



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE α -OXO-O-METILOXIMAS E REDUÇÃO
ENANTIOSSELETIVA COM FERMENTO DE PÃO.
OBTENÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS PARA A
PREPARAÇÃO DE 1,2-AMINOÁLCOOIS QUIRAIS**

Tese de Doutorado

Olyr Celestino Kreutz

Orientador: Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran

Campinas, SP, Fevereiro de 1999

3914231

UNIDADE	IQ
N.º CHAMADA:	
V. Ex.	
TOMBO BC/	38180
PROC.	229/99
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	23/07/99
N.º CPD	

CM-00125867-0

**CHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

5051

K887s Kreutz, Olyr Celestino
 Síntese de α -oxo-oximas e redução enantiosseletiva com fermento de pão. Obtenção de intermediários para a preparação de 1,2-Aminoálcoois quirais / Olyr Celestino Kreutz. -- Campinas, SP: [s.n.], 1999.

Orientador: Paulo José Samenho Moran

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

1. Biotransformação. 2. Baker's yeast. 3. Saccharomyces cerevisiae.
 I. Moran, Paulo José Samenho. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título

"Existem antigas catedrais que além de seu propósito sagrado, inspiram solenidade e temor. Mesmo o visitante mais curioso fala de coisas sérias, com voz silenciosa, e, como cada suspiro ecoa através da nave abobadada, o eco que retorna parece carregar uma mensagem misteriosa. O trabalho de gerações de arquitetos e artesãos foi esquecido, o andaime erguido para esse árduo trabalho foi removido há muito tempo, os erros foram apagados ou escondidos pelo pó dos séculos. Vendo apenas a perfeição do todo, completo, nós ficamos impressionados, como que por uma atividade sobre-humana. Mas, as vezes, nós entramos em um edifício ainda em construção, e o som dos martelos, o cheiro do tabaco, as brincadeiras corriqueiras de trabalhador para trabalhador nos fazem perceber que essas grandes estruturas não são outra coisa senão o resultado de dar ao comum esforço humano uma direção e propósito.

A ciência tem suas catedrais, construídas pelo esforço de poucos arquitetos e muitos trabalhadores."

Gilbert Newton Lewis

Merle Randall, Berkley - Califórnia - 1922

AGRADECIMENTOS:

- Ao Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran, pela orientação e por ter tornado possível a execução deste trabalho;
- Ao Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues, pelo apoio material, importante para a continuidade do trabalho;
- Aos meus pais, pelo carinho e pelo estímulo;
- Aos colegas José Luis, Paulo Sérgio, Moacir e Ezequias, pela amizade, pelas proveitosas discussões e pelas brincadeiras no cotidiano do laboratório;
- Aos técnicos de apoio, tanto das oficinas quanto da Central Analítica;
- Ao Curso de Pós-Graduação do Instituto de Química da UNICAMP;
- Ao CNPq pela bolsa, e a FAPESP pelo financiamento a pesquisa.
- A todos que de uma forma ou outra auxiliaram na execução deste trabalho e que não foram nominalmente lembrados.

CURRICULUM VITAE

NOME: Olyr Celestino Kreutz

NASCIMENTO: 22 de Setembro de 1965

NACIONALIDADE: Brasileira

NATURALIDADE: Alecrim - RS

REGISTRO PROFISSIONAL: 05200811 CRQ 5ª Região

ESCOLARIDADE

PÓS-GRADUAÇÃO

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Mestrado em Química

Porto Alegre - RS

Março de 1991 a Abril de 1994

CURSO SUPERIOR

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

Química Industrial

Santa Maria - RS

1985 a 1990

BOLSAS

BOLSA DE MESTRADO - CAPES

VIGÊNCIA: Abril de 1991 a Outubro de 1993

LOCAL: Instituto de Química da UFRGS

BOLSA DE APERFEIÇOAMENTO/ESPECIALIZAÇÃO NO EXTERIOR

PROJETO: Resolução Enantiomérica Usando Enzimas

VIGÊNCIA: 23 de Abril de 1994 a 22 de Agosto de 1994

LOCAL: Bergische Universität Gesamthochschule Wuppertal - Alemanha

BOLSA DE DOUTORADO - CNPq

VIGÊNCIA: Março de 1995 a Fevereiro de 1999

LOCAL: Instituto de Química - UNICAMP

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

- Professor de Química Orgânica no Curso de Nivelamento ministrado aos inscritos na seleção para o ingresso no Curso de Mestrado em Química, em Janeiro de 1993.

- Professor Substituto da Disciplina de Química Orgânica Teórica II no Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no período de 03 de Setembro de 1993 a 18 de Abril de 1994.

- Professor Substituto da Disciplina de Síntese Orgânica I no Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no período de 03 de Setembro de 1993 a 18 de Abril de 1994.

Parte deste trabalho publicado em revista com corpo editorial:

- **Baker's yeast Reduction of (*E*)-1-phenyl-1,2-propanedione 2-(*O*-methyloxime). A Key Step for a (-)-Norephedrine Synthesis.** Olyr C. Kreutz, Paulo J. S. Moran, José A. R. Rodrigues. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 2649.

Partes deste trabalho apresentadas em congressos:

- **Redução de 1-fenil-1,2-propanodiona 2-(*O*-metiloxima) Usando Fermento de Pão Suportado em Montmorilonita (K10).** Olyr C. Kreutz, Paulo J. S. Moran, José A. R. Rodrigues, 19^a RA SBQ - Poços de Caldas, MG - 27 a 30 de Maio de 1996.

- **Reduction of 1-phenyl-1,2-propanedione 2-(*O*-methyloxime) with Baker's yeast - An Enantioselective Synthesis of (-)-Norephedrine.** Olyr C. Kreutz, Paulo J. S. Moran, José A. R. Rodrigues, 7th BMOS - Rio de Janeiro, RJ - 08 a 12 de Setembro de 1996.

- **Síntese da Norefedrina: Redução da (R)-(-)-1-hidroxi-1-fenil-2-propanona 2-(*O*-metiloxima).** Olyr C. Kreutz, Paulo J. S. Moran, José A. R. Rodrigues, 20^a RA SBQ - Poços de Caldas, MG - 24 a 27 de Maio de 1997.

- **Síntese da 1-hidróxi-1-fenil-2-butanona 2-(*O*-metiloxima): Um Intermediário para a Obtenção de um Análogo da Norefedrina.** Olyr C. Kreutz, Paulo J. S. Moran, José A. R. Rodrigues, 21^a RA SBQ - Poços de Caldas, MG - 25 a 28 de Maio de 1998.

- **Synthesis of α -keto-*O*-methyloximes and their Enantioselective reduction by Baker's yeast.** Olyr C. Kreutz, Paulo J. S. Moran, José A. R. Rodrigues, 8th BMOS - São Pedro, SP - 07 a 11 de Setembro de 1998.

ABREVIACÕES:

δ - deslocamento químico

^{13}C RMN - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

^1H RMN - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

ATP - Adenosina Trifosfato

atm - atmosfera de pressão

BY - Baker's yeast

CCD - Cromatografia em Camada Delgada

CG-EM - Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa

DEPT - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

eV - elétrons-volt

Hz – Hertz

i. e. – impacto eletrônico

IV - Infra Vermelho

J - constante de acoplamento

m/e - razão massa carga

MAR - Massa de Alta Resolução

MHz - Megahertz

MVK - metil vinil cetona

NAD(P)/H - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (Fosfato) reduzido

Pd/C - Paládio sobre carvão ativo

pf - ponto de fusão

pH - potencial hidrogeniônico

ppm - partes por milhão

THF - Tetraidrofurano

TMS - Tetrametilsilano

RESUMO

Neste trabalho foram desenvolvidas metodologias de redução assimétrica de alfa-oxo oximas do tipo $\text{ArC(O)C(NOR}^2\text{)R}^1$, utilizando Fermento de Pão como agente de redução assimétrica. Sintetizou-se várias alfa-oxo oximas (64 a 96% de rendimento) com o objetivo de estudar a influência dos grupos Ar, R^1 e R^2 (Ar = Bn, Furil, Naftil, 3,4-metilenodioxifenil, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ = alquil ou aril) na enantiosseletividade da redução da função cetônica pelo Fermento de Pão (*Saccharomyces cerevisiae*). Os resultados obtidos na redução enantiosseletiva destes compostos demonstram a grande aplicabilidade desta estratégia na síntese de 1,2-aminoálcoois opticamente ativos. Os álcoois obtidos (65-99% de excesso enantiomérico) podem ser intermediários para a preparação da norefedrina, norpseudoefedrina e análogos. Foi feito um estudo de Ressonância Magnética Nuclear para determinação da configuração (*E/Z*) da ligação C=N destas oximas. Para tanto, sintetizou-se os dois isômeros possíveis e, através da comparação dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C foi possível estabelecer a configuração.

ABSTRACT

In this work, methodologies for asymmetric reduction of alpha-oxo-oximes, $\text{ArC(O)C(NOR}^2\text{)R}^1$, had been developed using Baker's yeast as reduction agent. Several alpha-oxo oximes (64-96% yield) were synthesized in order to study the influence of the groups Ar, R^1 and R^2 (Ar = Bn, furyl, naphthyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H} = \text{alkyl or aryl}$) in the enantioselectivity of the reduction of the keto function by Baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). The results of these enantioselective reductions indicate the great applicability of this strategy in the synthesis of optically active 1,2-aminoalcohols. The obtained alcohols (65-99% ee) are intermediates for the synthesis of norephedrine or norpseudoephedrine analogues. A Nuclear Magnetic Resonance study was made to establish the E/Z configurations of the C=N bond of those oximes. In such way, the two possible isomers were synthesized and, through the comparison of the NMR ^1H and ^{13}C spectra of these compounds it was possible to assign the respective E/Z configuration.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iv
Curriculum vitae.....	v
Abreviações.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
1 - INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - Considerações Gerais.....	2
1.2 - <i>Saccharomyces cerevisiae</i> como Reagente em Química Orgânica.....	7
1.2.1 - Redução de Compostos Monocarbonilados.....	8
1.2.2 - Redução de Compostos Dicarbonilados.....	13
1.2.3 - Redução de β -cetoesteres.....	17
1.2.4 - Redução com BY em Solventes Orgânicos.....	20
1.2.5 - Reações Diversas.....	24
1.3 - Oximas: Intermediários para a Síntese de 1,2-aminoálcoois.....	30
2 - OBJETIVOS E ESTRATÉGIA.....	37
2.1 - Objetivos.....	38
2.2 - Estratégia.....	38
3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
3.1 - Síntese das Arilcetonas.....	41
3.1.1 - Síntese da 1-(β -naftil)-1-propanona (46).....	41
3.1.2 - Síntese da Butirofenona (47).....	42
3.1.3 - Síntese das 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1-alcanonas (48 e 49).....	43
3.2 - Síntese das Oximas via Reação de α -oximação.....	44
3.3 - Síntese das α,β -dicetonas.....	46
3.4 - Síntese da Mistura de Isômeros das α -oxo-oximas.....	48
3.5 - Síntese das O-alquil/ariloximas.....	49
3.5.1 - (<i>E</i>)-Alquil/ariloximas.....	49
3.5.2 - Mistura de Isômeros (<i>E/Z</i>) das O-alquil/ariloximas.....	51
3.6 - Análise dos Resultados Espectroscópicos para a Determinação da Configuração (<i>E/Z</i>).....	52

3.7 - Redução das (<i>E</i>)- <i>O</i> -alquil/ariloximas com Fermento de Pão.....	55
4 - CONCLUSÕES.....	64
5 - PARTE EXPERIMENTAL.....	68
5.1 - Considerações Gerais.....	79
5.2 - Procedimentos Gerais.....	71
5.2.1 - Procedimento Geral para α -oximação.....	71
5.2.2 - Procedimento Geral para Metilação das α -oxo-oximas.....	72
5.2.3 - Procedimento Geral para a Síntese das α,β -dicetonas.....	72
5.2.4 - Procedimento Geral para Síntese da Mistura de Isômeros (<i>E/Z</i>) das α -oxo-oximas.....	73
5.2.5 - Procedimento Geral para Síntese da Mistura de Isômeros (<i>E/Z</i>) das α -oxo-(<i>O</i> -alquil/ari)-oximas.....	73
5.2.6 - Procedimento Geral para a Redução das (<i>E</i>)- <i>O</i> -alquil/ariloximas com Boroidreto de Sódio para Obtenção de Padrão para CG Quiral.....	73
5.2.7 - Procedimentos Gerais para Biotransformação.....	74
5.3 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-oxima (50E).....	75
5.4 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (66E).....	76
5.5 - Síntese da 1-fenil-1,2-propanodiona (58).....	76
5.6 - Síntese da 1-fenil-1,2-propanodiona 2-oxima (mistura de dois isômeros).....	77
5.7 - Síntese da 1-fenil-1,2-propanodiona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (mistura de dois isômeros).....	78
5.8 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (66E) com Fermento de Pão.....	88
5.9 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1-hidroxi-2-propanona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (78E) com Tetraidreto de Alumínio e Lítio.....	80
5.10 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1-hidroxi-2-propanona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (78E).....	81
5.11 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(<i>O</i> - <i>i</i> -propiloxima) (67E).....	82
5.12 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(<i>O</i> - <i>i</i> -propiloxima) (mistura de dois isômeros).....	83
5.13 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(<i>O</i> - <i>i</i> -propiloxima) (67E) com Fermento de Pão.....	83
5.14 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(<i>O</i> -benziloxima) (68E).....	84

5.15 - Síntese da 1-fenil-1,2-propanodiona 2-(O-benziloxima) (mistura de dois isômeros).....	86
5.16 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(O-benziloxima) (68E) com Fermento de Pão.....	86
5.17 - Síntese da Benzil mono-oxima (88).....	88
5.18 - Síntese da Benzil mono-O-metiloxima (90).....	88
5.19 - Redução da Benzil mono-O-metiloxima (90) com Fermento de Pão.....	89
5.20 - Síntese da Furil mono-oxima (89).....	90
5.21 - Síntese da Furil mono-O-metiloxima (91).....	90
5.22 - Redução da Furil mono-O-metiloxima (91) com Fermento de Pão....	91
5.23 - Síntese da 1-(β -naftil)-1-propanona (46).....	91
5.24 - Síntese da (<i>E</i>)-1-(β -naftil)-1,2-propanodiona 2-oxima (54E).....	92
5.25 - Síntese da (<i>E</i>)-1-(β -naftil)-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima) (72E).....	93
5.26 - Síntese da 1-(β -naftil)-1,2-propanodiona (82).....	93
5.27 - Síntese da 1-(β -naftil)-1,2-propanodiona 2-oxima (mistura de dois isômeros).....	94
5.28 - Síntese da 1-(β -naftil)-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima) (mistura de dois isômeros).....	94
5.29 - Redução da (<i>E</i>)-1-(β -naftil)-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima) (72E) com Fermento de Pão.....	95
5.30 - Síntese da 1,2-indanodiona 2-oxima (57).....	96
5.31 - Síntese da 1,2-indanodiona 2-(O-metiloxima) (76).....	96
5.32 - Síntese da 1,2-indanodiona (65).....	97
5.33 - Síntese da 1,2-indanodiona 2-oxima (mistura de dois isômeros).....	98
5.34 - Síntese da 1,2-indanodiona 2-(O-metiloxima) (mistura de dois isômeros).....	98
5.35 - Redução da 1,2-indanodiona 2-(O-metiloxima) (76) com Fermento de Pão.....	99
5.36 - Síntese da Butirofenona (47).....	100
5.37 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-butanodiona 2-oxima (51E).....	100
5.38 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-butanodiona 2-(O-metiloxima) (69E).....	100
5.39 - Síntese da 1-fenil-1,2-butanodiona (59).....	101
5.40 - Síntese da 1-fenil-1,2-butanodiona 2-oxima (mistura de dois isômeros).....	101

5.41 - Síntese da 1-fenil-1,2-butanodiona 2-(O-metiloxima) (mistura de dois isômeros).....	102
5.42 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-butanodiona 2-oxima (51E) com Fermento de Pão.....	102
5.43 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-butanodiona 2-(O-metiloxima) (69E) com Fermento de Pão.....	103
5.44 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1-hidroxi-2-butanona 2-(O-metiloxima) (80E)	104
5.45 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1-hidroxi-2-butanona 2-(O-metiloxima) (80E) com Pd/C/H ⁺	104
5.46 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-pentanodiona 2-oxima (52E).....	105
5.47 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-pentanodiona 2-(O-metiloxima) (70E).....	105
5.48 - Síntese da 1-fenil-1,2-pentanodiona (60).....	106
5.49 - Síntese da 1-fenil-1,2-pentanodiona 2-oxima (mistura de dois isômeros).....	106
5.50 - Síntese da 1-fenil-1,2-pentanodiona 2-(O-metiloxima) (mistura de dois isômeros).....	107
5.51 - Redução da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-pentanodiona 2-(O-metiloxima) (70E) com Fermento de Pão.....	107
5.52 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-hexanodiona 2-oxima (53E).....	108
5.53 - Síntese da (<i>E</i>)-1-fenil-1,2-hexanodiona 2-(O-metiloxima) (71E).....	109
5.54 - Síntese da 1-fenil-1,2-hexanodiona (61).....	109
5.55 - Síntese da 1-fenil-1,2-hexanodiona 2-oxima (mistura de dois isômeros).....	110
5.56 - Síntese da 1-fenil-1,2-hexanodiona 2-(O-metiloxima) (mistura de dois isômeros).....	110
5.57 - Redução da 1-fenil-1,2-hexanodiona 2-(O-metiloxima) (71E) com Fermento de Pão.....	111
5.58 - Síntese da 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1-propanona (48).....	111
5.59 - Síntese da (<i>E</i>)-1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona 2-oxima (55E).....	112
5.60 - Síntese da (<i>E</i>)-1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima) (73E).....	113
5.61 - Síntese da 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona (63).....	113
5.62 - Síntese da 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona 2-oxima (mistura de dois isômeros)	114
5.63 - Síntese da 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima) (mistura de dois isômeros)	114

5.64 - Redução da (<i>E</i>)-1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (73E) com Fermento de Pão.....	115
5.65 - Síntese da 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1-butanona (49).....	115
5.66 - Síntese da (<i>E</i>)-1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona 2-oxima (56E).....	116
5.67 - Síntese da (<i>E</i>)-1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (74E).....	116
5.68 - Síntese da 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona (64).....	117
5.69 - Síntese da 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona 2-oxima (mistura de dois isômeros).....	117
5.70 - Síntese da 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (mistura de dois isômeros).....	118
5.71 - Redução da (<i>E</i>)-1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (74E) com Fermento de Pão.....	118
5.72 - Síntese da 1-fenil-1,2-etanodiona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (75).....	119
5.73 - Redução da 1-fenil-1,2-etanodiona 2-(<i>O</i> -metiloxima) (75) com Fermento de Pão.....	119
6 - ESPECTROS.....	121

1 – INTRODUÇÃO

1.1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

O grande avanço da síntese enantiosseletiva deve-se à necessidade de entender os processos biológicos e ao reconhecimento geral de que a quiralidade tem importância vital na natureza. Por isso, a síntese de compostos orgânicos contendo um ou mais centros quirais enantiomericamente puros é, sem dúvida, o maior campo de interesse da síntese orgânica, atualmente. Novos reagentes, catalisadores e estratégias sintéticas tornaram possível a síntese de moléculas com um grau de complexidade estrutural inatingível há poucos anos atrás. O crescente interesse por esse tipo de síntese promoveu um grande desenvolvimento na biocatálise. Porém, enquanto que a habilidade de enzimas agir como catalisadores quirais específicos já é há tempo conhecida, principalmente pela indústria farmacêutica, somente há poucos anos, procedimentos bioquímicos tornaram-se aceitos como técnicas experimentais rotineiras em laboratórios de síntese orgânica.¹

Enzimas (biocatalisadores) são proteínas que catalisam a maioria das reações *in vivo*, catalisando também reações que envolvem substratos naturais e não naturais *in vitro*. Com relação a outros catalisadores, as enzimas apresentam as seguintes vantagens:²

- **são catalisadores muito eficientes:** comparados aos processos químicos, os processos mediados por enzimas são mais efetivos;
- **são ambientalmente corretos:** diferentemente de catalisadores compostos de metais pesados, são completamente biodegradados;
- **reações ocorrem em condições suaves:** agindo à temperatura ambiente ou levemente superior ou inferior, e próximas a pH neutro, as reações enzimáticas minimizam problemas com isomerização, racemização, epimerização e rearranjos,

¹ a) J. Bryan Jones, *Tetrahedron*, 1986, 42, 3351-4303; b) E. Santainello, P. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manzocchi, *Chem. Rev.*, 1992, 92, 1071; c) E. Shoffers, A. Globiowski, C. R. Johnson, *Tetrahedron*, 1996, 52, 3769; d) S. Servi, *Synthesis*, 1990, 1; e) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*. *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, v. 12. Elsevier Science Ltd. 1994.

² K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*. A textbook. Springer-Verlag, Germany, 1997, pp. 3-6.

que, muitas vezes, são fatores limitantes nos processos químicos;

- ***são compatíveis entre si***: por agirem usualmente em condições similares, diversas reações biocatalíticas podem ser feitas em um mesmo pote reacional, proporcionando a possibilidade de conduzir reações seqüenciais usando sistemas multienzimáticos. Essa metodologia pode ser muito útil quando existe a possibilidade de formar um intermediário instável em um passo da biotransformação;
- ***aceitam substratos não naturais***: exibem larga tolerância a substratos não naturais e, se vantajoso para o procedimento, possibilitam o uso em solventes orgânicos, ao invés do meio aquoso usualmente utilizado;
- ***apresentam os principais tipos de seletividade***: regiosseletividade e diastereosseletividade – devido à sua estrutura tridimensional complexa, enzimas conseguem distinguir entre grupos funcionais quimicamente situados em diferentes regiões da mesma molécula-substrato. Enantioseletividade – enzimas são quase todas formadas por L-aminoácidos, portanto, catalisadores quirais. Como consequência, qualquer tipo de quiralidade ou pró-quiralidade presente no substrato é reconhecida durante a formação do complexo enzima-substrato. Desta forma, substratos pró-quirais podem ser transformados em produtos opticamente ativos, e ambos os enantiômeros de um substrato racêmico reagem com velocidades diferentes, possibilitando resolução cinética.

Existem também algumas desvantagens no uso de biocatalisadores:

- ***são fornecidos pela natureza somente em uma forma enantiomérica***: desta forma torna-se impossível inverter a indução de uma reação biocatalisada pela escolha do outro enantiômero do biocatalisador, à semelhança do que é possível ao se utilizar um catalisador químico;
- ***exigem parâmetros de operação específicos***: a vantagem de operar sob condições suaves pode se tornar um obstáculo quando as reações biocatalisadas ocorrem apenas lentamente nas condições naturais de temperatura e pH;

- **apresentam sua atividade catalítica máxima em água:** a maioria dos compostos orgânicos é pouco solúvel em água, e a mudança para solventes orgânicos pode ter como preço a perda da seletividade da enzima;
- **são passíveis de sofrer inibição pelo substrato ou produto:** este fato é limitante do processo, mas pode ser contornado mantendo-se a concentração do substrato em níveis aceitáveis e retirando-se gradualmente o produto formado.

A classificação da "International Union of Biochemistry" divide as reações catalisadas por enzimas em seis grupos principais:²

- (1) **Oxidoreductases:** enzimas deste grupo catalisam reações de oxidação-redução envolvendo oxigenação, como $C-H \rightarrow C-OH$, ou remoção ou adição de Hidrogênio como $CH(OH) \rightleftharpoons C=O$ e $CH-CH \rightleftharpoons C=C$.
- (2) **Transferases:** enzimas que mediam a transferência de grupos acil, açúcares, fosforil e grupos aldeído ou cetona, de uma molécula para outra.
- (3) **Hidrolases:** enzimas que catalisam a hidrólise/formação de glicosídeos, anidridos e ésteres, bem como amidas, peptídeos e outras funções contendo ligação C-N.
- (4) **Liases:** essas enzimas catalisam adição, usualmente de HX, a duplas ligações como C=C, C=N e C=O, e também os processos reversos.
- (5) **Isomerases:** podem efetuar várias isomerizações, incluindo migração da ligação C=C, isomerização *cis-trans* e racemização.
- (6) **Ligases:** também chamadas sintetases, estas enzimas mediam a formação/clivagem de ligações C-C, C-O, C-S, C-N e ésteres de fosfato.

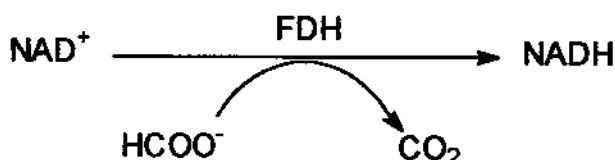
Muitas das enzimas que catalisam reações químicas de grande interesse requerem o uso de coenzimas como NAD(P)/H ou ATP. Esses cofatores são muito caros. Por isso, o desenvolvimento de metodologias de uso desses cofatores em quantidades não equimolares, através da recuperação dos mesmos *in situ*, permitiu o uso econômico desses biocatalisadores.

Cofatores, também chamados de coenzimas, são pequenos grupos não protéicos, ligados ou não à enzima (proteína), muitas vezes necessários para o

funcionamento normal da mesma. São formados, geralmente de íons metálicos, ou outras moléculas complexas.³

As desidrogenases, que reduzem cetonas à álcool (YADH = álcool desidrogenase do fermento de pão e HLADH = álcool desidrogenase do fígado do cavalo), por exemplo, necessitam do cofator NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido) para poder efetuar a redução dos substratos. Esses cofatores são proibitivamente caros, por isso, são utilizados em quantidades catalíticas, sendo necessário regenerá-los durante o transcorrer da biotransformação. Existem vários sistemas regeneradores de cofatores, tanto químicos quanto enzimáticos. Entretanto, os métodos enzimáticos são superiores devido a sua eficiência e praticidade.

O sistema mais empregado para regenerar NAD^+ a NADH é o **sistema Formiato/Formiato desidrogenase (FDH)**. Neste sistema a enzima FDH catalisa a reação de oxidação de formiato a CO_2 promovendo conjuntamente a redução de NAD^+ a NADH ⁴ (Esquema 1).



Esquema 1: Sistema formiato/Formiato desidrogenase

As principais vantagens deste sistema são: o formiato é um forte agente redutor, o CO_2 não inativa ou inibe as enzimas e não dificulta o isolamento dos produtos e o sistema utiliza somente uma enzima

Outra forma muito comum de biocatálise é a utilização de microorganismos, que apresentam em sua constituição todos os cofatores ou coenzimas necessárias para o

³ a) M. M. Bloomfield, *Chemistry and the Living Organism*, 5th Ed., John Wiley & Sons, p. 592, 1992; b) D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, 1st Ed., John Wiley & Sons, p. 320, 1990.

⁴ E. C. S. Brenelli, Redução de Alguns Compostos Carbonílicos Derivados de Fenilcetonas Empregando-se Fermento de Pão (*Saccharomyces cerevisiae*), Tese de doutorado – Universidade Estadual de Campinas – Campinas, SP, 1994.

funcionamento da mesma. Estes microorganismos, constituídos de uma gama de enzimas, são capazes de conduzir os mais variados tipos de reações. A decisão final de quando utilizar enzimas, mais ou menos purificadas ou microorganismos, ambos na sua forma livre ou imobilizada, depende de alguns fatores como tipo de reação, necessidade ou não de reciclar cofatores e escala em que será procedida a biotransformação. Prós e contras no uso de enzimas ou microorganismos estão na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Enzimas x Microorganismos. Prós e contras.²

Biocatalisador	Forma		Prós	Contras
Enzima isolada	Qualquer		Aparelhagem simples, fácil isolamento, boa produtividade devido a alta tolerância à concentração.	Algumas classes de enzimas necessitam reciclagem de cofator
	Dissolvida	em água	Alta atividade enzimática	Possibilidade de reações paralelas, insolubilidade, requer extração
	Suspensa	em solvente orgânico	Fáceis de conduzir e extrair, fácil solubilização do substrato, fácil recuperação da enzima	Baixa atividade
	Imobilizada		Fácil recuperação da enzima	Possível perda de seletividade durante a imobilização
Microorganismo	Qualquer		Não necessita reciclar cofator	Isolamento trabalhoso, grande volume, baixa produtividade devido à baixa tolerância à concentração, baixa tolerância a solventes orgânicos, reações paralelas
	Cultura em crescimento		Alta atividade	Alta biomassa, produtos secundários, processo difícil de controlar
	Célula em repouso		Fácil isolamento, menos produtos secundários	Baixa atividade
	Célula imobilizada		Possibilidade de reutilização	Baixa atividade

As oportunidades sintéticas proporcionadas pelas enzimas se baseiam na especificidade com que a reação ocorre. As enzimas mais úteis para aplicação em síntese orgânica são aquelas que aceitam uma larga faixa de modificações estruturais no substrato, porém retendo a habilidade de operar estereoespecificamente em cada um em particular. Enzimas retiradas de mamíferos encaixam-se melhor nesses critérios, porém, apesar de as enzimas de microorganismos não tolerarem muitas modificações estruturais, esse fato é compensado pela disponibilidade de mais tipos de microorganismos presentes na natureza.

Assim, a habilidade de conduzir transformações químicas que são impossíveis ou impraticáveis de outra forma, especialmente na área de bioquímica, aliada à necessidade de trocar os catalisadores hoje existentes (geralmente constituídos de metais pesados ou metais de transição, altamente nocivos ao ambiente) por métodos catalíticos "ambientalmente corretos", torna o uso dos biocatalisadores um dos maiores desafios da síntese orgânica na atualidade.

1.2 - *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* COMO REAGENTE EM QUÍMICA ORGÂNICA

Transformações mediadas por microorganismos são largamente utilizadas desde a antiguidade. Exemplos dessas transformações são a fabricação de pão e de bebidas alcoólicas. A primeira observação da ação redutora da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, também chamada de Fermento de Pão ou "Baker's Yeast" (BY) na língua inglesa, foi feita por Dumas em 1874.⁵ Dumas adicionou enxofre em pó a uma suspensão de *Saccharomyces cerevisiae* em solução de açúcar e observou a formação de gás sulfídrico. Posteriormente, numerosas biotransformações enzimáticas ou microbianas se seguiram, e, hoje em dia, tais biotransformações são geralmente

empregadas quando algum passo de reação não é realizado facilmente por métodos químicos.

Saccharomyces cerevisiae, que utiliza glicose ou sacarose como fonte de energia, é um dos biocatalisadores mais versáteis e baratos já conhecidos. A facilidade de manuseio, que não requer nenhum cuidado especial, o faz alvo de escolha quando se quer conduzir reações de oxidação-redução (remoção ou adição de hidrogênio). É utilizado preferencialmente na forma de célula inteira, ao invés de enzimas isoladas, evitando, dessa forma, o problema da dificuldade de reciclar o cofator necessário quando se usa a enzima pura. Mas, células inteiras apresentam um grande número de atividades enzimáticas. Por isso, o maior problema encontrado neste tipo de biocatálise é a seletividade, que pode ser baixa, devido à ação simultânea de várias enzimas que geralmente apresentam diferente cinética e velocidade de conversão para um mesmo substrato.⁶ Porém, se o processo não for satisfatoriamente seletivo, modificações simples nas condições experimentais podem influenciar tanto a estereoquímica quanto a enantiosseletividade. Algumas modificações mais comuns são o uso de solvente orgânico, adição de inibidores, imobilização, entre outras.⁷

1.2.1 - REDUÇÃO DE COMPOSTOS MONOCARBONILADOS

Carvalho e col.⁸ reportam a biorredução de α -haloacetofenonas, mediada por BY (Esquema 2). Estudando a influência do halogênio e a adição de açúcar no rendimento químico da reação, utilizaram três procedimentos experimentais diferentes, a saber: (A) BY com sacarose e adição de sulfato de zinco; (B) sem sacarose, mas com

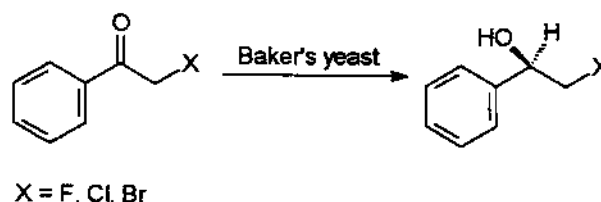
⁵ R. Csuk, B. I. Glänzer, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 49.

⁶ P. D'Arigo, G. P. Fantoni, S. Servi, A. Strin, *Tetrahedron Asym.*, **1997**, *8*, 2375.

⁷ E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manzocchi, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1071.

⁸ M. de Carvalho, M. T. Okamoto, P. J. S. Moran, J. A. R. Rodrigues, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *47*, 2073.

grande quantidade de BY; (C) BY e sacarose, sendo a cetona em estudo dissolvida em etanol e adicionada lentamente.



Esquema 2

Os mesmos autores afirmam, baseados em dados da literatura e nos resultados obtidos para a biotransformação, que, quando $\text{X} = \text{F}$, Cl e Br , as reações ocorrem através do mecanismo de transferência de hidreto, já que o produto obtido é a haloidrina correspondente.⁹

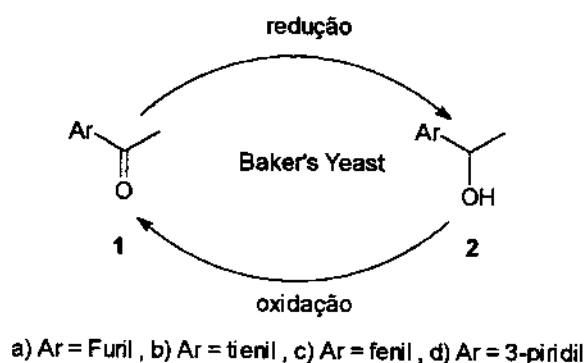
Nos experimentos de Carvalho e col.⁶ os tempos de reação variaram de 4 a 96 horas, os rendimentos químicos, de 9 a 84%, e os rendimentos ópticos de 44 a 97%. Em alguns casos recuperaram a halocetona de partida. Entretanto, os autores não obtiveram a iodoidrina, produto da redução da α -iodoacetofenona.

Os rendimentos com e sem a adição de açúcar mostraram que existe grande diferença nesta metodologia, obtendo, nos casos onde $\text{X} = \text{F}$ e Cl , melhor rendimento químico sem o uso de açúcar, além de a reação ocorrer mais rapidamente. Mostraram também que, no caso de $\text{X} = \text{Br}$, não há diferenças significativas nos rendimentos utilizando-se os procedimentos A ou B.

Fantin e col.¹⁰ estudaram reações de oxidação-redução (REDOX) utilizando BY (**Esquema 3**), variando tanto a fonte de carbono quanto o ambiente químico. Para tanto, utilizaram BY em água de torneira, contendo a fonte de carbono numa concentração de 2,5%, ou suspendendo o BY diretamente no tampão apropriado. Os resultados estão tabelados abaixo (**Tabela 2**).

⁹ L. M. Aleixo, M. de Carvalho, P. J. S. Moran, J. A. R. Rodrigues, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 1637.

¹⁰ G. Fantin, M. Fogagnolo, M. E. Guerzoni, A. Medici, P. Pedrini, S. Poli, *J. Org. Chem.*, **1994**, 54, 924.



Esquema 3

Tabela 2 - Redução das cetonas 1a-d com BY¹⁰

Cetonas	condições da reação	tempo	produtos	% ee
		dias	(%)	(conf. abs.)
1a	Glicose	5	2a (7)	20 (S)
	Tampão fosfato pH 5	5	2a (7)	80 (S)
	Citrato de sódio	7	2a (15)	60 (R)
	Lactato de sódio	7	2a (10)	50 (R)
1b	Glicose	5	2b (14)	22 (S)
	Succinato de sódio	3	2b (10)	86 (S)
	Lactato de sódio	3	2b (10)	82 (S)
1c	Glicose	4	2c (90)	100 (S)
1d	Glicose	6	2d (100)	76 (S)

No caso dos compostos **1a**, apesar do pouco rendimento químico, pode-se observar que a mudança na fonte de carbono inverte a configuração do produto da

biotransformação. No caso do composto **1b**, a mudança na fonte de carbono aumenta a enantiosseletividade da redução. Já a resolução dos álcoois **2a-d** (Tabela 3) praticamente não ocorre em glicose, com exceção do álcool **2a**, que ocorre, com excesso enantiomérico moderado.

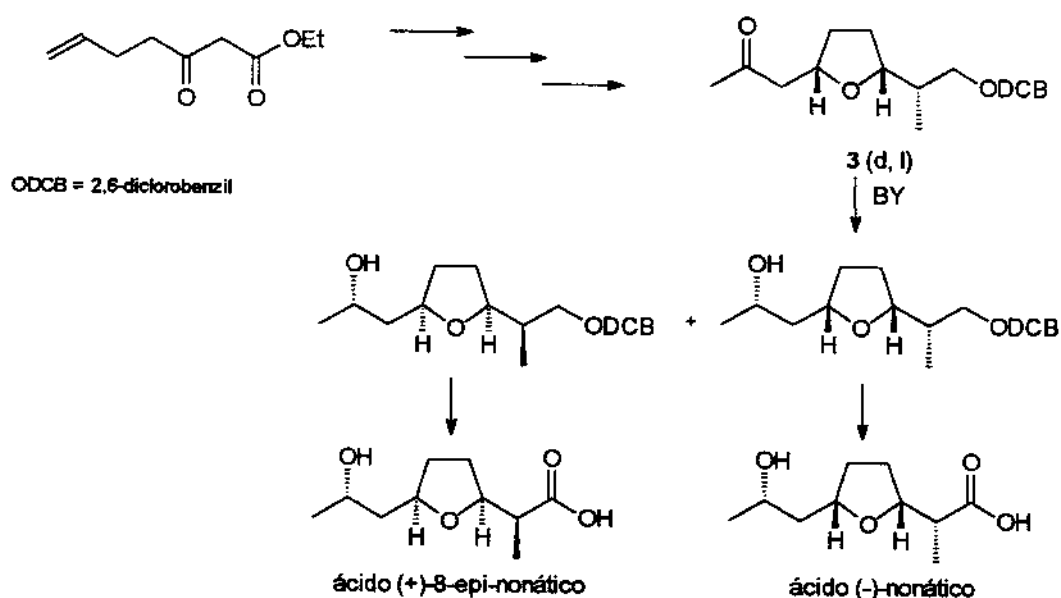
Na oxidação, as reações em que o acetato de amônio é a fonte de carbono ocorreram com 100% de enantiosseletividade, porém a estereosseletividade foi invertida.

Tabela 3 - Resolução dos álcoois racêmicos 2a-d via oxidação com BY¹⁰

álcool	condições reacionais	tempo dias	produtos (%)	% ee (conf. Abs.)
2a	Tampão fosfato pH 6	7	2a (39)	90 (R)
	Acetato de amônio	7	2a (17)	100 (S)
	Glicose	5	2a (51)	66 (R)
2b	Acetato de sódio	5	2b (59)	38 (S)
	Acetato de amônio	7	2b (21)	100 (R)
	Citrato de sódio	5	2b (60)	18 (S)
2c	Acetato de sódio	6	2c (70)	18 (S)
	Acetato de amônio	8	2c (41)	100 (R)
	Citrato de sódio	8	2c (47)	72 (S)
2d	Succinato de sódio	8	2d (39)	74 (R)

Desses resultados os autores puderam concluir que, quando o anel aromático é de seis membros, a redução é mais efetiva, geralmente com melhores excessos enantioméricos. Já na resolução (oxidação), os álcoois com anel aromático de cinco membros são oxidados mais rapidamente. Por isso, a influência da fonte de carbono e do ambiente químico são muito importantes nas reações de oxidação.

Takatori e col.¹¹ sintetizaram enantiosseletivamente o ácido (-)-nonático e (+)-8-epi-nonático, usando BY na etapa chave da rota sintética para reduzir enantiosseletivamente a cetona **3** (Esquema 4).

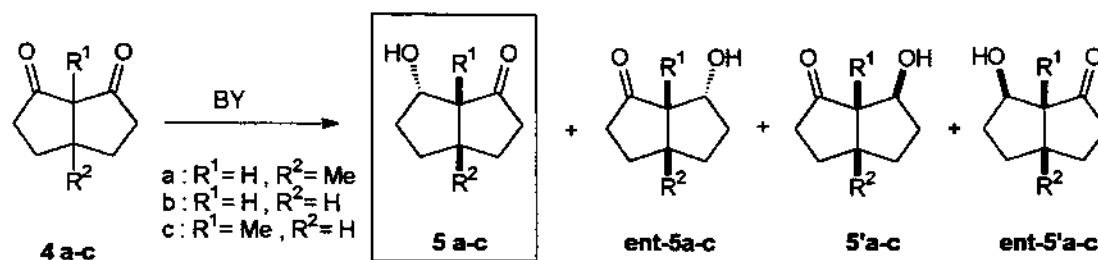


Esquema 4

Os dois álcoois são separados em coluna de sílica gel, com rendimentos entre 30 e 34%. O excesso enantiomérico para ambos é maior do que 97%. As enzimas responsáveis pela redução do substrato não identificaram a configuração absoluta nos outros centros assimétricos, e esta não especificidade foi conveniente, pois os álcoois gerados tiveram ambos a configuração (S).

¹¹ K. Takatori, K. Tanaka, K. Matsuoka, K. Morishita, M. Kajiware, *Synlett*, 1997, 159.

Inoue e col.¹² utilizaram BY para reduzir enantiosseletivamente uma série de cetonas bicíclicas, biciclo [3.3.0] octano-2,8-dionas (**4a-c**) (**Esquema 5**). Esses produtos de redução são intermediários quirais para a síntese de derivados do ácido cantabrenóico e hirsuteno.

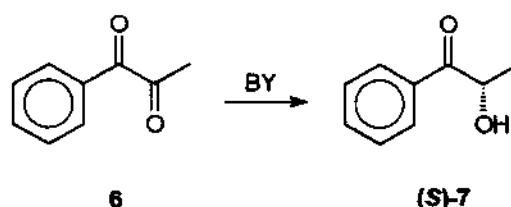


Esquema 5

Apesar de ser possível a formação dos quatro estereoisômeros apresentada no **Esquema 5**, Inoue e col. somente isolaram os compostos **5a-c** e **5'c**, com rendimentos químicos entre 31 e 45% e excessos entantioméricos entre 73 e ~100%. A menor enantiosseletividade observada para o composto **5c**, segundo os mesmos autores, pode ser devido ao $\text{R}^1 = \text{Me}$ adjacente à carbonila, reduzindo a seletividade côncavo/convexa presente neste tipo de estrutura.

1.2.2 – REDUÇÃO DE COMPOSTOS DICARBONILADOS

Chênevert e col.¹³ realizaram a biotransformação da 1-fenil-1,2-propanodiona (**6**) (**Esquema 6**) em tampão fosfato a pH 5,0 e obtiveram régio e enantiosseletivamente o (S)-(-)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (**7**).

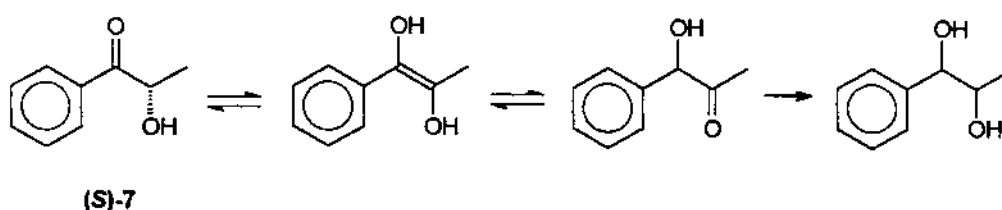


Esquema 6

¹² T. Inoue, K. Hosomi, M. Araki, K. Nishide, *Tetrahedron Asym.*, **1995**, 6, 31.

¹³ R. Chênevert, S. Thiboutot, *Chem. Lett.*, **1988**, 1191.

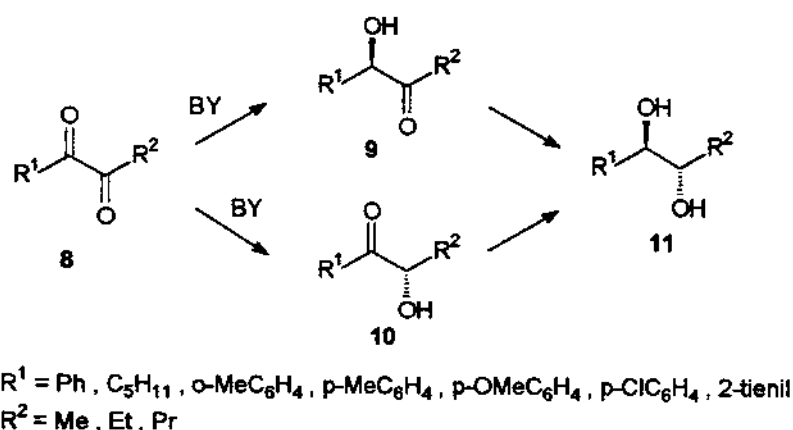
Observaram também que, quando o pH era maior, ocorria a formação da mistura do composto esperado e do 1-fenil-1,2-propanodiol. A explicação para este fato é que a reação envolve a formação de um enediol (**Esquema 7**), com posterior redução ao diol.



Esquema 7

Os mesmos pesquisadores observaram ainda que o álcool formado é racemizado lentamente em solução aquosa básica.

Nakamura e col.,¹⁴ estudando uma série de α -dicetonas, propuseram o uso de inibidores como a metil vinil cetona (MVK) e pré-aquecimento do BY como forma de possibilitar a redução seletiva das duas α -hidroxicetonas regioisoméricas (**Esquema 8**).



Esquema 8

¹⁴ K. Nakamura, S. Kondo, Y. Kawai, K. Hida, K. Kitano, A. Ohno, *Tetr. Asym.*, **1996**, 7, 409.

Para os mesmos autores, a MVK foi o inibidor mais eficiente se comparado com o cloroacetato de etila ou 2-ciclopenten-1-ona. Entretanto, a inibição é dependente da concentração da MVK, pois, se a mesma for usada em concentração muito alta ocorre a inibição da formação das α -hidroxi-cetonas.

De acordo com a mesma pesquisa, a adição de MVK também proporcionou um aumento da regiosseletividade na produção de **9** e **10**, a qual passou de 32:68 sem o uso do inibidor, para 22:78 usando o inibidor. Mesmo assim, os autores consideraram o resultado não satisfatório, pois os álcoois **9** e **10** são dificilmente separáveis em coluna de sílica. Dessa forma, baseados em dados de literatura, procederam a experimentos utilizando um pré-aquecimento inicial do BY. As condições que permitiram a obtenção do máximo de regiosseletividade entre **9** e **10** (4:96) foram: 53°C de aquecimento por 65 minutos, seguidos de resfriamento à temperatura ambiente e adição de 50 mM de MVK. Obtiveram, desta forma, 81% de rendimento isolado para os regioisômeros **9** e **10**. Temperaturas mais altas ou maior tempo de incubação inibiam muito o BY e a conversão de **8** foi muito baixa. Testes utilizando pré-aquecimento nas condições estabelecidas, porém sem uso de MVK, resultaram na formação do diol correspondente. Com esses resultados, os autores concluem que o inibidor é fundamental para a formação das hidroxicetonas.

Brenelli e col.¹⁵ procederam a biotransformação da 1-fenil-1,2-propanodiona, em condições reacionais diferentes das citadas por Nakamura, e obtiveram preferencialmente o 1-fenil-1,2-propanodiol, conseguindo bom rendimento químico e óptico.

Uchiyama e col.¹⁶ prepararam uma série de compostos diacetil aromáticos simétricos e submeteram os mesmos a condições de biorredução (Figura 1).

¹⁵ E. C. S. Brenelli, P. J. S. Moran, J. A. R. Rodrigues, *Synth. Commun.*, **1990**, 261.

¹⁶ M. Uchiyama, N. Katot, R. Mimura, N. Yokota, Y. Shimogaichi, M. Shimazaki, A. Ohta, *Tetrahedron Asym.*, **1997**, 8, 3467.

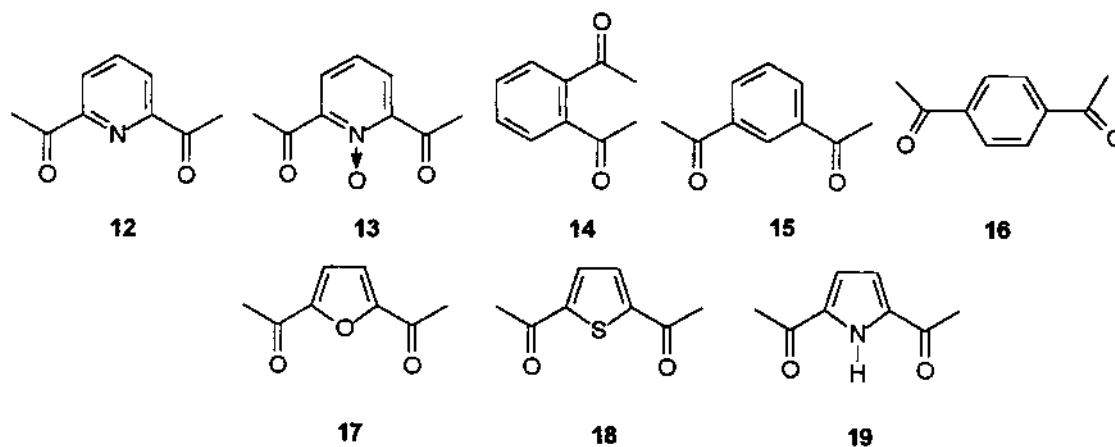
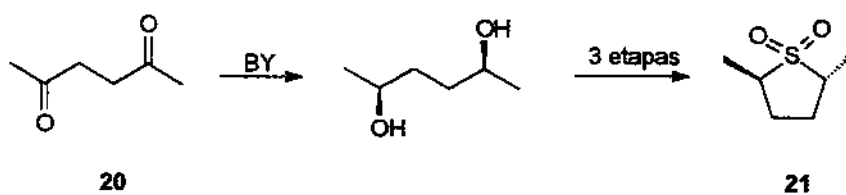


Figura 1

Os rendimentos químicos obtidos para a redução dos compostos **12** a **19** foram desde traços até 91% para os produtos isolados. Os excessos enantioméricos variaram de 85 a >99%. Modificações nas condições reacionais permitiram a formação dos mono álcoois e dos dióis correspondentes.

Otten e col.¹⁷ sintetizaram o (2*R*, 5*R*)-(+)-2,5-dimetiltiolano (**21**) (**Esquema 9**), utilizando a biorredução da acetoni acetona (**20**) como etapa chave da rota sintética.



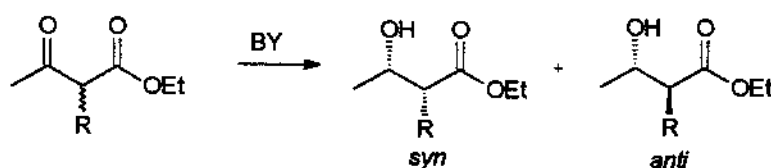
Esquema 9

O diol foi obtido com excesso diastereoisomérico e excesso enantiomérico maiores que 99%, com rendimento químico de 59%.

¹⁷ S. Otten, R. Frölich, G. Haufe, *Tetrahedron Asym.*, 1998, 9, 189.

1.2.3 – REDUÇÃO DE β -CETO-ESTERES

Nakamura e col.¹⁸ utilizaram a estratégia de pré-aquecimento do BY como forma de obter diastereosseletivamente 2-alkil-3-hidroxi-butanoatos, obtendo, com esse tratamento, maior seletividade *syn* (Esquema 10). Quando utilizaram o BY sem pré-aquecimento, a diastereosseletividade foi bem inferior. Para o experimento o BY foi pré-incubado a 50°C por 30 minutos e, em seguida, resfriado a 30°C e utilizado na reação. Numa modificação do procedimento acima, os autores adicionaram metil vinil cetona (MVK), conseguindo um incremento ainda maior na diastereosseletividade. Os resultados estão na Tabela 4.



Esquema 10

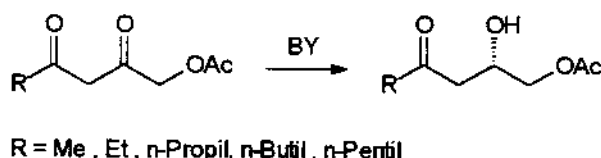
Tabela 4 – Resultados da biotransformação de 2-alkil-3-hidroxi-butanoatos, utilizando BY, pré-aquecimento e inibidores.¹⁸

Substrato (R)	Razão <i>Syn/Anti</i> (conversão em %)		
	Sem aquecimento	com aquecimento	Com aquecimento + adição de MVK
Me	87/13 (99)	93/7 (92)	97/3 (94)
Et	66/34 (99)	80/20 (91)	92/8 (79)
Pr	74/16 (99)	92/8 (71)	93/7 (70)
Alil	30/70 (99)	65/35 (92)	96/4 (94)
Propargil	66/34 (97)	86/14 (99)	94/6 (99)

Segundo os autores, a seletividade *syn* aumenta com o BY pré-aquecido, provavelmente porque a enzima “*syn*-desidrogenase” possui maior termoestabilidade comparada com as outras enzimas presentes no microorganismo.

¹⁸ K. Nakamura, Y. Kawai, A. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 2927.

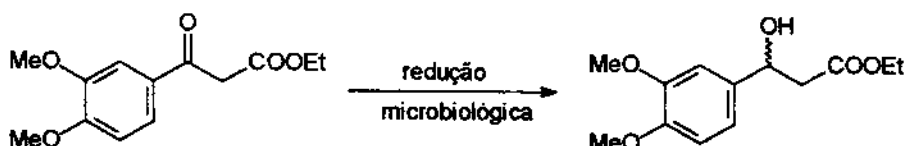
Utaka e col.¹⁹ demonstram o efeito S-dirigente e a regioseletividade de grupos α -acetoxi (**Esquema 11**) na redução por BY de 1-acetoxi-2,4-alcanodionas.



Esquema 11

Com tempos de reação de 4 horas e rendimentos entre 42 e 57%, os autores conseguiram os álcoois correspondentes com excessos enantioméricos entre 82 e 95%, sempre com estereoquímica S. Ainda segundo os autores, a enantiosseletividade tende a aumentar com o aumento do grupo R, sempre mantendo a mesma estereoquímica.

Bardot e col.²⁰ reportam o uso de diferentes microorganismos com o objetivo de obter ambos os enantiômeros do 3-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-propionato de etila (**Esquema 12**).



Esquema 12

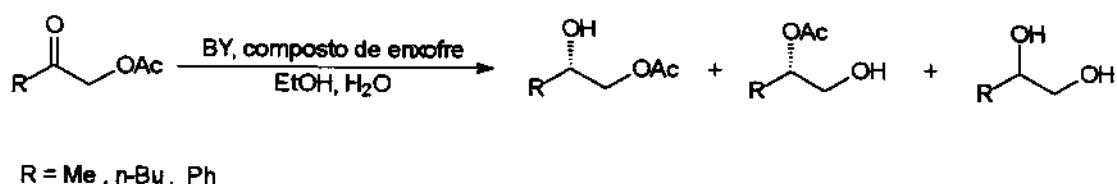
Ao utilizarem o BY em condições não fermentativas (sem adição de açúcar), com 48 horas de reação recuperaram 95% do ceto-éster e isolaram apenas 5% do hidroxí-éster. Já sob condições fermentativas (com adição de açúcar e maior quantidade de fermento), obtiveram 40% do hidroxí-éster, em 48 horas de reação. Dos outros microorganismos testados (*Rhodotorula glutinis*, *Aspergillus niger*, *Geotrichum candidum*, *Lactobacillus kefir* e *Mortierella isabellina*), somente o último apresentou

¹⁹ M. Utaka, H. Ito, T. Mizumoto, S. Tsuboi, *Tetrahedron Asym.* **1995**, 6, 685.

²⁰ V. Bardot, P. Besse, Y. G.-Miahle, R. Remunson, H. Veschambre, *Tetrahedron Asym.*, **1996**, 7, 1077.

atividade, produzindo 38% do hidróxi-éster, com 4,5 horas de reação. Com BY o excesso enantiomérico foi de 80% com configuração *R* para o hidróxi-éster. Com *Mortierella isabellina* o excesso enantiomérico foi de 98% também com configuração *R*.

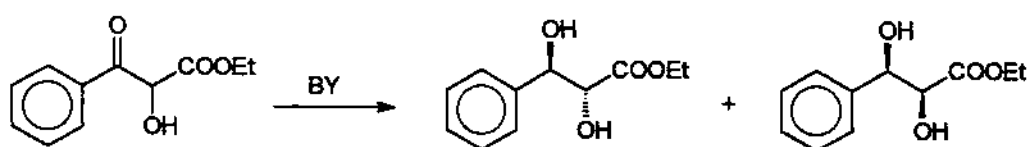
Hayakawa e col.²¹ utilizaram a estratégia de adicionar compostos de enxofre nas reações de redução de 1-acetoxi-2-alcanonas com BY, como forma de aumentar a enantiosseletividade e inibir a migração do grupo acetil (**Esquema 13**). Com esta estratégia conseguiram também diminuir o tempo de reação. L-cisteína (HSCH₂CH(NH₂)COOH), sulfeto de metila (Me₂S), sulfeto de fenil vinila (PhSCH=CH₂) e cloridrato de 2-aminoetanotiol (HSCH₂CH₂NH₂.HCl) foram testados como aditivos. Os rendimentos variaram entre 33 a 66% e os excessos enantioméricos, de 87 a 99%.



Esquema 23

Em todos os casos, a adição do composto sulfurado diminuiu a migração do grupo acetil, como também, a formação do diol, se comparados com os experimentos sem esse aditivo. A L-cisteína e o sulfeto de metila foram os que apresentaram melhores resultados.

Fadnavis e col.²² estudaram o efeito do pH na enantio e diastereosseletividade da redução com BY de α -hidróxi- β -cetoésteres (**Esquema 14**). Os resultados estão apresentados abaixo (**Tabela 5**).



Esquema 14

²¹ R. Hayakawa, M. Shimizu, T. Fujisawa, *Tetrahedron Asym.*, **1997**, 8, 3201.

