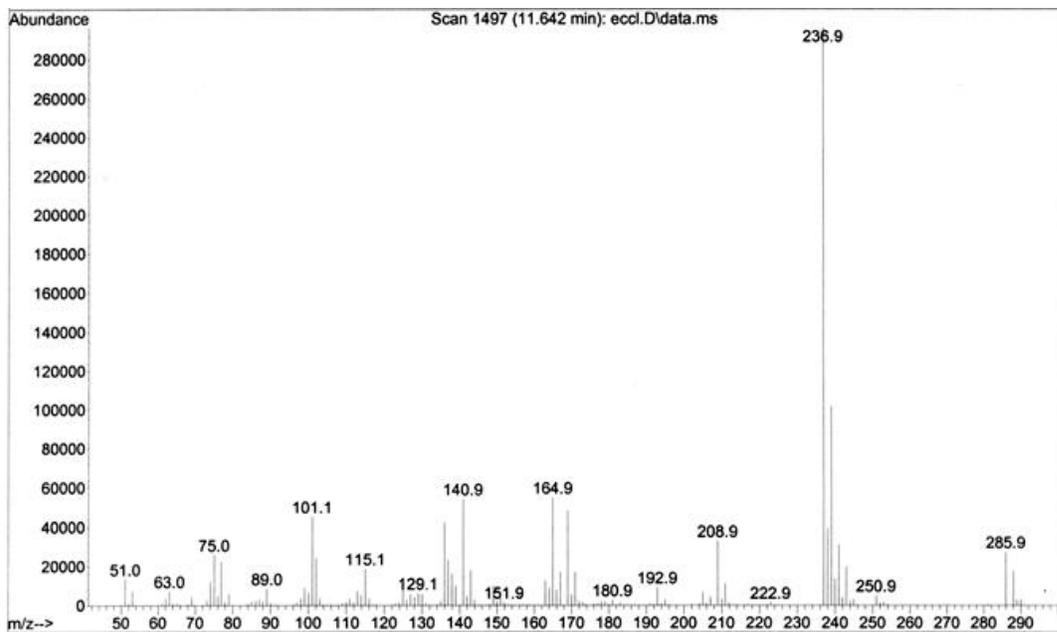
E3.4 Espectro de RMN de ¹³C do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((*E*)-**3b**)



E3.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((*E*)-**3b**)

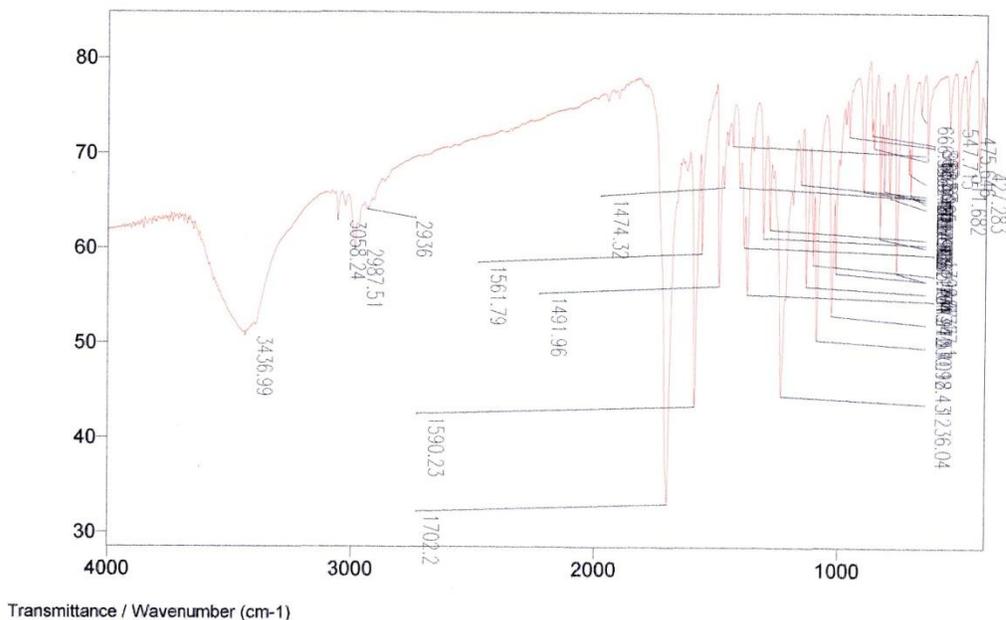


E3.6 Espectro de massas de alta resolução do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((*E*)-**3b**)



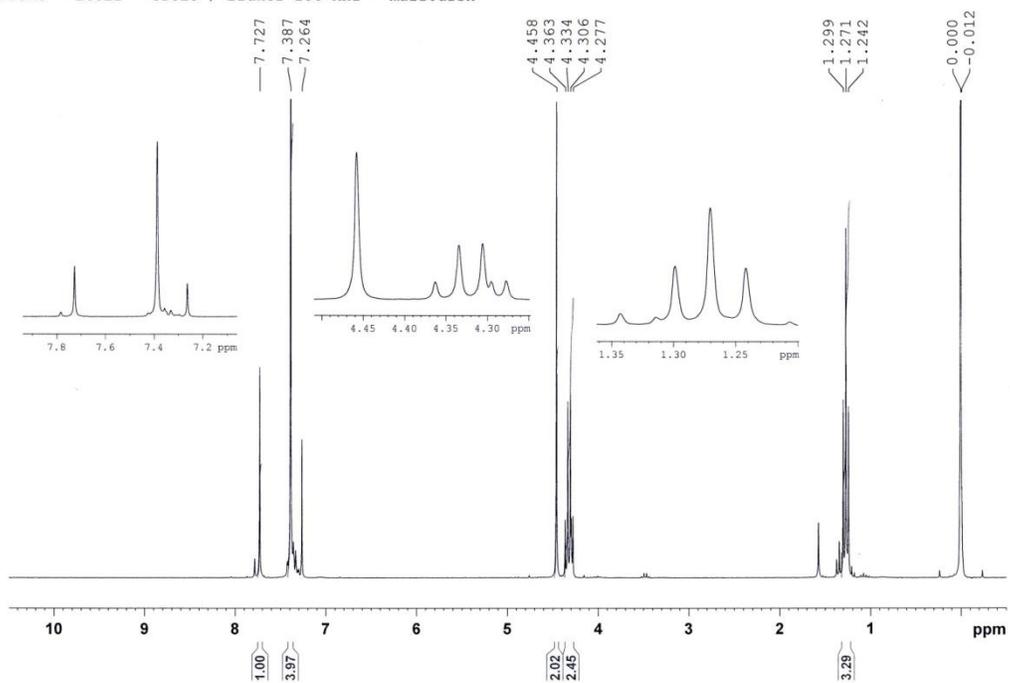
E4.1 Espectro de massas do (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((Z)-3b)

File # 1 : ECCLZ Mode = 2 (Mid-IR) 5/26/11 8:40 AM
 Sample Description: KBr Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 21 scans/min Apod = Cosine

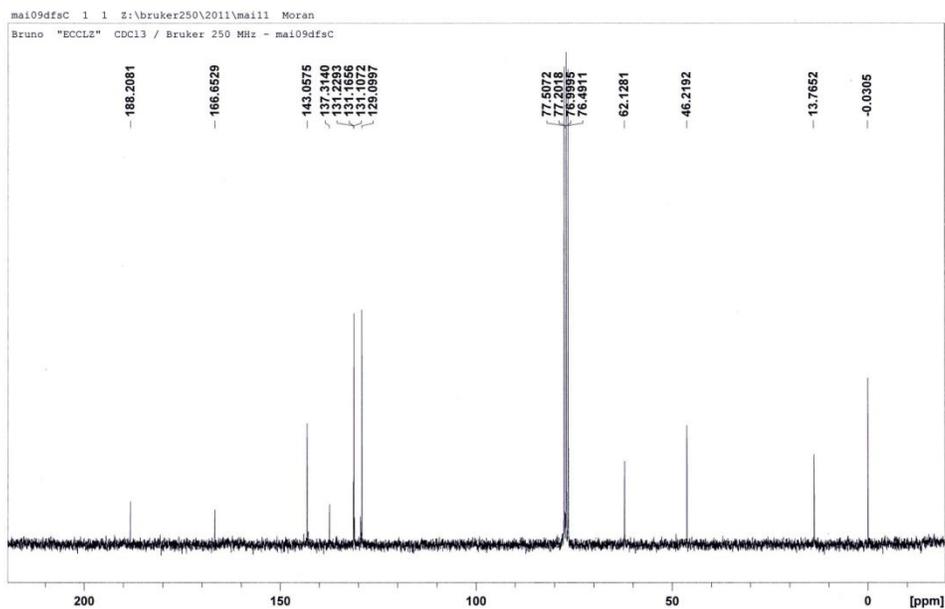


E4.2 Espectro de IV do (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((Z)-3b)

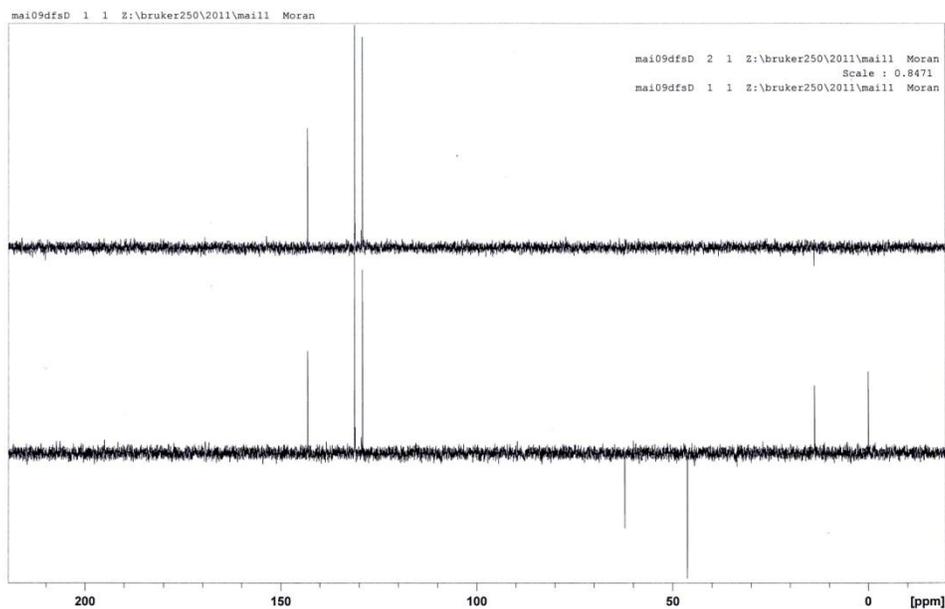
Bruno - ECCLZ - CDCl3 / Bruker 250 MHz - mai10dfsh



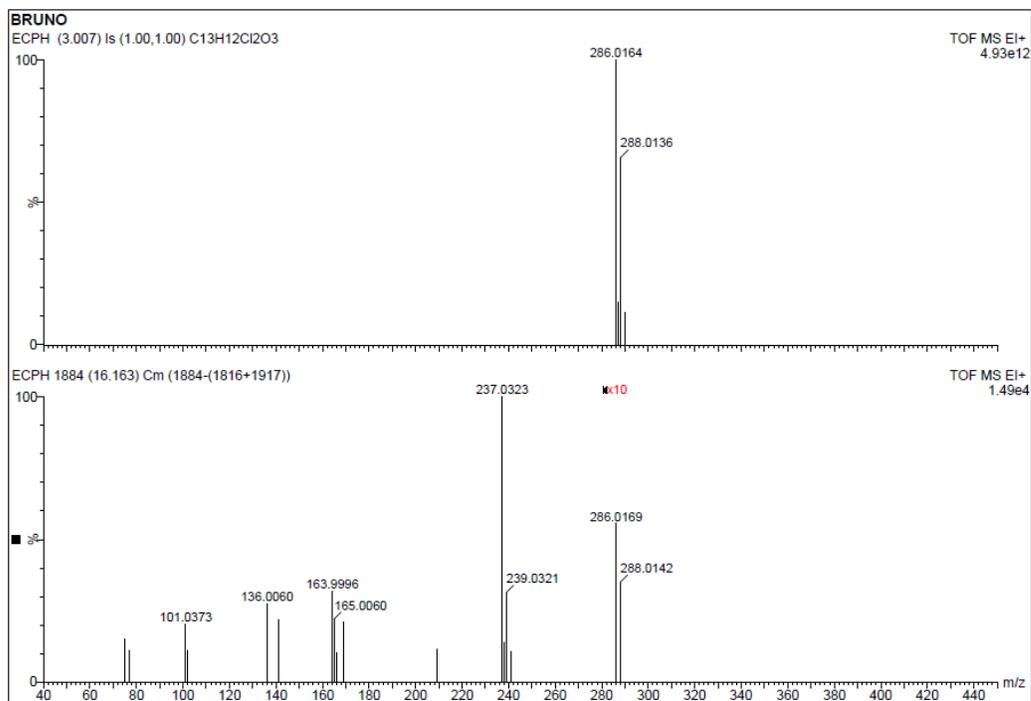
E4.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((Z)-3b)



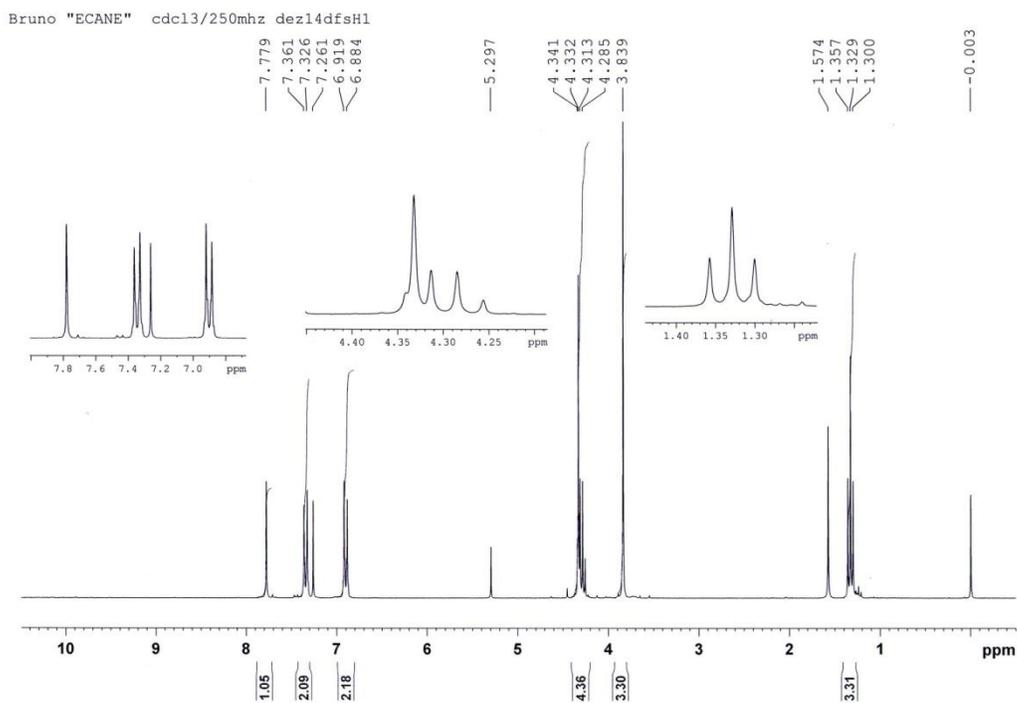
E4.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((Z)-3b)



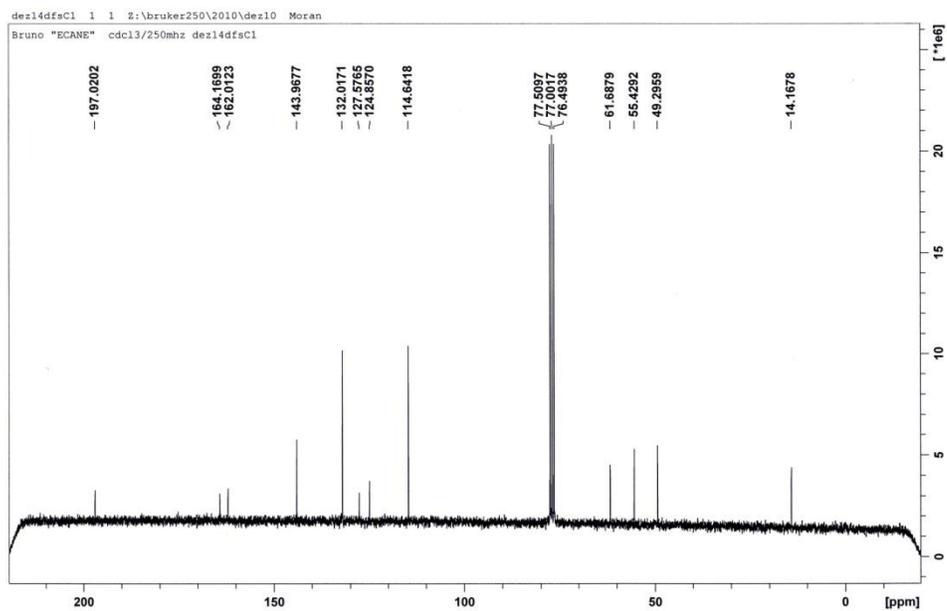
E4.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((*Z*)-**3b**)



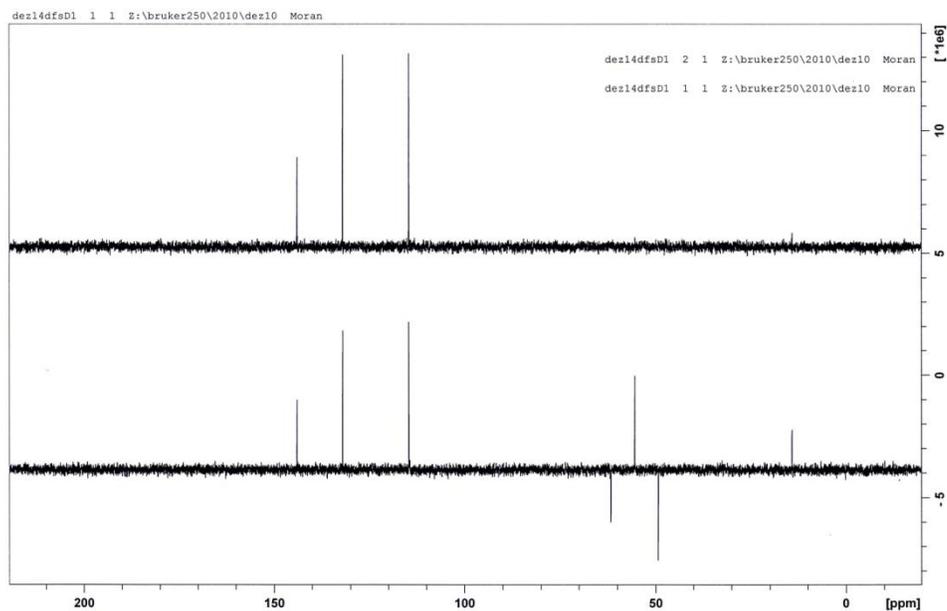
E4.6 Espectro de massas de alta resolução do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(4'-clorofenil)propenoato de etila ((*Z*)-**3b**)



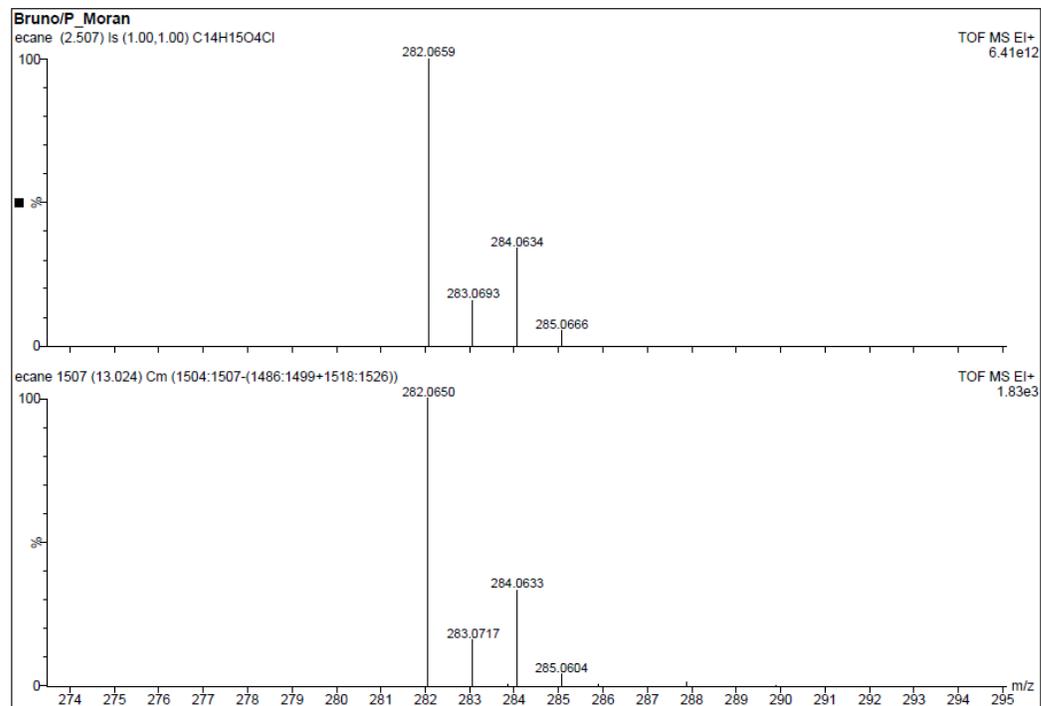
E5.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-3c)



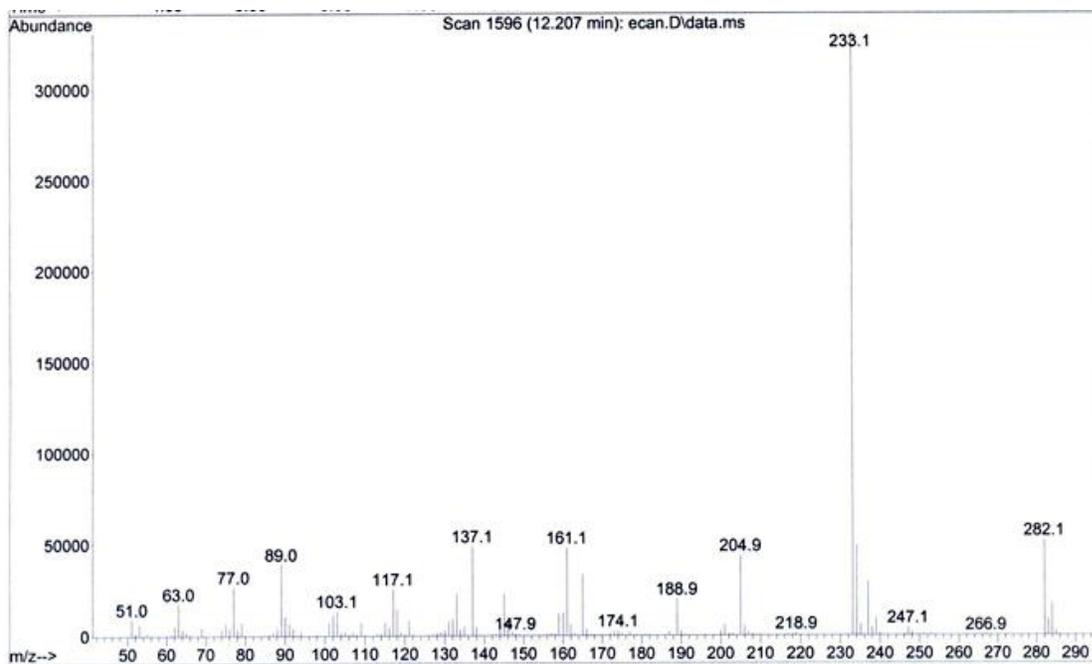
E5.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-3c)



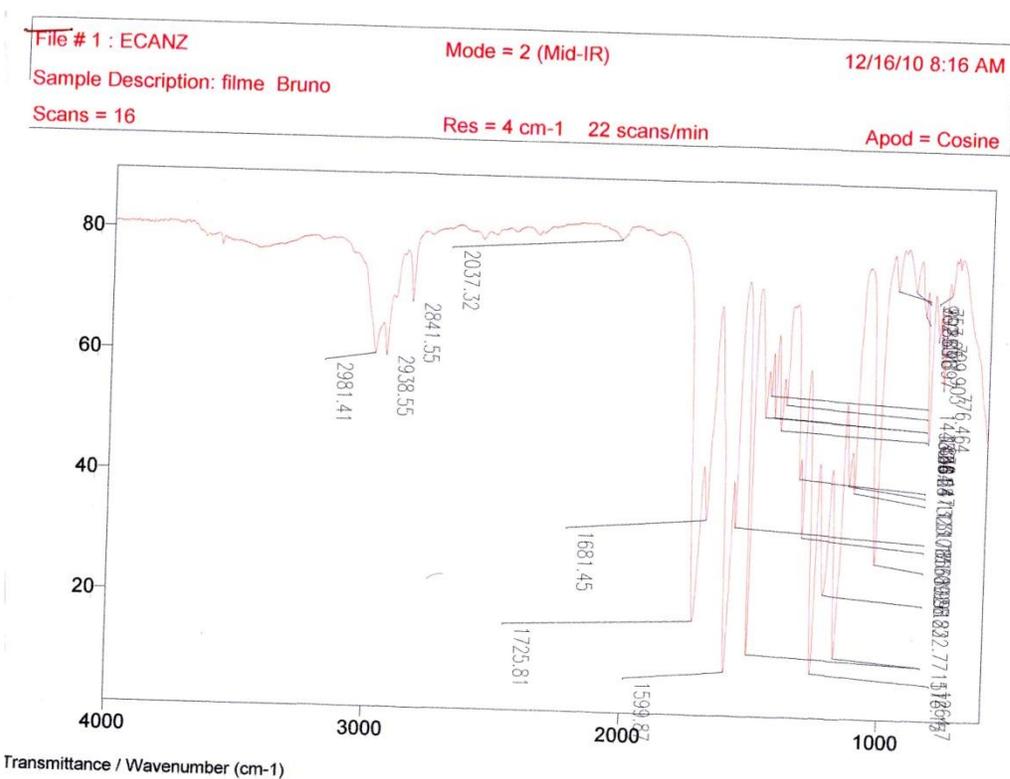
E5.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila (**(E)-3c**)



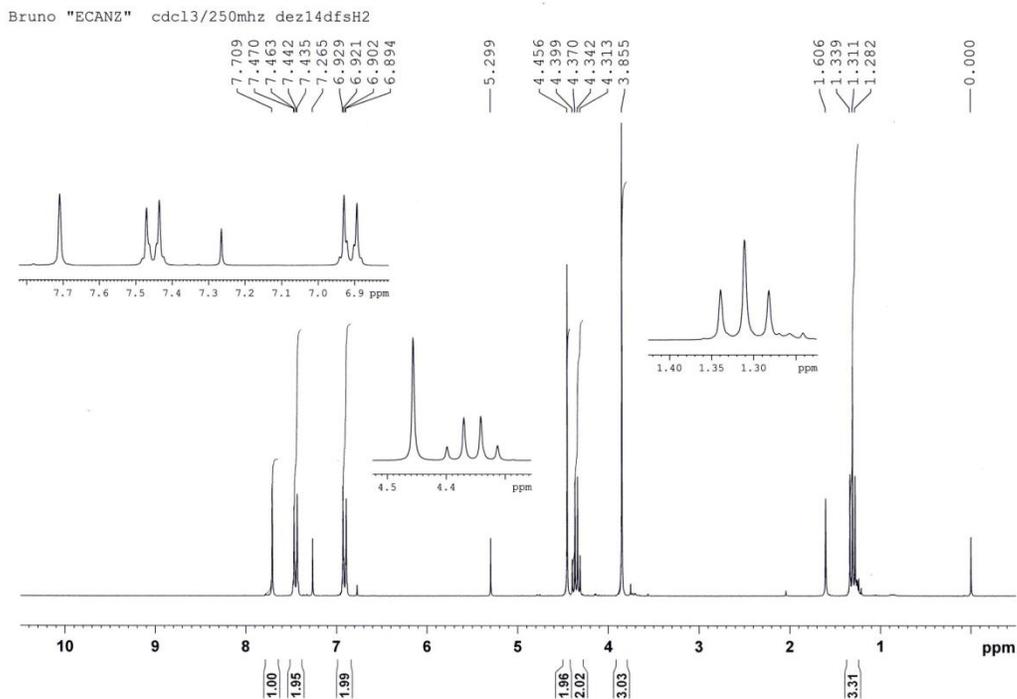
E5.6 Espectro de massas de alta resolução do (*E*)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila (**(E)-3c**)



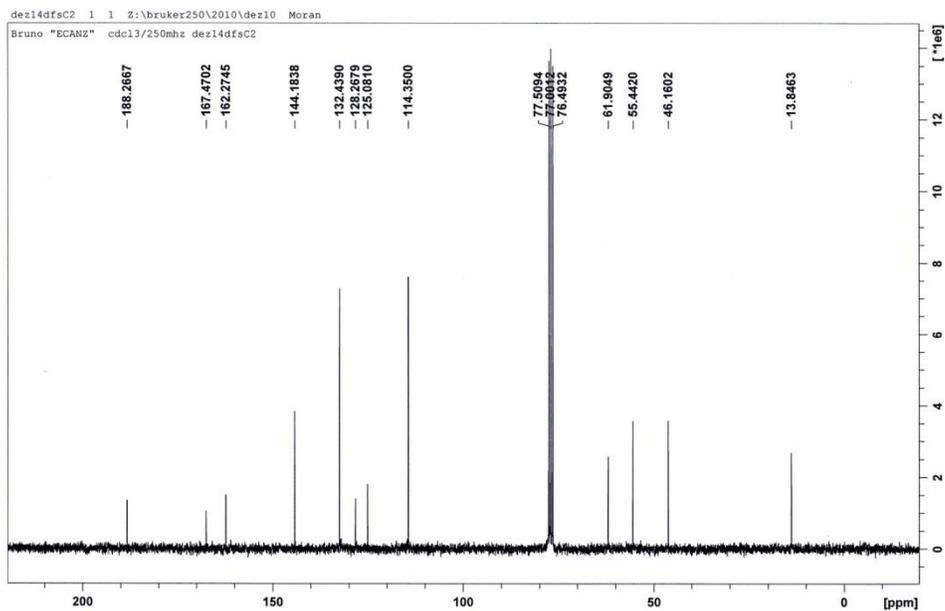
E6.1 Espectro de massas do (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-3c)



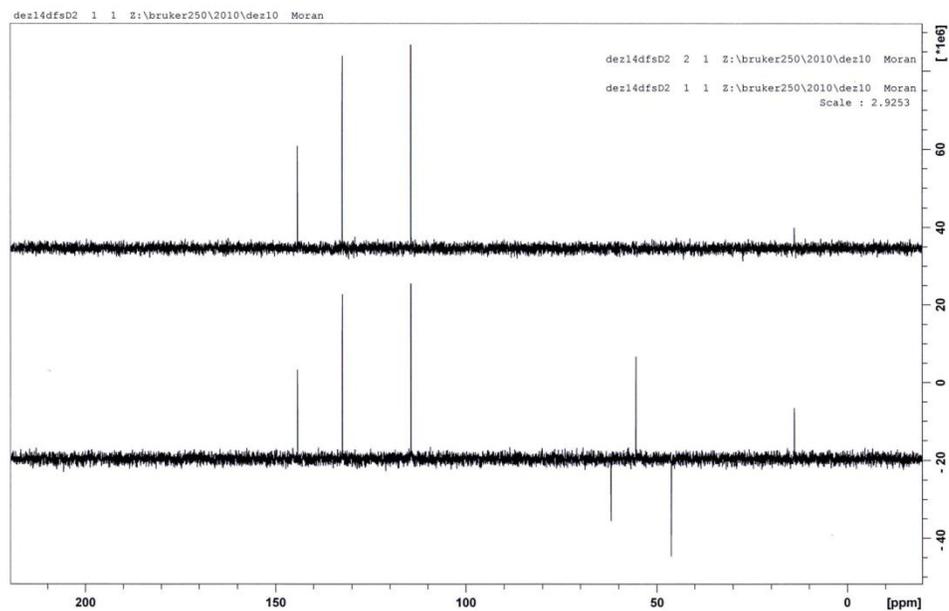
E6.2 Espectro de IV do (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-3c)



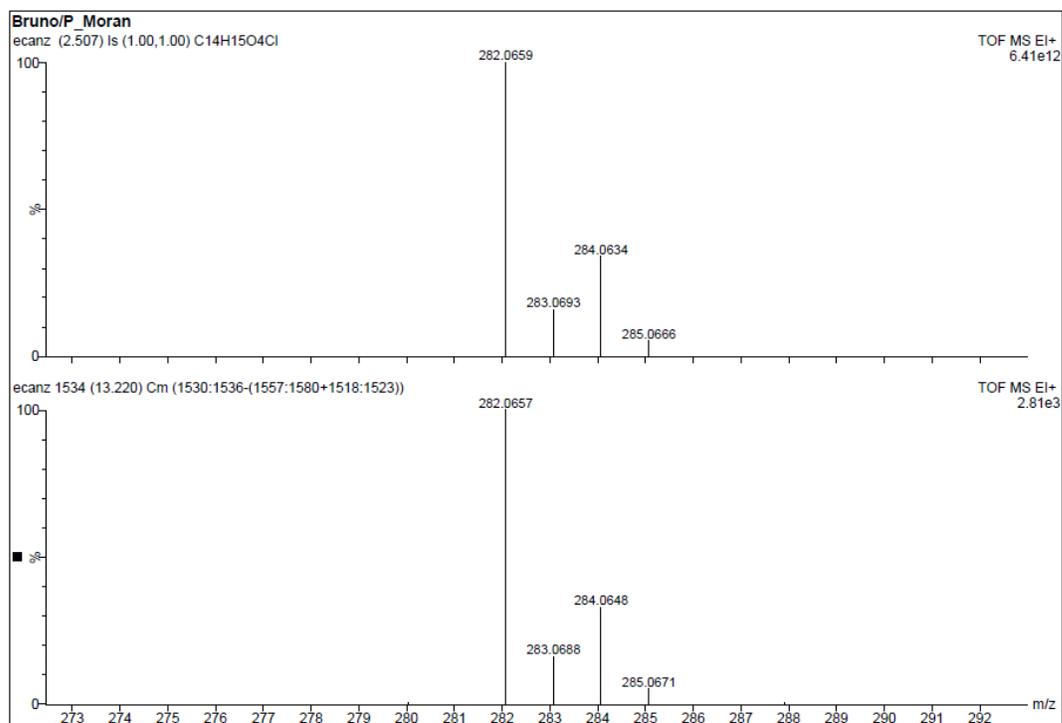
E6.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-3c)



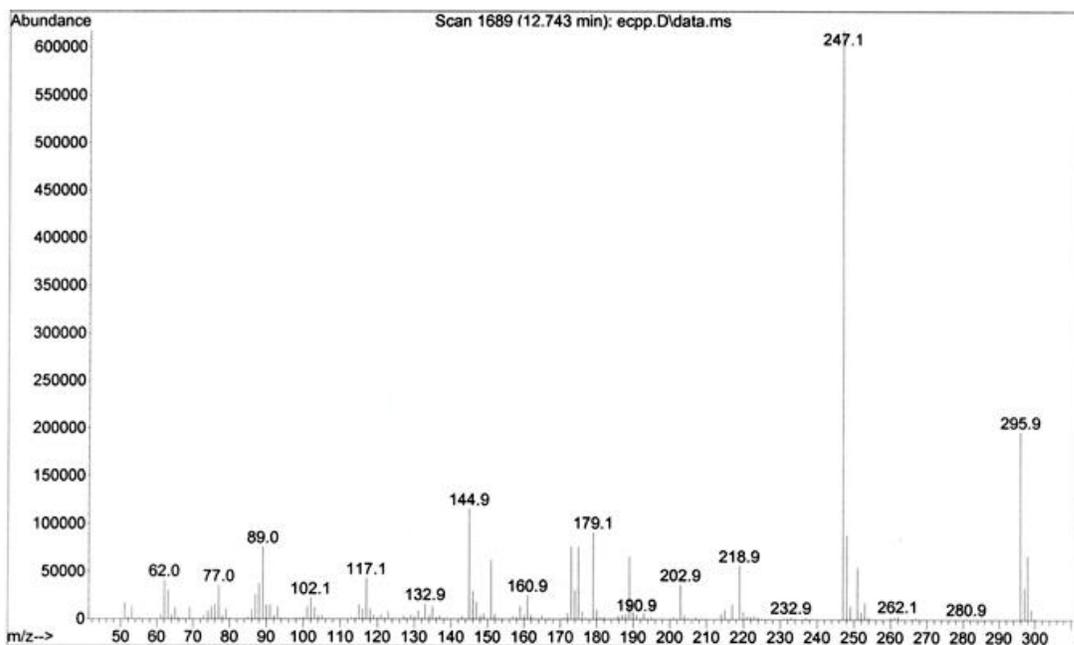
E6.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-3c)



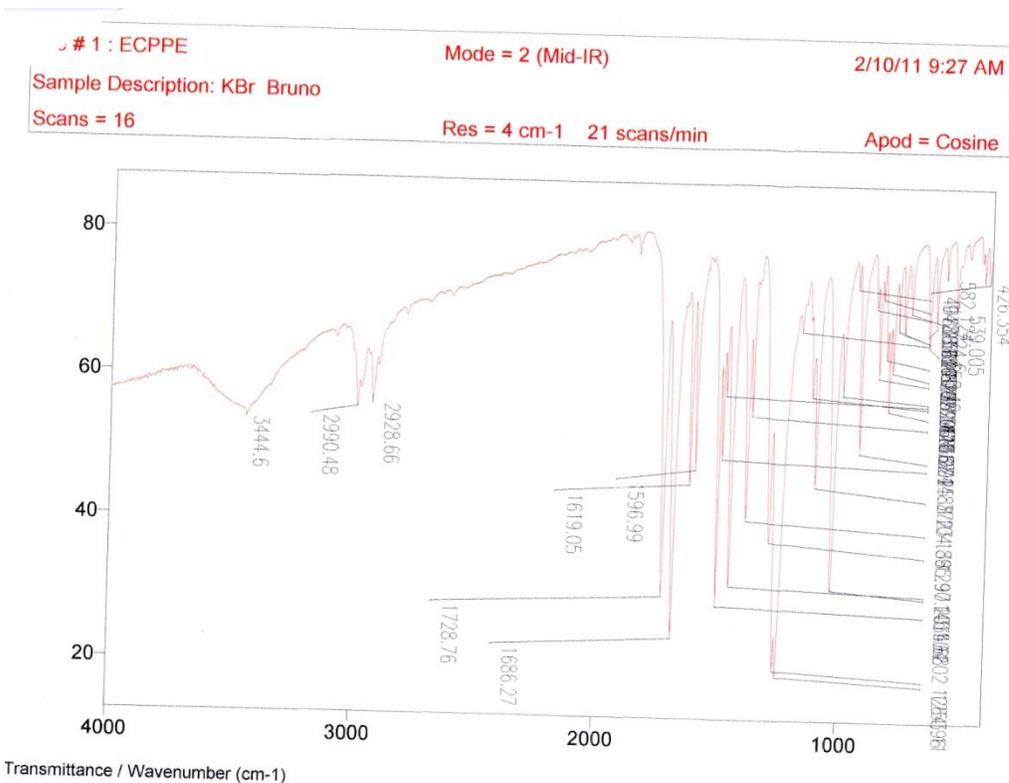
E6.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila (**(Z)-3c**)



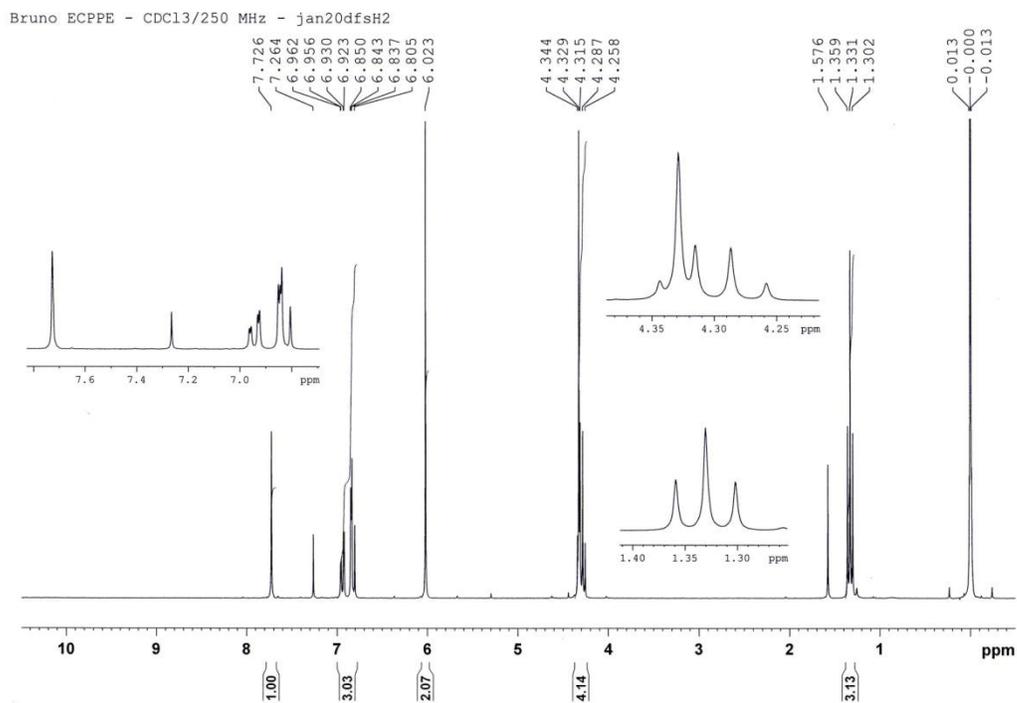
E6.6 Espectro de massas de alta resolução do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila (**(Z)-3c**)



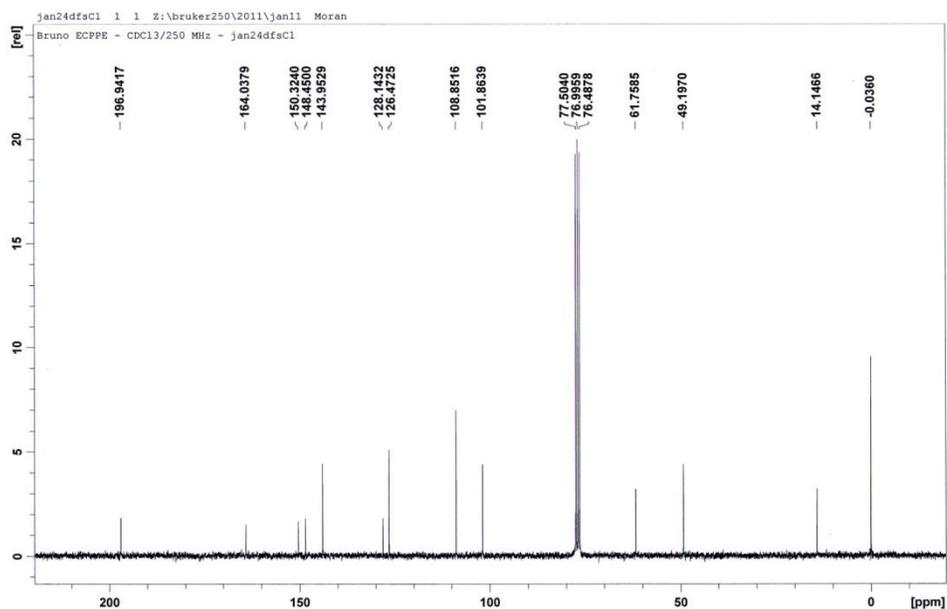
E7.1 Espectro de massas do (*E*)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((*E*)-3d)



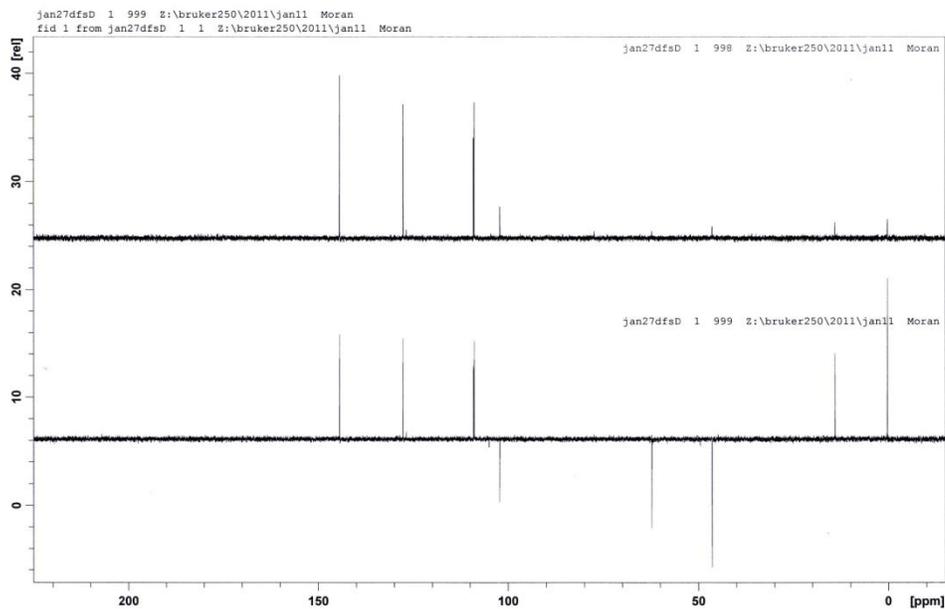
E7.2 Espectro de IV do (*E*)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((*E*)-3d)



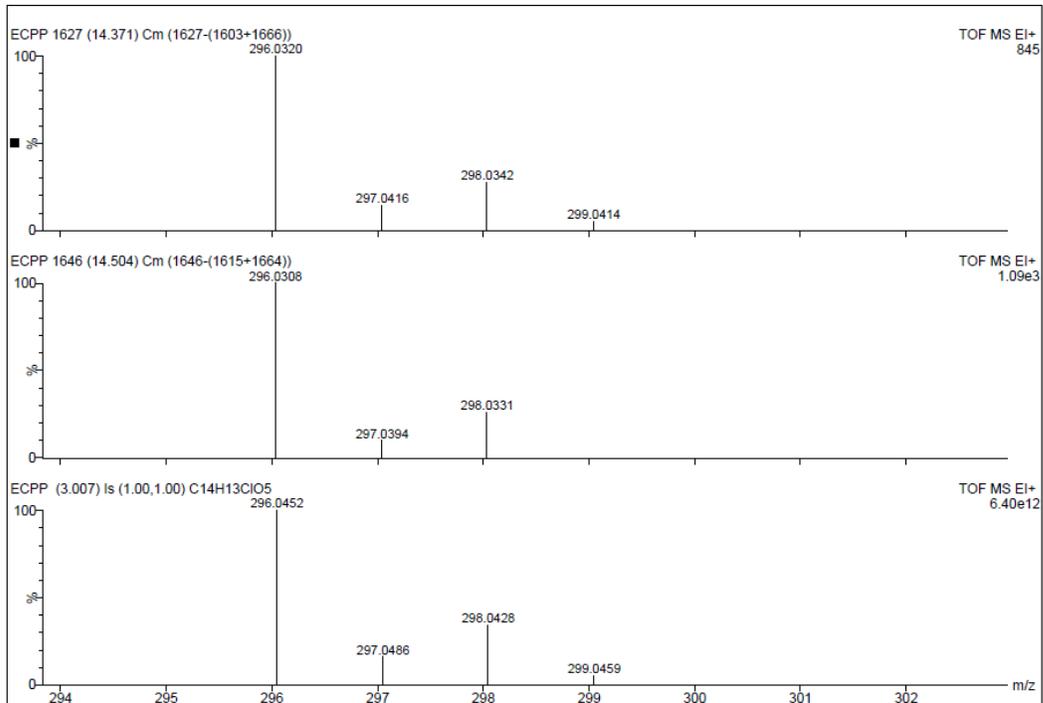
E7.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-cloroacetyl-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((*E*)-3d)



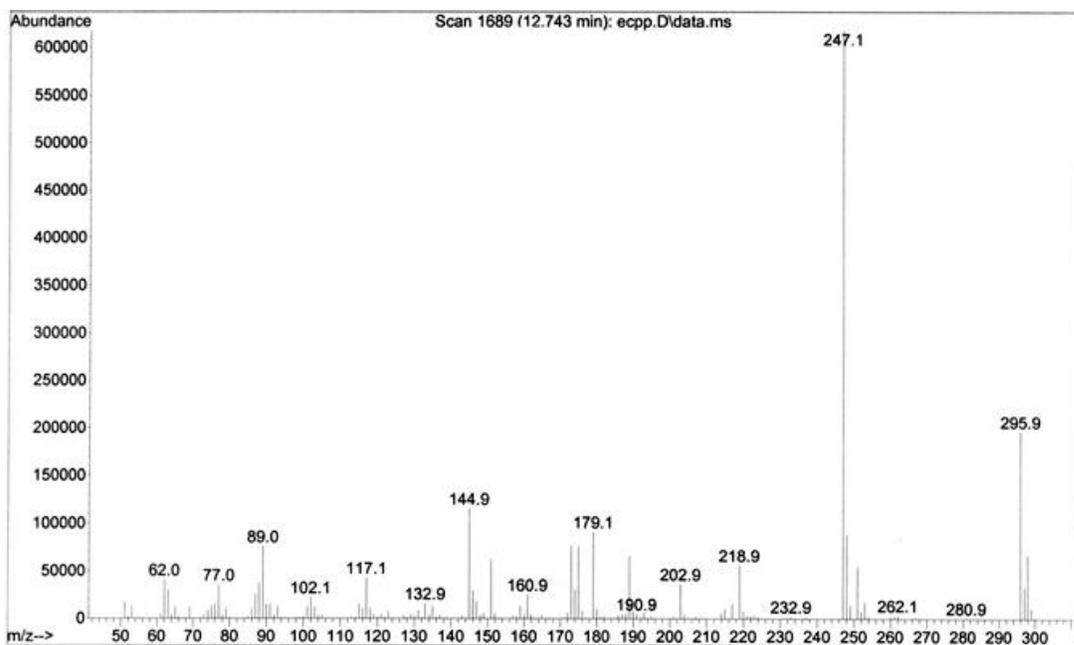
E7.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-cloroacetyl-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((*E*)-3d)



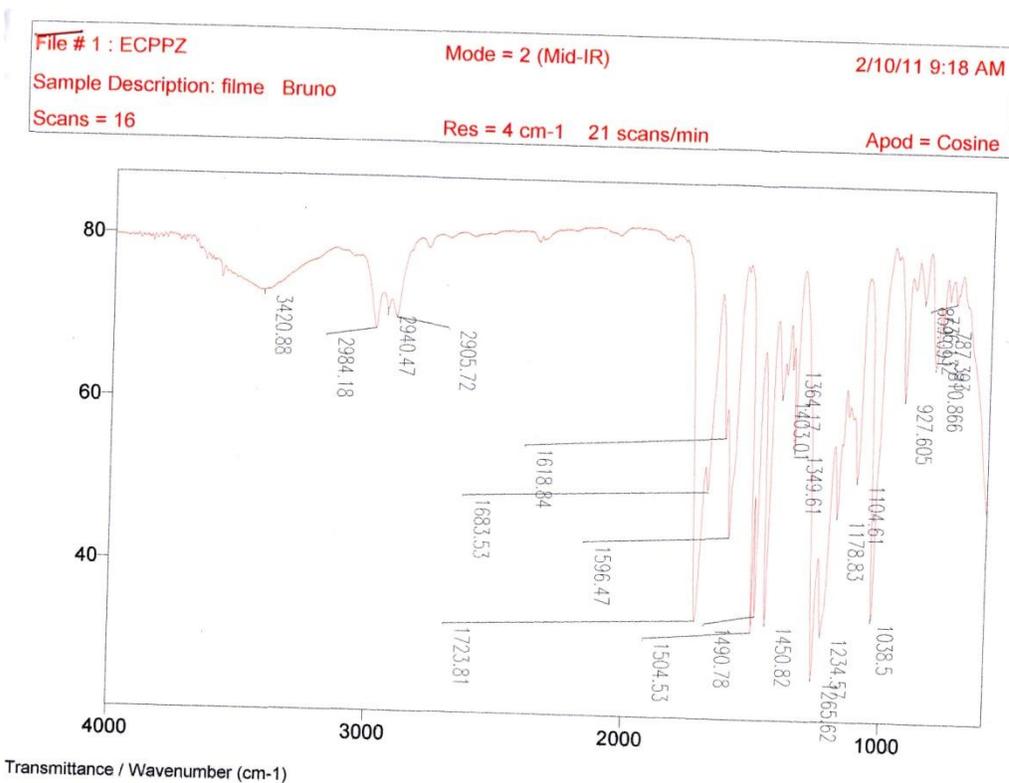
E7.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((*E*)-3d)



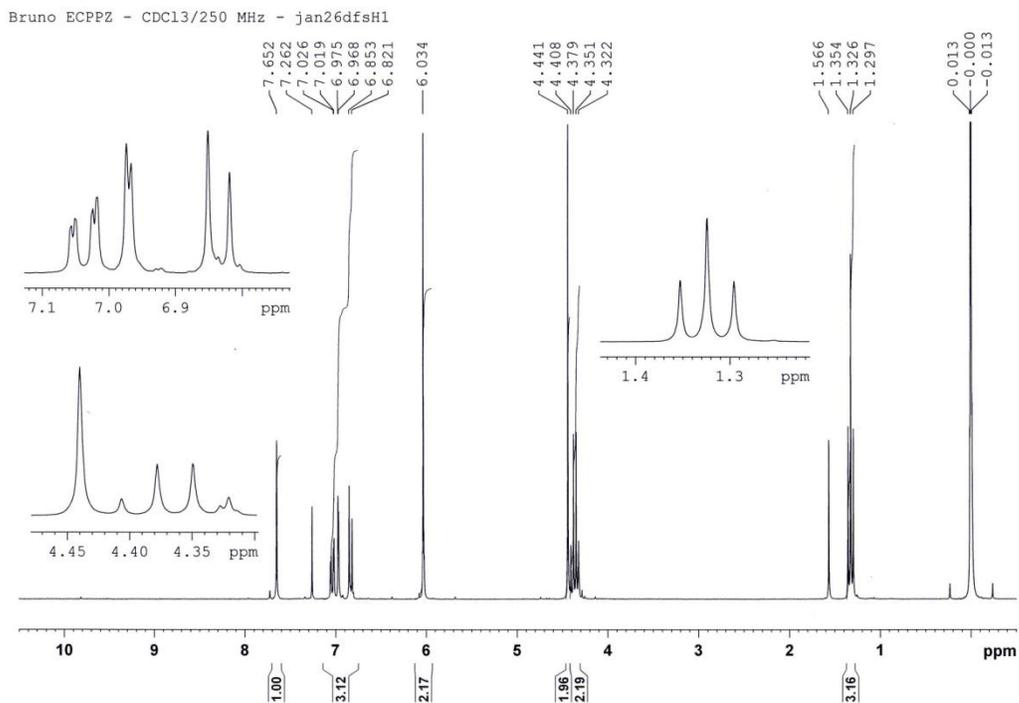
E7.6 Espectro de massas de alta resolução do (*E*)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((*E*)-3d)



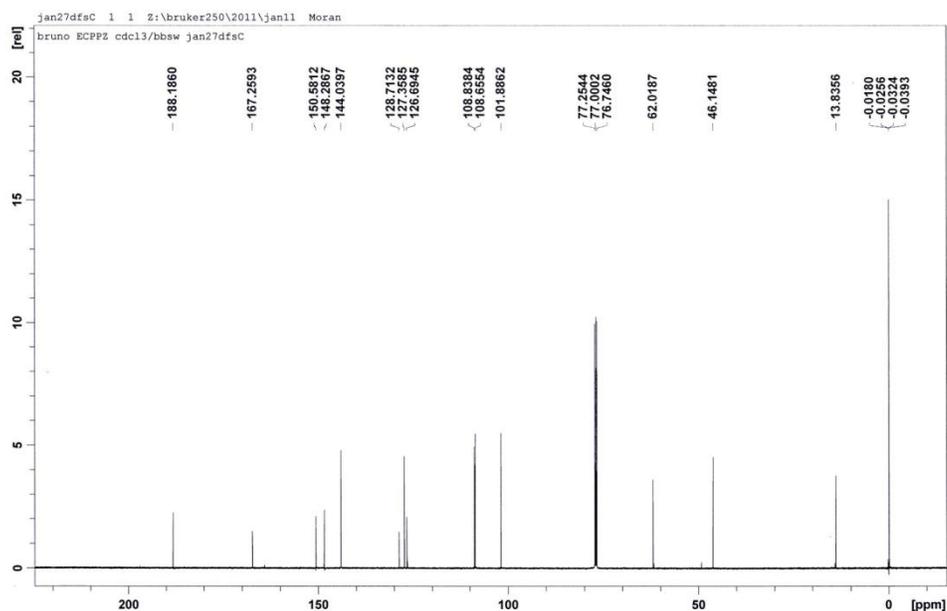
E8.1 Espectro de massas do (Z)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((Z)-3d)



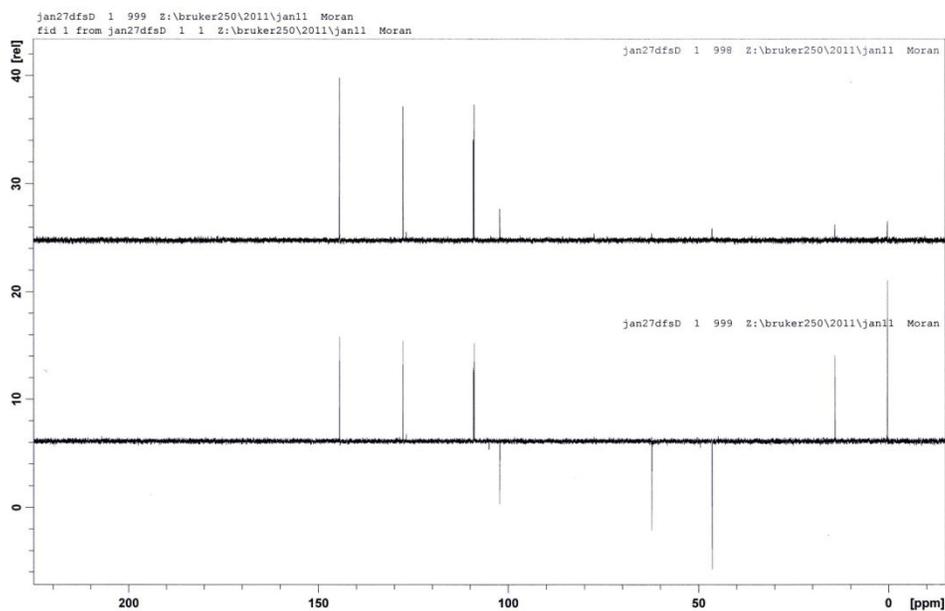
E8.2 Espectro de IV do (Z)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((Z)-3d)



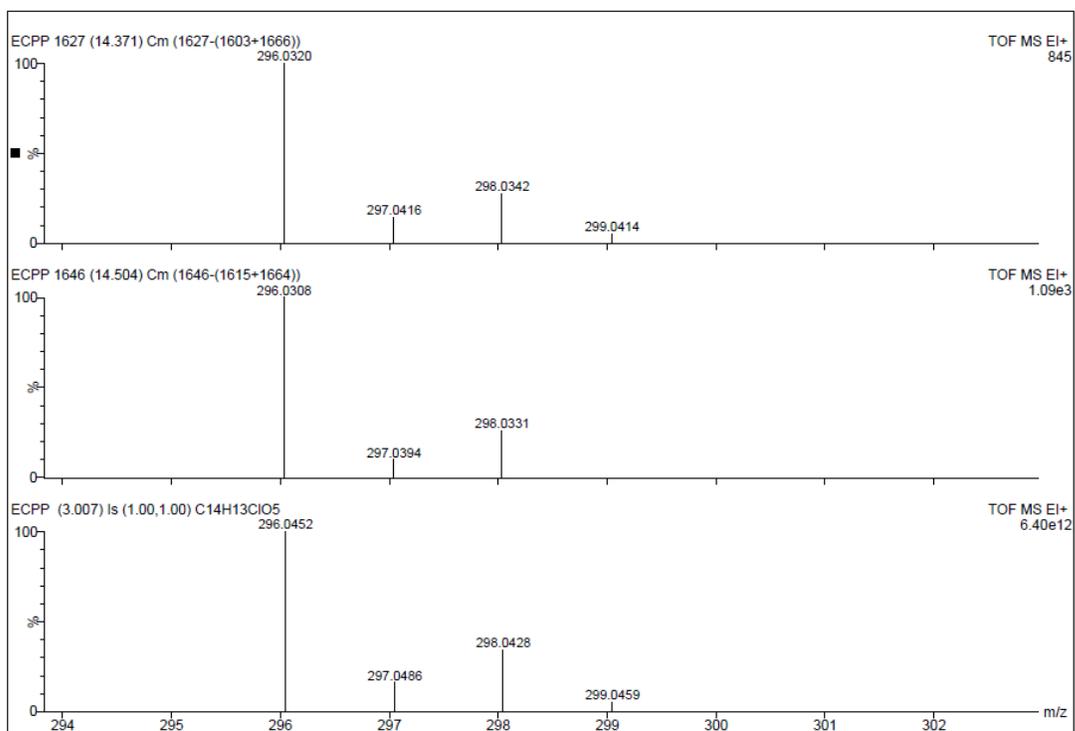
E8.3 Espectro de RMN de ¹H do (Z)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((Z)-3d)



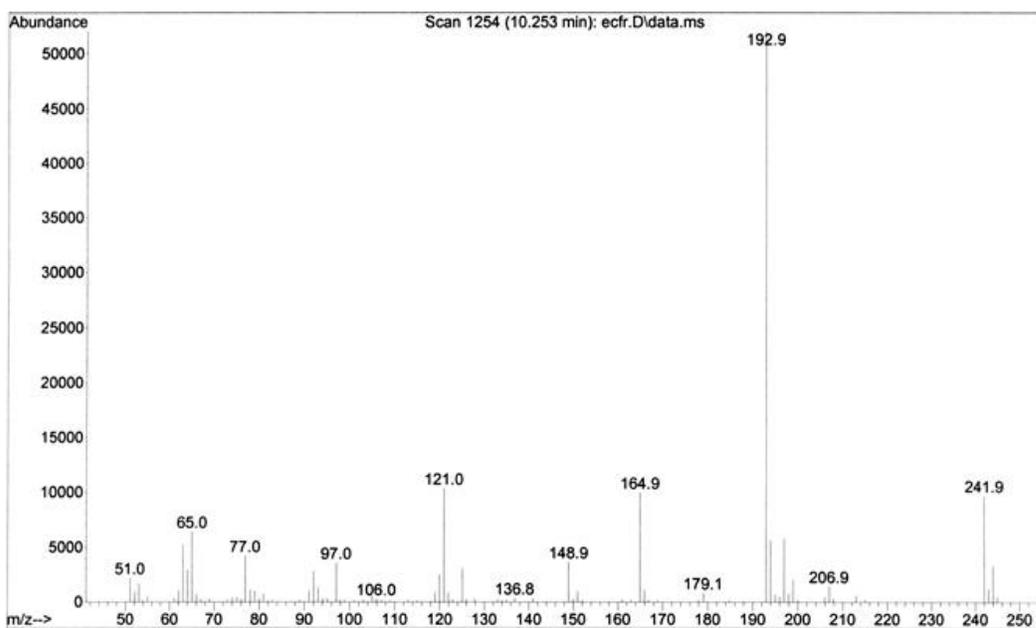
E8.4 Espectro de RMN de ¹³C do (Z)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de etila ((Z)-3d)



E8.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilendioxifenil)propenoato de etila ((*Z*)-3d)

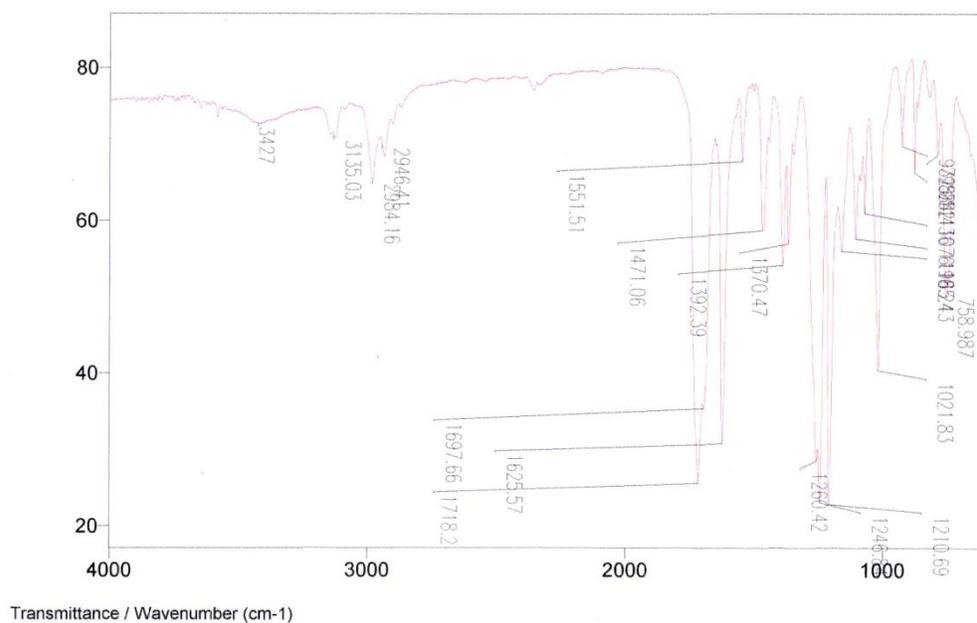


E8.6 Espectro de massas de alta resolução do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(3',4'-metilendioxifenil)propenoato de etila ((*Z*)-3d)

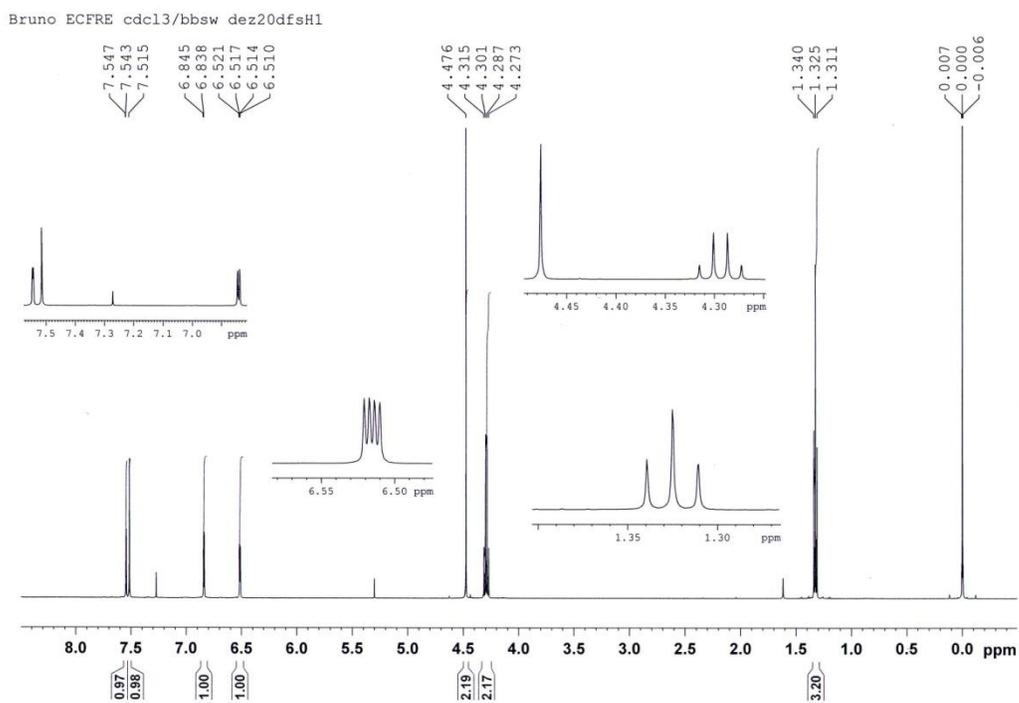


E9.1 Espectro de massas do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-**3e**)

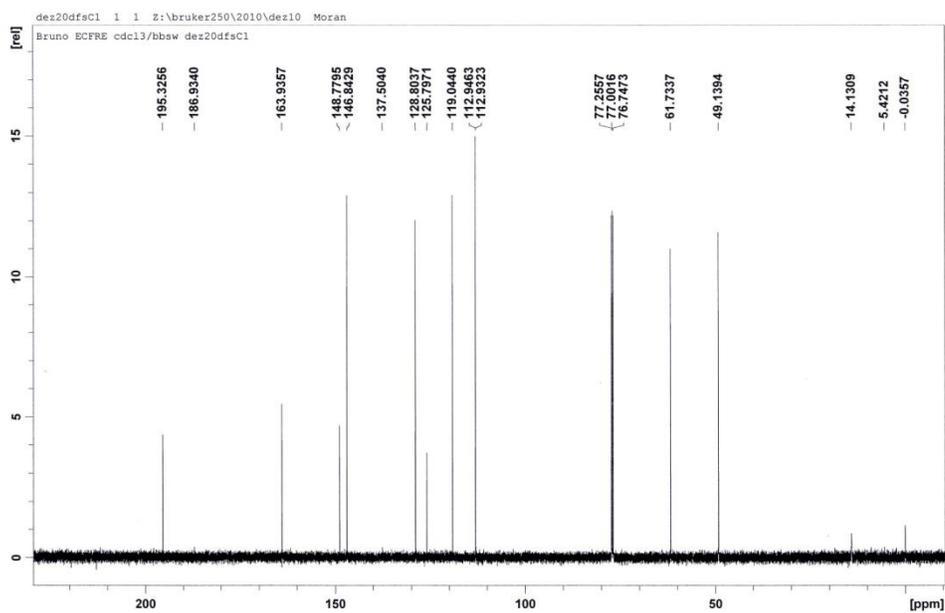
File # 1 : ECFRE Mode = 2 (Mid-IR) 2/14/11 9:11 AM
 Sample Description: Bruno filme
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 19 scans/min Apod = Cosine



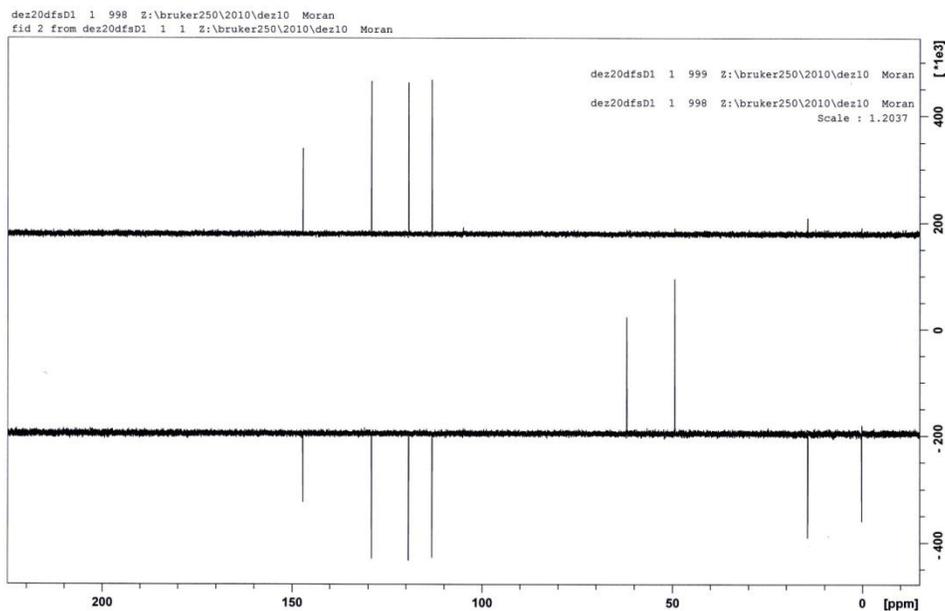
E9.2 Espectro de IV do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-**3e**)



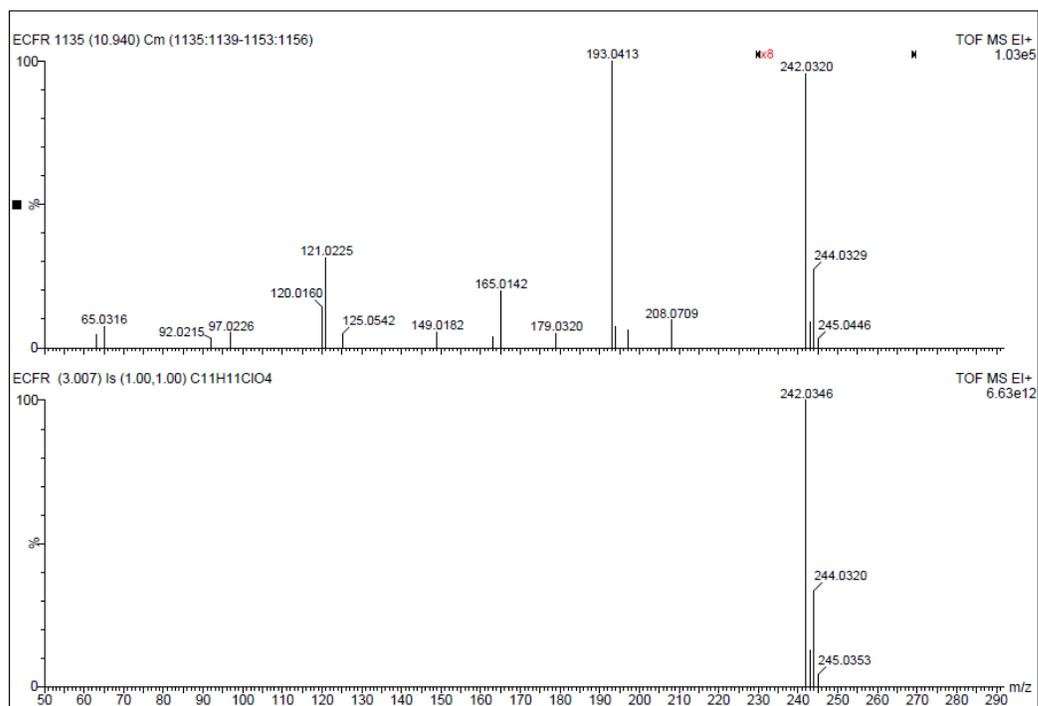
E9.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-**3e**)



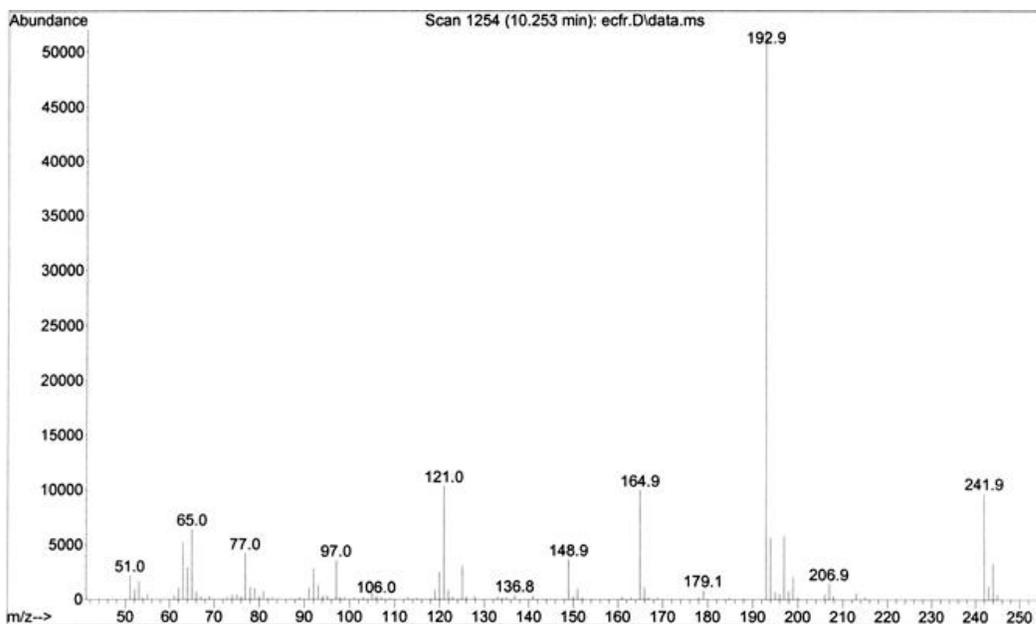
E9.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-**3e**)



E9.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-3e)

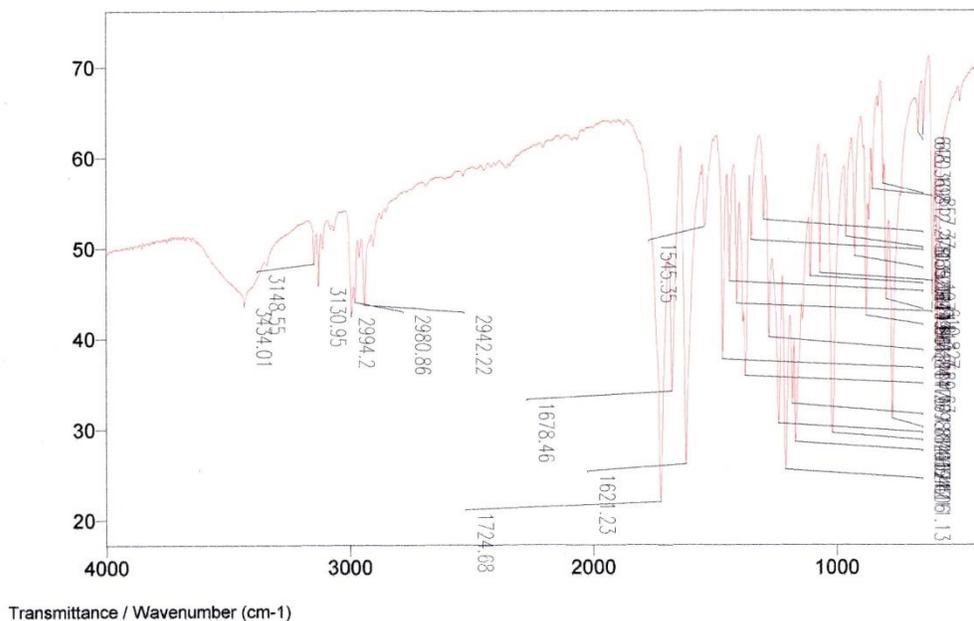


E9.6 Espectro de massas de alta resolução do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-3e)

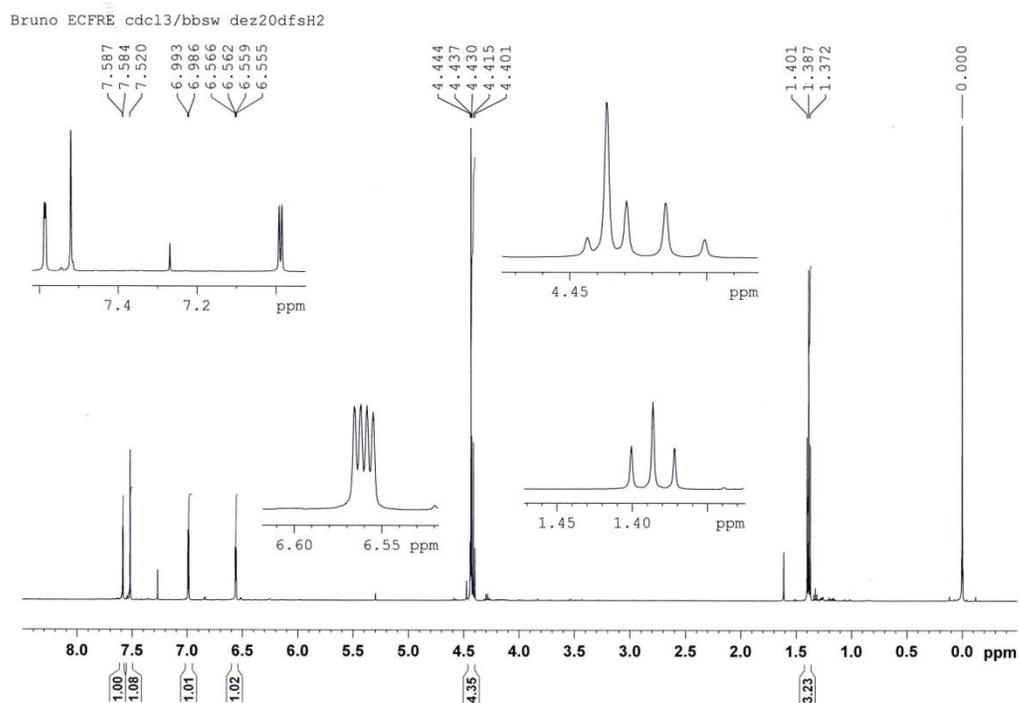


E10.1 Espectro de massas do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*Z*)-**3e**)

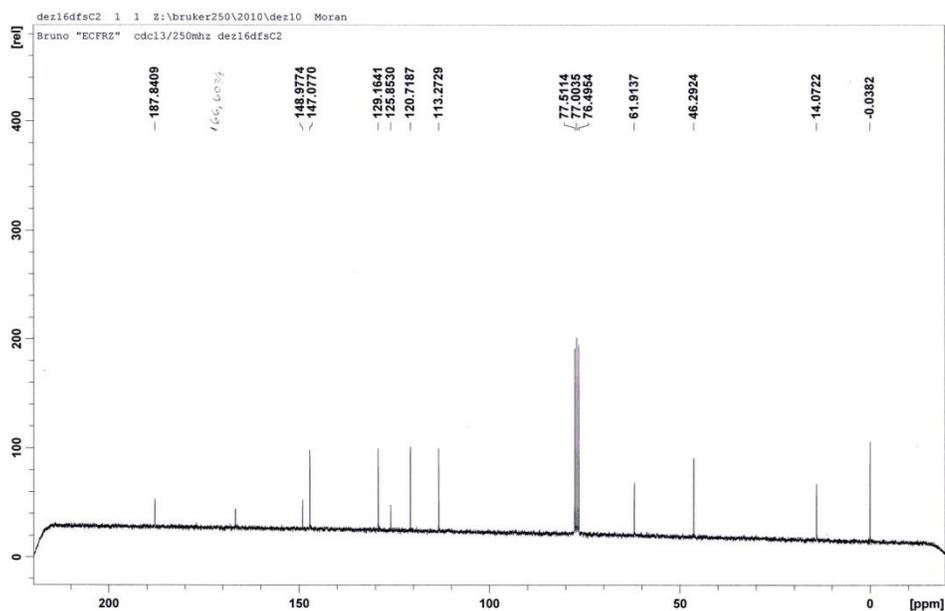
1 : ECFRZ Mode = 2 (Mid-IR) 2/14/11 9:22 AM
 Sample Description: Bruno KBr
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 22 scans/min Apod = Cosine



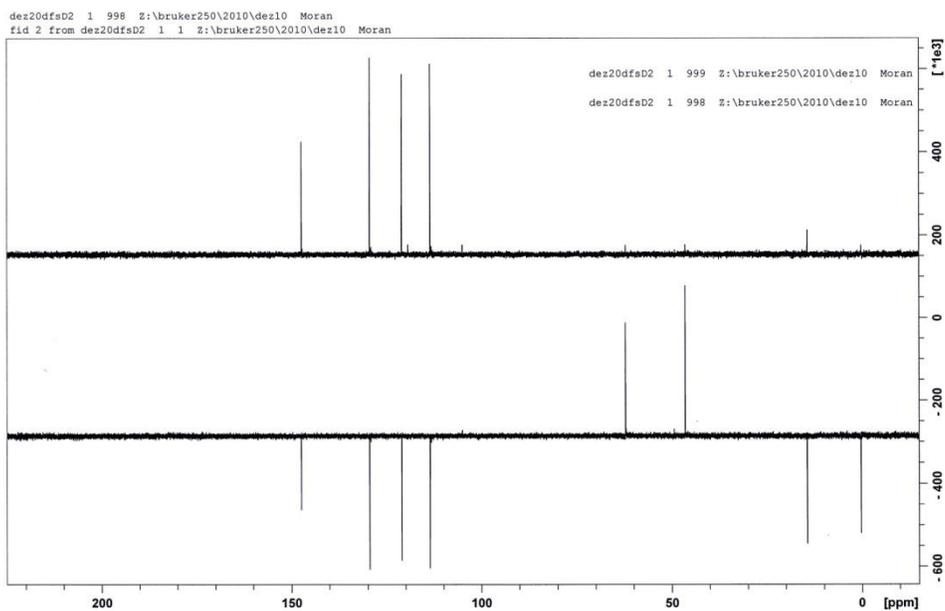
E10.2 Espectro de IV do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*Z*)-**3e**)



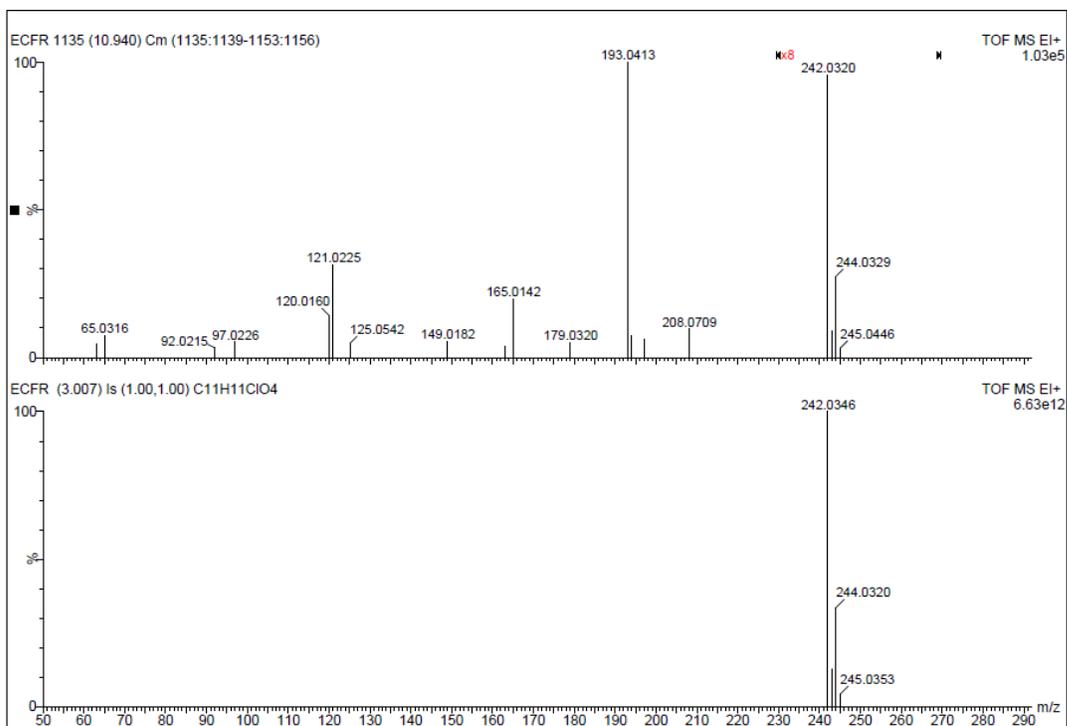
E10.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z)-3e)



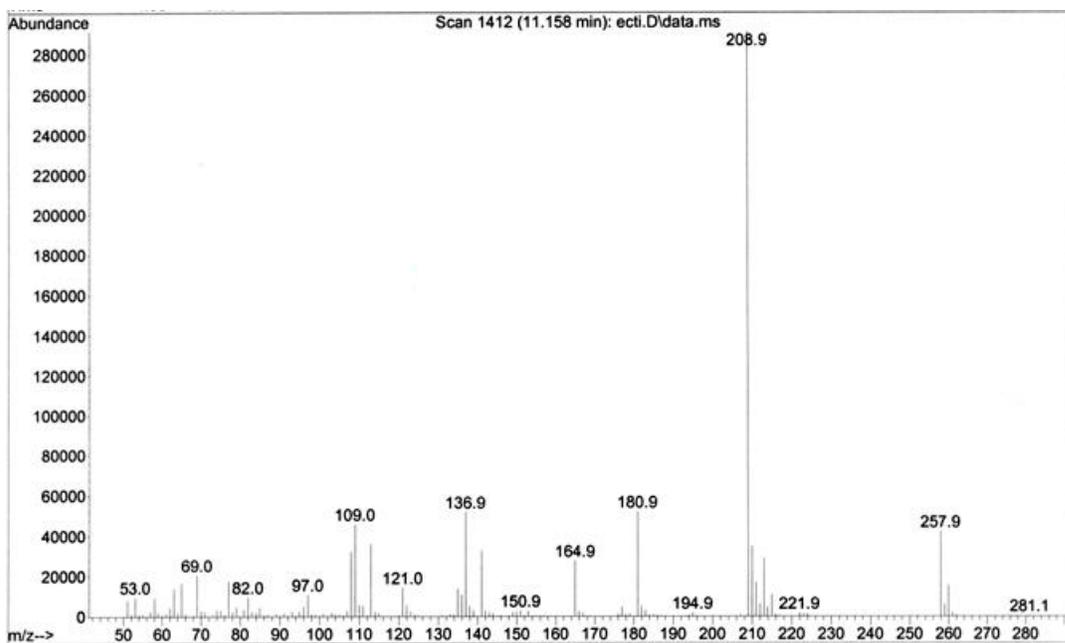
E10.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z)-3e)



E10.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*Z*)-3e)

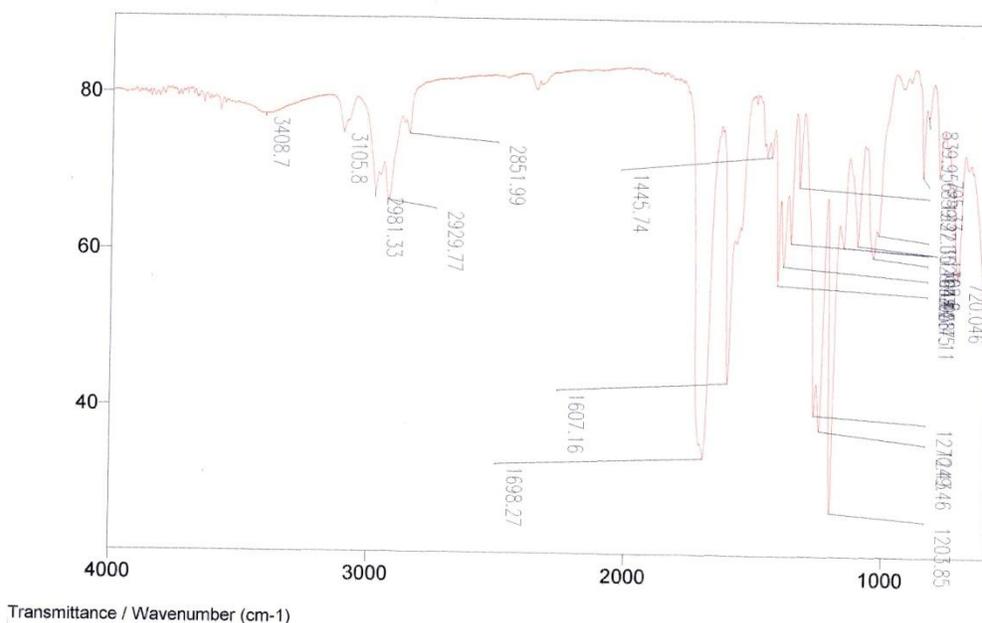


E10.6 Espectro de massas de alta resolução do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*Z*)-3e)