²² N. W. Fadnavis, S. K. Vadivel, U. T. Bhalerao, *Tetrahedron Asym.*, **1997**, 8, 2355.

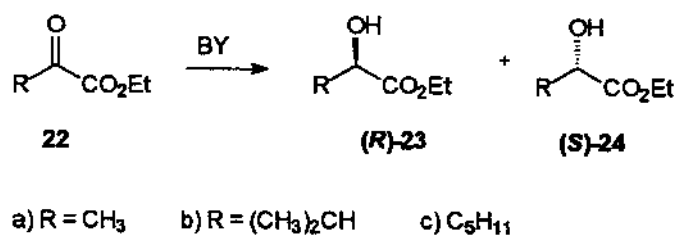
Tabela 5 – Efeito do pH na diastereosseletividade.²²

pH	anti/syn	ee (%) anti (2R, 3R)	ee (%) syn (2S, 3R)	Rend. (%)
4,0	10:1	99	99	82
5,0	7:2	96	95	70
6,0	5:3	95	90	64
7,0	1:1	91	87	45

Partindo do α -hidroxi- β -cetoester racêmico, os autores poderiam esperar 2 produtos de redução na proporção de 1:1, porém, a pH baixo, a proporção foi muito maior, chegando ao esperado em pH 7. A explicação de que estaria ocorrendo epimerização afetada pelo pH da reação, ocorrendo resolução cinética do substrato não convenceu muito os autores, pois a diferença no pH não foi muito significativa. Explicação mais convincente seria a de que, por estarem presentes no BY uma série de álcool-desidrogenases agindo simultaneamente, que apresentam seletividade ao substrato e enantioseletividade diversas, estas enzimas podem ter diferentes atividades em diferentes pH's, determinando, assim, qual enzima vai agir melhor no pH definido pelo experimento.

1.2.4 – REDUÇÃO COM BY EM SOLVENTES ORGÂNICOS

Nakamura e col.²³ reportam o uso de BY desidratado não suportado para a redução de α -ceto esterres em solvente orgânico (**Esquema 15**), assumindo este como sendo o primeiro exemplo do uso de *Saccharomyces cerevisiae* em solvente orgânico, sem nenhuma proteção.

**Esquema 35**

²³ K. Nakamura, S. Kondo, Y. Kawai, A. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7075.

Tabela 6 – Adição de solventes orgânicos na redução por BY de α -ceto esteres.²³

Subst.	BY seco (g)	Solvente	adição de	Rend (%)	ee, % (Conf. Absol.)
22a	5	água	-	79	93 (S)
	10	benzeno	água	55	81 (S)
	10	benzeno	tampão	56	73 (S)
22b	5	água	-	63	19 (S)
	10	benzeno	água	39	87 (R)
	10	benzeno	tampão	49	90 (R)
22c	5	água	-	9	92 (S)
	5	hexano	água	30	37 (R)
	10	benzeno	água	18	84 (R)
	10	benzeno	tampão	26	86 (R)

A **Tabela 6** mostra que o sucesso da biotransformação está baseado na quantidade de água utilizada, pois não houve redução utilizando somente benzeno anidro. Usualmente a quantidade de água gira em torno de 0,2-1,2 equivalentes (mL de água / g de BY seco), sendo que quantidades maiores de água inibem drasticamente a redução. Os melhores resultados foram obtidos com 0,4 equivalentes de água. Percebe-se a tendência de formação do composto *R* utilizando-se o sistema estudado. Esse fato pode ser visto claramente no composto **22a**, onde a redução em fase aquosa formou o álcool com 93% de excesso enantiomérico, decaindo para 73% (o que indica mais formação do composto *R*) quando se utilizou o sistema benzeno/tampão.

Jayasinghe e col.²⁴ estudaram a redução do acetoacetato de etila em vários solventes orgânicos. Ao adicionarem o acetoacetato de etila e o fermento seco em éter de petróleo, à temperatura ambiente e sob agitação, nenhuma reação ocorreu em 24 horas. Porém, ao adicionarem gradualmente pequenas quantidades de água, a reação se completou quando a quantidade de água atingiu 0,8 mL / g de BY. Utilizando tolueno, éter etílico e tetracloreto de carbono, não houve conversão total, e, também

²⁴ L. Y. Jayasinghe, D. Kodituwakku, A. J. Smallridge, M. A. Trehwella, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1994, 67, 2528.

nestes casos, a reação só ocorria com a adição de pequenas quantidades de água. Nos casos onde a conversão não foi total, esta variou de 53 a 58%, e em todos os casos os excessos enantioméricos foram altos (96 a 98%).

Os mesmos autores observaram também que não há influência do pH no resultado da redução, mas que, a razão água/solvente/BY afeta diretamente o rendimento. Utilizando acetona, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, N,N-dimetilformamida, etanol, acetato de etila, etil-metil-cetona, isobutil-metil-cetona, e tetraidrofurano, os autores não obtiveram nenhum sucesso na redução, independente da razão solvente/água/fermento.

A partir dos resultados obtidos, os autores concluem que 0,8 mL de água/g BY é a quantidade mínima para formar um filme que hidrata o fermento e age como um bloqueio para alguma ação danosa que possa ser causada pelo solvente. Também concluem que solventes hidrofílicos podem distorcer essa camada de proteção e causar a inativação da enzima, enquanto que solventes hidrofóbicos, com menos interação com a água, permitem uma maior proteção do fermento, sendo portanto mais indicados para este tipo de reação.

Rotthaus e col.²⁵ estudaram a redução de α e β -cetoésteres em solventes orgânicos e compararam os resultados de conversão e excesso enantiomérico com os de experimentos realizados em meio aquoso (Figura 2). Os resultados encontram-se na Tabela 7.

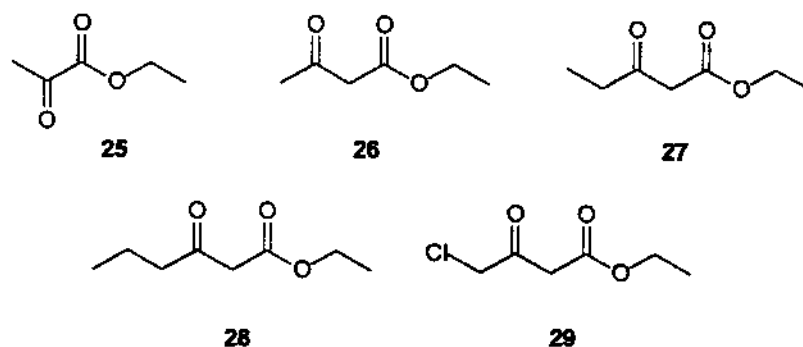


Figura 2

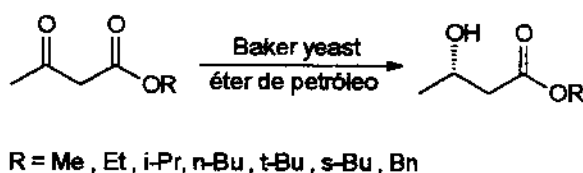
²⁵ O. Rotthaus, D. Krüger, M. Demuth, Kurt Schaffner, *Tetrahedron*, 1997, 53, 935.

Tabela 7 - Influência do solvente orgânico na redução dos α e β -cetoésteres 25-29.²⁵

Substrato	25	26	27	28	29
conversão em Hexano (%)	100	100	100	66	93
%ee (configuração)	100(S)	93(S)	77(S)	2(S)	28(R)
conversão em Tolueno (%)	80	100	66	16	98
%ee (configuração)	100(S)	100(S)	76(S)	27(R)	73(R)
conversão em éter etílico (%)	99	84	58	23	97
%ee (configuração)	97(S)	77(S)	30(S)	43(R)	64(R)
conversão em ac. de etila (%)	97	39	8	5	79
%ee (configuração)	89(S)	57(S)	12(R)	65(R)	42(R)
conversão em Água (%)	100	100	100	100	100
%ee (configuração)	93(S)	96(S)	2(S)	86(R)	14(S)

Os melhores resultados foram obtidos com o composto **25** em hexano e com o composto **26** em tolueno. Nos outros casos, segundo a mesma pesquisa, a escolha do solvente pode influenciar tanto o rendimento químico quanto a enantiosseletividade.

Uma série de β -cetoésteres foi estudada por Medson e col.²⁶ Os resultados de reação em solvente orgânico (**Esquema 16**) foram comparados com os já citados na literatura²⁷ para os mesmos compostos, onde as reações foram conduzidas em fase aquosa.

**Esquema 46**

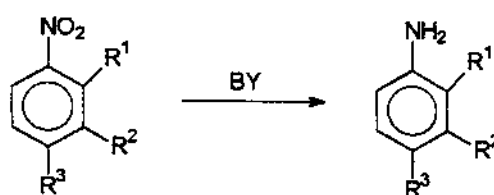
²⁶ C. Medson, A. J. Smallridge, M. A. Trehwella, *Tetrahedron Asym.*, **1997**, 8, 1049.

²⁷ a) Ref. 1; b) R. Muller, F. Lingens, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 779; c) D. Seebach, M. A. Sutter, R. H. Weber, *Org. Synth.* **1984**, 63, 1; d) D. Seebach, M. Zuger, *Helv. Chim. Acta.*, **1982**, 65, 495; e) T. Hudlicky, T. Tsunoda, K. G. Gadamasetti, J. A. Murry, G. E. Keck, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3919.

Variando a relação fermento (g)/substrato(mmol), os autores conseguiram rendimentos isolados de 57 a 96%, enquanto que a literatura²⁷ cita o rendimento máximo de 76%. Para esses autores, quando R = i-Pr e Bn, em fase aquosa não houve reação, mas ao utilizarem o procedimento em fase orgânica, os rendimentos químicos foram de 96% e 72%, e os excessos enantioméricos, de 97% e 94%, respectivamente. Todos os álcoois estudados possuíam a estereoquímica S.

1.2.5 – REAÇÕES DIVERSAS

Takeshita e col.²⁸ estudaram o efeito de grupos substituintes (Esquema 17) na redução de compostos nitroaromáticos com BY.



Esquema 57

No experimento, utilizaram grande relação de fermento/substrato/água destilada a 31-35°C, por 20-132 horas. Obtiveram as respectivas aminas com rendimentos entre 48 e 88%. Observaram que existe grande influência do grupo substituinte na redução. Quando grupos doadores de elétrons como NH_2 , OH , SH , CH_3 , OCH_3 ou Br estavam presentes no substrato, a redução ocorria muito lentamente ou não ocorria. Em contrapartida, quando grupos retiradores de elétrons como NO_2 , CN , CF_3 ou COOEt estavam presentes, a reação acontecia lentamente para formar a respectiva amina. Quando um dos substituintes era um grupo cetônico (COCH_3), a reação ocorria seletivamente, ou no grupo nitro, fornecendo a aminocetona, ou no grupo cetônico, fornecendo o nitroálcool, não sendo detectada a presença do aminoálcool. Quando o

²⁸ M. Takeshita, S. Yoshida, R. Kiya, N. Higuchi, Y. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37, 615.

substituinte cetônico estava na posição *orto* ou *para*, o produto preferencial era a aminocetona; e quando o substituinte estava na posição *meta*, o produto preferencial era o nitroálcool, obtido com configuração *S* e com excesso enantiomérico entre 73 e 98%

Pelo fato de as oximas serem usadas como grupos protetores e ativadores seletivos de cetonas e aldeídos, a regeneração das mesmas a partir de suas respectivas oximas assume importância. Kamal e col²⁹ investigaram reações de deoximação através de BY, estimulado por ultrassom. Utilizaram, para tanto, as oximas dos seguintes compostos: benzaldeído, p-metoxibenzaldeído, caproaldeído, acetofenona, benzofenona, ciclohexanona, pinacolona, cânfora, ε-caprolactona, butan-2-ona. Utilizando o procedimento de sonicação, os autores reduziram o tempo de reação de 3 para 2 dias, constatando um aumento rendimento entre 12 e 40%. Fizeram também uma reação "controle", onde a oxima era incubada em BY previamente levado a ebulição. Com este procedimento recuperaram 98% da oxima.

Gibbs e Barnes³⁰ reportam o que dizem ser a primeira evidência de síntese assimétrica de aminas a partir da redução de oximas e derivados mediada por BY (Figura 3).

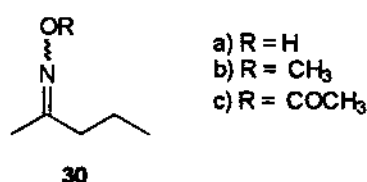


Figura 3

Como o aminobutano formado é muito adsorvido pelo BY, a extração é precedida de uma acidificação a pH 1, pela adição de ácido clorídrico, seguida da filtração da célula e basificação da fase aquosa a pH 11, com trietilamina. Adotando este procedimento, os autores obtiveram os resultados apresentados na Tabela 8.

²⁹ A. Kamal, M. V. Rao, H. M. Meshram, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1991, 2056.

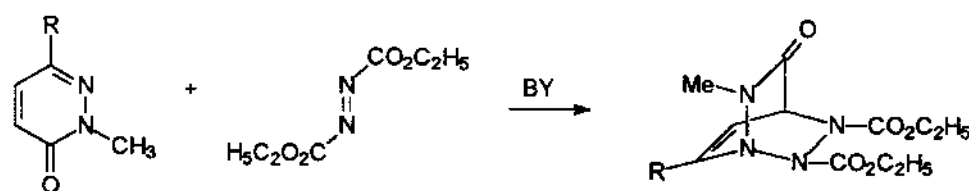
³⁰ D. E. Gibbs, D. Barnes, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 5555.

Tabela 8 – Redução da 2-butanona-oxima utilizando BY.

R	Rendimento (%)	ee(%)
30a	20	58
30b	4	racêmico
30c	15	24

Os mesmos autores perceberam ainda que a oxima **30a** é mais tóxica que as outras testadas. Esta conclusão pôde ser feita com base no baixo consumo de glicose, que foi monitorado através do método de glicose oxidase-peroxidase.

Kakulapati e col.³¹ reportam o que vem a ser a primeira reação de Diels-Alder assimétrica biocatalisada (**Esquema 18**). Segundo esses pesquisadores, essas cicloadições enantiosseletivas ocorrem sem a presença de auxiliar quiral no dieno ou no dienófilo. Os resultados estão apresentados na **Tabela 9**.

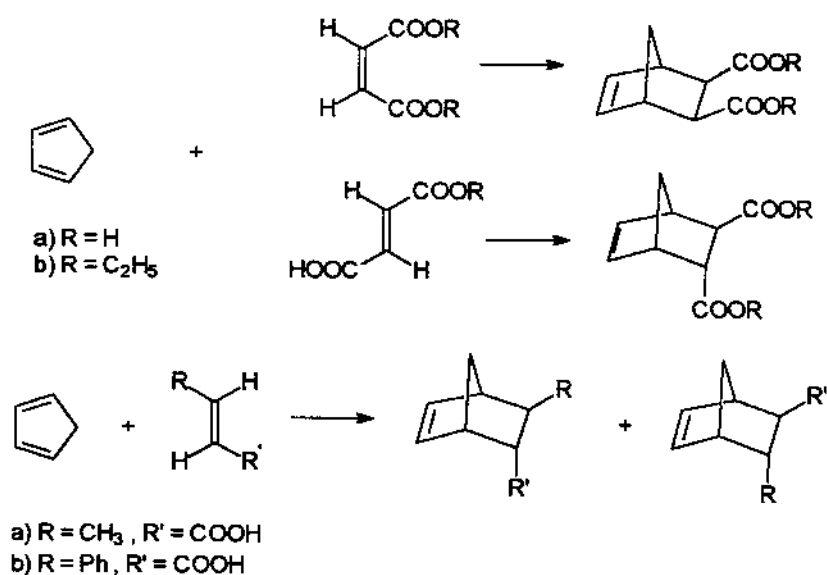
**Esquema 68****Tabela 9 – Diels-Alder catalizada por BY.**

R	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$	ee (%)
Fenil	76	+7,9	33,3
4-metilfenil	72	-8,7	62,7
4-metoxifenil	73	-1,7	9,1
4-clorofenil	82	+4,2	28,5
3,4-dimetilfenil	79	+5,8	35,3

³¹ R. R. Kakulapati, B. Nanduri, V. D. N. Yadavalli, N. S. Trichinapally, *Chem. Lett.*, **1992**, 2059.

Ainda segundo os autores, essas cicloadições não acontecem na ausência de BY. Da mesma forma, biotransformações em que o BY foi aquecido à ebulição também não apresentaram efeito catalítico.

Outro trabalho reportando a utilização de BY como catalisador de reações de Diels-Alder foi publicado por Rao e col.³². Os autores utilizaram o ciclopentadieno como dieno, com vários dienófilos, conforme, **Esquema 19**.



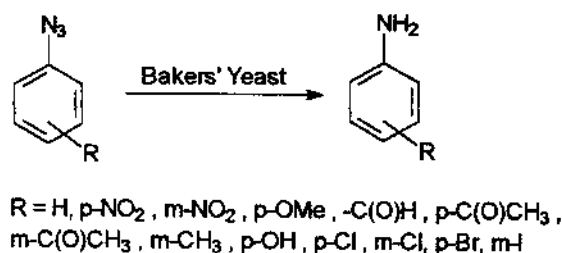
Esquema 79

Conforme esse esquema, o produto obtido preferencialmente é o *exo*, enquanto que, na ausência de BY, não há indução assimétrica, ocorrendo a formação da mistura de isômeros com predominância para o produto *endo*.

Baruah e col.³³ reportam o primeiro exemplo de redução biocatalizada de azidoarenos a arenoaminas, utilizando BY em condições não fermentativas (**Esquema 20**).

³² K. R. Rao, N. Bhanumathi, Y. V. D. Nageswar, T. N. Srinivasan, *Indian J. Chem. Sect. B*, **1992**, *12*, 937.

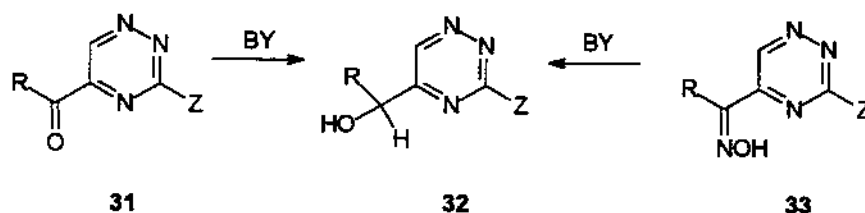
³³ M. Baruah, A. Boruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Synlett*, **1996**, 1193.



Esquema 20

Nesta pesquisa, os tempos de reação variaram de 2 a 5 horas e os rendimentos das reações foram de 82-90%. Segundo os autores, trata-se de um método eficiente para a redução quimiosseletiva de azidoarenos, empregando um reagente barato, não tóxico e altamente seletivo.

Rykowski e col.³⁴ reportam a redução de 5-acil-1,2,4-triazinas substituídas e suas respectivas oximas, usando BY em condições não fermentativas (**Esquema 21**). De acordo com o resultado, a velocidade da reação é dependente do tamanho da cadeia lateral R, como pode ser visto na tabela abaixo (**Tabela 10**).



Esquema 81

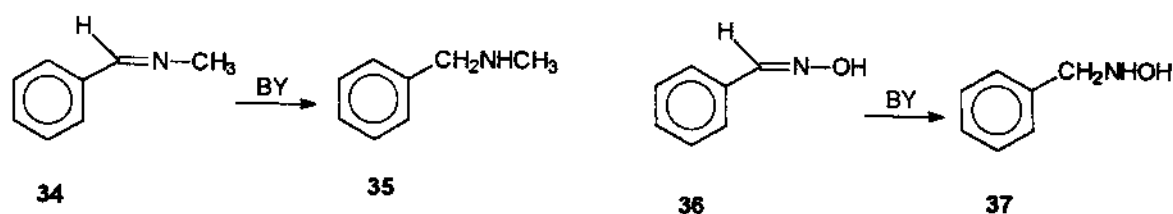
Tabela 10 – Redução de 5-acil-1,2,4-triazinas com BY

Composto	R	Z	Tempo (h)	Rend. (%)	ee (%)
31a	CH ₃	Ph	24	62	85,6
31b	C ₂ H ₅	Ph	48	76	77
31c	C ₃ H ₇	Ph	48	79	78,4
31d	CH ₃	SCH ₃	24	40	76,4
31e	C ₃ H ₅	SCH ₃	120	38	70,4

³⁴ A. Rykowski, T. Lipińska, E. Guzik, M. Adamiuk, E. Olender, *Polish J. Chem.*, **1997**, *71*, 69.

Os resultados de redução foram semelhantes tanto para as cetonas (31) quanto para as oximas (33), o que levou os autores a presumir que a redução das oximas deve ser precedida pela hidólise do grupo hidroxiiimino à cetona, por enzimas presentes no BY, seguido da redução da cetona formada.

Chimni e Singh³⁵ reportam, segundo eles, a primeira biorredução de duplas ligações C=N utilizando BY imobilizado em alginato de cálcio (**Esquema 22**). Escolheram para o estudo a N-benzilidenometilamina (34) e a benzaldoxima (36).



Esquema 92

Após várias tentativas frustradas de biotransformação do composto 34 em fase aquosa, utilizando quantidades equivalentes de água-etanol, água-acetonitrila e água-hexano, na qual, segundo os autores, ocorria a decomposição do substrato, planejaram conduzir as reduções em solvente orgânico. Ao usarem THF a 30°C por 7 dias, recuperaram o reagente, porém, ao utilizarem o mesmo solvente e, como aditivo, o éter de coroa 18-C-6, nas mesmas condições do experimento anterior, obtiveram o produto esperado. Da mesma forma, ao utilizarem hexano e o mesmo éter de coroa, conduzindo a reação a 35°C, obtiveram o produto esperado em 5 dias. Para a redução do composto 36 foram testados vários sistemas de solventes e aditivos, porém o único que deu resultado positivo foi o sistema hexano-água, glicose, 30°C por 7 dias. Utilizando somente água, ou etanol-água, o produto isolado foi o álcool benzílico. Os autores concluem que a solubilidade e a estabilidade do substrato no sistema escolhido é essencial para conduzir essas reações.

³⁵ S. S. Chimni, R. J. Singh, *World J. of Microb. & Biotech.*, 1998, 14, 247.

1.3 – OXIMAS: INTERMEDIÁRIOS PARA SÍNTESE DE 1,2-AMINOÁLCOOIS

Aminoálcoois do tipo da (1*R*,2*S*)-(-)-efedrina (**38**), (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrina (**39**), (1*S*,2*S*)-(+)-pseudoefedrina (**40**) e (1*S*,2*S*)-(+)-norpseudoefedrina (**41**) (Figura 4), constituem uma importante classe de compostos bioativos. A efedrina, extraída de várias espécies de *Ephedra*, atua no sistema nervoso simpático.³⁶

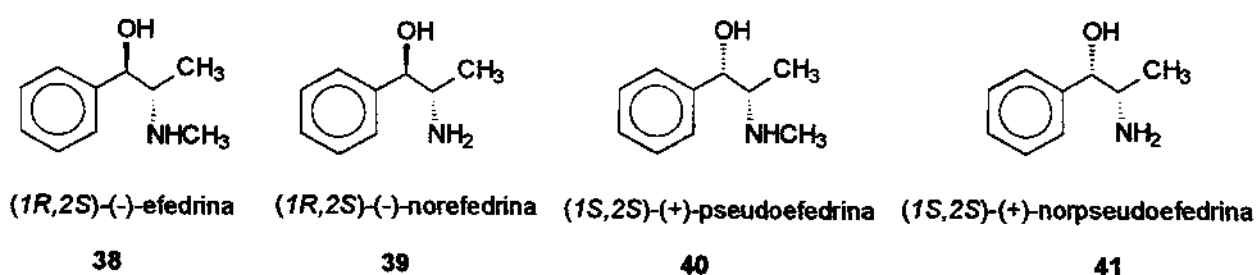


Figura 4

Devido à importância do uso de 1,2-aminoálcoois opticamente puros como drogas terapêuticas, auxiliares quirais³⁷ e intermediários sintéticos em síntese orgânica, sua síntese tornou-se o objetivo de muitos grupos de pesquisa.

A utilização de 1,2-aminoálcoois como auxiliares quirais representa a grande maioria dos exemplos de seu uso em síntese orgânica. Estes aminoálcoois podem ser preparados de tal forma que os centros quirais sejam criados: (a) em uma transformação química, (b) em transformações químicas sucessivas, ou (c) a partir de compostos que já possuam um centro estereogênico.

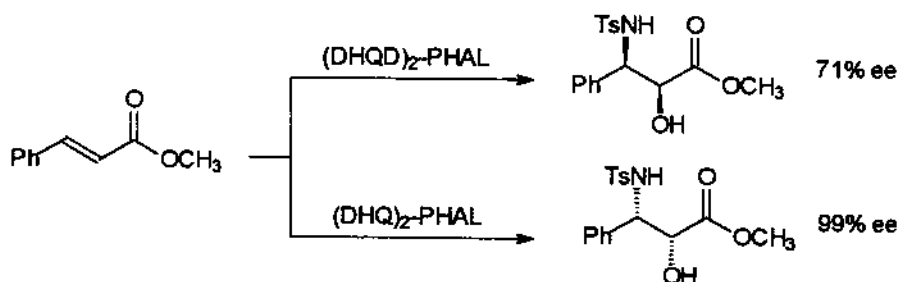
No primeiro caso -(a)- inclui-se a síntese publicada por Sharpless e col.,³⁸ na qual, a partir do cinamato de metila e de um catalisador assimétrico de ósmio, os dois centros quirais são criados simultaneamente (**Esquema 23**), à semelhança da

³⁶ A. S. -Cavallo, G. Lapitajs, P. Buchert, A. Klein, S. Colonna, A. Manfredi, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 330, 357.

³⁷ a) D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 835; b) L. S. Kanerva, *Acta Chem. Scand.*, **1996**, 50, 234.

³⁸ G. Li, H. -T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1996**, 35, 451.

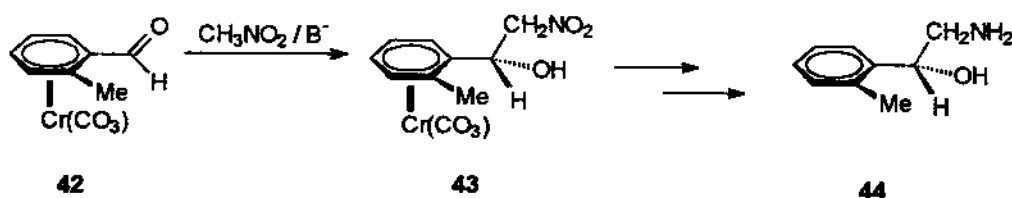
diidroxição assimétrica, e, também neste caso, os dois centros estereogênicos formados apresentam a configuração relativa *syn*.



Esquema 103

Ainda segundo Sharpless e col., a aminohidroxição assimétrica de olefinas é um processo catalítico muito eficiente. Ao testarem várias outras olefinas, esses autores constataram que os rendimentos variam de 35% a 71% e os excessos enantioméricos, de 33 a 99%.

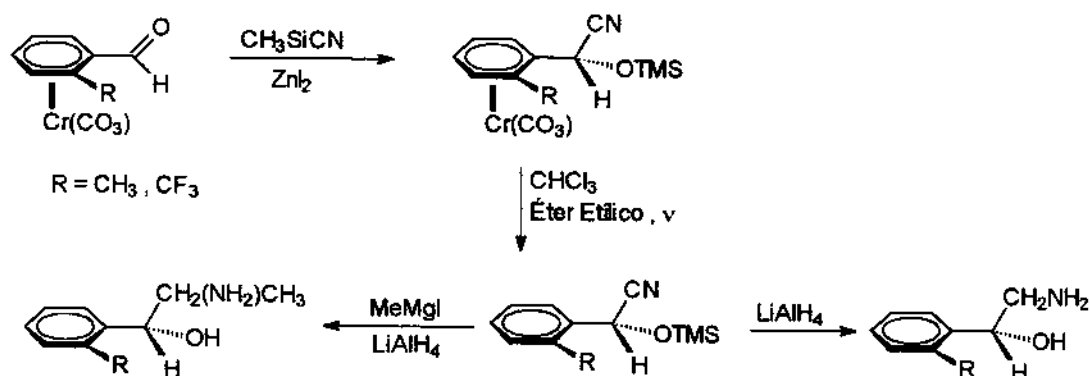
Como exemplo do caso (b), pode-se citar a síntese proposta por Cavallo e col.³⁶ (**Esquema 24**). Neste trabalho, os autores reportam a adição de nitrometano a um complexo quiral de cromo, formado pelo *orto*-tolualdeído (**42**) com Cr(CO)₃. Esta adição, feita sob condições de controle cinético, fornece o nitroálcool (**43**), com cerca de 95% de indução assimétrica.



Esquema 114

Após descomplexação do cromo e redução do grupo nitro, obtêm-se o 1,2-aminoálcool (**44**) com 90-92% de excesso enantiomérico.

Utilizando o mesmo procedimento de complexação com cromo, Cavallo e col.³⁹ reportam a síntese de análogos da efedrina (**Esquema 25**), agora usando o cianeto de trimetilsilila para adicionar ao complexo areno-cromo.



Esquema 125

Na adição de metil Grignard e posterior redução com tetraidreto de lítio e alumínio, os autores conseguiram rendimentos de 80-85% e excessos diastereoisoméricos de 97:3 quando R = CH₃ e de 98:2 quando R = CF₃.

A obtenção de 1,2-aminoálcoois ou 1,3-aminoálcoois a partir de α -ou β -oximinocetonas, também é um procedimento muito utilizado. Oximas e seus derivados são importantes intermediários sintéticos, usados tanto em estudos mecanísticos,⁴⁰ quanto, por exemplo, na síntese de porfirinas,⁴¹ ou em compostos com atividade analgésica, anti-inflamatória, anti-convulsiva e anti-pirética.⁴²

Como exemplo do caso (c), podemos citar a síntese de aminoálcoois a partir de α -oximinocetonas, que segue basicamente dois procedimentos. Pode-se obtê-las a

³⁹ A. S. -Cavallo, A. -C. Dreyfus, F. Sanch, A. Klein, *Chem. Lett.*, **1987**, 1583.

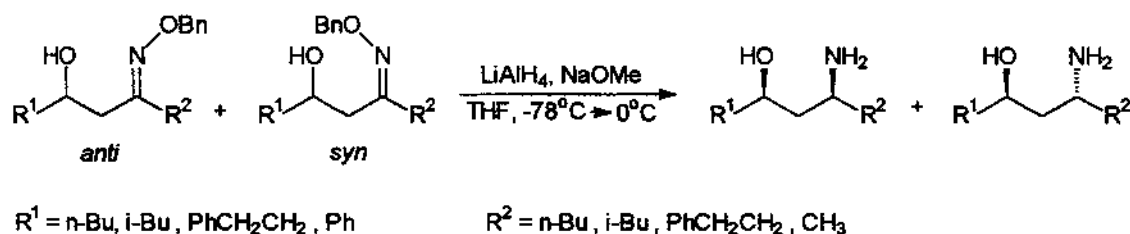
⁴⁰ a) S. E. Denmark, M. S. Dappen, N. L. Sear, R. T. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3466; b) J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey, N. Le-Hang, *Helv. Chim. Acta*, **1971**, *54* 2615.

⁴¹ D. M. Q. Colquitt, T. D. Lash, *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 477.

⁴² T. Katagi, H. Kataoka, K. Takahashi, T. Fujioka, M. Kunitomo, Y. Yamaguchi, M. Fujivara, T. Inoy, *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, *40*, 2419.

partir de dicetonas⁴³ procedendo-se uma monoximação, ou de uma cetona, procedendo-se uma α -oximação.⁴⁴ A redução do grupo cetônico (via química ou bioquímica) fornecerá o primeiro centro estereogênico.

Narasaka e col.⁴⁵, em dois artigos, reportam a síntese de 1,3-aminoálcoois a partir de β -hidroxicetonas *syn*- e *anti*-O-benziloximas (**Esquema 26**).



Esquema 136

Utilizando uma mistura de hidreto de lítio e alumínio e metóxido de sódio ou potássio, os autores propõem que a redução da oxima *syn* ocorre com a formação de um anel de quatro membros, onde o alumínio, que participa do ciclo, fornece o hidreto intramolecularmente (**Figura 5a**), enquanto que a oxima *anti* é reduzida a partir da formação de um anel de seis membros, com o sódio ou potássio fazendo parte do ciclo, e o hidreto é transferido intermolecularmente (**Figura 5b**). Desta forma, conseguem explicar a alta diastereosseletividade (*syn/anti*), de 90:10 a 97:3, dependendo da natureza de R^1 e R^2 . Os rendimentos deste procedimento foram de 89 a 97%.

⁴³ a) M. Shimizu, K. Tsukamoto, T. Matsutani, T. Fujisawa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10265; b) S. Shatzmiller, S. Bercovici, *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 877; c) K. Narasaka, Y. Ukaji, S. Yamazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 525.

⁴⁴ a) R. SanMartin, R. Oliveira, E. M. de Marigorta, E. Domínguez, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5363; b) V. M. Pejanovic, J. A. Petrovic, J. J. Csanádi, S. M. Stankovic, D. A. Miljkovic, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 13379; c) idem a ref. 39; d) R. B. Barry, A. M. Mattocks, W. Hartung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 693; e) H. K. Iwamoto, W. H. Hartung, *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 513.

⁴⁵ a) K. Narasaka, Y. Ukaji, *Chem. Lett.*, **1984**, 147; b) K. Narasaka, S. Yamazaki, Y. Ukaji, *Chem. Lett.*, **1984**, 2065.

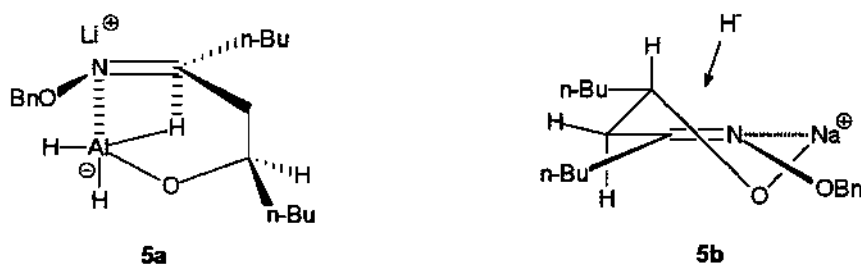
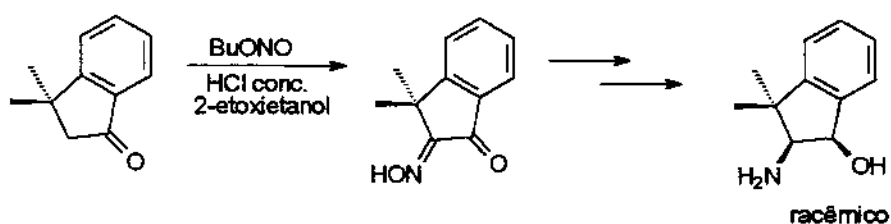


Figura 5

Sudo e col.⁴⁶ sintetizaram o aminoálcool quiral *cis*-2-amino-3,3-dimetil-1-indanol, a partir da 3,3-dimetil-1-indanona, utilizando a metodologia de α -oximação (**Esquema 27**).

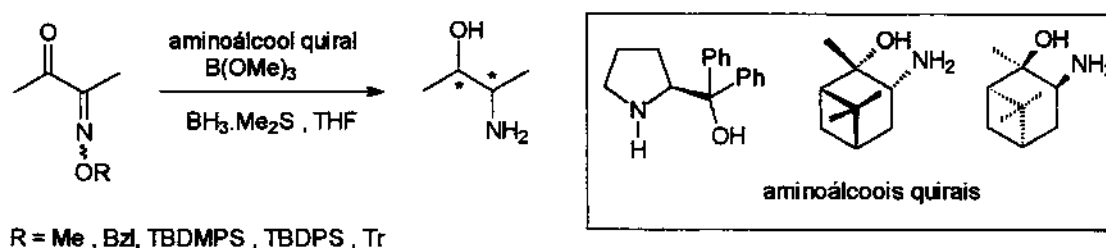


Esquema 147

O aminoálcool racêmico obtido dessa síntese foi resolvido com ácido mandélico, obtendo o diastereoisômero *cis* com 40% de rendimento e 96% de excesso diastereoisomérico. O objetivo da síntese foi testar o aminoálcool obtido como auxiliar quiral, já que ele possuía características importantes, tais como: a orientação dos grupos hidroxil e amino são fixas, e o tamanho das duas metilas substituintes influencia fortemente o ambiente próximo ao centro estereogênico adjacente ao átomo de nitrogênio. Na forma de sua oxazolidinona, Sudo e col. testaram o aminoálcool em reações de alquilação diastereosseletiva, e obtiveram diastereosseleção maior do que 99:1 em todos os casos estudados, mostrando a eficiência deste aminoálcool como auxiliar quiral.

⁴⁶ A. Sudo, K. Saigo, *Tetrahedron: Asym.* **1995**, 6, 2153.

Masui e Shioiri⁴⁷ estudaram a potencialidade de redução de um catalisador assimétrico gerado *in situ* - formado por trimetilborato e um aminoálcool quiral - na redução de 2,3-butanodiona monoxima (**Esquema 28**).



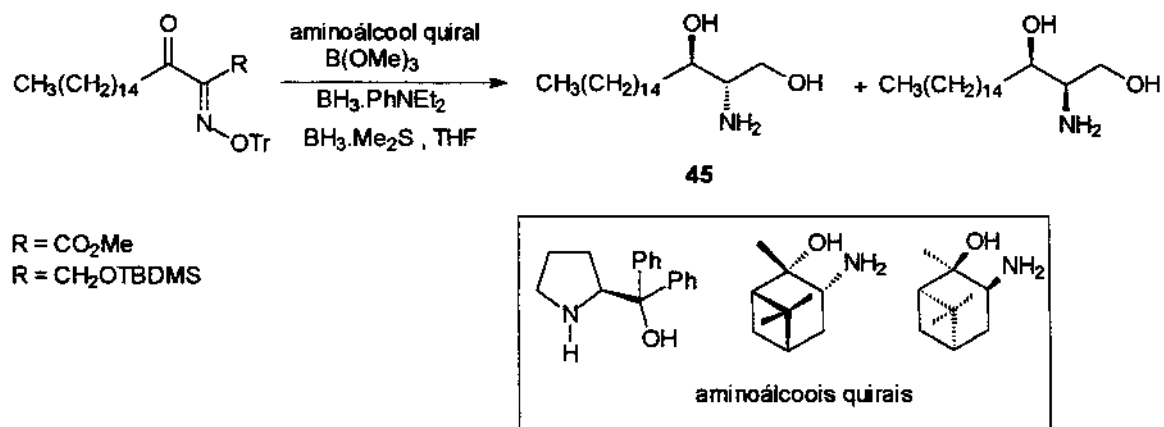
Esquema 158

Neste estudo, os autores obtiveram entre 87 e 92% de rendimento químico, para uma composição *anti:syn* que variou entre 78:22 e 86:14, dependendo do aminoálcool auxiliar empregado. Os excessos enantioméricos variaram de 65 a 98% para o isômero *anti* e de 39 a 99% para o isômero *syn*. Os melhores rendimentos, tanto químicos quanto em diastereo e enantiosseleção, foram obtidos quando R = Tritila. Estudos posteriores com cetoximas cíclicas e acíclicas provaram a potencialidade deste agente de redução produzido *in situ*.

Em outro artigo, Masui e Shioiri⁴⁸ relatam a aplicação do catalisador descrito acima, na síntese da diidrosfingosina (**45**) (**Esquema 29**), que é um intermediário na síntese de sfingolípídeos, os quais são um importante regulador celular e transdutor de sinais em plantas.

⁴⁷ M. Masui, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5195.

⁴⁸ M. Masui, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5199.



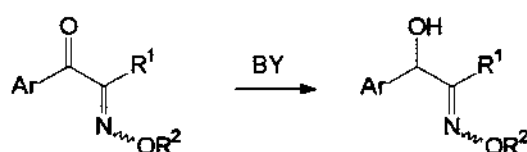
Esquema 169

Nesta aplicação, obtiveram entre 89 e 92% de rendimento químico e composição *anti:syn* de 20:80 e 13:87, dependendo do aminoálcool auxiliar empregado, quando $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$. Quando $\text{R} = \text{CH}_2\text{OTBDMS}$, a diastereosseleção se inverteu, obtendo composição *syn:anti* entre 94:6 e 98:2, também dependendo do aminoálcool auxiliar. Todos os quatro diastereoisômeros foram sintetizados por esta metodologia, somente modificando o substrato ou o aminoálcool quiral auxiliar.

2 - OBJETIVOS E ESTRATÉGIA

2.1 - OBJETIVOS

Neste trabalho, pretende-se estudar a influência dos grupos Ar, R¹ e R² na enantiosseletividade da redução de α -oxo-oximas do tipo ArC(O)C(NOR²)R¹ com fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*) (**Esquema 30**).



Ar = Bn, Furil, Naftil, 3,4-metilenodioxifenil

R¹ = alquil ou aril

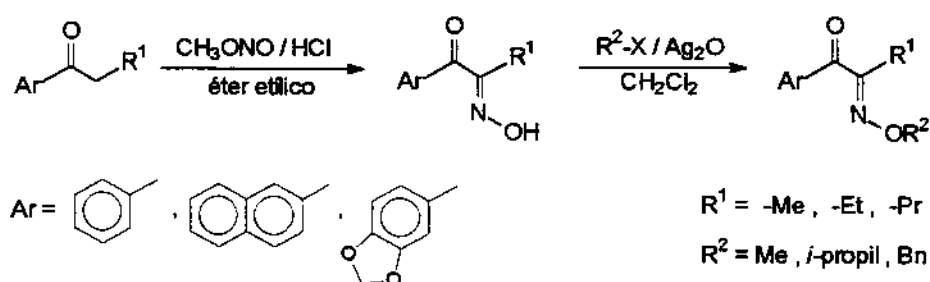
R² = H, alquil ou aril

Esquema 30

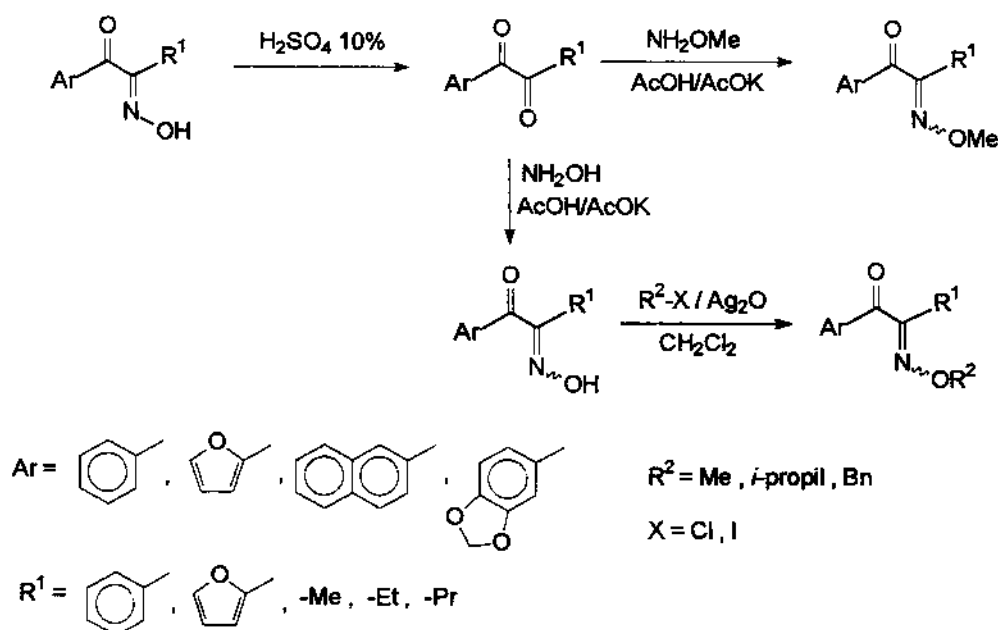
Os álcoois derivados desta biotransformação são intermediários-chave para a síntese da norefedrina, norpseudoefedrina e análogos desta classe de 1,2-aminoálcoois. Posteriormente, os álcoois obtidos da biotransformação, terão sua função oxima reduzida com a finalidade de conseguir, diastereosseletivamente, os 1,2-aminoálcoois. Para as oximas sintetizadas também será feito um estudo de RMN ¹H e ¹³C, com o objetivo de estabelecer a configuração *E/Z* da ligação C=N.

2.2 - ESTRATÉGIA

Para atingir estes objetivos, a estratégia escolhida envolve a utilização de mono ou dicetonas como material de partida. As monocetonas, adquiridas comercialmente ou sintetizadas, serão submetidas a reações de α -oximação e posterior proteção da porção oxima, conforme mostra o **Esquema 31**.

**Esquema 31**

Para os estudos de geometria da ligação C=N, serão sintetizados os dois isômeros (*E* e *Z*) das oximas, a partir das respectivas dicetonas, conforme **Esquema 32**.

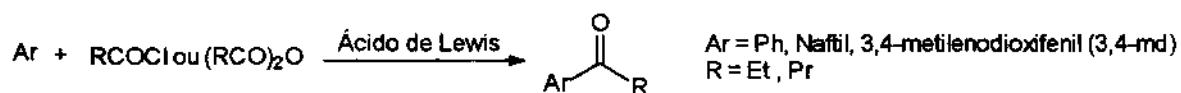
**Esquema 32**

É conhecido da literatura que o carbono *syn* ao substituinte da oxima (OH e OR²) sofre um efeito de proteção causado pela compressão estérica exercida por este substituinte. Desta forma, a comparação entre os espectros de RMN ¹³C dos isômeros *E* e *Z* tornará possível a determinação da configuração *E/Z* da ligação C=N destas oximas.

3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

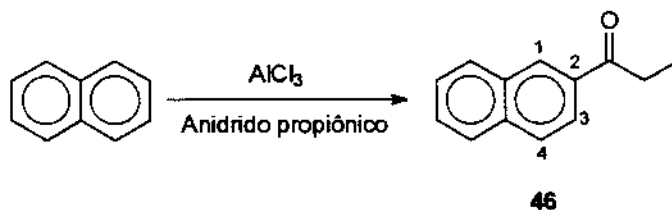
3.1 - SÍNTESE DAS ARILCETONAS

As cetonas 1-(β -naftil)-1-propanona, butirofenona, 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1-propanona e 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1-butanona, não disponíveis no laboratório foram sintetizadas conforme **Esquema 33**.



Esquema 33

3.1.1 - SÍNTESE DA 1-(β -NAFTIL)-1-PROPANONA (46)



Esquema 34

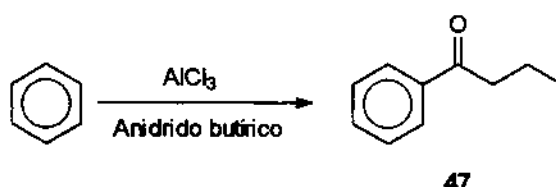
Para sintetizar a 1-(β -naftil)-1-propanona (**46**), seguiu-se a metodologia descrita por Hoi e col.⁴⁹ (**Esquema 34**). Foi necessário purificar o solvente utilizado (nitrobenzeno). A purificação da cetona foi feita por destilação, não sem antes destilar o nitrobenzeno sob pressão reduzida. Como a cetona pura é um sólido com ponto de fusão de 50-52°C, a mesma solidificou-se no condensador, sendo necessário retirar o resfriamento e aquecer o condensador. Esse procedimento contribuiu para o baixo rendimento (47%), porém comparável com o da literatura (52%). Sabe-se que acilação de Friedel-Crafts fornece o produto termodinâmico,⁵⁰ que é o naftaleno substituído na posição β . O espectro de IV (**Espectro 54**) da cetona formada apresenta uma banda de estiramento forte em 1681 cm⁻¹, relativa a carbonila. O CG-EM (**Espectro 55**) apresenta

⁴⁹ B. Hoi, P. Cagniant, *Bull. Soc. Chim. Fr., Mém [5]*, **1945**, 12, 307.

⁵⁰ J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3th Ed., John Wiley & Sons, NY, 1985, p. 460.

o pico molecular (M^+) com $m/e=184$ e o pico base com $m/e=127$, relativo ao fragmento naftil. Apesar de o espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 57a**) apresentar somente doze sinais de carbono, dois na região de carbonos alifáticos, nove na região de carbonos aromáticos e um na região de carbono de carbonila, o DEPT (**Espectro 57b**) apresenta sete sinais de C-H na região de deslocamento dos carbonos aromáticos, indicando, portanto, que existem dois carbonos (os carbonos quaternários da junção dos anéis do naftaleno) com deslocamento químico idêntico. Contudo, a confirmação de que a adição ocorreu na posição β somente foi possível analisando-se o espectro de RMN ^1H , observando-se principalmente os hidrogênios na posição 1, 3 e 4 (**Espectro 56**). O hidrogênio 1 (H1) é o mais desprotegido e aparece como um singleto largo em 8,48 ppm. O H3 aparece como um duplo dubleto em 8,05 ppm, com $^3J_{3,4}=8,8$ Hz, $^4J_{3,1}=1,8$ Hz e o H4 aparece como um dubleto largo em 7,96 ppm, com $^3J_{4,3}=8,8$ Hz. Esses valores de constante de acoplamento só são observados se a substituição do naftaleno ocorreu na posição β .

3.1.2 - SÍNTESE DA BUTIROFENONA (47)



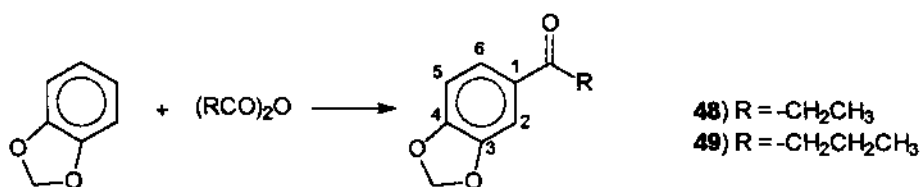
Esquema 35

Utilizando-se a técnica descrita em Vogel,⁵¹ (**Esquema 35**) conseguiu-se sintetizar a butirofenona (47) com bom rendimento (88%). A caracterização da butirofenona (47) foi feita por comparação com dados descritos na literatura.⁵²

⁵¹ A. Vogel, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 4ª edição, N.Y., 1978, p. 774.

⁵² The Adrich Library of IR Spectra, Ed. III, Charles J. Pouchert; The Aldrich Library of NMR Spectra, Ed. II, Charles J. Pouchert; Sadtler NMR, Bio-Rad Laboratories, Inc., Philadelphia, Pensilvania, 1993.

3.1.3 - SÍNTESE DAS 1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1-ALCANONONAS (48 E 49)



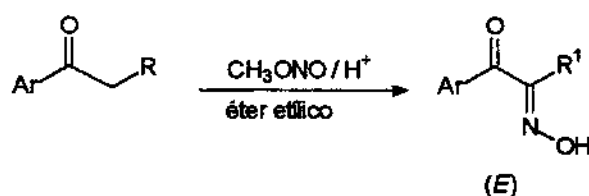
Esquema 36

As primeiras tentativas de síntese destas cetonas (**Esquema 36**) foram feitas utilizando-se o procedimento de Vogel citado anteriormente, porém usando dicloroetano como solvente. O produto isolado foi a cetona sem o grupo metileno, ocorrendo desproteção causada pelo meio ácido. Esta observação foi feita baseada no acompanhamento da reação via CG-EM. Observou-se que o espectro de EM apresentava picos moleculares característicos da perda do metileno (M^+ , 166 para o composto **48** e M^+ , 180, para o composto **49**). Desta forma, foi necessário encontrar um ácido de Lewis que não causasse desproteção. Testaram-se reações utilizando cloreto de zinco anidro e cloreto de ferro (III) anidro. Os melhores resultados foram obtidos com a segunda opção. Entretanto, foi necessário otimizar tanto o tempo de reação quanto o excesso de $FeCl_3$, pois, mesmo com essa metodologia, ocorreu um pouco de hidrólise da porção metilenodioxí. Conseguiu-se os melhores resultados com o tempo de reação de meia hora em banho de gelo, com o qual obteve-se os produtos com rendimentos entre 68 e 78%. O espectro de IV do composto **48** (**Espectro 154**) apresenta uma banda de estiramento forte em 1677 cm^{-1} , relativa à carbonila. O espectro de CG-EM (**Espectro 155**) apresenta o pico molecular (M^+) com $m/e=178$, o pico base com $m/e=149$, relativo ao fragmento acil-metilenodioxifenil e outro sinal com $m/e=121$, relativo ao fragmento metilenodioxifenil. O espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 157**) apresenta dez sinais relativos aos carbonos da molécula, dois na região de carbonos alifáticos, seis na região de carbonos aromáticos, um na região de carbonos de carbonila e um com deslocamento de 101,0 ppm, relativo ao carbono da porção metilenodioxí. Novamente a confirmação da posição da adição no anel foi feita analisando o espectro de RMN ^1H (**Espectro 156**), na região dos hidrogênios

aromáticos. O H5, mais protegido, aparece em 6,85 ppm, na forma de um dubleto com $^3J_{5,6}=8,4$ Hz. O H2 aparece como um dubleto com $^4J_{2,6}=1,8$ Hz, em 7,45 ppm e o H6, mais desprotegido, aparece na forma de um duplo dubleto com $^3J_{6,5}=8,4$ Hz e $^4J_{6,2}=1,8$ Hz, em 7,57 ppm. Esse padrão de acoplamento só acontece quando a adição ocorreu na posição apresentada na figura acima. O singlete da porção metilenodioxí aparece em 6,04 ppm. Além disso, têm-se o padrão característico de quarteto e triplete, relativos a parte alifática da molécula.

O espectro de IV do composto **49** (**Espectro 178**) apresenta uma banda de estiramento característica de carbonila em 1675 cm^{-1} . O espectro de CG-EM (**Espectro 179**) apresenta pico base (M^+) com $m/e=192$ além dos fragmentos característicos com $m/e=149$ e $m/e=121$, relativos aos mesmo fragmentos citados anteriormente, já que se trata de molécula semelhante. O espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 181**) apresenta onze sinais, relativos aos carbonos da molécula, três na região de carbonos alifáticos, seis na região de carbonos aromáticos, um na região de carbonos de carbonila e um com deslocamento de 101,9 ppm, relativo ao carbono da porção metilenodioxí. O espectro de RMN ^1H (**Espectro 180**) apresenta o mesmo padrão de acoplamento do composto **48**, além do singlete relativo a porção metilenodioxí e o padrão de triplete, sexteto, triplete, relativo à parte alifática da molécula.

3.2 - SÍNTESE DAS OXIMAS VIA REAÇÃO DE α -OXIMAÇÃO



Ar = Ph, Naftil, 3,4-metilenodioxifenil (3,4-md)
R = Me, Et, Pr, Bu

Esquema 37

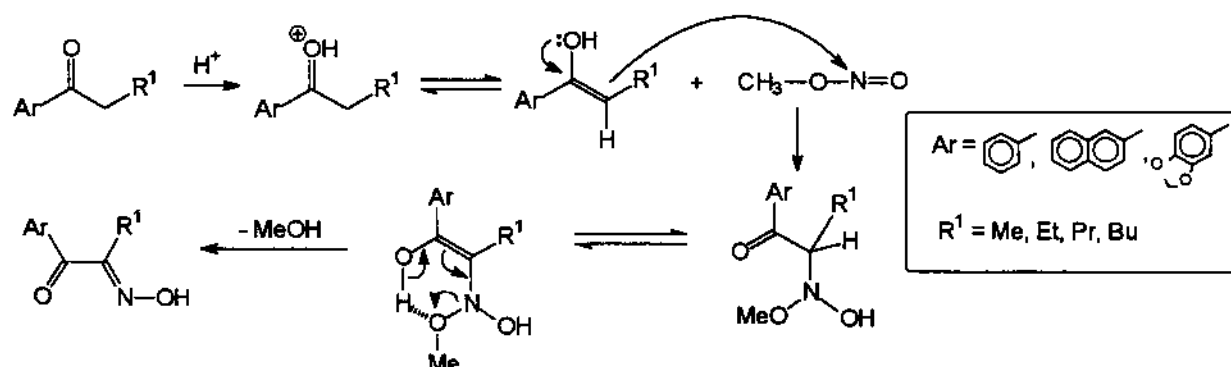
As cetonas, adquiridas comercialmente ou sintetizadas, foram todas submetidas à reação de α -oximação (**Esquema 37**), utilizando o procedimento de Slater,⁵³ que forneceu majoritariamente o isômero *E* (pequenas quantidades do isômero *Z* foram identificadas por RMN ¹³C em alguns casos). Todas as oximas obtidas foram caracterizadas por espectroscopia de IV, espectrometria de RMN ¹H, RMN ¹³C e de massa. A identificação foi feita por comparação com os espectros das respectivas cetonas. As alterações significativas ocorreram no espectro de RMN ¹³C, no qual o sinal referente ao carbono da dupla ligação com o nitrogênio aparece na região de 150-160 ppm com o desaparecimento de um sinal referente a um carbono alifático. No espectro de RMN ¹H ocorre a simplificação do espectro na região dos hidrogênios alifáticos e aparece um sinal de hidrogênio de hidroxila entre 9 e 10 ppm. Na **Tabela 11** estão apresentadas as oximas obtidas.

Tabela 11: Oximas [Ar(CO)C(NOHR)¹] obtidas via reação de α -oximação.

α -oxo-oxima	Ar	R ¹	Rend. (%)
50E	Ph	Me	77
51E	Ph	Et	85
52E	Ph	Pr	79
53E	Ph	Bu	72
54E	Naftil	Me	76
55E	3,4-md	Me	69
56E	3,4-md	Et	84
57	1,2-Indanodiona 2-oxima		86

A metodologia de Slater, apesar de antiga (1920), é ainda a mais utilizada, especialmente quando se trata de α -oximação de compostos carbonilados, pois permite a formação do isômero mais estável. O **Esquema 38** apresenta o mecanismo proposto:

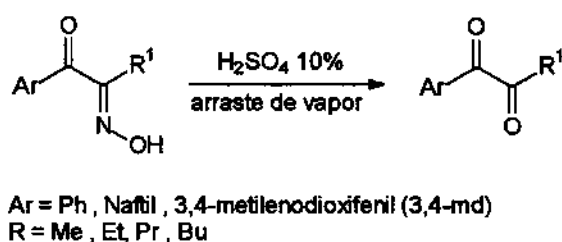
⁵³ W. K. Slater, *J. Chem. Soc.*, **1920**, 117, 587.