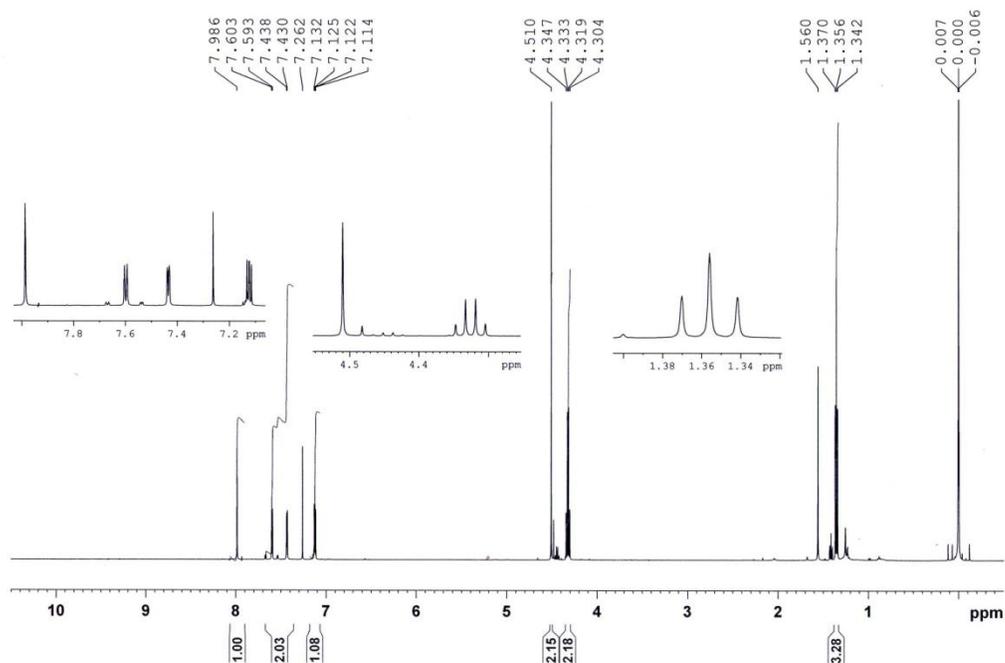
E11.1 Espectro de massas do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((*E*)-**3f**)

File # 4 : ECTIE Mode = 2 (Mid-IR) 2/8/11 1:29 PM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min Apod = Cosine

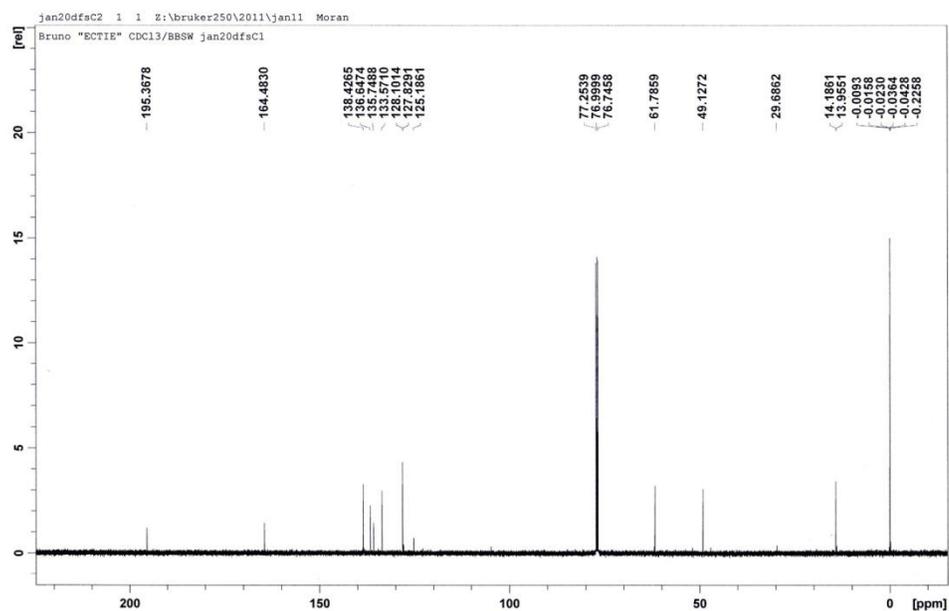


E11.2 Espectro de IV do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((*E*)-**3f**)

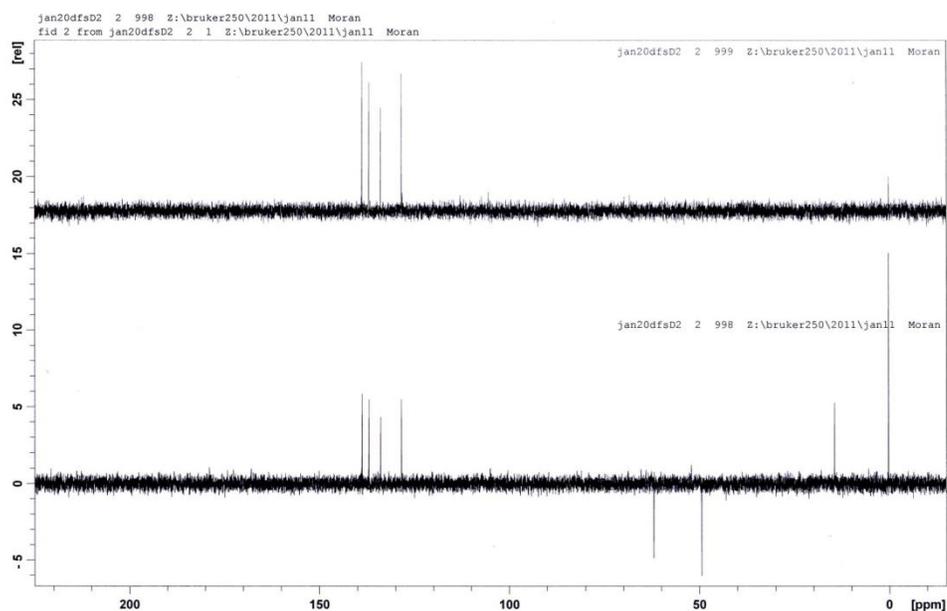
Bruno ECTIE cdcl3/bbsw jan19dsfH



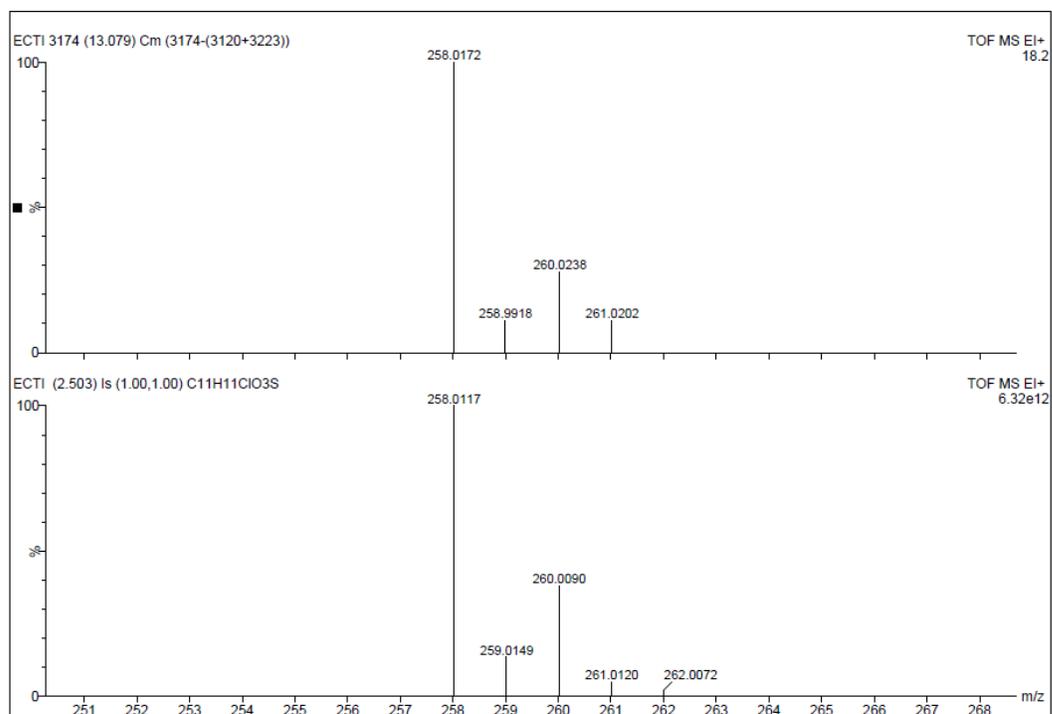
E11.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((*E*)-3f)



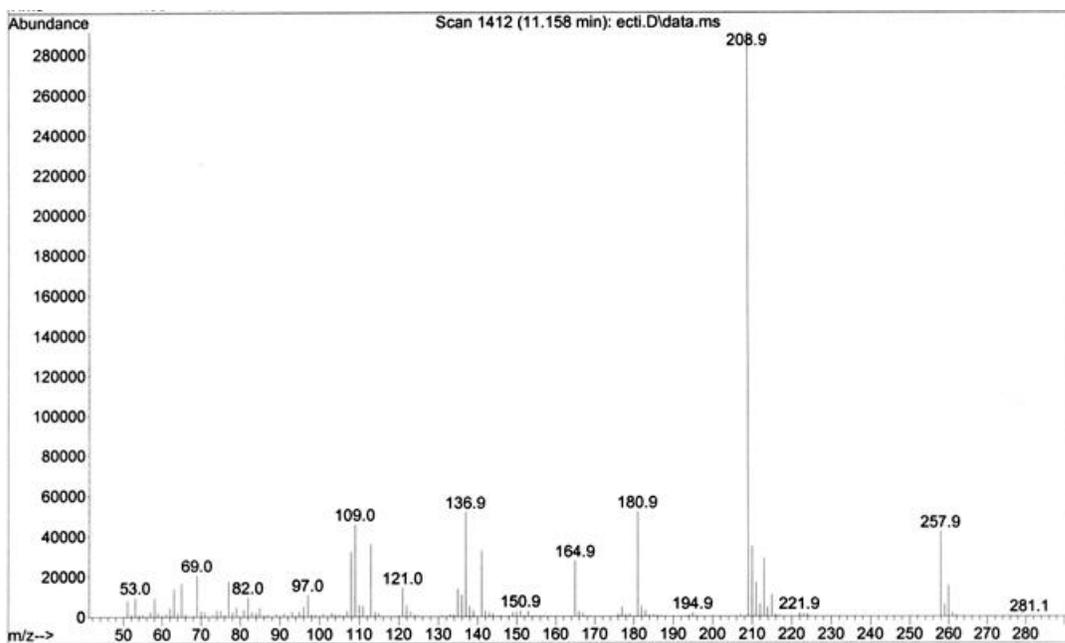
E11.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((*E*)-3f)



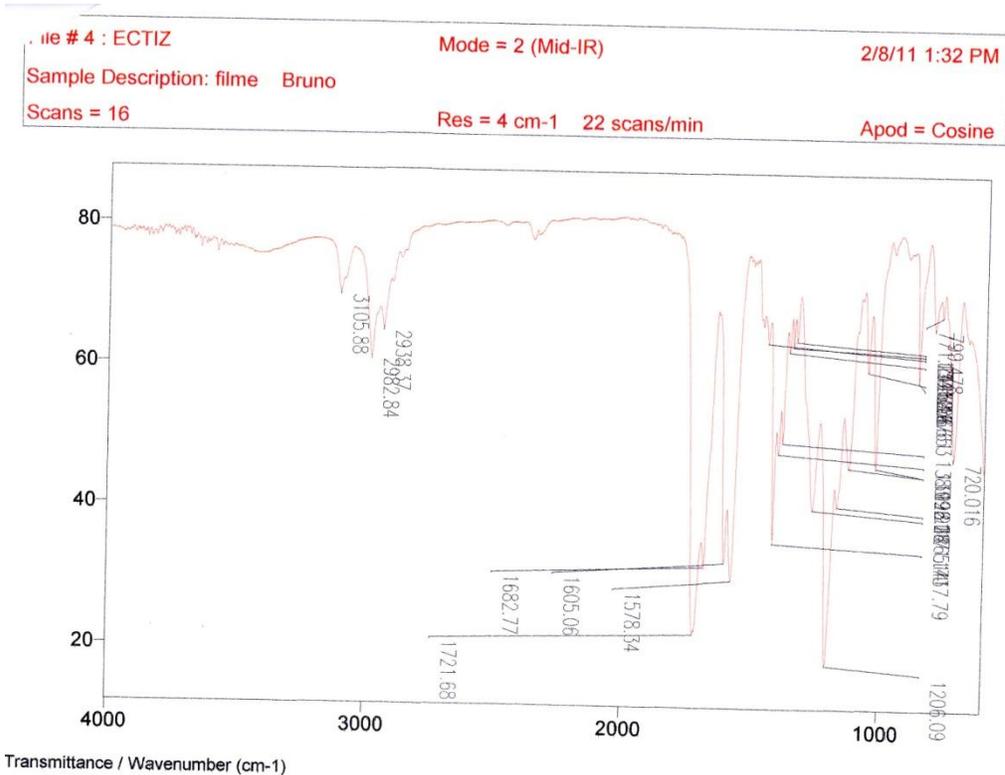
E11.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofurani)propenoato de etila ((*E*)-3f)



E11.6 Espectro de massas de alta resolução do (*E*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofurani)propenoato de etila ((*E*)-3f)

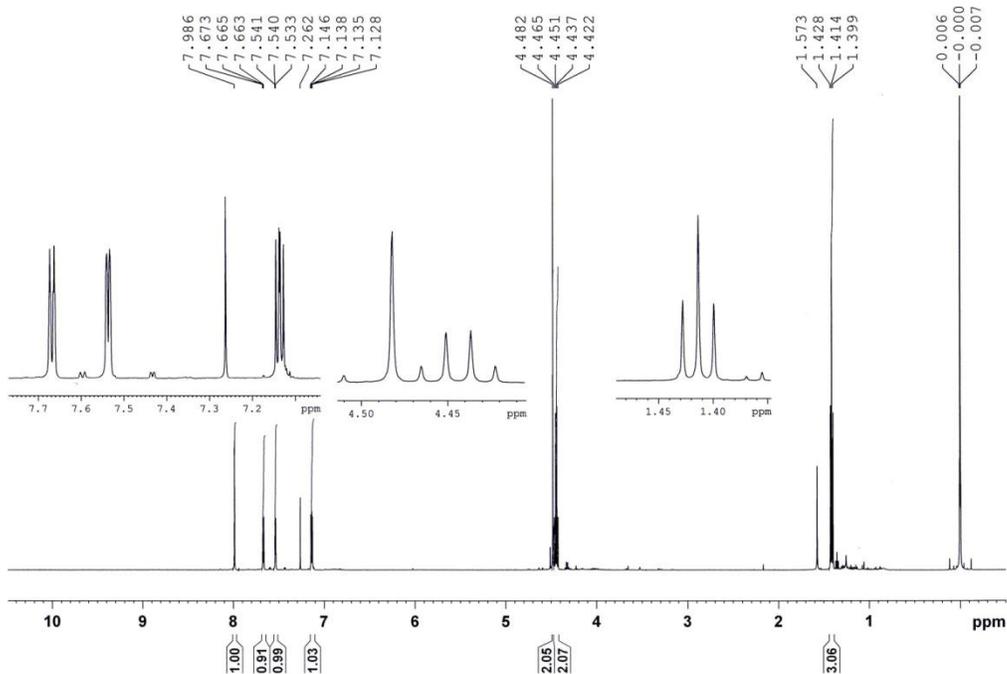


E12.1 Espectro de massas do (Z)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((Z)-3f)

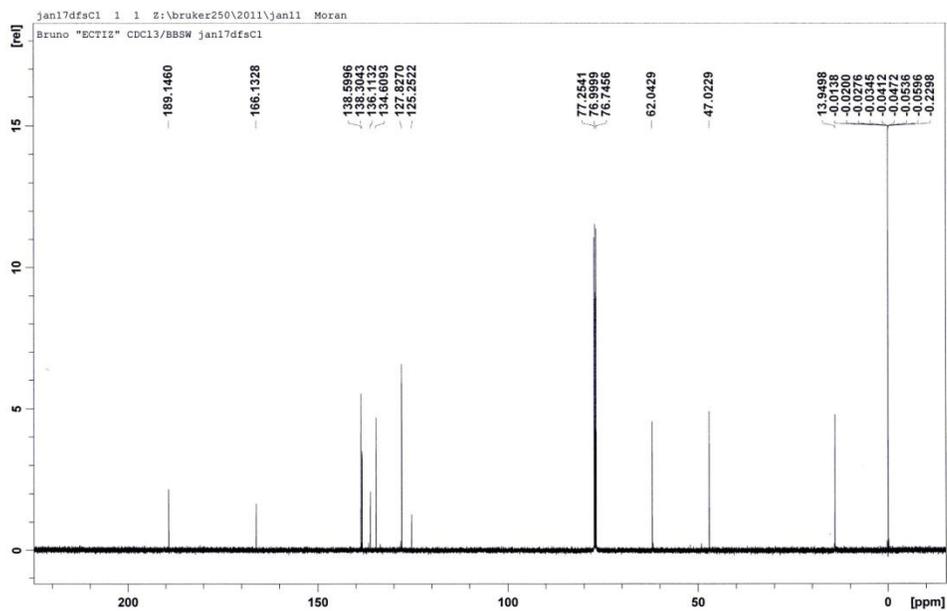


E13.2 Espectro de IV do (Z)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranil)propenoato de etila ((Z)-3f)

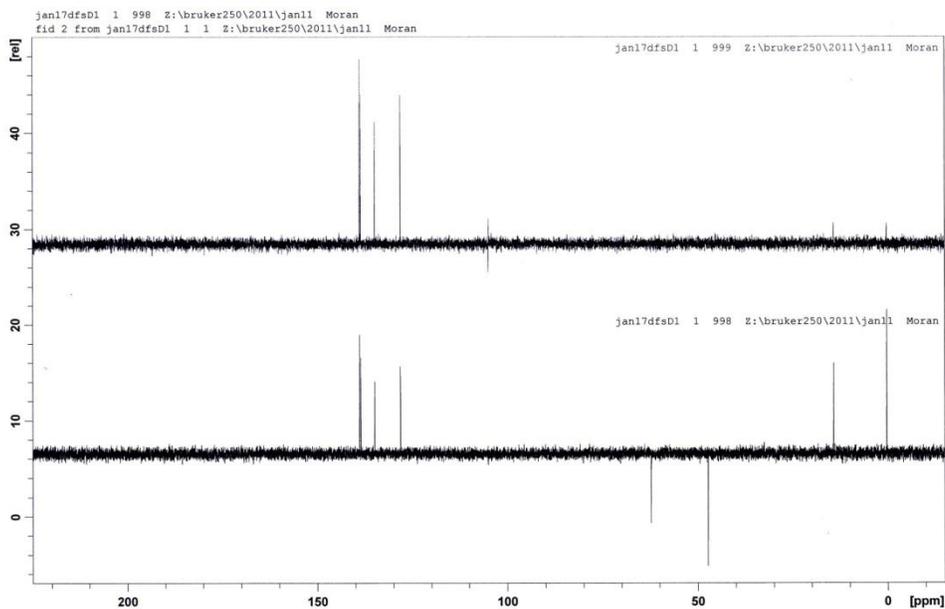
Bruno ECTIZ cdcl3/bbsw jan14dfsH2



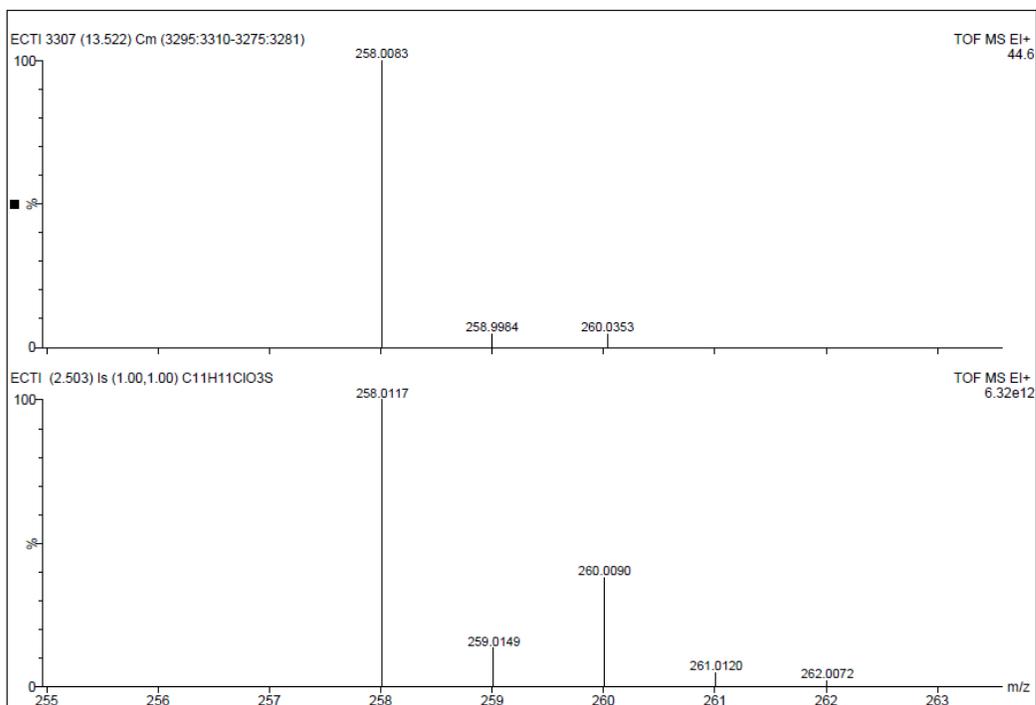
E13.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranyl)propenoato de etila ((Z)-3f)



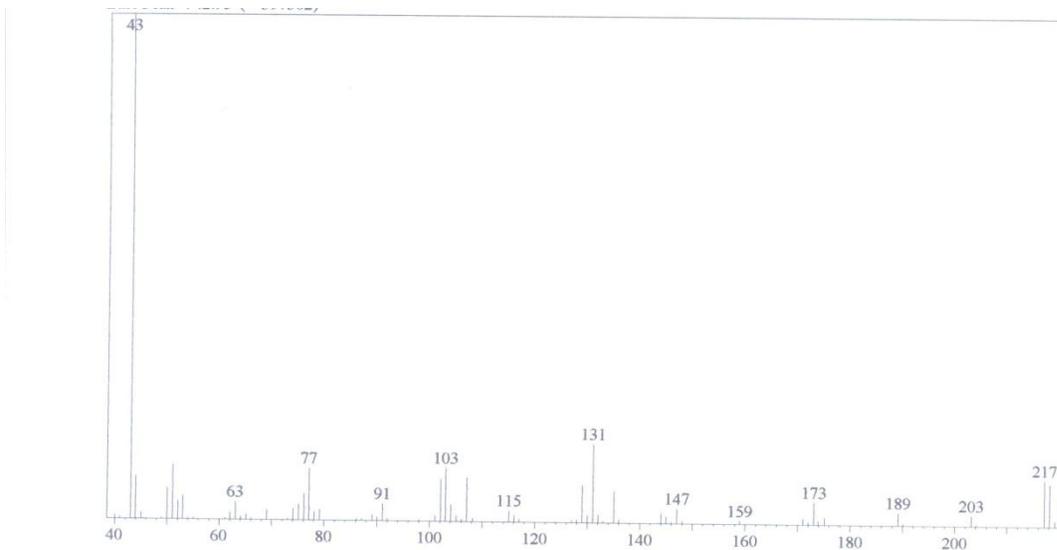
E13.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranyl)propenoato de etila ((Z)-3f)



E12.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranyl)propenoato de etila ((*Z*)-3f)

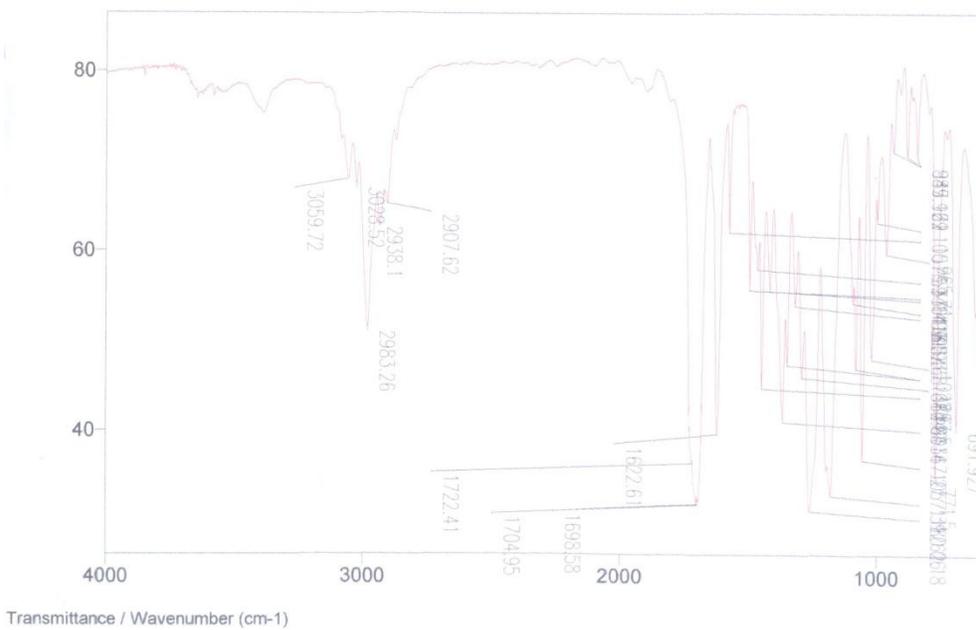


E12.6 Espectro de massas de alta resolução do (*Z*)-2-cloroacetil-3-(2'-tiofuranyl)propenoato de etila ((*Z*)-3f)



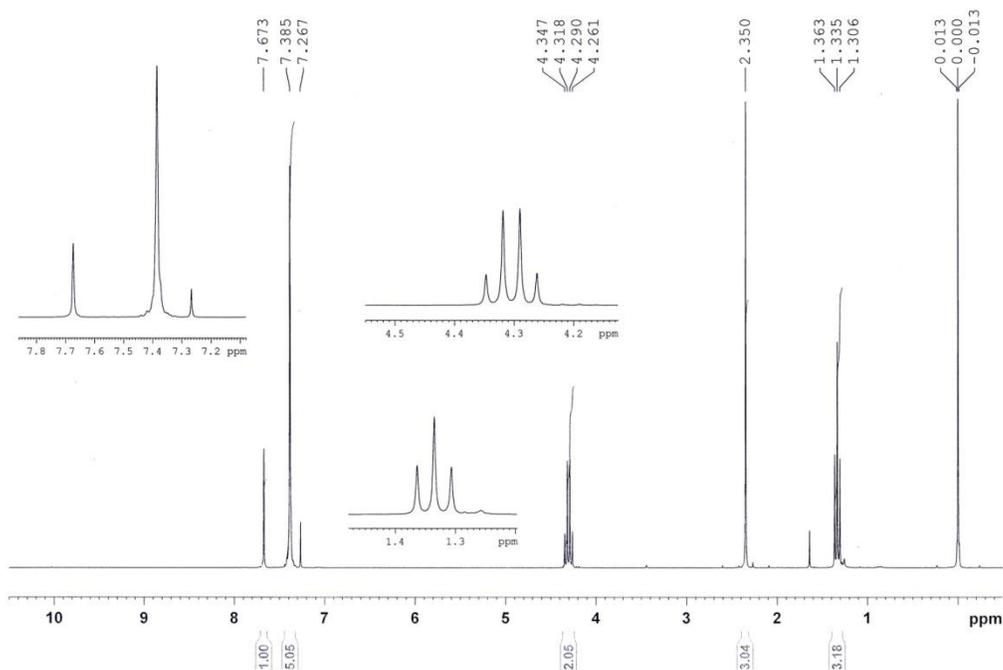
E13.1 Espectro de massas do (*E*)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((*E*)-5a)

File # 1 : EHPHE Mode = 2 (Mid-IR) 6/22/11 2:55 PM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min Apod = Cosine

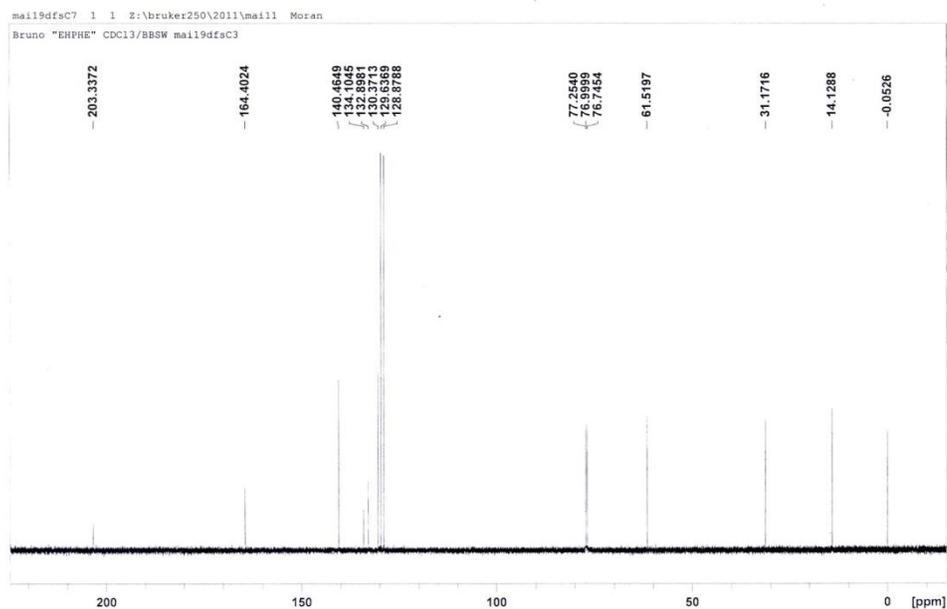


E13.2 Espectro de IV do (*E*)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((*E*)-5a)

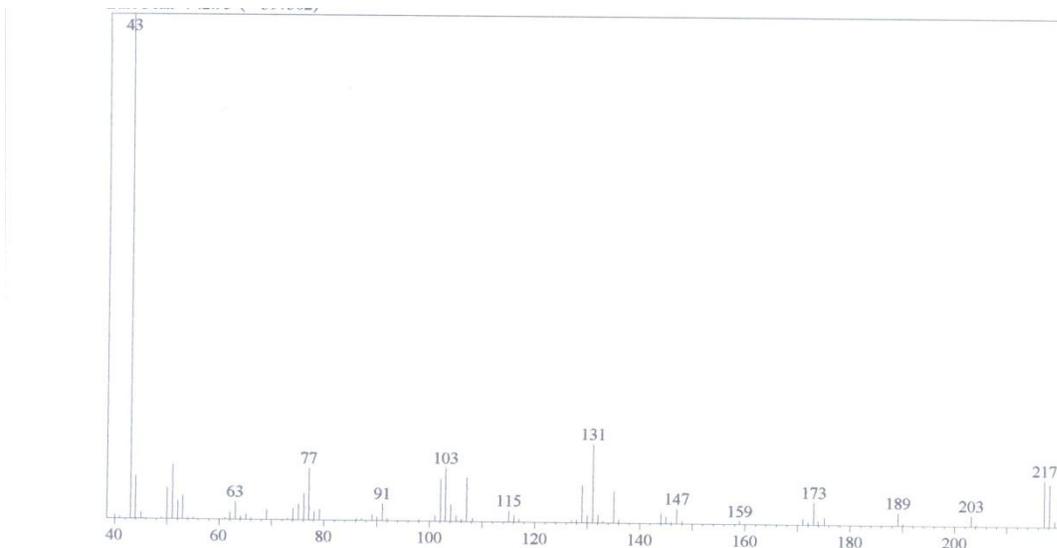
Bruno "EHPHE" cdcl3/250 MHz - mail7dfsH4



E13.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((*E*)-5a)

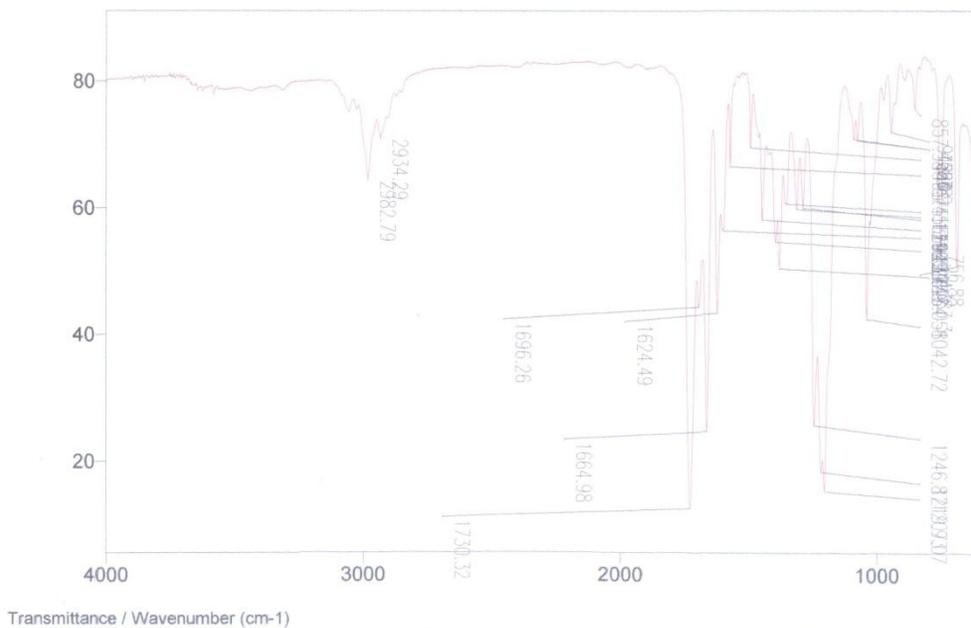


E13.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((*E*)-5a)

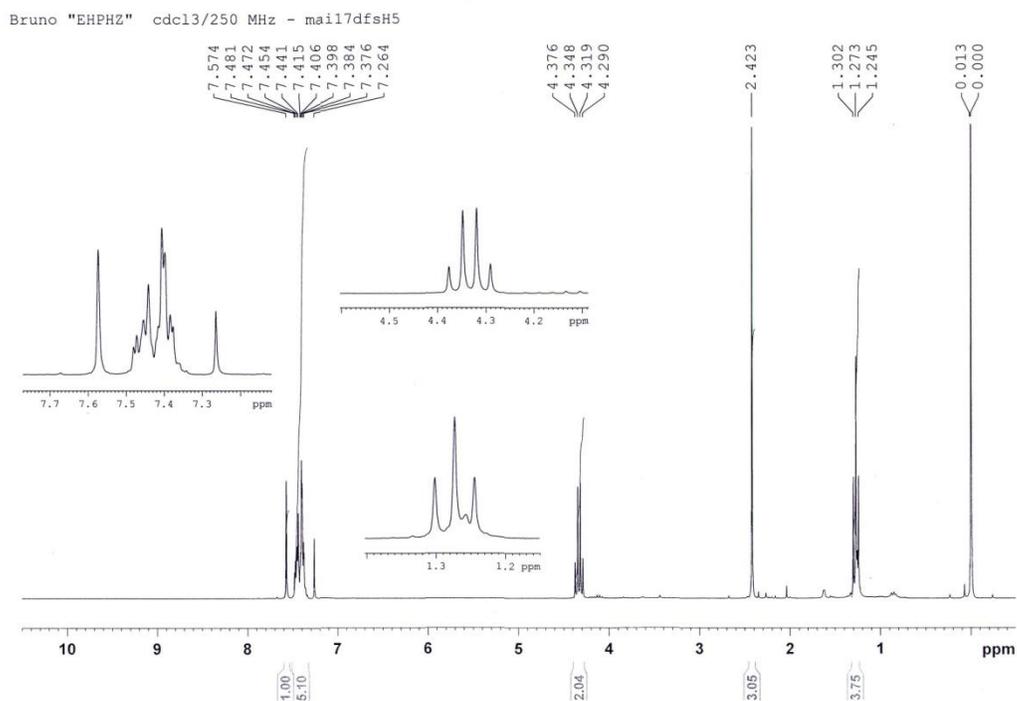


E14.1 Espectro de massas do (Z)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((Z)-5a)

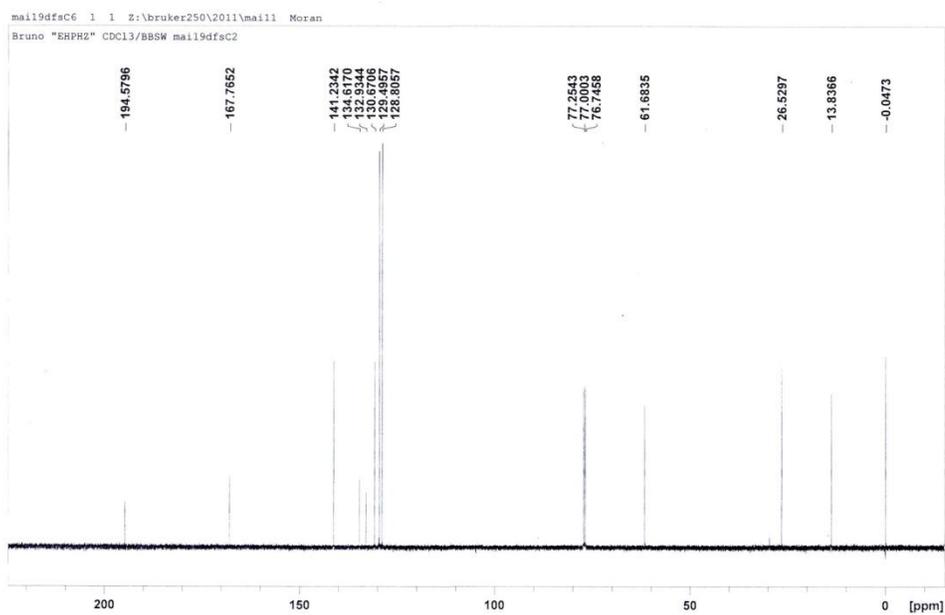
File # 1 : EHPHZ Mode = 2 (Mid-IR) 6/22/11 2:43 PM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 20 scans/min Apod = Cosine



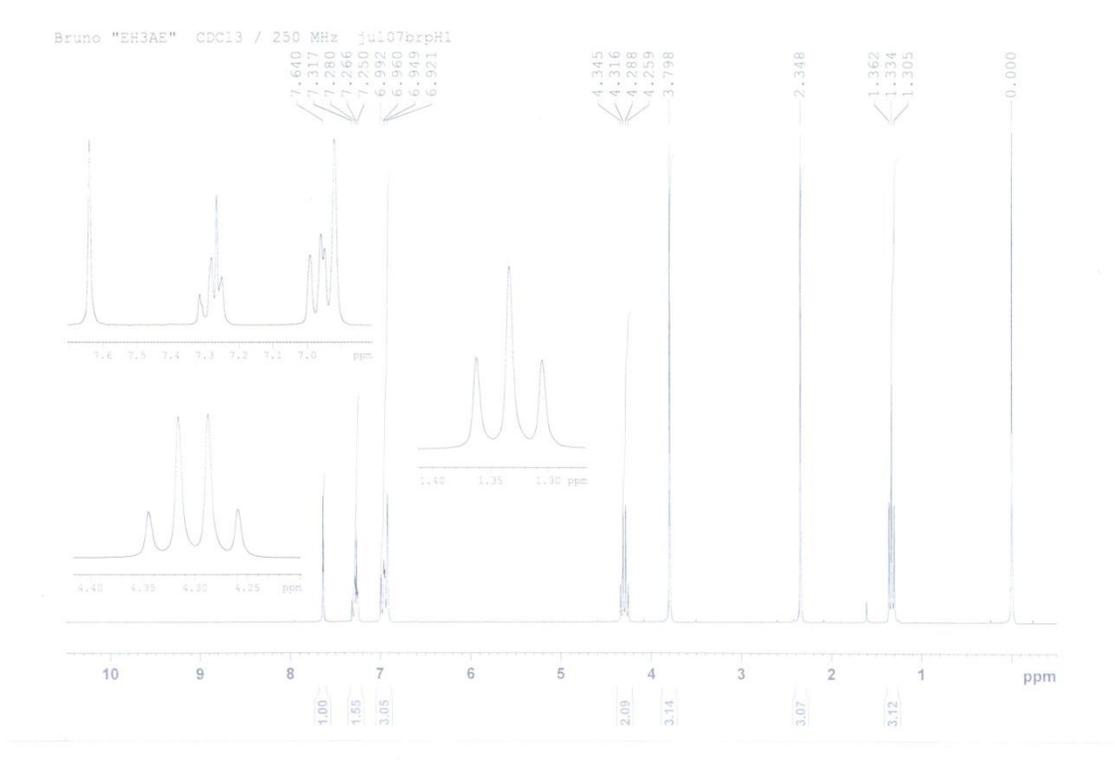
E14.2 Espectro de IV do (Z)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((Z)-5a)



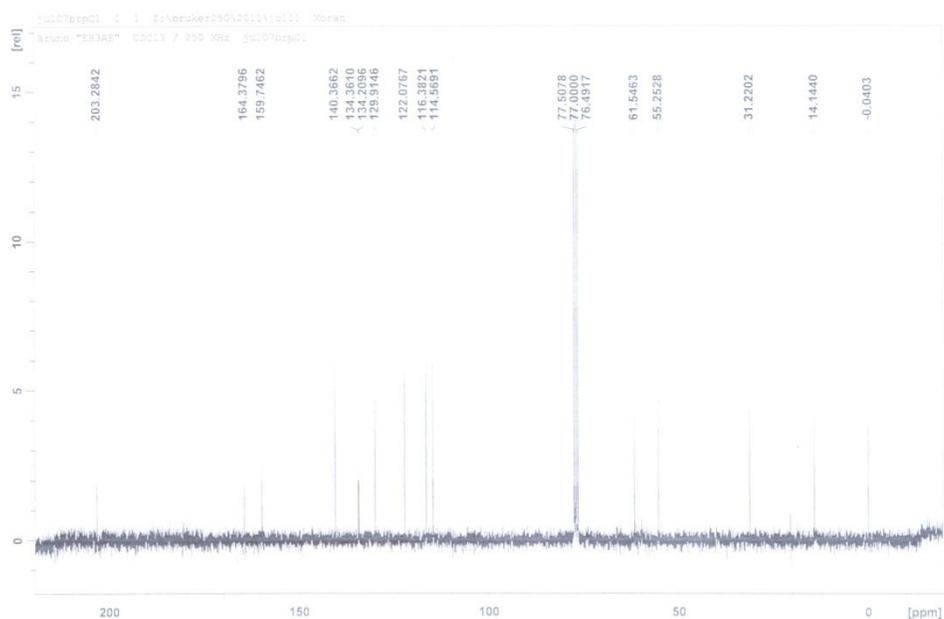
E14.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((Z)-5a)



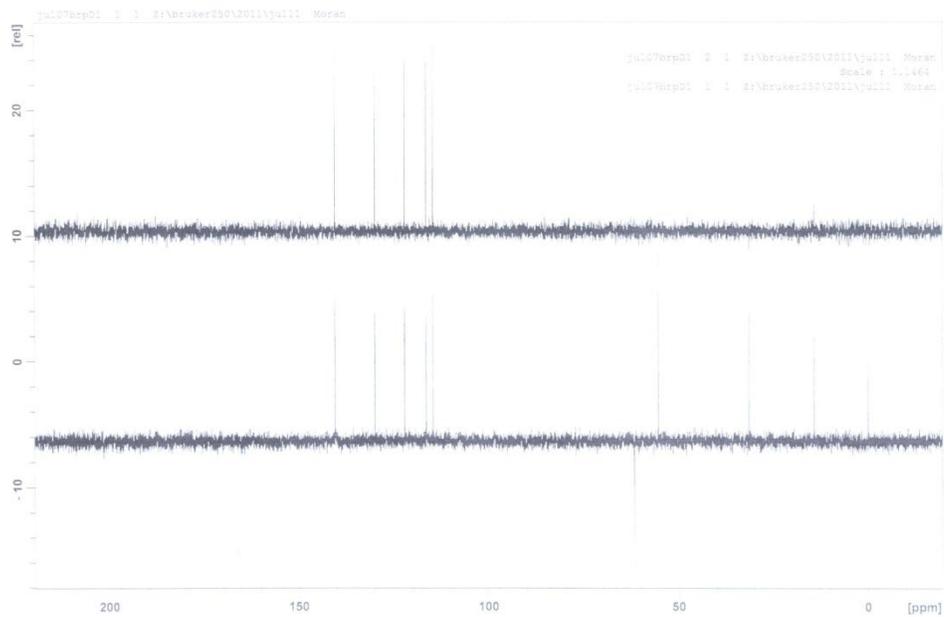
E14.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-acetil-3-fenilpropenoato de etila ((Z)-5a)



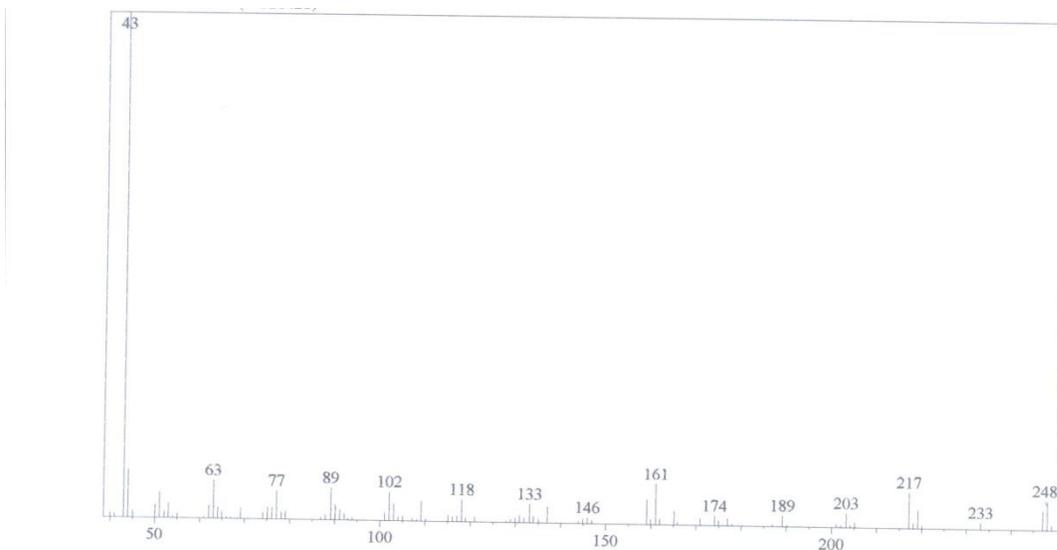
E15.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-5b)



E15.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-5b)

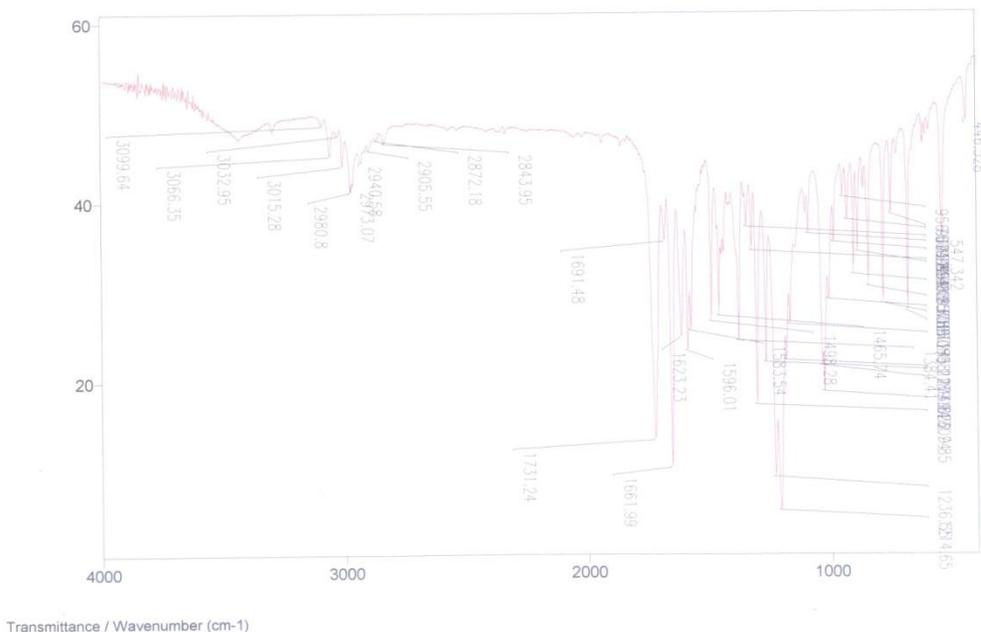


E15.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila (***E*-5b**)

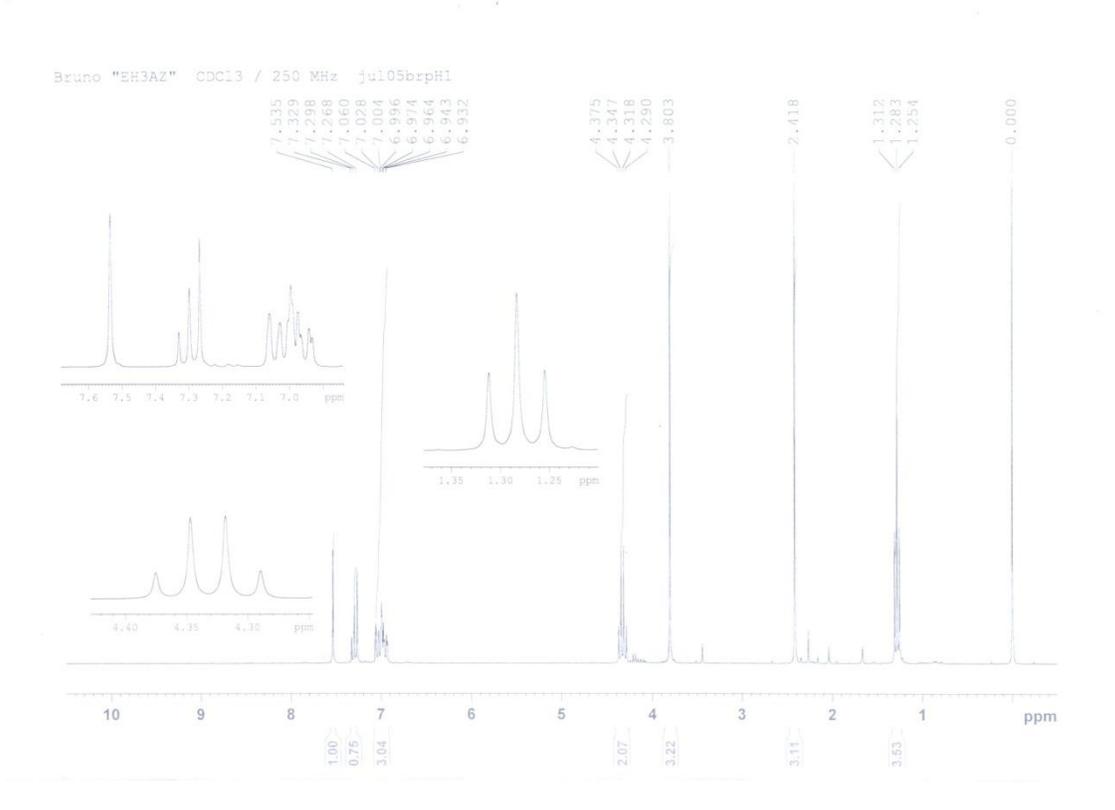


E16.1 Espectro de massas do (Z)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5b)

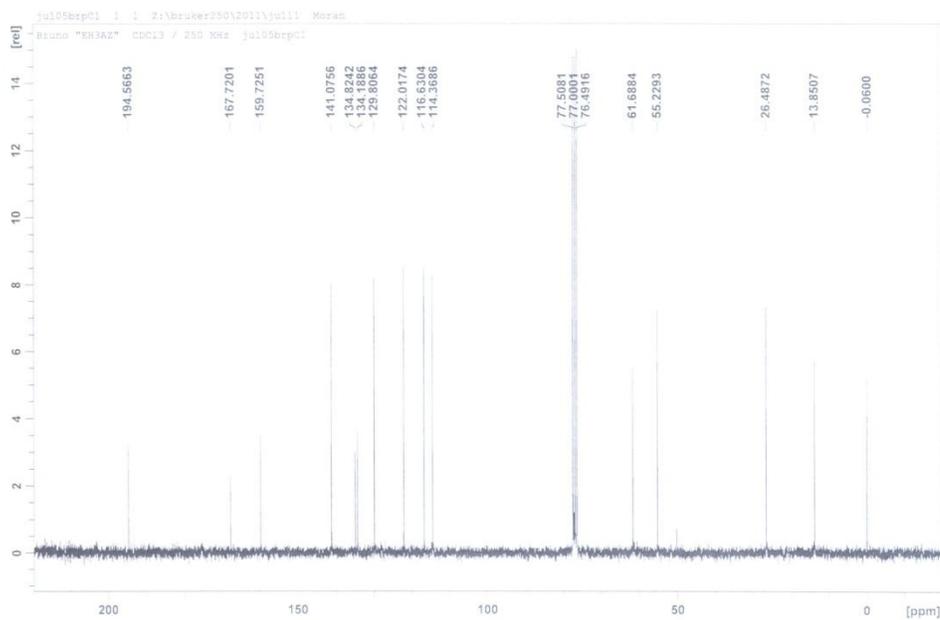
File # 1 : EH3AZ Mode = 2 (Mid-IR) 7/13/11 5:06 AM
 Sample Description: Bruno KBr
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min Apod = Cosine



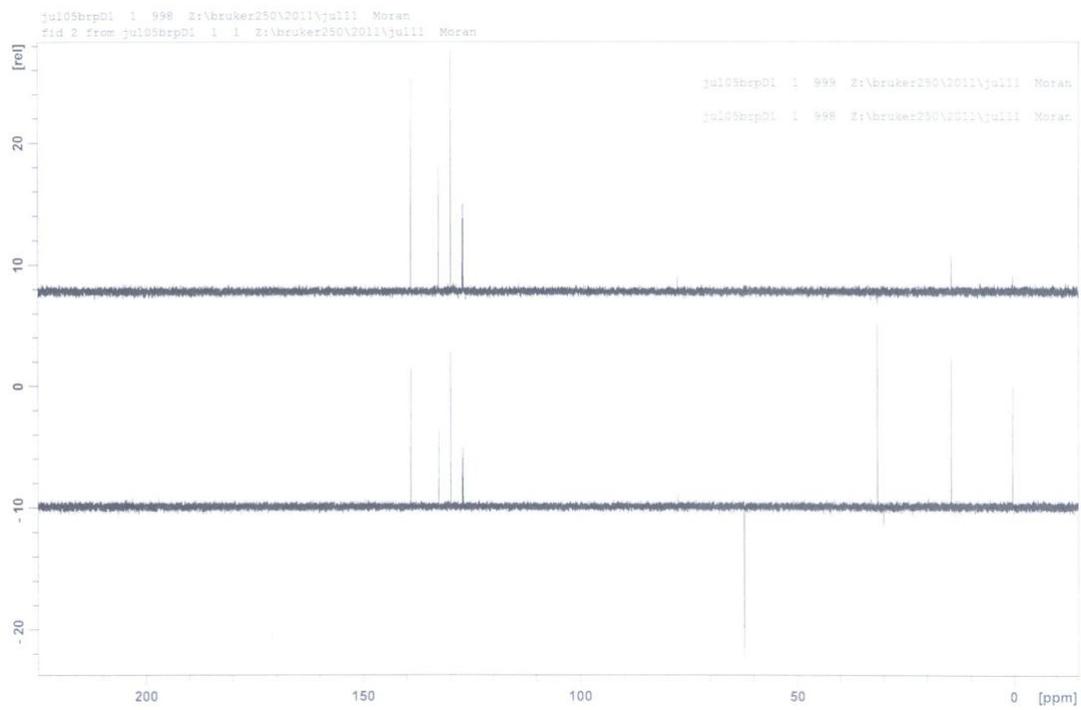
E16.2 Espectro de IV do (Z)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5b)



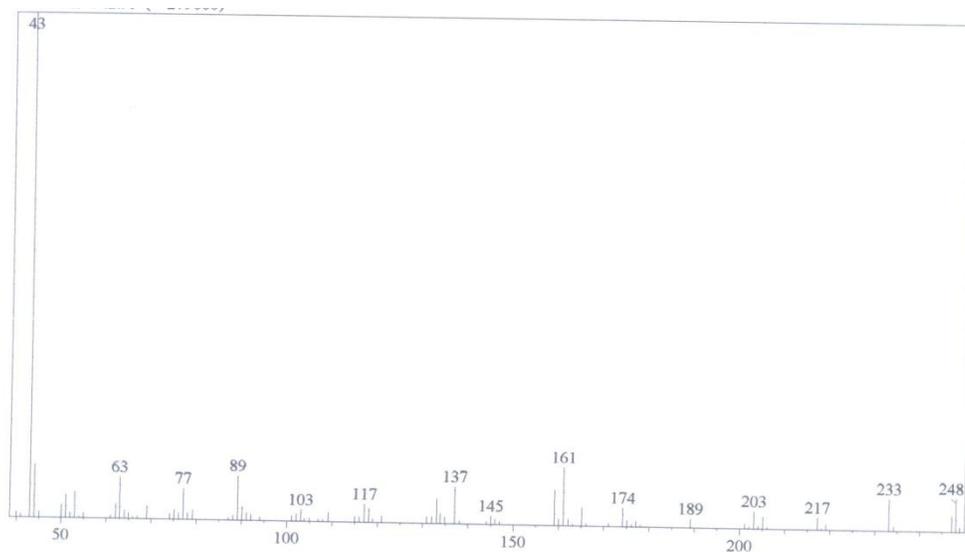
E16.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5b)



E16.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5b)

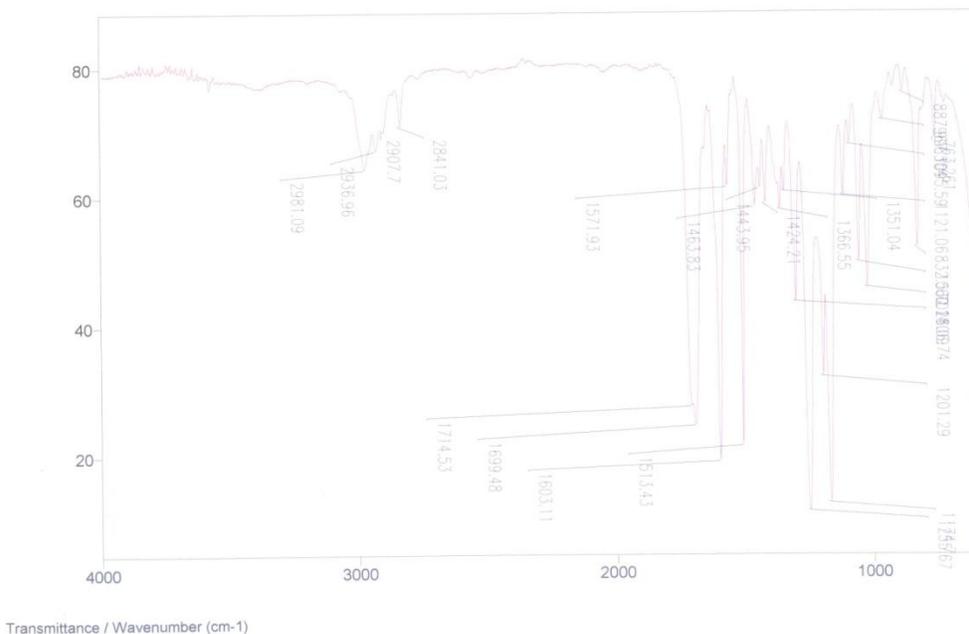


E16.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*Z*)-2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propenoato de etila ((*Z*)-5b)

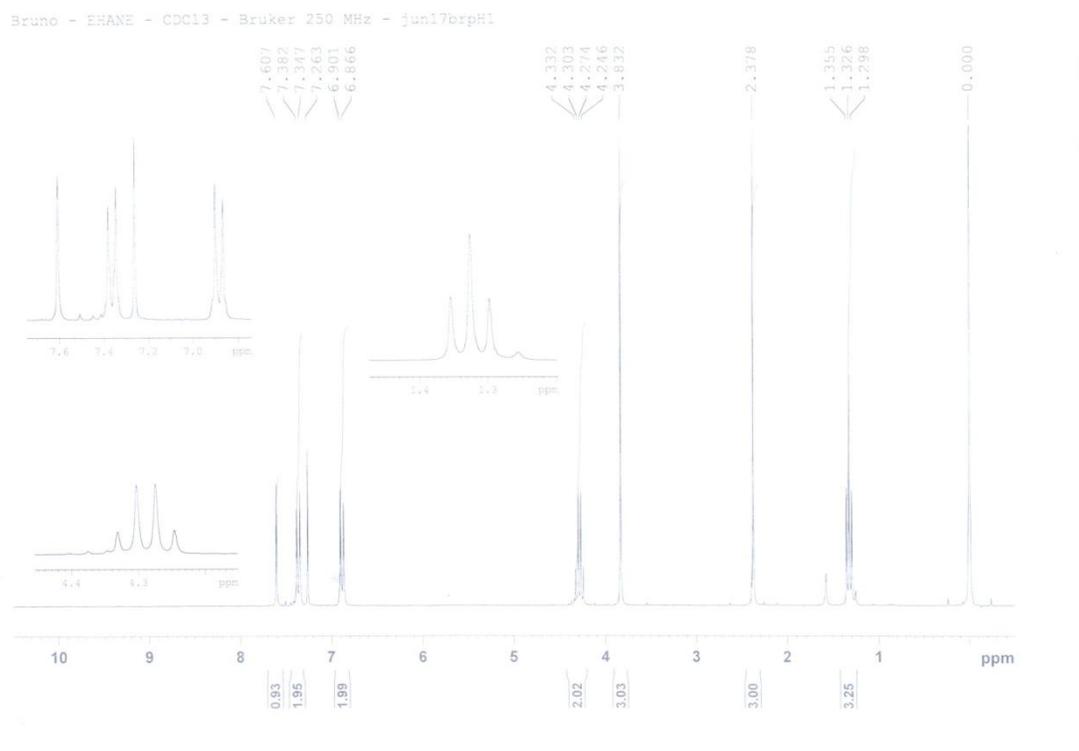


E17.1 Espectro de massas do (*E*)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-5c)

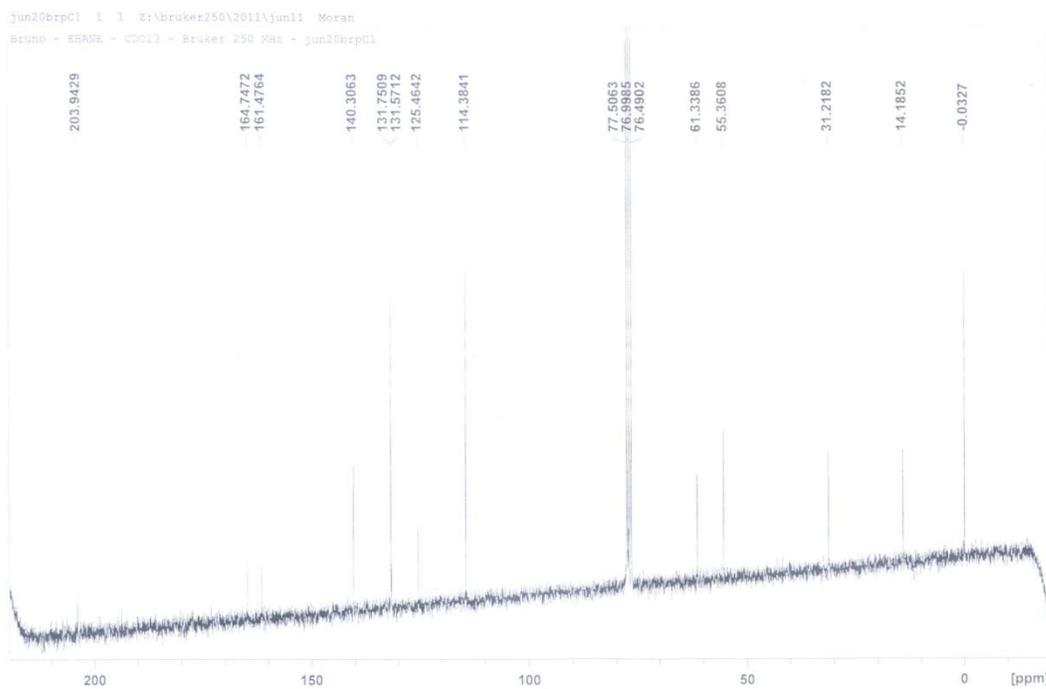
File # 1 : EHANE Mode = 2 (Mid-IR) 7/9/11 1:02 AM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min Apod = Cosine



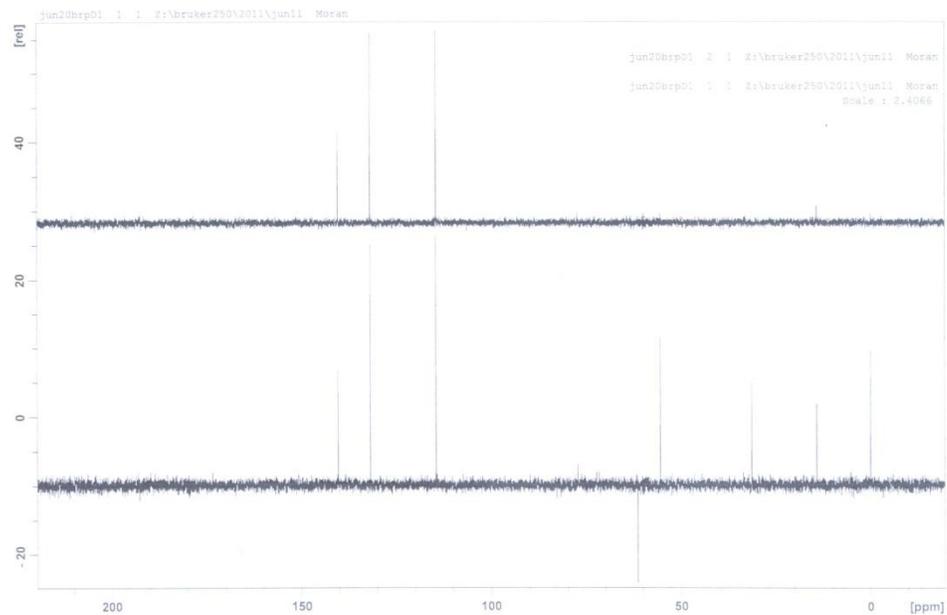
E17.2 Espectro de IV do (*E*)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-5c)



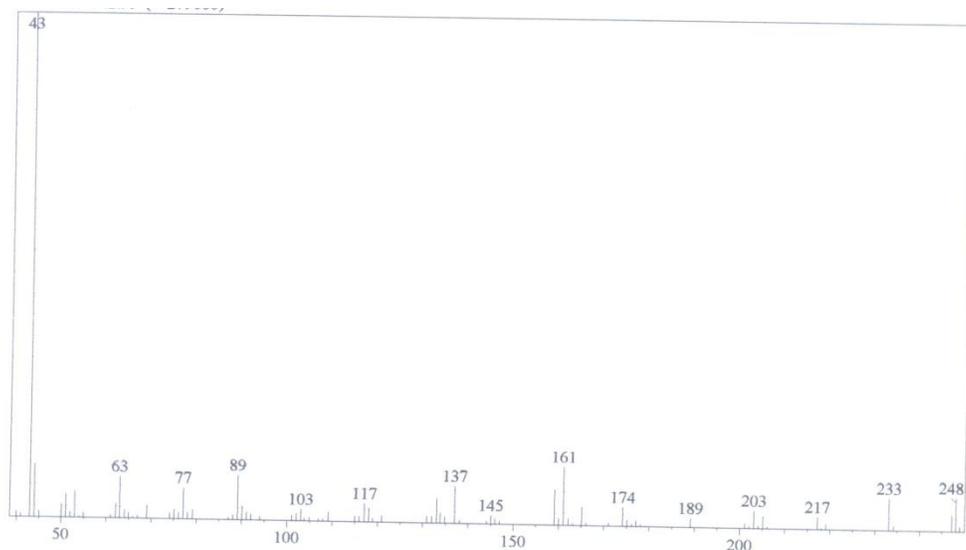
E17.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-5c)



E17.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-5c)

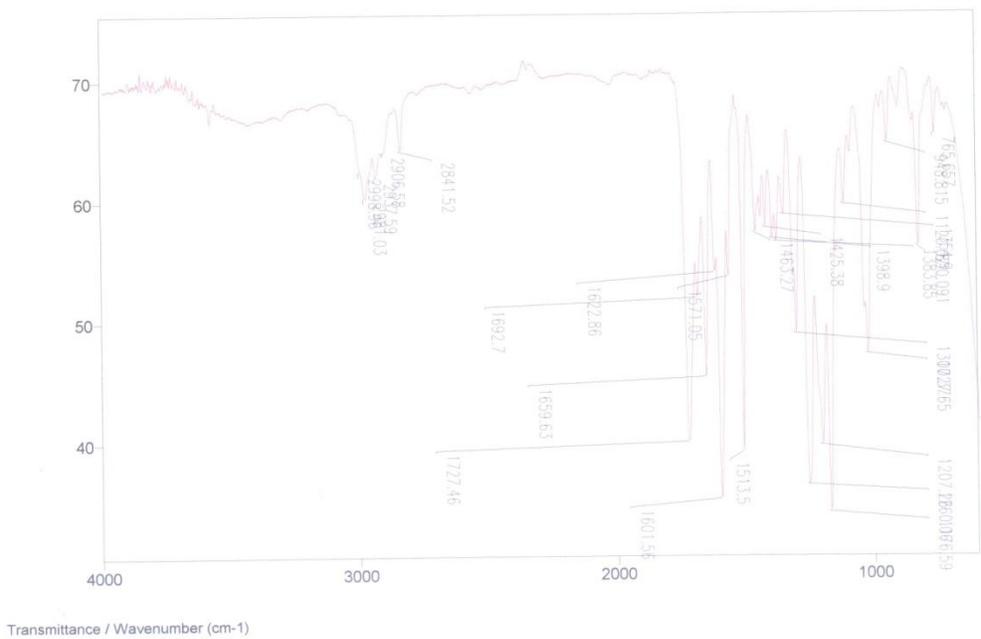


E17.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila (*(E)*-5c)

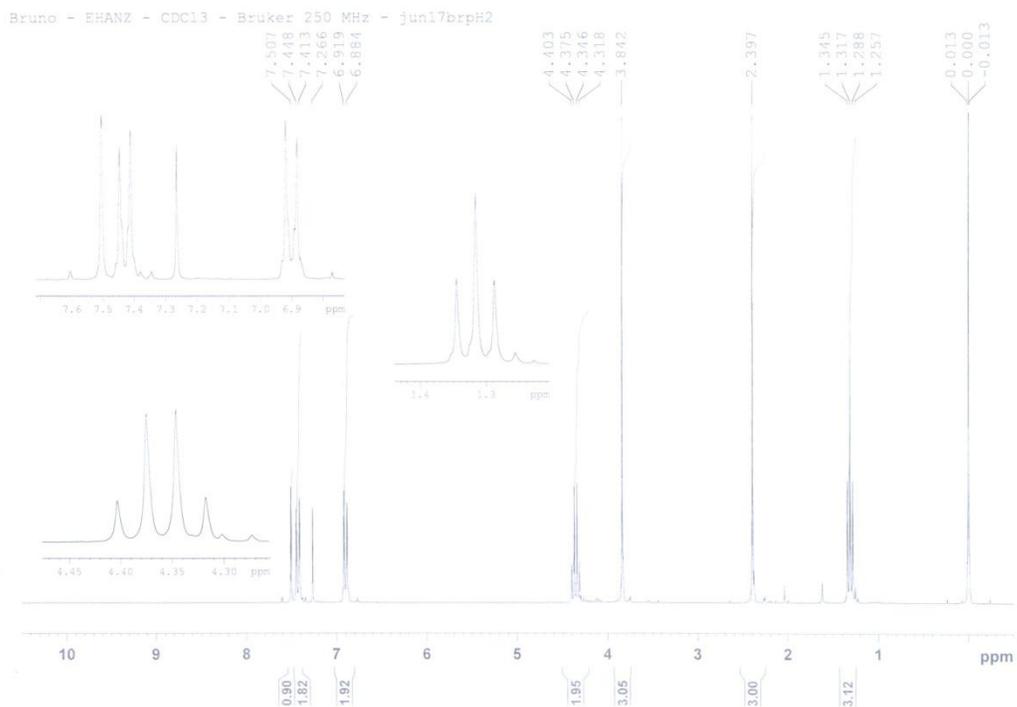


E18.1 Espectro de massas do (Z)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5c)

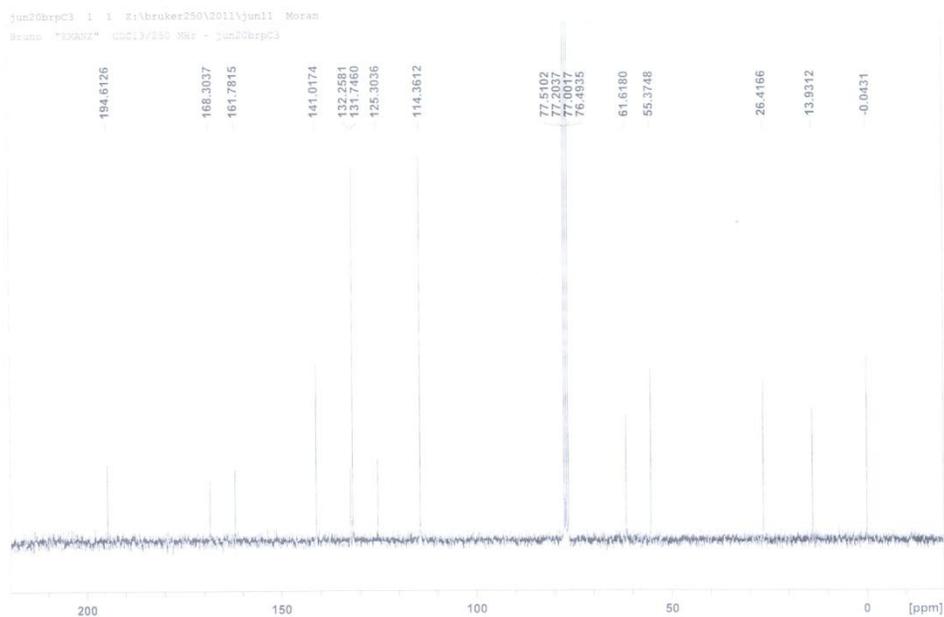
File # 1 : EHANZ Mode = 2 (Mid-IR) 7/9/11 1:10 AM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min Apod = Cosine



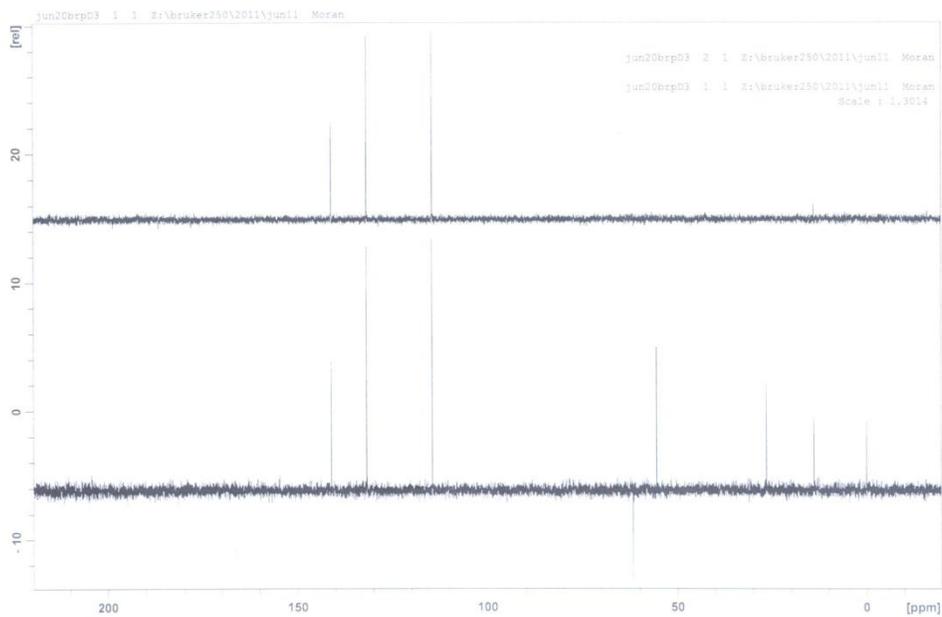
E18.2 Espectro de IV do (Z)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5c)



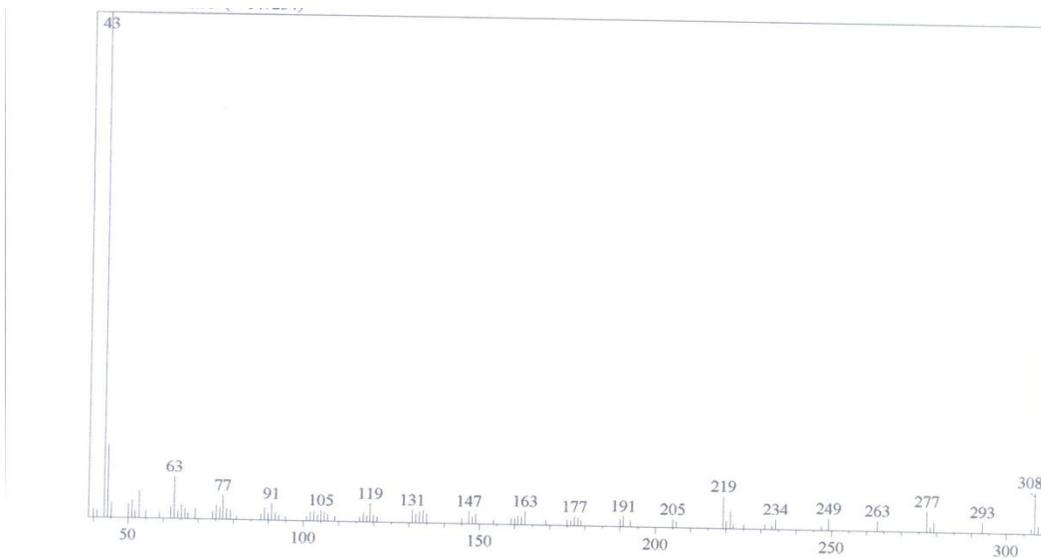
E18.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5c)



E18.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5c)

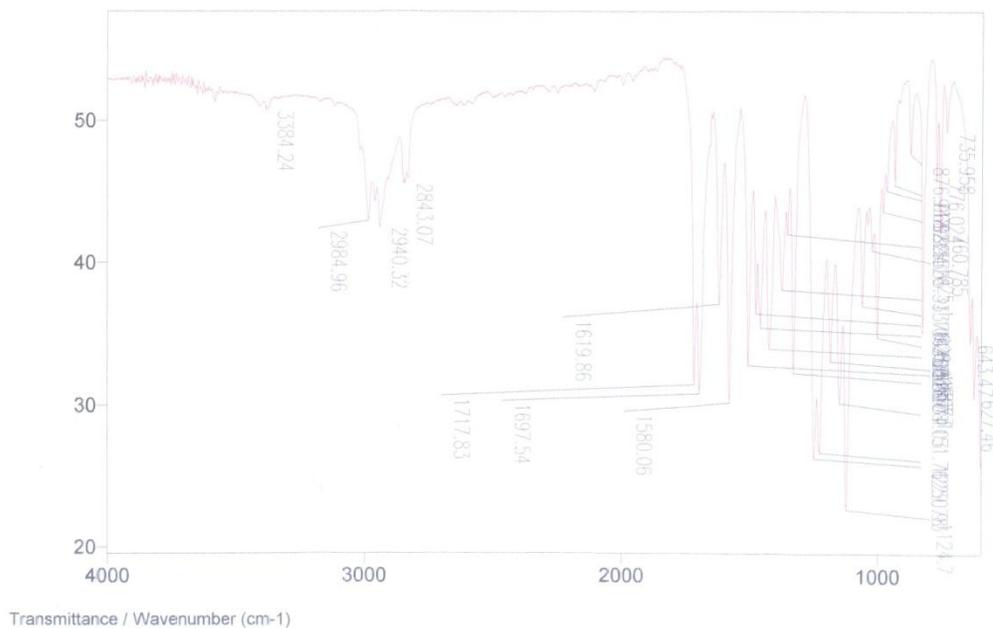


E18.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*Z*)-2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propenoato de etila (*Z*)-5c)



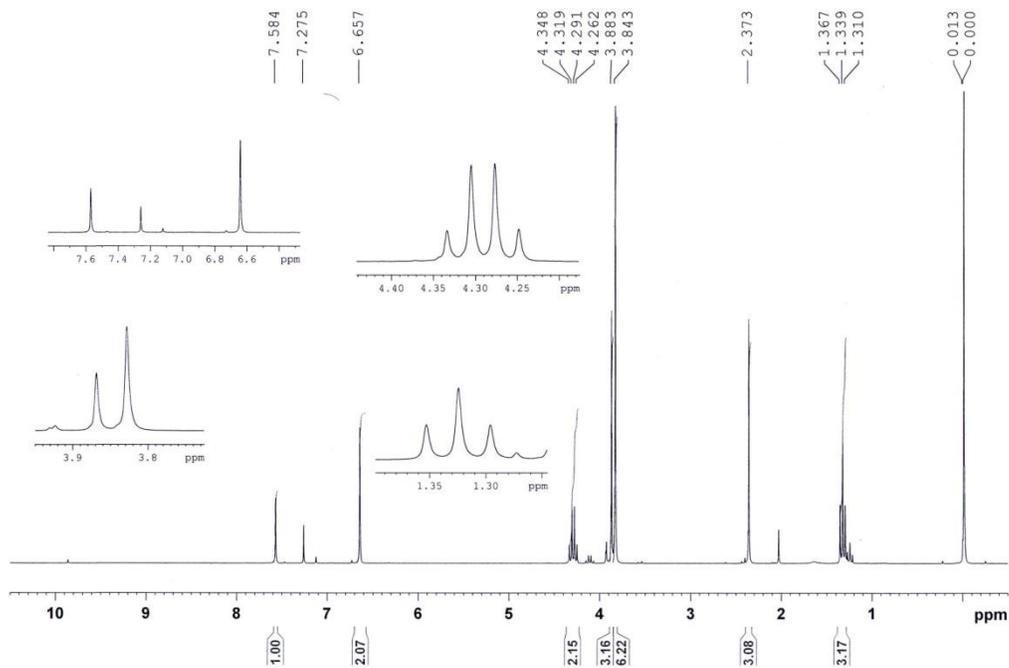
E19.1 Espectro de massas do (*E*)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((**E**-5d)

File # 1 : EHTME Mode = 2 (Mid-IR) 5/20/11 8:50 AM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 22 scans/min Apod = Cosine

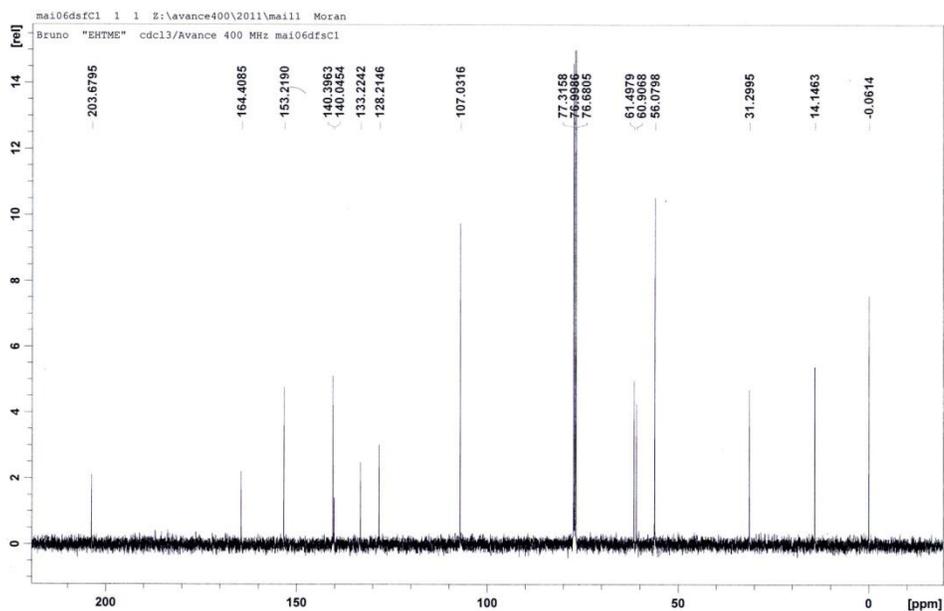


E19.2 Espectro de IV do (*E*)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((**E**-5d)

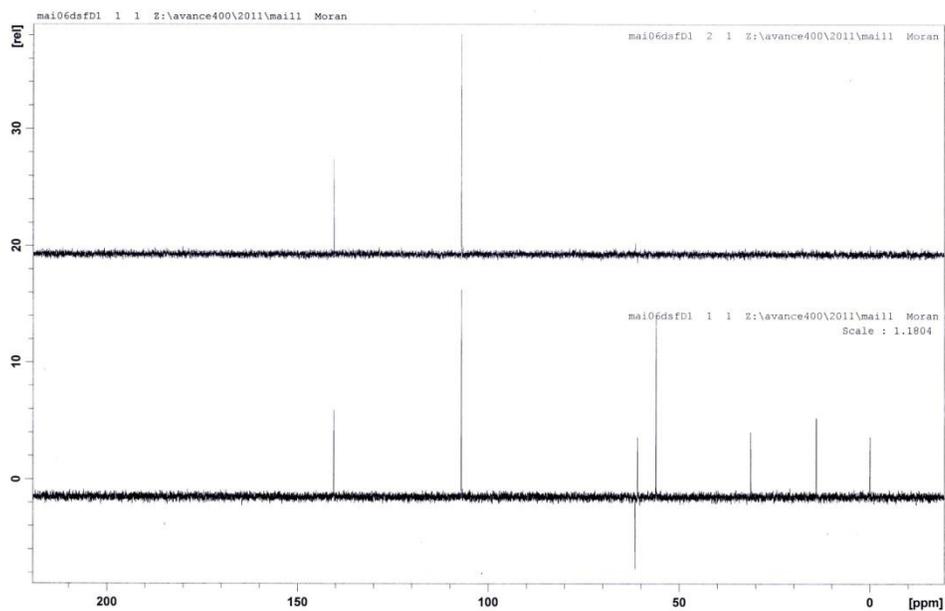
Bruno - EHTME - CDC13 / Bruker 250 MHz - mai04dfsH1



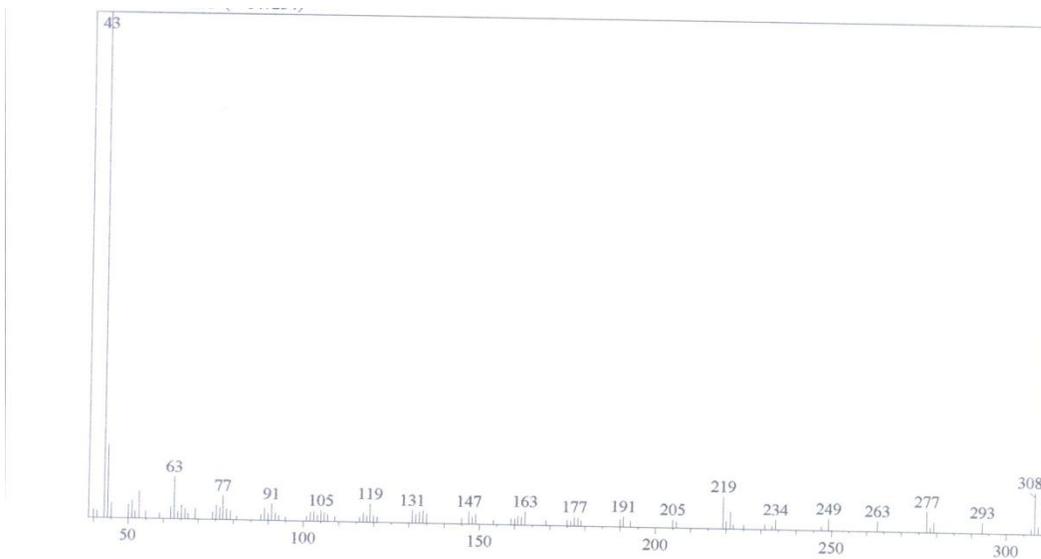
E19.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-5d)



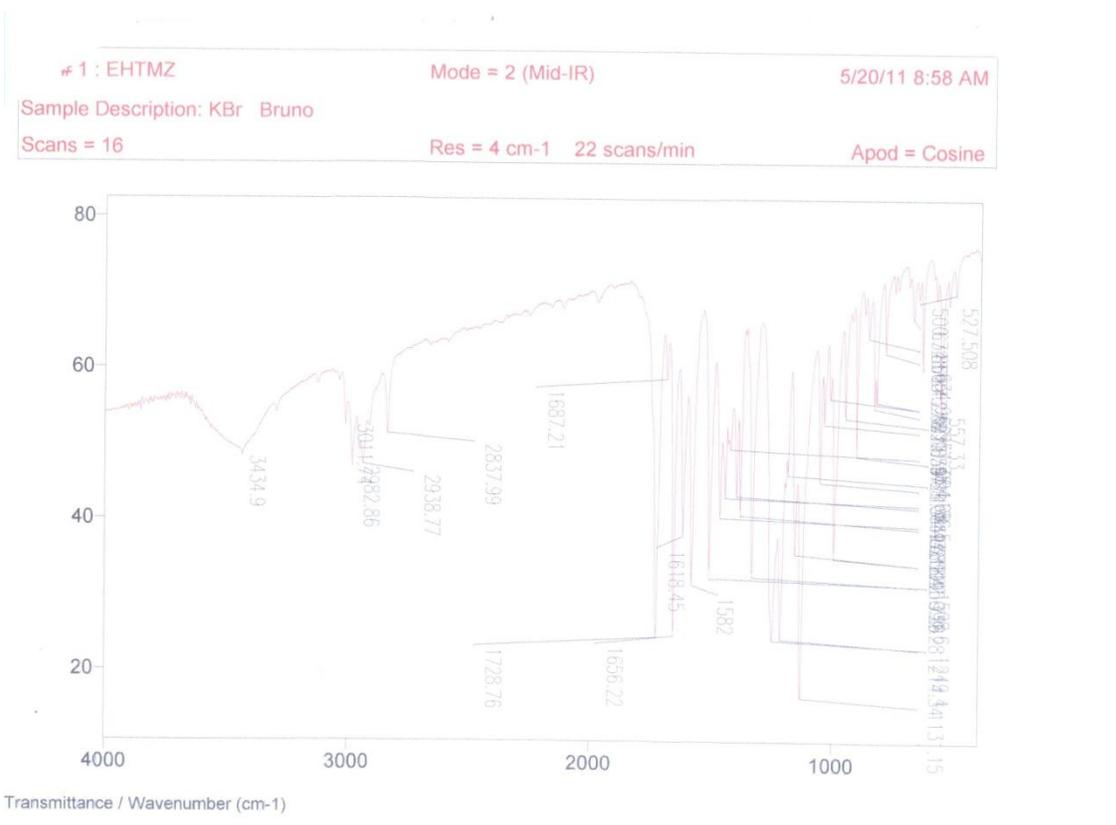
E19.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((*E*)-5d)