Esquema 38

O isômero mais estável é aquele em que o substituinte do nitrogênio está do mesmo lado do menor substituinte do carbono,⁵⁴ que nos experimentos realizados foi a parte alifática. Observou-se que o isômero *Z*, quando a mistura das oximas era mantida em solução de clorofórmio deuterado, convertia-se no isômero *E*, mais estável. Esta observação está de acordo com Barton,⁵⁴ que explica que as oximas têm estabilidade suficiente para existir nas duas formas (*E* e *Z*), e que em solução existirá um equilíbrio entre ambas.

3.3 - SÍNTESE DAS α, β -DICETONAS



Esquema 39

⁵⁴D. Barton, D. W. Ollis, "Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds. Pergamon Press, 1979, Vol. 2, p 396-97.

Utilizando-se procedimento otimizado por Sorrilha,⁵⁵ as dicetonas foram obtidas por hidrólise ácida e destilação por arraste de vapor, seguida de extração do destilado (**Esquema 39**). Não foi possível sintetizar a 1,2-indanodiona com o procedimento descrito acima. Após testar várias metodologias,⁵⁶ com as quais se recuperava geralmente a oxima, conseguiu-se a dicetona através do procedimento de Perkin,⁵⁷ que envolve a utilização de formaldeído e ácido clorídrico concentrado. Na **Tabela 12** estão apresentadas as dicetonas sintetizadas.

Tabela 12: Dicetonas [ArC(O)C(O)R¹] obtidas a partir das respectivas α -oxo-oximas

dicetona	Ar	R ¹	Rend. (%)	IV (C=O), cm ⁻¹
58	Ph	Me	93	1712, 1674
59	Ph	Et	87	1712, 1672
60	Ph	Pr	87	1709, 1672
61	Ph	Bu	59	1710, 1674
62	Naftil	Me	53	1709, 1667
63	3,4-md	Me	27	1709, 1658
64	3,4-md	Et	35	1712, 1661
65	1,2-indanodiona		74	1761, 1708

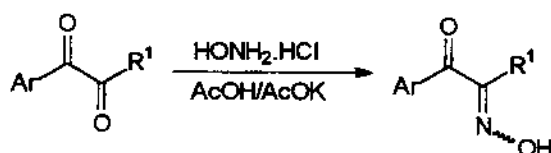
As dicetonas obtidas foram todas caracterizadas por espectroscopia de IV e espectrometria de RMN ¹H, RMN ¹³C e de massa. Características destes compostos são o duplo estiramento na região de carbonila no espectro de IV e a presença de dois sinais de carbono carbonílico no espectro de RMN ¹³C.

⁵⁵ A. E. P. M. Sorrilha, Redução de Fenilcetonas por Fermento de Pão Imobilizado. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual de Campinas – Campinas, SP, 1992.

⁵⁶ a) P. S. Kalsi, B. R. Chhabra, J. Singh, R. Vig, *Synlett*, **1992**, 425; b) J. Singh, M. Sharma, G. L. Kad, B. R. Chhabra, *J. C. Res.* **1997**, 264; c) A. Wali, P. A. Ganeshpure, S. Satish, *Bul. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66, 1847; d) L. Singh, R. N. Ram, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 3139.

⁵⁷ W. H. Perkin, W. M. Roberts, R. Robinson, *J. C. Soc. Transactions Part. 1*, **1912**, 101, 232.

3.4 - SÍNTESE DA MISTURA DE ISÔMEROS DAS α -OXO-OXIMAS



Esquema 40

Para proceder ao estudo de configuração da ligação C=N, foi necessário sintetizar os dois isômeros das α -oxo-oximas (**Esquema 40**). Desta forma, pôde-se atribuir a configuração *E/Z* por comparação dos respectivos espectros de RMN ^{13}C . Para isso, foram utilizadas as dicetonas obtidas comercialmente ou sintetizadas, e o procedimento de mono oximação de Denmark,⁴⁰ que faz uso de cloridrato de hidroxilamina em tampão de ácido acético/acetato de sódio, ou o procedimento de Vogel,⁵⁸ que faz uso do cloridrato de hidroxilamina e hidróxido de sódio em etanol. Assim, foram obtidas as respectivas misturas de isômeros das oximas (**Tabela 13**), que foram separadas ou não, conforme a possibilidade.

Tabela 13: Mistura de isômeros (*E/Z*) das α -oxo-oximas [ArC(O)C(NOHR¹).

α -oxo-oxima	Ar	R ¹	Rend. (%) ^a
50	Ph	Me	86
51	Ph	Et	85
52	Ph	Pr	87
53	Ph	Bu	90
54	Naftil	Me	85
55	3,4-md	Me	83
56	3,4-md	Et	88
57	1,2-indanodiona 2-oxima		82

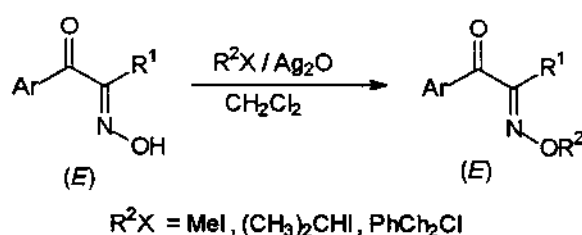
a) valor do rendimento para a mistura de isômeros.

⁵⁸ A. Vogel, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 4ª edição, N.Y., 1978, p. 811.

As α -oxo-oximas (mistura de isômeros) foram caracterizadas por espectrometria de RMN ^1H , RMN ^{13}C e de massa e por comparação com os espectros das amostras puras dos isômeros *E*.

3.5 - SÍNTESE DAS O-ALQUIL/ARILOXIMAS

3.5.1 - (*E*)-ALQUIL/ARILOXIMAS



Esquema 41

As (*E*)- α -oxo-oximas obtidas via α -oximação foram protegidas com grupos alquil ou aril (**Esquema 41**). Seguiu-se a metodologia de Buehler,⁵⁹ que produz a oxima protegida rapidamente e com altos rendimentos. A metodologia original foi modificada, pois a mesma utilizava o agente alquilante como reagente e como solvente. Optou-se por utilizar o diclorometano como solvente, por razões práticas e de menor toxicidade. Também tentou-se a utilização do óxido de prata em quantidades sub-molares, porém a reação não se completou. Ao ser adicionada a quantidade equimolar, a reação foi completa. A **Tabela 14** mostra as oximas protegidas obtidas por essa metodologia.

Para o composto **68E** optou-se pela síntese otimizada por Lorient,⁶⁰ que utiliza cloreto de benzila e carbonato de potássio em etanol, com a qual foram obtidos os melhores rendimentos. Ao adaptar a metodologia de Buehler para este composto, utilizando cloreto de benzila ou iodeto de benzila (que teve que ser sintetizado no laboratório), os tempos de reação foram elevados. A separação do produto também foi

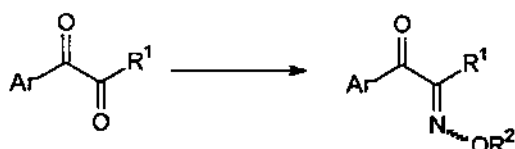
⁵⁹ E. Buehler, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 261.

⁶⁰ M. Lorient, E. Brown, J. -P. Robin, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2795.

dificultada pela presença dos agentes alquilantes com alto ponto de ebulição, que tiveram que ser separados por cromatografia em coluna.

Tabela 14: (E)-O-alkil/aryl oximas [ArC(O)C(NOR²)R¹]

3.5.2 - MISTURA DE ISÔMEROS (*E/Z*) DAS O-ALQUIL/ARIL OXIMAS



Esquema 43

Estas O-alkil/aryl oximas foram sintetizadas também com a finalidade de estudar a configuração da ligação C=N. Utilizou-se a mesma metodologia de Denmark descrita anteriormente, desta vez utilizando cloridrato de metoxilamina (**Esquema 43**). A **Tabela 15** apresenta as oximas sintetizadas para este estudo. Alternativamente, em alguns casos, optou-se por sintetizar a mistura de isômeros via metodologia de Denmark (cloridrato de hidroxilamina em ácido acético/acetato de sódio), para, em seguida, utilizando estas oximas, sintetizar as respectivas O-alkil/aryl oximas através da metodologia de Buehler.

Tabela 15: Mistura de isômeros (*E/Z*) das O-alkil/aryl oximas [ArC(O)C(NOR²)R¹]

	Ph	R¹	R²	Rend. (%) ^a
66	Ph	Me	Me	86
67	Ph	Me	i-Pr	87
68	Ph	Me	Bn	77
69	Ph	Et	Me	88
70	Ph	Pr	Me	89
71	Ph	Bu	Me	86
72	Naftil	Me	Me	86
73	3,4-md	Me	Me	74
74	3,4-md	Et	Me	72
76	1,2-indanodiona 2-(O-metiloxima)			92

a) Rendimento para a mistura de isômeros

Foram feitas várias tentativas de utilização da O-metiloxima **66E** (ao invés de hidrolisar a oxima **50E**), com objetivo de obter a dicetona. As tentativas envolveram a oxidação do composto **66E** com ácido sulfúrico, oxidação com permanganato de potássio em acetonitrila,^{56c} oxidação com cloreto de cobre II em meio de acetonitrila/água,^{56d} oxidação com bicarbonato de sódio em água/etanol⁶¹ e oxidação com hipoclorito de sódio em acetonitrila.⁶² Todas as tentativas foram infrutíferas.

3.6 - ANÁLISE DOS RESULTADOS ESPECTROSCÓPICOS PARA DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO E/Z

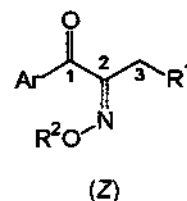
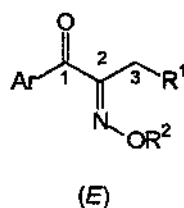
A atribuição da configuração E/Z foi feita utilizando espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C , levando em conta o já conhecido efeito de compressão estérica no carbono *syn* (C3) ao substituinte OR^2 ($\text{R}^2=\text{H}$, Me, *i*-pr ou Bn) da oxima, que fica mais protegido (em torno de 6-7 ppm) em relação ao isômero *anti*.⁶³ Desta forma, comparando-se os dados de RMN ^{13}C dos dois isômeros sintetizados, foi possível atribuir a configuração para as oximas.

A análise dos dados de RMN ^1H constantes na **Tabela 16** revela que, para todos os casos, os hidrogênios ligados ao C3 são mais desprotegidos na oxima *E*, se comparados com as oximas *Z*. Esse efeito é causado pela repulsão eletrônica dos pares de elétrons do oxigênio no substituinte R^2 . Já os hidrogênios do substituinte R^2 são, em todos os casos, mais protegidos nas oximas *Z*, devido ao efeito do cone de proteção que o anel aromático exerce sobre os mesmos.

⁶¹ S. H. Pines, J. M. Chemerda, M. A. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3446.

⁶² J. M. Khurana, A. Ray, P. K. Sahoo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1091.

⁶³ a) G.C. Levy, G.L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4897; b) G. E. Hawkes, K. Herwig, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1019. c) P.R. Olivato, D.S. Ribeiro, R. Rittner, Y. Hase, D. del Pra, G. Bombieri, *Spectrochim. Acta* **1995**, *51*, 1479

Tabela 16: Estudo de RMN para as α -oxo-oximas sintetizadas

oxima	RMN - ^1H		RMN- ^{13}C		
	H ³	R ²	C1	C2	C3
50E	2,15	-	191,9	156,8	10,2
50Z	2,10	-	195,1	155,7	17,1
66E	2,12	4,04	191,2	155,3	10,7
66Z	2,10	3,75	194,8	154,6	17,0
67E	2,12	4,47	192,0	154,9,	10,6
67Z	2,10	4,26	195,7	153,3	17,2
68E	2,15	5,24	191,1	155,5	10,9
68Z	2,10	5,00	195,3	155,6	17,3
51E	2,71	-	192,0	160,9	17,9
51Z	2,48	-	195,2	159,8	25,0
69E	2,68	4,01	191,5	160,0	18,2
69Z	2,48	3,76	195,1	159,0	25,1
52E	2,70	-	192,8	160,0	26,4
52Z	2,40	-	195,9	159,6	33,7
70E	2,67	4,00	191,6	159,0	26,5
70Z	2,42	3,76	195,3	158,3	33,7
53E	2,71	-	192,8	160,9	28,0
53Z	2,45	-	195,8	159,8	31,5
71E	2,69	4,02	192,0	159,6	28,7
71Z	2,43	3,75	195,7	158,2	31,5
54E	2,21	-	192,3	157,8	10,4
54Z	2,18	-	195,4	156,3	17,5
72E	2,21	4,08	191,4	155,8	10,9
72Z	2,19	3,78	195,3	155,2	17,4
55E	2,17	-	190,3	157,6	10,7
55Z	2,09	-	193,5	156,0	17,4
73E	2,11	4,05	189,4	155,6	10,8
73Z	2,09	3,77	193,3	155,1	17,4
56E	2,71	-	189,9	161,4	18,3
56Z	2,47	-	193,5	160,3	25,3
74E	2,70	4,02	189,8	159,8	19,0
74Z	2,45	3,80	193,5	159,4	25,3

Outro efeito que pode ter influência no fato de os hidrogênios do substituinte R^2 serem mais protegidos na oxima Z é a menor deslocalização eletrônica existente na oxima Z (Figura 6).

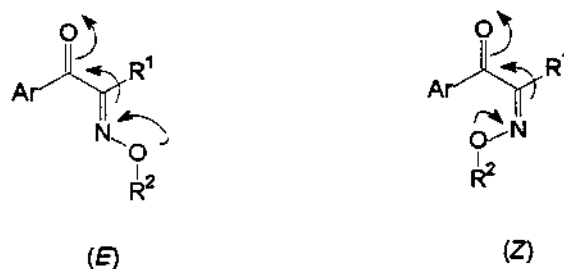


Figura 6: Deslocalização eletrônica para as oximas E e Z.

Os elétrons n do oxigênio são deslocalizados pela nuvem π em direção ao oxigênio da carbonila (C1), retirando densidade eletrônica do carbono de R^2 , e, por consequência, os hidrogênios ficam mais desprotegidos. Como na oxima Z a deslocalização eletrônica é menor, pois a repulsão estérica entre o Ar e o OR^2 diminui a coplanaridade necessária para a conjugação, os hidrogênios ficam mais protegidos, se comparados com os hidrogênios da oxima E. Percebe-se ainda que o C1 é sempre mais desprotegido nas oximas Z. Esta desproteção, em torno de 3–4 ppm, pode ser explicada por efeito estereoeletrônico (Figura 7).

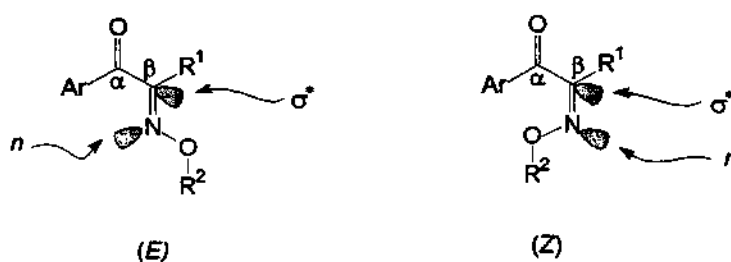


Figura 7: Efeito estereoeletrônico $n \rightarrow \sigma^*$

Na oxima Z existe uma interação $n \rightarrow \sigma^*$ entre o par de elétrons do nitrogênio e o orbital antiligante da ligação α - β . Essa interação, aumenta o comprimento da ligação α - β e por consequência diminui a deslocalização de elétrons, aumentando o caráter de carbonila isolada para o carbono C1. É sabido que deslocamento químico em RMN ^{13}C é

influenciado pela densidade eletrônica em torno do núcleo em questão. Assim, quando o C1 tem maior caráter de ligação dupla isolada, a densidade eletrônica no carbono é menor do que quando o mesmo está participando de uma conjugação com o carbono β . Quanto menor a densidade eletrônica, mais desprotegido fica o átomo em questão.

Todos esses efeitos somados contribuíram para a completa caracterização da configuração *E/Z* das oximas em estudo.

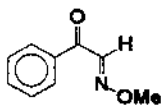
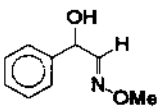
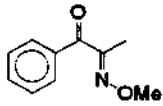
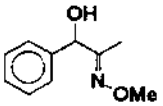
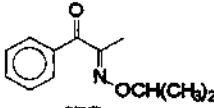
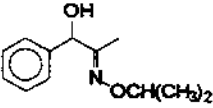
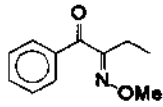
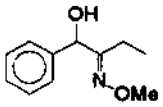
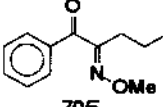
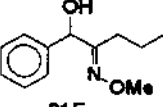
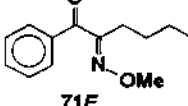
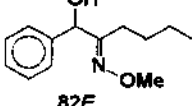
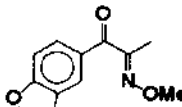
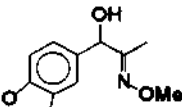
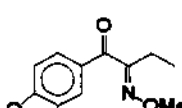
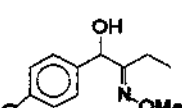
3.7 - REDUÇÃO DAS O-ALQUIL/ARILOXIMAS COM FERMENTO DE PÃO

Para os compostos com configuração *E*, citados na Tabela 17, estudou-se a biorredução tanto com o BY suportado em montmorilonita (K10), quanto sem esse suporte. Em todas as reações manteve-se a seguinte relação no sistema biocatalítico: 1L de cloreto de potássio a 2%, 10 g de fermento de pão (BY), 30 g de montmorilonita (K10) (no caso suportado), 30 g de açúcar comercial, para 3 mmol do substrato a estudar, dissolvido em 5 mL de etanol. As biotransformações foram conduzidas em banho termostatizado a 30°C. Foram retiradas frações para análise, por CG ou RMN, a cada 24 horas até 120 horas (geralmente), com o objetivo de observar o melhor tempo de reação para cada oxima. Após a determinação do tempo ideal, procedeu-se a uma nova biotransformação. No tempo anteriormente determinado, procedeu-se a filtração do sistema célula/suporte, ou filtração da célula sobre celite para o caso não suportado, extraíndo-se a solução com acetato de etila.

Os rendimentos para os procedimentos utilizando suporte (K10) foram um pouco menores, provavelmente devido a essa dificuldade de extração. Em todos os casos em que ocorreu biotransformação, conseguiu-se extrair em torno de 70-90% do material de partida, submetido à biotransformação, exceto para a oxima 75, com a qual conseguiu-se extrair somente 30% da massa total submetida a biotransformação. As análises de CG-MS para esse composto revelam uma mistura indefinida de compostos, entre os

quais figura o álcool desejado. A Tabela 17 apresenta somente os dados dos compostos que sofreram biorredução.

Tabela 17: α -hidroxi-oximas obtidas a partir da biotransformação das respectivas α -oxo-oximas:

α -oxo-oximas	α -hidroxi-oxima	tempo (h)	Rend.(%) ^a	$[\alpha]_D^{20}$ (1,3, CHCl ₃)	ee (%) ^b
 75	 77E	6	22	3,8 ^c	62
 66E	 78E	24	75	-98	88(97) ^d
 67E	 79E	120	<5	-23	60
 69E	 80E	48	67	-105	92
 70E	 81E	72	52	-137	98
 71E	 82E	72	48	-144	>99
 73E	 83E	96	14	-85	91
 74E	 84E	96	16	-104	92

a) Rendimentos isolados na utilização de BY não suportado; b) CG-quiral (coluna β -ciclodextrina). c) c=4,5 em CHCl₃ d) resultado de excesso enantiomérico conseguido com outra cepa de microorganismo.

Para todos os casos, o uso do sistema suportado e não suportado não apresentou diferença na enantiosseletividade. Nos casos da biotransformação suportada em K10, observou-se uma certa dificuldade na extração dos substratos do meio reacional. Foi feito um teste (branco), no qual se utilizou o sistema de biotransformação suportado, porém sem adicionar o BY, com o objetivo de verificar se o substrato ficava adsorvido no suporte. Utilizando o meio usual de extração (filtração do suporte e extração da fase aquosa com acetato de etila) recuperou-se menos de 10% de material, porém, com extração exaustiva, utilizando etanol/acetato de etila/solução saturada de cloreto de sódio, recuperou-se a maior parte do material, conseguindo-se, desta forma, minimizar esse efeito de adsorção.

Todas as biotransformações foram feitas utilizando-se o mesmo procedimento e a mesma marca de fermento seco (NV Algist & Bruggeman - Bélgica), com a finalidade de observar o efeito dos substituintes Ar, R¹ e R² na enantiosseletividade da redução. Muitos dos compostos sintetizados não sofreram biotransformação, tanto em solvente aquoso (cloreto de potássio a 2%) quanto em solvente orgânico. Para alguns compostos, houve baixa solubilidade em etanol (no qual foram dissolvidos para serem adicionados ao meio aquoso). Tanto os experimentos com excesso de etanol, quanto os com surfactante ou solvente orgânico (acetato de etila) foram efetuados com a finalidade de observar se a biotransformação não estava ocorrendo devido a pouca solubilidade do substrato frente ao meio reacional. O etanol e o surfactante diminuem a tensão superficial da água, melhorando as condições de solubilidade. Todos os substratos que não sofreram redução em solvente aquoso, também não sofreram redução nos outros sistemas testados.

Exceto para a oxima **51E**, utilizada como teste, não foi feito nenhum estudo de biotransformação quando R²=H, pois trabalhos anteriores⁵³ mostraram que a oxima não é reduzida pelo microorganismo. Com R²=*i*-propil, o rendimento na biotransformação foi baixo e a enantiosseletividade não foi boa. Com R²=Bn, não foi obtido nenhum produto. Dessa forma optou-se por utilizar somente R²=Me.

Todos os álcoois obtidos através das biotransformações foram caracterizados por IV, CG-EM, MAR, RMN ¹H e ¹³C. As determinações de excesso enantiomérico

foram feitas utilizando-se espectrômetro de CG-EM, com coluna quiral de β -ciclodextrina. Foram utilizados os álcoois racêmicos (sintetizados para tal finalidade) como padrões de comparação. Os valores foram determinados através da seguinte fórmula:

$$ee = \frac{(\text{área do isômero em maior \%}) - (\text{área do isômero em menor \%})}{(\text{área do isômero em maior \%}) + (\text{área do isômero em menor \%})} \times 100$$

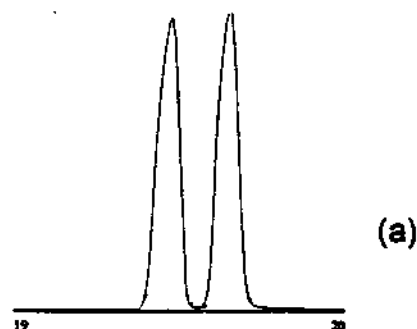
Exemplo para o álcool **82E** (Figura 8):

$$ee = \frac{(98614030) - (983151)}{(98614030) + (983151)} \times 100$$

$$ee = 98\%$$

**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total
1	19.459	19.400 - 19.542	624877763	118381449	5.279	E	42.13
2	19.690	19.583 - 19.725	623138396	127348571	4.893	F	42.01
3	20.623	20.592 - 20.675	111048852	44979243	2.469		7.49
4	20.738	20.700 - 20.792	124164489	46843560	2.651		8.37
Total			1483229499				100.00



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total
1	16.780	16.717 - 16.825	8985349	3125611	2.875		7.68
2	16.848	16.825 - 16.958	2980058	905275	3.292	V	2.55
3	19.106	19.058 - 19.167	983151	350445	2.805		0.84 -
4	19.320	19.167 - 19.475	98614030	31327455	3.148		84.28 -
5	20.386	20.333 - 20.467	5451552	1934715	2.818		4.66
Total			117014139				100.00

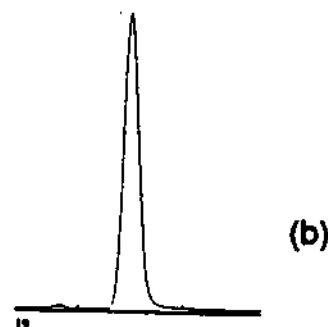


Figura 8: Determinação de excesso enantiomérico através do cálculo da área de integração do CG-EM para o álcool **81E**. (a) CG álcool racêmico, (b) CG do álcool enantiomericamente enriquecido

Para a oxima **66E**, após 120 horas de reação, observou-se a hidrólise da porção oxima, e o produto final era o 1-fenil-1,2-propanodiol. Por isso, foi feito um estudo mais apurado de otimização do tempo reacional, com o objetivo de observar-se o tempo de reação no qual haveria a predominância da oxima esperada. Através da **Figura 9**, observa-se o crescimento da formação do diol a partir de 24 horas, e o conseqüente decréscimo da concentração da hidróxi-oxima, considerando-se, assim, o tempo de 24 horas como o melhor tempo de reação para este caso.

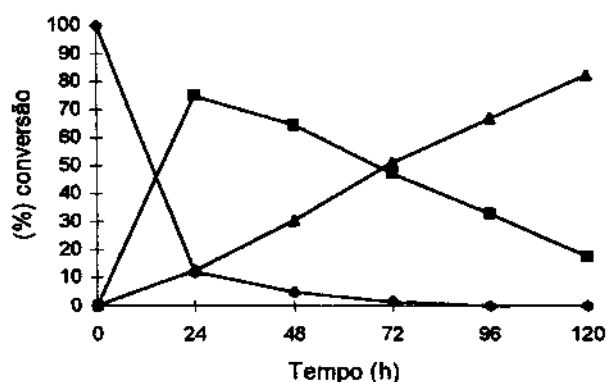


Figura 9: Conversão da 1-fenil-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima) (**66E**) (●) em (-)-(1*R*,2*S*)-1-fenil-1,2-propanodiol (▲) e (-)-(1*R*)-1-hidróxi-1-fenil-2-propanona 2-(O-metiloxima) (■).

Também para a oxima **66E**, fez-se um estudo de reutilização do sistema biocatalítico suportado, com a finalidade de observar a estabilidade do fermento de pão frente a várias biotransformações sucessivas. Para isso, a α -oxo-O-metiloxima foi submetida a biotransformação em fermento de pão suportado em K10 por 24 horas segundo as condições reacionais apresentadas acima. Após esse tempo, o sistema biocatalítico foi filtrado e lavado com cloreto de potássio a 2% e reutilizado sucessivamente por oito vezes. A **Tabela 18** apresenta os resultados.

Tabela 18: Reutilização do sistema biocatalítico suportado, para a α -oxo-oxima **66E**

Reutilização	α -oxo-oxima (%) ^a	α -hidróxi-oxima		diol (%) ^a
		(%) ^a	$[\alpha]_D^{20b}$	
1	12,9	69,7	-98	17,4
2	12,2	68,9	-98	18,9
3	8,8	73,9	-90	17,3
4	10,5	72,2	-90	17,3
5	14,1	71,9	-82	14,0
6	17,2	68,1	-82	14,7
7	17,2	69,0	-82	13,8
8	24,4	65,6	-75	10,0

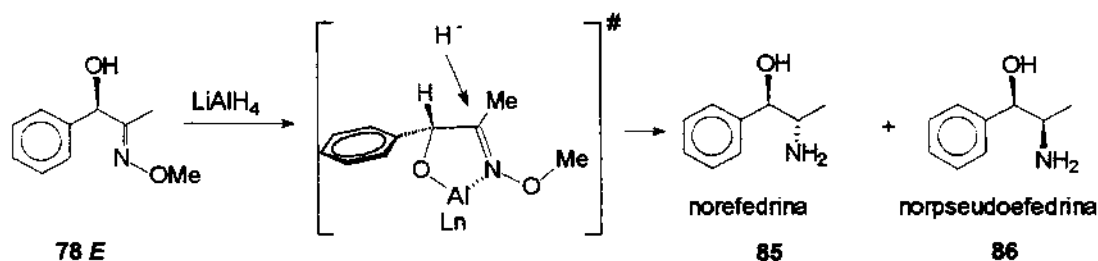
a) determinado por CG; b) c= 1.3, CHCl₃

Na **Tabela 18**, percebe-se uma pequena tendência de queda no rendimento da biotransformação quando se reutiliza o sistema fermento/suporte. No entanto, o que mais chama a atenção é a queda expressiva no excesso enantiomérico, observada pela diminuição do valor do desvio óptico. Sabe-se que, na levedura *Saccharomyces cerevisiae*, existe um grande número de redutases, e a maior ou menor enantiosseletividade será dada pela diferença entre as velocidades relativas destas enzimas. Dessa forma, a queda na enantiosseletividade deve estar relacionada com a desativação parcial da enzima predominante nesse sistema biocatalítico. Na **Tabela 18** também pode-se perceber uma queda de rendimento na formação do diol, fato que pode estar relacionado a um processo de desativação da enzima responsável pela hidrólise da oxima a cetona, e da enzima responsável pela redução do "outro" grupo cetônico.

Para a α -hidróxi-oxima **78E**, procedeu-se a hidrogenação da porção oxima, utilizando-se vários agentes redutores, com o objetivo de obter o melhor resultado no que diz respeito à diastereosseletividade. Os resultados obtidos são apresentados na **Tabela 19**.

Das tentativas de redução da porção oxima feitas para a oxima **78E** (**Tabela 19**), obteve-se diastereosseletividade somente em um caso, quando utilizou-se tetraidreto

de lítio e alumínio em THF, sob refluxo. Essa diastereosseleção pode ser explicada pelo modelo de Cram quelado (**Esquema 44**):



Esquema 44

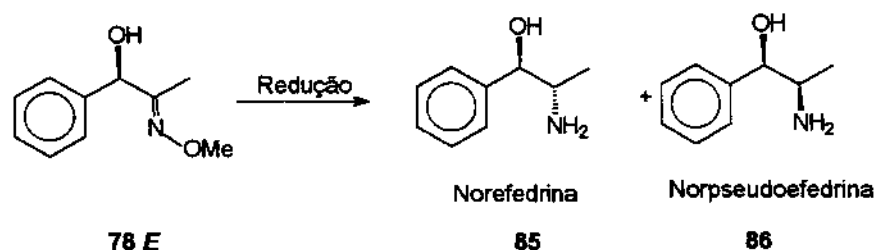


Tabela 19: Redução da (R)-(-)-1-hidroxi-1-fenil-2-propanona 2-(O-metiloxima) (78E)

Exp.	Meio reacional	Resultado	Rend. (%)	Diastereosseletividade* syn : anti
1	LiAlH ₄ , THF, 24h, T. amb.	sem reação	-	-
2	LiAlH ₄ , THF, 24h, Refluxo	positiva	94	1 : 4
3	Ni/Raney, MeOH, 8h T. amb.	positiva	90	1 : 1
4	Pd/C, H ₂ , 2atm, 16h T. amb.	sem reação	-	-
5	Pd/C, H ₂ , 10atm, 16h T. amb.	sem reação	-	-
6	Pd/C, H ₂ , 70atm, 16h T. amb.	sem reação	-	-
7	NaBH ₄ /FeCl ₃ , THF, 24 h, T. amb. ⁶⁴	positiva	93	1 : 1
8	NaBH ₄ /FeCl ₃ , THF, valinol, 24 h, T. amb. ⁶⁵	sem reação	-	-

* calculada através da integração dos dubletos relativos aos hidrogênios α-OH no espectro de RMN-¹H e comparada com dados de assinalamento configuracional descritos na literatura.⁶⁶

⁶⁴ S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Shimizu, K. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1989**, 859;

⁶⁵ S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Shimizu, K. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1990**, 1859;

⁶⁶ S. Hamman, T. Benaissa, C.G. Beguin, *Magn. Reson. Chem.* **1988**, 26, 621.

Para a hidróxi-oxima **80E**, também foram feitos estudos sobre a redução da porção oxima. Os dados obtidos são apresentados na Tabela 20.



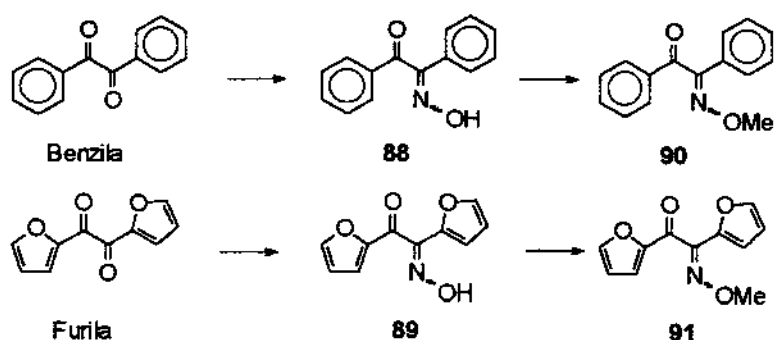
Tabela 20: Redução da (*E*)-1-fenil-1-hidróxi-2-butanona 2-(*O*-metiloxima) (**80E**)

Experimento ^a	Meio Reacional	Resultado
1	LiAlH ₄ , THF, 24h, T. amb.	Sem reação
2	LiAlH ₄ , THF, 24h, Refluxo	Sem reação
3	BH ₃ , THF, T. amb.	Sem reação
4	Pd/C, H ₂ , 2atm, 16hT. amb.	Sem reação
5	Pd/C, H ₂ , 10atm, 16h, T. amb.	Sem reação
6	Pd/C, H ₂ , 70atm, 16hT. amb.	Sem reação
7	Pd/C, 10 atm, 16 h, H ⁺ , T. amb	Positivo ^b
8	Pd/C, 2 atm, 16 h, H ⁺ , T. amb	Positivo ^b
9	Pd/C, 1 atm, 2 h, H ⁺ , T. amb	Positivo ^b

a) Todas as reações foram feitas com a (*E*)-1-fenil-1-hidroxi-2-butanona 2-(*O*-metiloxima) (**21E**) racêmica, com o objetivo de otimizar as condições reacionais. b) Ao invés do aminoálcool esperado, obteve-se, nos casos positivos, 1-fenil-2-aminobutano como produto da reação.

Com o mesmo meio reacional utilizado para a redução do composto **78E** (Exp. 2, Tabela 19), o resultado para o composto **80E** não foi positivo. Somente utilizando Pd/C com uma pequena quantidade de ácido mineral (ácido clorídrico dissolvido em metanol), foi possível reduzir a função oxima. Porém, devido provavelmente ao ácido clorídrico presente na solução, ocorreu a hidrogenólise da função álcool, e o produto isolado foi um derivado da anfetamina.

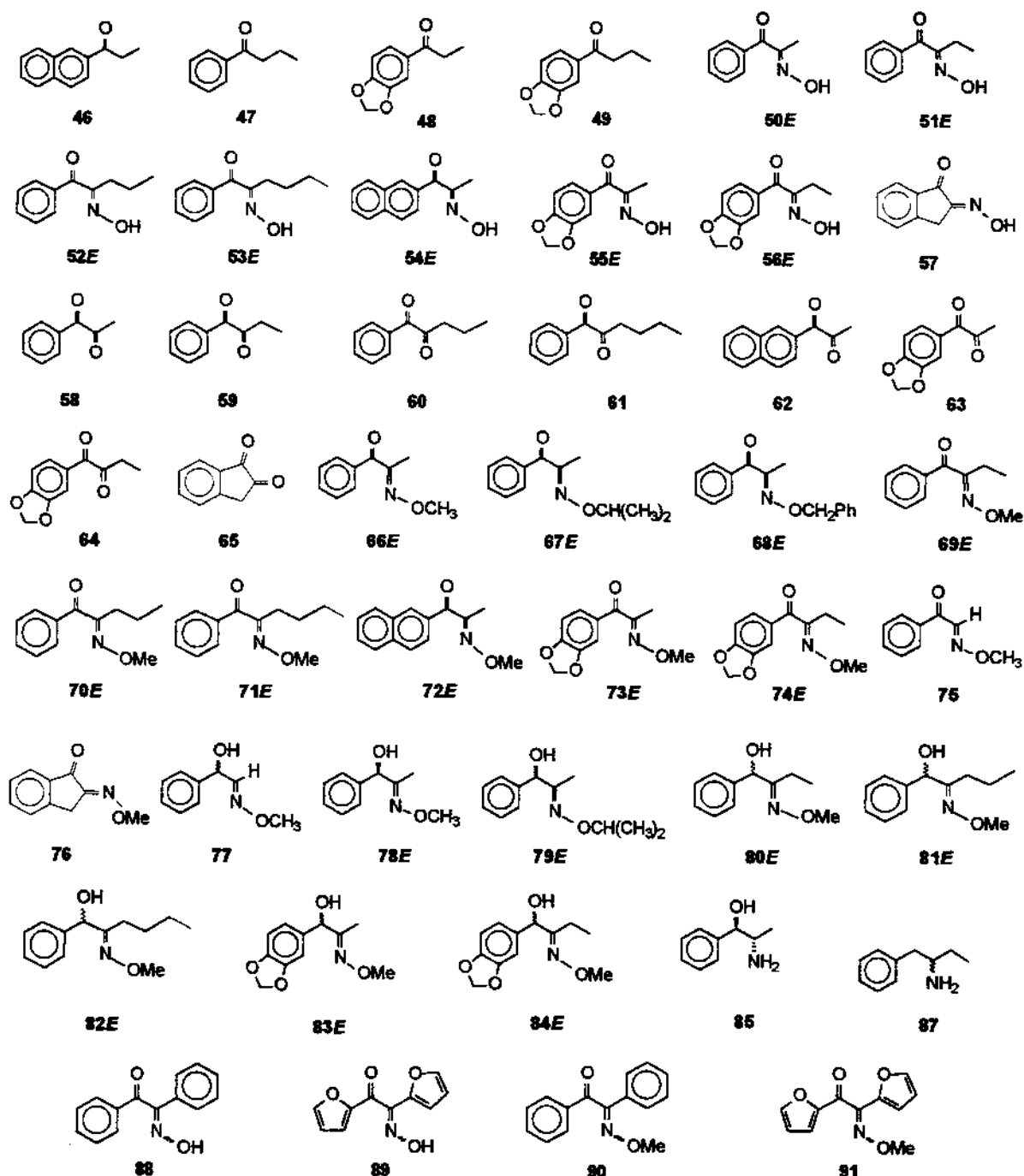
Além das α -oxo-oximas apresentadas na Tabela 19, que forneceram os respectivos álcoois, as α -oxo-oximas **68E**, **72E**, **76**, e benzil-mono-(*O*-metiloxima) (**90**) furil-mono-(*O*-metiloxima) (**91**), sintetizadas a partir da benzila e furila respectivamente, (Esquema 45) foram também submetidas à biotransformação em sistema suportado em Montmorilonita K10 e não suportado, porém sem obter sucesso.

**Esquema 45**

Nesses experimentos, todas as reações foram feitas mantendo-se para o sistema biocatalítico as relações estequiométricas citadas anteriormente. Na tentativa de conseguir êxito na biotransformação, foram utilizados ainda alguns procedimentos alternativos: Inicialmente foi usado excesso de etanol; utilizou-se em média 4% de etanol em relação ao volume total de cloreto de potássio, em condições de biotransformação não suportada. A seguir, usou-se o surfactante (Triton X100®) na concentração de 0,1% em condições de biotransformação não suportada. Finalmente foi usado o solvente orgânico acetato de etila, na proporção de 3 g de fermento seco para cada 100 mL de solvente.²² Neste procedimento, utilizou-se pequena quantidade de água (0,8 mL água / 100 mL de solvente orgânico), com a finalidade de formar um filme fino na superfície do fermento, tentando-se assim manter a integridade da célula.

4- CONCLUSÕES

Para facilitar o acompanhamento das conclusões, a identificação dos compostos nela citados estão colocados abaixo:



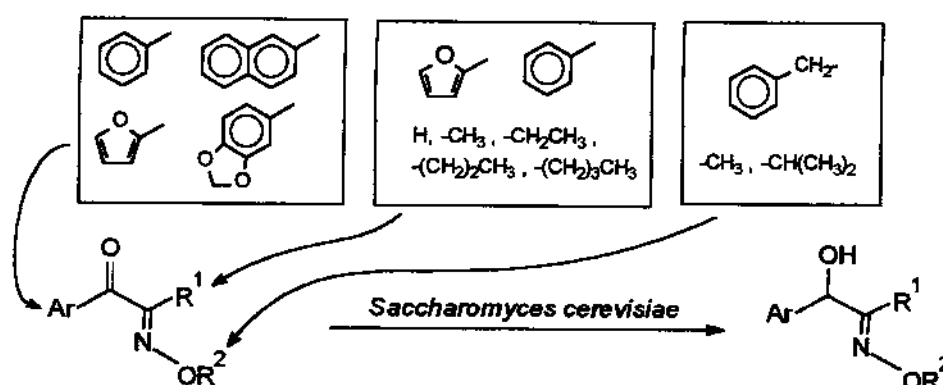
➤ As α -oxo-oximas **51E** a **56E**, as dicetonas **62** a **64**, as α -oxo-O-alkil/ariloximas **67E** a **74E** e **76**, as hidróxi-oximas **77** e **79E** a **84E** são, segundo nossas pesquisas bibliográficas realizadas para este fim, compostos inéditos, e foram todos

completamente caracterizados através das técnicas de IV, CG-EM, MAR, RMN ^1H e ^{13}C .

- As α -oxo-oximas **51E** a **56E**, sintetizadas através da metodologia de Slater (α -oximação) forneceram majoritariamente o isômero *E* com bons rendimentos (69-86%).
- As α -oxo-oximas protegidas pela metodologia de Buehler, adaptada neste trabalho, forneceram todas o respectivo isômero *E*, constatando-se, desta forma, que não houve isomerização nesta etapa. São destaques neste caso os bons rendimentos (64 a 96%) e a adaptação do método.
- A síntese da mistura de isômeros das α -oxo-oximas e α -oxo-O-alkil/ariloximas, juntamente com a síntese dos isômeros *E* puros, permitiu, através da comparação dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , a atribuição da configuração destes compostos, os quais representam uma boa contribuição como dados de referência.
- As biotransformações dos compostos **66E**, **67E**, **69E-71E**, **73E-75E**, produziram os respectivos álcoois com rendimentos isolados que variaram de 5 a 75% e excessos enantioméricos que variaram de 65 a >99%.
- As hidróxi-O-metiloximas **77** e **78E** são instáveis no meio reacional da biotransformação, sofrendo reações consecutivas, enquanto que as hidróxi-O-metiloximas **79E** a **84E** são estáveis neste meio.
- As biotransformações realizadas utilizando-se como suporte a Montmorilonita K10, apresentaram resultados idênticos ao das mesmas reações realizadas sem suporte. Os rendimentos levemente inferiores para a utilização do BY suportado, provavelmente devem-se à adsorção dos substratos no suporte, dificultando a extração.
- As α -oxo-O-metiloximas **68E**, **72E**, **76**, **90** e **91**, não sofreram biotransformação, tanto em solvente aquoso (KCl 2%) quanto em solvente orgânico.
- A reutilização do sistema biocatalítico suportado em Montmorilonita K10, para a α -oxo-O-metiloxima **66E** mostrou que existe uma pequena queda na conversão da biotransformação, e uma queda bastante expressiva na enantiosseletividade, levando a crer que existe uma desativação parcial da enzima predominante neste sistema biocatalítico.

- A redução da hidroxi-O-metiloxima **78E** forneceu a norefedrina (**85**) e a norpseudoefedrina (**86**) numa proporção de 4:1. A redução da hidroxi-O-metiloxima **80E** forneceu, um derivado da anfetamina (1-fenil-2-aminobutano, (**87**)), pela hidrogenólise do grupo funcional OH e hidrogenação da O-metiloxima.

As conclusões que se seguem, baseiam-se no seguinte esquema:



- O excesso enantiomérico das hidróxi-O-metiloximas **78E** e **80E** a **82E**, parece estar relacionado com o tamanho da cadeia lateral R^1 . Quanto maior o R^1 maior o excesso enantiomérico. Em contrapartida, o rendimento químico e a reatividade diminuem. Este resultado aponta para uma seletividade influenciada pelo substituinte R^1 .
- As α -oxo-O-metiloximas **67E** e **68E**, nas quais o R^2 é diferente de metila, apresentaram pouca ou nenhuma conversão em álcool. Se comparadas à α -oxo-O-metiloxima **66E**, que possui o R^2 =Metila e sofreu biotransformação em 24 horas, pode-se afirmar que a estereodiferenciação enzimática é largamente influenciada por esse substituinte.
- As α -oxo-O-metiloximas **73E** e **74E**, que diferem das α -oxo-O-metiloximas **66E** e **69E** somente pela porção metilenodioxo no anel aromático, levaram mais tempo para serem biotransformadas, e a conversão foi bem menor. Pode-se concluir que o grupo Ar exerce função vital na estereodiferenciação dos substratos. O fato de a α -oxo-O-metiloxima **72E**, na qual Ar=naftil, possuir a parte alifática igual à α -oxo-O-metiloxima **66E**, não sofrer biotransformação, está de acordo com esta conclusão.

5- PARTE EXPERIMENTAL

5.1- CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho MQAPF-301 Micro Química, sem correção de escala. Os espectros de Infra Vermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin Elmer 1600 FT e Bomem MB FT Series. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos em Espectrômetro Brucker AC 300P, Varian Gemini 300 ou Varian Inova 500, com clorofórmio deuterado ou acetona deuterada como solvente e TMS como referência interna. As análises de CG-EM foram feitas em Espectrômetro HP 5988A e GC-MS-QP5000 da Shimadzu com coluna DB-5 (5% fenil metilsiloxano), utilizando-se, em todas as análises, a técnica de impacto eletrônico. As medidas de excesso enantiomérico foram feitas em espectrômetro GC-MS-QP5000 da Shimadzu com coluna quiral (fase estacionária: heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina. A rotação específica foi medida em um polarímetro Carl Zeis Polamat A. Reagentes e solventes foram utilizados conforme descrito nas Tabelas 21 e 22. Todos os espectros encontram-se no Capítulo 6.

Tabela 21: Lista dos solventes utilizados e respectiva purificação

Solvente	Procedência	Tratamento
Éter Etílico	Labsynth	Destilação
Metanol	Quimex	Destilação
Etanol	Quimex	Destilação
Acetato de Etila	Merck / Labsynth	Destilação
Diclorometano	Merck / Labsynth	NaH/Destilação
Dicloroetano	Química Modema	NaH/Destilação
Tetraidrofurano (THF)	ALLKIMIA	Na ^o /Destilação
Acetonitrila	Merck	Sem tratamento
Acetona	Labsynth	Sem tratamento
Benzeno	Merck	Na ^o /Destilação
Nitrobenzeno	Aldrich Chemical Co.	CaH ₂ /Destilação
Ácido Acético	Merck	Sem tratamento

Tabela 22: Lista dos reagentes utilizados nos procedimentos experimentais

Reagentes	Procedência / Tratamento
Propiofenona	Aldrich Chemical Co.
Benzila (1,2-difenil-1,2-etanodiona)	Baker Annalize / Recristalização
Furila (1,2-difuril-1,2-etanodiona)	Aldrich Chemical Co. / Recristalização
Naftaleno	Aldrich Chemical Co.
Indanona	Aldrich Chemical Co.
Valerofenona	Aldrich Chemical Co.
Hexanofenona	Aldrich Chemical Co.
1,3-benzodioxol	Aldrich Chemical Co.
1-fenil-1-isonitroso-acetofenona	Aldrich Chemical Co.
Anidrido Propiônico	Fluka / P_2O_5 e destilação
Anidrido Butírico	Merck / P_2O_5 e destilação
Iodometano	Merck
2-iodopropano	Aldrich Chemical Co.
Cloreto de Benzila	Aldrich Chemical Co.
Óxido de Prata	Synth
Acetato de Potássio	EICIBRA
Cloridrato de Hidroxilamina	Alfa Aesar
Cloridrato de Metoxilamina	Aldrich Chemical Co.
Nitrito de Sódio	Carlo Erba
Montmorilonita K10	Aldrich Chemical Co.
Triton X100(R)	Aldrich Chemical Co.
Fermento Belga NV Algist & Bruggeman	
Sacarose	Comercial
Permanganato de Potássio	Merck
Cloreto de Cobre (II) anidro	Aldrich Chemical Co.
Hipoclorito de Sódio	Comercial
Tetraidreto de Lítio e Alumínio	Aldrich Chemical Co.
Boroidreto de Sódio	Aldrich Chemical Co.
Borana.THF	Aldrich Chemical Co.
Níquel de Raney	Aldrich Chemical Co.
Cloreto de Ferro (III) anidro	Merck
Carbonato de Potássio	Cinética Química
Paládio / carvão	Aldrich Chemical Co.

5.2- PROCEDIMENTOS GERAIS

Todas as reações seguiram os procedimentos gerais descritos a seguir, exceto quando explicitado na respectiva parte experimental.

5.2.1 PROCEDIMENTO GERAL PARA α -OXIMAÇÃO:

As cetonas sintetizadas ou adquiridas foram nitrosadas pelo método de Slater⁵³ modificado, seguindo-se o seguinte procedimento: em um balão de 3 bocas pesou-se 112,0 mmol de cetona em questão e adicionou-se 75,0 mL de éter etílico. Montou-se o sistema representado na **Figura 10**.

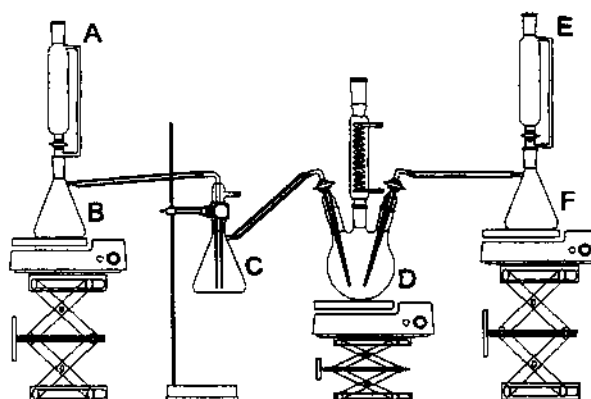


Figura 10

Através do gotejamento de ácido sulfúrico a 98% (A) sobre cloreto de sódio sólido (B), produziu-se ácido clorídrico gasoso, o qual, após passar por um trap de ácido sulfúrico a 98% (C), foi borbulhado no balão de reação (D). Através do gotejamento de uma solução de 10,0 mL de ácido sulfúrico a 98% em 20,0 mL de água (E), sobre uma solução de 8,0 g de nitrito de sódio em 5,0 mL de água e 5,0 mL de metanol (F), produziu-se o gás isonitroso (CH_3ONO), que também foi borbulhado no balão de reação (D). O fluxo dos gases foi mantido de tal forma que o éter etílico refluxou lentamente. A coloração da reação passou de incolor a alaranjado forte. Após cessar a

formação do gás isonitroso, as bocas do balão foram tampadas e deixou-se agitando durante a noite. Em seguida, abriu-se o balão para evaporar o excesso de ácido clorídrico gasoso e extraiu-se a mistura reacional com uma solução de hidróxido de sódio 10% em água (até a solução de hidróxido de sódio permanecer incolor (8 a 10 vezes)). Verteu-se essa solução sobre 160,0 g de gelo picado e 120,0 mL de ácido clorídrico a 37%. Nos casos em que houve formação de precipitado, realizou-se uma filtragem e recristalização. Caso contrário, extraiu-se a solução com acetato de etila, secou-se e evaporou-se o solvente.

5.2.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA METILAÇÃO DAS α -OXO-OXIMAS

Utilizou-se a seguinte modificação do método de Buehler.⁵⁹ Em um balão, pesou-se 12,3 mmol da oxima em questão. Adicionou-se 30,0 mL de diclorometano e 61,4 mmol de iodometano. Em seguida, lentamente, sob agitação e banho de gelo, adicionou-se 13,5 mmol de óxido de prata. Retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando à temperatura ambiente. Acompanhou-se por CCD. Após o término da reação, filtrou-se o precipitado formado, e lavou-se o mesmo com diclorometano. Evaporou-se o solvente.

5.2.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS α,β -DICETONAS

Montou-se uma aparelhagem para destilação. Em um balão de duas bocas, pesou-se 6,13 mmol da oxima a hidrolisar e adicionou-se 25,0 mL de uma solução aquosa a 10% de ácido sulfúrico a 98%. Destilou-se, por arraste de vapor, um óleo amarelado. Quando o volume do balão ficou reduzido a um terço, adicionou-se 10,0 mL da solução do ácido, e assim sucessivamente, até o destilado não apresentar mais coloração amarelada. Extraiu-se o destilado com éter etílico, secou-se com sulfato de sódio e evaporou-se o solvente.

5.2.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DA MISTURA DE ISÔMEROS (E/Z) DAS α -OXO-OXIMAS

Utilizando-se uma modificação da técnica de Denmark e col.⁴⁰, em um balão, pesou-se 1,35 mmol da dicetona em questão, dissolvendo-a na quantidade de ácido acético necessária para formar uma solução 0,33 M. Adicionou-se a esta solução 2,7 mmol de acetato de potássio e, sob resfriamento, 2,7 mmol de cloridrato de hidroxilamina, deixando sob agitação por 1 hora à temperatura ambiente. Adicionou-se água destilada e neutralizou-se com solução saturada de bicarbonato de sódio. Extraíu-se a mistura reacional com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

5.2.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DA MISTURA DE ISÔMEROS (E/Z) DAS α -OXO-(O-ALQUIL) OXIMAS

Utilizando-se a mesma modificação da técnica de Denmark em um balão, pesou-se 1,5 mmol da dicetona em questão e dissolveu-se na quantidade de ácido acético necessária para formar uma solução 0,33 M. Adicionou-se a esta solução, 3,0 mmol de acetato de potássio e, sob resfriamento, 3,0 mmol de cloridrato de metoxilamina. Deixou-se agitando por 1 hora a temperatura ambiente. Adicionou-se água destilada e neutralizou-se a mistura reacional com solução saturada de bicarbonato de sódio. Extraíu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

5.2.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA A REDUÇÃO DAS O-ALQUIL/ARILOXIMAS COM BOROIDRETO DE SÓDIO PARA OBTENÇÃO DE PADRÃO PARA CG QUIRAL

Seguindo-se o procedimento de Varma e col.⁶⁷, em um balão de 25,0 mL, pesou-se 1,1 mmol da O-alquinoxima em questão. Adicionou-se 6,0 mL de THF e 0,6 mL

⁶⁷ R. S. Varma, G. W. Kabalka, *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 985.

metanol. Sob banho de gelo adicionou-se 1,2 mmol de boroidreto de sódio. Deixou-se reagir por 30 minutos à temperatura ambiente. Destruiu-se o excesso de hidreto com solução a 1N de ácido clorídrico. Extraiu-se com éter etílico, secou-se e evaporou-se o solvente.

5.2.7 PROCEDIMENTOS GERAIS PARA BIOTRANSFORMAÇÃO

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10:** suspendeu-se 30,0 g de K10 em 1L de uma solução de cloreto de potássio a 2% em água. Adicionou-se 30,0 g de açúcar (comercial) e suspendeu-se 10,0 g de fermento belga seco, da marca N. V. Algist-Bruggeman S. A. nesta solução. Deixou-se agitando por 30 minutos em banho termostatizado a 30°C. Em seguida adicionou-se 3,0 mmol da oxima em questão, dissolvida em 5,0 mL de etanol. Retirou-se frações de reação a cada 24 horas até 120 horas.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:** Adicionou-se 30,0 g de açúcar (comercial) a 1L de uma solução de cloreto de potássio a 2% em água. Suspendeu-se 10,0 g de fermento belga seco, da marca N. V. Algist-Bruggeman S. A. nesta solução e deixou-se agitando por 30 minutos em banho termostatizado a 30°C. Em seguida adicionou-se 3,0 mmol da oxima em questão, dissolvida em 5,0 mL de etanol. Retirou-se frações de reação a cada 24 horas até 120 horas.

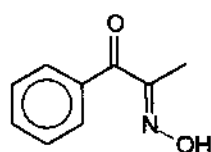
- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, USANDO EXCESSO DE ETANOL:** Em um balão de 2 L, pesou-se 10,0 g de fermento de pão seco, 30,0 g de açúcar e adicionou-se 1 L de uma solução de cloreto de potássio a 2%. Após 30 minutos de agitação em banho termostatizado a 30°C, adicionou-se 3,0 mmol da oxima correspondente dissolvidos em 50,0 mL de etanol. Retirou-se frações a cada 24 horas até 120 horas.

- PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, COM 0,1% DE SURFACTANTE:

Em um balão de 250 mL, pesou-se 3,0 g de açúcar, 1,0 g de fermento belga seco, adicionou-se 100,0 mL de solução de cloreto de potássio a 2% e 0,1 mL de Triton X100[®] (surfactante). Após 30 minutos de agitação em banho termostatizado a 30°C, adicionou-se 0,3 mmol da oxima em questão oxima dissolvidos em 1,0 mL de etanol. Retirou-se frações a cada 24 horas até 120 horas.

- PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO EM ACETATO DE ETILA:²⁴ Em um balão de 250 mL, adicionou-se 100,0 mL de acetato de etila, 3,2 mL de água, 4,0 g de fermento belga seco e 0,8 mmol da oxima. Deixou-se reagir em banho termostatizado e retirou-se frações a cada 12 horas até 72 horas.

OBS.: O tempo de 120 horas foi tomado como padrão para término das biotransformações. Em alguns casos, quando foi julgado conveniente, o tempo foi diminuído ou estendido.

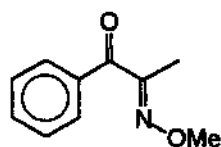
5.3- SÍNTESE DA (E)-1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-OXIMA (50E)

Seguindo-se o procedimento geral para essa síntese, utilizou-se 15,0 g (112,0 mmol) de propiofenona e, após tratamento usual, obteve-se 14,0 g (77%) de um sólido branco que foi filtrado e

recristalizado em tolueno. pf 114°C (lit.⁶⁸ 115°C); IV (KBr): 3316, 1660, 1598, 1454, 1265, 1015, 896, 738 cm⁻¹ (**Espectro 01**); MAR calculado: 163,0633, obtido: 163,0633; CG-EM (70 eV) m/e: 163(M⁺, 5%), 105(100), 77(72), 51(44), 42(46) (**Espectro 02**); RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ: 2,15 (s, 3H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 9,0 (singleto largo, OH) (**Espectro 03**); RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ: 10,2, 128,2, 130,2, 132,8, 136,4, 156,8, 191,9 (**Espectro 04**).