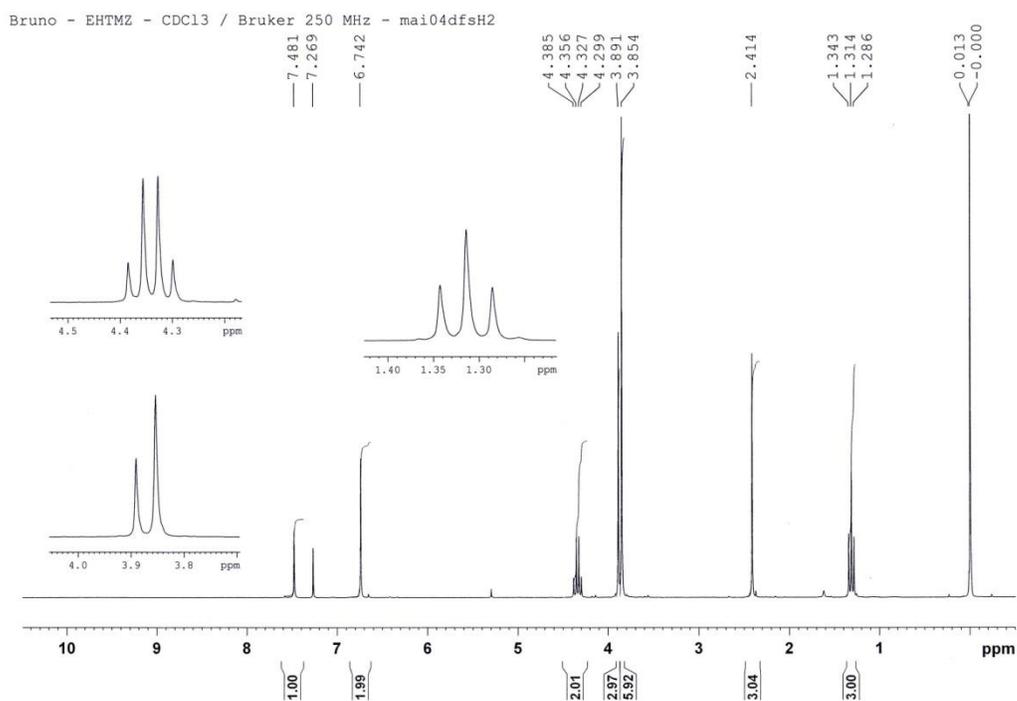
E19.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila (***E*-5d**)



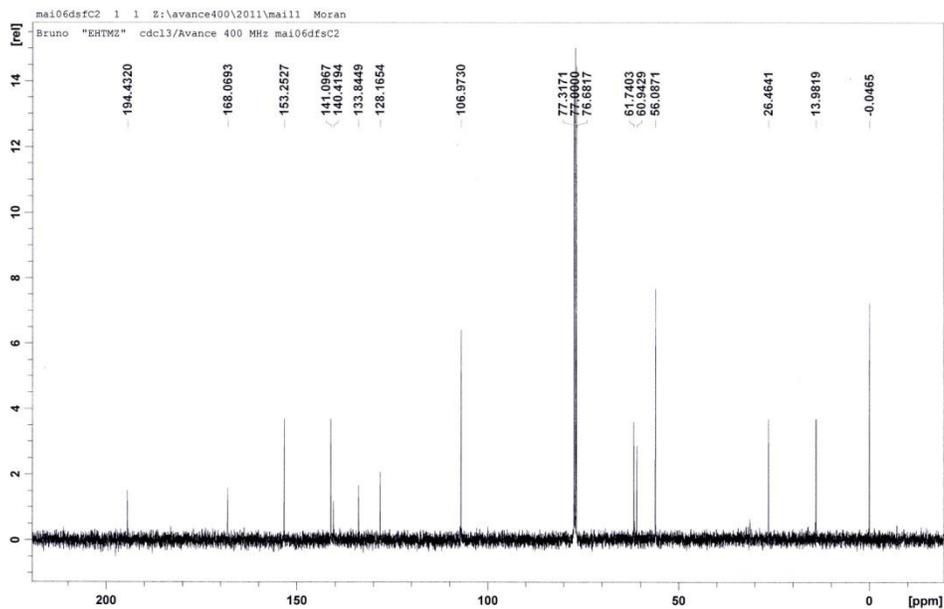
E20.1 Espectro de massas do (Z)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5d)



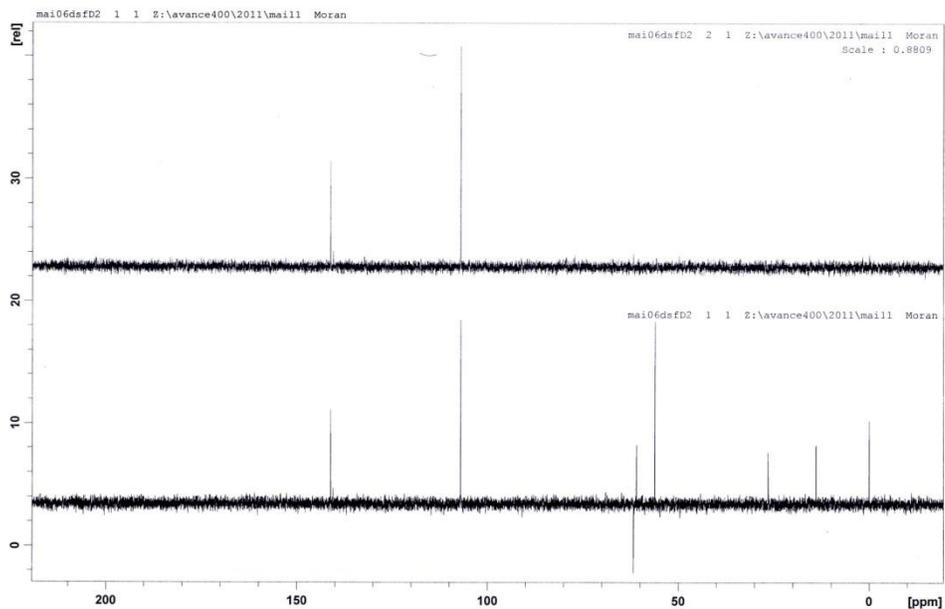
E20.2 Espectro de IV do (Z)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5d)



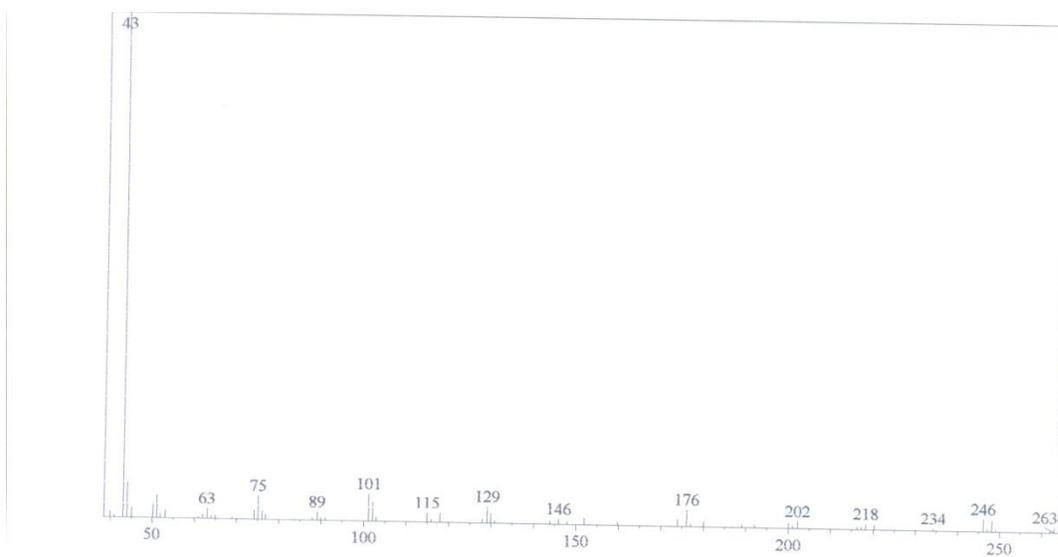
E20.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5d)



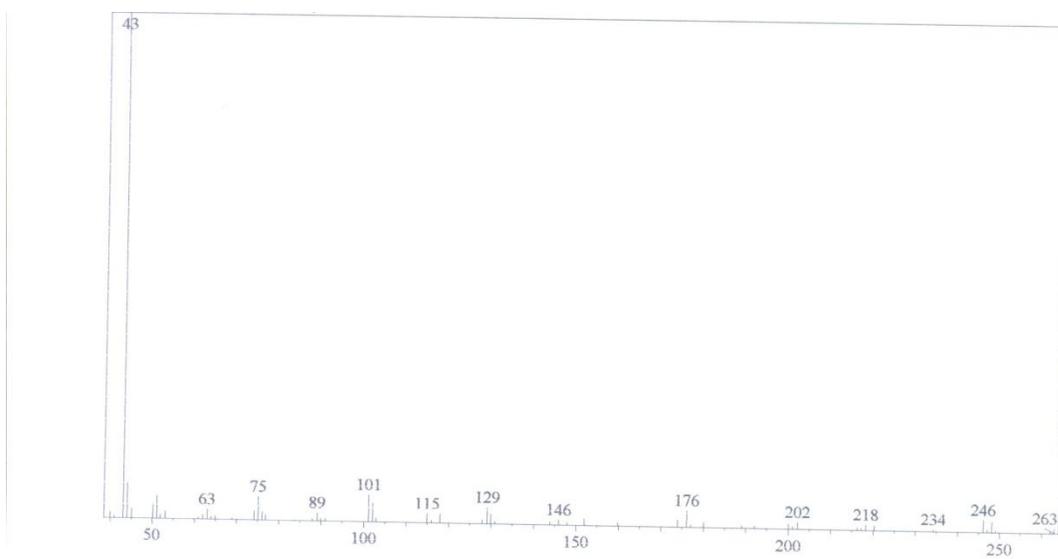
E20.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila ((Z)-5d)



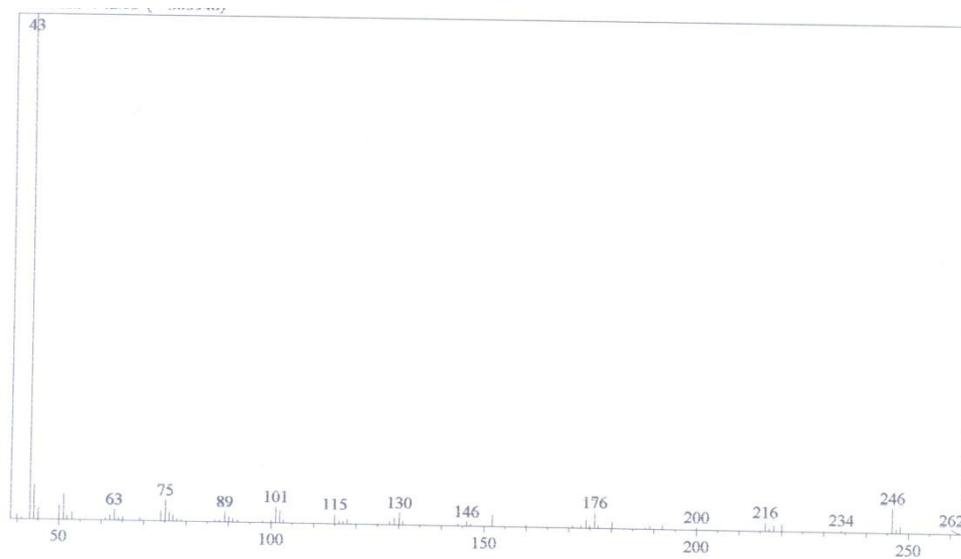
E20.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*Z*)-2-acetil-3-(3',4',5'-trimetoxifenil)propenoato de etila (**(*Z*)-5d**)



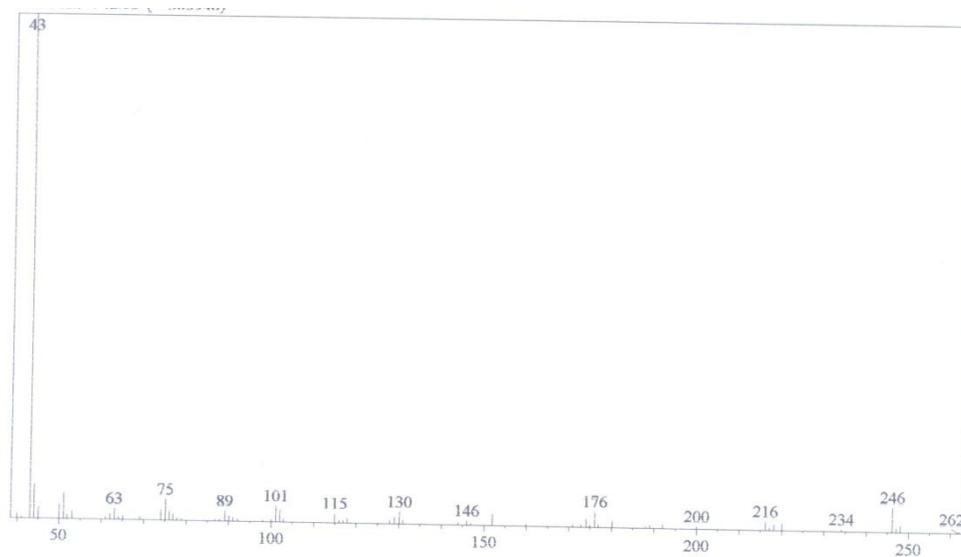
E21.1 Espectro de massas do (*E*)-2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propenoato de etila ((*E*)-5e)



E22.1 Espectro de massas do (*Z*)-2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propenoato de etila ((*Z*)-5e)

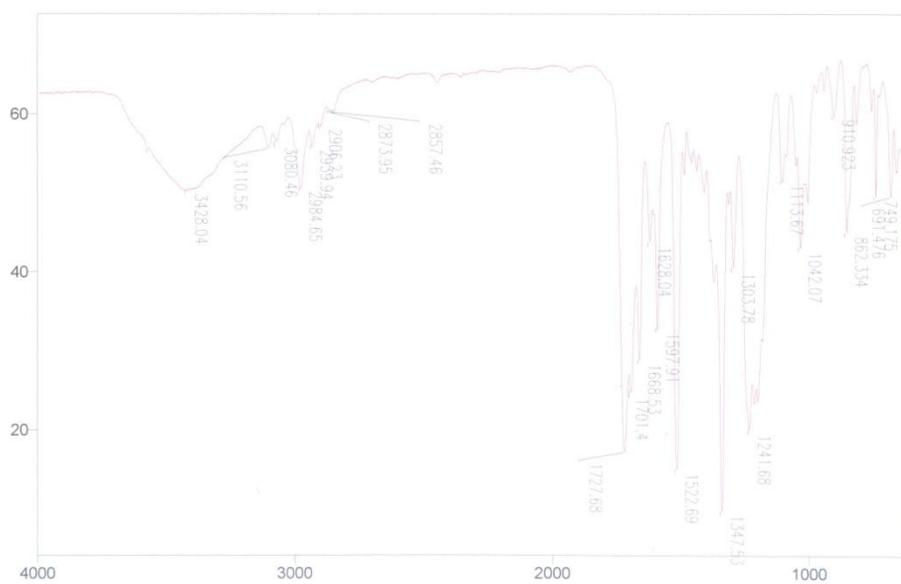


E23.1 Espectro de massas do (*E*)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((*E*)-5f)



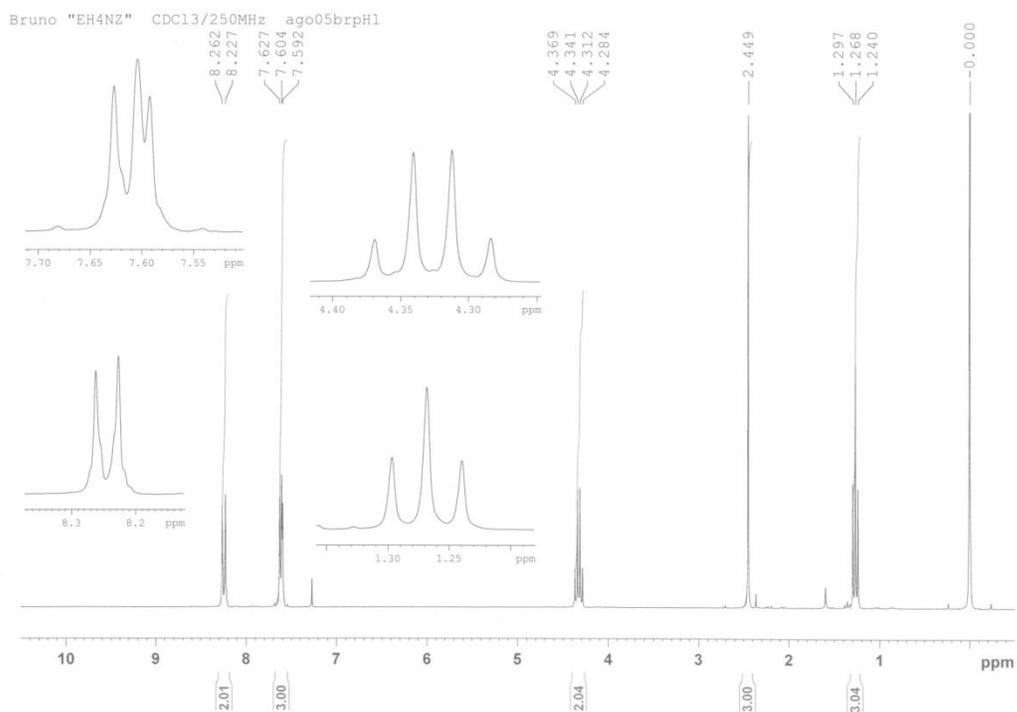
E24.1 Espectro de massas do (Z)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((Z)-5f)

File # 2 : ~~EN4N~~ EN4NZ Mode = 2 (Mid-IR) 9/8/11 1:50 AM
 Sample Description:
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 20 scans/min Apod = Cosine

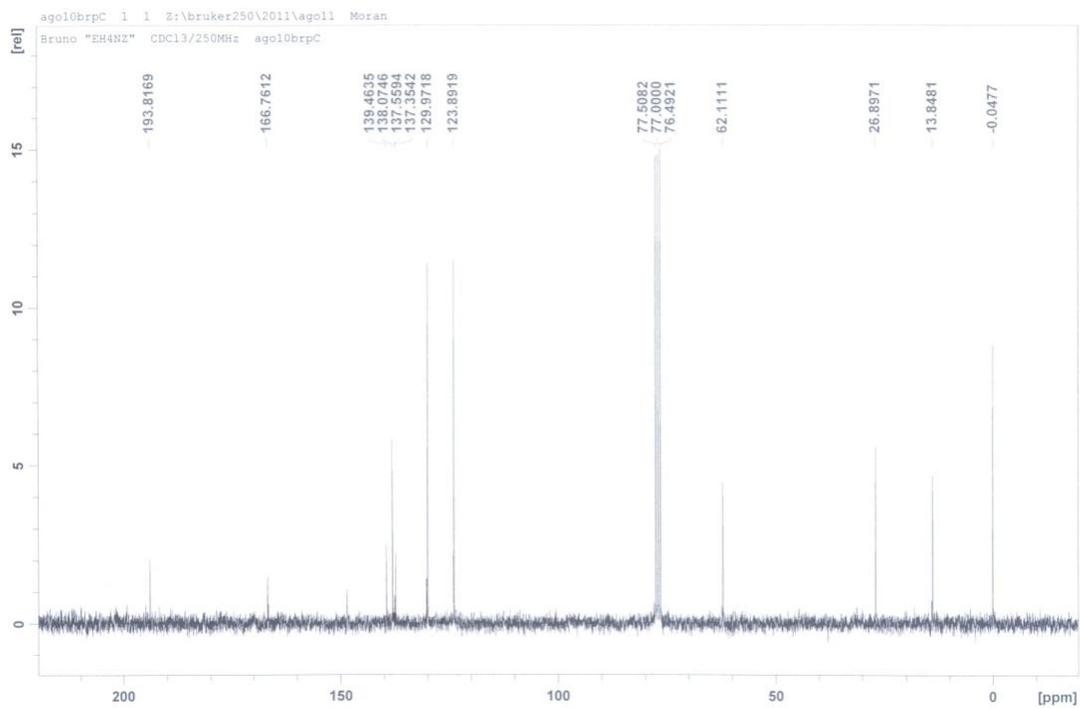


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

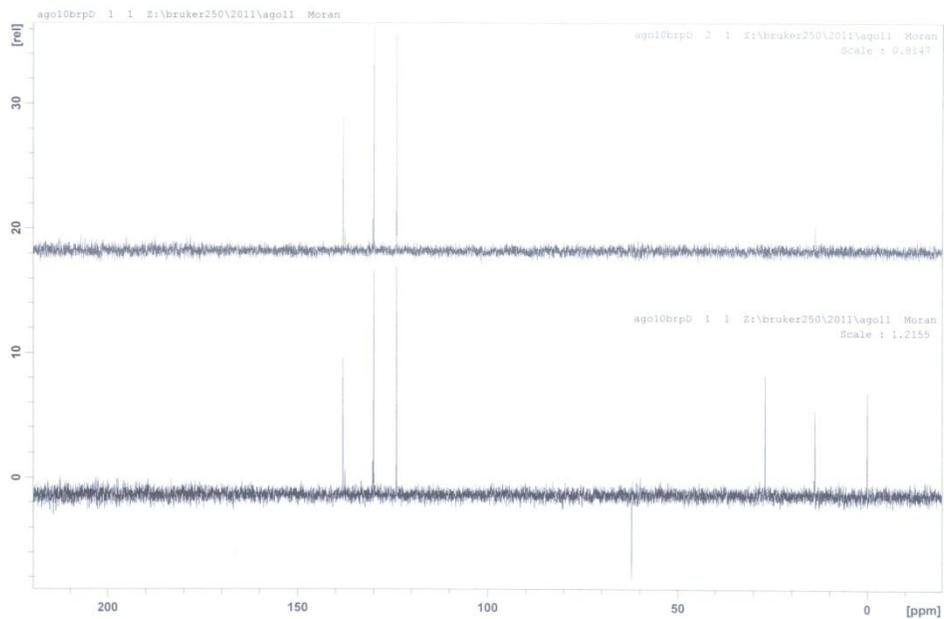
E24.2 Espectro de IV do (Z)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((Z)-5f)



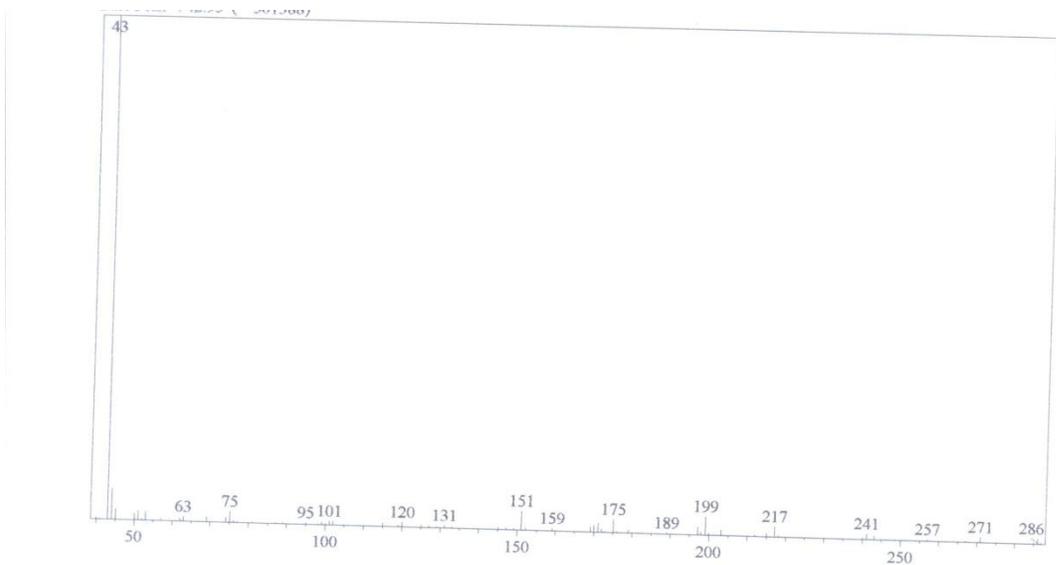
E24.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((Z)-5f)



E24.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((Z)-5f)

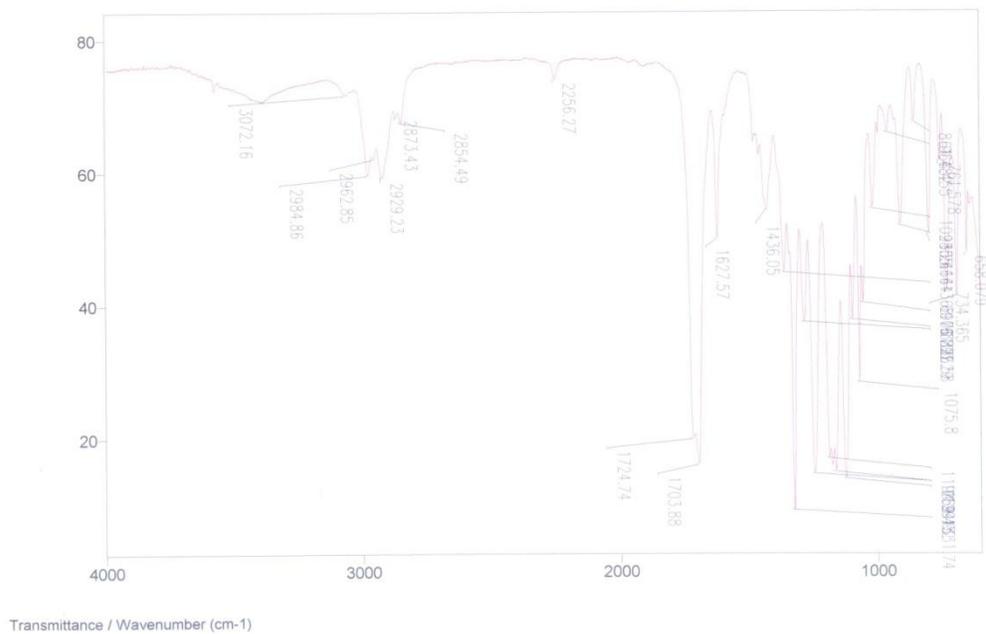


E24.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (Z)-2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propenoato de etila ((Z)-5f)

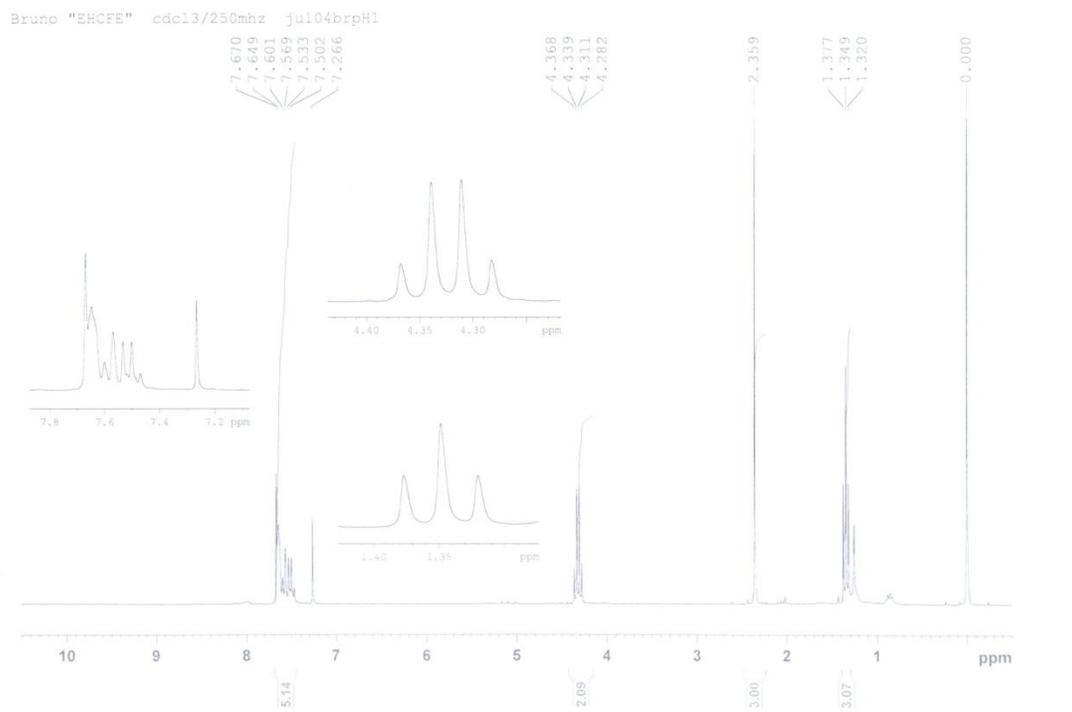


E25.1 Espectro de massas do (*E*)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5g)

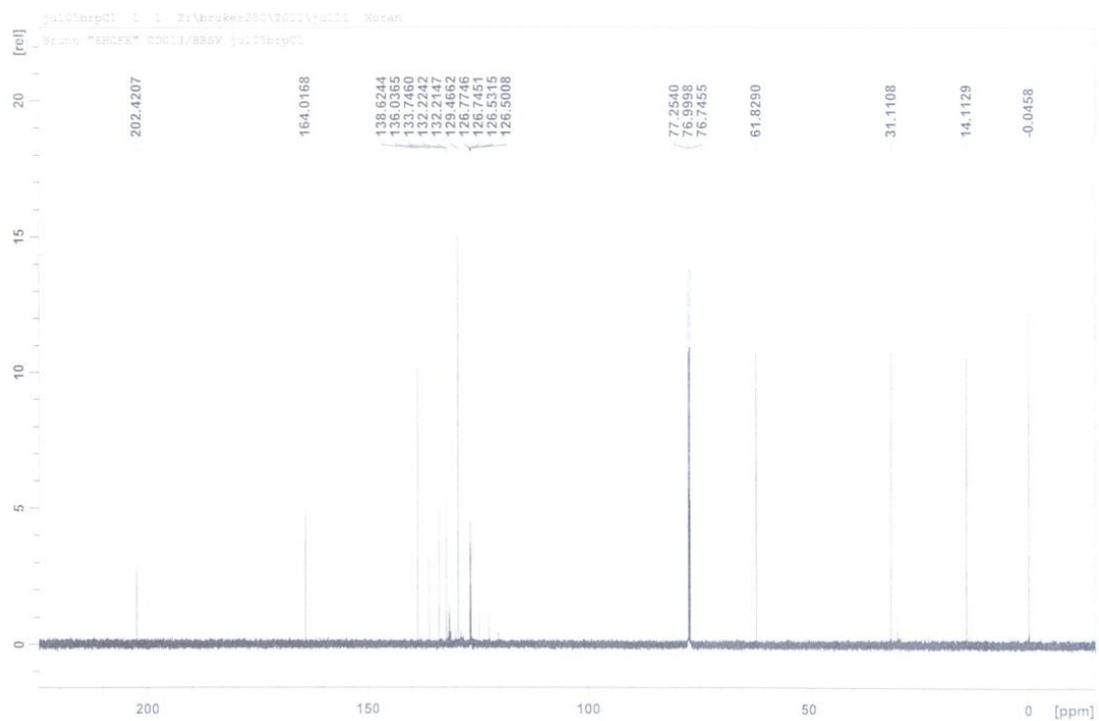
File # 1 : EHCFE2 Mode = 2 (Mid-IR) 7/13/11 5:31 AM
 Sample Description: Bruno filme
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 20 scans/min Apod = Cosine



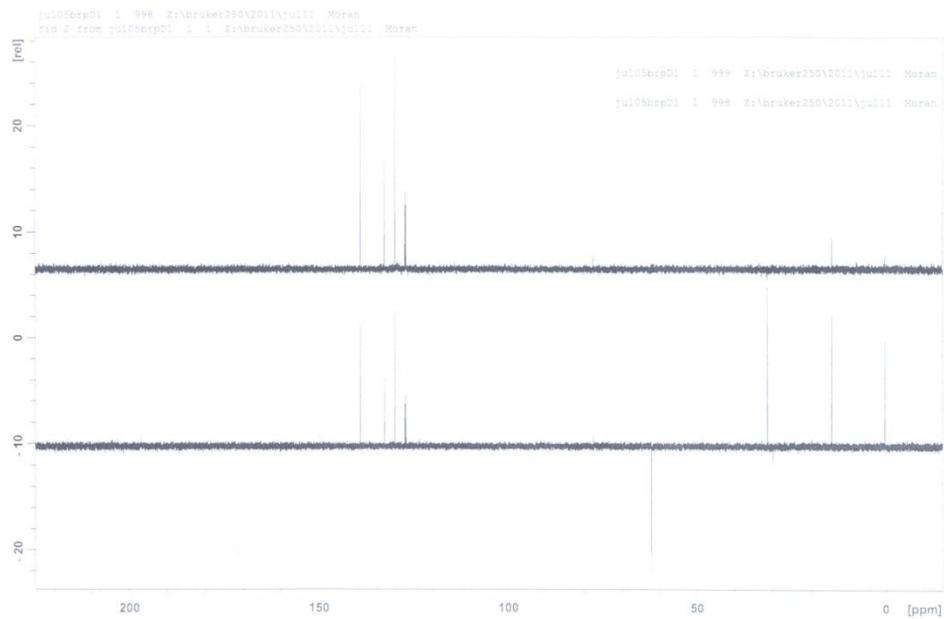
E25.2 Espectro de IV do (*E*)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5g)



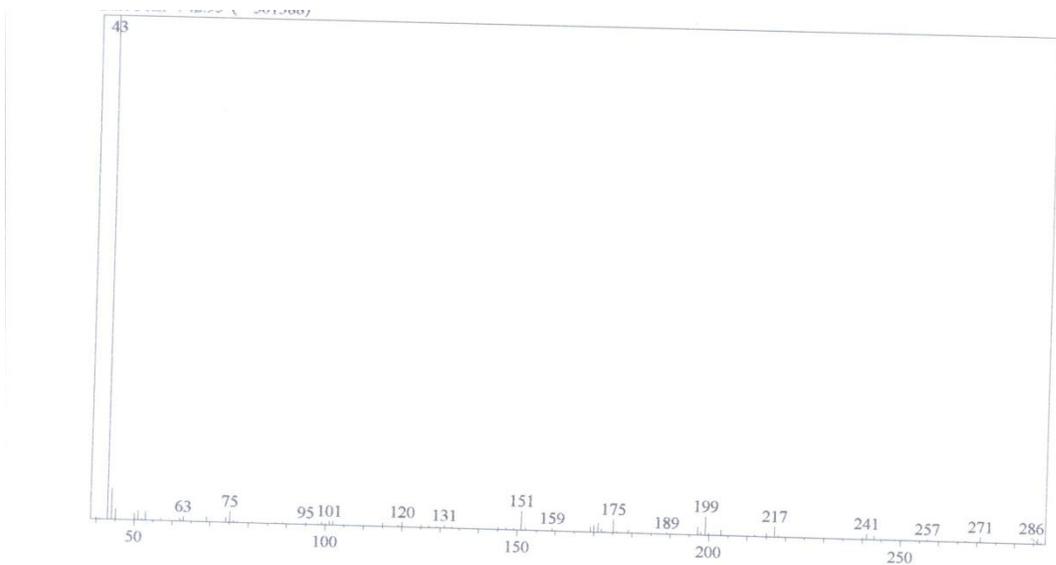
E25.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5g)



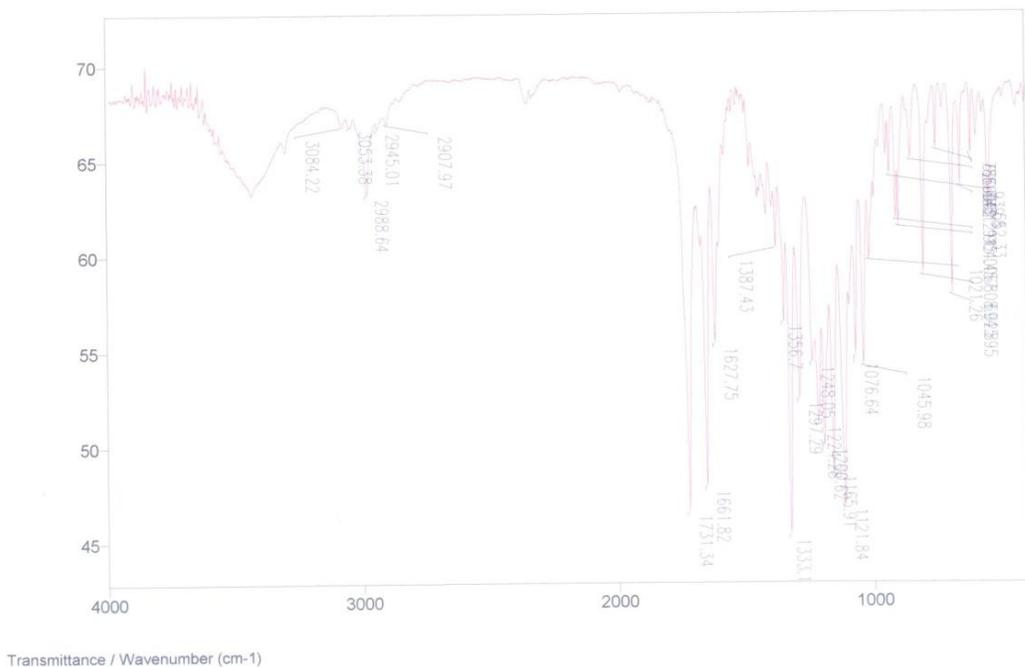
E25.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5g)



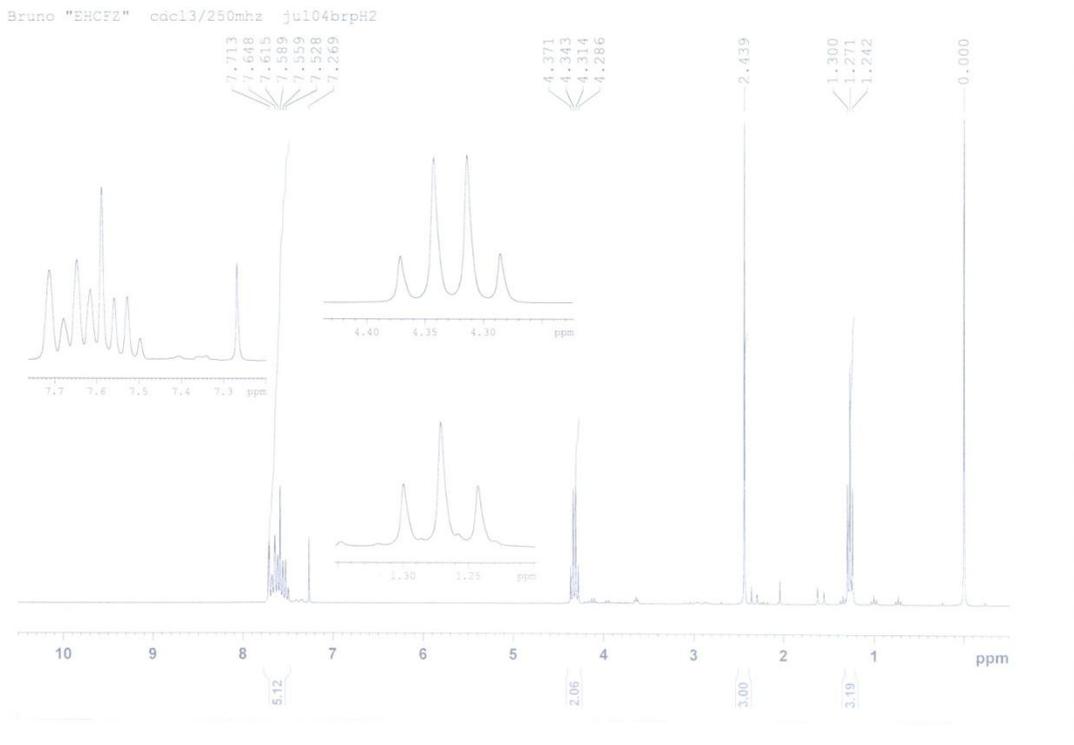
E25.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila (**(*E*)-5g**)



E26.1 Espectro de massas do (Z)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((Z)-5g)



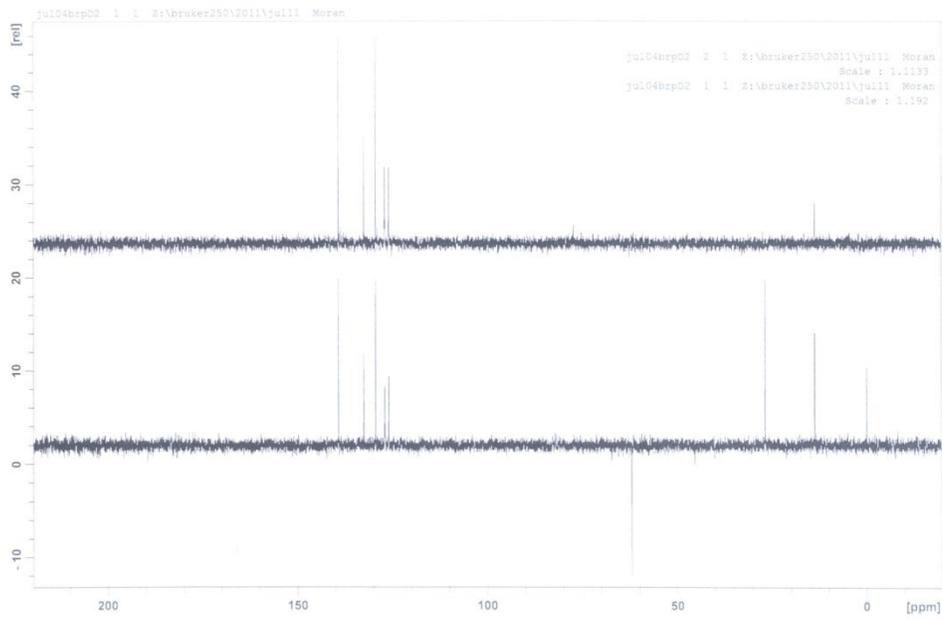
E26.2 Espectro de IV do (Z)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((Z)-5g)



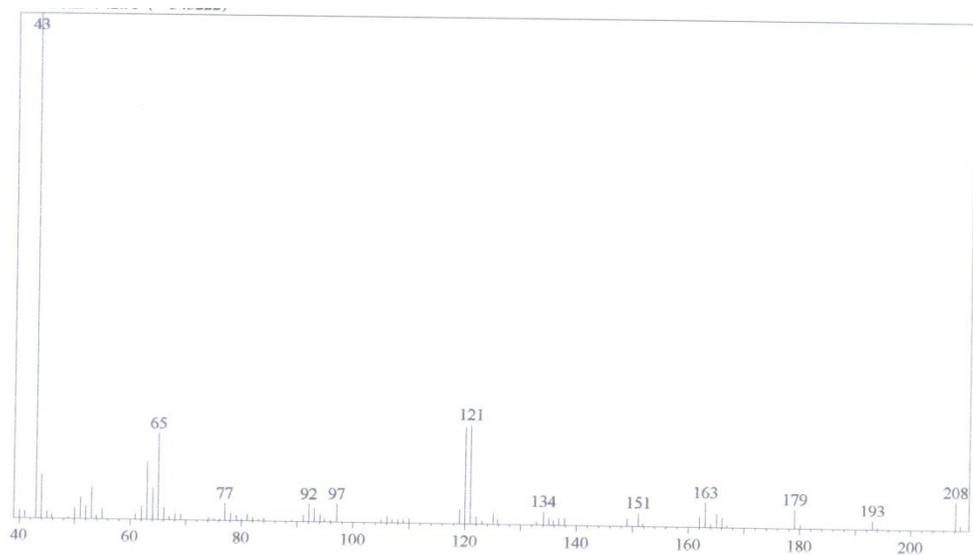
E26.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((Z)-5g)



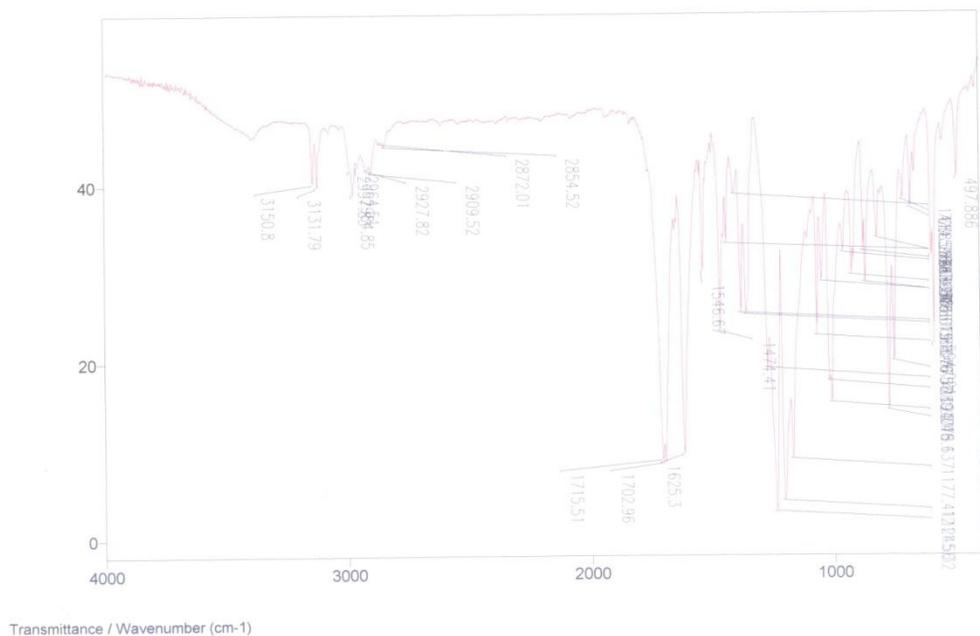
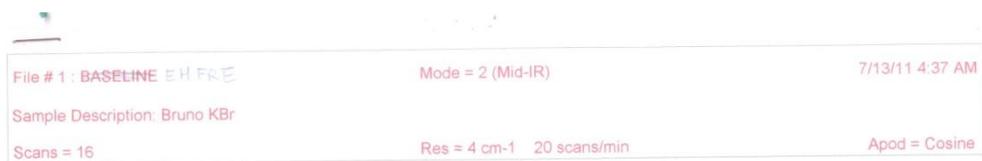
E26.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((Z)-5g)



E26.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (Z)-2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propenoato de etila ((Z)-5g)

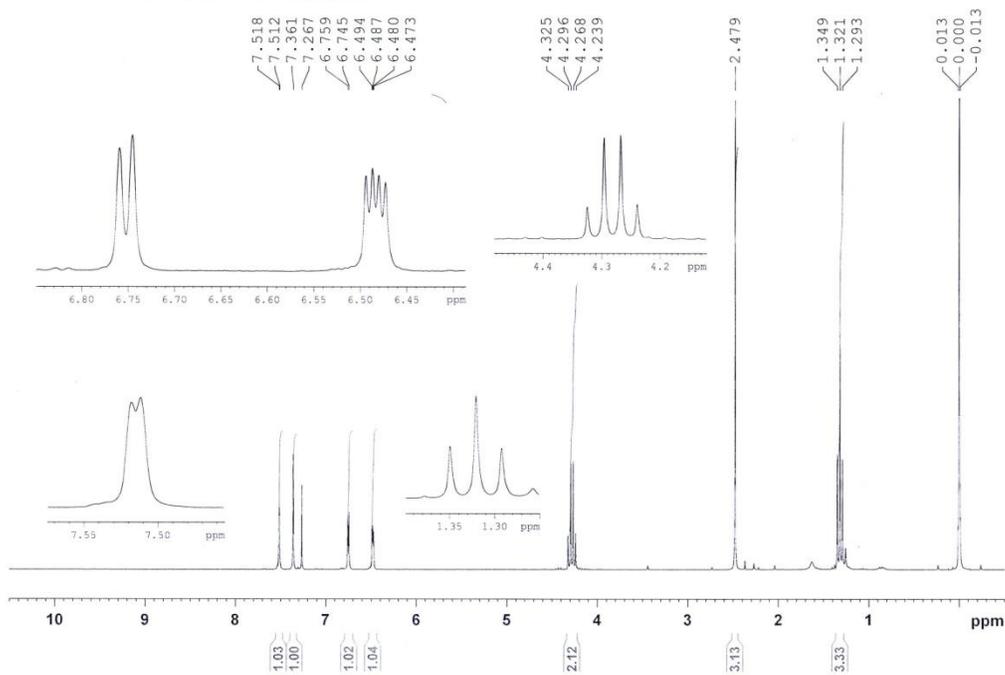


E27.1 Espectro de massas do (*E*)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-5h)

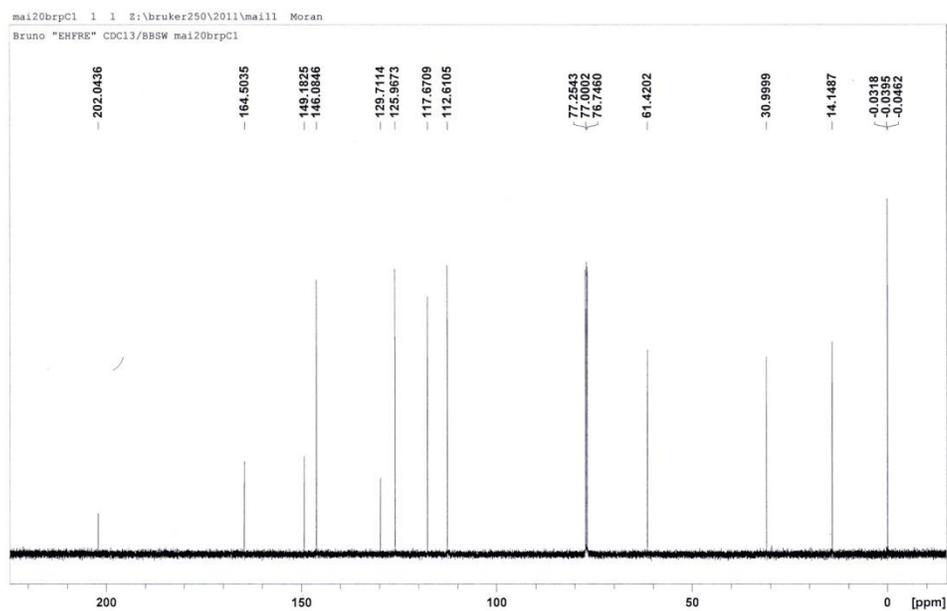


E27.2 Espectro de IV do (*E*)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-5h)

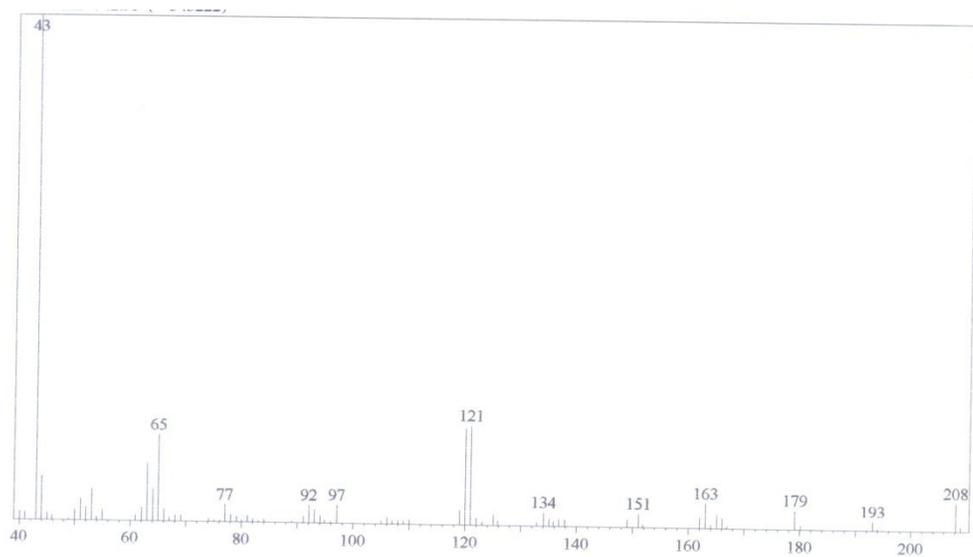
Bruno "EHFRE" cdc13/250 MHz - mai18dfsH1



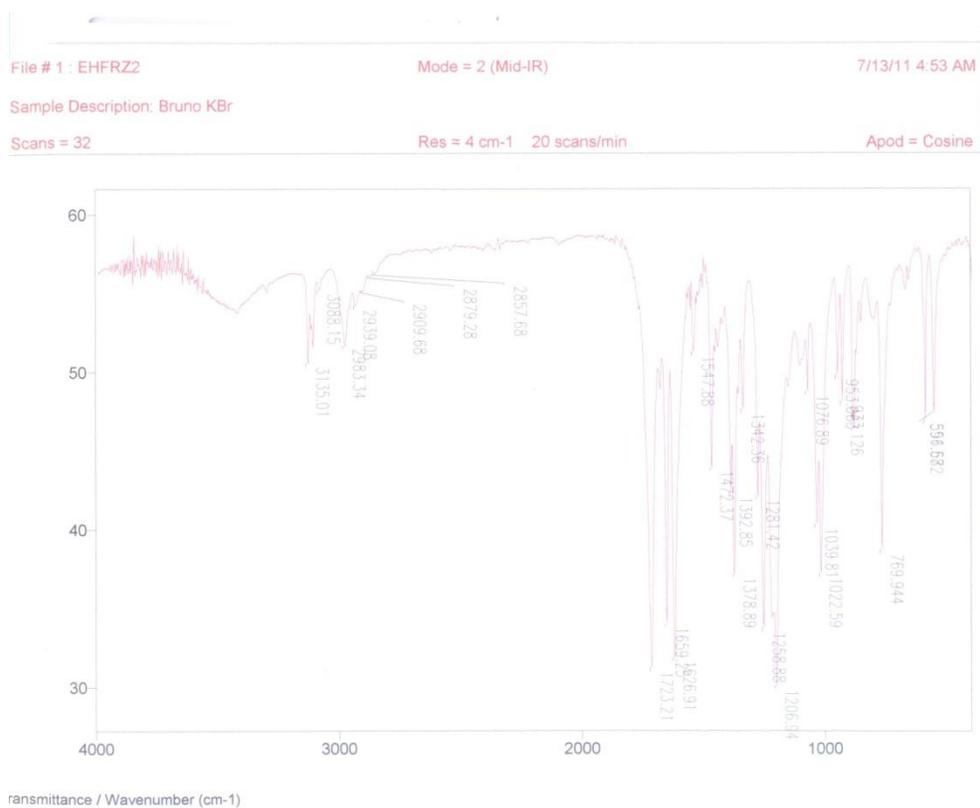
E27.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-5h)



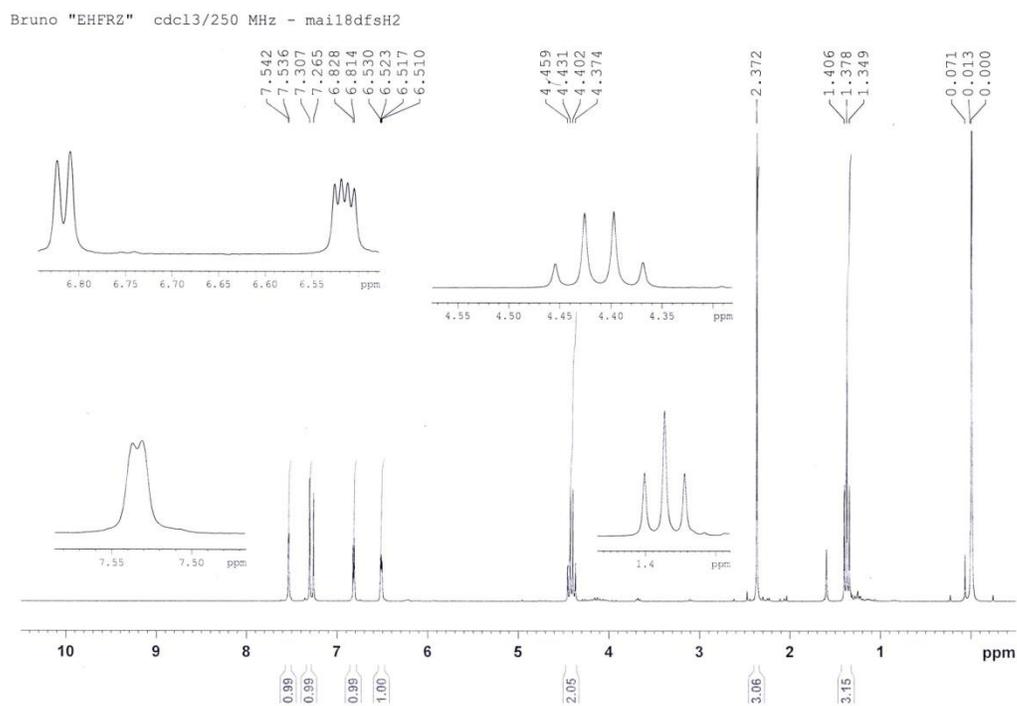
E27.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((*E*)-5h)



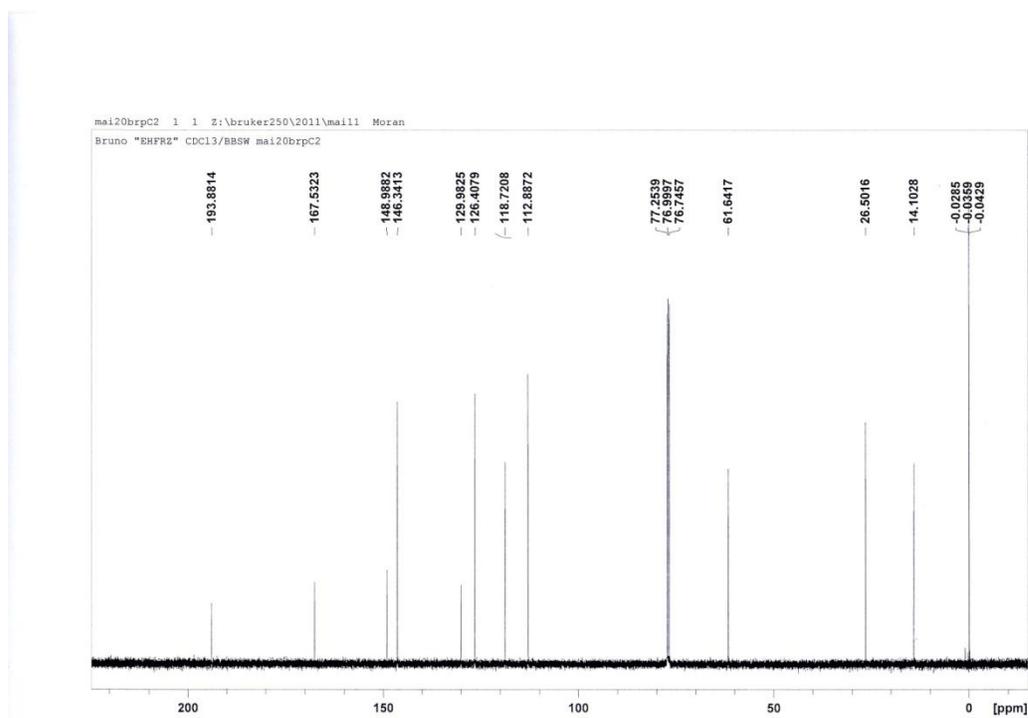
E28.1 Espectro de massas do (Z)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z)-5h)



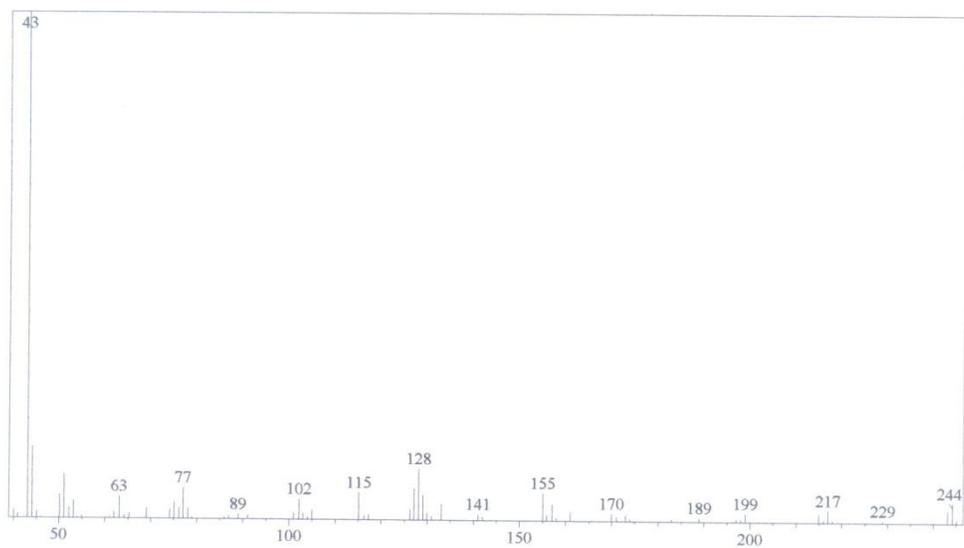
E28.2 Espectro de IV do (Z)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z)-5h)



E28.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z)-5h)



E28.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-acetil-3-(2'-furanil)propenoato de etila ((Z)-5h)

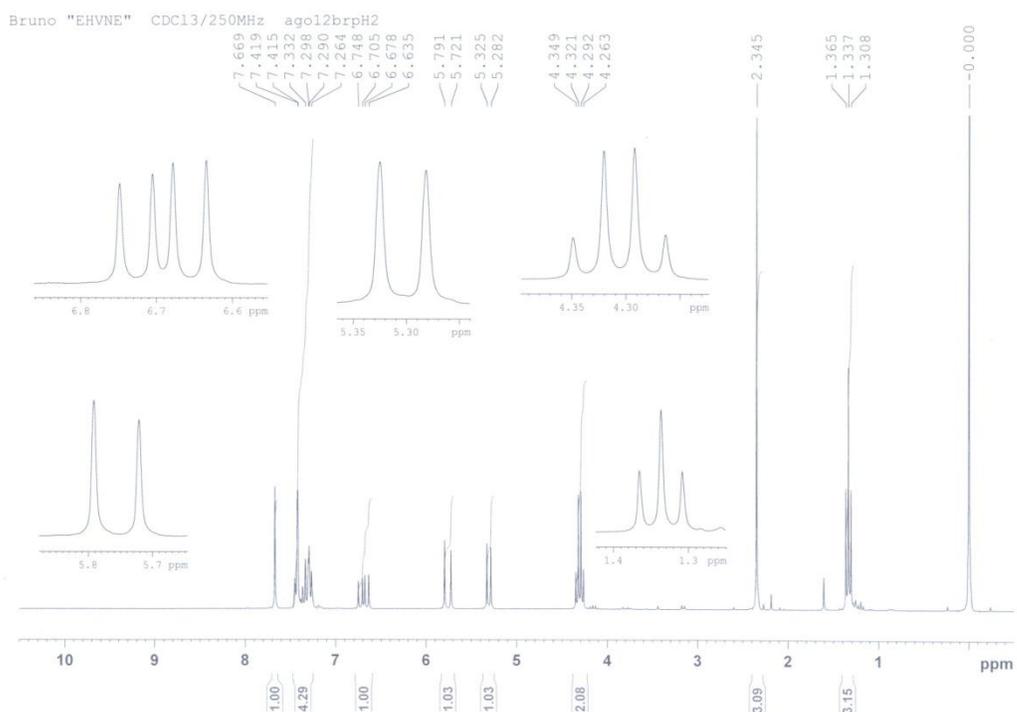


E29.1 Espectro de massas do (*E*)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5i)

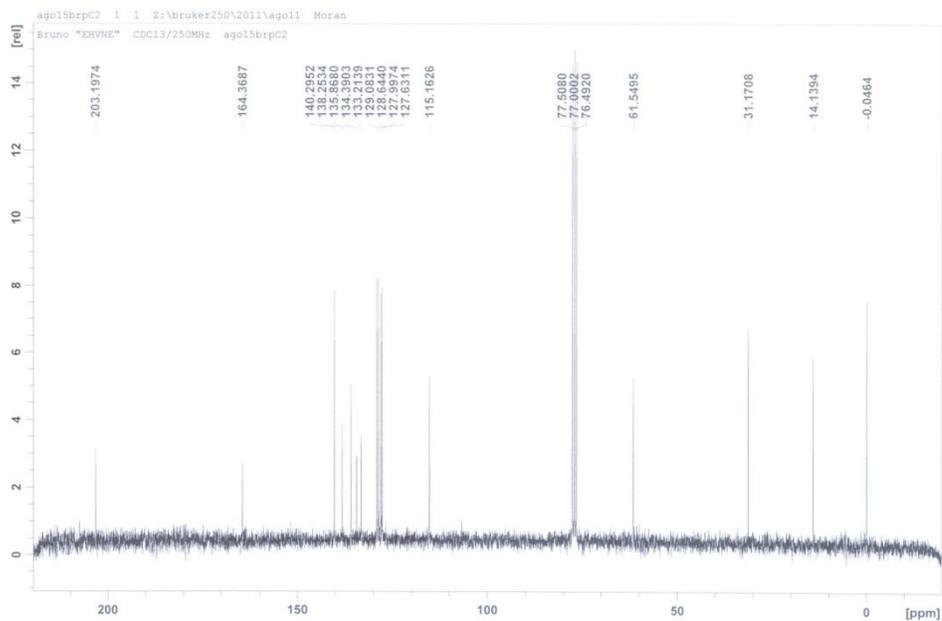
File # 2 : EHVNE Mode = 2 (Mid-IR) 9/8/11 1:45 AM
 Sample Description:
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 20 scans/min Apod = Cosine



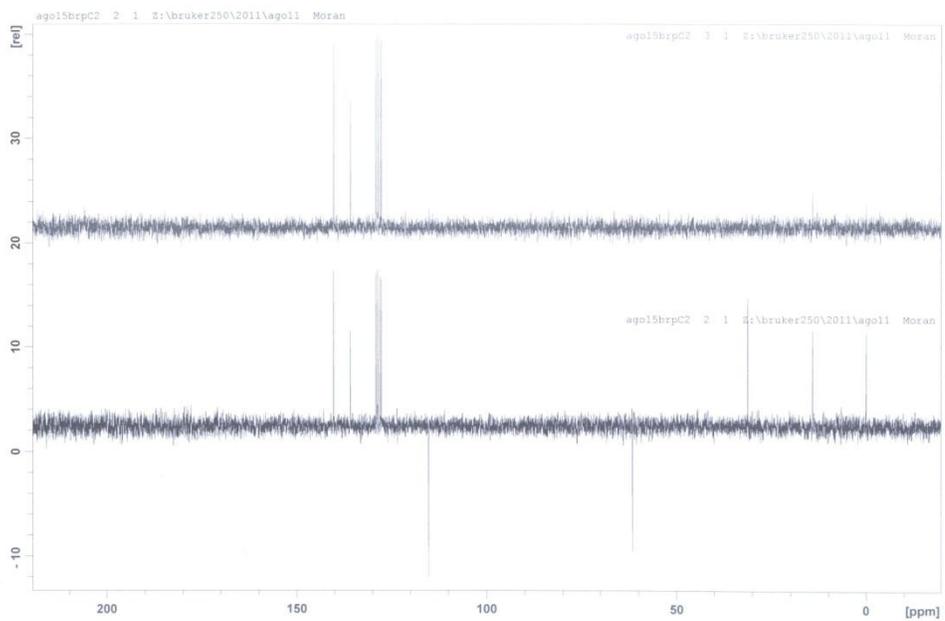
E29.2 Espectro de IV do (*E*)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5i)



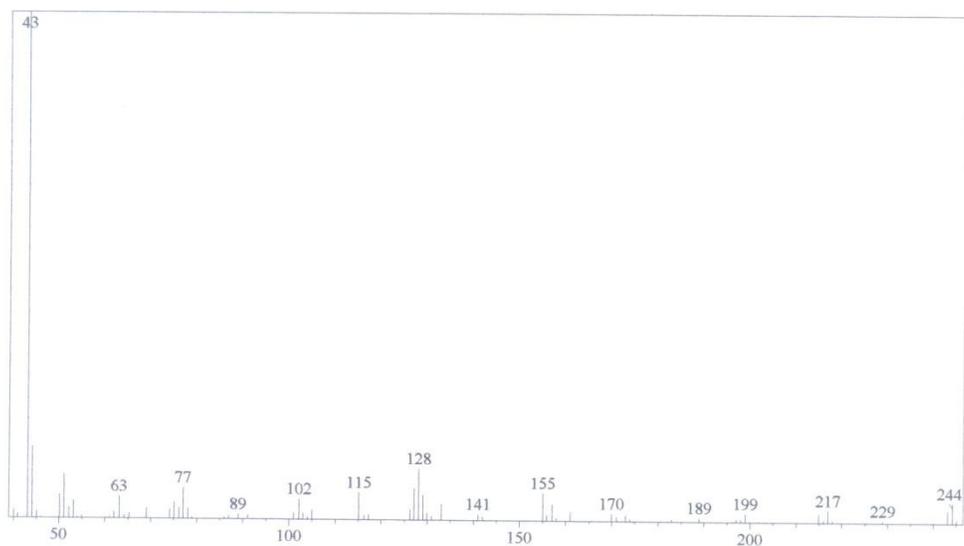
E29.3 Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5i)



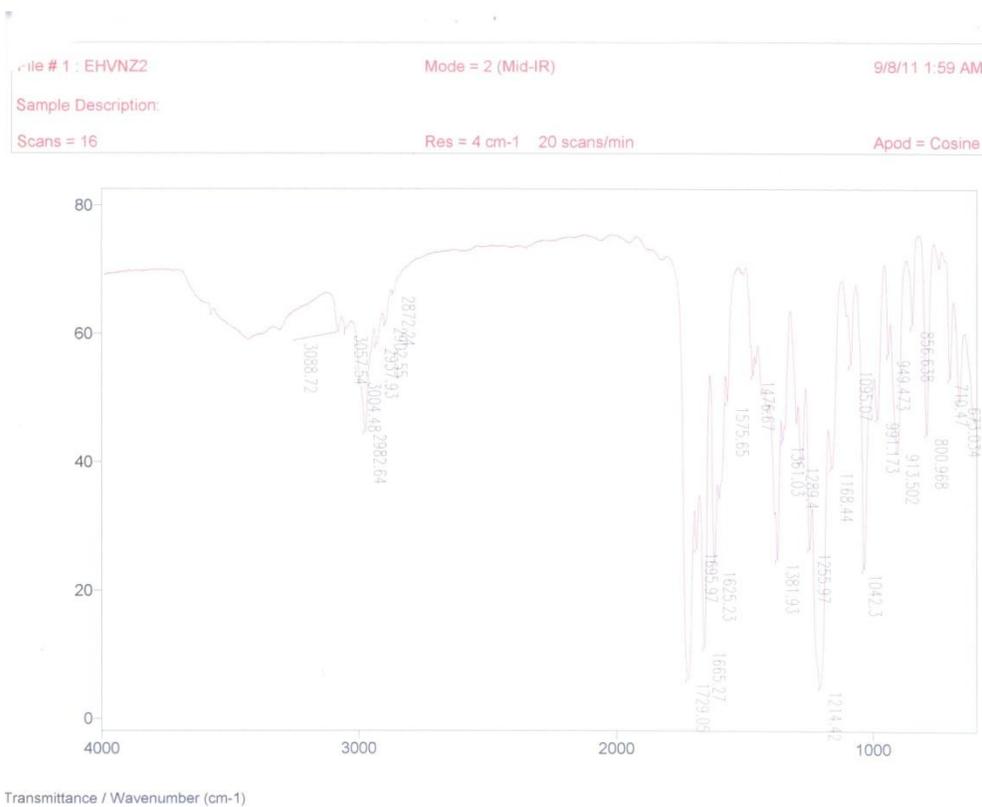
E29.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5i)



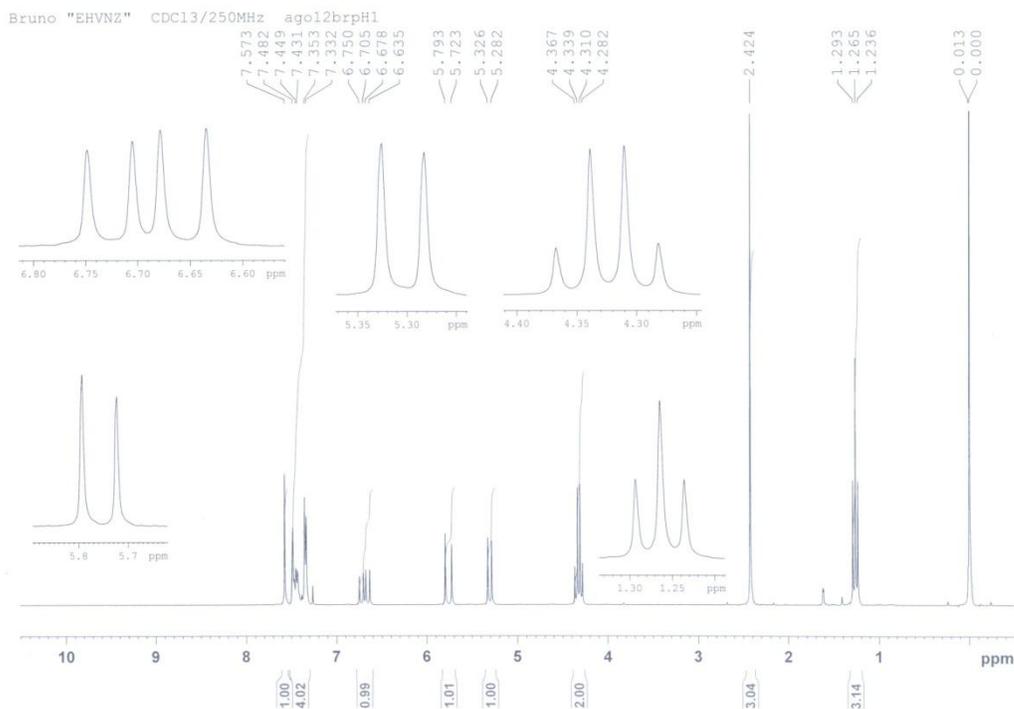
E29.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (*E*)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((*E*)-5i)



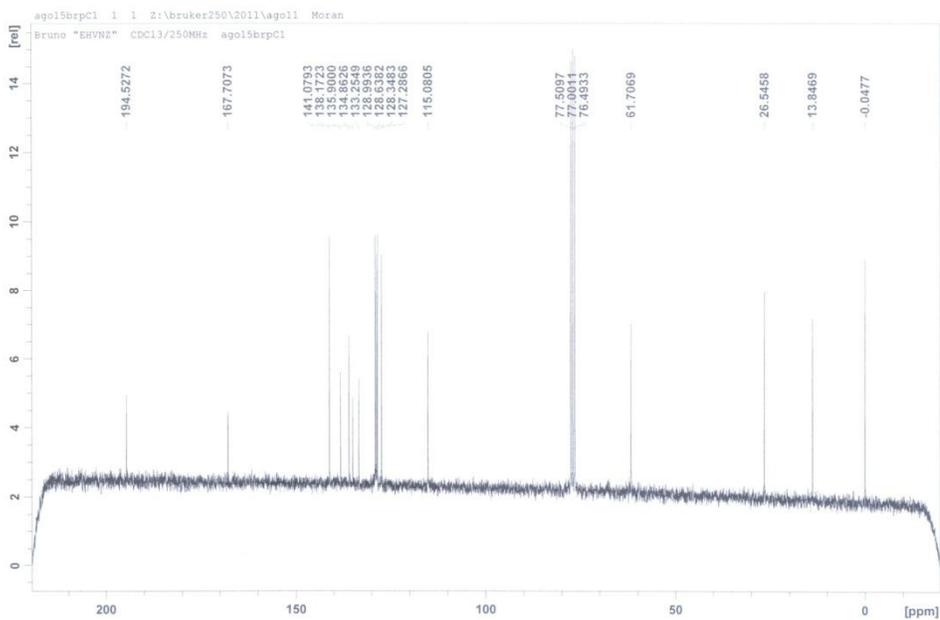
E30.1 Espectro de massas do (Z)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((Z)-5i)



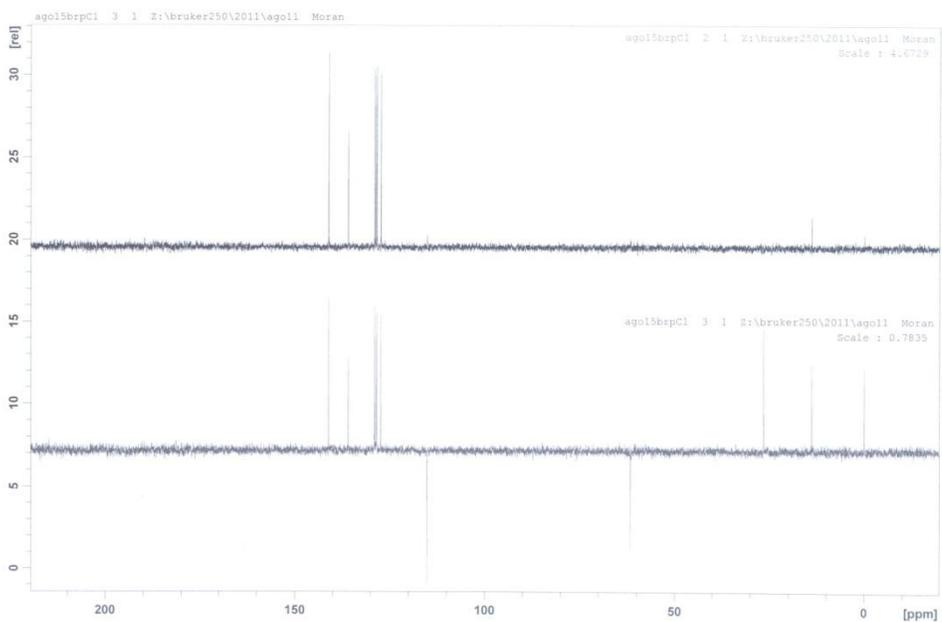
E30.2 Espectro de IV do (Z)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((Z)-5i)



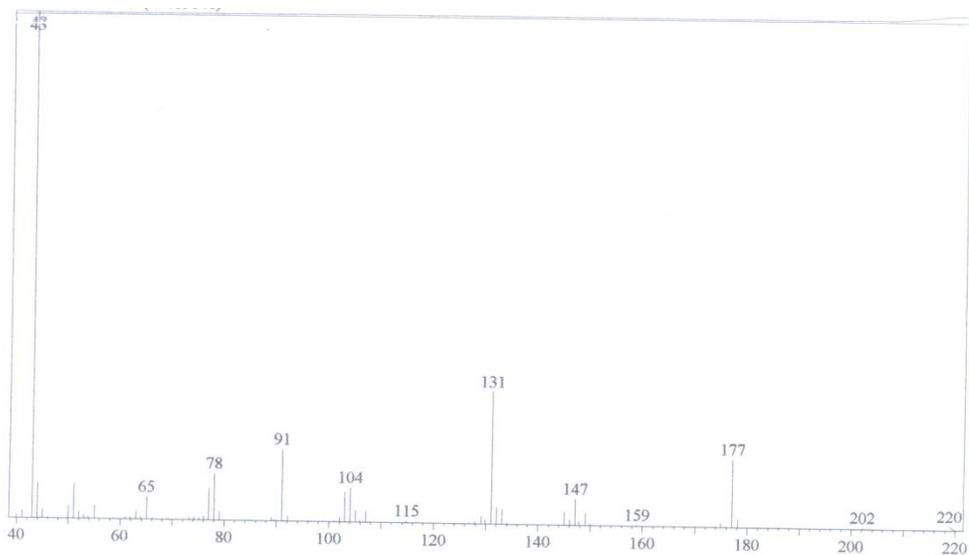
E30.3 Espectro de RMN de ^1H do (Z)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((Z)-5i)



E30.4 Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((Z)-5i)

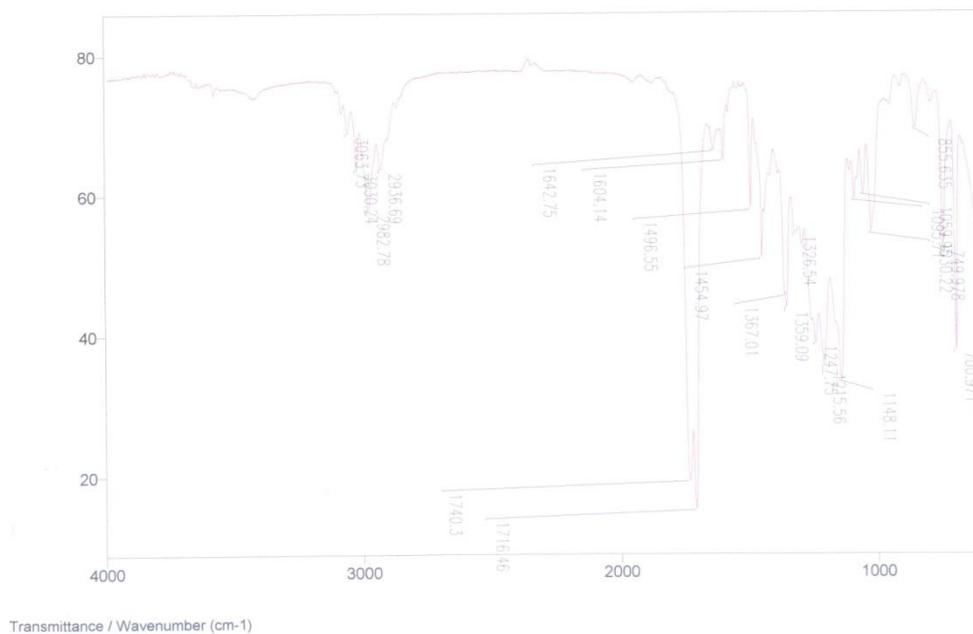


E30.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (Z)-2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propenoato de etila ((Z)-5i)

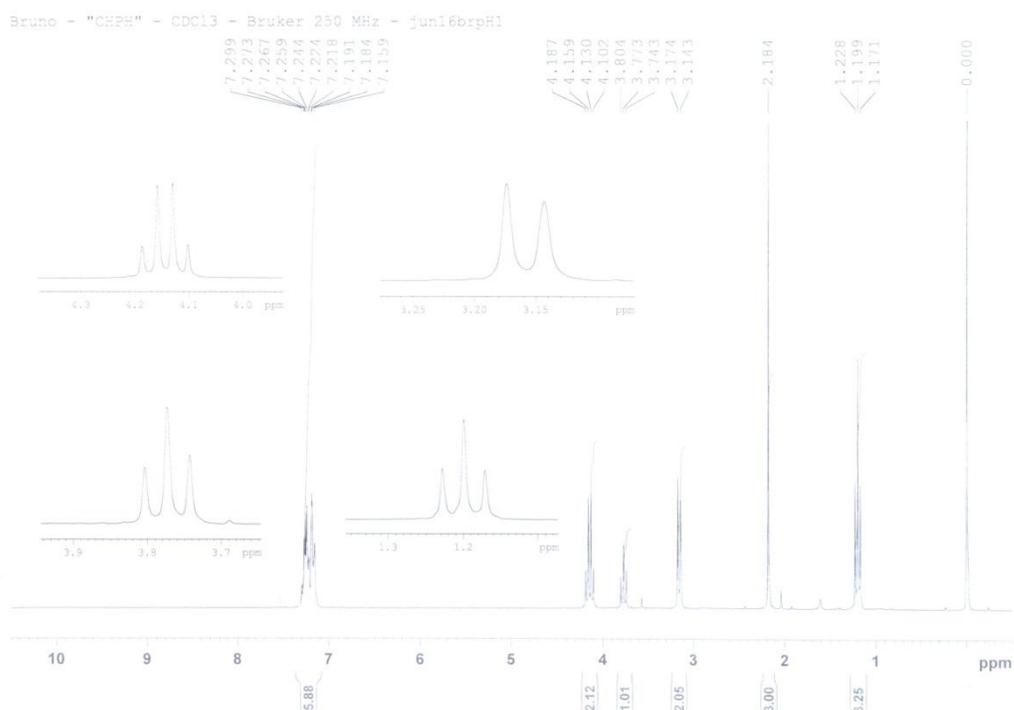


E31.1 Espectro de massas do 2-acetil-3-fenilpropanoato de etila (**6a**)

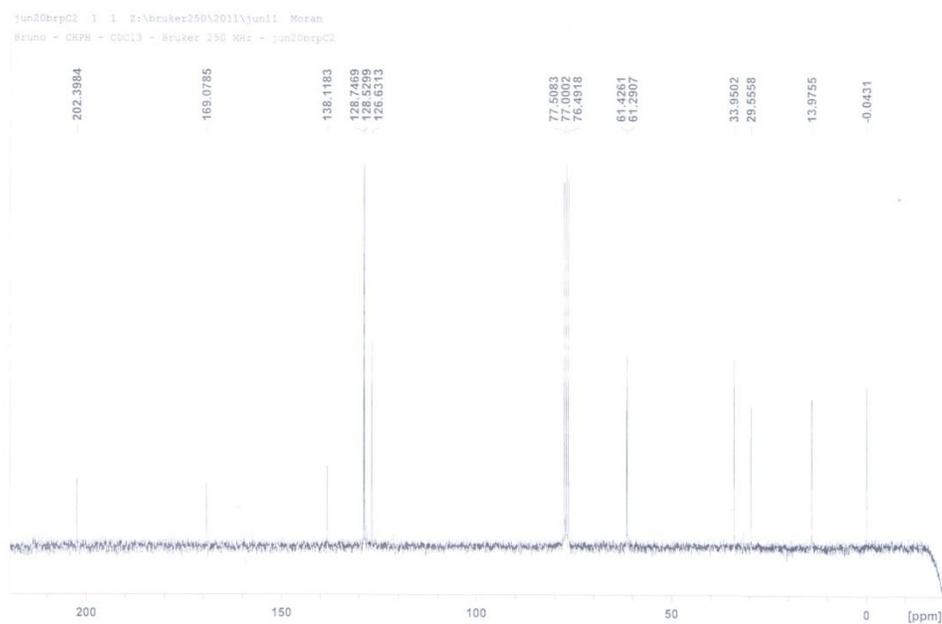
File # 1 : CHPH Mode = 2 (Mid-IR) 7/9/11 0:31 AM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min Apod = Cosine



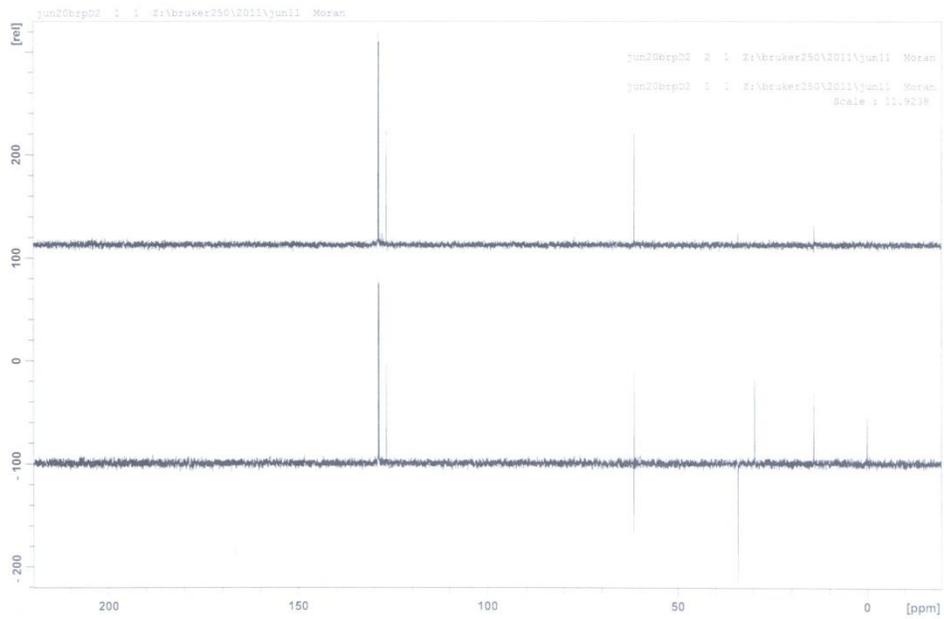
E31.2 Espectro de IV do 2-acetil-3-fenilpropanoato de etila (**6a**)



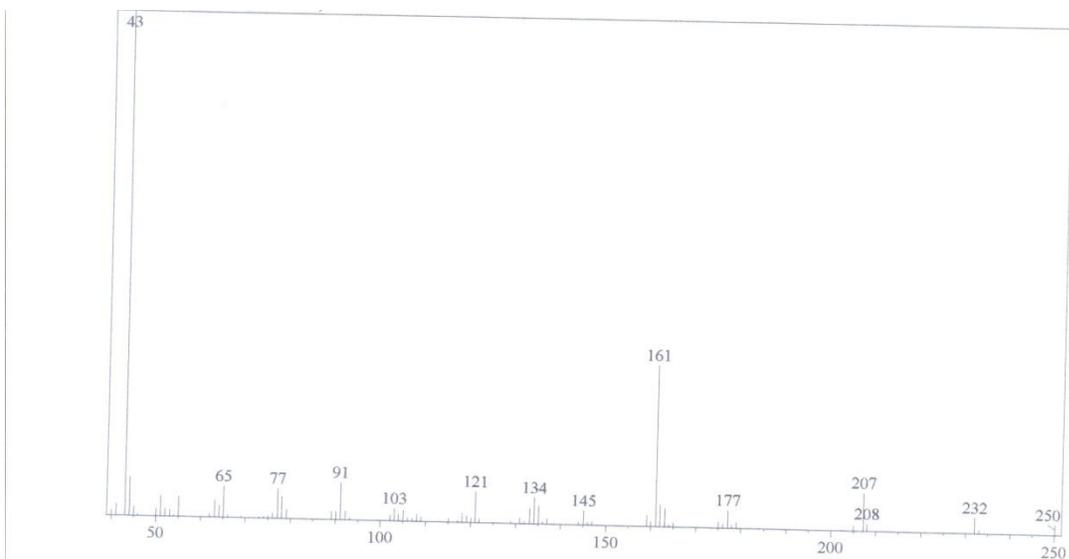
E31.3 Espectro de RMN de ^1H do 2-acetil-3-fenilpropanoato de etila (**6a**)



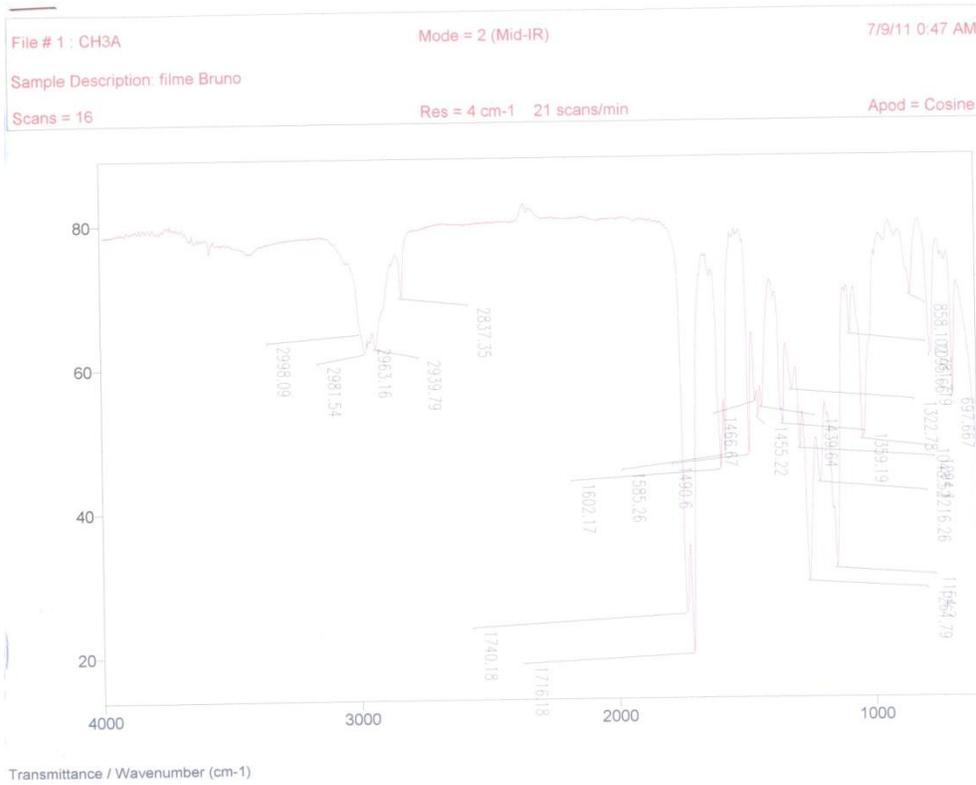
E31.4 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-acetil-3-fenilpropanoato de etila (**6a**)