⁶⁸ Beilstein's "Handbuch der Organischen Chemie", 1925, 7, 677.

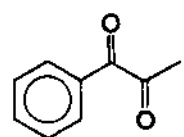
5.4- SÍNTESE DA (E)-1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (66E)



Seguindo-se procedimento geral para a síntese das O-alquinoximas, utilizou-se 2,0 g (12,3 mmol) da oxima **50E**, 4,0 mL (61,5 mmol) de iodometano e 3,2 g (13,5 mmol) de óxido de prata. Obteve-se 2,1 g (96%) de um óleo amarelo. IV (filme): 1661, 1597, 1447, 1325, 1044, 853, 709 cm^{-1} (**Espectro 05**); MAR calculado: 177,0790, obtido: 177,0794; CG-EM (70 eV) m/e: 177(M^+ , 7%), 105(100), 77(57), 51(18) (**Espectro 06**); RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 2,12 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H) (**Espectro 07**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 10,7, 63,1, 127,9, 130,7, 132,6, 136,5, 155,3, 191,2 (**Espectro 08**).

Obs: para essa reação também foi testado o uso de óxido de prata em quantidades sub-molares (20% em relação à oxima), porém a reação não foi completa. Após adicionar a quantidade suficiente de óxido de prata a reação se completou.

5.5- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-PROPANODIONA (58)



Seguindo-se o procedimento geral para esta síntese, utilizou-se 1,0 g (6,1 mmol) da 1-fenil-1,2-propanodiona 2-oxima (**50E**) e obteve-se 0,84 g (93%) de um óleo amarelo intenso. As análises de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C conferem com as descritas na literatura.⁵² Para obter-se a 1-fenil-1,2-propanodiona, também foram feitas as seguintes tentativas de hidrólise da 1-fenil-1,2-propanodiona 2-(O-metloxima) (**66E**):

- Tentou-se hidrolisar a O-metloxima com solução aquosa a 10% de ácido sulfúrico a 98% e arraste de vapor. Não ocorreu reação nestas condições.
- Seguindo-se a metodologia de em Walli e col.,^{56c} em um balão pesou-se 0,1 g (0,6 mmol) da O-metloxima. Adicionou-se 1,0 mL de acetonitrila, 0,5 mL de água e 0,2 g

(1,3 mmol) de permanganato de potássio. Deixou-se reagir à temperatura ambiente. Acompanhou-se por CCD. Nenhuma reação foi observada.

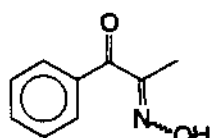
c) Aplicando-se a metodologia desenvolvida por Singh e col.,^{56b} em um balão pesou-se 0,1 g (0,6 mmol) da O-metiloxima. Adicionou-se 20,0 mL de uma mistura 1:1 de acetonitrila em água e 0,1 g (0,6 mmol) de cloreto de cobre II. Deixou-se reagir à temperatura ambiente. Acompanhou-se por CCD. Não ocorreu reação.

d) Utilizando-se a metodologia de Pines e col.,⁶¹ em um balão pesou-se 0,1 g (0,6 mmol) da O-metiloxima. Adicionou-se 20,0 mL de uma solução 3,5 molar de bicarbonato de sódio em água/etanol 1:1. Deixou-se reagir sob refluxo. Acompanhou-se por CCD. Sem reação.

e) Seguindo-se a metodologia de Khurana e col.,⁶² em um balão pesou-se 0,1g da oxima, adicionou-se 10,0 mL de acetonitrila e 10,0 mL de hipoclorito de sódio. Deixou-se reagir sob refluxo e agitação por 24 horas. Sem reação.

Obs: Todas as reações (a-e) foram realizadas em duplicata para fins de confirmação.

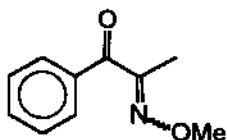
5.6- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-OXIMA (MISTURA DOS DE ISÔMEROS)



Com o procedimento geral para esta síntese, utilizou-se 0,2 g (1,4 mmol) da 1,2-propanodiona (**58**), 4,1 mL de ácido acético, 0,2 g (2,8 mmol) de cloridrato de hidroxilamina e 0,3 g (2,8 mmol) de acetato de

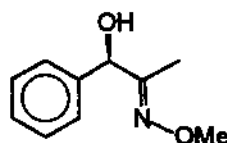
potássio. Obteve-se 0,2 g (78%) do produto esperado, porém o isômero Z isomeriza-se rapidamente ao isômero E, tanto em clorofórmio deuterado quanto em outro solvente. Os dados de RMN para o isômero Z foram obtidos por comparação entre a amostra pura do isômero E e a mistura dos dois isômeros. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) (para o isômero **50Z**) δ: 2,10 (s, 3H), 7,39- 7,53 (m 3H), 7,84-7,93 (m 2H), 9,7 (sl OH) (**Espectro 09**); RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) (para o isômero **50Z**) δ: 17,1, 129,2, 130,2, 133,2, 134,5 155,7, 195,1 (**Espectro 10**).

5.7- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (1,4 mmol) da 1-fenil-1,2-propanodiona (**58**), 4,1 mL de ácido acético, 0,2 g (2,8 mmol) de cloridrato de metoxilamina e 0,3 g (2,8 mmol) de acetato de potássio. Conseguiu-se 0,2 g (86%) de um óleo alaranjado. Igualmente, obteve-se os dados de RMN do isômero *Z*, por comparação entre os espectros da amostra pura do isômero *E*. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) (para o isômero *Z*) δ : 2,10 (s, 3H), 3,75 (s 3H), 7,85 -7,88 (m, 3H), 8,00-8,10 (m, 2H) (**Espectro 11**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) (para o isômero **66Z**) δ : 17,0, 61,8, 128,9, 129,0, 133,3, 134,2, 154,6, 194,8 (**Espectro 12**).

5.8- REDUÇÃO DA (E)-1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (**66E**) COM FERMENTO DE PÃO



COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO: Utilizando-se 0,5 g (3,0 mmol) da O-metiloxima (**66E**) e seguindo-se o procedimento geral, as análises das frações de reação até 120 horas indicam que o melhor tempo para obtenção do álcool é de 24 horas. Repetiu-se a reação no tempo indicado e obteve-se o álcool (**78E**) com 75% de rendimento isolado. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -98$ (c 1,3, CHCl_3), ee = 88% (97% com outra cepa de microorganismo); IV (filme): 3404, 2987, 1493, 1451, 1050, 907, 702 cm^{-1} (**Espectro 13**); MAR calculado: 179,0946, obtido: 179,0949; CG-EM (70 eV) m/e: 179(M^+ , 8%), 150(40), 118(20), 107(100), 105(43), 77(63), 51(14) (**Espectro 14**); RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1,65 (s, 3H), 3,65 (sl, OH), 3,92 (s, 3H), 5,18 (s, 1H), 7,35 (m, 5H) (**Espectro 15**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 11,3, 61,9, 75,3, 128,1, 128,8, 140,0, 157,0 (**Espectro 16**).

O produto principal após 120 horas foi o (-)-(1R,2S)-1-fenil-1,2-propanodiol (**diol**), com um rendimento isolado de 55%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35$ (c 1,3 CHCl_3), lit.⁶⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40$ (c 1,3 CHCl_3);

⁶⁹ a) H. Ohta, H. Yamada, G. Tsuchihashi, *Chem. Lett.*, 1987, 2325; b) S. B. Bowlus, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3309.

IV(filme): 3386, 1451, 1077, 1055 cm^{-1} (**Espectro 17**); RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0,98 (d, $J=6,39$ Hz, 3H), 3,4 (sl, OH), 3,92 (m, 1H), 4,61 (d, $J=3,82$ Hz, 1H), 7,28 (m, 5H) (**Espectro 18**).

- **COM FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10**: As análises de CG indicaram resultado idêntico ao com fermento de pão não suportado.

PROCEDIMENTO PARA A REUTILIZAÇÃO DO FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10: Suspendeu-se 15,0 g de K10 em 0,5 L de solução de cloreto de potássio a 2%. Adicionou-se 5,0 g de fermento de pão e 15,0 g de açúcar. Deixou-se agitando em banho termostatizado a 30°C por 30 minutos. Em seguida adicionou-se 0,3 g (1,5 mmol) da O-metiloxima. Deixou-se reagir por 24 horas. Filtrou-se, lavou-se o suporte/célula com solução de cloreto de potássio a 2%, e reutilizou-se da mesma forma que descrito acima. Os resultados estão apresentados na Tabela 23.

Tabela 23: Dados de reutilização do fermento de pão suportado, na biotransformação da (E)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima) (66E).

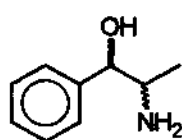
Reutilização	66E	78E		diol
	(%) ^a	(%) ^a	$[\alpha]_D^{20b}$	(%) ^a
1	12,9	69,7	-98 ^c	17,4
2	12,2	68,9	-98	18,9
3	8,8	73,9	-90	17,3
4	10,5	72,2	-90	17,3
5	14,1	71,9	- 82	14,0
6	17,2	68,1	- 82	14,7
7	17,2	69,0	- 82	13,8
8	24,4	65,6	- 75	10,0

a) determinado por CG; b) $c=1,3$, CHCl_3 ; c) CG quiral: 97% ee. (66E) 1-fenil-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima); (78E) 1-fenil-1-hidroxi-2-propanona 2-(O-metiloxima); (diol) 1-fenil-1,2-propanodiol

- **PROCEDIMENTO PARA REDUÇÃO DA (E)-(-)-1-HIDROXI-1-FENIL-2-PROPANONA 2-(O-METILOXIMA) COM FERMENTO DE PÃO**: com o mesmo sistema descrito anteriormente para a biorredução da (E)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima), montou-se um sistema

biocatalítico com 0,2 g (0,9 mmol) de (*E*)-(-)-1-hidroxi-1-fenil-2-propanona 2-(*O*-metiloxima), 3,0 g de BY, 9,0 g de K10 e 9,0 g de açúcar em 300 mL de cloreto de potássio a 2%. Deixou-se em banho termostatzado a 30°C por 120 horas, com o objetivo de verificar se o BY hidrolisaria a oxima para cetona e a reduziria posteriormente a álcool. Resultado negativo.

5.9- REDUÇÃO DA (*E*)-(-)-1-HIDROXI-1-FENIL-2-PROPANONA 2-(*O*-METILOXIMA) (78*E*) COM TETRAIDRETO DE ALUMÍNIO E LÍTIO.

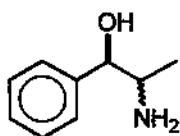


Em um balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo, pesou-se 0,3 g (6,6 mmol) de tetraidreto de alumínio e lítio e adicionou-se, sob atmosfera de argônio, 15,0 mL de THF seco.

Lentamente, sob banho de gelo, adicionou-se 0,4 g (2,0 mmol) da (-)-1-hidroxi-1-fenil-2-propanona 2-(*O*-metiloxima). Terminada a adição, colocou-se o sistema em refluxo por 24 horas. O excesso de hidreto foi destruído com uma solução saturada de sulfato de magnésio. Filtrou-se o precipitado formado e a solução resultante foi extraída três vezes com éter etílico. Secou-se com sulfato de magnésio. Após a evaporação do solvente, obteve-se 0,3 g (94%) de um óleo amarelado. IV (filme): 3355, 3288, 2968, 2866, 1586, 1451, 1046, 1025, 745 cm^{-1} (**Espectro 19**). O espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (**Espectro 20**) apresentou uma mistura de norefedrina e norpseudoefedrina, numa razão de 4:1, respectivamente. Os sinais do produto majoritário (**85**) são: δ 0.93 (d, $J=6.51$, 3H), 2.5 (sl, OH, NH_2), 3.08 (m, 1H), 4.45 (d, $J=4.76$ Hz, 1H), 7.28 (m, 5H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 18,2, 52,0, 77,5, 126,6, 127,6, 128,1, 141,6 (**Espectro 21**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15,1$ (c 3.4, etanol), (lit.⁷⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14,6^\circ$ (c 3.4, álcool) para o isômero 1*R*,2*S* e $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32,6^\circ$ (c 3.5, álcool) para o isômero 1*R*,2*R*. CG quiral mostra e.e. = 82% para (1*R*,2*S*)-norefedrina e e.e. = 93% para (1*R*,2*R*)-norpseudoefedrina. A configuração absoluta foi determinada por comparação com o CG quiral de uma amostra autêntica de (+)-(*S*,*R*)-norefedrina e de uma mistura racêmica.

⁷⁰ Beilstein's "Handbuch der Organischen Chemie", 1950, 13, II, 370.

5.10- REDUÇÃO DA (E)-(-)-1-HIDROXI-1-FENIL-2-PROPANONA 2-(O-METILOXIMA) (78E)



A) COM Pd/C E METANOL: Em um frasco para hidrogenação, pesou-se 0,1 g (0,6 mmol) da (E)-(-)-1-hidroxi-1-fenil-2-propanona 2-(O-metiloxima) (78E). Adicionou-se 5,0 ml de metanol e 0,017 g de Pd/C.

Montou-se um hidrogenador Parr e purgou-se o sistema várias vezes. Deixou-se reagindo por 16 horas a uma pressão de 2 atm à temperatura ambiente. Em seguida filtrou-se o catalisador e evaporou-se o solvente. Recuperou-se o reagente. A mesma reação foi repetida com 10 e 70 atm, também sem sucesso.

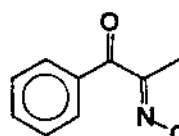
B) COM NÍQUEL DE RANEY: Em frasco de hidrogenação (Parr), pesou-se 0,2 g (1,3 mmol) da O-metiloxima e adicionou-se 5 mL de metanol. Em seguida adicionou-se uma ponta de espátula de Níquel de Raney previamente ativado. Montou-se o aparelho de hidrogenação, e, após a purga, carregou-se com 1 atm de hidrogênio, deixando-se reagir por 7 horas à temperatura ambiente. Em seguida, filtrou-se o catalisador e evaporou-se o solvente. Rendimento 90%. A análise do produto por RMN mostrou baixa diastereosseletividade na redução.

C) COM BOROIDRETO DE SÓDIO/CLORETO DE FERRO(III): Utilizando-se a metodologia de Itsuno e col.,⁶⁴ em um balão, sob condições de atmosfera inerte, pesou-se 0,3 g (1,7 mmol) de cloreto de ferro (III) anidro e adicionou-se 5 mL de THF seco. Em seguida adicionou-se 0,2 g (5,6 mmol) de boroidreto de sódio. Houve borbulhamento e a solução ficou preta. Deixou-se agitando por 2 horas e adicionou-se 0,2 g (1,1 mmol) de (E)-(-)-1-hidroxi-1-fenil-2-propanona 2-(O-metiloxima) dissolvida em 1,0 mL de THF seco. Deixou-se reagindo por 24 horas à temperatura ambiente. Destruuiu-se o excesso de boroidreto de sódio com solução a 1N de ácido clorídrico e basificou-se com hidróxido de amônio. Extraiu-se com éter etílico, secou-se e evaporou-se o solvente. Rendimento 0,15 g (93%). A análise de RMN mostrou que não houve diastereosseletividade.

D) COM BOROIDRETO DE SÓDIO/CLORETO DE FERRO(III)/VALINOL: Utilizando-se outra metodologia de Itsuno e col.,⁶⁵ pesou-se em um balão, 0,3 g (1,7 mmol) de cloreto de ferro (III) anidro. Adicionou-se 5,0 mL de THF seco e em seguida, 0,2 g (5,5 mmol) de boroidreto de sódio, deixando-se reagir por duas horas. Após este tempo, adicionou-se 0,1 g (1,1 mmol) de valinol (obtido por redução da valina com tetraidreto de alumínio e lítio em THF seco) e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente por 8 horas. Adicionou-se 0,2 g (1,1 mmol) de (*E*)-(-)-1-hidroxi-1-fenil-2-propanona 2-(*O*-metiloxima) e deixou-se reagir por 24 horas. Após, fez-se tratamento igual ao descrito anteriormente. A análise por RMN mostrou que não houve reação.

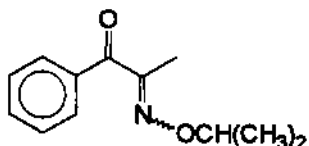
Observação: as reações acima foram todas realizadas em duplicata.

5.11- SÍNTESE DA (*E*)-1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-(*O*-*i*-PROPILOXIMA) (67*E*)



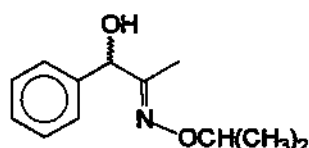
Seguindo-se a metodologia descrita nos procedimentos gerais, sintetizou-se a (*E*)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(*O*-*i*-propiloxima) (**67E**) utilizando-se 0,6 g (3,7 mmol) da (*E*)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-oxima (**50E**), 1,8 mL (18,5 mmol) de 2-iodopropano e 1,0 g (4,1 mmol) de óxido de prata. Tempo de reação: 30 minutos. Obteve-se um óleo alaranjado (**67E**). Rendimento: 0,72 g (95)%. IV (filme): 3064, 2978, 2932, 1659, 1597, 1323, 1018, 993, 901, 708 cm^{-1} (**Espectro 22**); MAR calculado: 205,1103, obtido: 205,1103; CG-EM (70eV) m/e : 205(M^+ , 3%), 163(74), 105(100), 77(73), 58(61), 51(52), 43(51) (**Espectro 23**); RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1,30 (d, 6H, 6,27 Hz), 2,12 (s, 3H), 4,47 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H) (**Espectro 24**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 10,6, 21,7, 77,4, 128,1, 130,9, 132,6, 137,1, 154,9, 192,0 (**Espectro 25**).

5.12- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-(O-*i*-PROPILOXIMA) (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Em um balão, pesou-se 0,29 g (1,78 mmol) da mistura de isômeros(*E/Z*) da 1-fenil-1,2-propanodiona 2-oxima (sintetizada utilizando-se a metodologia de síntese para mistura de isômeros, descrita nos procedimentos gerais). Adicionou-se 10 mL de diclorometano e 0,9 mL (9,0 mmol) de 2-iodopropano. Lentamente, sob agitação e banho de gelo, adicionou-se 0,45 g (1,96 mmol) de óxido de prata. Deixou-se reagir à temperatura ambiente e acompanhou-se por CCD. Filtrou-se o precipitado verde formado e evaporou-se o solvente. Rendimento 0,3 g (87%). Separou-se os isômeros em placa preparativa, usando hexano como eluente. RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz) (para o isômero **67Z**) δ : 1,09 (d, 6H, 6,23 Hz), 2,10 (s, 3H), 4,26 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H) (**Espectro 26**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) (para o isômero **67Z**) δ : 17,2, 21,4, 76,2, 129,0, 129,5, 129,8, 134,3, 153,3, 195,7 (**Espectro 27**).

5.13- REDUÇÃO DA (E)-1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-(O-*i*-PROPILOXIMA) (**67E**) COM FERMENTO DE PÃO

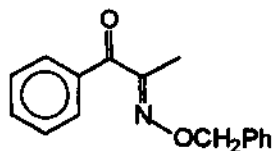


- **PROCEDIMENTO COM O FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:** utilizando-se 3,0 mmol da 1-fenil-1,2-propanodiona 2-(O-*i*-propiloxima) e o procedimento geral, analisando-se as frações por RMN observou-se quantidades mínimas (<5%) de produto de redução após 120 horas.

- **PROCEDIMENTO COM O FERMENTO DE PÃO SUPORTADO COM MONTMORILONITA K10:** Utilizando-se 0,6 g (3,0 mmol) e o procedimento geral para esta reação, as análises das frações indicaram quantidades mínimas do produto esperado, da mesma forma que para o caso anterior. Ainda neste caso, o rendimento da extração da fase aquosa foi

baixo. Tentou-se uma extração mais vigorosa, adicionando-se ao suporte/célula, uma solução saturada de cloreto de sódio, etanol e acetato de etila, com a finalidade de efetuar uma plasmólise da célula. Recuperou-se desta forma 85% do substrato. Após purificação, obteve-se ~5% do álcool **79E**. $[\alpha]_D^{20} = -23$ (1,3, CHCl_3), ee = 60%; IV (filme): 3411, 3056, 2957, 2926, 1702, 1664, 1452, 1120, 1018, 964, 700 cm^{-1} (**Espectro 28**); MAR calculado: 207,1259, obtido: 207,1256; CG-EM (70eV) m/e: 207(M^+ , 2%), 178(7), 107(100), 79(57), 77(50), 58(61), 42(78) (**Espectro 29**); RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1,27 (d, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,90 (singleto largo, OH), 4,40 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 7,35 (m, 5H) (**Espectro 30**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 11,7, 21,5, 21,6, 75,5, 75,6, 127,0, 128,0, 128,6, 140,3, 155,8 (**Espectro 31**).

5.14- SÍNTESE DA (E)-1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-(O-BENZILOXIMA) (**68E**)



a) Seguindo-se a metodologia de Buehler descrita nos procedimentos gerais, utilizou-se 0,2 g (0,9 mmol) de 1-fenil-1,2-propanodiona 2-oxima (**50E**), 2,0 mL (17,4 mmol) de cloreto de benzila e 0,3 g (1,1 mmol) de óxido de prata. A reação se completou em 24 horas. Adicionou-se 10,0 mL de éter etílico (com a finalidade de aumentar o volume e facilitar a filtração). Filtrou-se o precipitado formado e evaporou-se o solvente. O excesso de benzila foi separado por coluna cromatográfica, utilizando-se hexano como eluente. Rendimento: 0,2 g (73%) de um óleo amarelado.

b) Utilizando-se a mesma metodologia citada acima, porém usando THF como solvente (ao invés de cloreto de benzila que foi usado como reagente e solvente), após 24 horas e acompanhamento por CCD não foi observado nenhum produto.

c) Para esta reação foi necessário sintetizar primeiramente o iodeto de benzila. Para tanto, em um balão de 150 mL, pesou-se 13,0 g (87,0 mmol) de iodeto de potássio e adicionou-se 60 mL de acetona. Lentamente adicionou-se 2,7 g (21,7 mmol) de cloreto de benzila. Acompanhou-se por CCD. Filtrou-se o precipitado formado e evaporou-se a

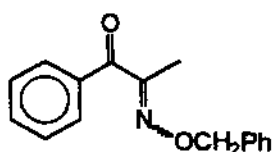
acetona. Adicionou-se hexano com a finalidade de separar a quantidade de precipitado que ficou solúvel na acetona. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. A identificação do composto foi feita por RMN ^1H 80 MHz (Brucker AC80). Fez-se primeiro um espectro do produto da reação, e em seguida adicionou-se pequena quantidade de cloreto de benzila. Existe uma pequena diferenciação no deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos do iodeto de benzila (mais protegidos em torno de 0,1 ppm) em relação aos do cloreto de benzila. Desta forma identificou-se que o produto formado é o iodeto de benzila, que foi utilizado da seguinte forma. Em um balão de 10,0 mL, pesou-se 0,10 g (0,6 mmol) da (*E*)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-oxima (**50E**) e adicionou-se 1,5 g (6,9 mmol) de iodeto de benzila. Em seguida adicionou-se 0,2 g (0,7 mmol) de óxido de prata e deixou-se agitando à temperatura ambiente. Acompanhou-se por CCD. A reação completou-se em 24 horas. Adicionou-se 10 mL de éter etílico, filtrou-se o precipitado e evaporou-se o solvente. Separou-se o iodeto de benzila em coluna cromatográfica, utilizando hexano como solvente. Rendimento: 0,12 g (77%) de um óleo amarelado.

d) Com a mesma metodologia anterior, somente utilizando-se diclorometano como solvente, observou-se o mesmo produto, porém a reação demorou 5 dias para se completar.

e) Em um balão de duas bocas adaptou-se um condensador de refluxo e um funil de adição com equalizador de pressão.⁶⁰ Pesou-se 1,0 g (6,1 mmol) da 1-fenil-1,2-propanodiona 2-oxima (**50E**), 1,0 g (7,2 mmol) de carbonato de potássio, 0,05 g (0,3 mmol) de iodeto de potássio e adicionou-se 10,0 mL de etanol. Lentamente e sob agitação, adicionou-se 1,0 mL (8,7 mmol) de cloreto de benzila. Deixou-se sob refluxo por 4 horas. Evaporou-se o etanol, adicionou-se diclorometano, lavou-se com solução de hidróxido de sódio a 10%. Secou-se e evaporou-se o solvente. Rendimento 1,4 g (90%) de um óleo amarelado (**68E**). IV (filme): 3063, 3032, 2934, 1661, 1599, 1451, 1325, 1000, 706 cm^{-1} (**Espectro 32**); MAR calculado: 253,1103, obtido: 253,1105 CG-EM (70 eV) m/e : 253(M^+ , 2%), 136(7), 105(59), 91(100), 77(75), 65(27), 51(57) (**Espectro 33**); RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 2,15 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 7,33-7,37 (m, 7H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H) (**Espectro 34**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ : 10,9, 77,3, 127,8, 128,2, 128,5, 128,6, 130,6, 132,6, 136,3, 137,2, 155,5, 191,1 (**Espectro 35**).

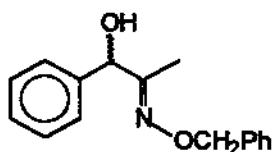
5.15- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-(O-BENZILOXIMA) (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (1,1 mmol) de 1-fenil-1,2-propanodiona (**58**), 3,1 mL de ácido acético, 0,2 g (2,0 mmol) de acetato de potássio e 0,2 g (2,2 mmol) de cloridrato

de hidroxilamina. Rendimento: 0,15 g (91%). A estas 0,15 g (0,9 mmol), adicionou-se 2,0 mL de iodeto de benzila (previamente sintetizado) e 0,2 g (1,0 mmol) de óxido de prata. Deixou-se reagir a temperatura ambiente e acompanhou-se por CCD. Após 2 horas, adicionou-se diclorometano, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Separou-se o excesso de iodeto de benzila por coluna cromatográfica usando hexano como eluente. Obteve-se 0,18 g (77%) de um óleo amarelado. Separou-se os isômeros em placa preparativa usando hexano como eluente. RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz) (para o isômero **68Z**) δ : 2,10 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,24-7,7,29 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,79-7,83 (m, 2H) (**Espectro 36**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) (para o isômero **68Z**) δ : 17,3, 76,2, 128,0, 128,3, 128,5, 129,1, 129,5, 133,6, 134,5, 137,3, 155,6, 195,3 (**Espectro 37**).

5.16- REDUÇÃO DA (E)-1-FENIL-1,2-PROPANODIONA 2-(OBENZILOXIMA) (**68E**) COM FERMENTO DE PÃO



COM FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10: seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,7 g (3,0 mmol) de (E)-1-fenil-1,2-propanodiona 2-(O-benziloxima) dissolvidos

em 5,0 mL de etanol. As análises de RMN das frações retiradas a cada 24 horas até 120 horas revelaram que não houve formação de produto de biorredução

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:** Com as mesmas quantidades e seguindo o procedimento geral, da mesma forma, as análises de RMN também não mostraram a presença de produto de redução.

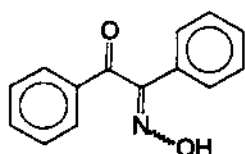
- Em outra tentativa, utilizou-se 1L de solução de cloreto de potássio a 2%, 10,0 g de fermento seco, 30,0 gramas de açúcar e 0,7 g (3,0 mmol) da O-benziloxima. Com 72 horas de reação, adicionou-se mais 10,0 g de fermento de pão e 30,0 g de açúcar. Com 196 horas de reação, idem, e com 264 horas, ibidem, deixando-se reagir até 312 horas (13 dias). Após filtração do meio reacional sob celite e extração com acetato de etila obteve-se 0,7 g de bruto reacional. As análises mostram que não houve produto de redução.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, USANDO EXCESSO DE ETANOL:** seguindo-se o procedimento geral, o acompanhamento usual da reação não mostrou presença de produto de redução.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, COM 0,1% DE SURFACTANTE:** seguindo-se o procedimento geral, as análise das frações por CG indica que não houve formação de produto de redução.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO EM ACETATO DE ETILA:** seguindo-se o procedimento geral, a análise das frações por CG revela que não houve formação de produto.

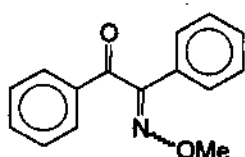
5.17- SÍNTESE DA BENZIL MONO-OXIMA (88)



Seguindo metodologia de Vogel,⁵⁸ pesou-se 1,5 g (7,1 mmol) da benzila, e adicionou-se etanol suficiente para formar uma pasta.

Adicionou-se 0,7 g (9,0 mmol) de cloridrato de hidroxilamina dissolvidos em água, o suficiente para dissolvê-la. Sob resfriamento de -5°C e agitação, adicionou-se 1,1 g de hidróxido de sódio dissolvidos em 6,0 mL de água. Tomou-se cuidado para não deixar a temperatura subir acima de 0°C. Deixou-se reagir por 90 minutos a 0°C. Em seguida adicionou-se ácido acético glacial até pH ácido. Neutralizou-se com bicarbonato de potássio, extraiu-se com acetato de etila, secou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se 1,4 g (87%) de um óleo amarelado. IV (filme): 3270, 1667, 1596, 1448, 1319, 1223, 909, 737, 693 cm⁻¹ (**Espectro 38**); CG-EM (70 eV) m/e: 225(M⁺, 7%), 105(100), 77(61), 51(30) (**Espectro 39**); RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ: 7,22-7,65 (m, 8H), 7,96-7,99 (m, 2H), 9,20 (sl, OH) (**Espectro 40**); RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ: 126,4, 128,4, 128,9, 129,1, 129,4, 130,5, 130,9, 134,6, 157,0, 194,4 (**Espectro 41**).

5.18- SÍNTESE DA BENZIL MONO-O-METILOXIMA (90)

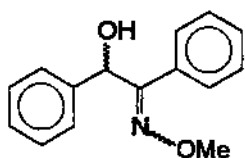


Utilizando a metodologia de Buehler⁵⁹ descrita nos procedimentos gerais, utilizou-se 0,7 g (3,1 mmol) da benzil mono-oxima (**88**), 1,5 mL (15,5 mmol) de iodometano e 0,8 g (3,4 mmol) de óxido de

prata. Tempo de reação 3 horas. Obteve-se 0,7 g (94%) de um óleo alaranjado. IV (filme): 3061, 2937, 1680, 1594, 1449, 1230, 1050, 928, 870, 732, 691 cm⁻¹ (**Espectro 42**); MAR calculado: 239.0946, obtido: 239,0949; CG-EM (70eV) m/e: 239(M⁺, 9%), 119(11), 105(100), 77(71), 51(46) (**Espectro 43**); RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ: 3,89 (s, 3H), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,56-7,59 (m, 3H), 7,93-7,97 (m, 2H)

(Espectro 44); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 63,0, 126,8, 129,3, 129,5, 129,8, 130,8, 131,7, 134,9, 135,3, 156,5, 194,9 (Espectro 45).

5.19- REDUÇÃO BENZIL MONO-O-METILOXIMA (90) COM FERMENTO DE PÃO



PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10: seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,7 g (3,0 mmol) da benzil mono-O-metloxima, dissolvidos em 5,0

mL de etanol. Retirou-se frações a cada 24 horas até 120 horas. A análise por RMN dessas frações mostrou que não houve formação de produto.

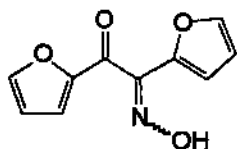
- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:** seguindo-se procedimento geral, análise por RMN das frações retiradas não indicou presença de produto.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, COM EXCESSO DE ETANOL:** Também neste caso, seguindo-se o procedimento geral, a análise das frações por RMN não indicou presença de produto.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, COM 0,1% DE SURFACTANTE:** seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,07 g de benzil mono-O-metloxima dissolvidos em 1,0 mL de etanol. Retirou-se frações a cada 24 horas até 120 horas. A análise das frações por CG indicaram que não houve formação de produto de redução.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO EM ACETATO DE ETILA:** utilizou-se 0,2 g (0,8 mmol) da benzil mono-O-metloxima e seguiu-se procedimento geral. A análise das frações por CG revelou que não houve formação de produto.

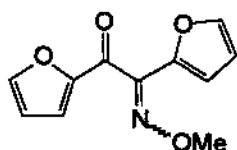
5.20- SÍNTESE DA FURIL MONO-OXIMA (89)



Seguindo-se a metodologia de Vogel,⁵⁸ utilizou-se 1,0 g (5,3 mmol) de furila, 0,4 g (6,6 mmol) de cloridrato de hidroxilamina e 0,2 g de hidróxido de sódio em 0,8 mL de água. Deixou-se reagir à tempe-

ratura ambiente e acompanhou-se a reação por CCD. Tempo de reação 2 horas. Obteve-se 0,95 g (87%) de um óleo marrom avermelhado. IV (filme): 3312, 2988, 1734, 1704, 1666, 1565, 1461, 1266, 1022, 956, 758 cm^{-1} (**Espectro 46**); MAR calculado 205,0375, obtido 205,0374; CG-EM (70eV) m/e: 205(M^+ , 12%), 175(21), 147(11), 107(32), 95(100), 67(11), 40(14) (**Espectro 47**); RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6,54-6,57 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 10,1 (sl, OH) (**Espectro 48**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 112,2, 112,9, 120,2, 123,5, 142,9, 144,3, 145,4, 148,9, 151,8, 176,4 (**Espectro 49**).

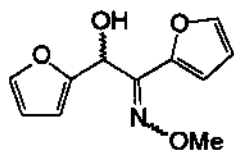
5.21- SÍNTESE DA FURIL MONO-O-METILOXIMA (91)



Seguindo-se a metodologia descrita nos procedimentos gerais, utilizou-se 0,8 g (6,1 mmol) da furil mono-oxima (**89**), 2,0 mL de iodometano e 1,6 (6,7 mmol) de óxido de prata. Tempo de reação:

90 minutos. Rendimento: 0,9 g (84%) de um óleo alaranjado. IV (filme): 2943, 2898, 1665, 1562, 1462, 1694, 1018, 809, 764 cm^{-1} (**Espectro 50**); MAR calculado 219,0532, obtido 219,0530; CG-EM (70eV) m/e: 219(M^+ , 39%), 160(34), 109(18), 95(100), 67(18), 51(9) (**Espectro 51**); RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 4,16 (s, 3H), 6,53-6,58 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,71-7,72 (m, 1H) (**Espectro 52**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 63,9, 112,0, 112,7, 119,7, 123,2, 143,1, 144,2, 144,4, 148,7, 151,8, 176,1 (**Espectro 53**).

5.22- REDUÇÃO FURIL MONO-O-METILOXIMA (91) COM FERMENTO DE PÃO



- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10:** utilizando-se o procedimento geral e 0,3 g (1,5 mmol) da furil mono-O-metiloxima (91), a análise das frações

por RMN não revelou presença de produto de redução.

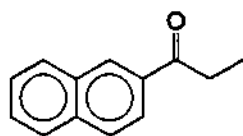
- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:** Seguindo-se o procedimento geral, a análise das frações por RMN também não revelou presença de produto de biotransformação.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, COM EXCESSO DE ETANOL:** seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (0,9 mmol) da furil mono-O-metiloxima. As análises não indicaram presença de produto de redução.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, COM 0,1% DE SURFACTANTE:** utilizando-se o procedimento geral, 0,3 g (1,4 mmol) de furil mono-O-metiloxima dissolvidos em 5,0 mL de etanol. Da mesma forma, a análise das frações não revelou produtos de redução.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO EM ACETATO DE ETILA:** seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (0,9 mmol) da furil mono-O-metiloxima. As análises por CG revelaram que não houve formação de produto.

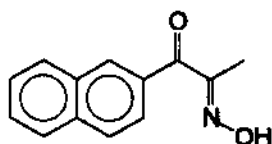
5.23- SÍNTESE DA 1-(β -NAFTIL)-1-PROPANONA (46)



Seguindo a metodologia de Hoi e col.,⁴⁹ em um balão de duas bocas, de 250 mL, pesou-se 12,2 g (95,0 mmol) de naftaleno. Adicionou-se 75,0 mL de nitrobenzeno e 30,0 g (225,0 mmol) de

cloreto de alumínio anidro. Montou-se um sistema de refluxo com trap para neutralizar o ácido clorídrico formado. Lentamente e sob agitação, adicionou-se 13,8 mL (104,5 mmol) de anidrido propiônico. Aqueceu-se a 80-100°C por uma hora. Em seguida verteu-se o meio reacional em 150 g de gelo picado e 150 mL de ácido clorídrico a 37%. Extraiu-se com acetato de etila. Lavou-se a solução orgânica com hidróxido de sódio a 10% até pH alcalino. Secou-se e evaporou-se o acetato de etila. Destilou-se o nitrobenzeno e a 1-(β -naftil)-1-propanona sob pressão reduzida. Ponto de fusão 58-60°C (lit.⁴³ 60°C). Rendimento 7,9 g (47%) (lit. 52%). Ponto de fusão 50-52°C. IV (KBr): 3063, 2975, 2939, 2889, 1682, 1469, 1401, 1373, 1187, 1124, 833, 801, 753 cm⁻¹ (**Espectro 54**); CG-EM (70 eV) m/e: 184 (M⁺, 41%), 155(76), 127(100), 101(9), 77(20), 63(22), 51(14) (**Espectro 55**); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 1,30 (t, 3H), 3,08 (q, 2H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,87-7,91 (m, 2H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 8,48 (s, 1H) (**Espectro 56**); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 8,1, 31,6, 124,0, 126,8, 127,9, 128,4, 128,5, 129,7, 132,7, 134,4, 135,7, 201,2 (**Espectro 57**).

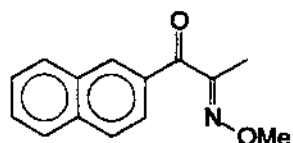
5.24- SÍNTESE DA (E)-1-(β -NAFTIL)-1,2-PROPANODIONA 2-OXIMA (54E)



Utilizando-se a metodologia de α -oximação, descrita no procedimento geral, utilizou-se 5,3 g (27,6 mmol) de 1-(β -naftil)-1-propanona (**46**). Após tratamento usual, obteve-se 4,5 g (76%)

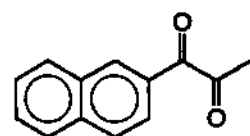
de um sólido marrom claro. pf: 172-174; IV (KBr): 3283, 3059, 1656, 1643, 1448, 1168, 1123, 995, 775, 759, 734, 480 cm⁻¹ (**Espectro 58**); MAR calculado: 213,0790, obtido: 213,0788; CG-EM (70 eV) m/e: 213(M⁺, 24%), 197(17), 155(95), 127(100), 101(7), 77(24), 63(34), 42(48) (**Espectro 59**); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 2,21 (s, 3H), 7,51-7,63 (m, 2H), 7,82-7,98 (m, 4H), 8,47 (s, 1H), 8,6 (OH) (**Espectro 60**); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 10,4, 126,1, 127,2, 128,2, 128,5, 129,0, 130,1, 132,7, 133,1, 134,0, 135,9, 157,8, 192,3 (**Espectro 61**).

5.25- SÍNTESE DA (E)-1-(β -NAFTIL)-1,2-PROPANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (72E)



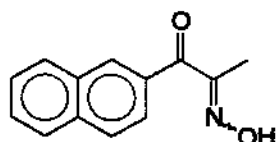
Seguindo-se a metodologia de descrita no procedimento geral utilizou-se 1,5 g (7,0 mmol) da (E)-1-(β -naftil)-1,2-propanodiona 2-oxima (**54E**), 2,3 mL (35,5 mmol) de iodometano e 1,8 g (7,7 mmol) de óxido de prata. Tempo de reação: 1 hora. Rendimento: 1,4 g (87%) de um óleo alaranjado. IV (filme): 3059, 2973, 2938, 1655, 1624, 1356, 1317, 1161, 1123, 1044, 900, 757, 475 cm^{-1} (**Espectro 62**); MAR calculado: 227,0946, obtido: 227,0953; CG-EM (70 eV) m/e: 227(M^+ , 43%), 196(2), 168(12), 155(100), 127(65), 101(7), 77(31), 63(52), 51(14) (**Espectro 63**); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 2,21 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,85-8,05 (m, 4H), 8, 57 (s, 1H) (**Espectro 64**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 10,9, 63,2, 126,3, 126,8, 127,9, 128,0, 128,6, 129,9, 13205, 133,2, 133,9, 135,6, 155,8, 191,4 (**Espectro 65**).

5.26- SÍNTESE DA 1-(β -NAFTIL)-1,2-PROPANODIONA (62)



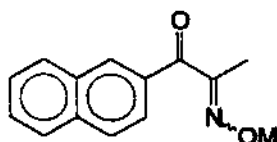
Fazendo uso do procedimento geral, utilizou-se 1,0 g (4,7 mmol) da (E)-1-(β -naftil)-1,2-propanodiona 2-oxima (**54E**) para produzir 0,7 g (53%) da dicetona correspondente. IV (filme): 3055, 2923, 2846, 1709, 1667, 1625, 1420, 1354, 1301, 1154, 1119, 906, 866, 758 cm^{-1} (**Espectro 66**); MAR calculado: 198,0680, obtido: 198,0685; CG-EM (70eV) m/e: 198(M^+ , 7%), 155(100), 127(89), 101(7), 77(16), 53(14), 43(12) (**Espectro 67**); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 2,57 (s, 3H), 7,50-7,63 (m, 2H), 7,82-9,97 (m, 3H), 8,00-8,10 (m, 1H), 8,54 (s, 1H) (**Espectro 68**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 26,6, 124,4, 125,4, 127,1, 127,9, 129,0, 129,5, 130,1, 133,9, 136,3, 191,7, 201,2 (**Espectro 69**).

5.27- SÍNTESE DA 1-(β -NAFTIL)-1,2-PROPANODIONA 2-OXIMA (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



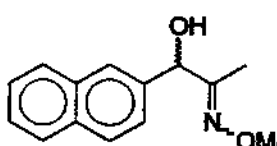
Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (0,9 mmol) da 1-(β -naftil)-1,2-propanodiona (**82**), 2,8 mL de ácido acético, 0,2 g (1,8 mmol) de acetato de potássio e 0,1 g (1,8 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. Obteve-se 0,18 g (85%) de um óleo alaranjado. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **54Z**) 2,18 (s, 3H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,87-8,02 (m, 4H), 8,27 (OH), 8,37 (s, 1H) (**Espectro 70**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **54Z**) 17,5, 127,3, 128,2, 129,3, 129,5, 130,1, 131,1, 132,7, 132,9, 136,6, 156,3, 195,4 (**Espectro 71**).

5.28- SÍNTESE DA 1-(β -NAFTIL)-1,2-PROPANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Com a mesma metodologia citada nos procedimentos gerais, utilizou-se 0,2 g (1,1 mmol) da 1-(β -naftil)-1,2-propanodiona (**82**), 3,4 mL de ácido acético, 0,2 g (2,2 mmol) de acetato de potássio e 0,2 g (2,2 mmol) de cloridrato de metoxilamina. Obteve-se 0,2 g (87%) de um óleo alaranjado. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **72Z**) 2,19 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,88-8,00 (m, 4H), 8,34 (s, 1H) (**Espectro 72**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **72Z**) 17,4, 62,1, 123,8, 127,2, 128,2, 129,2, 129,4, 130,0, 131,0, 132,4, 132,9, 136,5, 155,2, 195,3 (**Espectro 73**).

5.29- REDUÇÃO DA (E)-1-(β -NAFTIL)-1,2-PROPANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (**72E**) COM FERMENTO DE PÃO



- PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10: Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,7 g (3,0 mmol) de (E)-1-(β -naftil)-1,2-propanodiona

2-(O-metiloxima) dissolvidos em 5,0 mL de etanol. Neste caso, retirou-se frações a cada 24 horas até 144 horas. Após 72 horas de reação adicionou-se as mesmas quantidades de fermento e açúcar descritas anteriormente. Por análise das frações por RMN, não foi observado produto de redução.

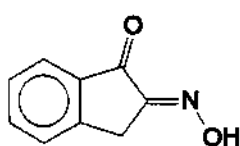
- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO** : Utilizando-se o procedimento geral, e retirando-se frações a cada 24 horas até 144 horas, da mesma forma que no caso anterior, o resultado das análises também foi negativo.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, COM 0,1% DE SURFACTANTE**: Seguindo-se o procedimento geral, adicionou-se 0,7 g (3,0 mmol) de (*E*)-1-(β -naftil)-1,2-propanodiona 2-(O-metiloxima) dissolvidos em 5,0 mL de etanol. Retirou-se frações da mesma forma que anteriormente, não sendo observado nenhum produto de redução.

- **PROCEDIMENTO COM O FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, UTILIZANDO EXCESSO DE ETANOL**: fazendo uso do procedimento geral, retirou-se frações de reação a cada 24 horas até 120 horas. Não foi observado, por análise das frações por RMN, nenhum produto de reação.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO EM ACETATO DE ETILA**: seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (0,9 mmol) da O-metiloxima. As análises por CG revelam que não houve formação de produto.

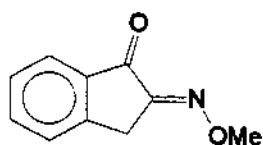
5.30- SÍNTESE DA 1,2-INDANODIONA 2-OXIMA (57)



Seguindo-se o procedimento geral para α -oximação, utilizou-se 4,0 g (30,2 mmol) de 1-indanona. Assim que a oxima começou a se formar partir da indanona, observou-se a precipitação da

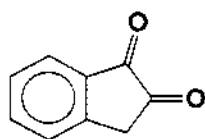
mesma. Após o termino da formação do gás, filtrou-se o precipitado e lavou-se o mesmo com éter etílico. Recristalizou-se em etanol. Rendimento: 4,2 g (86%) de um sólido com aparência de lã de vidro, que decompõe entre 140 e 150°C IV (KBr): 3137, 2921, 1726, 1654, 1609, 1464, 1296, 900, 735 cm^{-1} (**Espectro 74**); MAR calculado: 161,0476, obtido: 161,0474; CG-EM (70 eV) m/e: 161 (M^+ , 62%), 144(100), 116(91), 89(77), 77(14), 63(43), 44(62) (**Espectro 75**); RMN ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, TMS) δ : 2,06 (q, solvente), 2,96 (s, água), 3,86 (s, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 11,7 (s, OH) (**Espectro 76**); RMN ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, TMS) δ : 28,8, 29,8 (hepteto, solvente), 124,5, 128,2, 128,8, 136,6, 139,1, 148,2, 155,8, 190,0, 206,5 (CO, solvente) (**Espectro 77**).

5.31- SÍNTESE DA 1,2-INDANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (76)



Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,8 g (5,0 mmol) da 1,2-indanodiona-2-oxima (**57**), 1,6 mL (25,0 mmol) de iodometano e 1,3 g (5,7 mmol) de óxido de prata. O tempo de reação foi de meia hora. Obteve-se 1,0 g (95%) de um sólido amarelado. pf: 140-142; IV (filme): 3050, 2985, 2941, 1718, 1626, 1606, 1576, 1300, 1031, 979, 882, 743, 674 cm^{-1} (**Espectro 78**); MAR calculado: 175,0633, obtido: 175,0633; CG-EM (70eV) m/e: 175(M^+ , 36%), 144(100), 116(86), 89(62), 63(39), 50(19) (**Espectro 79**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (isômero *E*) 3,68 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,35-7,43, (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H) (**Espectro 80**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 28,5, 63,5, 124,2, 126,5, 127,8, 135,7, 137,4, 146,5, 153,6, 188,9 (**Espectro 81**).

5.32- SÍNTESE DA 1,2-INDANODIONA (65)



a) Em um balão, pesou-se 0,1 g (0,8 mmol) da indanona, 0,08 g (0,8 mmol) de óxido de selênio e adicionou-se 0,6 mL de etanol.^{56a} Deixou-se reagir sob refluxo por 2 horas. Adicionou-se 1,0 g de sílica

gel e evaporou-se o solvente. Extraíu-se a sílica com éter etílico. Evaporou-se o solvente. Análise de CG revela que não houve formação de produto.

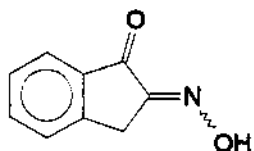
b) Em um balão, pesou-se 0,05 g (0,4 mmol) da indanona, 0,02 g (0,2 mmol) de óxido de selênio, adicionou-se 0,1 mL de TBHP e 1,0 mL de éter etílico. Adicionou-se 1,0 g de sílica gel e evaporou-se o solvente. Colocou-se para reagir em forno de microondas na potência de 640 W por 10 minutos. extraíu-se a sílica com éter etílico e evaporou-se o solvente.^{56b} Análise de CG revelou que não houve formação de produto.

c) Em um balão, pesou-se 0,1 g (0,6 mmol) da 1,2-indanodiona 2-oxima (**57**). Adicionou-se 1,0 mL de acetonitrila, 0,5 mL de água e 0,2 g (1,2 mmol) de permanganato de potássio. Deixou-se reagir a temperatura ambiente. Acompanhou-se por CCD.^{56c} Sem reação.

d) Em um balão, pesou-se 0,1 g (0,6 mmol) da 1,2-indanodiona 2-oxima (**57**). Adicionou-se 20 mL de uma mistura 1:1 de acetonitrila em água e 0,1 g (0,6 mmol) de cloreto de cobre II. Deixou-se reagir à temperatura ambiente. Acompanhou-se por CCD.^{56d} Sem reação.

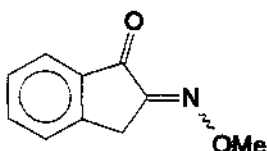
e) Em um balão, pesou-se 0,3 g (1,9 mmol) da 1,2-indanodiona 2-oxima (**57**) e adicionou-se 2 mL de formaldeído. Em seguida, sob banho de gelo, adicionou-se gota a gota, ácido clorídrico a 37%, até obter-se uma solução de coloração amarelo forte. Adicionou-se água destilada e neutralizou-se com bicarbonato de sódio. Extraíu-se com éter etílico. Secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente.⁵⁷ Rendimento: 0,2 g (74%) de um sólido marrom claro. Ponto de fusão de 110-115°C (lit.⁵⁷ 105-115°C). IV (filme): 3020, 2949, 2919, 1761, 1708, 1608, 1306, 948, 745 cm⁻¹ (**Espectro 82**); MAR calculado 146,0368, obtido 146,0369; CG-EM (70eV) m/e: 146 (M⁺, 14%), 118(84), 90(100), 63(38), 43(77) (**Espectro 83**); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 3,65 (s, 2H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H) (**Espectro 84**); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 36,6, 125,9, 127,8, 128,9, 137,0, 138,0, 146,9, 187,5, 200,3 (**Espectro 85**).

5.33- SÍNTESE DA 1,2-INDANODIONA 2-(OXIMA) (MISTURA DE ISÔMEROS)



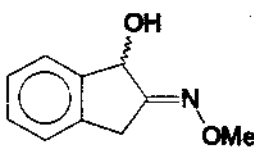
Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,1 g (0,7 mmol) da 1-2-indanodiona, 2,1 mL de ácido acético, 0,09 g (1,4 mmol) de cloridrato de hidroxilamina e 0,13 g (1,4 mmol) de acetato de potássio. Obteve-se 0,09 g (82%) de um óleo de cor marrom. A análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C indicaram que, apesar desse procedimento, o que se obtém não é a mistura de isômeros esperada, mas sim, a oxima já descrita anteriormente.

5.34- SÍNTESE DA 1,2-INDANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (MISTURA DE ISÔMEROS)



Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,09 g (0,6 mmol) da 1,2-indanodiona 2-oxima sintetizada acima, 0,2 mL (2,8 mmol) de iodometano e 0,14 g (0,6 mmol) de óxido de prata. Obteve-se 90 mg (91%) de um sólido de cor alaranjada. A análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C indicaram que, apesar desse procedimento, o que se obtém não é a mistura de isômeros esperada, mas sim, a mesma oxima metilada já descrita anteriormente.

5.35- REDUÇÃO DA 1,2-INDANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (76) COM FERMENTO DE PÃO

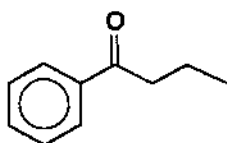


- PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:

Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,5 g (3,0 mmol) de 1,2-indanodiona 2-(O-metiloxima) dissolvidos em 5,0 mL de etanol. Retirou-se frações a cada 24 horas até 168 horas. A análise das frações por RMN ^1H , mostrou que não houve produto de redução.

- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10:** Com o procedimento geral e as quantidades descritas anteriormente, retirou-se frações a cada 24 horas até 168 horas, porém as análises das frações mostraram insucesso na redução.
- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, UTILIZANDO EXCESSO DE ETANOL:** Utilizando-se o procedimento geral e 0,5 g (3,0 mmol) da 1,2-indanodiona 2-(O-metiloxima), também neste caso não houve redução.
- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO, COM 0,1% DE SURFACTANTE:** Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,5 g (3,0 mmol) de 1,2-indanodiona 2-(O-metiloxima) dissolvidos em 5,0 mL de etanol. A análise das frações retiradas a cada 24 horas até 168 horas, não revelou presença de produto de redução.
- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO EM ACETATO DE ETILA:** seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (1,1 mmol) da O-metiloxima. As análises por CG revelaram que não houve formação de produto.

5.36- SÍNTESE DA BUTIROFENONA (47)

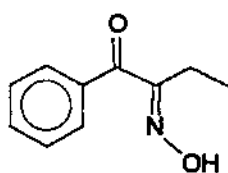


Em um balão de duas bocas, pesou-se 44,0 g (330,0 mmol) de cloreto de alumínio e adicionou-se 70,0 mL de benzeno seco.

Adaptou-se ao balão um condensador de refluxo e um funil de adição com equalizador de pressão. No condensador adaptou-se um trap para neutralizar o ácido clorídrico formado. Sob agitação e em banho de água, adicionou-se lentamente, pelo funil de adição, 20,0 mL (122,0 mmol) de anidrido butírico. Terminada a adição, aqueceu-se o sistema até o benzeno refluxar lentamente. Após 90 minutos, destruiu-se o excesso de cloreto de alumínio, vertendo-se lentamente o meio reacional sobre 150 gramas de gelo e 150 mL de ácido clorídrico a 37%. Extraiu-se com éter etílico. Lavou-se a solução etérea com solução 10% de hidróxido de sódio, até pH

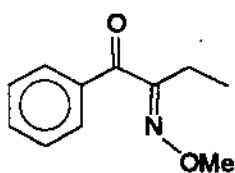
alcalino. Secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente. Obteve-se um líquido amarelado que foi destilado à pressão reduzida (p.e 108°C/3 mmHg). Rendimento 15,8 g (88%). Dados espectroscópicos concordantes com a literatura.

5.37- SÍNTESE DA (E)-1-FENIL-1,2-BUTANODIONA 2-OXIMA (51E)



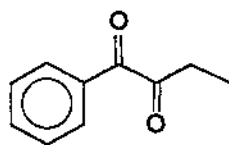
Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 8,0 g (54,0 mmol) de butirofenona (47) e após tratamento usual, obteve-se 8,1 g (85%) de um óleo alaranjado IV (filme): 3362, 2977, 2877, 1654, 1597, 1449, 877 cm^{-1} (**Espectro 86**); MAR calculado: 91,0946, obtido: 191,0943; CG-EM (70 eV) m/e: 177(M^+ , 2%), 160(5), 105(100) 77(57), 51(29) (**Espectro 87**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,12(t, 3H), 2,71(q, 2H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 9,5 (sl, 0H) (**Espectro 88**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 10,1, 17,9, 128,8, 130,1, 132,8, 136,5, 160,9, 192,0 (**Espectro 89**).

5.38- SÍNTESE DA (E)-1-FENIL-1,2-BUTANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (69E)



Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 2,0 g (11,3 mmol) da (E)-1-fenil-1,2-butanodiona 2-oxima (51E), 3,7 mL (56,5 mmol) de iodeto de metila e 2,8 g (12,4 mmol) de óxido de prata. O tempo de reação neste caso foi de 1 hora. Rendimento 2,0 g (91%) de um óleo alaranjado. IV (filme): 2973, 2935, 1661, 1597, 1040, 861, 720 cm^{-1} (**Espectro 90**); MAR calculado: 191,0946, obtido: 191,0943; CG-EM (70 eV) m/e: 191(M^+ , 2%), 160(22), 105(100, 77(52), 51(33) (**Espectro 91**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,11 (t, 3H), 2,68 (q, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H) (**Espectro 92**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 10,1, 18,2, 62,3, 128,1, 130,7, 132,8, 136,9, 160,0, 191,5 (**Espectro 93**).

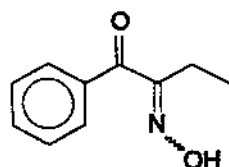
5.39- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-BUTANODIONA (59)



Seguindo-se procedimento usual, utilizou-se 1 g (5,65 mmol) da (*E*)-1-fenil-1,2-butanodiona 2-oxima (**51E**) e obteve-se 0,8 g (87%). IV (filme): 3060, 2982, 2941, 1712, 1672, 1596, 1270, 1121, 876,

693 cm^{-1} (**Espectro 94**); CG-EM (70 eV) m/e : 162 (M^+ , 1%), 105(100), 77(48), 57(14), 51(24) (**Espectro 95**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,18 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,96-8,00 (m, 2H) (**Espectro 96**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 6,4, 31,8, 128,9, 130,2, 132,1, 134,7, 192,9, 204,2 (**Espectro 97**).

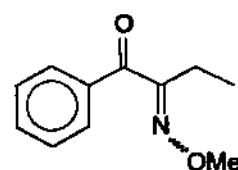
5.40- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-BUTANODIONA 2-(OXIMA) (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Seguindo-se o procedimento geral utilizou-se 0,3 g (1,8 mmol) de 1-fenil-1,2-butanodiona (**59**) e adicionou-se 5,6 mL de ácido acético, 0,4 g (3,7 mmol) de acetato de potássio e 0,3 g (3,7 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. Rendimento 0,28 g (85%) de um óleo alaranjado. Isômero **51Z**: IV (filme): 3310, 3059, 2978, 2920, 1677, 1597, 1268, 928,

740 cm^{-1} (**Espectro 98**); CG-EM (70eV) m/e : 177 (M^+ , 2%), 160(5), 105(100), 77(58), 51(31) (**Espectro 99**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,12 (t, 3H), 2,48 (q, 2H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,91-7,94 (m, 2H), 8,36 (sl, OH) (**Espectro 100**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 10,2, 25,0, 128,9, 129,2, 133,9, 134,3, 159,8, 195,2 (**Espectro 101**).

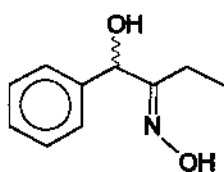
5.41- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-BUTANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Seguindo-se procedimento geral utilizou-se 0,2 g (1,5 mmol) de 1-fenil-1,2-butanodiona (**59**), 4,7 mL de ácido acético, 0,3 g (3,0 mmol) de acetato de potássio e 0,3 g (3,0 mmol) de cloridrato de metoxil-

amina. Rendimento: 88%. Isômero **69Z**: IV (filme): 3323, 3053, 2976, 2937, 1672, 1597, 1582, 1318, 1275, 939, 725 cm^{-1} (**Espectro 102**); CG-EM (70eV) m/e: 191 (M^+ , 4%), 160(13), 105(100), 77(78), 51(33) (**Espectro 103**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,15 (t, 3H), 2,48 (q, 2H), 3,76, (s, 3H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H) (**Espectro 104**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 10,5, 25,1, 61,9, 128,9, 129,1, 129,2, 134,2, 159,0, 195,1 (**Espectro 105**).

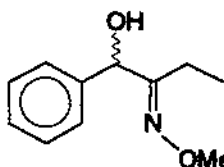
5.42- REDUÇÃO DA (E)-1-FENIL-1,2-BUTANODIONA 2-OXIMA (51E) COM FERMENTO DE PÃO



Em um balão de duas bocas, pesou-se 6,0 g de fermento belga seco, 18,0 g de açúcar e adicionou-se 350 mL de solução de cloreto de potássio a 2%. Deixou-se agitando por trinta minutos em um banho termostatzado a 30°C. Em seguida, adicionou-se 0,2 g

(1,1 mmol) da 1-fenil-1,2-butanodiona 2-oxima (**51E**), dissolvida em 3,0 mL de etanol. Retirou-se frações a cada 24 horas até 120 horas e analisa-se por CG. Não foi observado produto de redução.

5.43- REDUÇÃO DA (E)-1-FENIL-1,2-BUTANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (69E) COM FERMENTO DE PÃO



- PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10: seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,6 g (3,0 mmol) de (E)-1-fenil-1,2-butanodiona 2-(O-metloxima) (**69E**) dissolvidos em 5,0 mL de etanol. Retirou-se frações a cada

24 horas até 120 horas. A análise de RMN das frações amostradas indicou que o melhor tempo de reação é 48 horas, sendo que, após esse tempo não ocorreu mais reação. Repetiu-se a reação agora com o tempo reacional descrito acima e o

rendimento isolado para o álcool (**80E**) a partir da extração da fase aquosa foi de 59%. Fez-se uma extração exaustiva do suporte/célula, da seguinte forma. Colocou-se o suporte/célula em um becker de 500 mL. Adicionou-se 100 mL de solução saturada de cloreto de sódio, 50 mL de etanol e 50 mL de acetato de etila. Deixou-se agitando por uma hora. Filtrou-se, extraiu-se e, após evaporar o solvente constatou-se a presença do álcool neste meio. Assim, o rendimento total para o álcool foi de 67%. $[\alpha]_D^{20} = -105$ ($c=1,3$, CHCl_3), $ee=92\%$; IV (filme): 3410, 3063, 3030, 2974, 2939, 1445, 1188, 1046, 907, 703 cm^{-1} (**Espectro 106**); MAR calculado: 193,1103, obtido: 193,1103; CG-EM (70 eV) m/e : 193(M^+ , 2%), 164(3), 132(11), 107(57), 77(100), 37(77) (**Espectro 107**); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,82 (t, 3H), 1,97-2,01 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 1H), 3,90 (s, OH), 3,93 (d, 3H), 5,18 (d, 1H), 7,32 (m, 5H) (**Espectro 108**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 10,4, 19,9, 62,2, 74,6, 127,7, 128,7, 129,0, 140,5, 161,6 (**Espectro 109**).

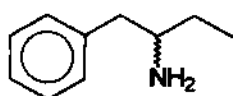
- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO**: Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,6 g (3,0 mmol) de (*E*)-1-fenil-1,2-butanodiona 2-(*O*-metiloxima) dissolvidos em 5,0 mL de etanol. Deixou-se agitando em banho termostatizado e retirou-se frações a cada 24 horas até 120 horas. Da mesma forma que para o caso anterior, a análise por RMN indicou que o tempo de reação onde existe a formação máxima de produto é 48 horas, com o qual obteve-se um rendimento isolado de 73% para o álcool. Para os outros tempos de reação não houve incremento na conversão.

5.44- REDUÇÃO DA (*E*)-1-FENIL-1-HIDROXI-2-BUTANONA 2-(*O*-METILOXIMA)

A) COM TETRAIDRETO DE ALUMÍNIO E LÍTIO: Em um balão, pesou-se 0,05 g (0,3 mmol) da (*E*)-1-fenil-1-hidroxi-2-butanona 2-(*O*-metiloxima) racêmica, e adicionou-se 10,0 mL de THF seco. Sob atmosfera de argônio adicionou-se lentamente 0,08 g (0,8 mmol) de tetraidreto de lítio e alumínio em pó. Deixou-se reagindo à temperatura ambiente por 24 horas em condições de atmosfera inerte. Após tratamento do meio reacional recuperou-se o reagente. A mesma reação foi conduzida sob refluxo por 24 horas, também sem sucesso.

B) COM BORANA: Seguindo-se a metodologia de Itsuno e col.,⁷¹ em um balão, pesou-se 0,04 g (0,2 mmol) da (*E*)-1-fenil-1-hidroxi-2-butanona 2-(*O*-metiloxima) racêmica. Adicionou-se 2,0 mL de THF seco e, sob condições de atmosfera inerte, 0,5 mL de uma solução 1M de BH₃.THF. Deixou-se agitando sob atmosfera inerte e a temperatura ambiente por 24 horas. Após tratamento da reação recuperou-se o reagente.

5.45- REDUÇÃO DA (*E*)-1-FENIL-1-HIDROXI-2-BUTANONA 2-(*O*-METILOXIMA) COM Pd/C/H⁺



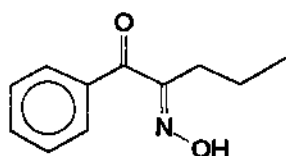
Seguindo-se metodologia de Anderson e col.,⁷² em um frasco próprio para hidrogenação, pesou-se 50 mg (0,27 mmol) da (*E*)-1-fenil-1-hidroxi-2-butanona 2-(*O*-metiloxima) racêmica. Adicionou-se 50 mg de Pd/C, 9 mL de metanol, e 1 mL de uma solução formada por 2,4 mL de ácido clorídrico a 37% dissolvidos em 100 mL de metanol. Colocou-se para reagir a 10 atm de hidrogênio e temperatura ambiente por 48 horas. O produto formado não foi o esperado (aminoálcool), mas sim, o 1-fenil-2-aminobutano (**87**), um análogo da anfetamina. Repetiu-se a reação usando-se as mesmas quantidades de reagentes, mas diminuindo-se o tempo de reação para 24 horas e a pressão para 2 atm, na tentativa de formar o produto desejado, porém o produto foi o mesmo detectado anteriormente. Diminuiu-se ainda mais o tempo de reação, para 2 horas e a pressão para 1 atm, e mesmo assim o produto formado foi o análogo da anfetamina. Ao se diminuir a quantidade da solução de ácido clorídrico em metanol, para 10% da quantidade inicial, não ocorreu a reação, tanto para tempos de 2 horas e pressão de 2 atm quanto para 48 horas e pressão de 10 atm. IV (filme): 3369, 3028, 2970, 2879, 1604, 1494, 1453, 1047, 739, 703 cm⁻¹ (**Espectro 110**); CG-EM (70 eV) m/e: 146(M⁺, 0,5%), 132(2), 117(4), 105(7), 91(9), 77(27), 58(100), 41(77) (**Espectro 111**); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 1,06 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,40 (m, 1H), 7,3 (m, 5H)

⁷¹ S. Itsuno, K. Tanaka, K. Ito, *Chem. Lett.*, **1986**, 1133.

⁷² R. Anderson, I. Gouda, O. Larm, M. E. Riquelme, E. Scholander, *Carbohydr. Res.*, **1985**, 142, 141.

(Espectro 112); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 9,9, 24,9, 38,8, 55,4, 127,6, 129,3, 129,9, 136,6 (Espectro 113).

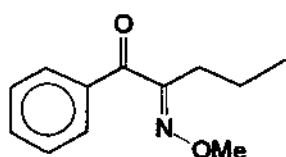
5.46- SÍNTESE DA (E)-1-FENIL-1,2-PENTANODIONA 2-OXIMA (52E)



Seguindo procedimento geral utilizou-se 3 g (18,5 mmol) de 1-fenil-1-pentanona (valerofenona) e obteve-se 2,8 g (79%) de um óleo alaranjado. IV (filme): 3251, 3038, 2961, 1635, 1576, 1447, 1017, 728, 694 cm^{-1} (Espectro 114); MAR calculado: 191,0946,

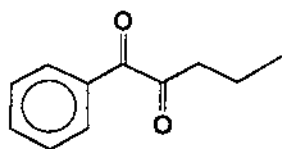
obtido: 191,0948; CG-EM (70 eV) m/e: 191(M^+ , 0,8%), 174(12), 105(65), 77(100), 51(65) (Espectro 115); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,96 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 8,76 (sl, OH) (Espectro 116); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 14,3, 19,3, 26,4, 128,7, 130,7, 133,4, 137,3, 160,8, 192,8 (Espectro 117).

5.47- SÍNTESE DA (E)-1-FENIL-1,2-PENTANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (70E)

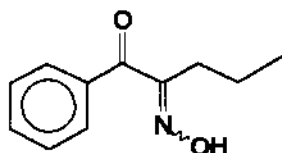


Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 1,3 g (6,8 mmol) de (E)-1-fenil-1,2-pentanodiona-2-oxima (52E), 2,2 mL (34,0 mmol) de iodometano e 1,7 g (7,5 mmol) de óxido de prata. Tempo de

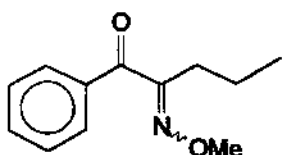
reação: 1 hora. Rendimento: 1,3 g (93%) de um óleo alaranjado IV (filme): 3058, 2963, 2937, 1660, 1598, 1446, 1043, 714 cm^{-1} (Espectro 118); MAR calculado: 205,1103, obtido: 205,1103; CG-EM (70 eV,) m/e: 205(M^+ , 2%), 174(12), 105(100), 77(88), 58(12), 51(59) (Espectro 119); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,96 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H) (Espectro 120); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 13,9, 19,2, 26,5, 62,8, 128,0, 130,7, 132,7, 136,9, 159,0, 191,6 (Espectro 121).

5.48- SÍNTESE DA 1-FENIL 1,2-PENTANODIONA (60)

Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 1,0 g (5,2 mmol) de (*E*)-1-fenil-1,2-pentanodiona 2-oxima (**52E**) e obteve-se 0,8 g (87 %) de um óleo amarelo intenso. IV (filme): 3063, 2965, 2935, 2877, 1709, 1672, 1597, 1450, 1259, 689 cm^{-1} (**Espectro 122**); CG-EM (70 eV) m/e: 176(M^+ , 7%), 105(100), 77(49), 51(49), 43(82) (**Espectro 123**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,00 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H) (**Espectro 124**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 13,3, 16,0, 40,3, 128,5, 128,9, 130,2, 134,6, 192,9, 203,8 (**Espectro 125**).

5.49- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-PENTANODIONA 2-OXIMA (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)

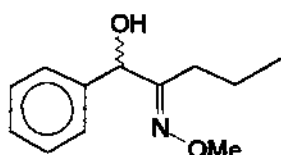
Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (1,1 mmol) de 1-fenil-1,2-pentanodiona, 3,4 mL de ácido acético, 0,2 g (2,3 mmol) de acetato de (**60**) potássio e 0,1 g (2,3 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. Tempo de reação: uma hora. Obteve-se 0,19 g (87%) de um óleo alaranjado. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **52Z**) 0,93 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,77 (sl, OH) (**Espectro 126**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **52Z**) 13,8, 19,4, 33,7, 129,5, 129,8, 134,5, 134,9, 159,6, 195,9 (**Espectro 127**).

5.50- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-PENTANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)

Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (1,2 mmol) da 1-fenil-1,2-pentanodiona (**60**), 3,8 mL de ácido acético, 0,2 g (2,5 mmol) de acetato de potássio e 0,2 g (2,5 mmol) de cloridrato de metoxilamina. Tempo de reação: uma hora.

Obteve-se 0,23 g (89%) de um óleo alaranjado. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **70Z**) 0,97 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H) (**Espectro 128**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **70Z**) 13,8, 19,6, 33,7, 62,1, 129,0, 129,5, 134,6, 134,7, 158,3, 195,3 (**Espectro 129**).

5.51- REDUÇÃO DA (E)-1-FENIL-1,2-PENTANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (**70E**) COM FERMENTO DE PÃO

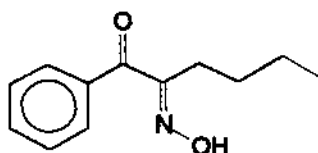


- PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO SUPORTADO EM MONTMORILONITA K10: seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,6 g (3,0 mmol) de (E)-1-fenil-1,2-pentanonodiona 2-(O-metiloxima) (**70E**) dissolvidos em 5,0 mL de etanol. Retirou-se

frações da reação a cada 24 horas até 120 horas. Determinou-se, através da análise das frações por RMN, que o melhor tempo de reação é de 72 horas, após o qual não existe mais biotransformação. Repetiu-se a reação e, no tempo determinado filtrou-se o suporte/célula e a extração da fase aquosa com acetato de etila rendeu 0,3 g (50%) do bruto da reação. Fazendo-se uma extração exaustiva da célula/suporte conforme descrito anteriormente, obteve-se 0,2g (35%) de bruto reacional, perfazendo 85% de produto extraído da biotransformação. Após separação por coluna cromatográfica, obteve-se 52% de rendimento isolado para o (E)-1-fenil-1-hidroxi-2-pentanona 2-(O-metiloxima) (**81E**), na forma de um óleo amarelado. $[\alpha]_D^{20} = -137$ ($c=1,3$, CHCl_3), ee= 98%; IV (filme): 3426, 2962, 2933, 1662, 1451, 1046, 907, 703 cm^{-1} (**Espectro 130**); MAR calculado: 207,1259, obtido: 207,1258; CG-EM (70 eV) m/e: 207(M^+ , 4%), 178(13), 146(31), 107(100), 77(67), 51(36), 41(55) (**Espectro 131**); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,80 (t, 3H), 1,17-1,41 (m, 2H), 1,68 (sl, OH), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,16 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H) (**Espectro 132**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 14,3, 19,4, 28,6, 62,1, 74,9, 127,4, 128,4, 128,8, 140,4, 160,1 (**Espectro 133**).

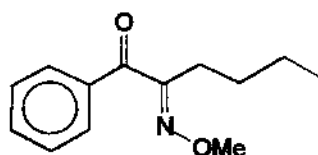
- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:** seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 1,2 g (6,0 mmol) de (*E*)-1-fenil-1,2-pentanodiona 2-(*O*-metiloxima) dissolvidos em 10 mL de etanol. Após 72 horas de reação, filtrou-se o meio reacional sob celite em funil de placa porosa. Extraíu-se a fase aquosa, da qual obteve-se 1,1g (88%) de bruto reacional. O rendimento em álcool após coluna cromatográfica, foi de 53%. Dados espectroscópicos concordantes com os do procedimento suportado.

5.52- SÍNTESE DA (*E*)-1-FENIL-1-2-HEXANODIONA 2-OXIMA (53*E*)



Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 2,0 g (11,3 mmol) de 1-fenil-1-hexanona (hexanofenona). Após tratamento usual, obteve-se 1,7 g (72 %) de um óleo alaranjado. IV (filme): 3349, 2960, 2932, 1708, 1664, 1452, 1281, 1217, 1004, 713 cm^{-1} (**Espectro 134**); MAR calculado: 205,1103, obtido: 205,1106; CG-EM (70 eV) *m/e*: 205(M^+ , 2%), 188(7), 105(100), 84(19), 77(76), 51(40), 41(48) (**Espectro 135**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,91 (t, 3H), 1,33-1,43 (m, 2H), 1,47-1,57 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 7,34-7,48 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H) (**Espectro 136**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 13,8, 23,0, 24,3, 28,0, 128,7, 130,8, 133,4, 137,2, 160,9, 192,8 (**Espectro 137**).

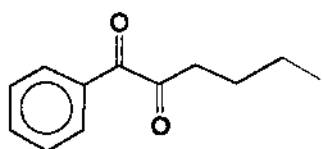
5.53- SÍNTESE DA (*E*)-1-FENIL-1-2-HEXANODIONA 2-(*O*-METILOXIMA) (71*E*)



Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 1,5 g (7,3 mmol) de (*E*)-1-fenil-1,2-hexanodiona 2-oxima (53*E*), 2,4 mL (36,5 mmol) de iodometano e 1,9 g (8,0 mmol) de óxido de prata. O tempo de reação foi de uma hora. Obteve-se 1,45 g (92%) de um óleo alaranjado. IV (filme): 3060, 2959, 2936, 1663, 1596, 1451, 1220, 1043, 906, 719 cm^{-1} (**Espectro**

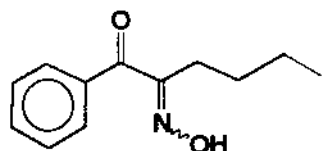
138); MAR calculado: 219,1259, obtido: 219,1257; CG-EM (70 eV) m/e: 219 (M^+ , 2%), 188(20), 105(100), 77(71), 51(33) (**Espectro 139**); RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 0,91 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H) (**Espectro 140**); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 13,9, 23,1, 24,8, 28,7, 63,2, 128,5, 131,1, 133,1, 137,3, 159,6, 192,0 (**Espectro 141**).

5.54- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-HEXANODIONA (61)



Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 1,0 g (4,9 mmol) de (*E*)-1-fenil-1,2-hexanodiona 2-oxima (**53E**) e obteve-se 0,5 g (59%) de um óleo amarelo intenso. IV (filme): 2960, 2932, 1710, 1674, 1597, 1270, 1182, 692 cm^{-1} (**Espectro 142**); CG-EM (70 eV) m/e: 190(M^+ , 2%), 105(100), 85(46), 77(92), 57(79), 51(70), 41(79) (**Espectro 143**); RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 0,94 (t, 3H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H) (**Espectro 144**); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 13,9, 22,4, 25,0, 38,7, 129,3, 130,6, 132,6, 135,0, 193,3, 204,3 (**Espectro 145**).

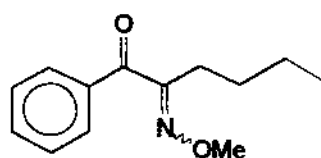
5.55- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-HEXANODIONA 2-OXIMA (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (1,3 mmol) da 1-fenil-1,2-hexanodiona (**61**), 4 mL de ácido acético, 0,3 g (2,6 mmol) de acetato de potássio e 0,3 g (2,6 g) de cloridrato de hidroxilamina. Rendimento 0,24 g (90%) de um óleo amarelado. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : (para o isômero **53Z**) 0,89 (t, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,89 (m, 2H) (**Espectro 146**); RMN ^{13}C (125 MHz,

CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **53Z**) 3,7, 22,4, 28,0, 31,5, 129,4, 129,8, 130,7, 134,9, 159,8, 195,8 (**Espectro 147**).

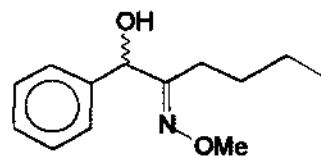
5.56- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-HEXANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (1,0 mmol) de 1-fenil-1,2-hexanodiona (**61**) e adicionou-se 3,2 mL de ácido acético, 0,21 g (2,1 mmol) de acetato de potássio e

0,177 g (2,12 mmol) de cloridrato de metoxilamina. Obteve-se 0,2 g (86%) de um óleo alaranjado. Isômero Z: (não foi possível separar os isômeros *E* e *Z*, por isso esses dados foram tirados por comparação com os espectros do composto *E* puro). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **71Z**) 0,88 (t, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,90 (m, 2H) (**Espectro 148**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : (para o isômero **71Z**) 13,7, 22,05, 28,2, 31,5, 62,1, 129,4, 129,7, 131,1, 134,6, 158,2, 195,7 (**Espectro 149**).

5.57- REDUÇÃO DA (E)-1-FENIL-1,2-HEXANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (**71E**) COM FERMENTO DE PÃO



- PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:

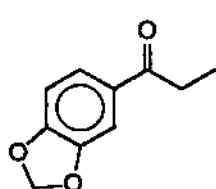
Seguindo-se a metodologia descrita nos procedimentos gerais, utilizou-se 0,6 g (3,0 mmol) de (*E*)-1-fenil-1,2-

hexanodiona 2-(*O*-metiloxima) (**71E**) dissolvida em 5,0 mL de etanol. Retirou-se frações de reação a cada 24 horas até 120 horas. Observou-se que o melhor tempo de reação é de 72 horas, sendo que, depois desse tempo, não ocorre mais biotransformação. Repetiu-se a reação agora considerando-se o tempo de 72 horas. Após separação do extrato bruto em coluna cromatográfica, obteve-se 0,19 g (48%) de álcool isolado

(**82E**). $[\alpha]_D^{20} = -144$ ($c=1,3$, CHCl_3), $ee = >99\%$; IV (filme): 3373, 3063, 2957, 2953, 1682, 1595, 1450, 1254, 1041, 714 cm^{-1} (**Espectro 150**); MAR calculado: 221,1416, obtido: 221,1417; CG-EM (70 eV) m/e : 221(M^+ , 3%), 192(10), 160(15), 116(27), 107(91), 77(100), 54(36), 51(52), 43(90), 41(98) (**Espectro 151**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,79 (t, 3H), 1,15-1,27 (m, 4H), 1,85-1,90 (m, 1H), 2,19-2,28 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,98 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 7,29-7,37 (m, 5H) (**Espectro 152**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 13,6, 22,9, 26,3, 28,0, 62,0, 74,8, 127,4, 128,4, 128,8, 140,4, 160,4 (**Espectro 153**).

OBS: devido ao fato de se obter baixo rendimento na extração da reação com fermento de pão não suportado, e levando-se em conta que para todos os casos os resultados com fermento de pão não suportado foram idênticos aos dos com fermento de pão suportado, optou-se por não realizar experimento com fermento de pão suportado.

5.58- SÍNTESE DA 1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1-PROPANONA (48)

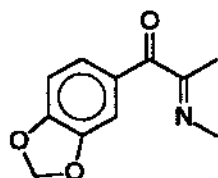


Em um balão de duas bocas, pesou-se 5,0 g (40,9 mmol) de 1,3-benzodioxol, juntamente com 30,0 ml de dicloroetano. Em seguida, adicionou-se 7,4 g (54,1 mmol) de cloreto de ferro (III) anidro.

Adaptou-se um condensador de refluxo sobre o balão. Através de um funil de adição com equalizador de pressão, adicionou-se lentamente, sob banho de gelo, 3,9 mL (45,0 mmol) de cloreto de propionila, dissolvidos em 10 mL de dicloroetano. Deixou-se sob agitação e banho de gelo por 30 minutos. Após o tempo programado, evaporou-se o dicloroetano, suportou-se a mistura reacional em sílica-gel e percolou-se por uma coluna de sílica, utilizando mistura de hexano/acetato de etila como solvente. Lavou-se o extrato com ácido clorídrico 0,5 N, secou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se de 4,9 g (68%) de um óleo amarelado. IV (filme) 3055, 2979, 2938, 2903, 1677, 1504, 1485, 1439, 1248, 1041, 741 cm^{-1} (**Espectro 154**); MAR calculado: 178,0630, obtido: 178,0625; EM (70 eV) m/e : 178(M^+ , 52%), 149(100), 121(50), 91(17), 65(48), 51(9) (**Espectro 155**); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,20 (t,

3H), 2,92 (q, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H) (**Espectro 156**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 8,1, 37,3, 101,8, 107,8, 107,9, 108,3, 124,2, 124,4, 131,9, 148,3, 151,7, 199,3 (**Espectro 157**).

5.59- SÍNTESE DA (E)-1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-PROPANODIONA 2-OXIMA (55E)

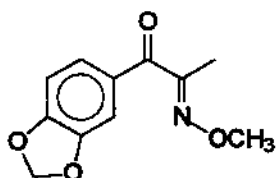


Seguindo-se procedimento geral para α -oximação, utilizou-se 3,0 g (16,8 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1-propanona (48).

Após tratamento usual, obteve-se 2,4 g (69%) de um óleo amarelado. IV (filme): 3296, 3014, 2918, 1625, 1620, 1599,

1455, 1028, 750 cm^{-1} (**Espectro 158**); MAR calculado: 207,0532, obtido: 207,0533; EM (70eV) m/e: 207(M^+ , 19%), 191(8), 149(100), 121(38), 63(33), 42(77) (**Espectro 159**); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2,17 (s,3H), 6,05 (s,2H), 6,86 (d,1H), 7,45 (d,1H), 7,59 (dd,1H) (**Espectro 160**); RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) δ : 10,7, 102,3, 108,2 110,5, 127,8, 131,0, 148,4, 152,5, 157,6, 190,3 (**Espectro 161**).

5.60- SÍNTESE DA (E)-1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-PROPANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (73E)

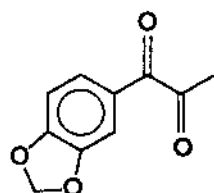


Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 1,0 g (4,8 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona 2-oxima (55E), 1,6 mL (24,0mmol) de iodometano e 1,2 g (5,3 mmol) de óxido de prata. Obteve-se 0,74 g (69 %) de um óleo alaranjado. IV (filme):

2979, 2940, 2902, 1736, 1652, 1607, 1315, 1244, 1042 cm^{-1} (**Espectro 162**); MAR calculado: 221,0688, obtido: 221,0689; EM (70 eV) m/e: 221(M^+ , 7%), 207(5), 149(100), 121(24), 91(7), 63(22) (**Espectro 163**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 4,05

(s, 3H), 6,04 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H) (**Espectro 164**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 10,8, 62,9, 101,8, 107,7, 110,4, 127,7, 130,7, 147,8, 152,0, 155,6, 189,4 (**Espectro 165**).

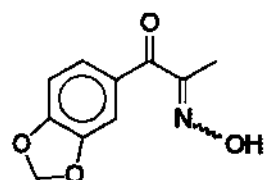
5.61- SÍNTESE DA 1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-PROPANODIONA (63)



Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,3 g (1,5 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2 propanodiona 2-oxima (**55E**) e obteve-se um rendimento de 0,08 g (27%). IV (filme,): 3079, 2913, 1709, 1658, 1600, 1503, 1480, 1449, 1265, 1097, 1043, 927, 562 cm^{-1}

(**Espectro 166**); MAR calculado: 192,0422, obtido 192,0422, CG-EM (70 eV) m/e: 192(M^+ , 12), 149(100), 121(70), 91(18), 65(42), 43(37) (**Espectro 167**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,50 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H) (**Espectro 168**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 26,5, 102,0, 108,2, 108,9 126,2, 127,9, 148,3, 153,2, 189,5, 200,7 (**Espectro 169**).

5.62- SÍNTESE DA 1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-PROPANODIONA 2-OXIMA (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)

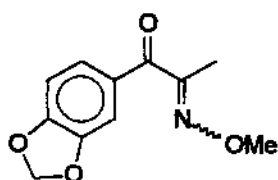


Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 0,06 g (0,3 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona (**63**), 1,0 mL de ácido acético, 0,06 g (0,6 mmol) de acetato de potássio e 0,04 g (0,6 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. Obteve-se 0,05 g (83%) de

um óleo alaranjado. Os dados de RMN para o isômero **55Z** foram obtidos por diferença em relação aos espectros da amostra pura do isômero **55E**. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

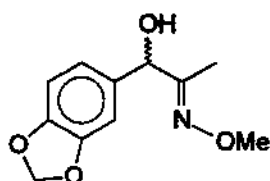
δ : (para o isômero **55Z**) 2,09 (s, 3H), 6,07 (s, 2H), 6,89 d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H) (**Espectro 170**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (para o isômero **55Z**) 17,4, 102,4, 108,2, 108,7, 127,2, 128,6, 148,9, 153,4, 156,1, 193,5 (**Espectro 171**).

5.63- SÍNTESE DA 1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-PROPANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,05g (0,3 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona (**63**), 0,7 mL de ácido acético, 0,05 g (0,5 mmol) de acetato de potássio e 0,03 g (0,5 mmol) de cloridrato de metoxilamina. Obteve-se 0,04 g (74%) de um óleo alaranjado. Igualmente, obteve-se os dados de RMN do isômero **73Z**, por diferença em relação aos espectros da amostra pura do isômero **73E**. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : (para o isômero **73Z**) 2,09 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,07 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H) (**Espectro 172**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (para o isômero **55Z**) 17,4, 62,1, 102,4, 108,2, 108,6, 126,9, 128,6, 148,9, 152,1, 155,1, 193,3 (**Espectro 173**).

5.64- REDUÇÃO DA (E)-1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-PROPANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (**73E**) COM FERMENTO DE PÃO

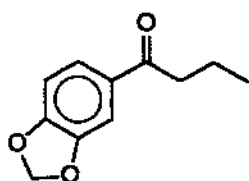


- PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:

Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,5 g (2,3 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-propanodiona 2-(O-metloxima) (**73E**), dissolvidos em 5,0 mL de etanol. Retirou-se frações a cada

24 horas até 96 horas, sendo que o último foi considerado o melhor tempo. Após separação do extrato bruto em coluna cromatográfica, obteve-se um rendimento de 0,07 g (14%) para o álcool **83E**. $[\alpha]_D^{20} = -85$ (1,3, CHCl_3), ee = 91%; IV (filme): 3459, 2983, 2937, 2901, 1491, 1446, 1246, 1044, 933 cm^{-1} (**Espectro 174**); MAR calculado: 223,0845, obtido: 223,0845; EM (70 eV) m/e: 223 (M^+ , 14%), 194(9), 151(53), 122(8), 93(100), 65(88), 42(41) (**Espectro 175**); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,65(s,3H), 3,91(s,3H), 5,08(s,1H), 5,94(s,2H), 6,75-6,84(m,3H) (**Espectro 176**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 11,2, 62,0, 75,1, 101,3, 107,3, 108,3, 120,7, 134,3, 147,8, 148,2, 157,4 (**Espectro 177**).

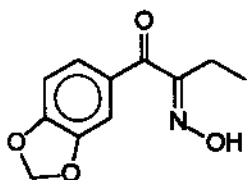
5.65- SÍNTESE DA 1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1-BUTANONONA (49)



Em um balão de duas bocas pesou-se 5 g (40,9 mmol) de 1,3-benzodioxol e adicionou-se 30 mL de dicloroetano. Em seguida, adicionou-se 7,4 g (54,0 mmol) de cloreto de Ferro (III) anidro. Adapta-se um condensador de refluxo sobre o balão. Através de

um funil de adição com equalizador de pressão, adicionou-se lentamente, sob banho de gelo, 4,8 mL (45,05 mmol) de cloreto de butirila dissolvidos em 10 mL de dicloroetano. Deixou-se sob agitação e banho de gelo por 30 minutos. Após o tempo programado, evaporou-se o dicloroetano e suportou-se a mistura reacional em sílica gel. Percolou-se por uma coluna de sílica, utilizando hexano/acetato de etila como solvente. Lavou-se o extrato com uma solução 0,5 N de ácido clorídrico. Secou-se e evaporou-se o solvente. Rendimento: 6,1g (78 %). IV (filme): 2963, 2932, 2899, 2875, 1675, 1604, 1503, 1486, 1439, 1246, 1038, 935, 807 cm^{-1} (**Espectro 178**); MAR calculado: 192,0786, obtido: 192,0785; EM (70 eV) m/e: 192 (M^+ , 20%), 164(9), 149(100), 121(37), 91(7), 65(23) (**Espectro 179**); RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz) δ : 0,99 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H) (**Espectro 180**); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13,9, 18,0, 40,4, 101,9, 107,9, 108,1, 124,4, 132,3, 148,4, 151,8, 198,7 (**Espectro 181**).

5.66- SÍNTESE DA (E)-1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-BUTANODIONA 2-OXIMA (56 E)

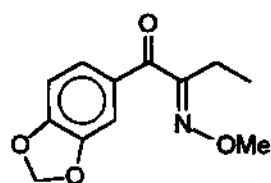


Seguindo-se o procedimento geral para α -oximação, utilizou-se 3,0 g (15,6 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1-butanona (49).

Após tratamento usual, obteve-se 2,9 g (84%) de um óleo amarelado. IV (filme): 3349, 2980, 2910, 1654, 1603, 1501, 1487,

1256, 1103, 1037, 923 cm^{-1} (**Espectro 182**); MAR calculado: 221,0688, obtido: 221,0688; EM (70 eV) m/e: 221 (M^+ , 14%), 149(100), 121(23), 91(5), 65(20), 53(4) (**Espectro 183**); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,13 (t, 3H), 2,71 (q, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 8,34 (sl, 0H) (**Espectro 184**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 10,1 18,4, 102,0, 107,9, 110,0, 127,4, 131,0, 148,0, 152,2, 161,4, 189,9(**Espectro 185**).

5.67- SÍNTESE DA (E)-1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-BUTANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (74E)



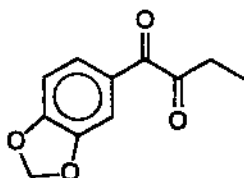
Seguindo-se o procedimento geral para metilação, utilizou-se 1,0

g (4,5 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona 2-

oxima (56E), 1,5 mL (22,5 mmol) de iodometano e 1,2 g (4,9

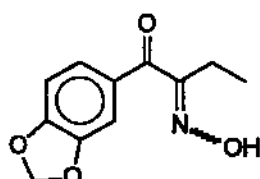
mmol) de óxido de prata. Tempo de reação: uma hora. Obteve-

se 0,67 g (64%) de um óleo alaranjado. IV (filme): 2975, 2940, 2903, 1716, 1656, 1603, 1504, 1488, 1359, 1280, 1041, 937, 343, 762 cm^{-1} (**Espectro 186**); MAR calculado: 235,0845, obtido: 235,0841, EM (70 eV) m/e: 235 (M^+ , 34%), 205(4), 176(5), 149(100), 121(50), 91(14), 74(11), 65(45), 53(9) (**Espectro 187**); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,10 (t, 3H), 2,66 (q, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,04 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H) (**Espectro 188**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 10,5, 19,0, 62,9 101,8, 107,7, 110,3, 127,5, 131,0, 147,7, 151,9, 159,8, 189,2 (**Espectro 189**).

5.68- SÍNTESE DA 1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-BUTANODIONA (64)

Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,2 g (0,9 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2 butanodiona 2-oxima (**56E**) e obteve-se o produto com um rendimento de 0,06 g (35%). IV (filme,): 2979, 2940, 2909, 1712, 1661, 1603, 1505, 1448, 1266, 1093, 1037, 929

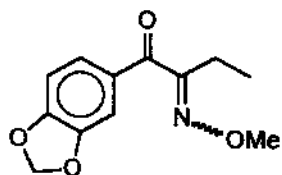
cm⁻¹ (**Espectro 190**); MAR calculado 206,0579, obtido 206,0575; CG-EM (70 eV) m/e: 206 (M⁺, 9%), 149(100), 121(59), 91(14), 65(43), 53(7) (**Espectro 191**); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (t, 3H), 2,88 (q, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H) (**Espectro 192**); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 6,9, 32,3, 102,4, 108,5, 109,0, 126,9, 128,1, 148,8153,6, 191,3, 204,5 (**Espectro 193**).

5.69- SÍNTESE DA 1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-BUTANODIONA 2-OXIMA (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)

Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,05 g (0,3 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona (**64**), 0,7 mL de ácido acético, 0,05 g (0,5 mmol) de acetato de potássio e 0,03 g (0,5 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. Rendimento: 0,04 g

(88%) de um óleo alaranjado. Igualmente, obteve-se os dados de RMN do isômero **56Z**, por diferença em relação aos espectros da amostra pura do isômero **56E**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: (para o isômero **56Z**) 1,13 (t, 3H), 2,47 (q, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,48 (sl, OH) (**Espectro 194**); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (para o isômero **56Z**) 10,3, 25,3, 102,3, 108,3, 108,7, 127,2, 129,3, 148,9, 153,3, 160,3, 193,5 (**Espectro 195**).

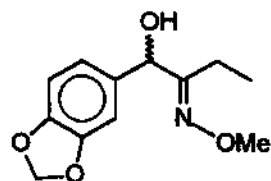
5.70- SÍNTESE DA 1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-BUTANODIONA 2-(O-METILOXIMA (MISTURA DE DOIS ISÔMEROS)



Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se a 0,05 (0,20 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona (**64**), 0,7 mL de ácido acético, 0,05 g (0,5 mmol) de acetato de potássio e 0,03 g (0,5 mmol) de cloridrato de metoxilamina. Rendimento:

0,03 g (72%) de um óleo alaranjado. Obteve-se os dados de RMN do isômero **74Z**, por diferença em relação aos espectros da amostra pura do isômero **74E**. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,09 (t, 3H), 2,46 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,04 (s, 2H), (os outros sinais estão superpostos com os do isômero **74E**, sendo de difícil assinalamento) (**Espectro 196**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 10,6, 25,3, 62,6, (os outros sinais também são de difícil assinalamento) (**Espectro 197**).

5.71- REDUÇÃO DA (E)-1-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-1,2-BUTANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (**74E**) COM FERMENTO DE PÃO



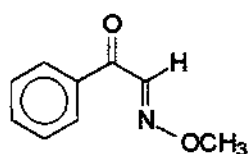
- PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:

Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,5 g (2,3 mmol) de 1-(3',4'-metilenodioxifenil)-1,2-butanodiona 2-(O-metloxima) (**74E**), dissolvida em 5 mL de etanol. Retirou-se frações a cada

24 horas até 96 horas, considerando este o melhor tempo. Após separação em coluna cromatográfica obteve-se um rendimento de 0,06 g (16%) para o álcool **84E**. $[\alpha]_D^{20} = -104$ (1,3, CHCl_3), ee = 92%; IV (filme): 3423, 2974, 2939, 2898, 1735, 1504, 1489, 1441, 1248, 1093, 1042, 788 cm^{-1} (**Espectro 198**); MAR calculado: 237,1001, obtido: 237,0999; CG-EM (70eV) m/e: 237 (M^+ , 27%), 208(11), 176(7), 151(100), 123(23), 93(98), 65(64) (**Espectro 199**); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,86 (t, 3H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,76-6,85 (m, 3H)

(**Espectro 200**); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 10,4, 20,0, 62,1, 74,4, 101,3, 107,6, 108,3, 121,2, 134,3, 147,9, 148,2, 161,2 (**Espectro 201**).

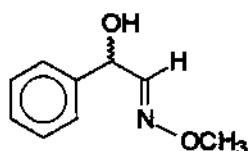
5.72- SÍNTESE DA 1-FENIL-1,2-ETANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (75)



Seguindo-se procedimento geral, utilizou-se 1,0 g (6,7 mmol) de 1-fenil-2-isonitroso acetofenona, 4,4 mL (67,5 mmol) de iodometano e 1,8 g (8,0 mmol) de óxido de prata. Deixou-se reagir durante

aproximadamente duas horas e obteve-se 1,05 g (96%) de um óleo alaranjado (**75**). IV (filme): 3060, 2941, 1651, 1588, 1446, 1327, 1277, 1038, 1019, 695, 640 cm^{-1} (**Espectro 202**); CG-EM (70 eV) m/e: 163 (M^+ , 4%), 105(100), 77(62), 51(47) (**Espectro 203**); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,09 (s, 3H), 7,36-7,56 (m, 2H), 7, 57-7,63 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,11-8,30 (m, 2H) (**Espectro 204**); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 63,7, 128,9, 130,6, 133,9, 136,4, 144,6, 188,9 (**Espectro 205**).

5.73- REDUÇÃO DA 1-FENIL-1,2-ETANODIONA 2-(O-METILOXIMA) (75) COM FERMENTO DE PÃO



- **PROCEDIMENTO COM FERMENTO DE PÃO NÃO SUPORTADO:** Seguindo-se o procedimento geral, utilizou-se 0,5 g (3,0 mmol) de 1-fenil-2-isonitroso acetofenona 2-(O-metiloxima) (**75**), dissolvidos em

5 mL de etanol. Retirou-se frações a cada 2 horas até 10 horas. Escolheu-se o tempo de 6 horas como sendo o melhor tempo de reação e repetiu-se o experimento com 1,0 g (6,13 mmol). Obteve-se 0,9 g (90%) do bruto de reação e 14% de rendimento isolado para o álcool (**77**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,8$ (4,5, CHCl_3), ee = 62%; IV (filme): 3398, 3064, 3031, 2960, 2937, 1686, 1492, 1451, 1034, 700 cm^{-1} (**Espectro 206**); CG-EM (70 eV) m/e:

149(M⁺, 0,8%), 136(100), 107(21), 105(41), 91(9), 79(85), 77(92), 60(94), 51(52) (**Espectro 207**); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,87 (s, 3H), 5,31 (d, 1H), 7,32-7,39 (m, 5H), 7,45 (d, 1H) (**Espectro 208**); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 62,0, 71,8, 126,6, 128,5, 129,0, 140,0, 150,7 (**Espectro 209**).

6- ESPECTROS

Índice de Espectros

Espectro 01: IV do composto 50E	128
Espectro 02: EM do composto 50E	128
Espectro 03: RMN ^1H do composto 50E	129
Espectro 04: RMN ^{13}C do composto 50E	129
Espectro 05: IV do composto 66E	130
Espectro 06: EM do composto 66E	130
Espectro 07: RMN ^1H do composto 66E	131
Espectro 08: RMN ^{13}C do composto 66E	131
Espectro 09: RMN ^1H do composto 50Z	132
Espectro 10: RMN ^{13}C do composto 50Z	132
Espectro 11: RMN ^1H do composto 66Z	133
Espectro 12: RMN ^{13}C do composto 66Z	133
Espectro 13: IV do composto 78E	134
Espectro 14: EM do composto 78E	134
Espectro 15: RMN ^1H do composto 78E	135
Espectro 16: RMN ^{13}C do composto 78E	135
Espectro 17: IV do composto diol	136
Espectro 18: RMN ^1H do composto diol	136
Espectro 19: IV do composto 85	137
Espectro 20: RMN ^1H do composto 85	137
Espectro 21: RMN ^{13}C do composto 85	138
Espectro 22: IV do composto 67E	138
Espectro 23: EM do composto 67E	139
Espectro 24: RMN ^1H do composto 67E	139
Espectro 25: RMN ^{13}C do composto 67E	140
Espectro 26: RMN ^1H do composto 67Z	140
Espectro 27: RMN ^{13}C do composto 67Z	141
Espectro 28: IV do composto 79E	141
Espectro 29: EM do composto 79E	142
Espectro 30: RMN ^1H do composto 79E	142
Espectro 31: RMN ^{13}C do composto 79E	143
Espectro 32: IV do composto 68E	143
Espectro 33: EM do composto 68E	144

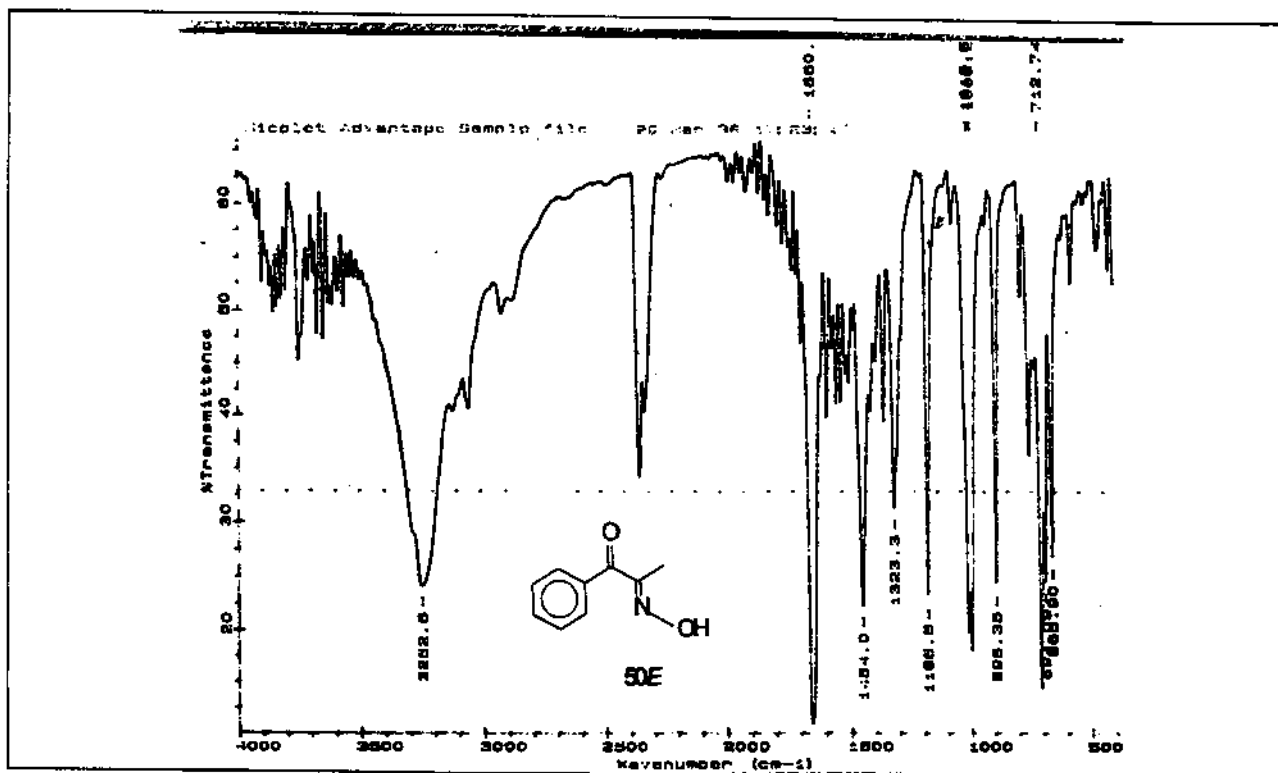
Espectro 34: RMN ^1H do composto 68E	144
Espectro 35: RMN ^{13}C do composto 68E	145
Espectro 36: RMN ^1H do composto 68Z	145
Espectro 37: RMN ^{13}C do composto 68Z	146
Espectro 38: IV do composto 88	146
Espectro 39: EM do composto 88	147
Espectro 40: RMN ^1H do composto 88	147
Espectro 41: RMN ^{13}C do composto 88	148
Espectro 42: IV do composto 90	148
Espectro 43: EM do composto 90	149
Espectro 44: RMN H do composto 90	149
Espectro 45: RMN ^{13}C do composto 90	150
Espectro 46: IV do composto 89	150
Espectro 47: EM do composto 89	151
Espectro 48: RMN ^1H do composto 89	151
Espectro 49: RMN ^{13}C do composto 89	152
Espectro 50: IV do composto 91	152
Espectro 51: EM do composto 91	153
Espectro 52: RMN ^1H do composto 91	153
Espectro 53: RMN ^{13}C do composto 91	154
Espectro 54: IV do composto 46	154
Espectro 55: EM do composto 46	155
Espectro 56: RMN ^1H do composto 46	155
Espectro 57a: RMN ^{13}C do composto 46	156
Espectro 57b: RMN ^{13}C (sequência de DEPT) do composto 46	156
Espectro 58: IV do composto 54	157
Espectro 59: EM do composto 54	157
Espectro 60: RMN ^1H do composto 54	158
Espectro 61: RMN ^{13}C do composto 54	158
Espectro 62: IV do composto 72	159
Espectro 63: EM do composto 72	159
Espectro 64: RMN ^1H do composto 72	160
Espectro 65: RMN ^{13}C do composto 72	160
Espectro 66: IV do composto 62	161
Espectro 67: EM do composto 62	161
Espectro 68: RMN ^1H do composto 62	162

Espectro 69: RMN ^{13}C do composto 62	162
Espectro 70: RMN ^1H do composto 54Z	163
Espectro 71: RMN ^{13}C do composto 54Z	163
Espectro 72: RMN ^1H do composto 72Z	164
Espectro 73: RMN ^{13}C do composto 72Z	164
Espectro 74: IV do composto 57	165
Espectro 75: EM do composto 57	165
Espectro 76: RMN ^1H do composto 57	166
Espectro 77: RMN ^{13}C do composto 57	166
Espectro 78: IV do composto 76	167
Espectro 79: EM do composto 76	167
Espectro 80: RMN ^1H do composto 76	168
Espectro 81: RMN ^{13}C do composto 76	168
Espectro 82: IV do composto 65	169
Espectro 83: EM do composto 65	169
Espectro 84: RMN ^1H do composto 65	170
Espectro 85: RMN ^{13}C do composto 65	170
Espectro 86: IV do composto 51E	171
Espectro 87: EM do composto 51E	171
Espectro 88: RMN ^1H do composto 51E	172
Espectro 89: RMN ^{13}C do composto 51E	172
Espectro 90: IV do composto 69E	173
Espectro 91: EM do composto 69E	173
Espectro 92: RMN ^1H do composto 69E	174
Espectro 93: RMN ^{13}C do composto 69E	174
Espectro 94: IV do composto 59	175
Espectro 95: EM do composto 59	175
Espectro 96: RMN ^1H do composto 59	176
Espectro 97: RMN ^{13}C do composto 59	176
Espectro 98: IV do composto 51Z	177
Espectro 99: EM do composto 51Z	177
Espectro 100: RMN ^1H do composto 51Z	178
Espectro 101: RMN ^{13}C do composto 51Z	178
Espectro 102: IV do composto 69Z	179
Espectro 103: EM do composto 69Z	179
Espectro 104: RMN ^1H do composto 69Z	180

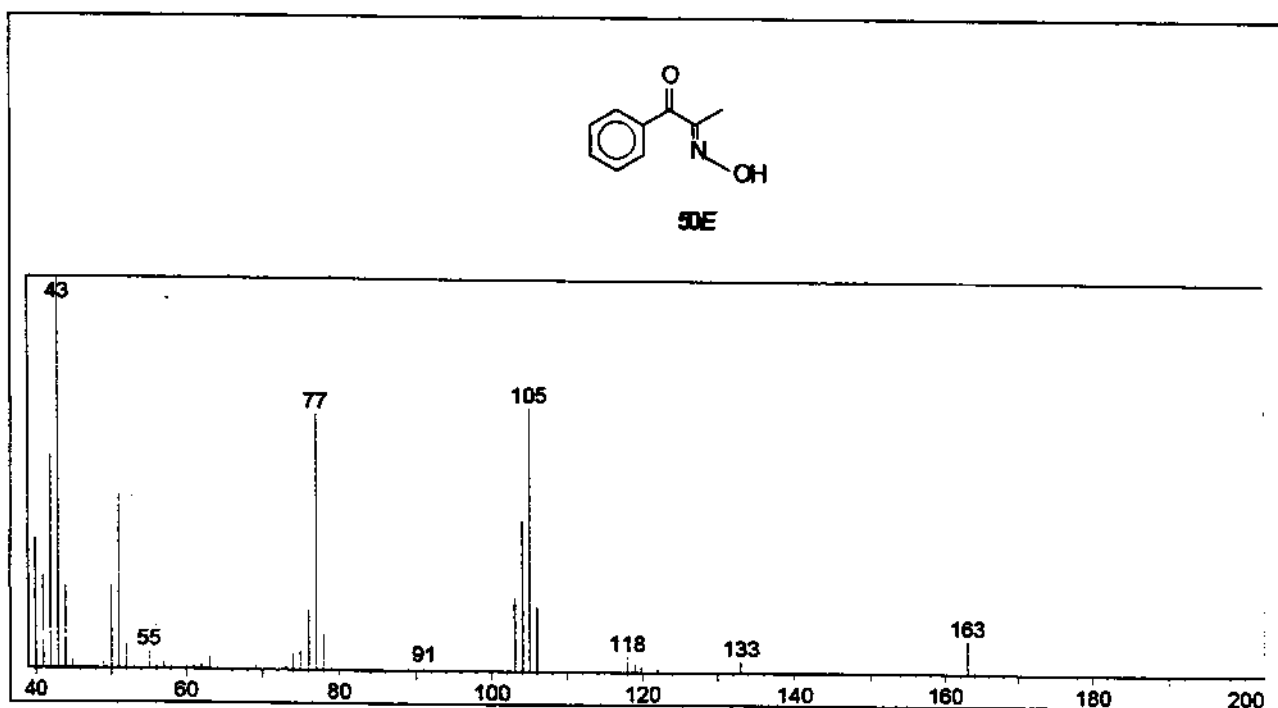
Espectro 105: RMN ^{13}C do composto 69Z	180
Espectro 106: IV do composto 80E	181
Espectro 107: EM do composto 80E	181
Espectro 108: RMN ^1H do composto 80E	182
Espectro 109: RMN ^{13}C do composto 80E	182
Espectro 110: IV do composto 87	183
Espectro 111: EM do composto 87	183
Espectro 112: RMN ^1H do composto 87	184
Espectro 113: RMN ^{13}C do composto 87	184
Espectro 114: IV do composto 52E	185
Espectro 115: EM do composto 52E	185
Espectro 116: RMN ^1H do composto 52E	186
Espectro 117: RMN ^{13}C do composto 52E	186
Espectro 118: IV do composto 70E	187
Espectro 119: EM do composto 70E	187
Espectro 120: RMN ^1H do composto 70E	188
Espectro 121: RMN ^{13}C do composto 70E	188
Espectro 122: IV do composto 60	189
Espectro 123: EM do composto 60	189
Espectro 124: RMN ^1H do composto 60	190
Espectro 125: RMN ^{13}C do composto 60	190
Espectro 126: RMN ^1H do composto 52Z	191
Espectro 127: RMN ^{13}C do composto 52Z	191
Espectro 128: RMN ^1H do composto 70Z	192
Espectro 129: RMN ^{13}C do composto 70Z	192
Espectro 130: IV do composto 81E	193
Espectro 131: EM do composto 81E	193
Espectro 132: RMN ^1H do composto 81E	194
Espectro 133: RMN ^{13}C do composto 81E	194
Espectro 134: IV do composto 53E	195
Espectro 135: EM do composto 53E	195
Espectro 136: RMN ^1H do composto 53E	196
Espectro 137: RMN ^{13}C do composto 53E	196
Espectro 138: IV do composto 71E	197
Espectro 139: EM do composto 71E	197
Espectro 140: RMN ^1H do composto 71E	198

Espectro 141: RMN ^{13}C do composto 71E	198
Espectro 142: IV do composto 61	199
Espectro 143: EM do composto 61	199
Espectro 144: RMN ^1H do composto 61	200
Espectro 145: RMN ^{13}C do composto 61	200
Espectro 146: RMN ^1H do composto 53Z	201
Espectro 147: RMN ^{13}C do composto 53Z	201
Espectro 148: RMN ^1H do composto 71Z	202
Espectro 149: RMN ^{13}C do composto 71Z	202
Espectro 150: IV do composto 82E	203
Espectro 151: EM do composto 82E	203
Espectro 152: RMN ^1H do composto 82E	204
Espectro 153: RMN ^{13}C do composto 82E	204
Espectro 154: IV do composto 48	205
Espectro 155: EM do composto 48	205
Espectro 156: RMN ^1H do composto 48	206
Espectro 157: RMN ^{13}C do composto 48	206
Espectro 158: IV do composto 55E	207
Espectro 159: EM do composto 55E	207
Espectro 160: RMN ^1H do composto 55E	208
Espectro 161: RMN ^{13}C do composto 55E	208
Espectro 162: IV do composto 73E	209
Espectro 163: EM do composto 73E	209
Espectro 164: RMN ^1H do composto 73E	210
Espectro 165: RMN ^{13}C do composto 73E	210
Espectro 166: IV do composto 66	211
Espectro 167: EM do composto 66	211
Espectro 168: RMN ^1H do composto 66	212
Espectro 169: RMN ^{13}C do composto 66	212
Espectro 170: RMN ^1H do composto 55Z	213
Espectro 171: RMN ^{13}C do composto 55Z	213
Espectro 172: RMN ^1H do composto 73Z	214
Espectro 173: RMN ^{13}C do composto 73Z	214
Espectro 174: IV do composto 83E	215
Espectro 175: EM do composto 83E	215
Espectro 176: RMN ^1H do composto 83E	216