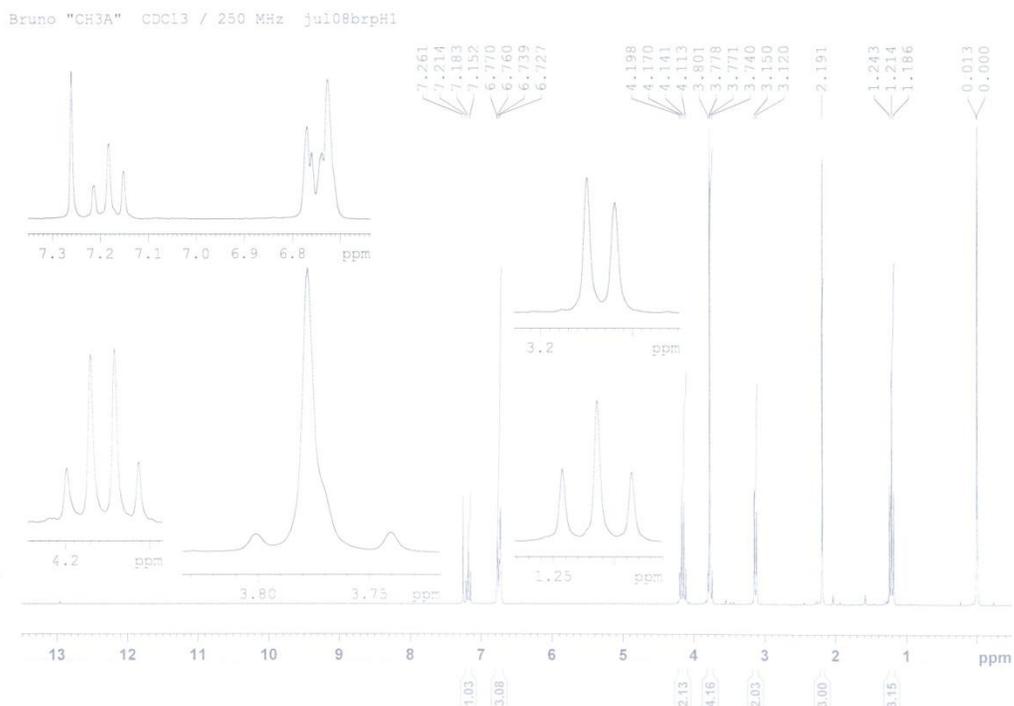
E31.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do 2-acetil-3-fenilpropanoato de etila (**6a**)



E32.1 Espectro de massas do 2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propanoato de etila (**6b**)



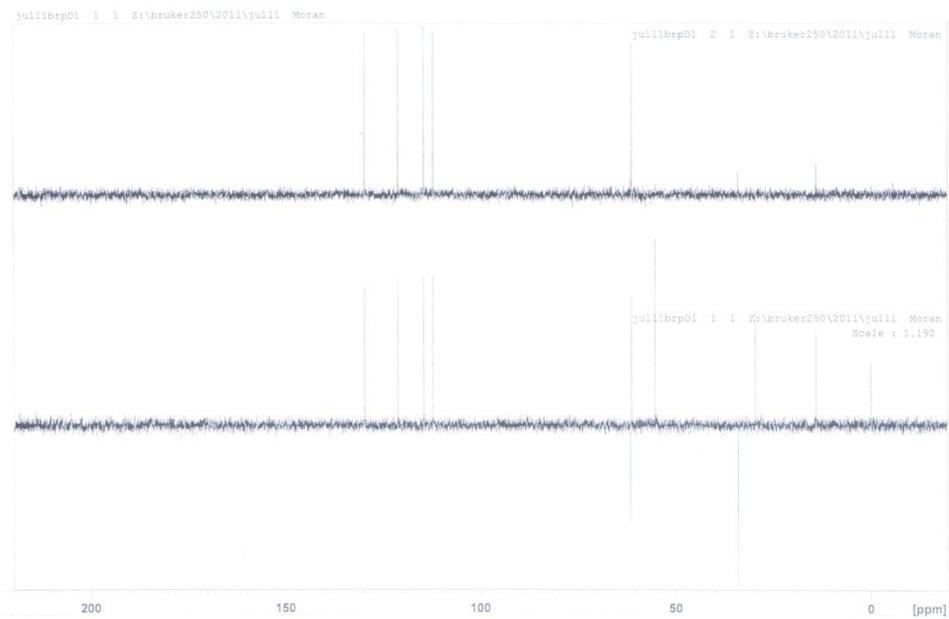
E32.2 Espectro de IV do 2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propanoato de etila (**6b**)



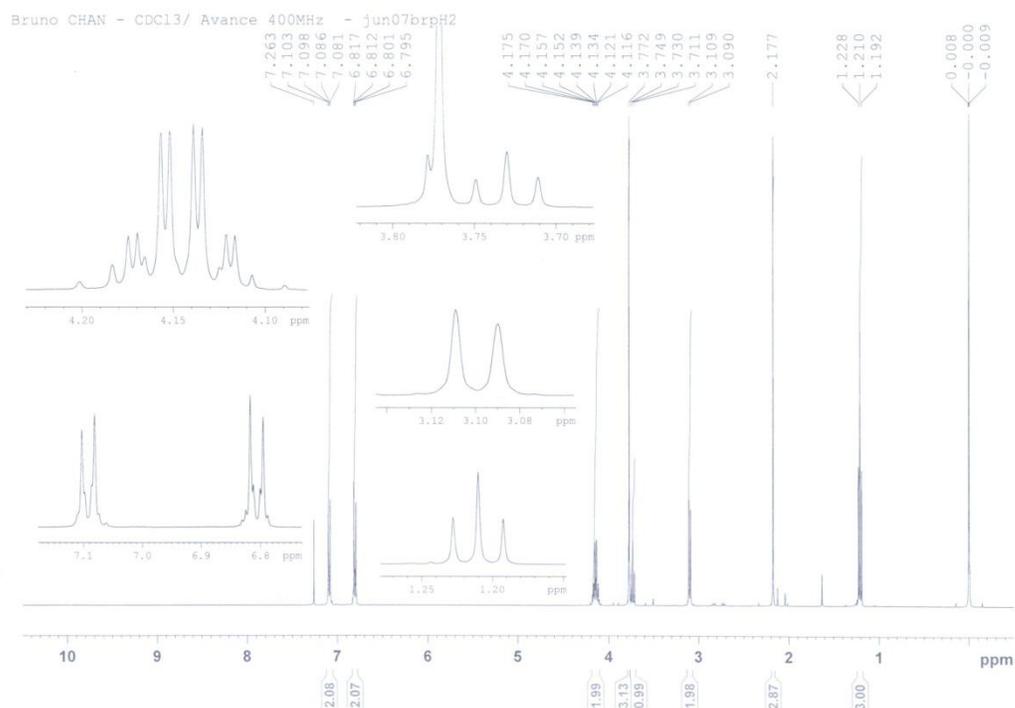
E32.3 Espectro de RMN de ^1H do 2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propanoato de etila (**6b**)



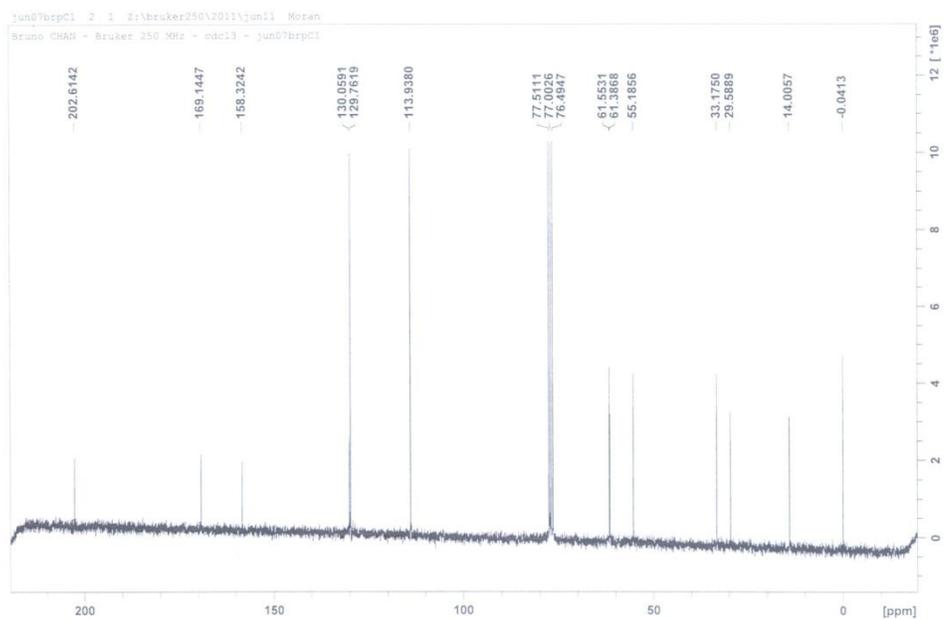
E32.4 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propanoato de etila (**6b**)



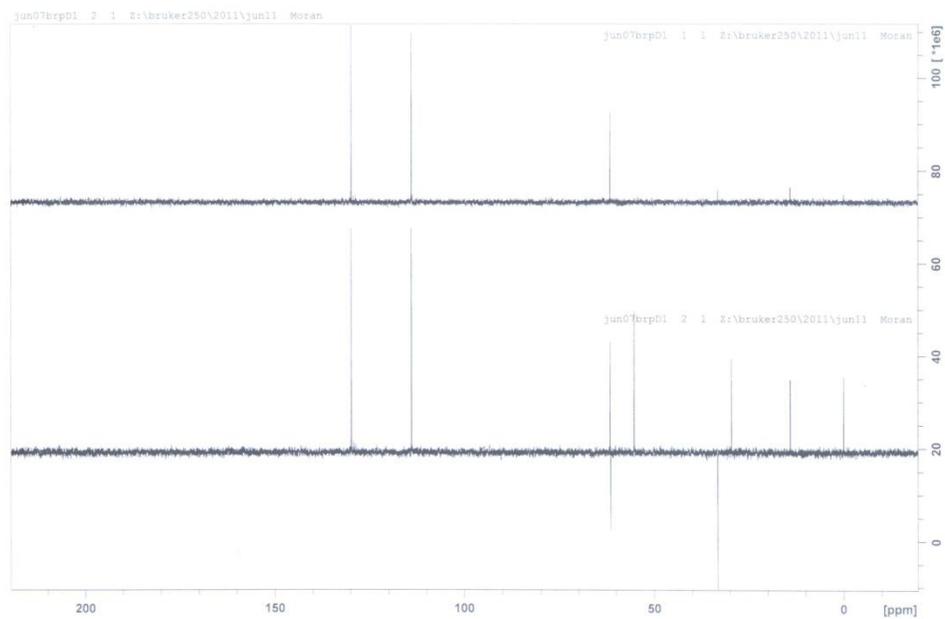
E32.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do 2-acetil-3-(3'-metoxifenil)propanoato de etila (**6b**)



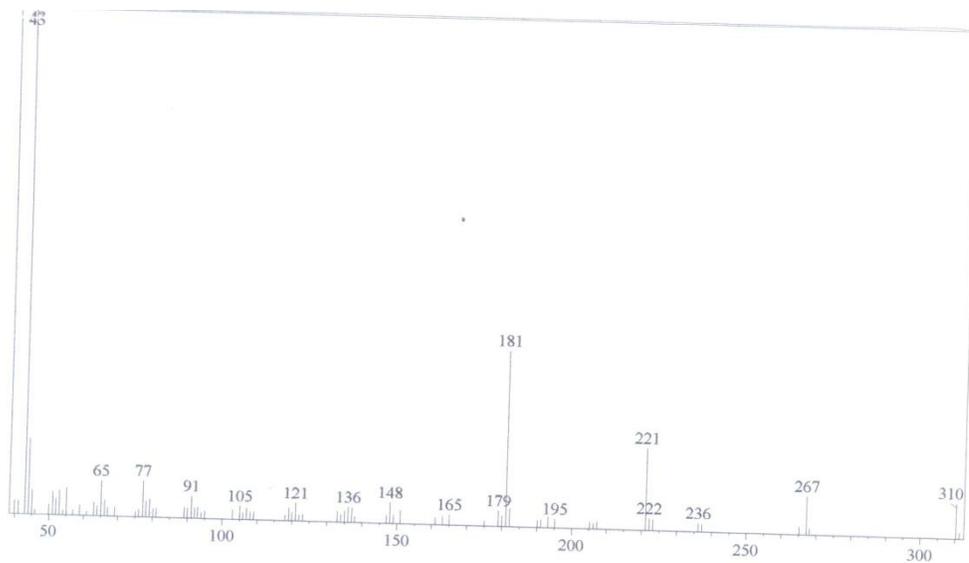
E33.3 Espectro de RMN de ^1H do 2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propanoato de etila (**6c**)



E33.4 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propanoato de etila (**6c**)

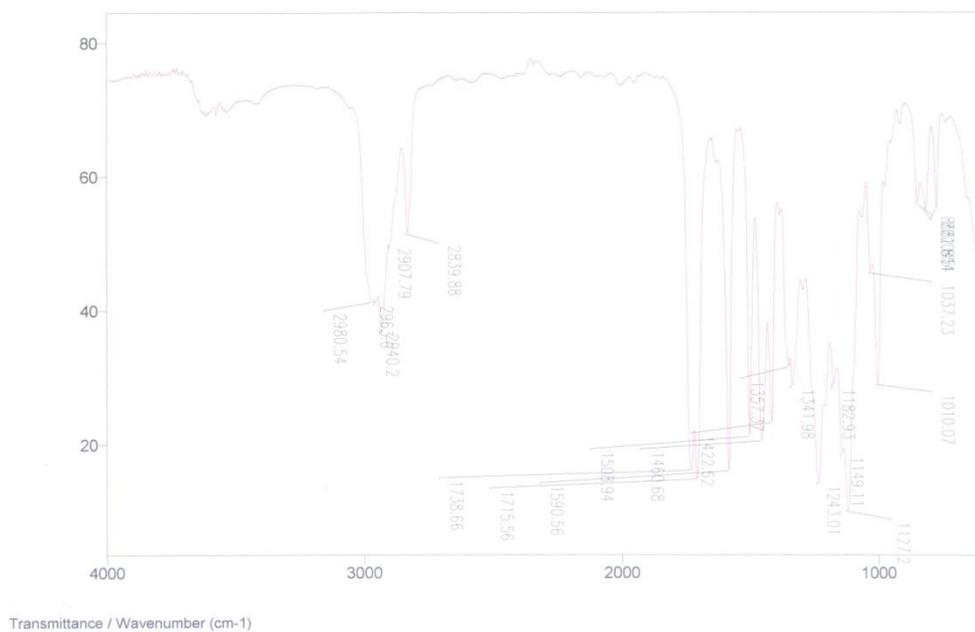


E33.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do 2-acetil-3-(4'-metoxifenil)propanoato de etila (**6c**)

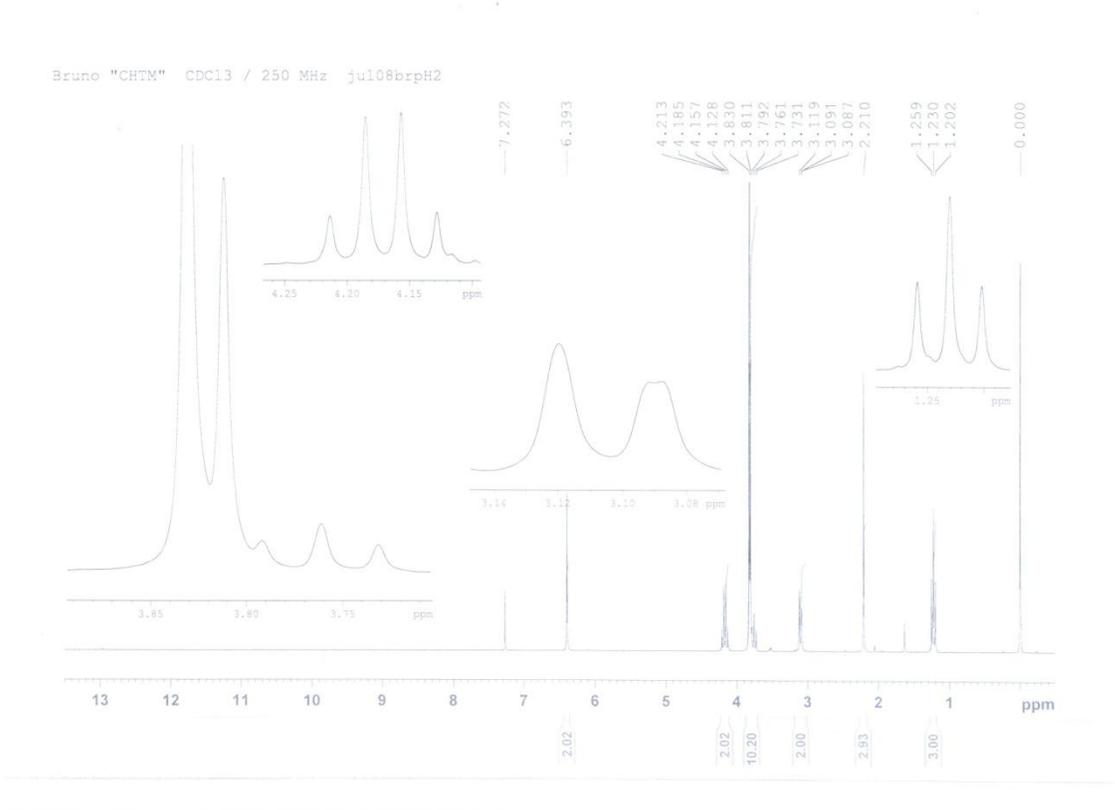


E34.1 Espectro de massas do 2-acetil-3-(3',4',5-trimetoxifenil)propanoato de etila (**6d**)

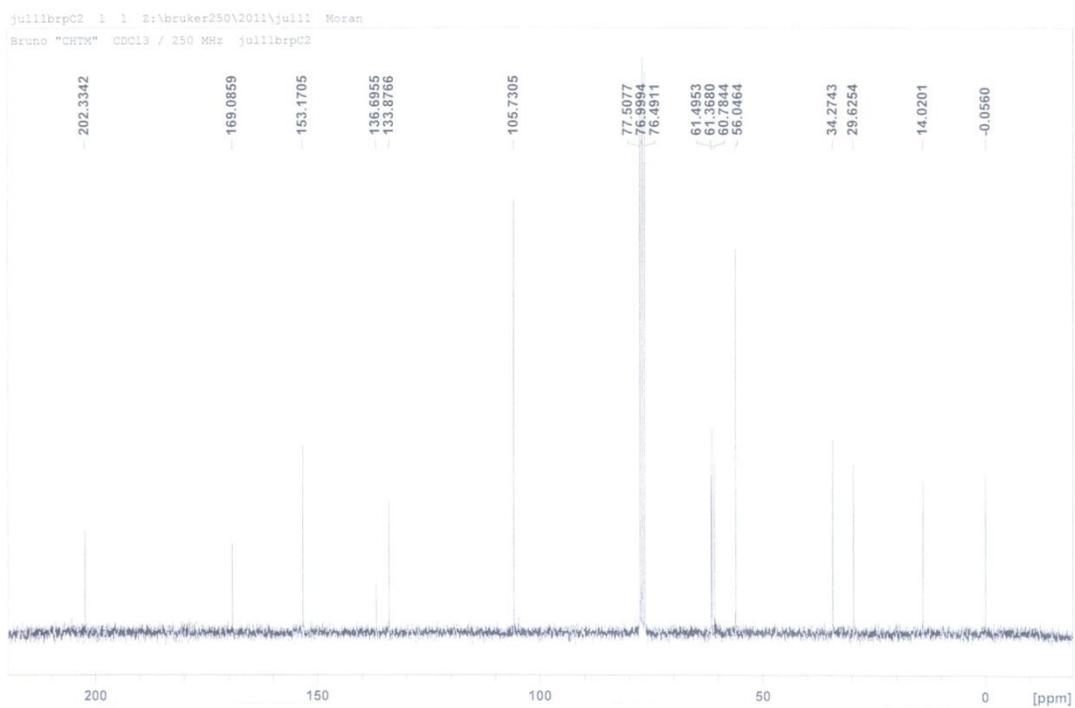
File # 1 : CHTM Mode = 2 (Mid-IR) 7/9/11 0:40 AM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 20 scans/min Apod = Cosine



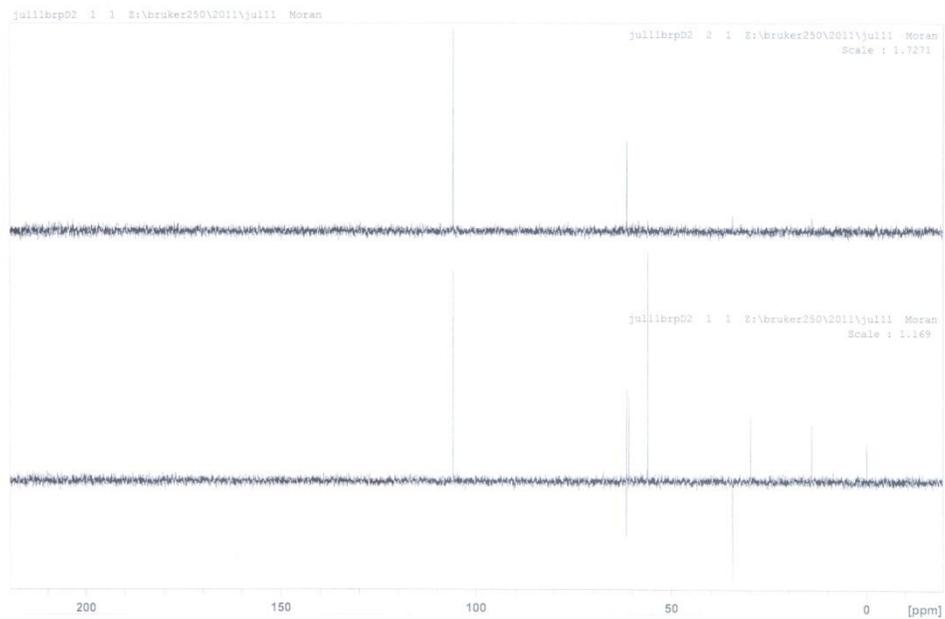
E34.2 Espectro de IV do 2-acetil-3-(3',4',5-trimetoxifenil)propanoato de etila (**6d**)



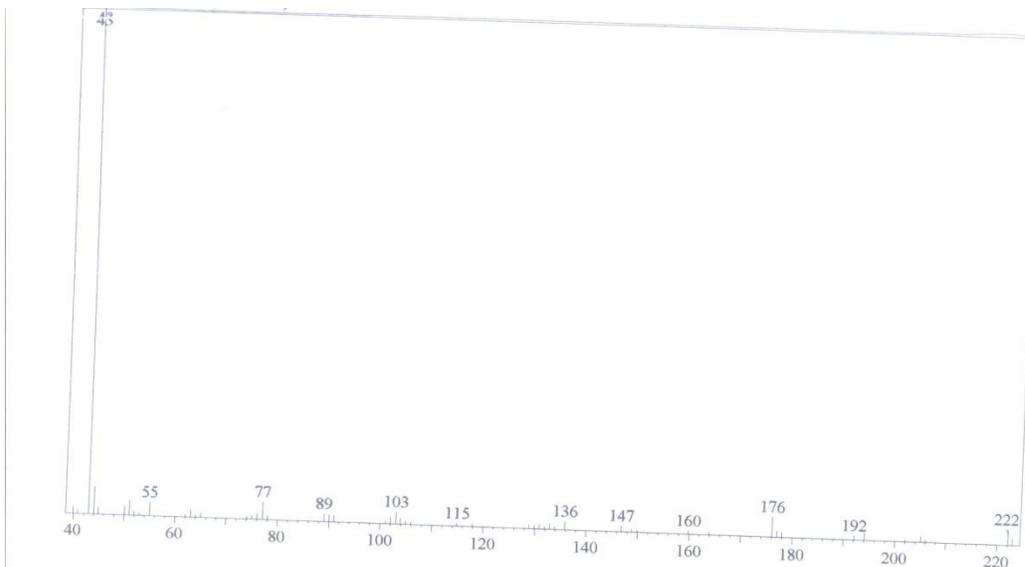
E34.3 Espectro de RMN de ^1H do 2-acetil-3-(3',4',5-trimetoxifenil)propanoato de etila (**6d**)



E34.4 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-acetil-3-(3',4',5-trimetoxifenil)propanoato de etila (**6d**)

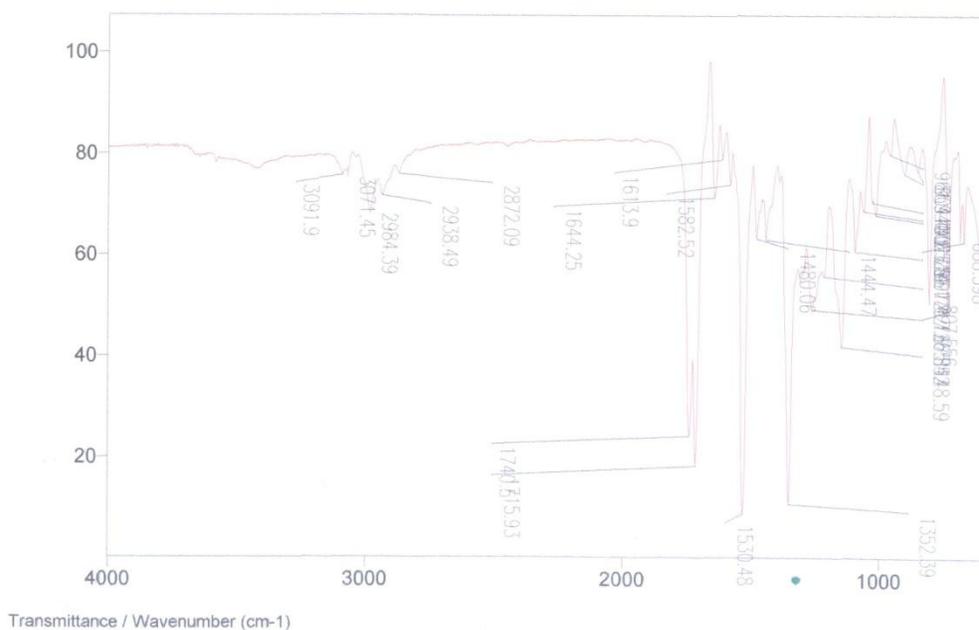


E34.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do 2-acetil-3-(3',4',5-trimetoxifenil)propanoato de etila (**6d**)

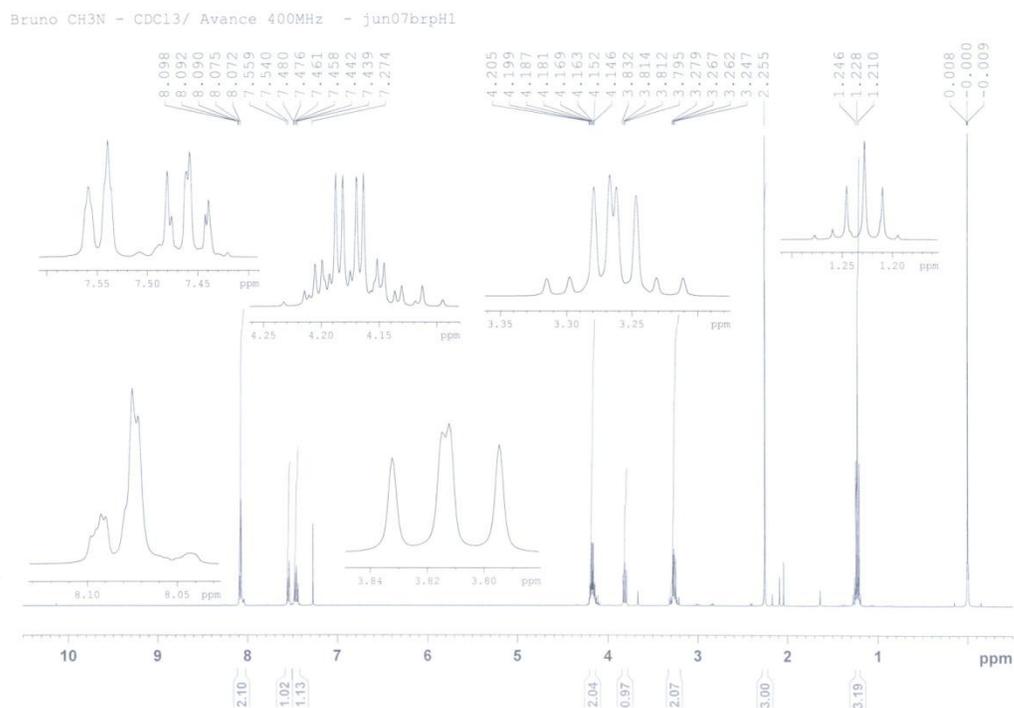


E35.1 Espectro de massas do 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propanoato de etila (**6e**)

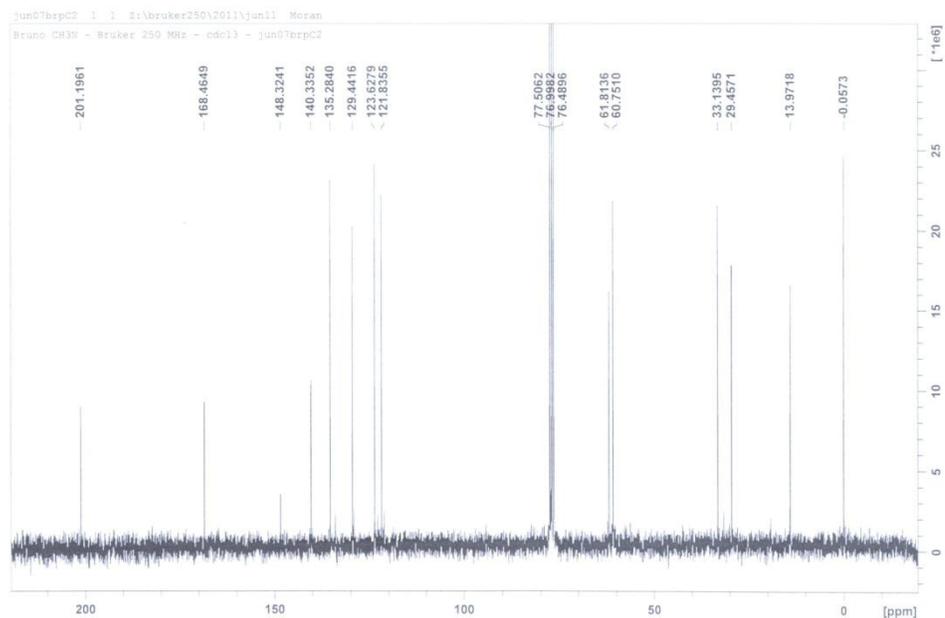
File # 1 : CH3N Mode = 2 (Mid-IR) 6/22/11 3:06 PM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 20 scans/min Apod = Cosine



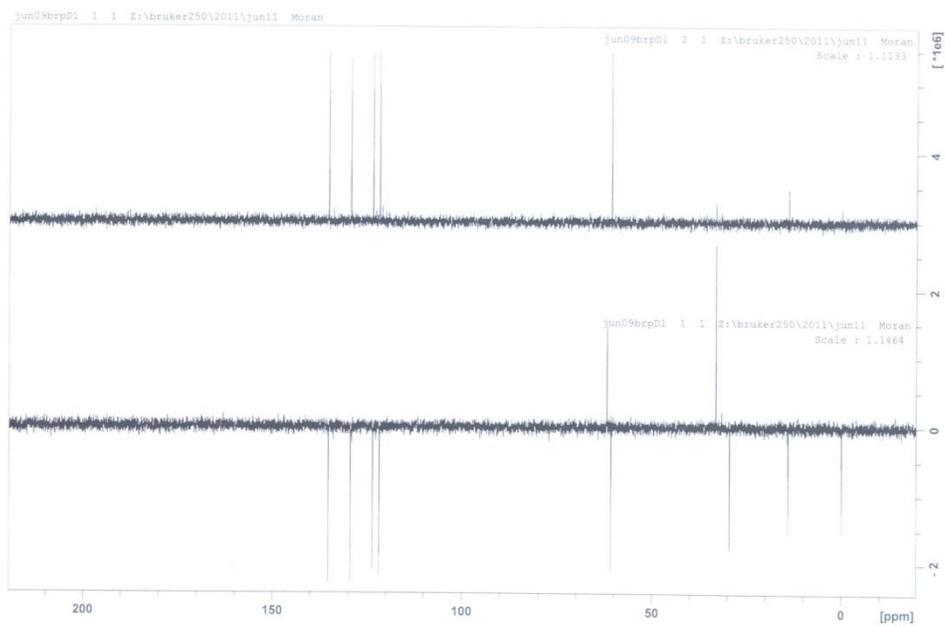
E35.2 Espectro de IV do 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propanoato de etila (**6e**)



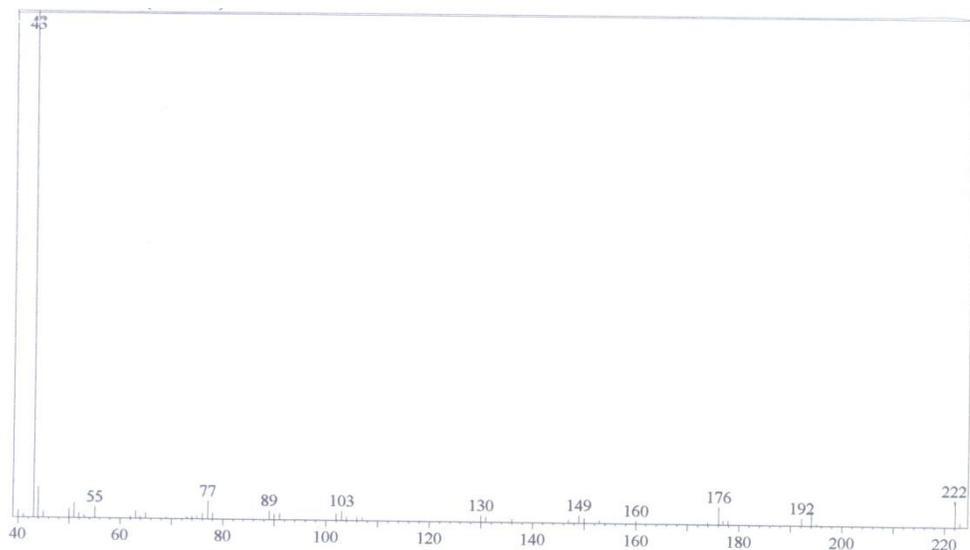
E35.3 Espectro de RMN de ^1H do 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propanoato de etila (**6e**)



E35.4 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propanoato de etila (**6e**)

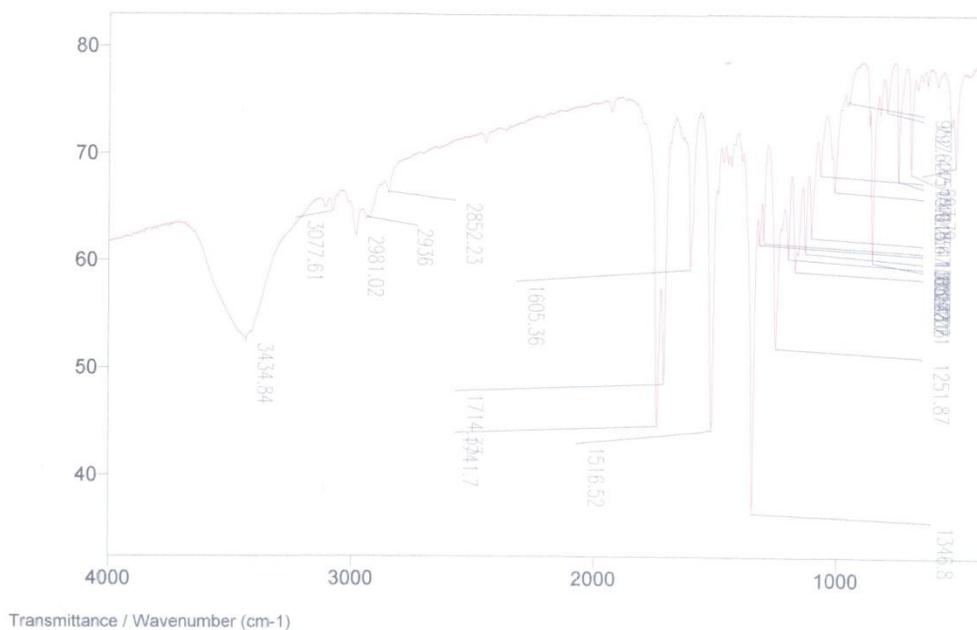


E35.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do 2-acetil-3-(3'-nitrofenil)propanoato de etila (**6e**)

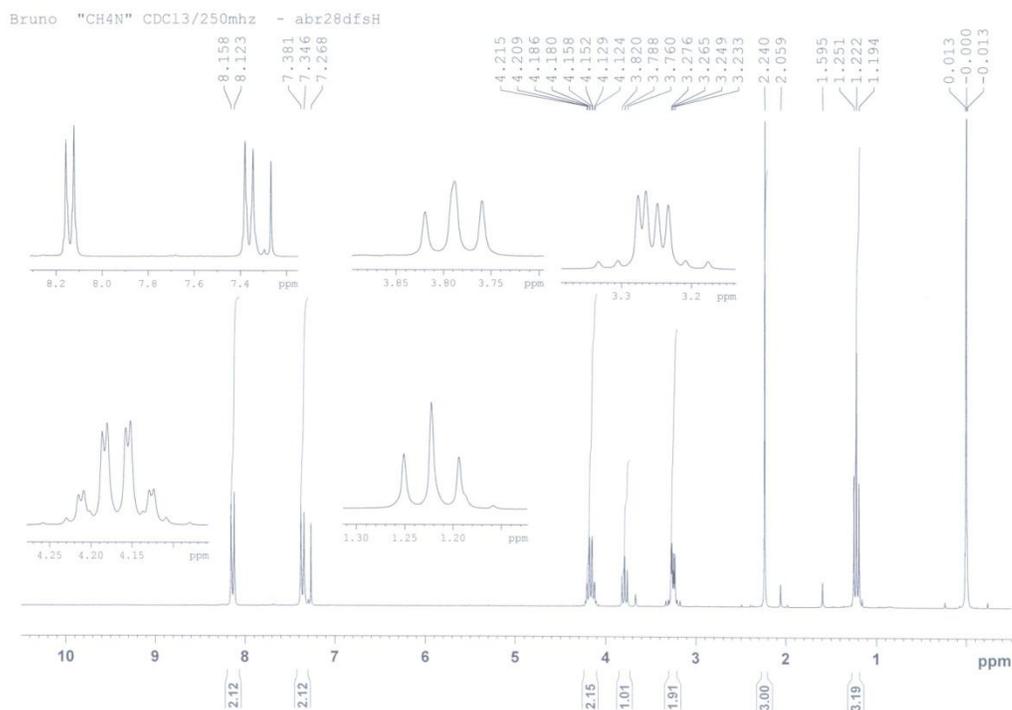


E36.1 Espectro de massas do 2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propanoato de etila (**6f**)

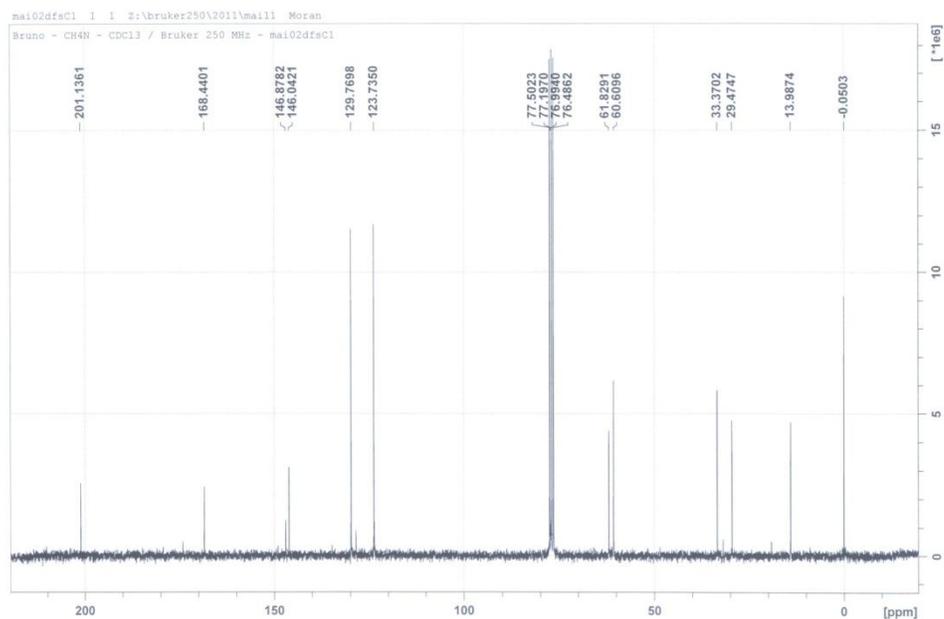
File # 1 : CH4N Mode = 2 (Mid-IR) 5/20/11 8:53 AM
 Sample Description: KBr Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 22 scans/min Apod = Cosine



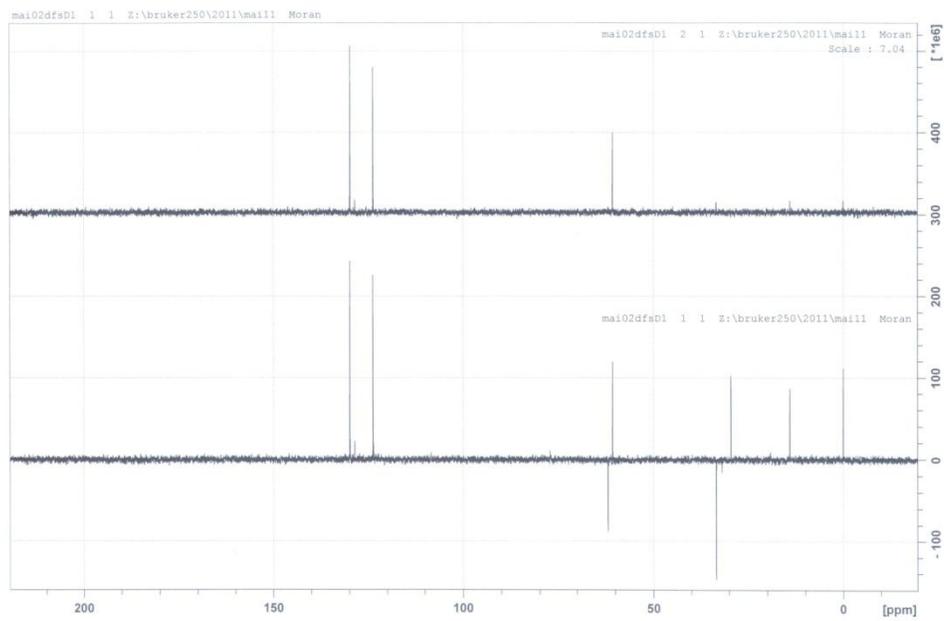
E36.2 Espectro de IV do 2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propanoato de etila (**6f**)



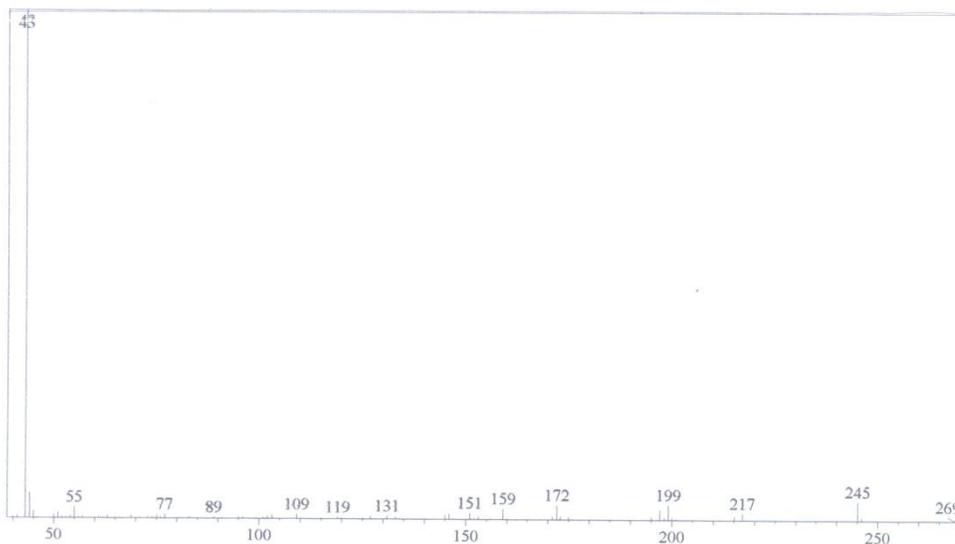
E36.3 Espectro de RMN de ^1H do 2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propanoato de etila (**6f**)



E36.4 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propanoato de etila (**6f**)

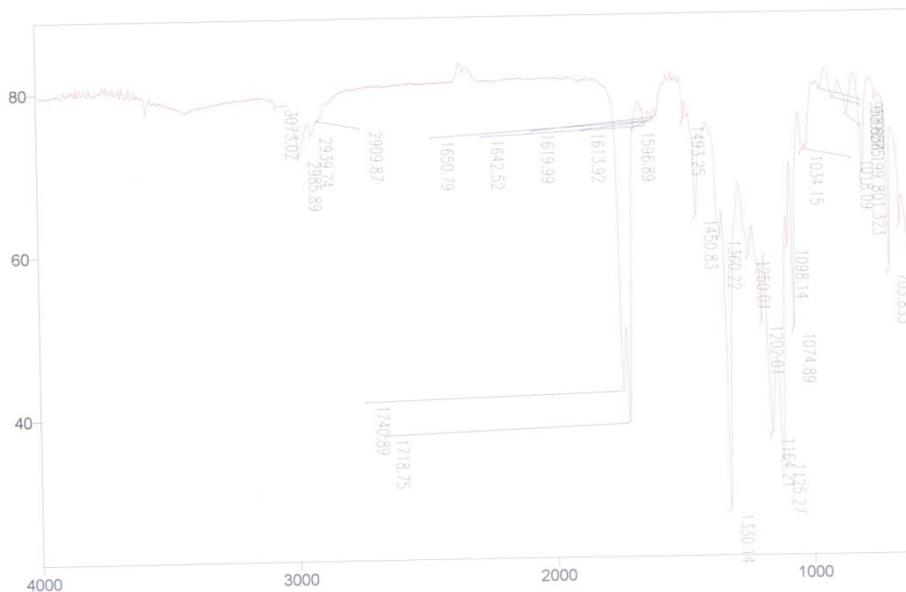


E36.5 Espectro de RMN de ¹³C DEPT do 2-acetil-3-(4'-nitrofenil)propanoato de etila (**6f**)