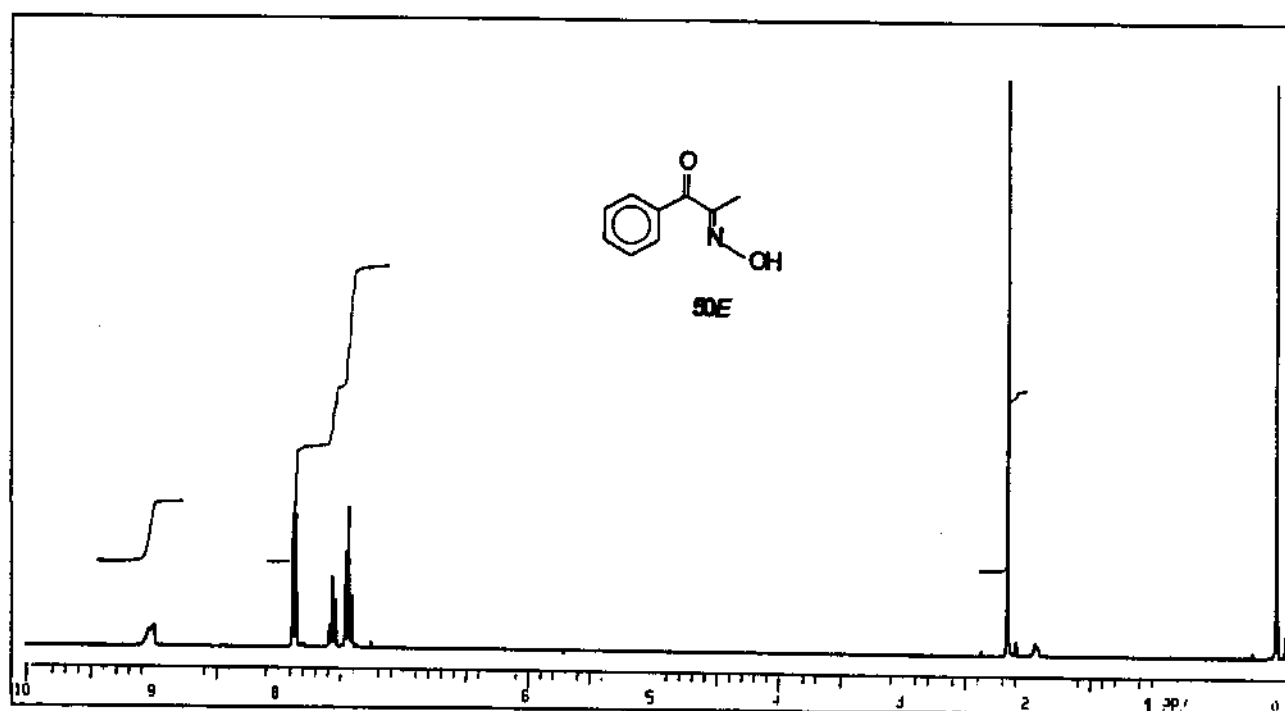
Espectro 177: RMN ^{13}C do composto 83E	216
Espectro 178: IV do composto 49	217
Espectro 179: EM do composto 49	217
Espectro 180: RMN ^1H do composto 49	218
Espectro 181: RMN ^{13}C do composto 49	218
Espectro 182: IV do composto 56E	219
Espectro 183: EM do composto 56E	219
Espectro 184: RMN ^1H do composto 56E	220
Espectro 185: RMN ^{13}C do composto 56E	220
Espectro 186: IV do composto 74E	221
Espectro 187: EM do composto 74E	221
Espectro 188: RMN ^1H do composto 74E	222
Espectro 189: RMN ^{13}C do composto 74E	222
Espectro 190: IV do composto 64	223
Espectro 191: EM do composto 64	223
Espectro 192: RMN ^1H do composto 64	224
Espectro 193: RMN ^{13}C do composto 64	224
Espectro 194: RMN ^1H do composto 56Z	225
Espectro 195: RMN ^{13}C do composto 56Z	225
Espectro 196: RMN ^1H do composto 74Z	226
Espectro 197: RMN ^{13}C do composto 74Z	226
Espectro 198: IV do composto 84E	227
Espectro 199: EM do composto 84E	227
Espectro 200: RMN ^1H do composto 84E	228
Espectro 201: RMN ^{13}C do composto 84E	228
Espectro 202: IV do composto 75	229
Espectro 203: EM do composto 75	229
Espectro 204: RMN ^1H do composto 75	230
Espectro 205: RMN ^{13}C do composto 75	230
Espectro 206: IV do composto 77	231
Espectro 207: EM do composto 77	231
Espectro 208: RMN ^1H do composto 77	232
Espectro 209: RMN ^{13}C do composto 77	232



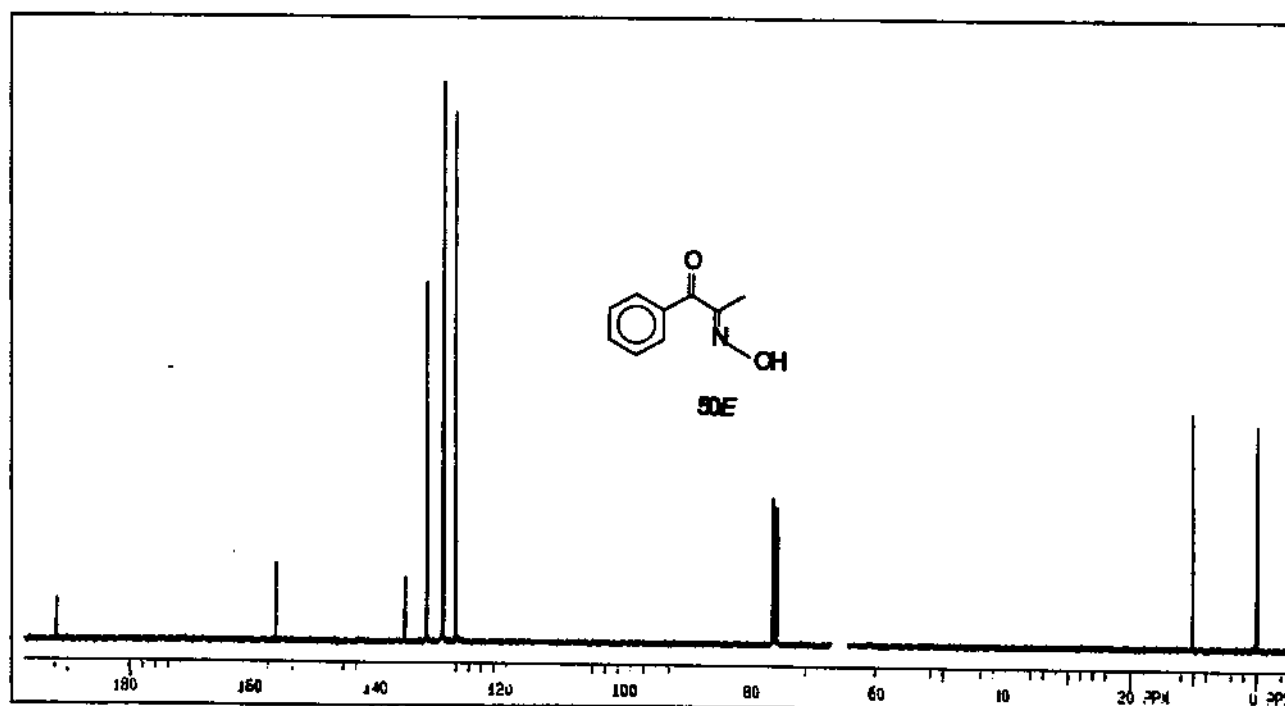
Espectro 01: IV (KBr) do composto 50E



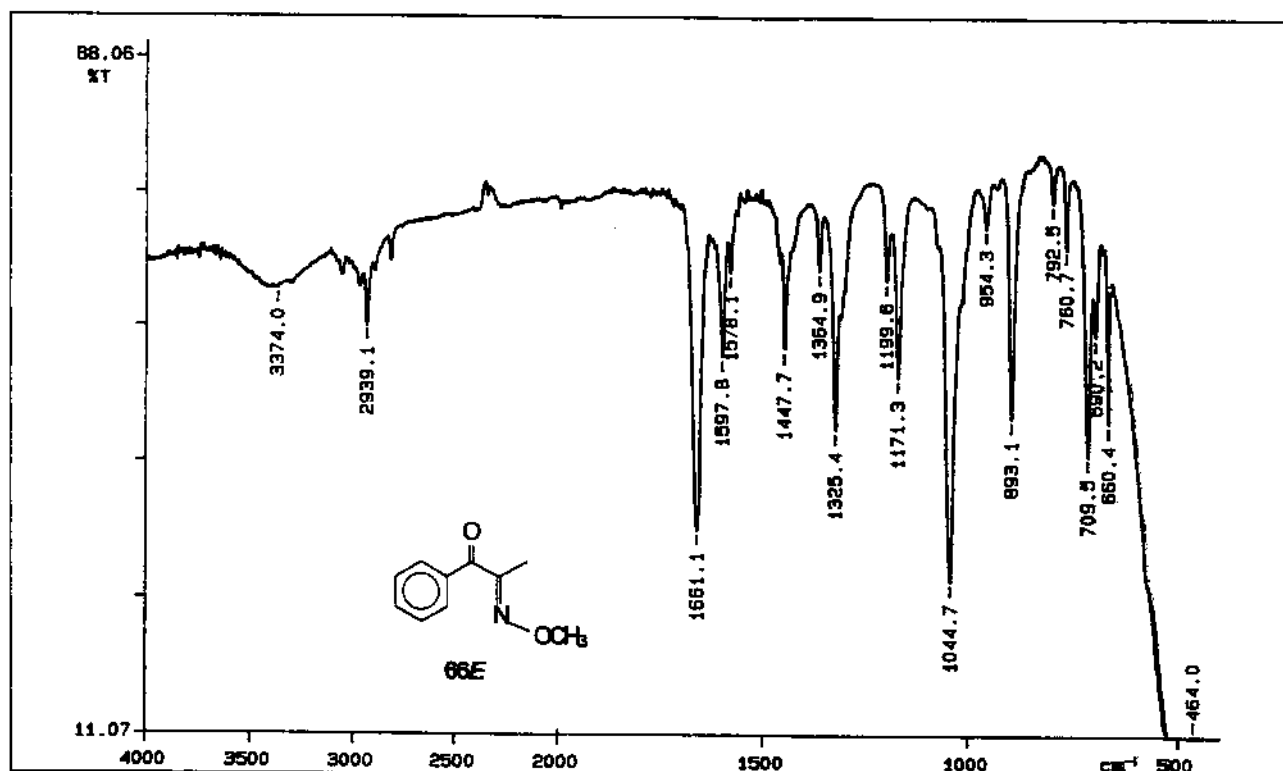
Espectro 02: EM (IE, 70eV) do composto 50E



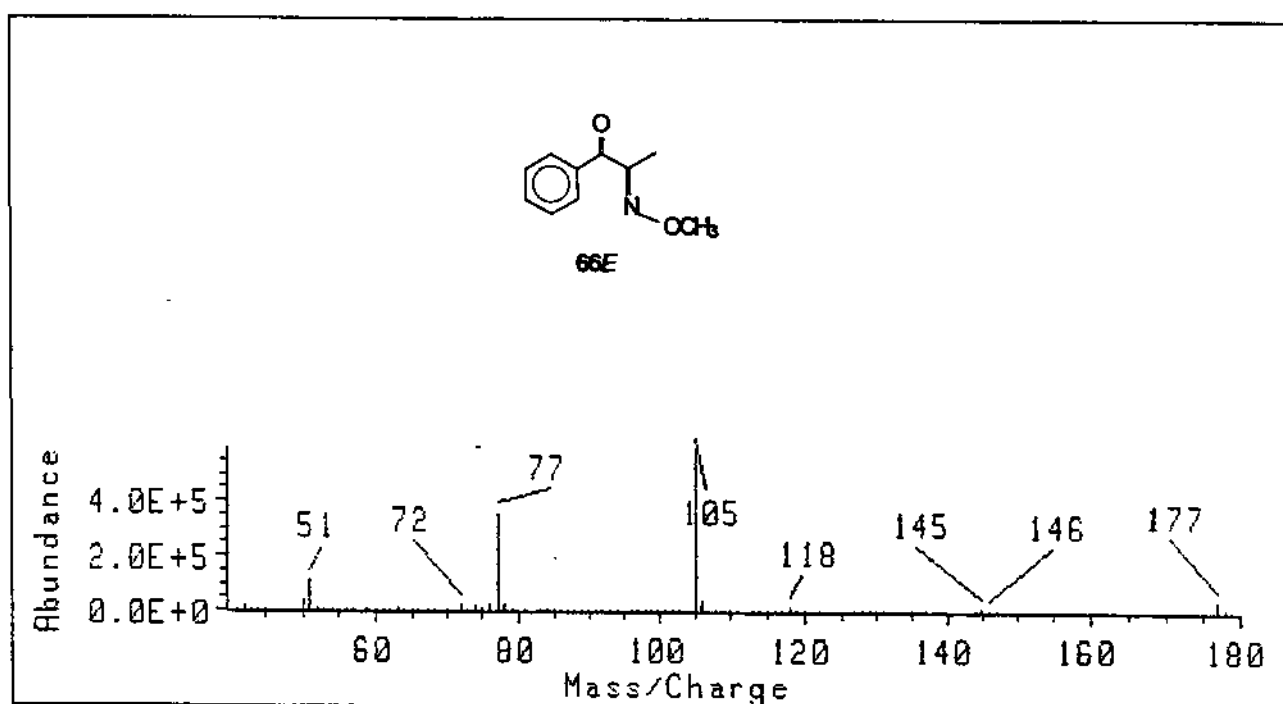
Espectro 03: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **50E**



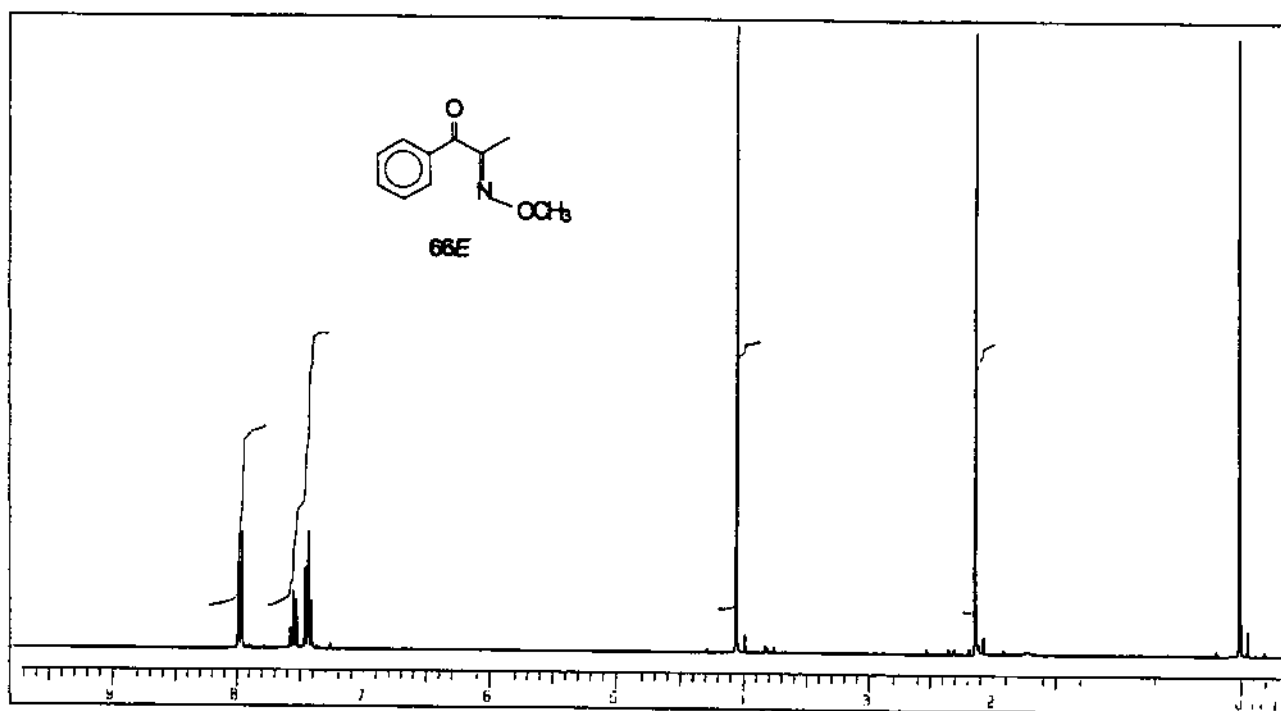
Espectro 04: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **50E**



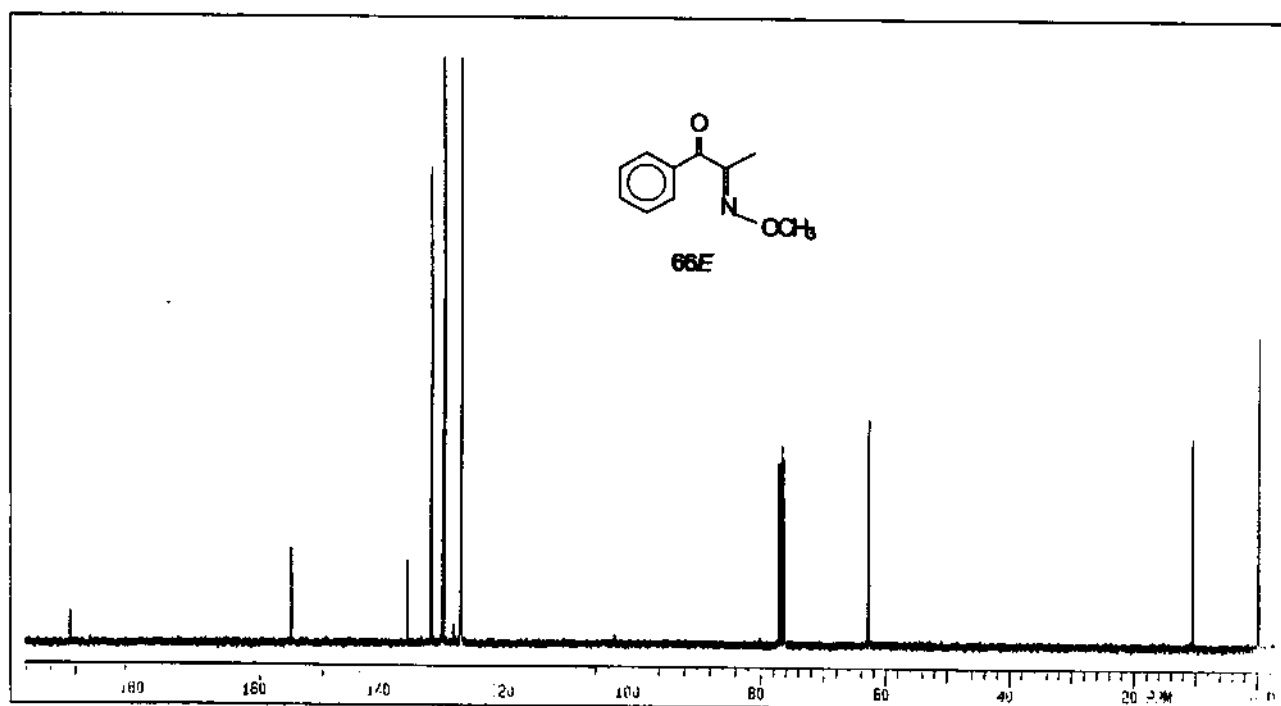
Espectro 05: IV (filme) do composto 66E



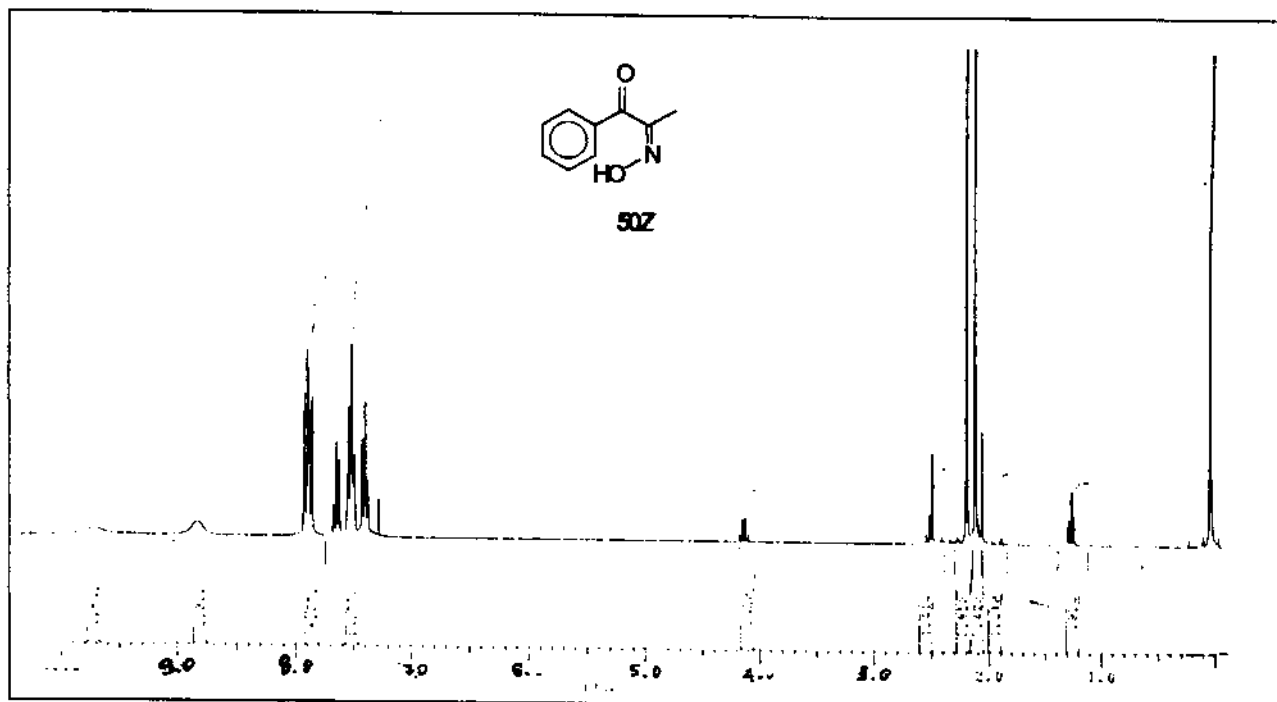
Espectro 06: EM (IE, 70eV) do composto 66E



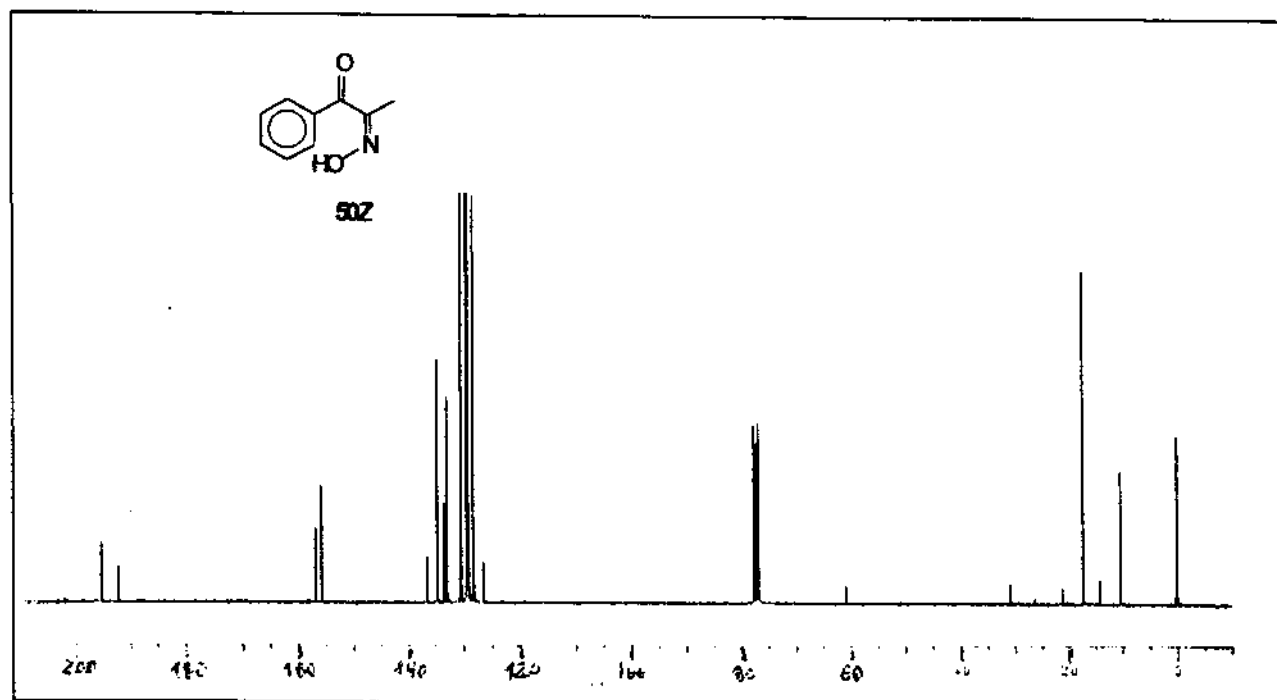
Espectro 07: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **66E**



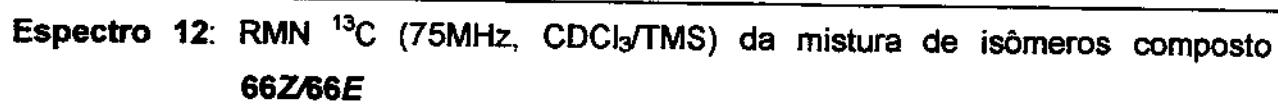
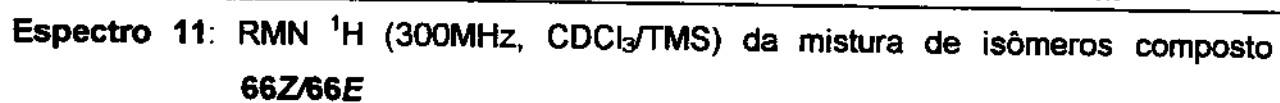
Espectro 08: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **66E**

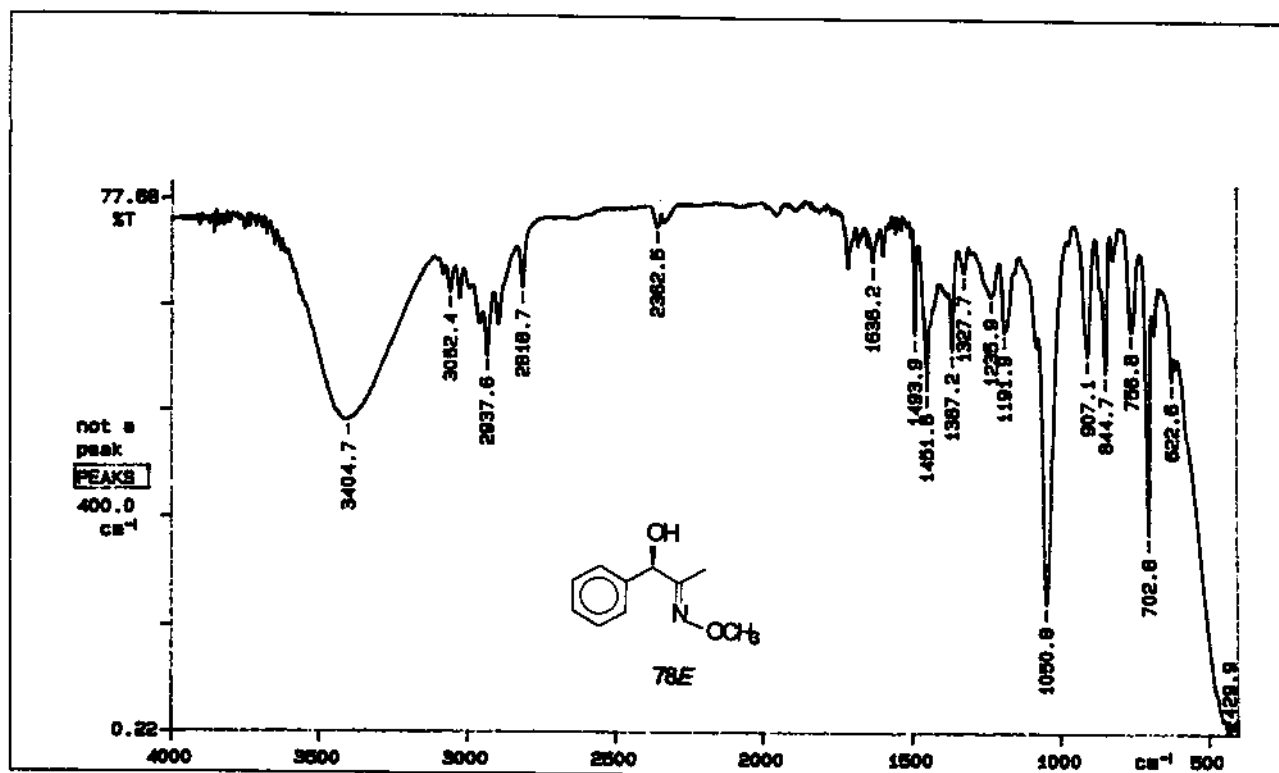


Espectro 09: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros composto **50Z/50E**

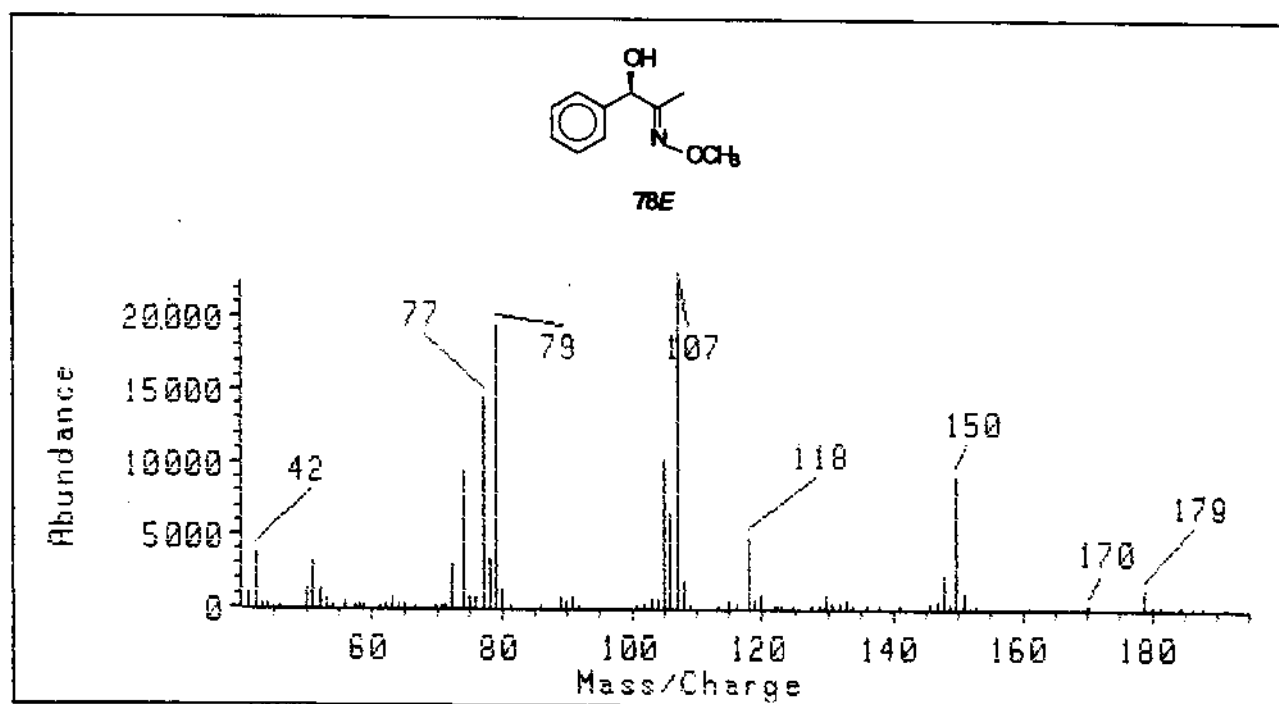


Espectro 10: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros composto **50Z/50E**

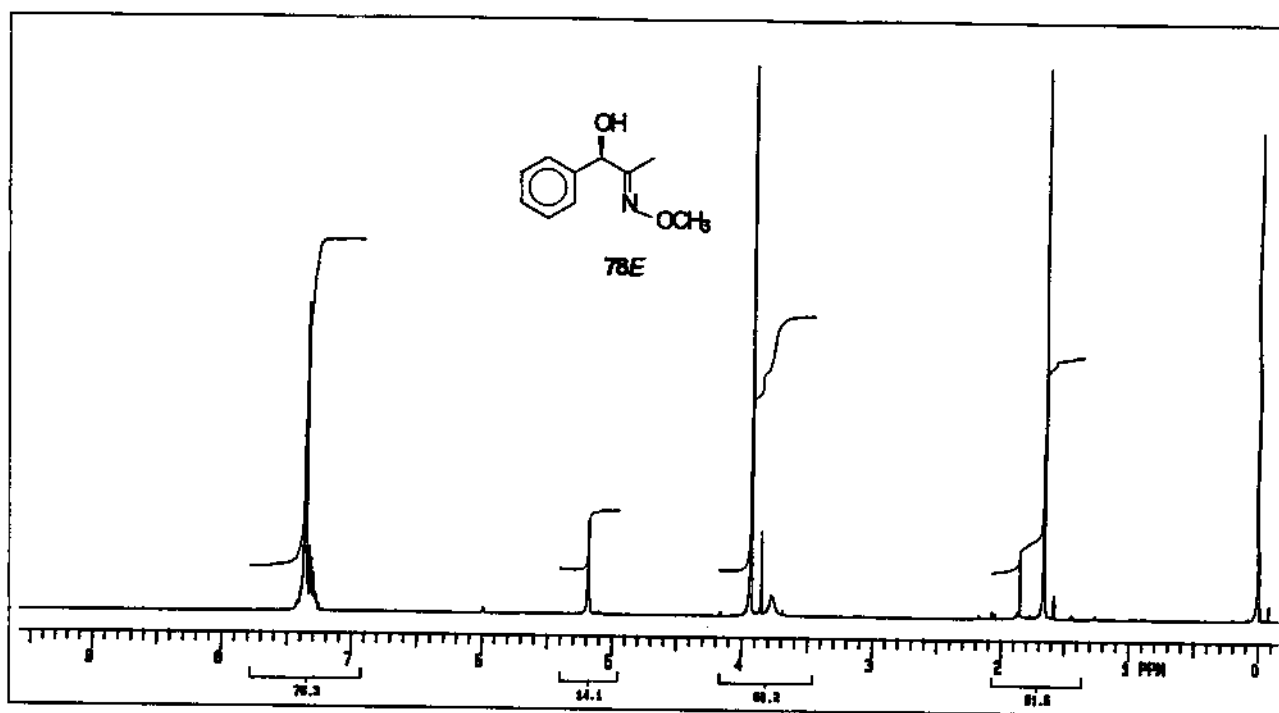




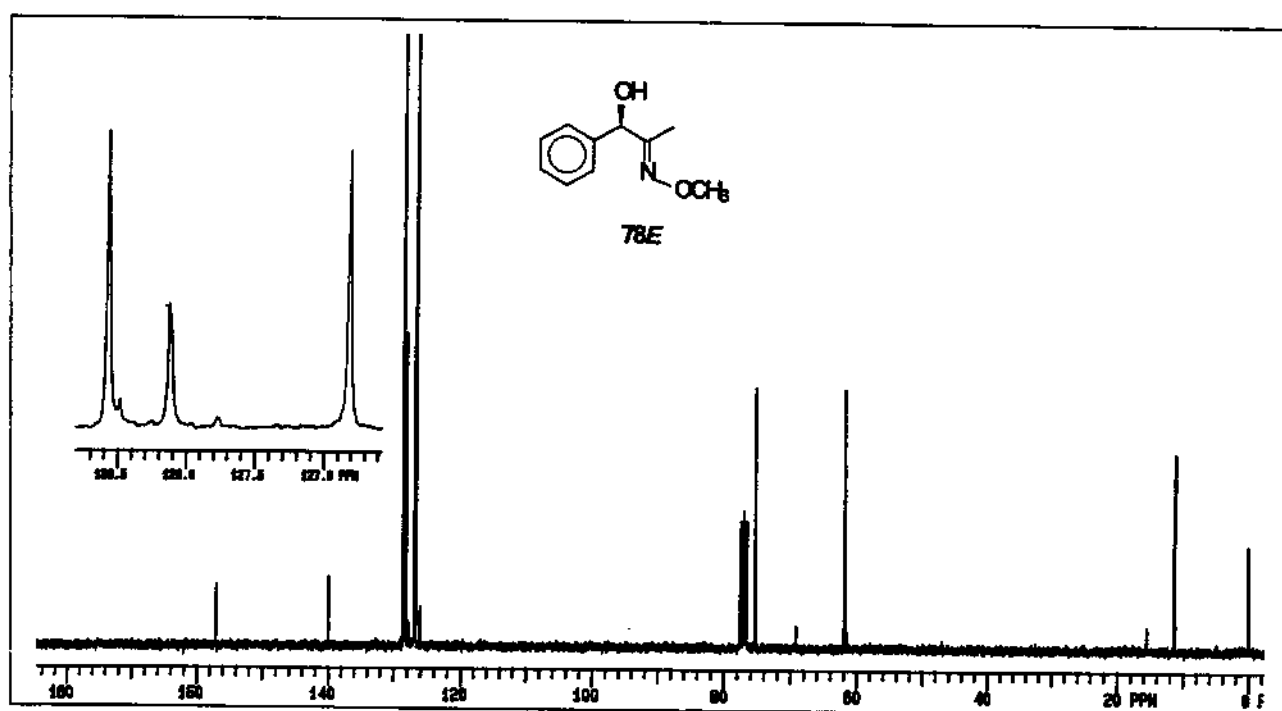
Espectro 13: IV (filme) do composto 78E



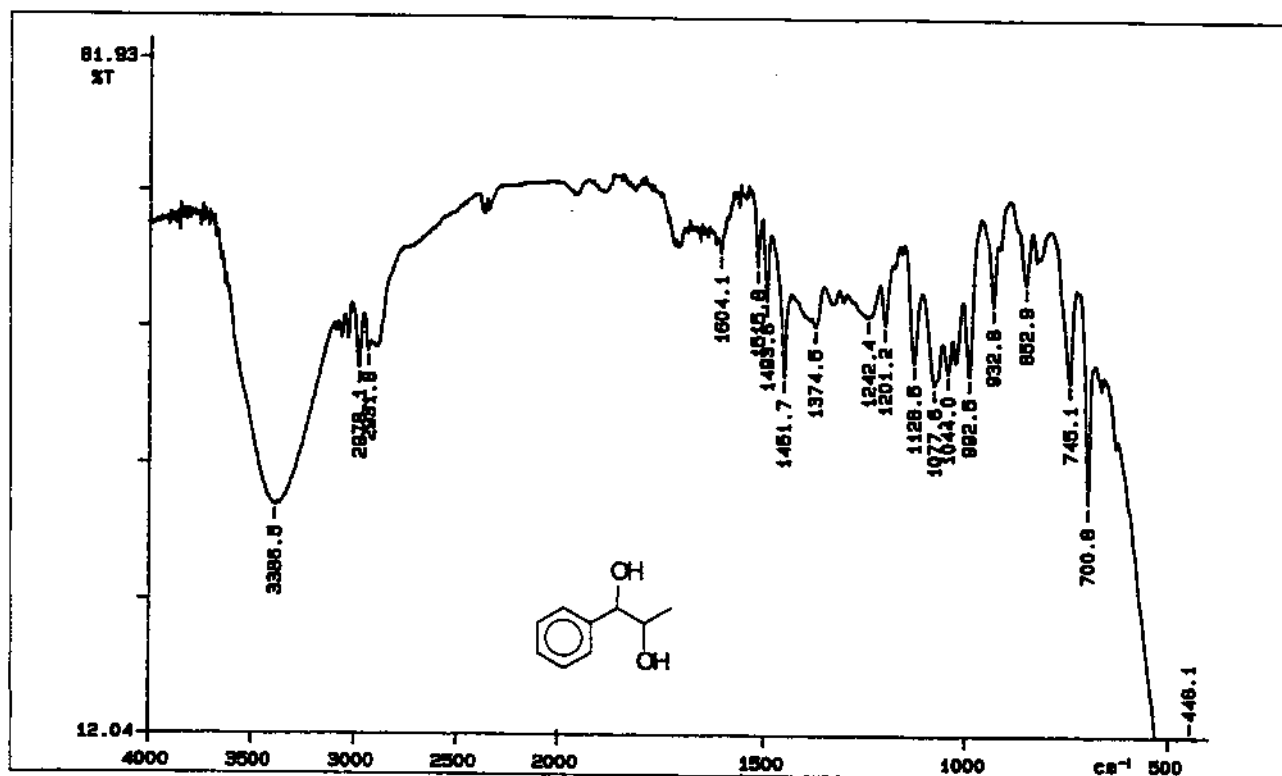
Espectro 14: EM (IE, 70eV) do composto 78E



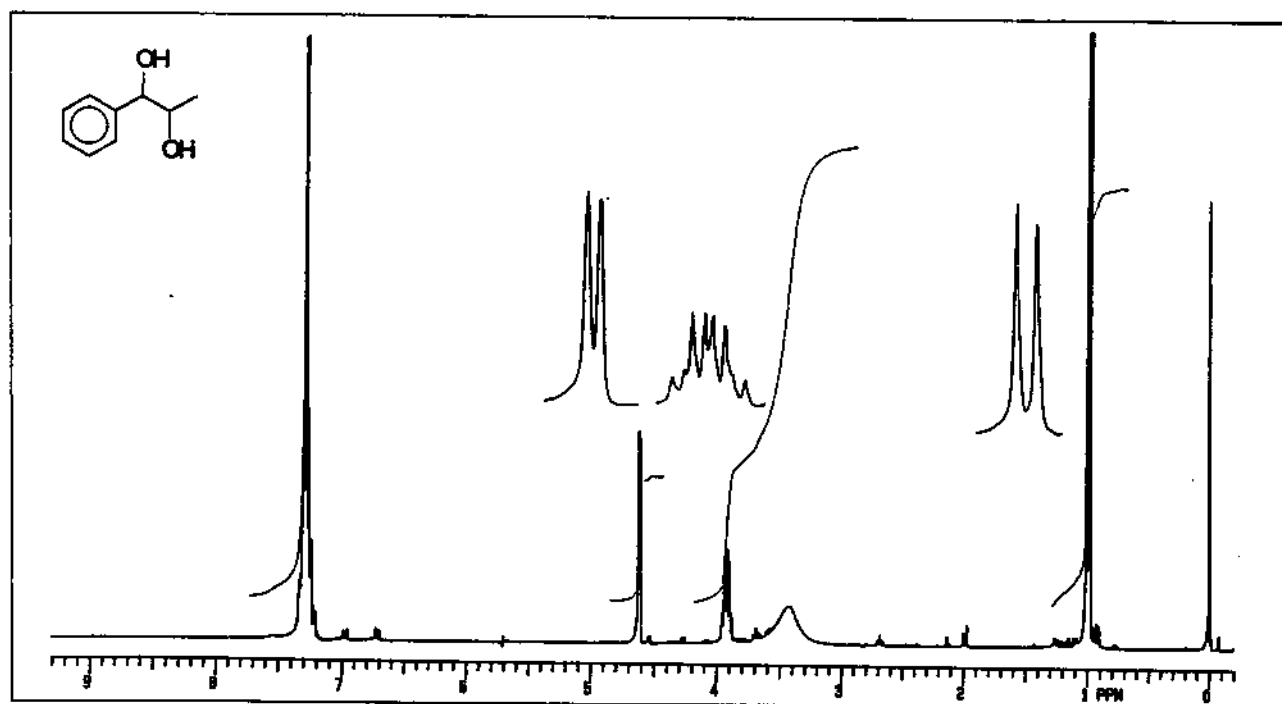
Espectro 15: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **78E**

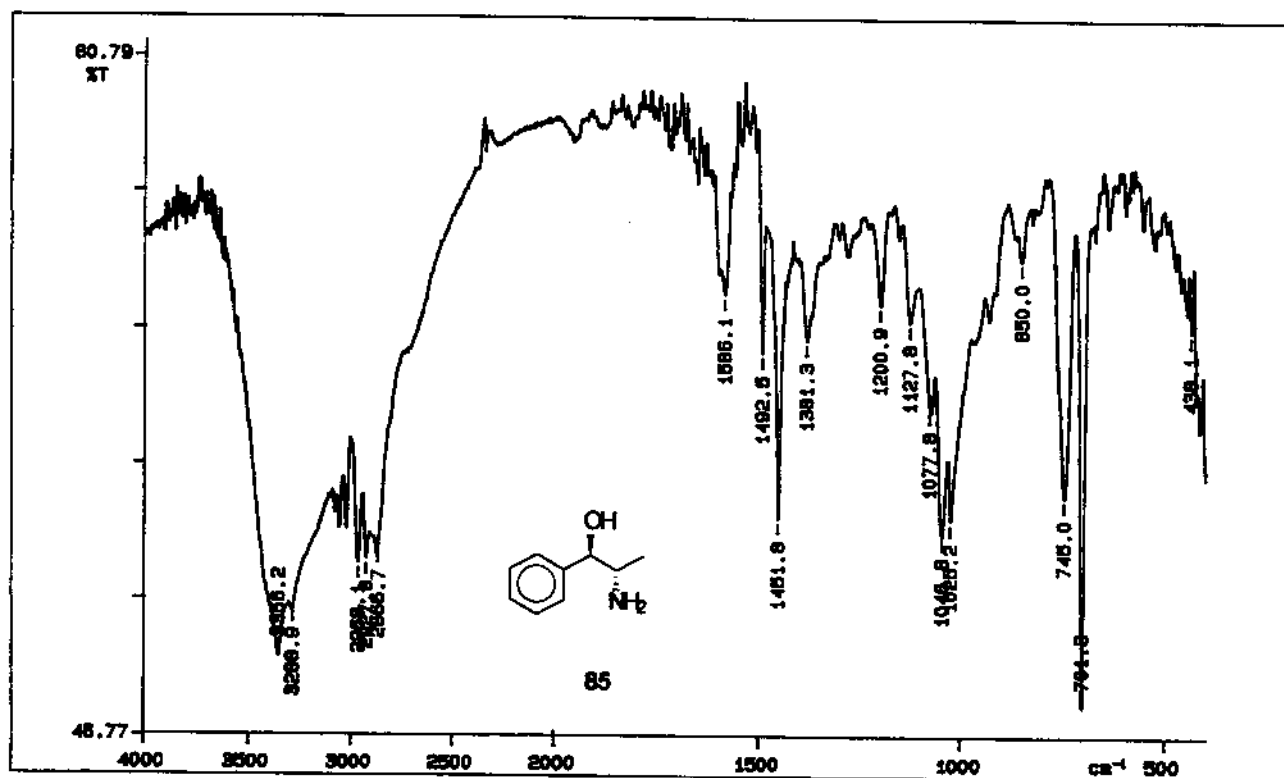


Espectro 16: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **78E**

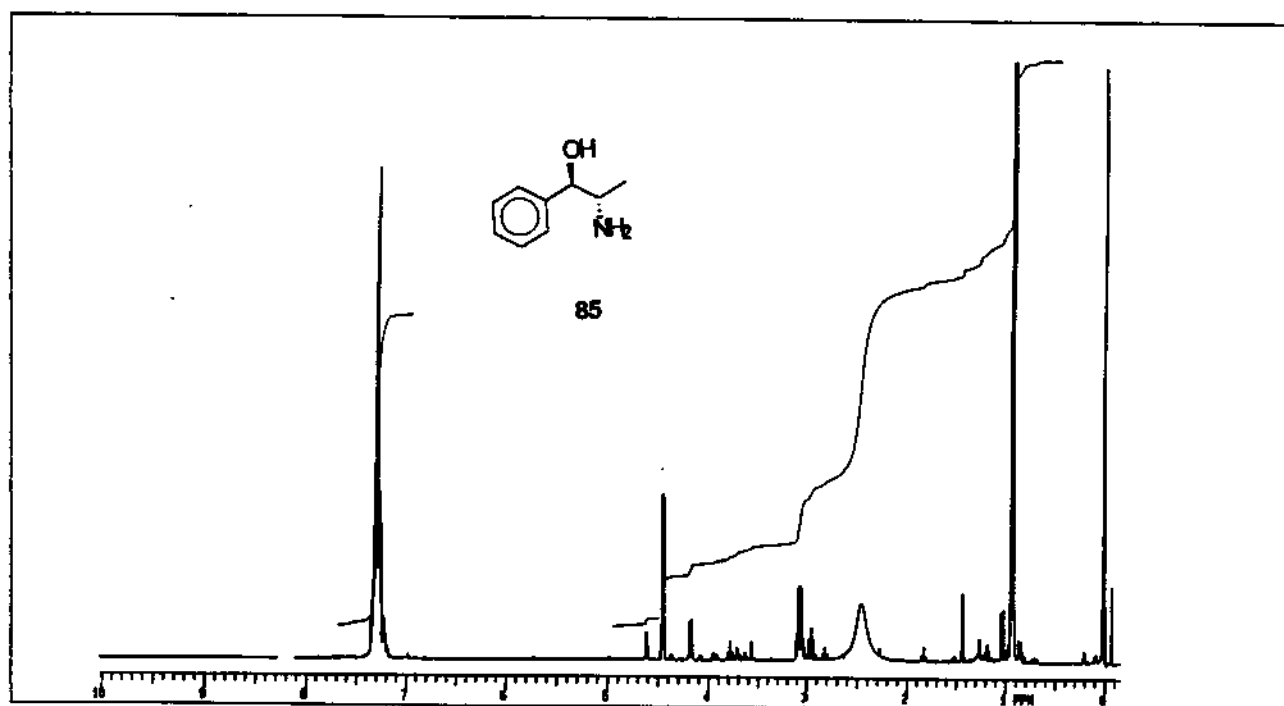


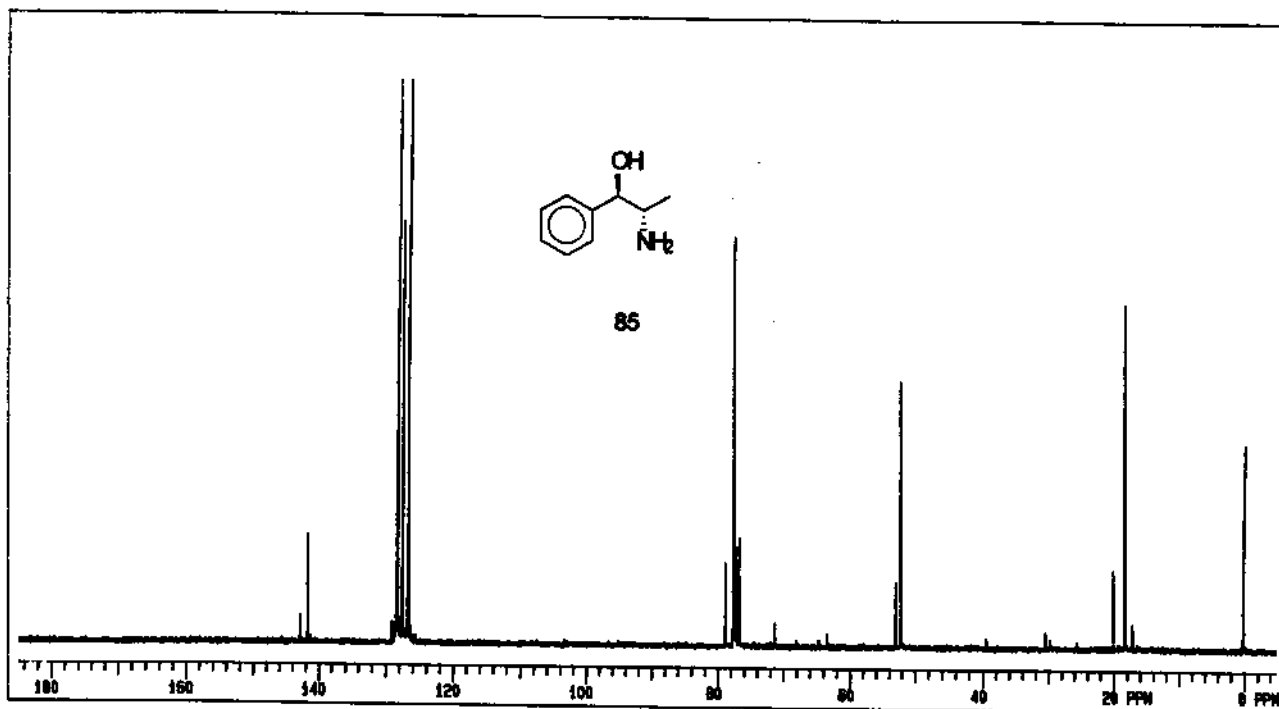
Espectro 17: IV (filme) do composto diol

Espectro 18: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) do composto diol

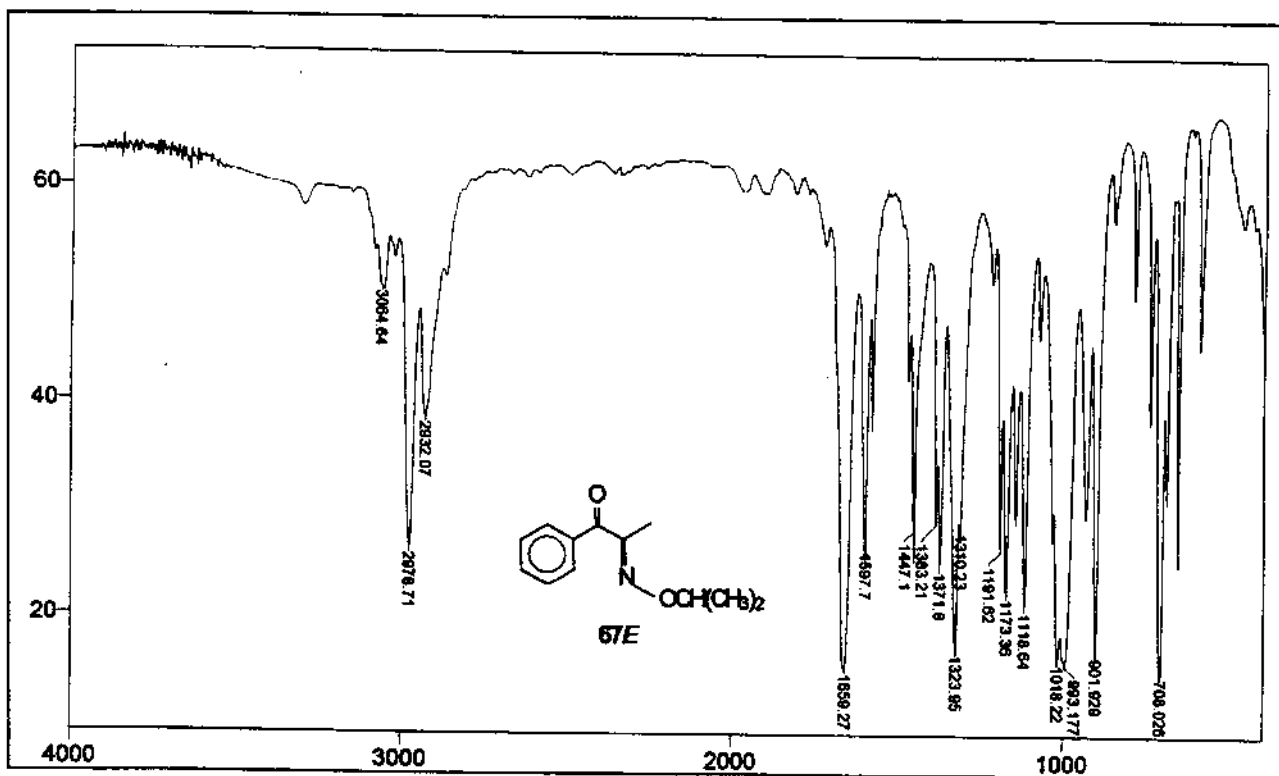


Espectro 19: IV (filme) do composto 85

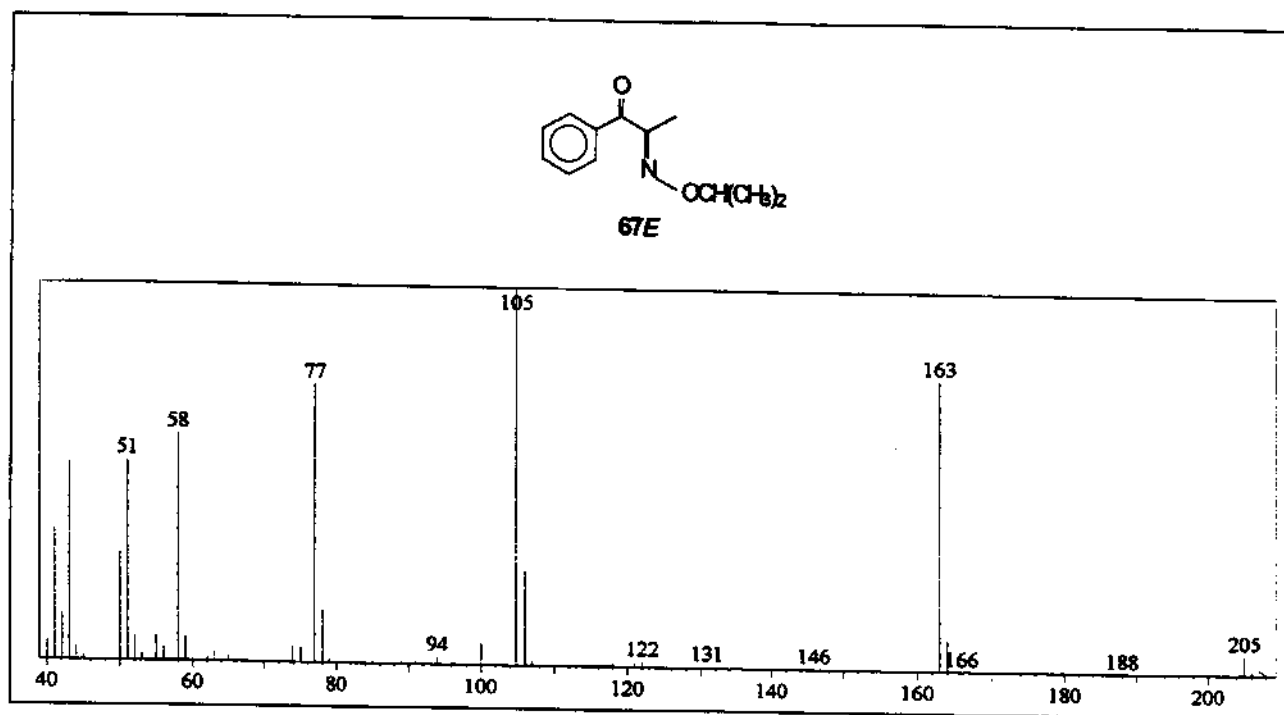
Espectro 20: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 85