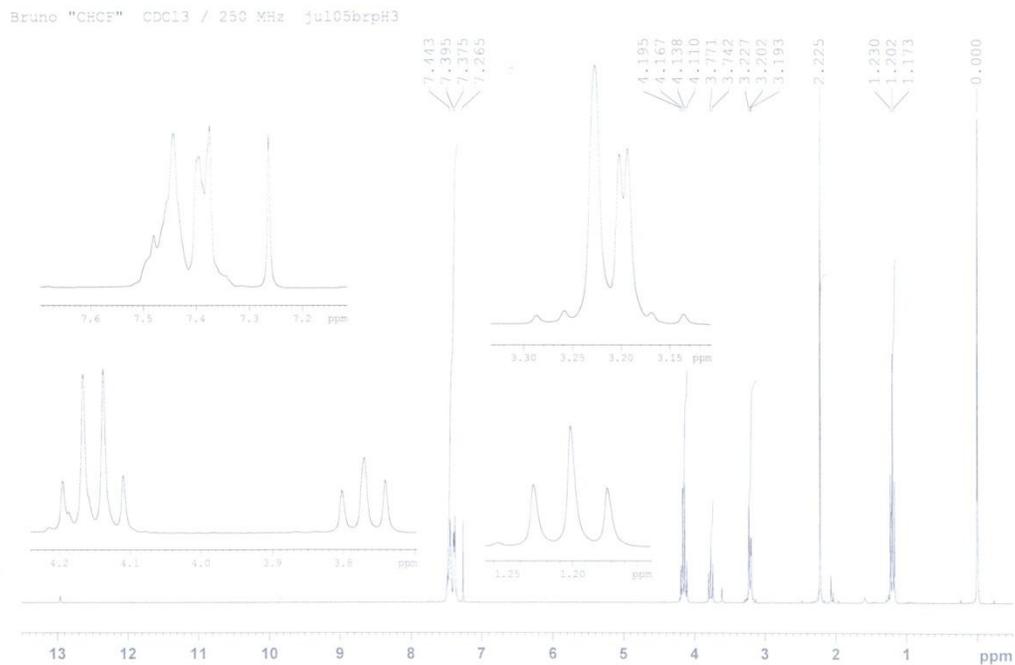
E37.1 Espectro de massas do 2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propanoato de etila (**6g**)

File # 1 : CHCF Mode = 2 (Mid-IR) 7/9/11 0:54 AM
 Sample Description: filme Bruno
 Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min Apod = Cosine

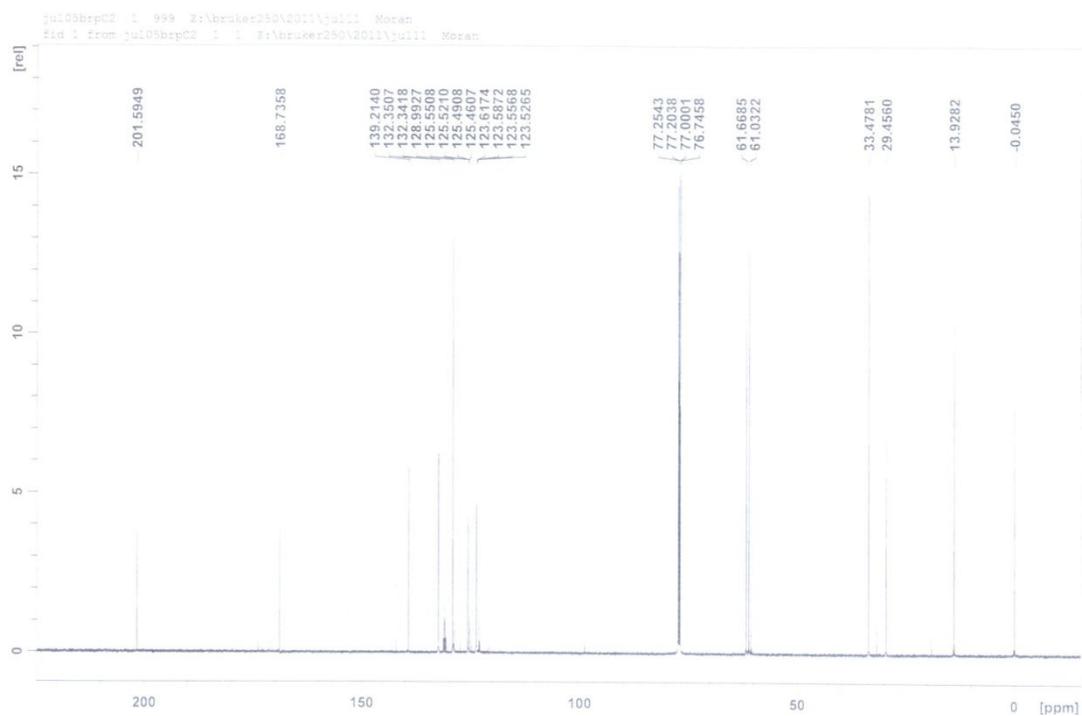


Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

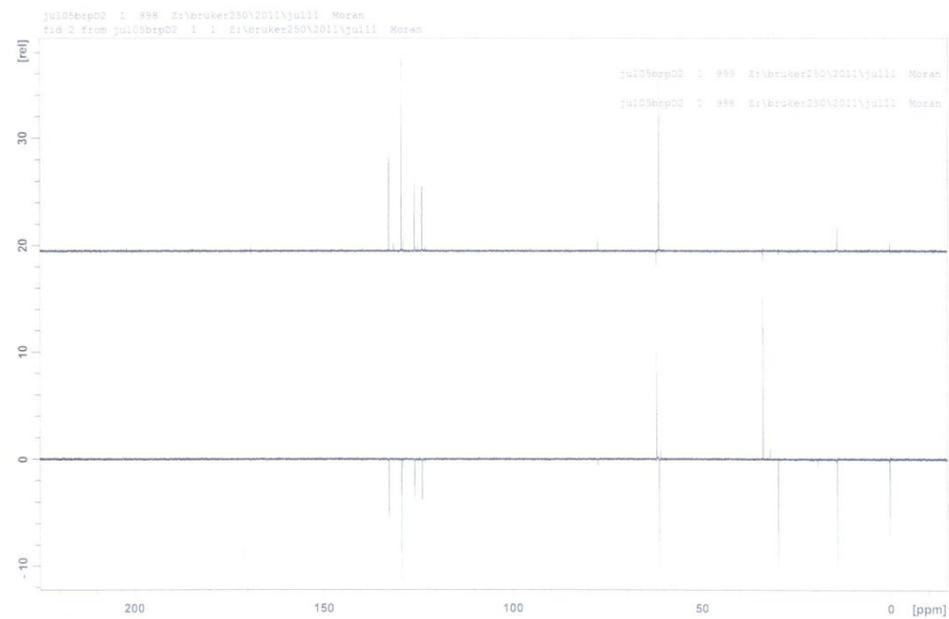
E37.2 Espectro de IV do 2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propanoato de etila (**6g**)



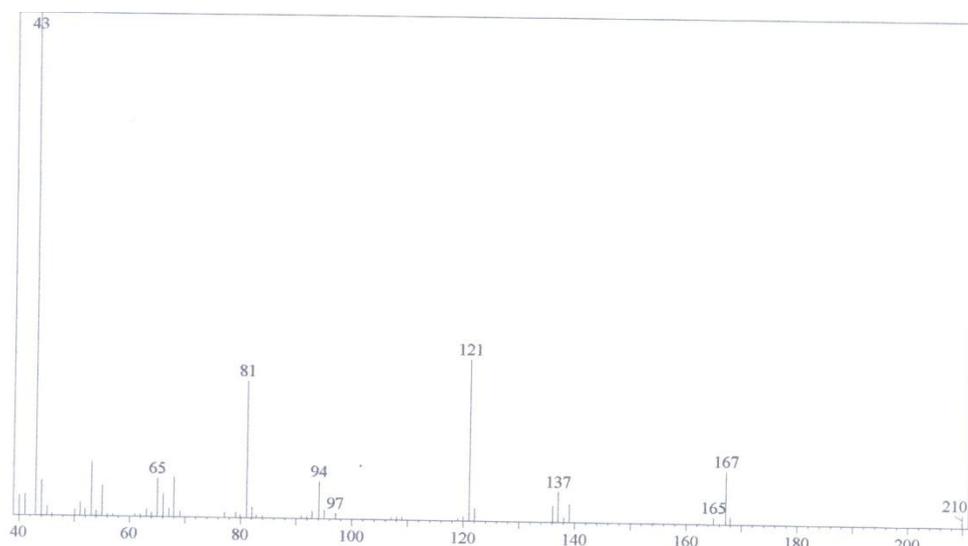
E37.3 Espectro de RMN de ^1H do 2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propanoato de etila (**6g**)



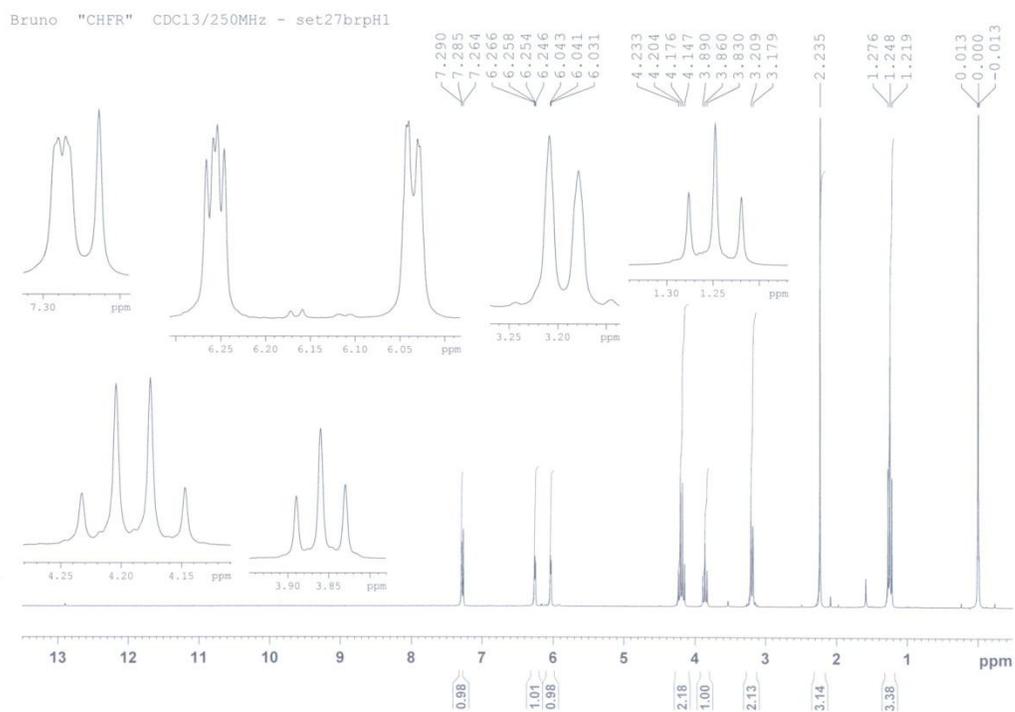
E37.4 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propanoato de etila (**6g**)



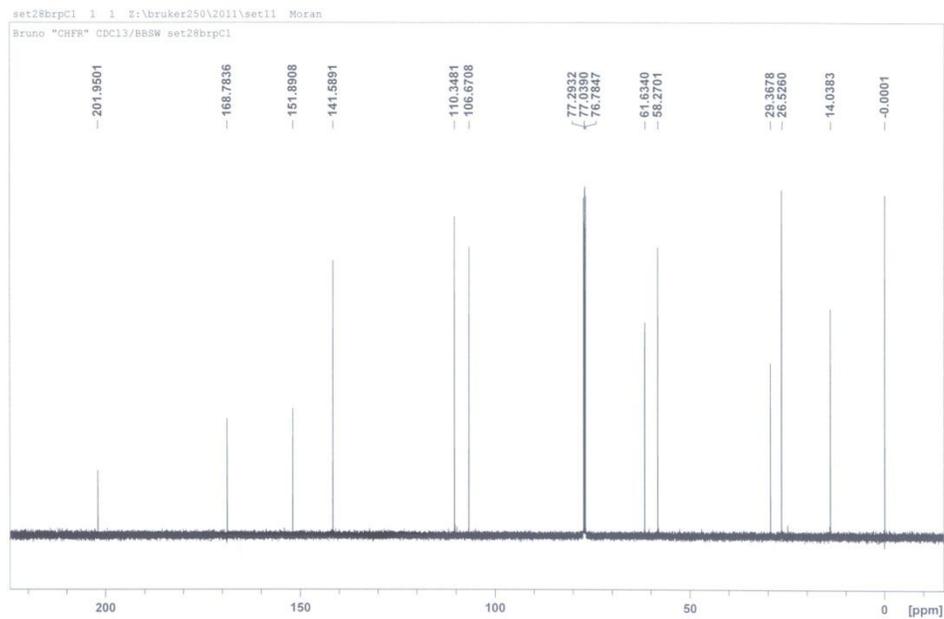
E37.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do 2-acetil-3-(3'-trifluorometilfenil)propanoato de etila (**6g**)



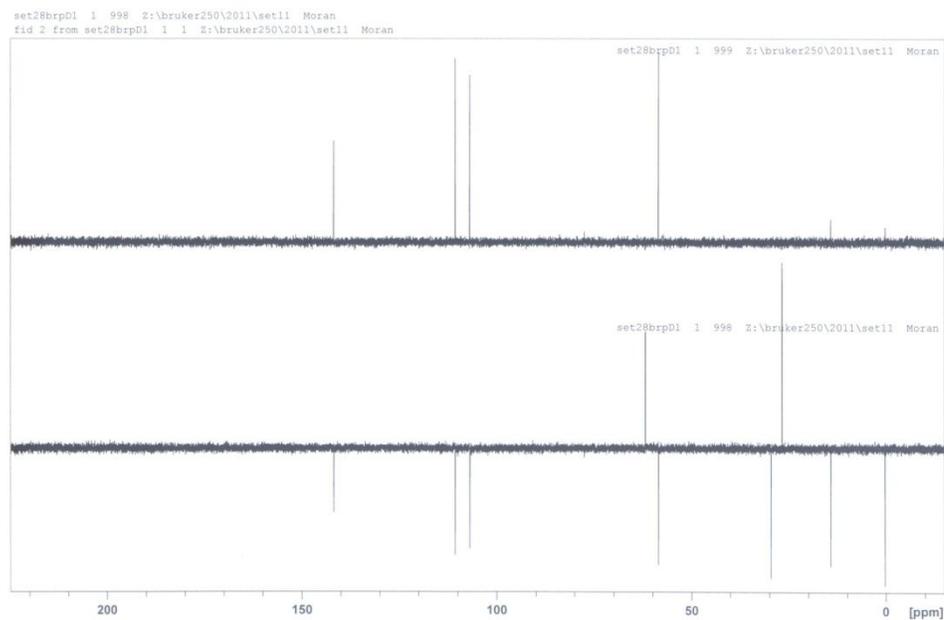
E38.1 Espectro de massas do 2-acetil-3-(2'-furanil)propanoato de etila (**6h**)



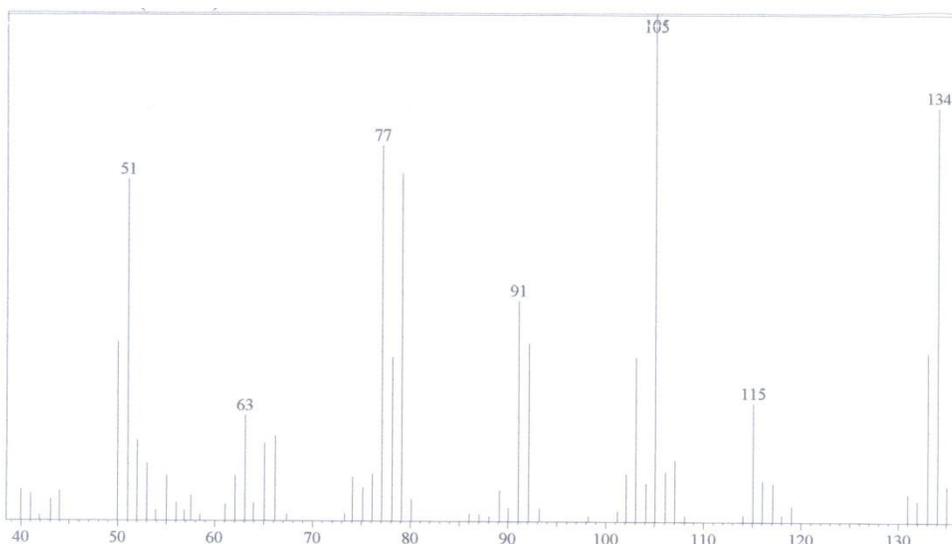
E38.2 Espectro de RMN de ^1H do 2-acetil-3-(2'-furanil)propanoato de etila (**6h**)



E38.3 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-acetil-3-(2'-furanil)propanoato de etila (**6h**)

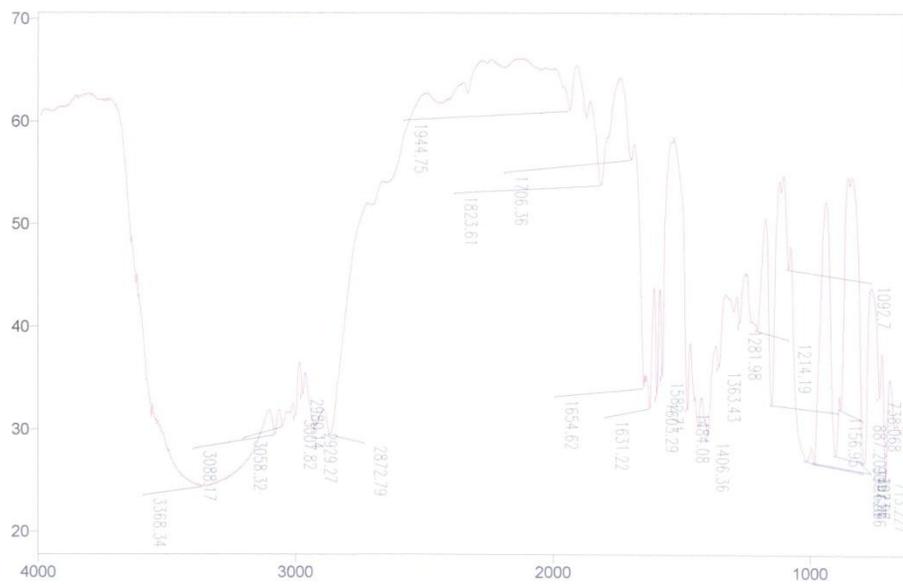


E38.4 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do 2-acetil-3-(2'-furanil)propanoato de etila (**6h**)



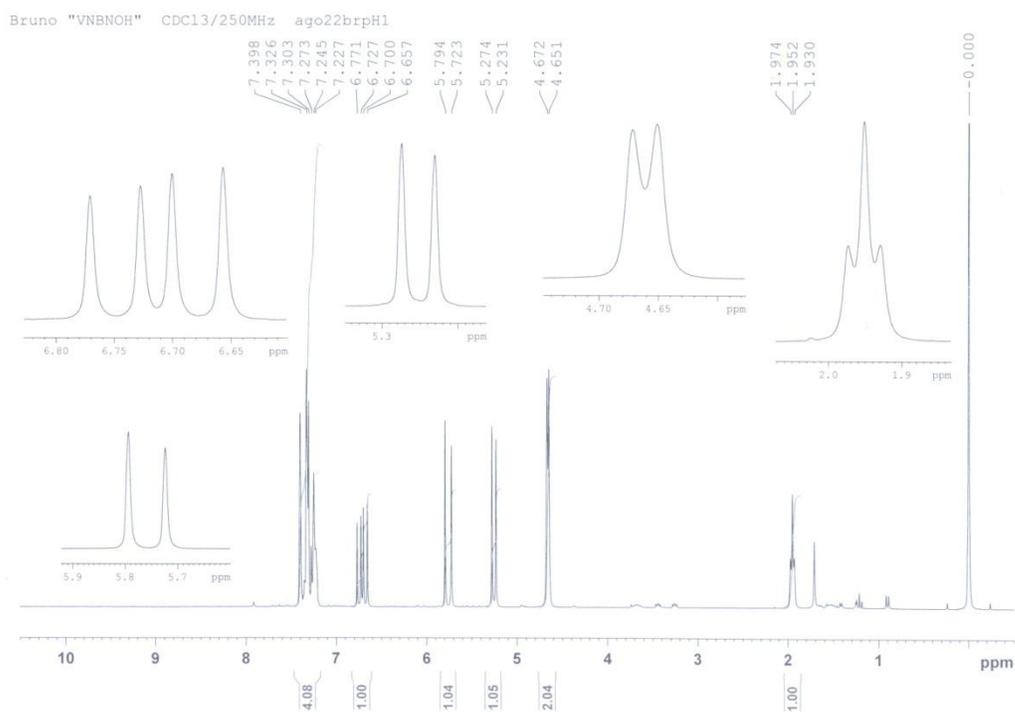
E39.1 Espectro de massas do álcool 3-vinilbenzílico (**9i**)

File # 1 : VNBNOH Mode = 2 (Mid-IR) 9/7/11 11:49 PM
 Sample Description:
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 21 scans/min Apod = Cosine

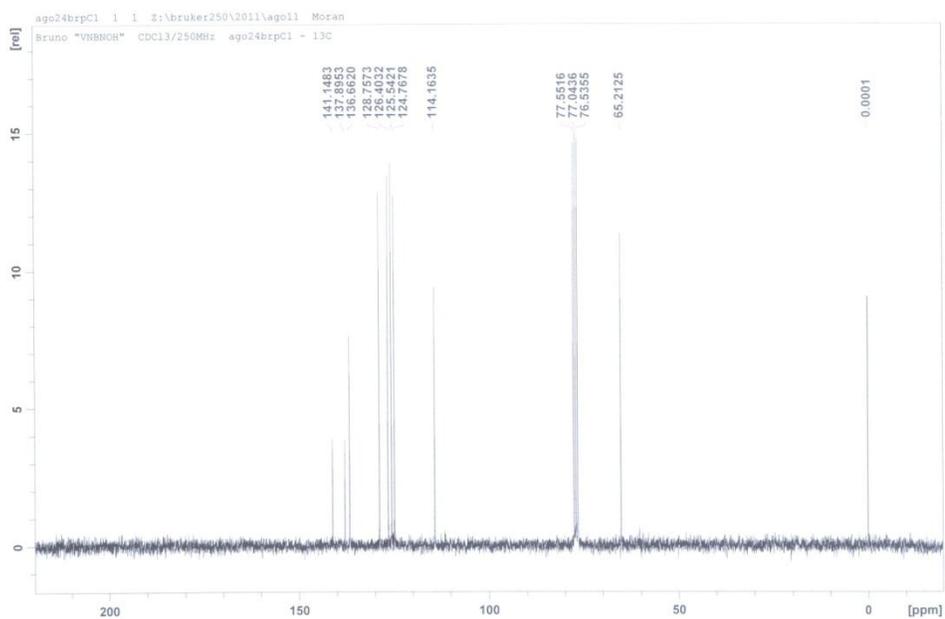


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

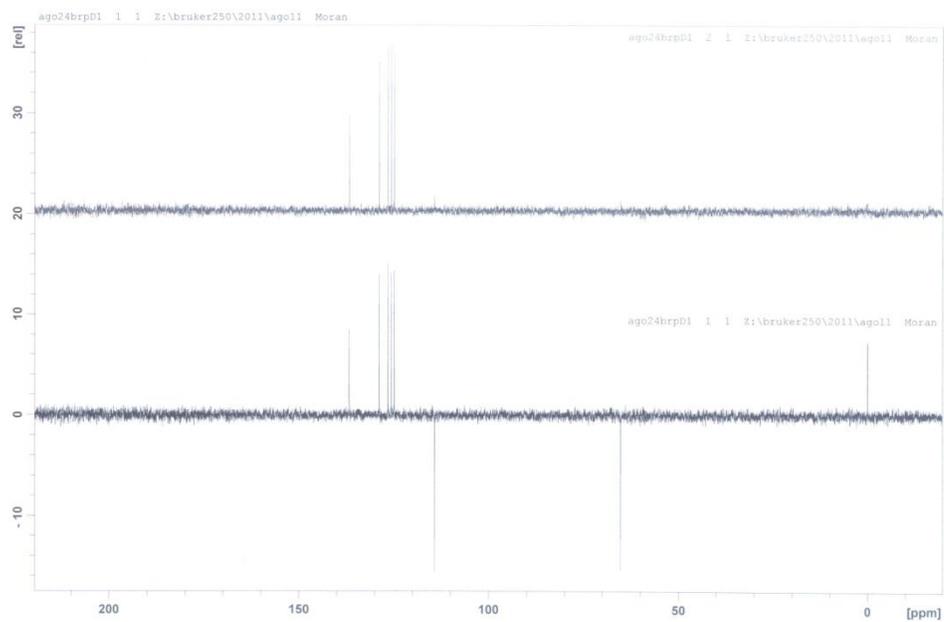
E39.2 Espectro de IV do álcool 3-vinilbenzílico (**9i**)



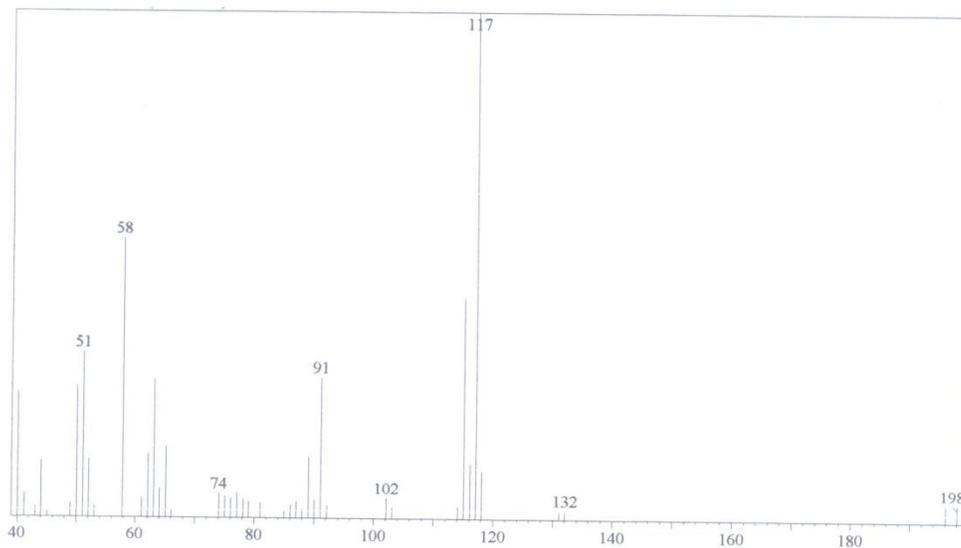
E39.3 Espectro de RMN de ^1H do álcool 3-vinilbenzílico (**9i**)



E39.4 Espectro de RMN de ^{13}C do álcool 3-vinilbenzílico (**9i**)

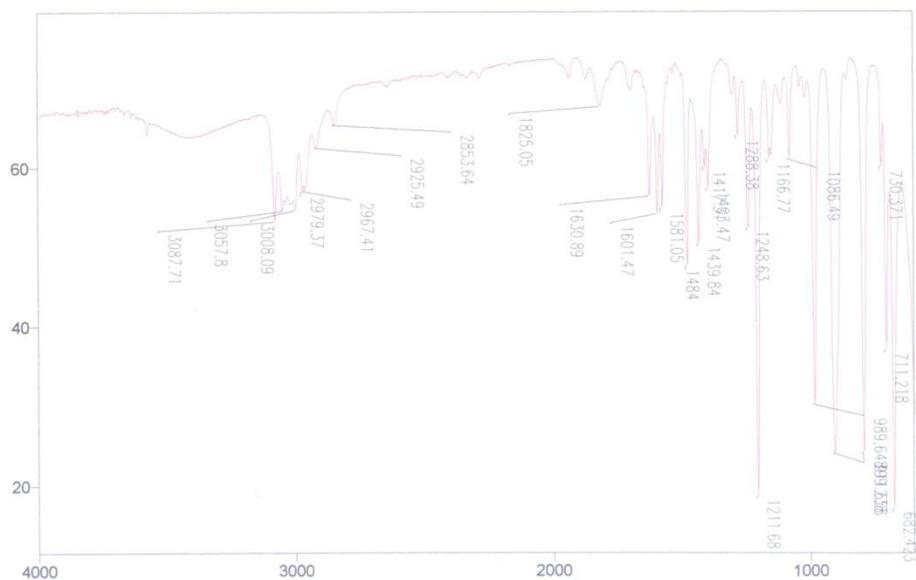


E39.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do álcool 3-vinilbenzílico (**9i**)

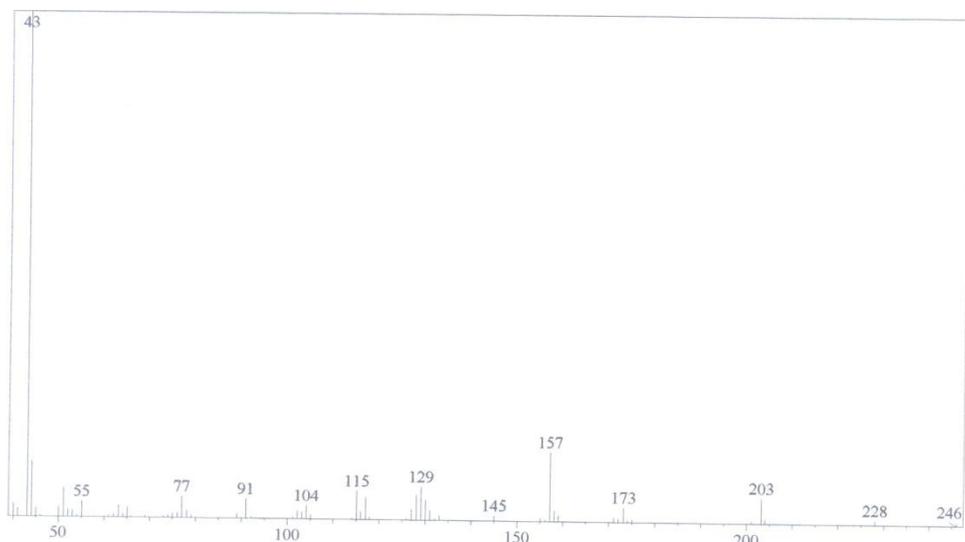


E40.1 Espectro de massas do brometo de 3-vinilbenzila (10i)

File # 1 : VNBNBR Mode = 2 (Mid-IR) 9/7/11 11:41 PM
 Sample Description:
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 20 scans/min Apod = Cosine

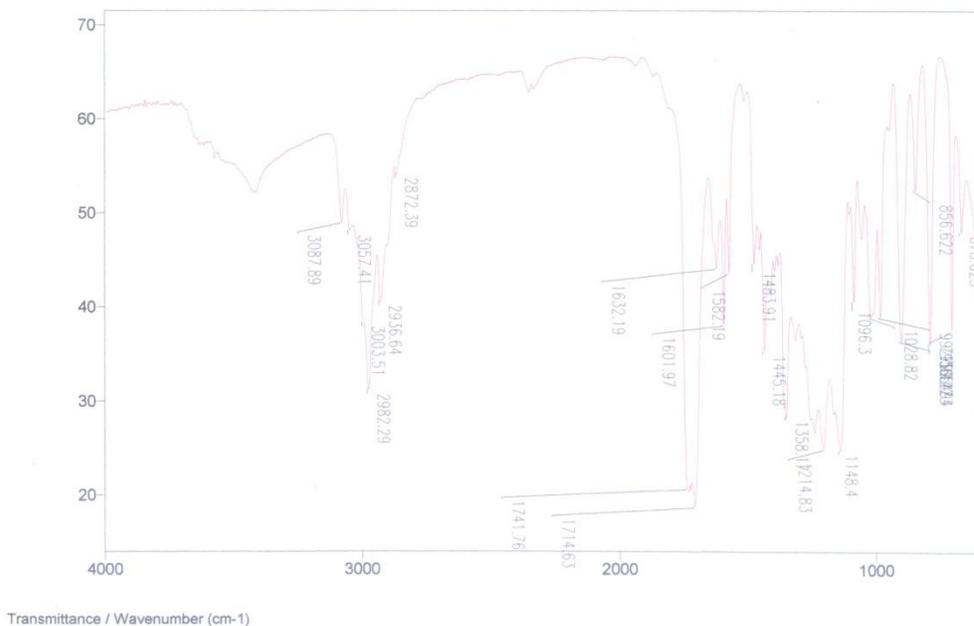


E40.2 Espectro de IV do brometo de 3-vinilbenzila (10i)

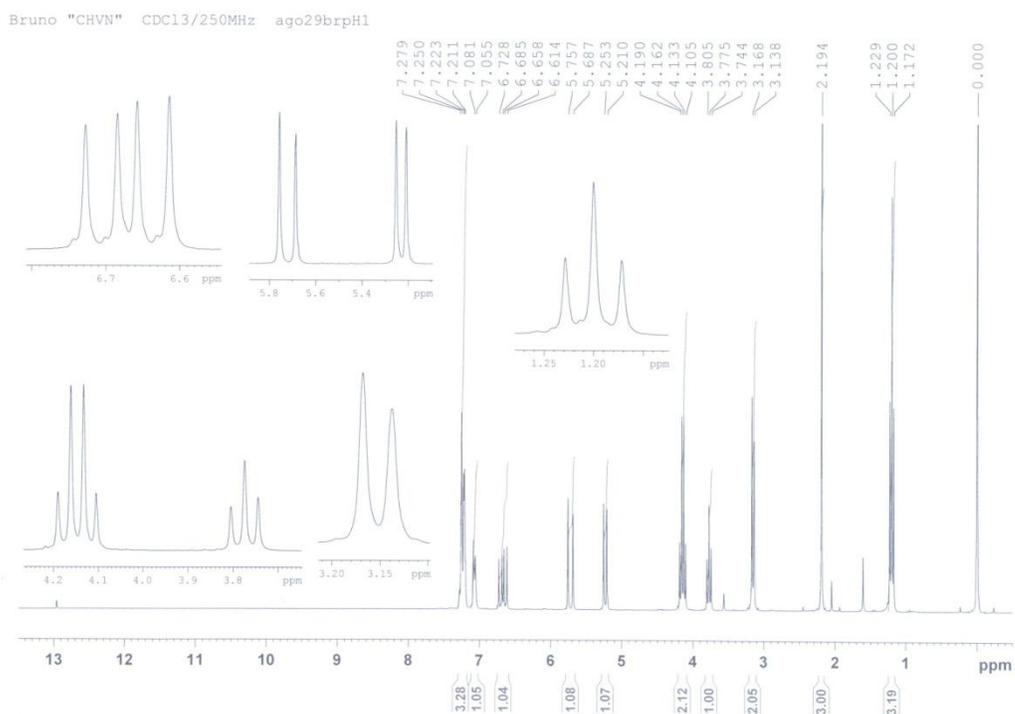


E41.1 Espectro de massas do 2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propanoato de etila (**6i**)

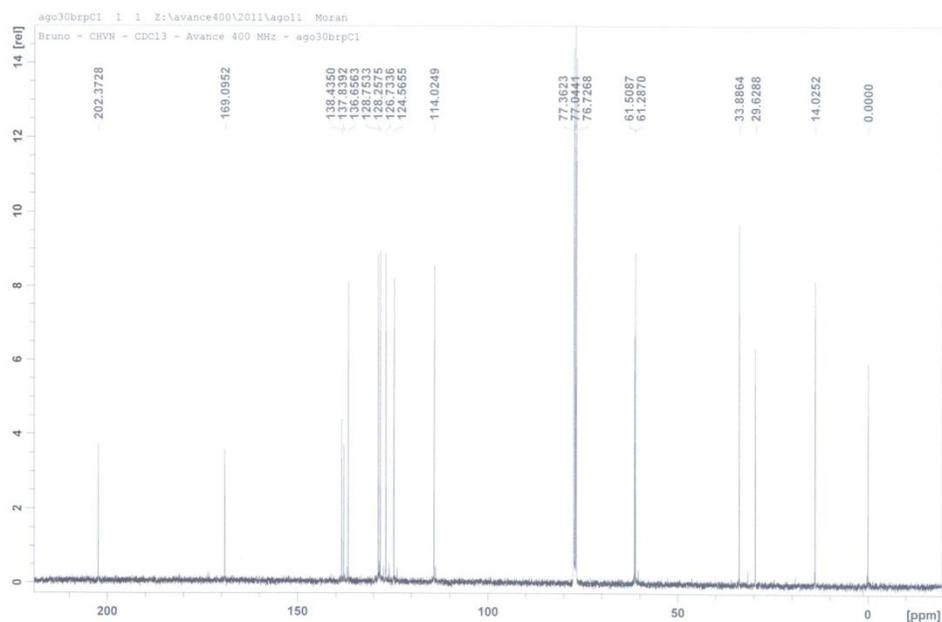
File # 5 : CHVN Mode = 2 (Mid-IR) 9/8/11 2:06 AM
 Sample Description:
 Scans = 16 Res = 4 cm-1 20 scans/min Apod = Cosine



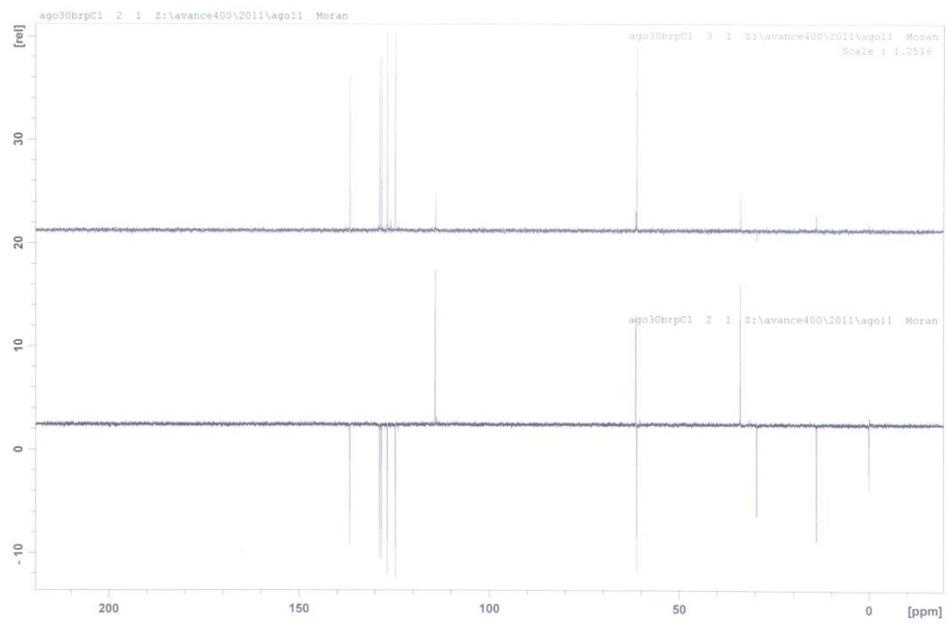
E41.2 Espectro de IV do 2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propanoato de etila (**6i**)



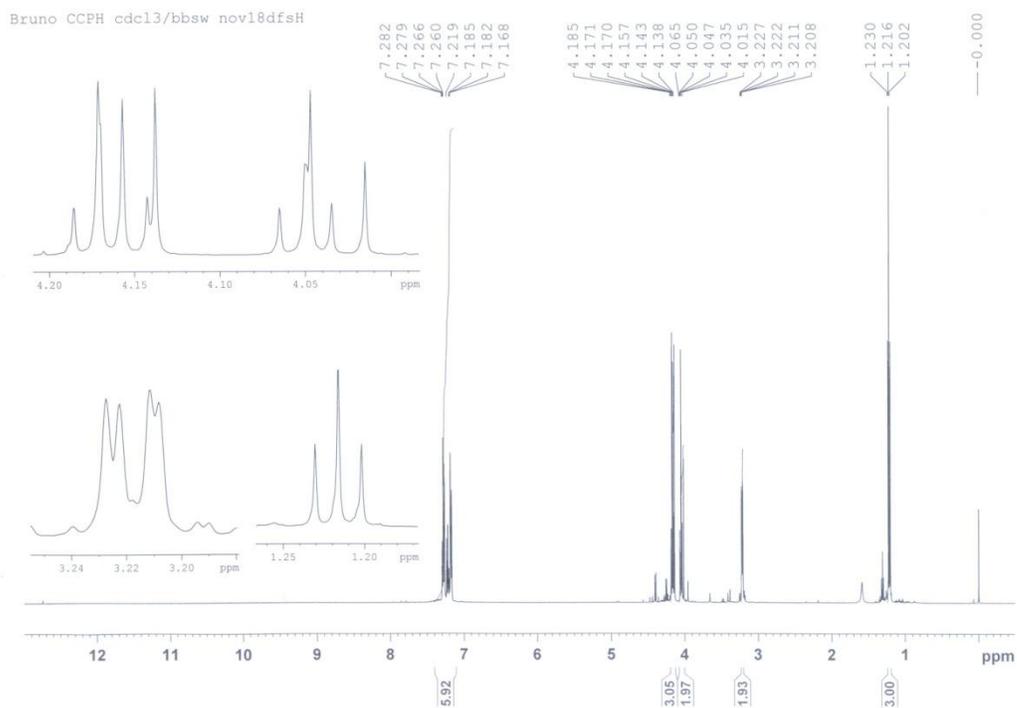
E41.3 Espectro de RMN de ^1H do 2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propanoato de etila (**6i**)



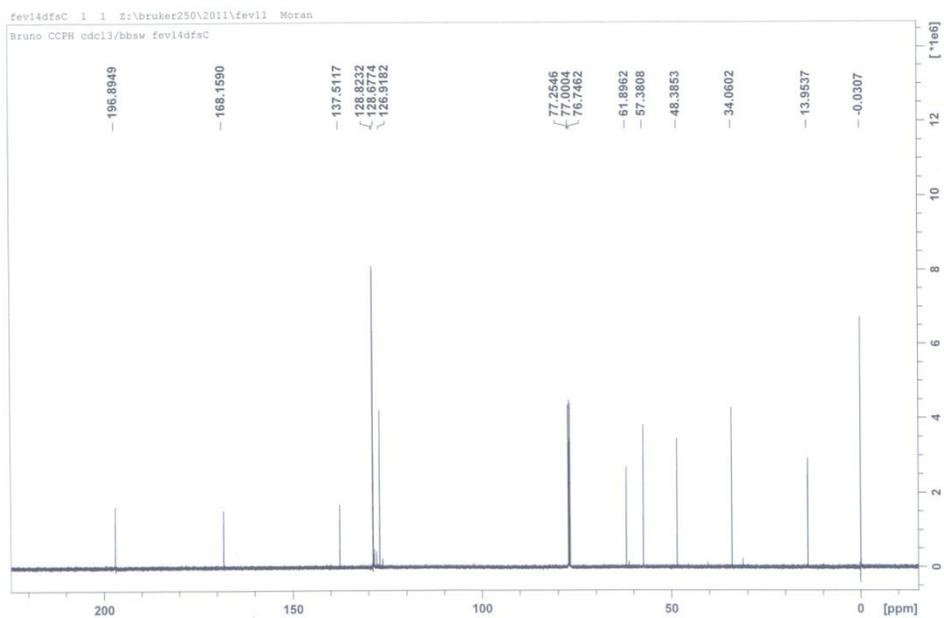
E41.4 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propanoato de etila (**6i**)



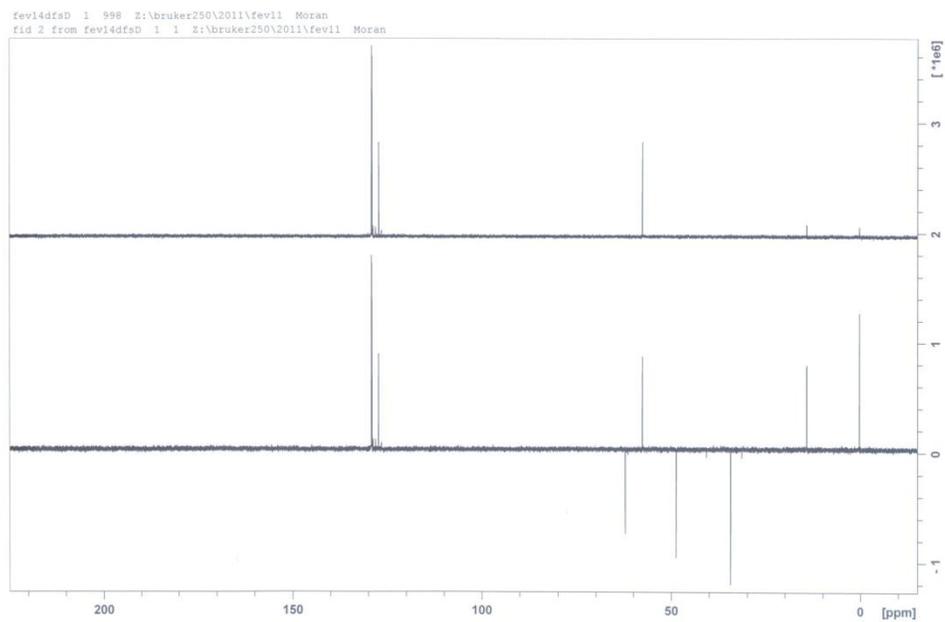
E41.5 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do 2-acetil-3-(3'-vinilfenil)propanoato de etila (**6i**)



E42.1 Espectro de RMN de ^1H do 2-cloroacetyl-3-fenilpropanoato de etila (**11a**)



E42.2 Espectro de RMN de ^{13}C do 2-cloroacetyl-3-fenilpropanoato de etila (**11a**)



E42.3 Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do 2-cloroacetil-3-fenilpropanoato de etila (**11a**)