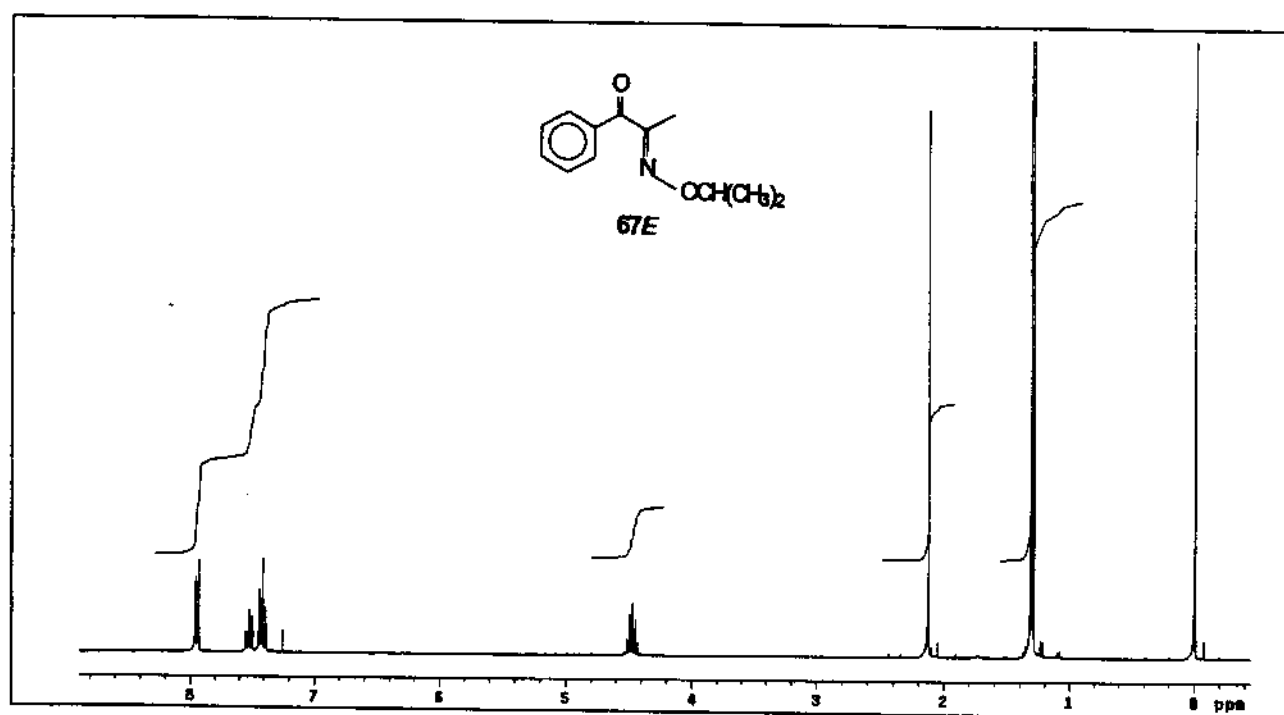
Espectro 21: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 85



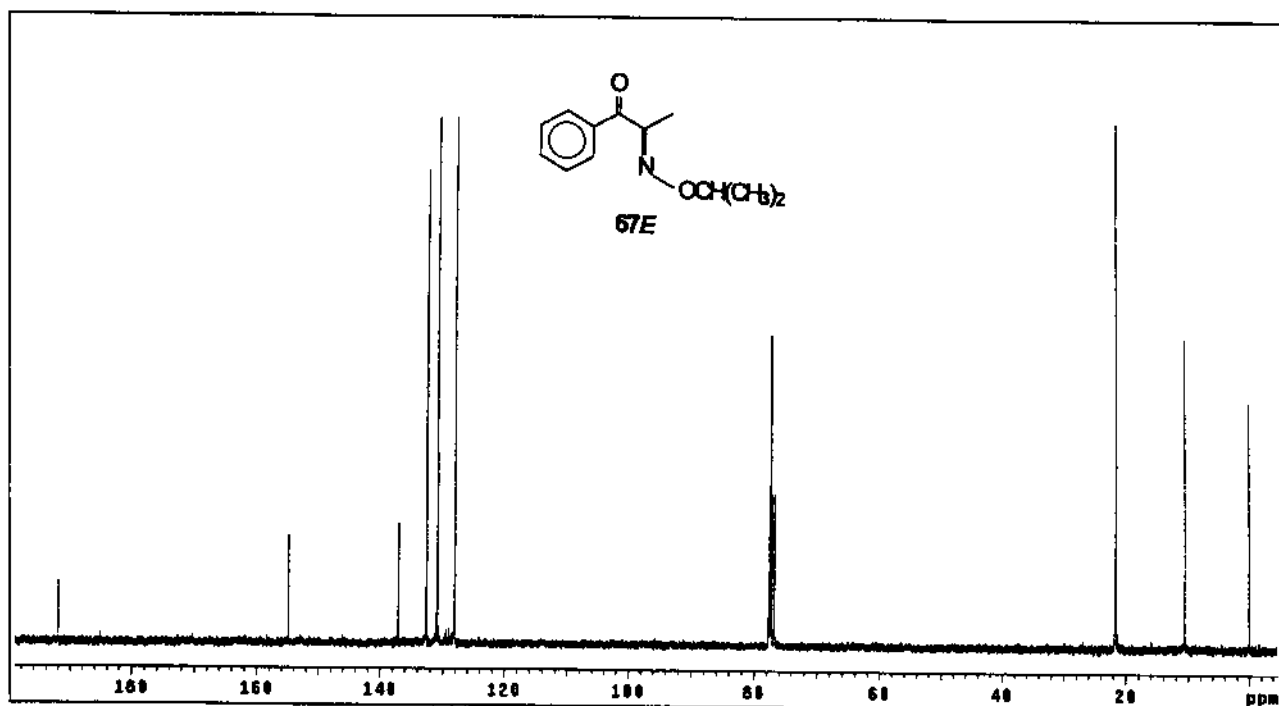
Espectro 22: IV (filme) do composto 67E



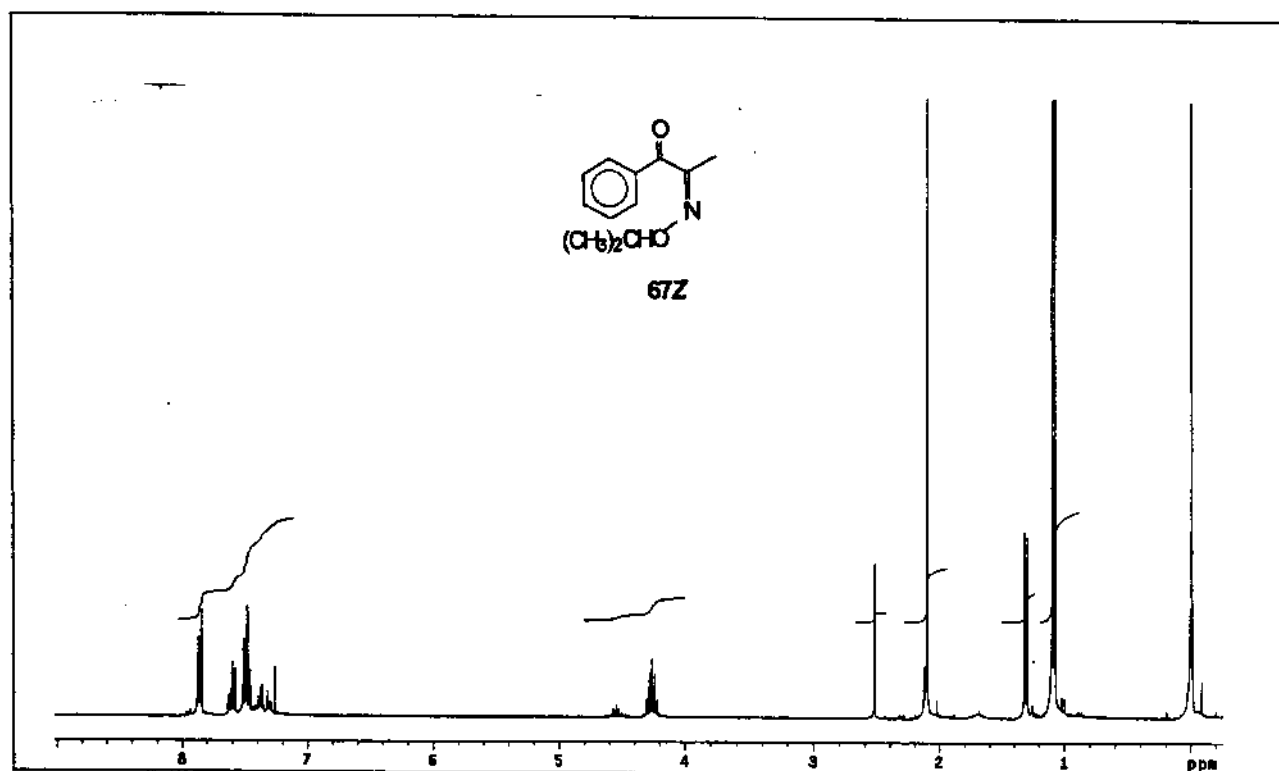
Espectro 23: EM (IE, 70eV) do composto **67E**



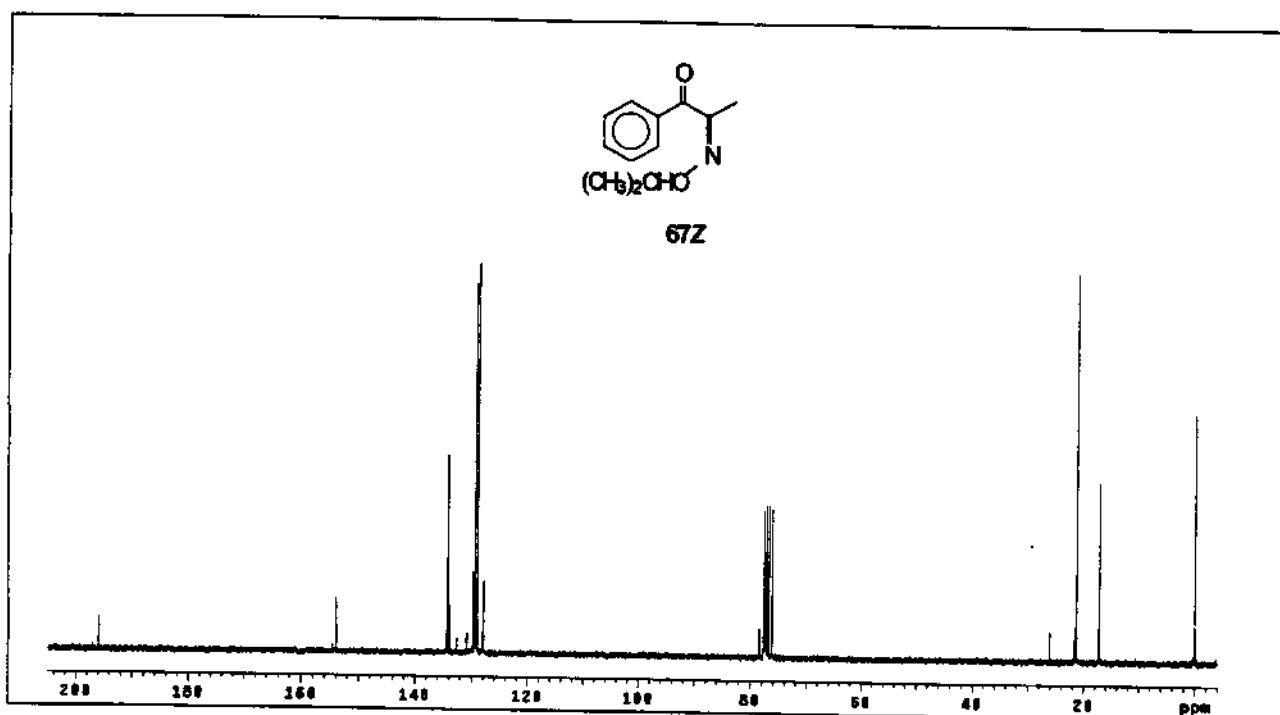
Espectro 24: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) do composto **67E**



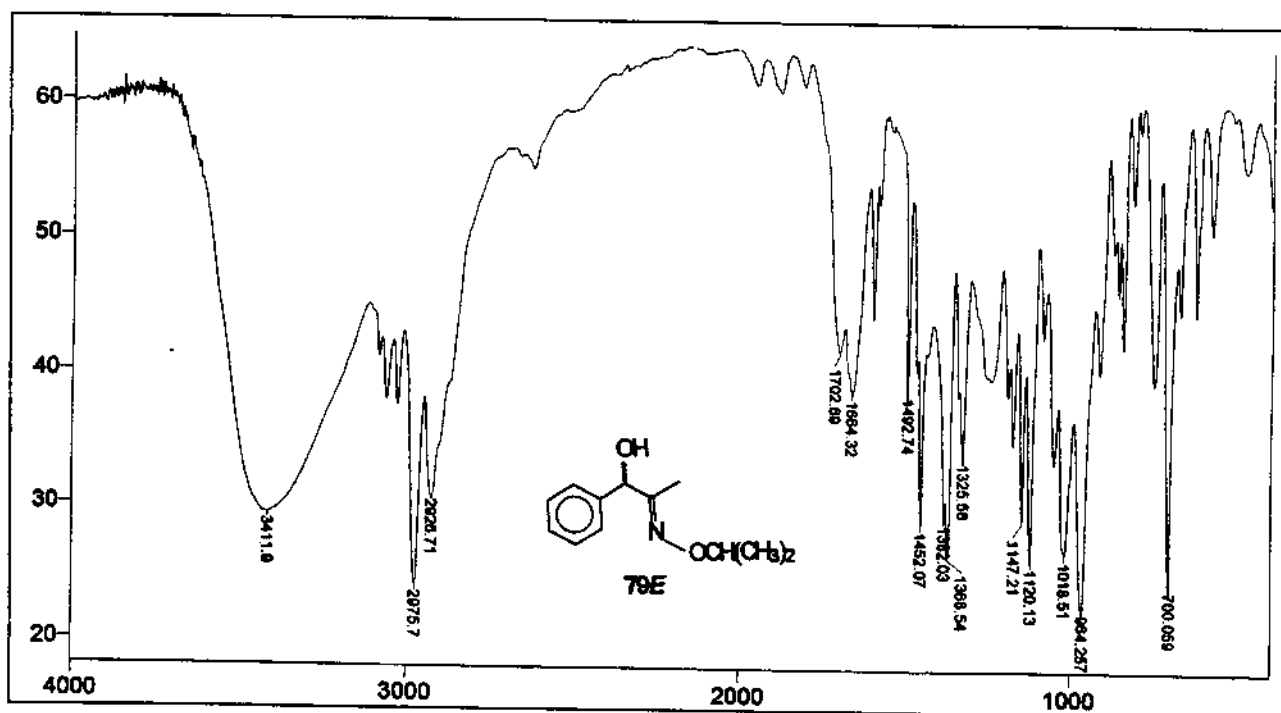
Espectro 25: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 /TMS) do composto **67E**



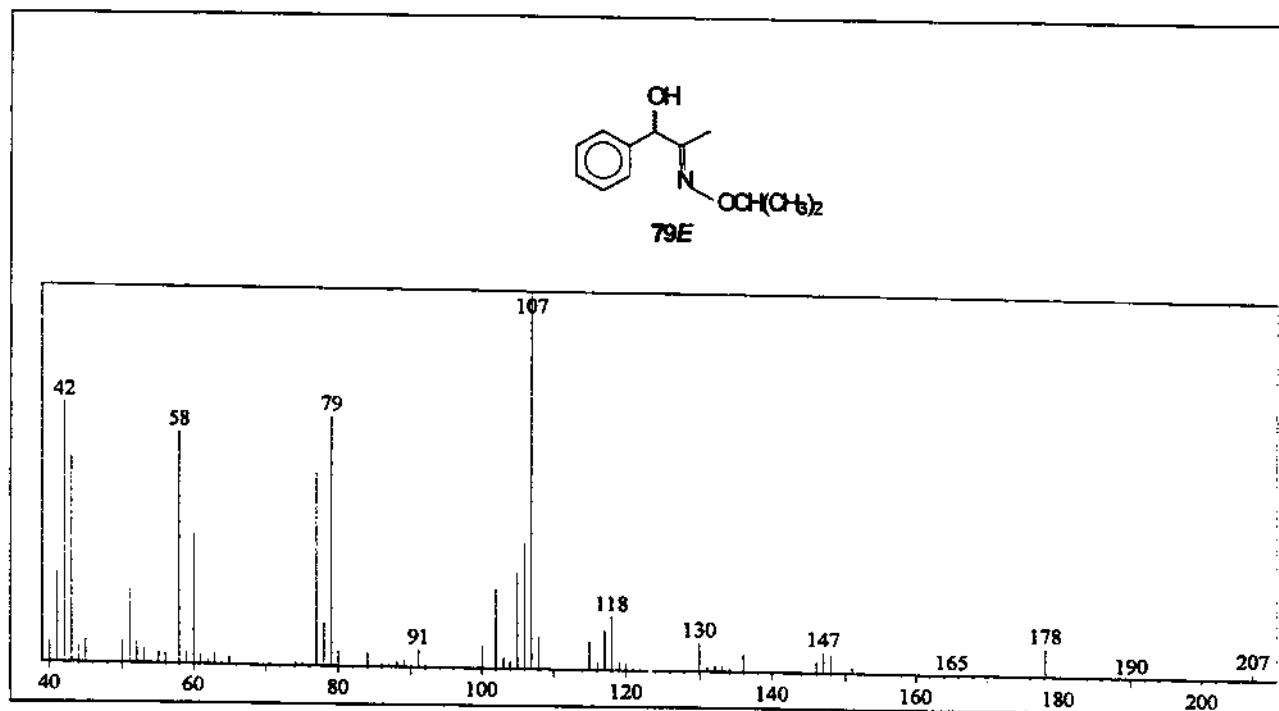
Espectro 26: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3 /TMS) da mistura de isômeros dos compostos **67Z/67E**



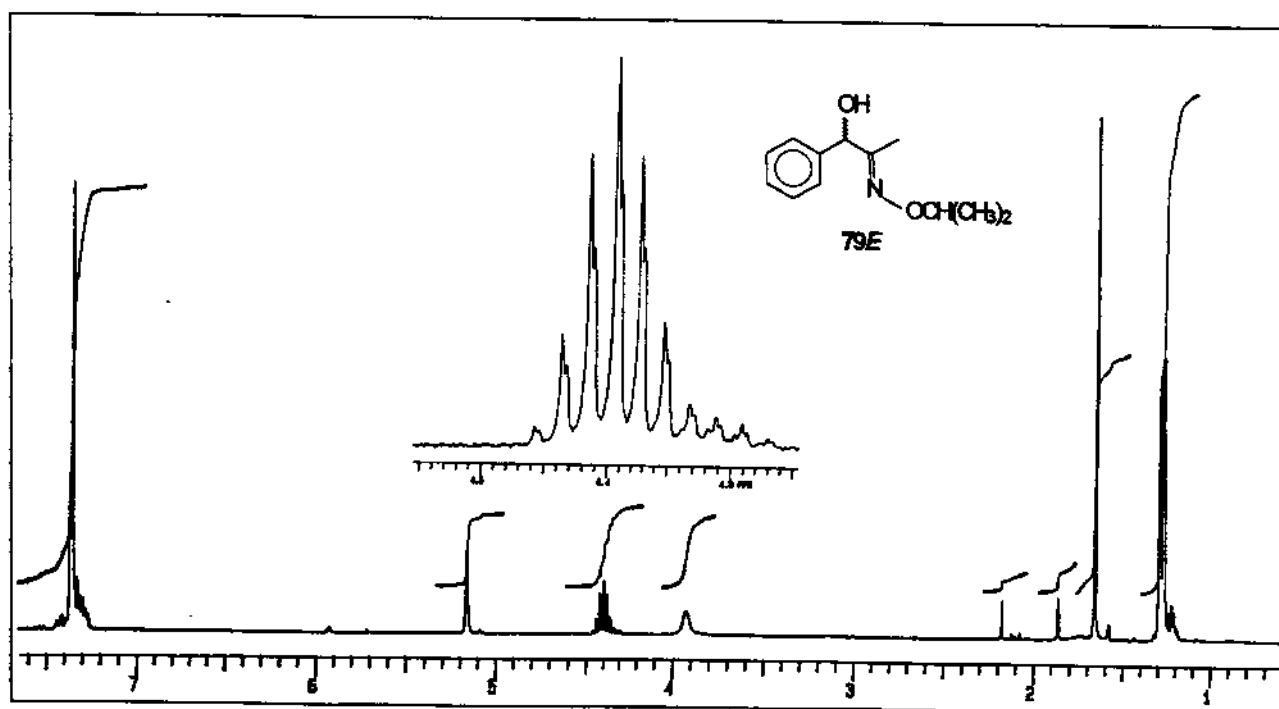
Espectro 27: RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **67Z/67E**



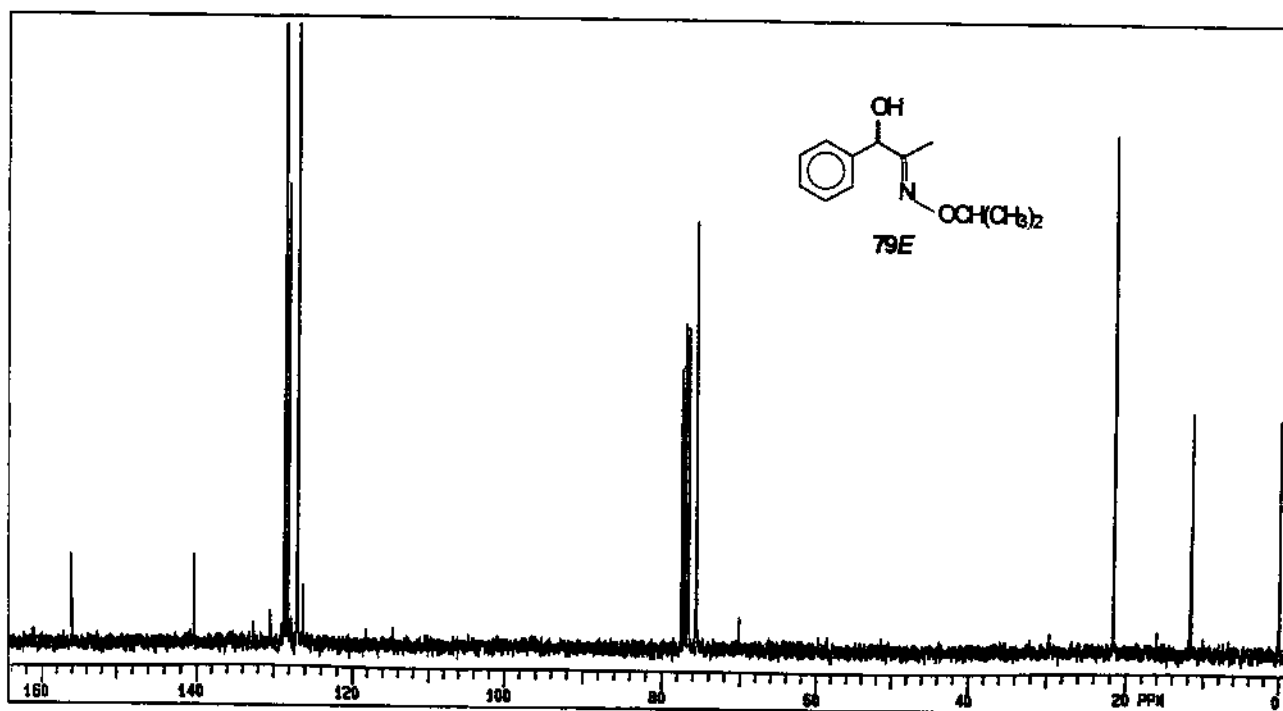
Espectro 28: IV (filme) do composto **79E**



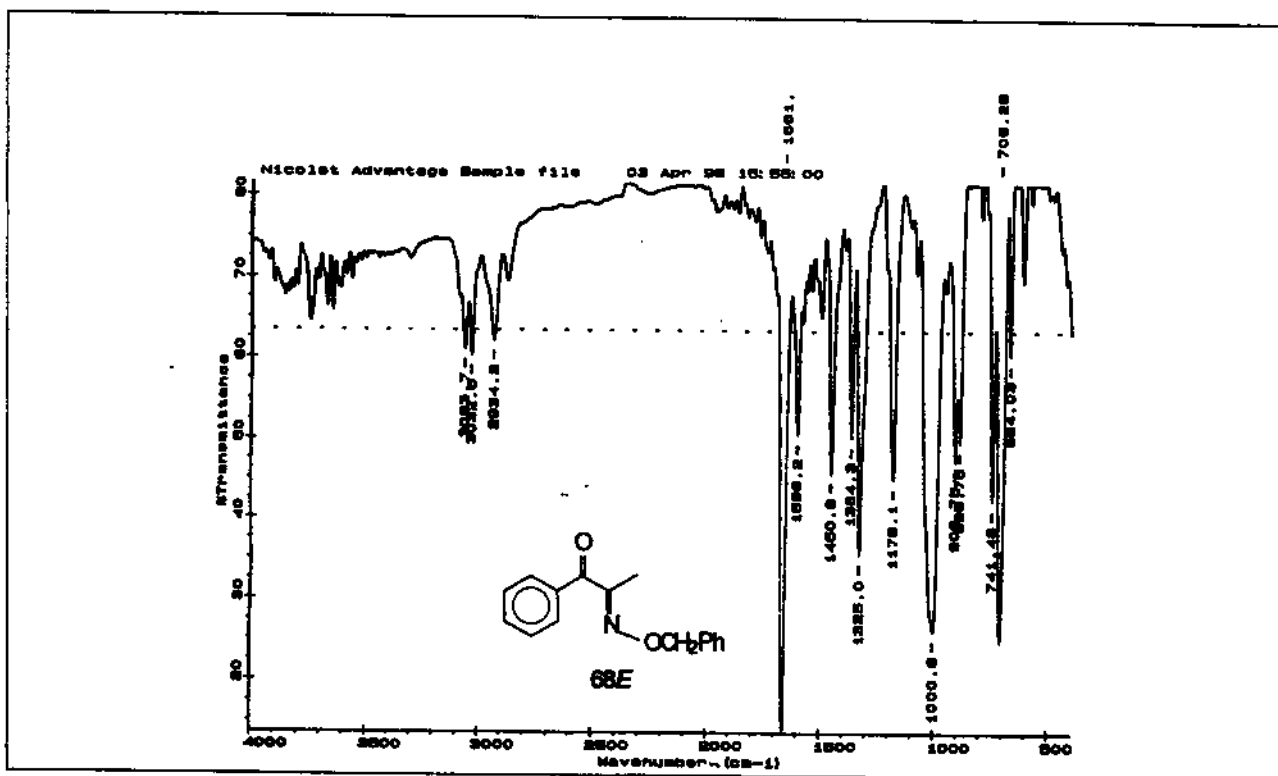
Espectro 29: EM (IE, 70eV) do composto **79E**



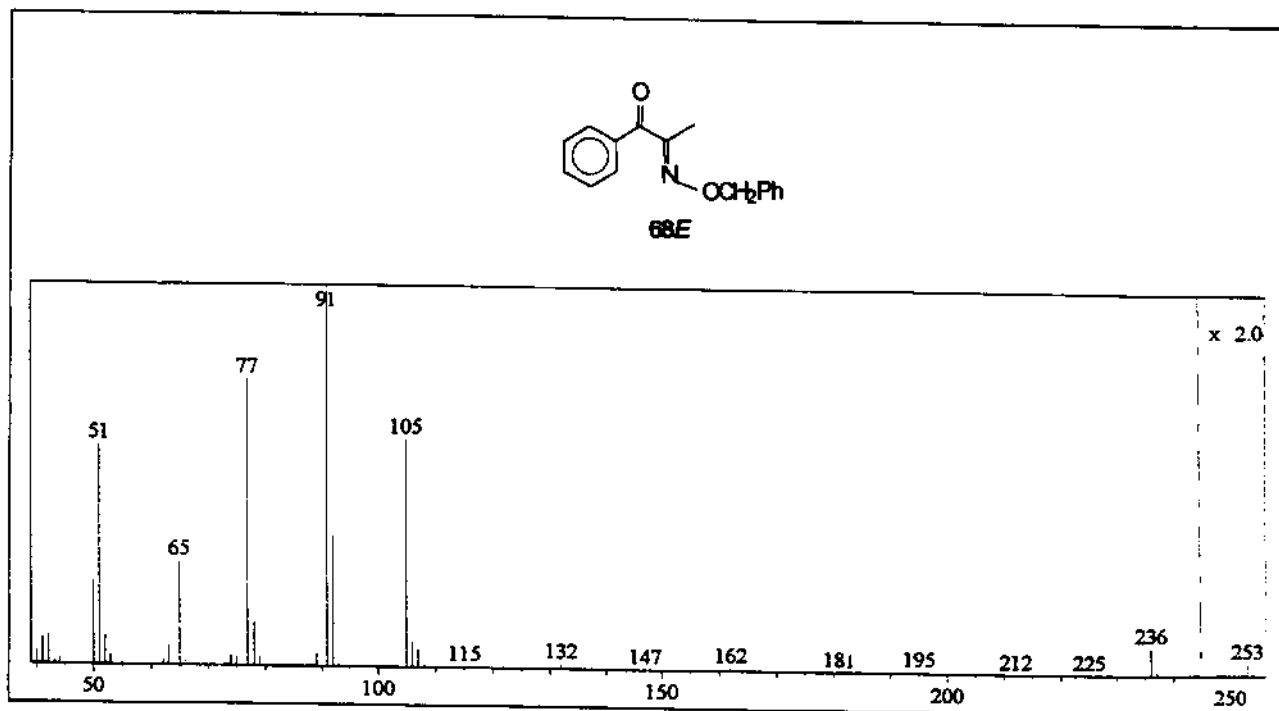
Espectro 30: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **79E**



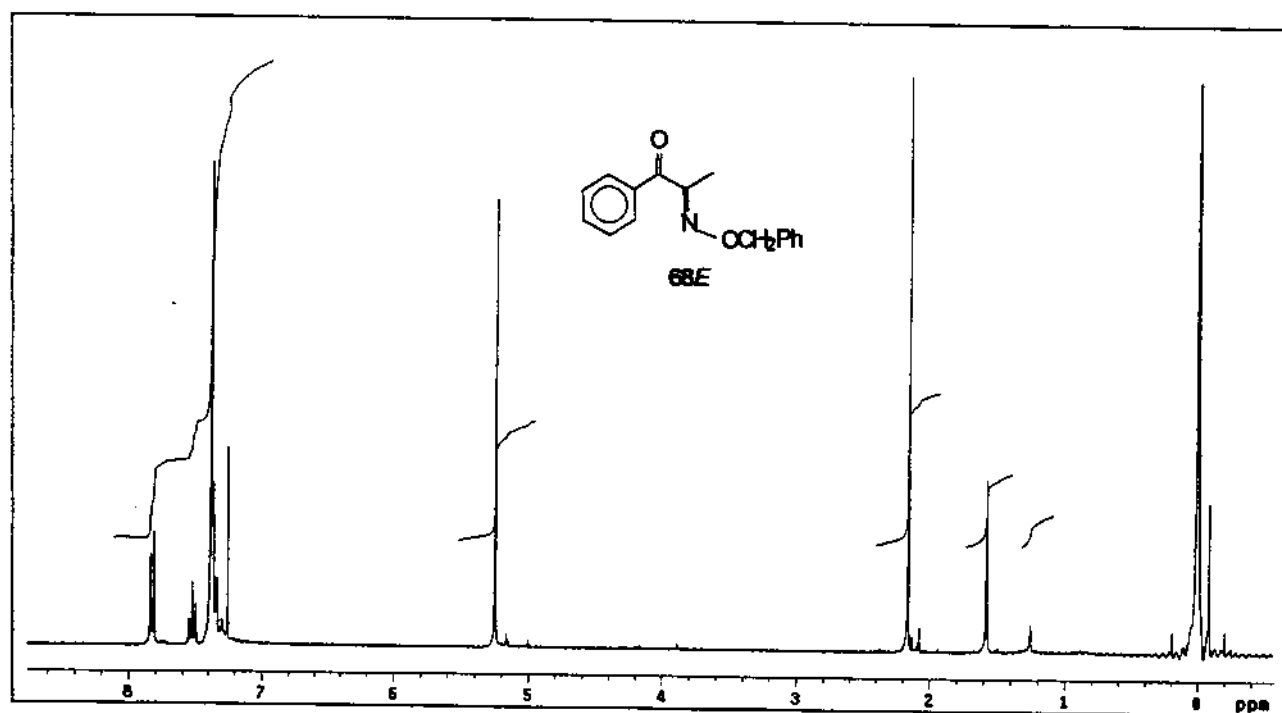
Espectro 31: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 79E



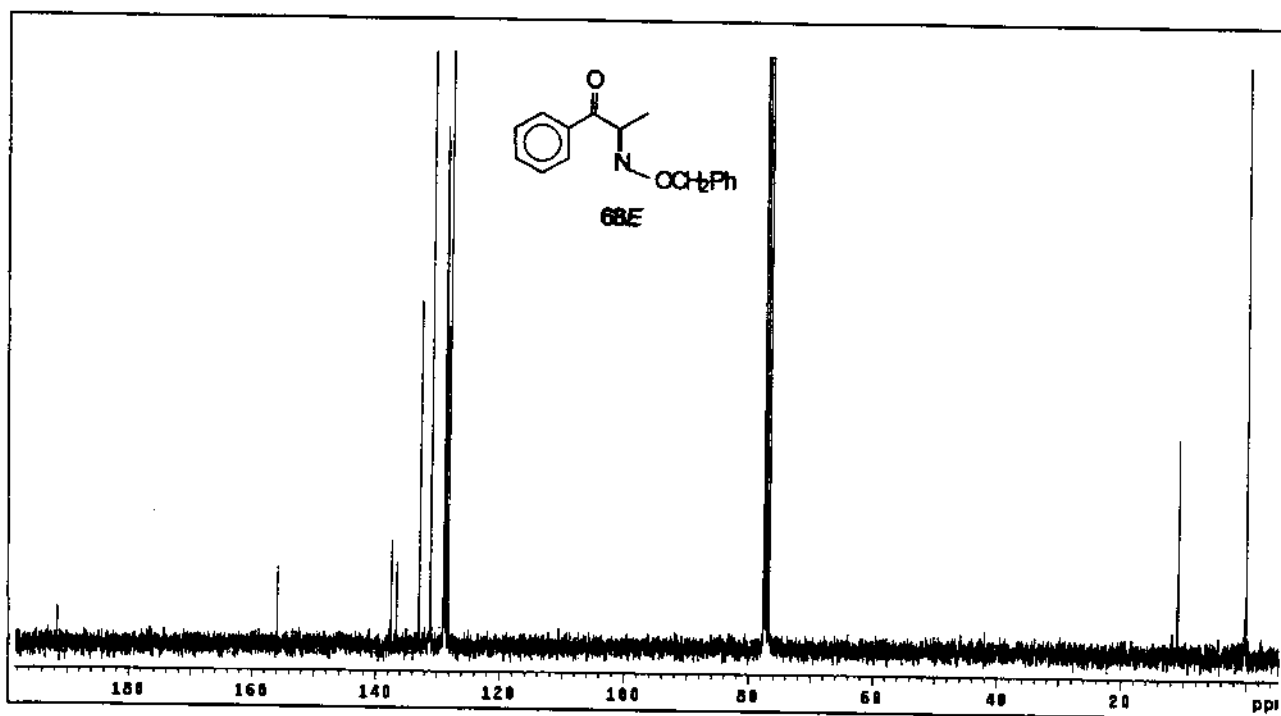
Espectro 32: IV (filme) do composto 68E



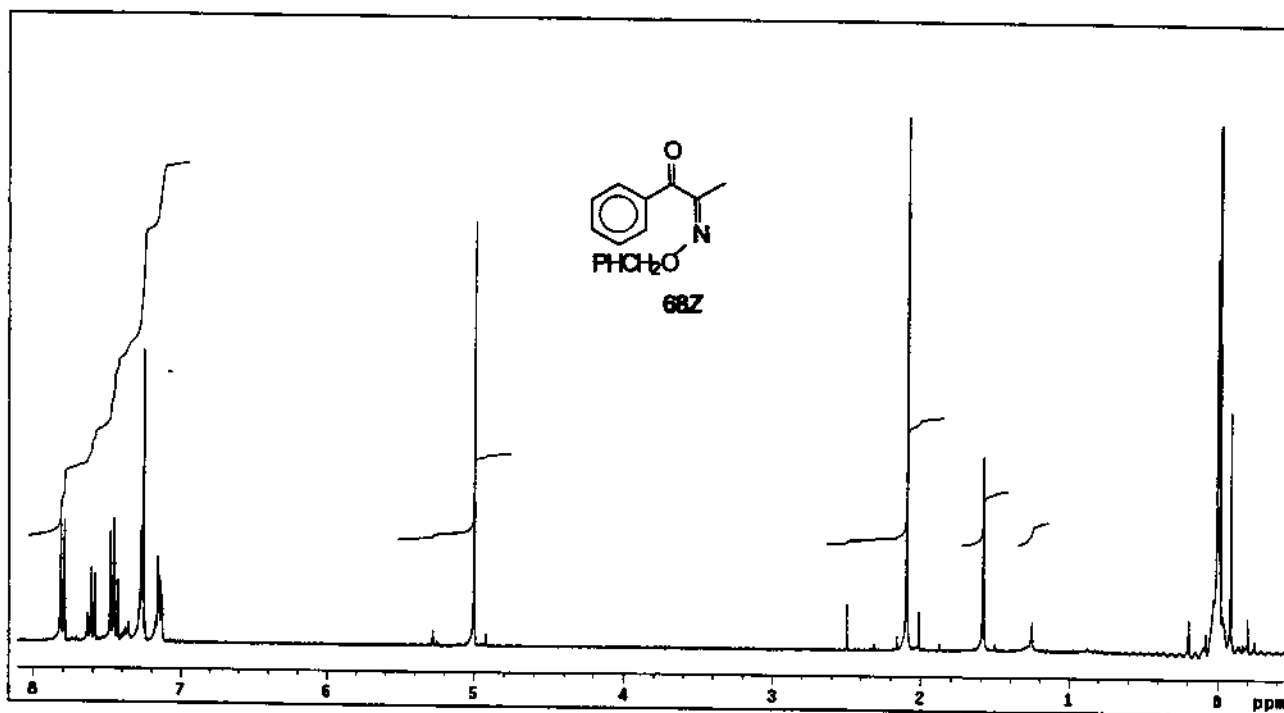
Espectro 33: EM (IE, 70eV) do composto **68E**



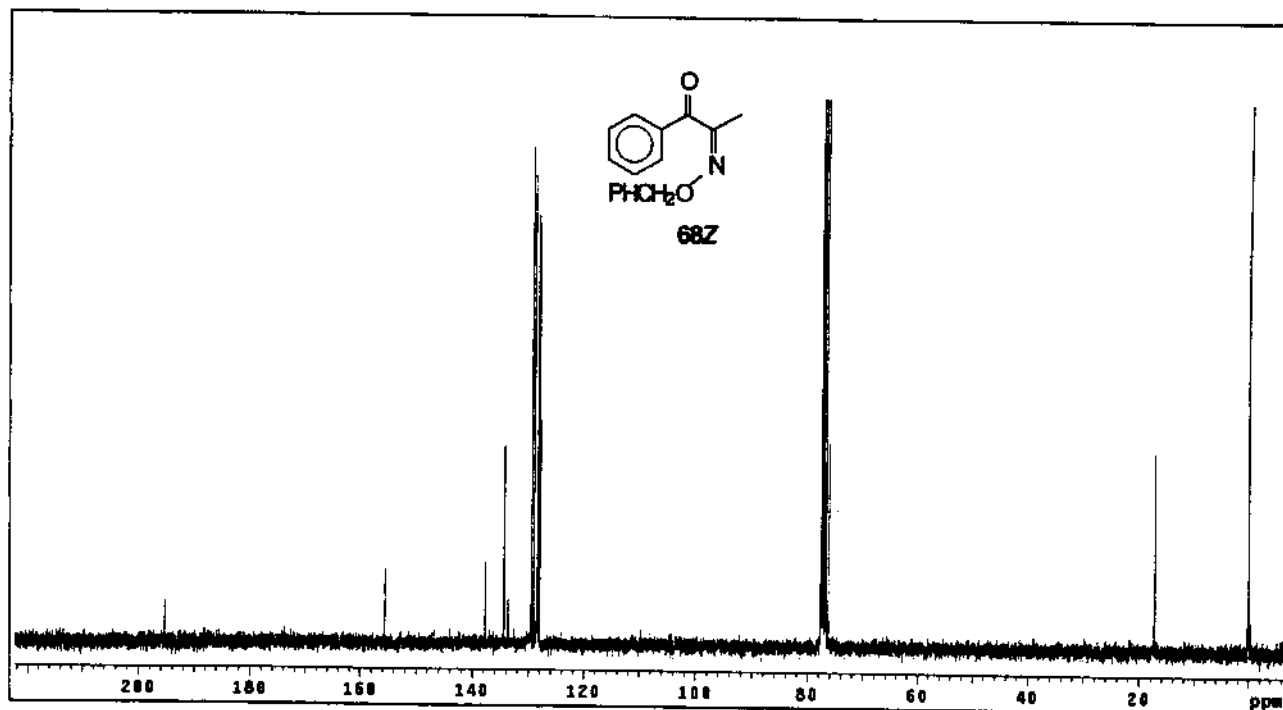
Espectro 34: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) do composto **68E**



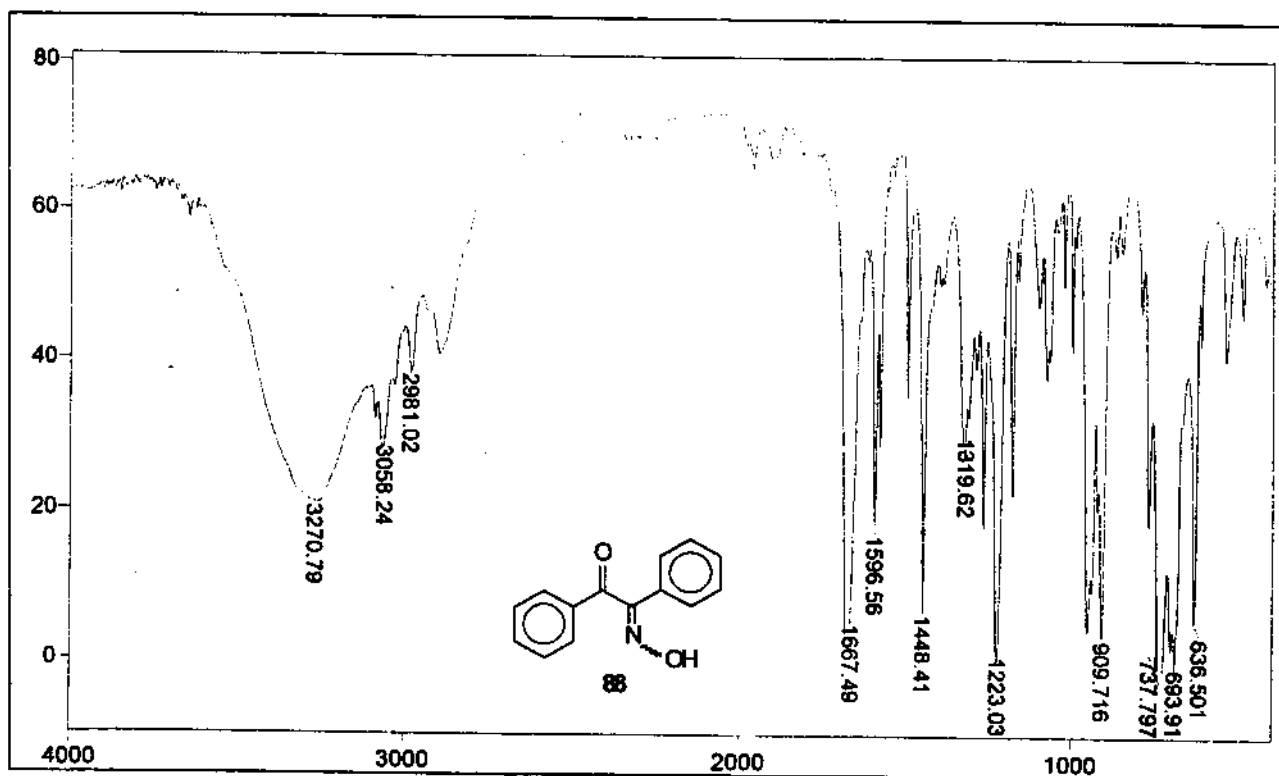
Espectro 35: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **68E**



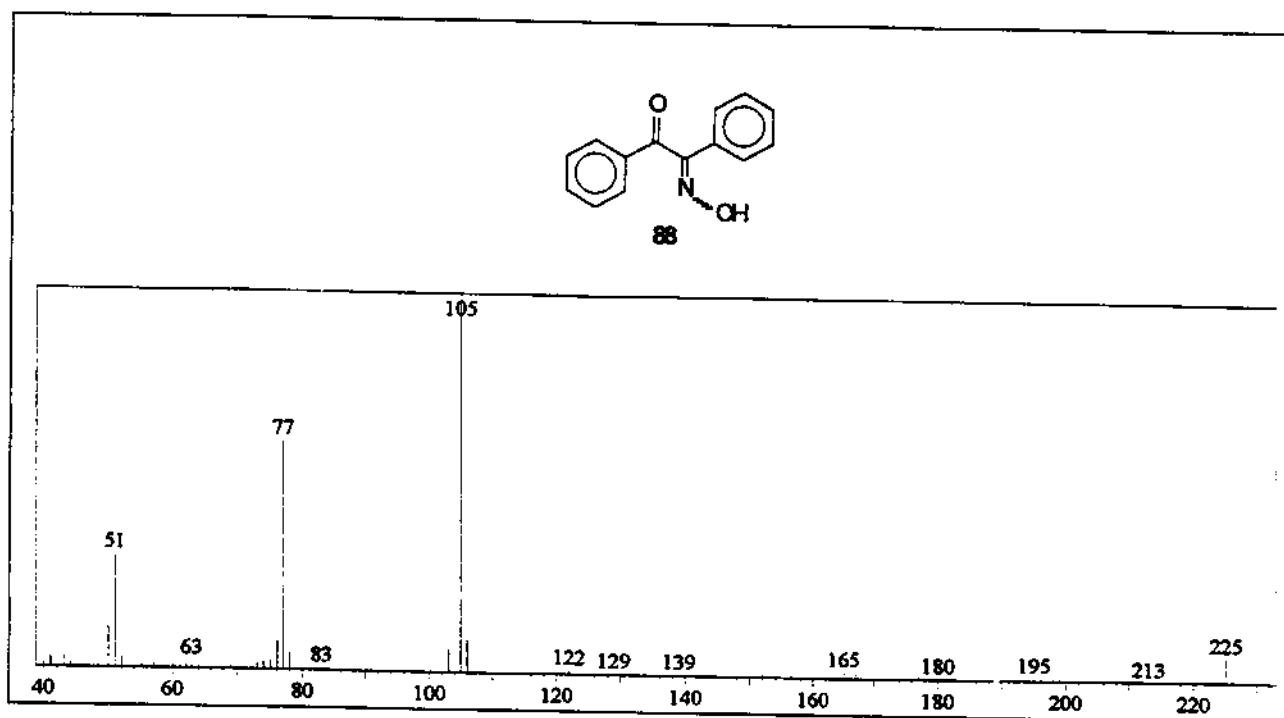
Espectro 36: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **68Z/68E**



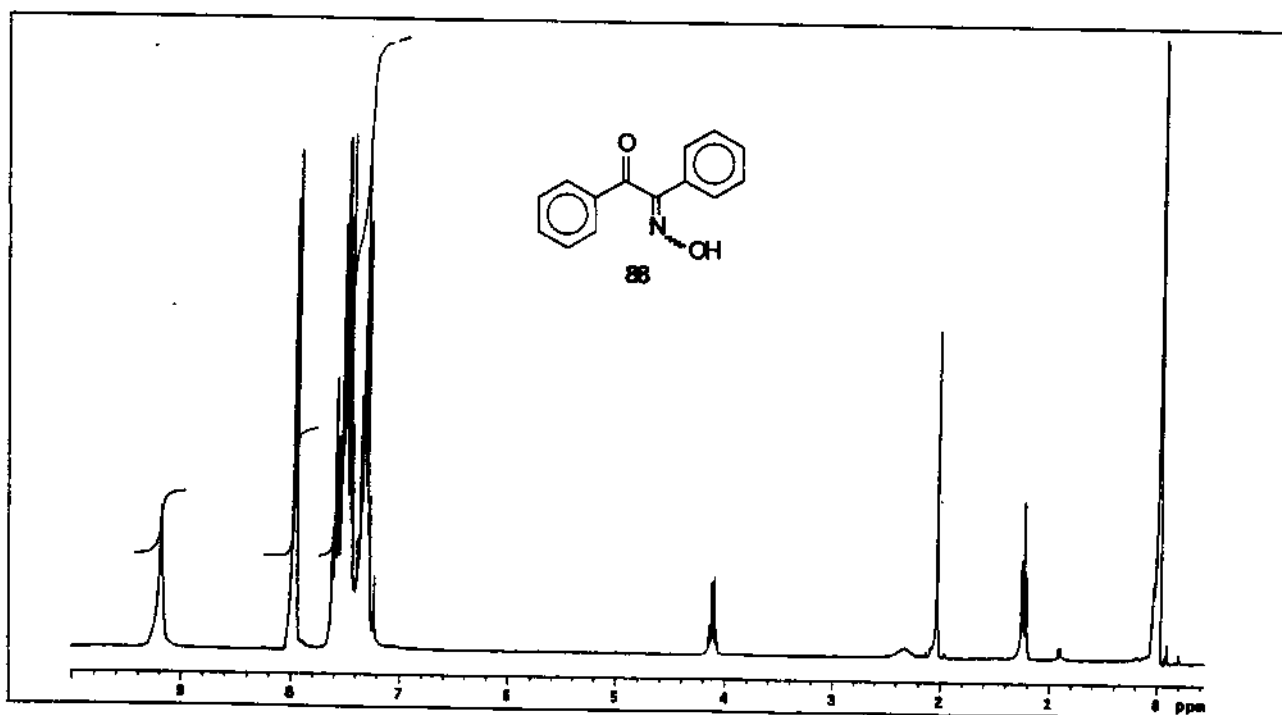
Espectro 37: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **68Z/68E**



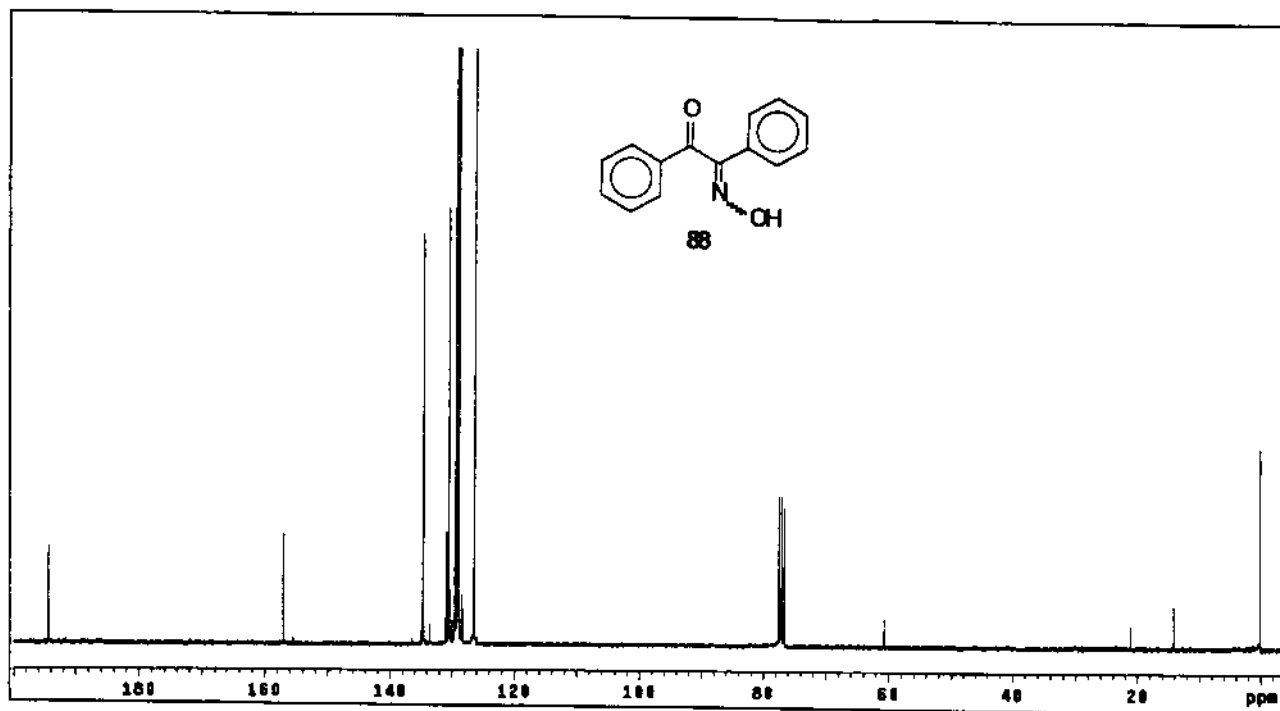
Espectro 38: IV (filme) do composto **88**



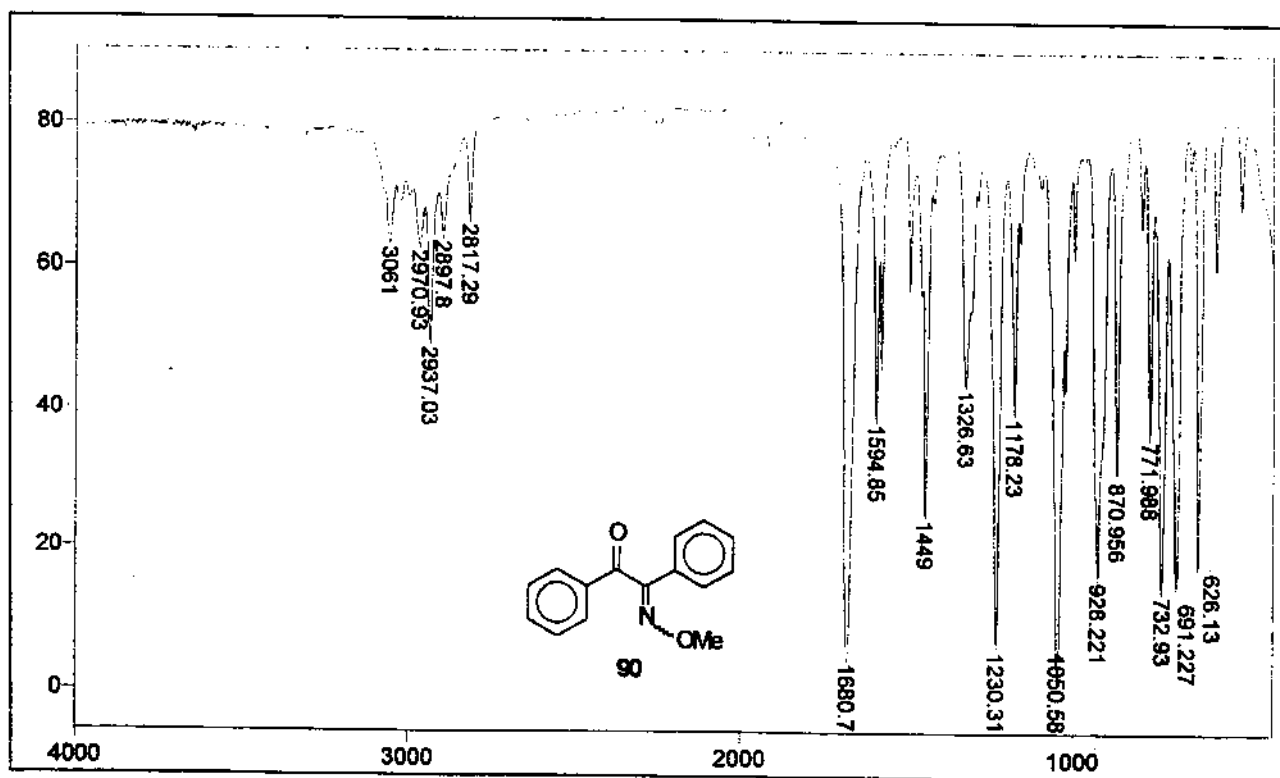
Espectro 39: EM (IE, 70eV) do composto 88



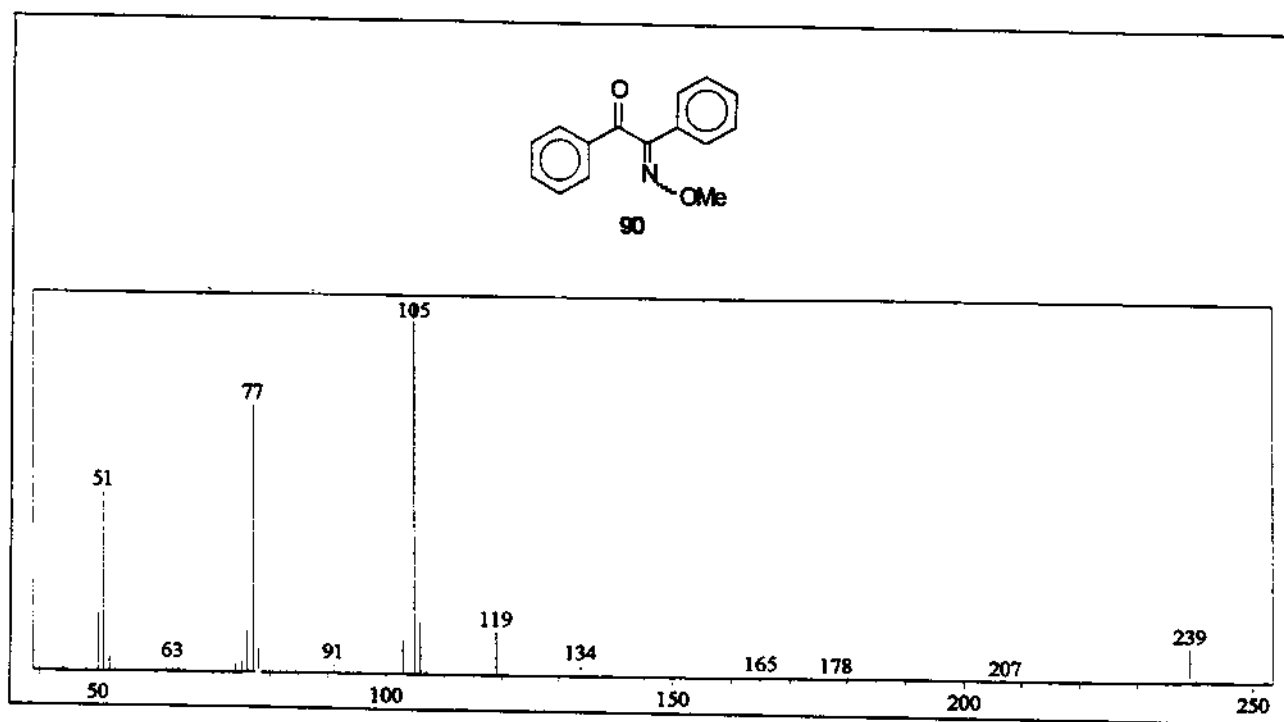
Espectro 40: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) do composto 88



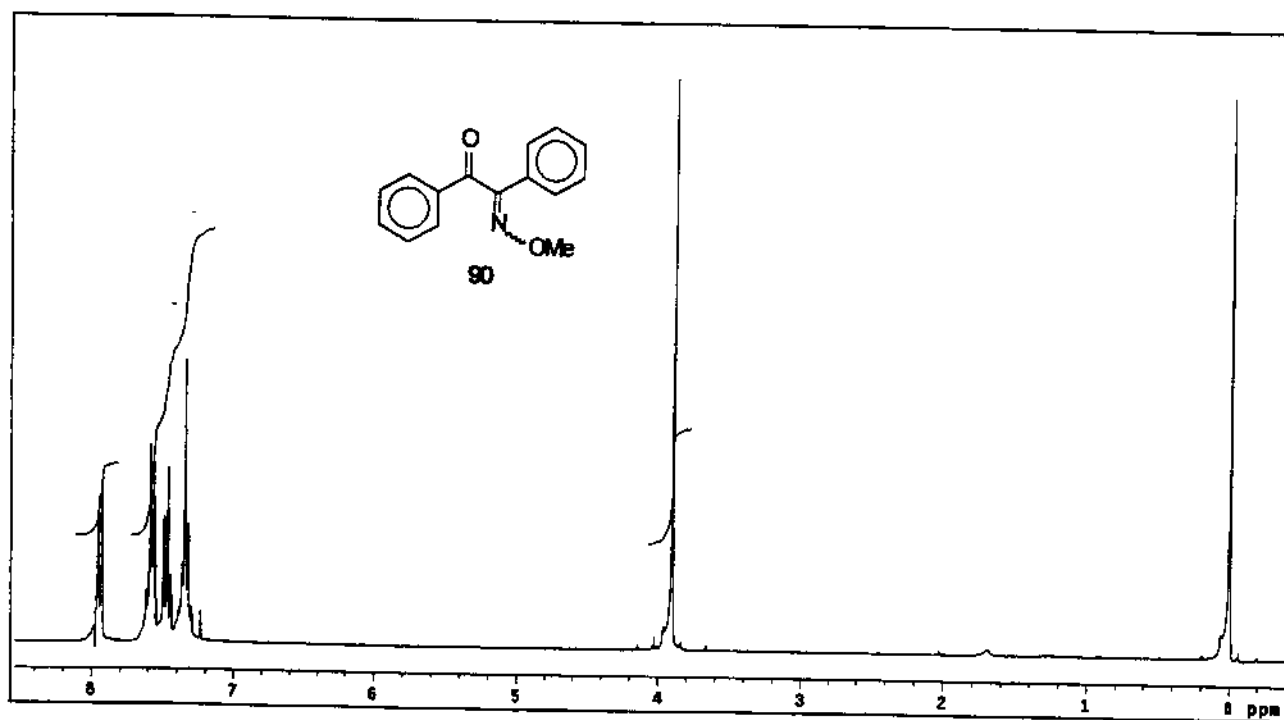
Espectro 41: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 88



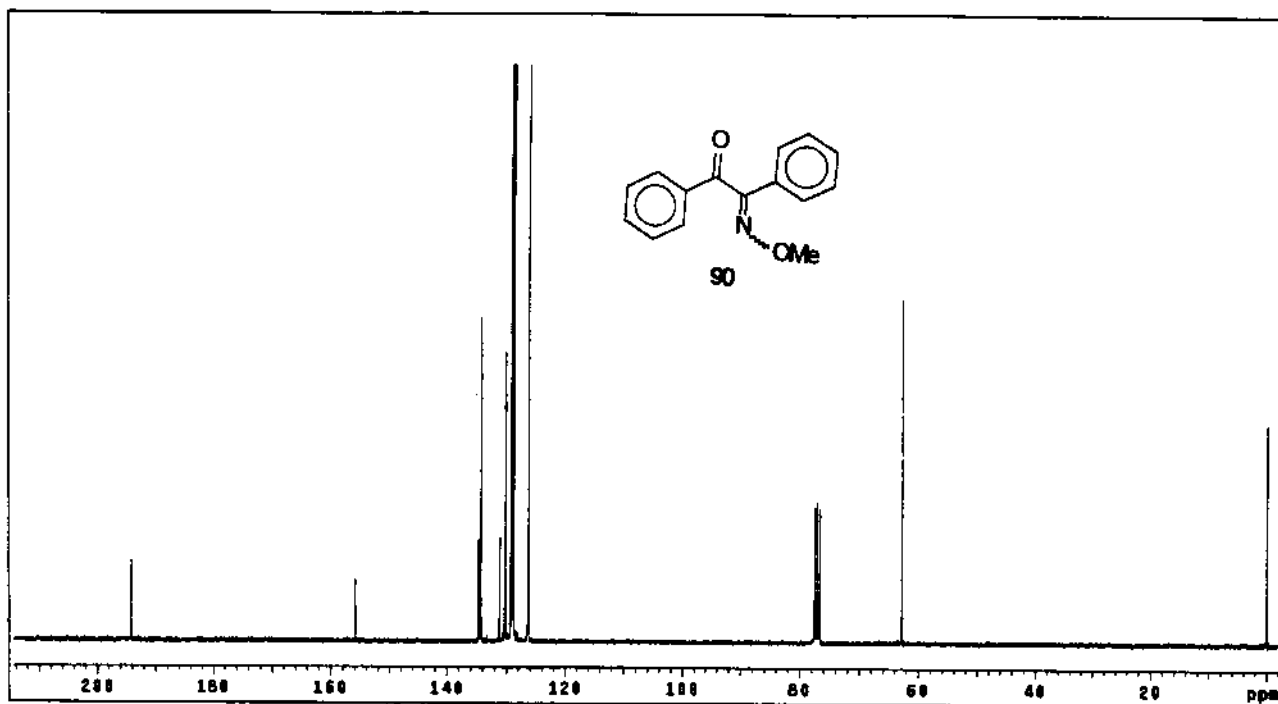
Espectro 42: IV (filme) do composto 90



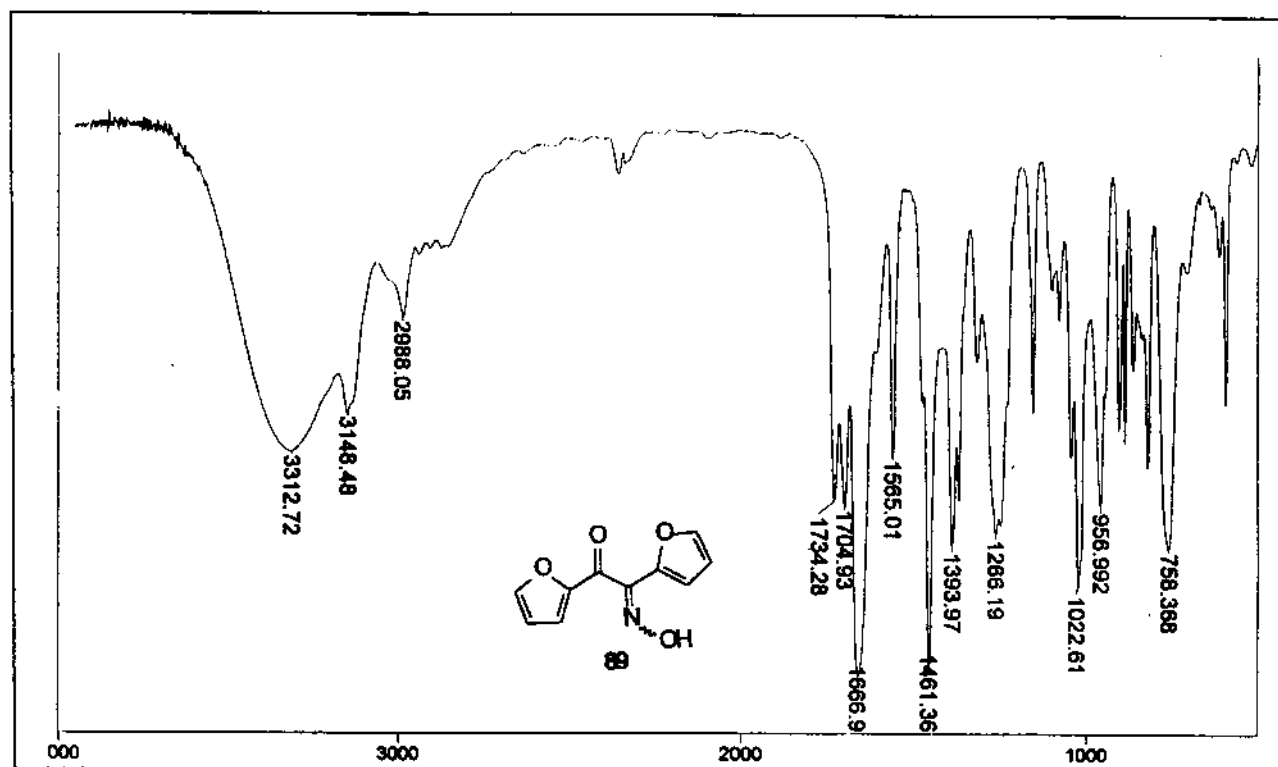
Espectro 43: EM (IE, 70eV) do composto **90**



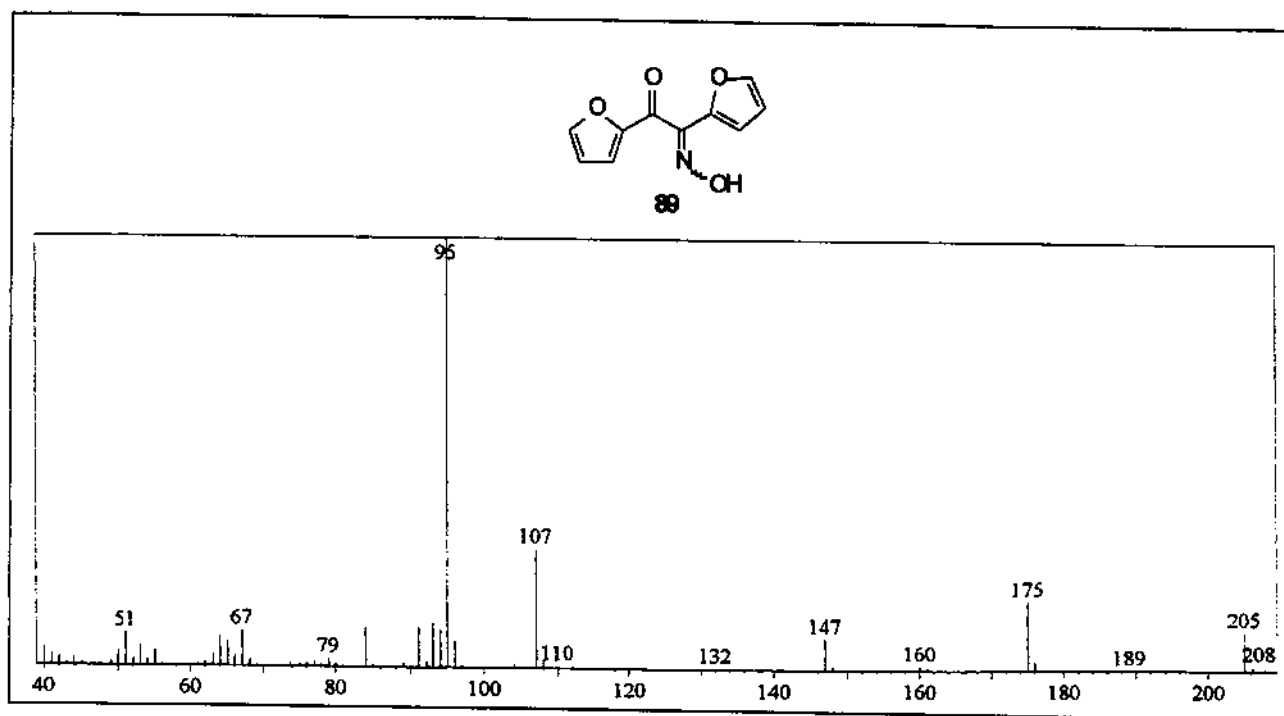
Espectro 44: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) do composto **90**



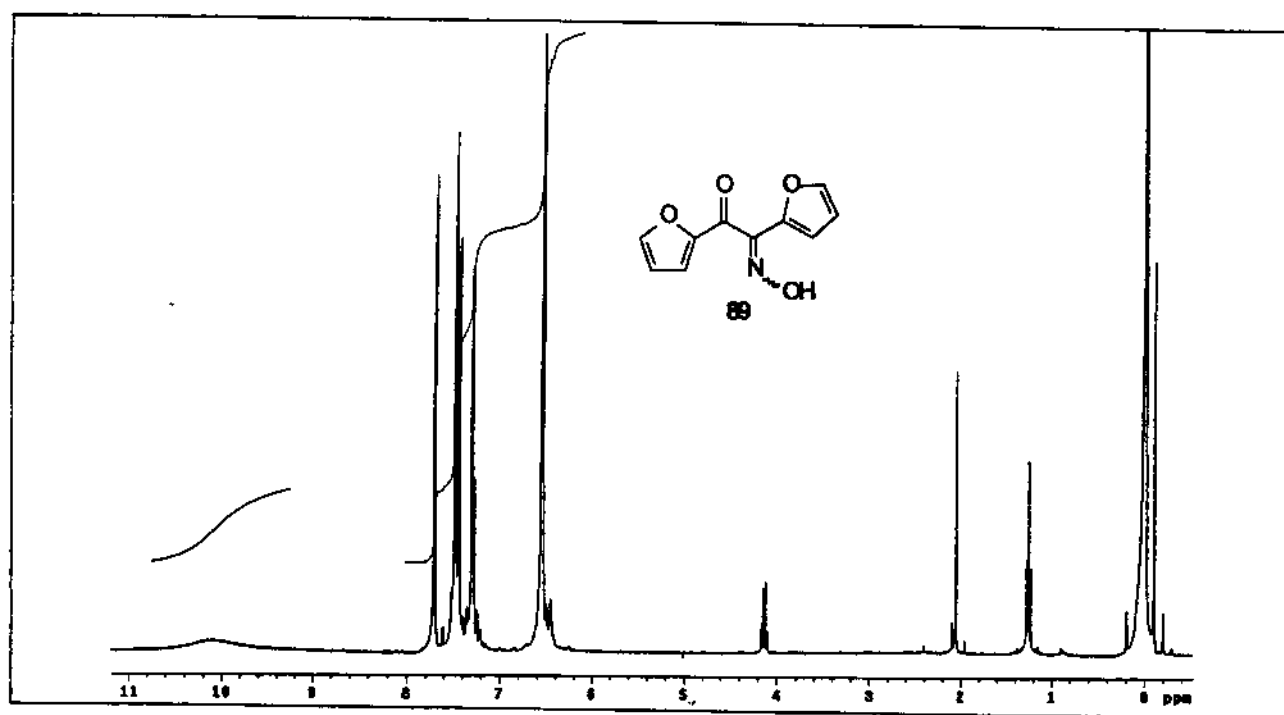
Espectro 45: RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃/TMS) do composto 90



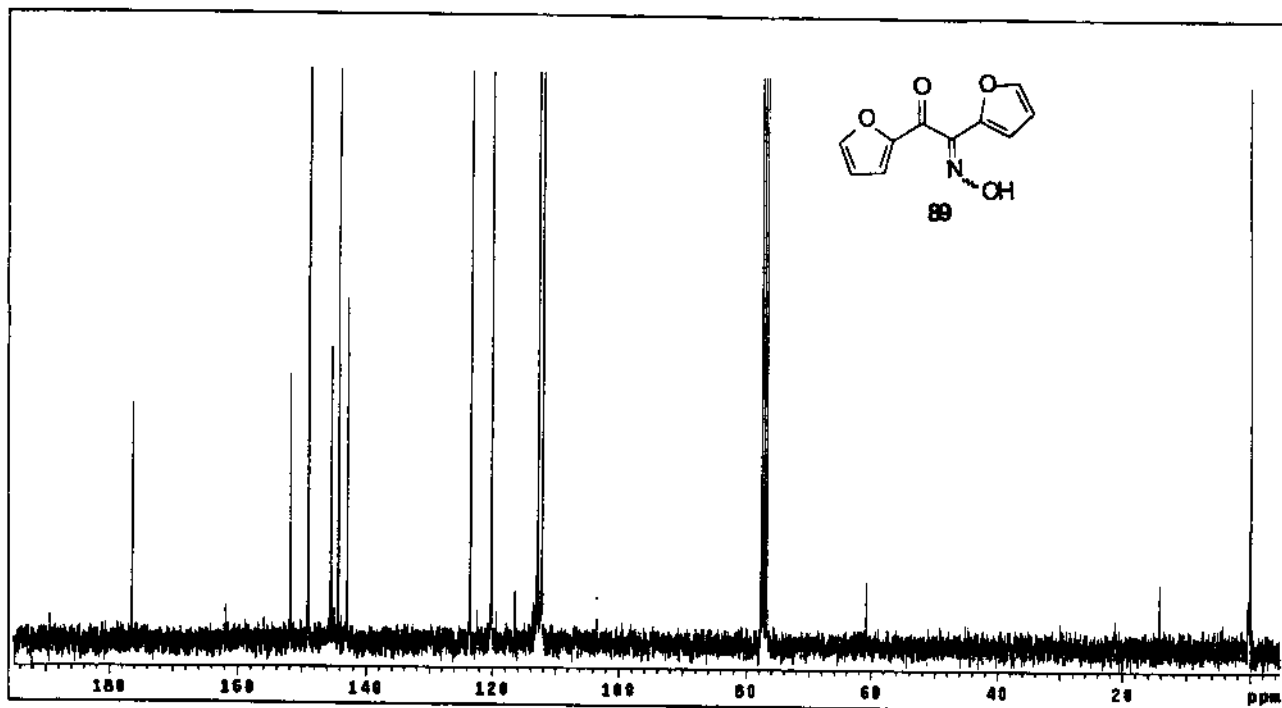
Espectro 46: IV (filme) do composto 89



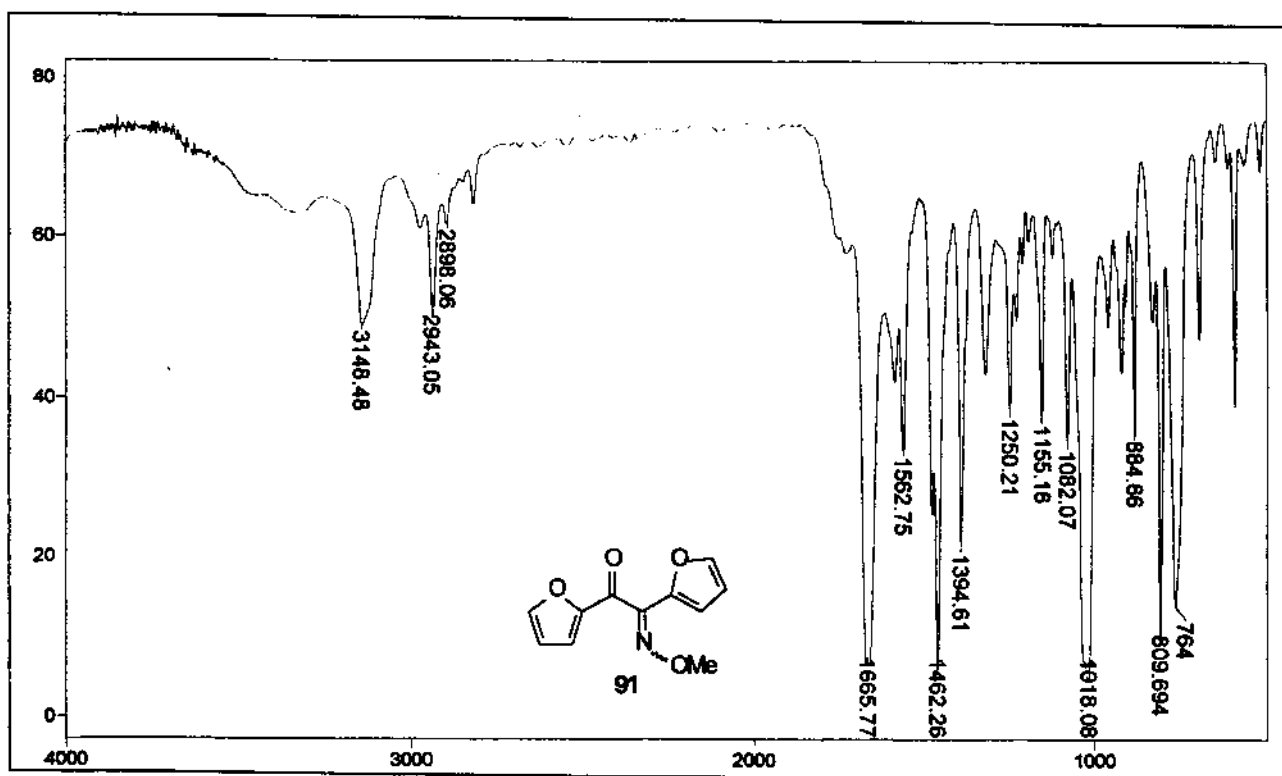
Espectro 47: EM (IE, 70eV) do composto **89**



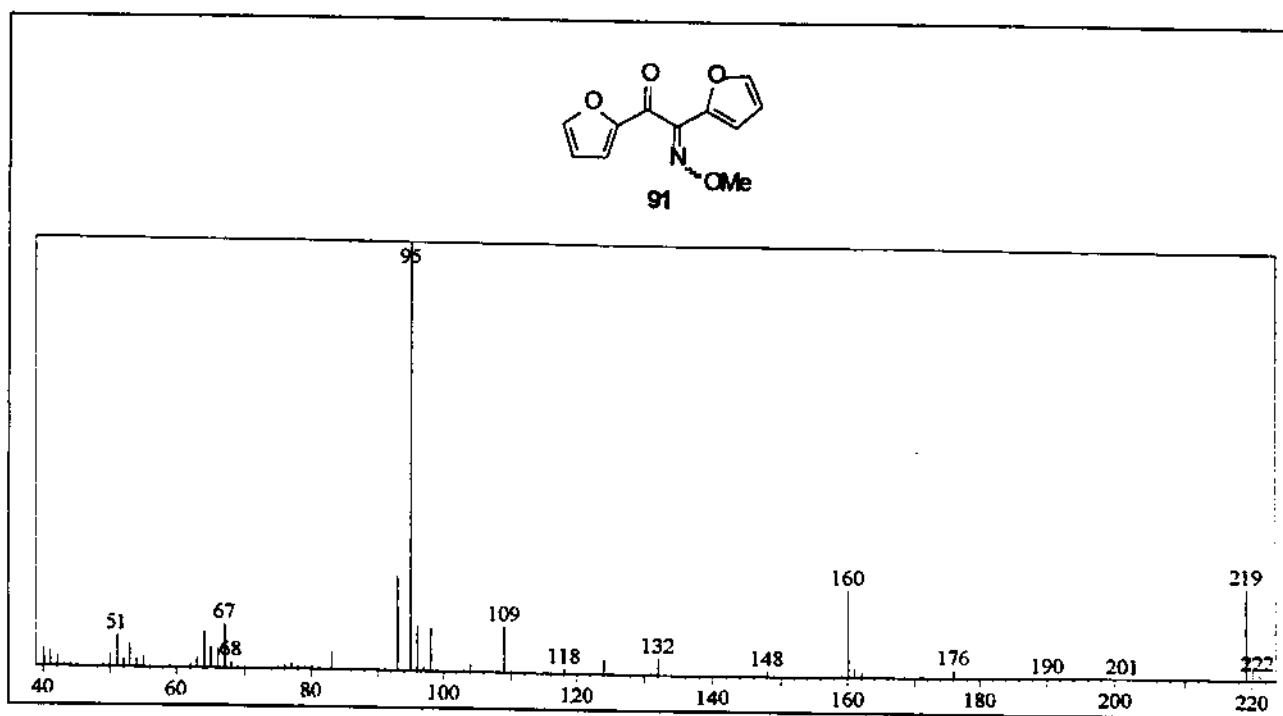
Espectro 48: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) do composto **89**



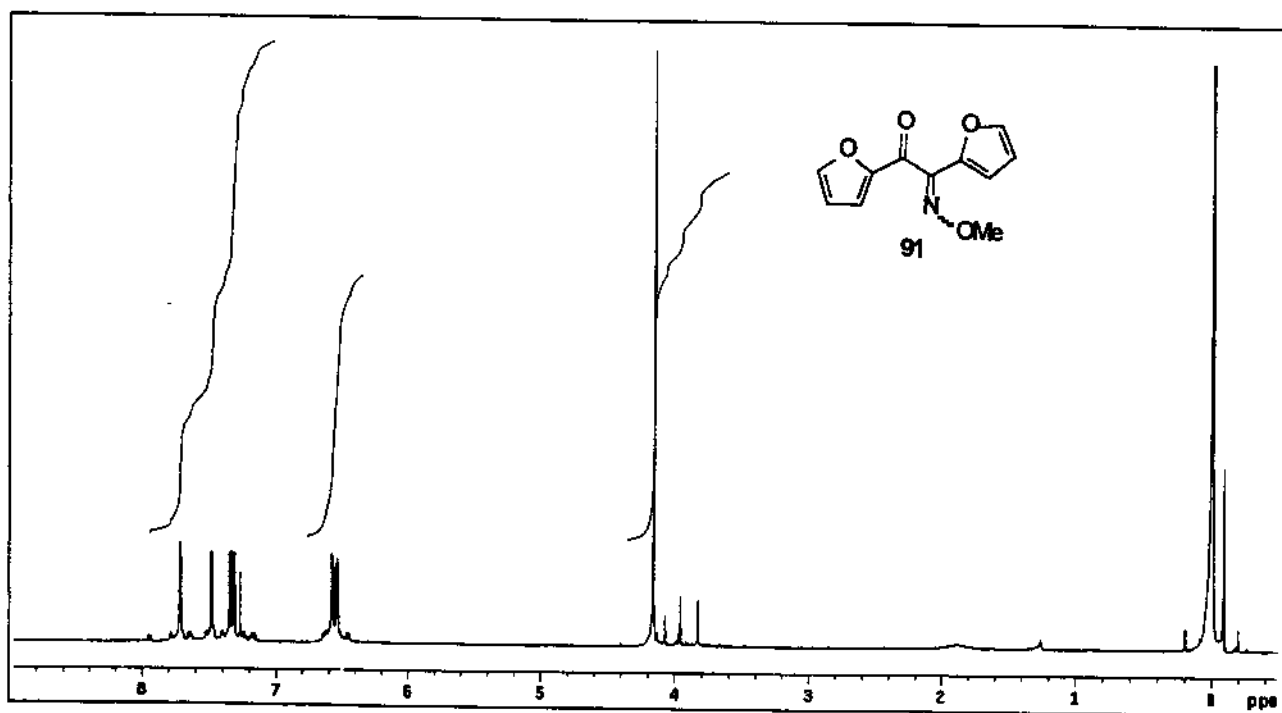
Espectro 49: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 89



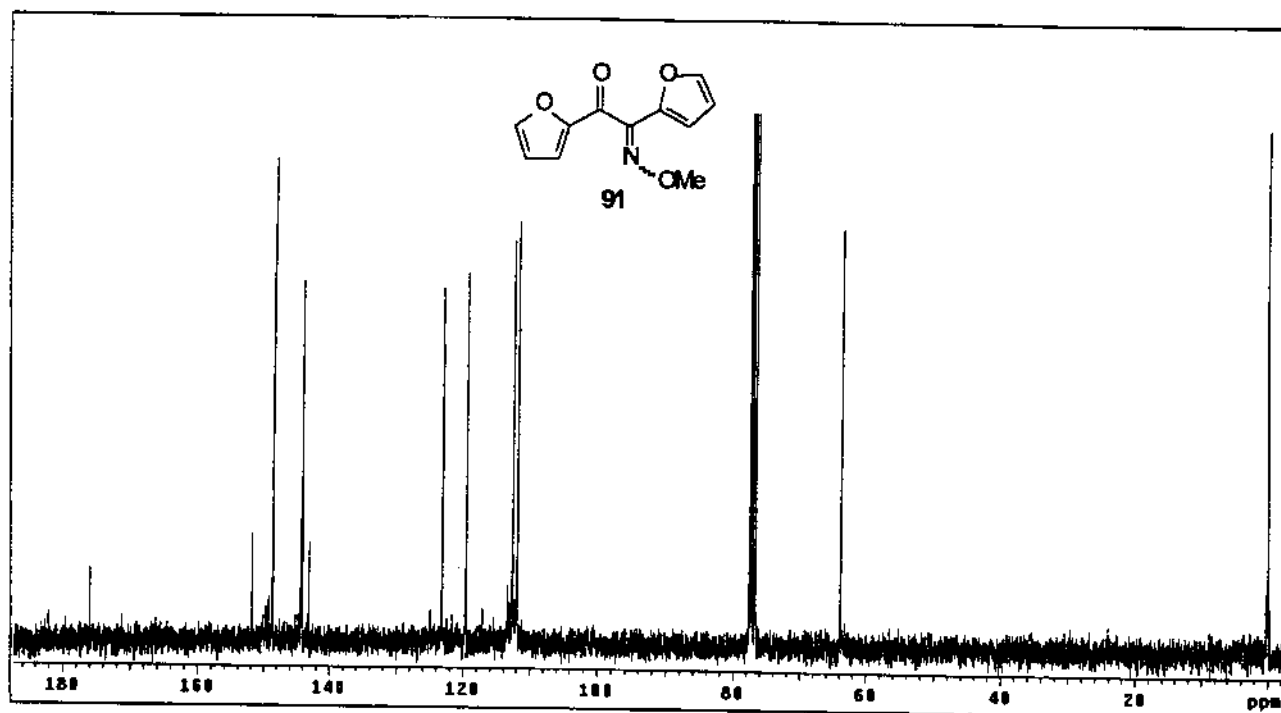
Espectro 50: IV (filme) do composto 91



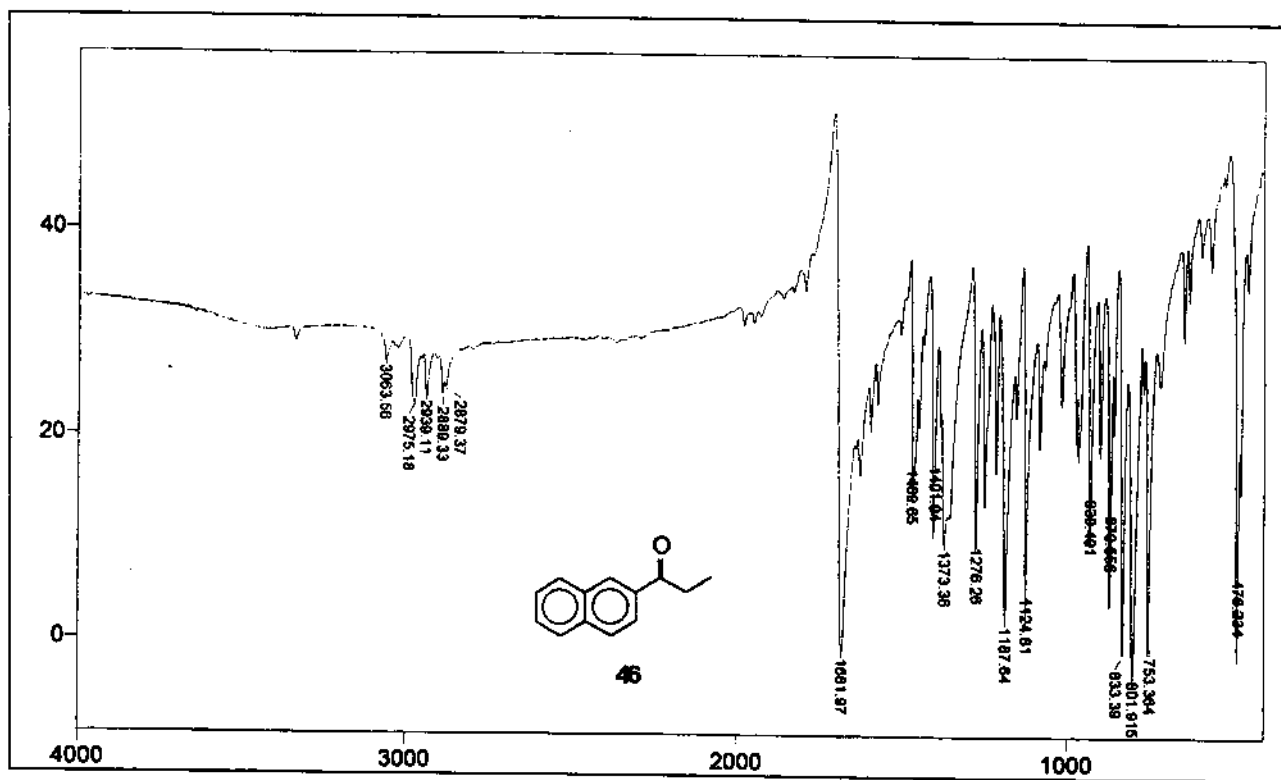
Espectro 51: EM (IE, 70eV) do composto 91



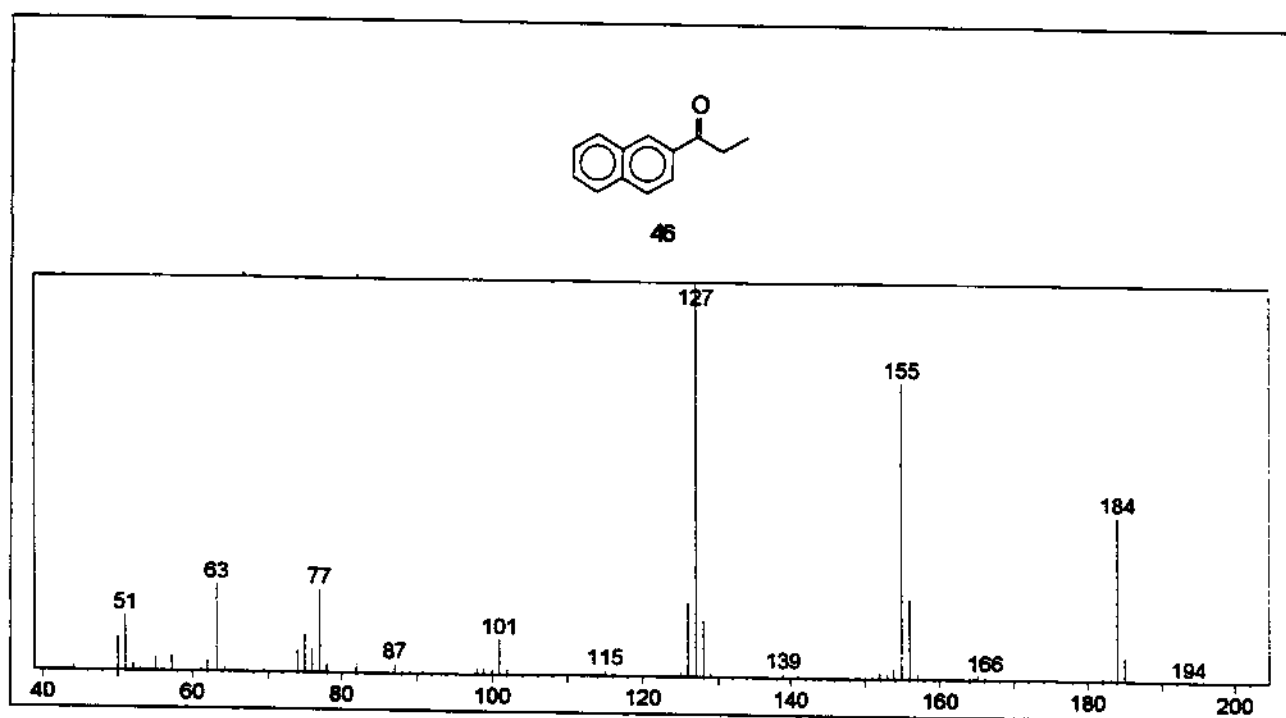
Espectro 52: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) do composto 91



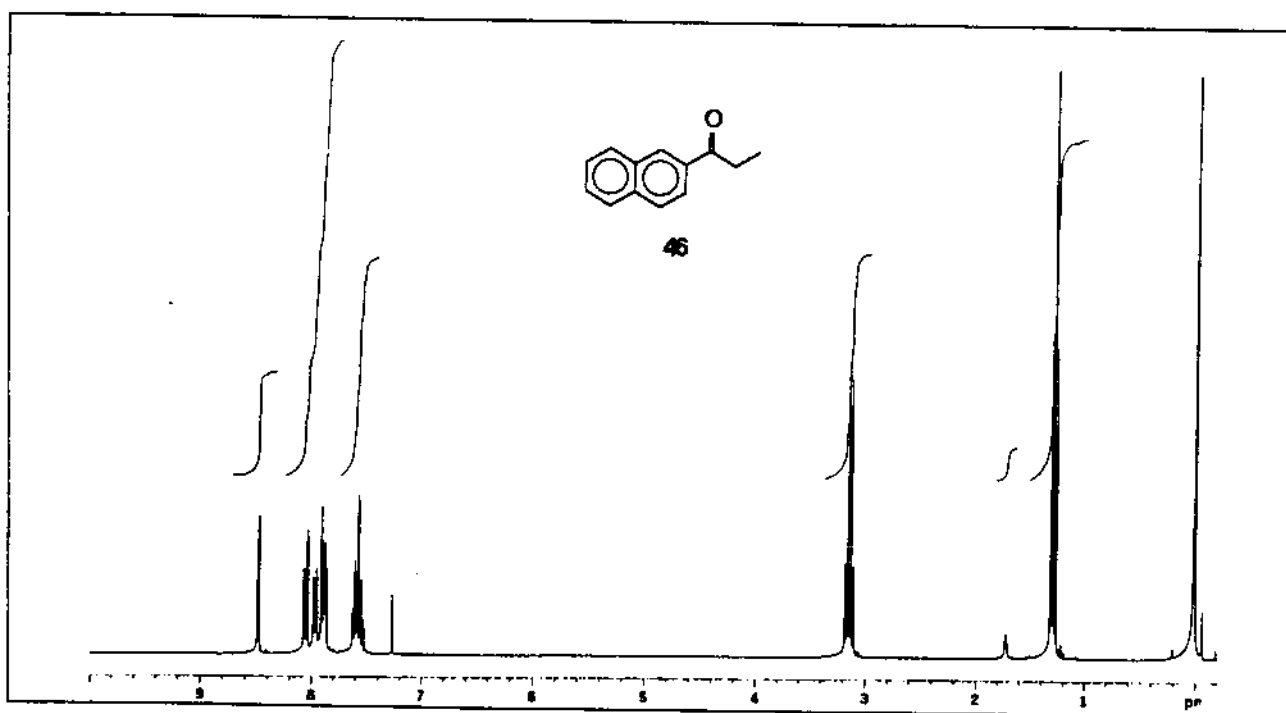
Espectro 53: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 91



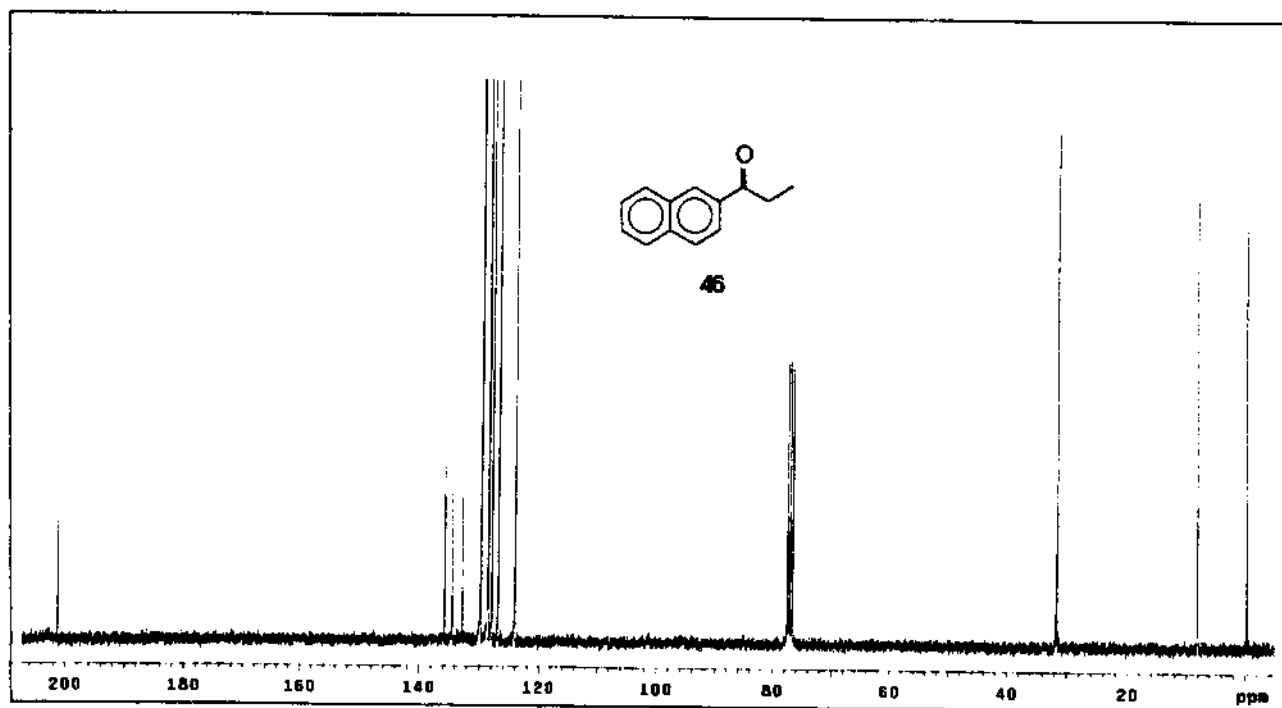
Espectro 54: IV (KBr) do composto 46



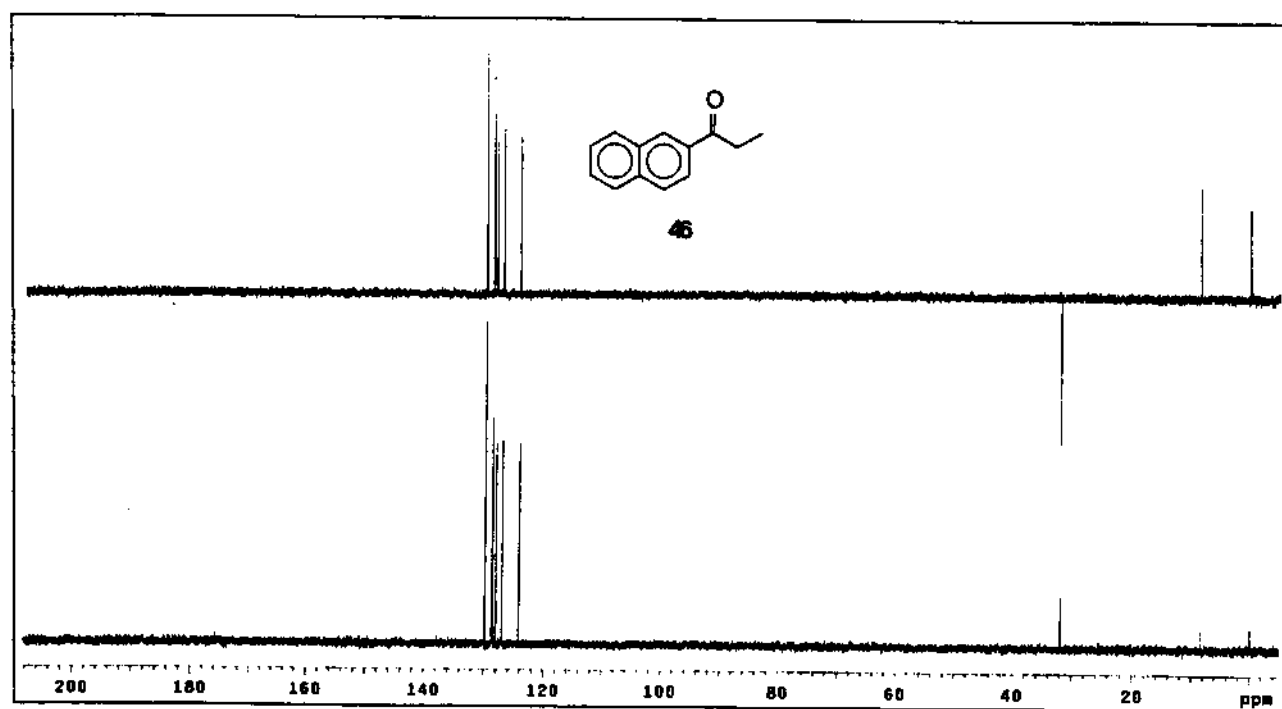
Espectro 55: EM (IE, 70eV) do composto **46**



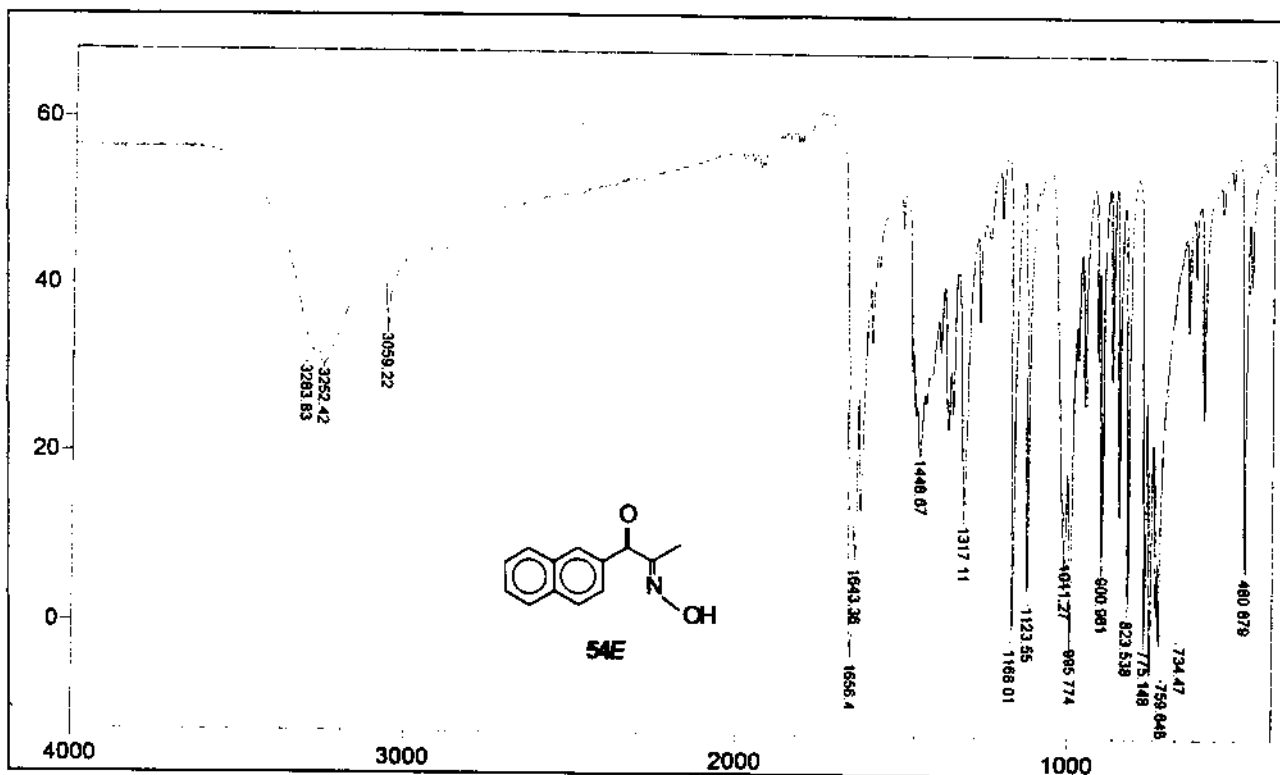
Espectro 56: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) do composto **46**



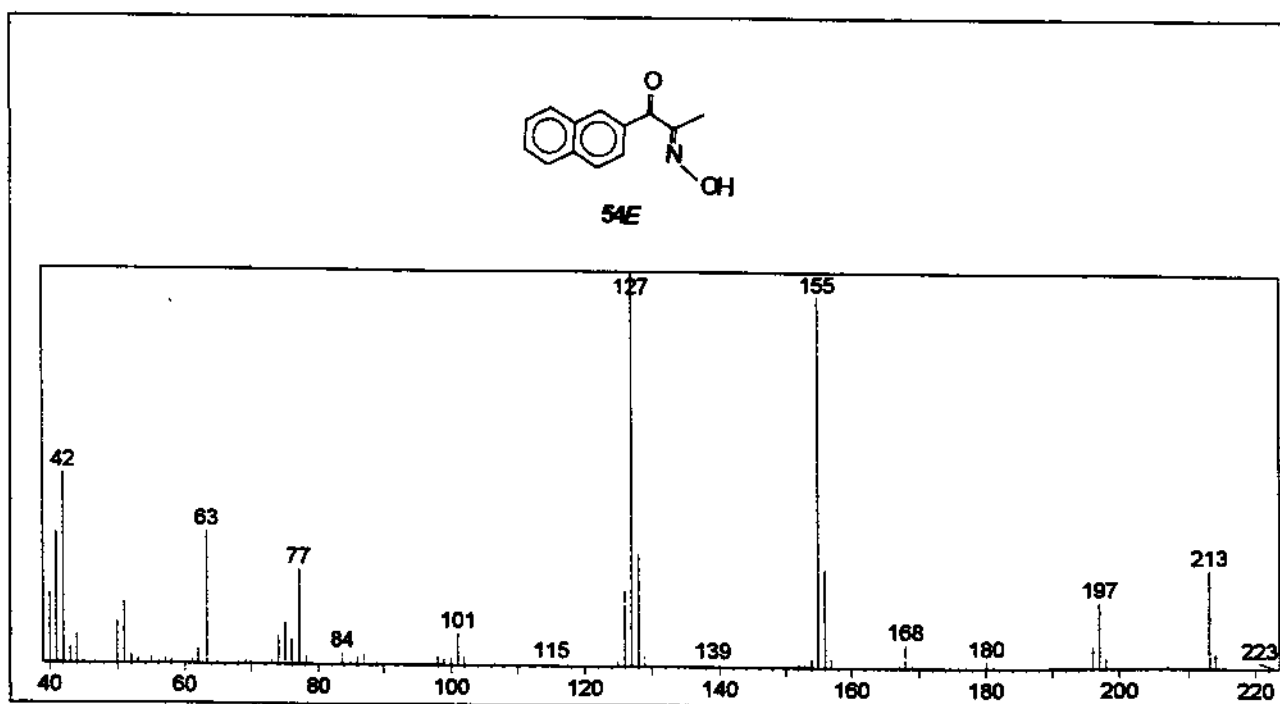
Espectro 57a: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 46



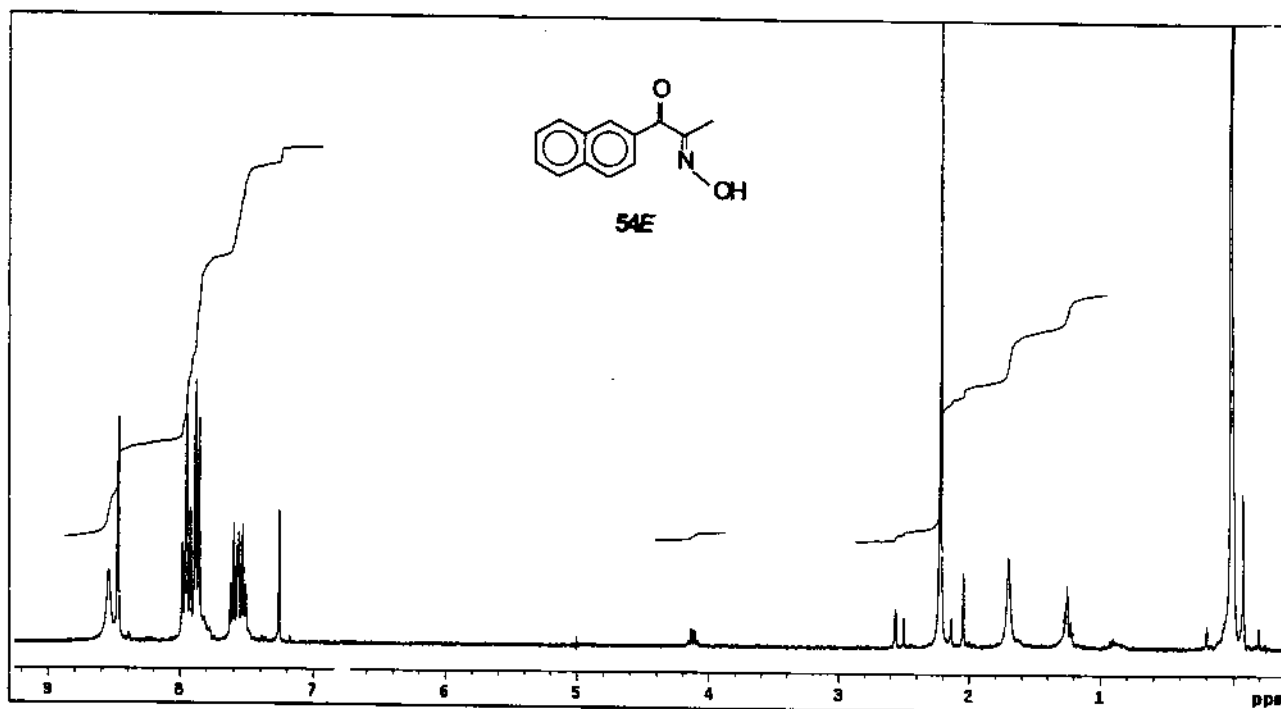
Espectro 57b: RMN ^{13}C (sequência de DEPT) do composto 46



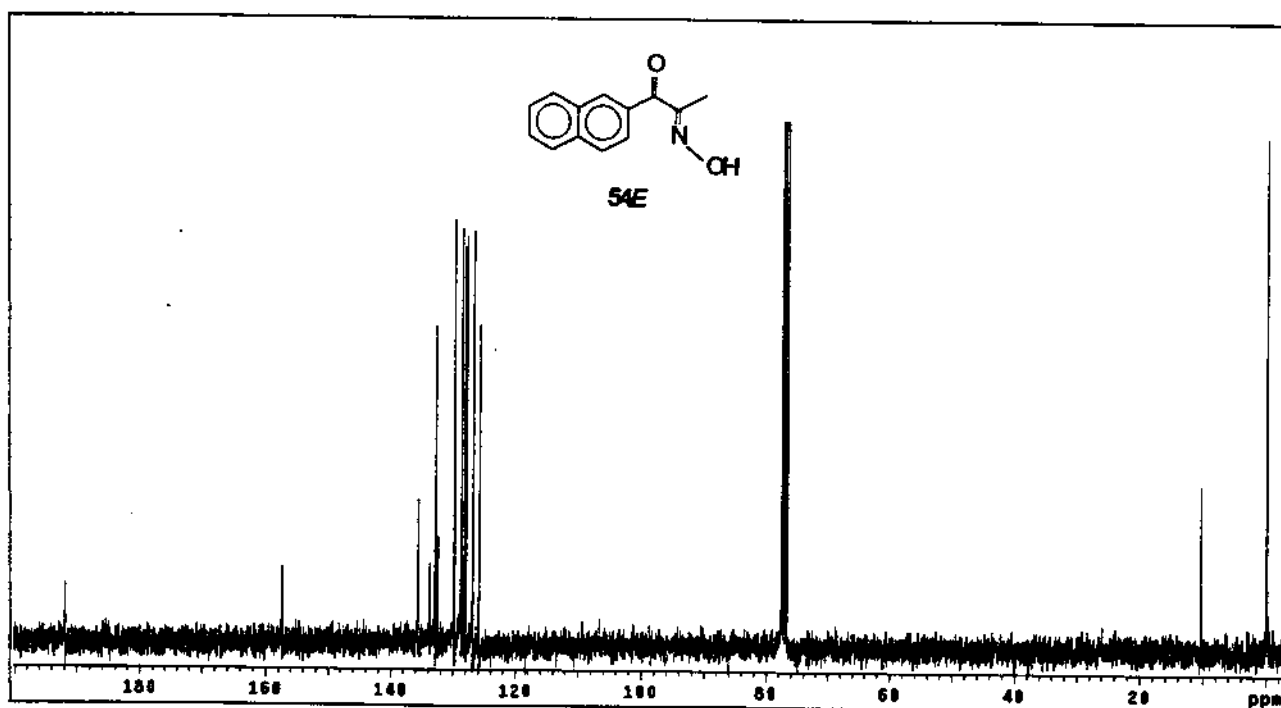
Espectro 58: IV (KBr) do composto 54



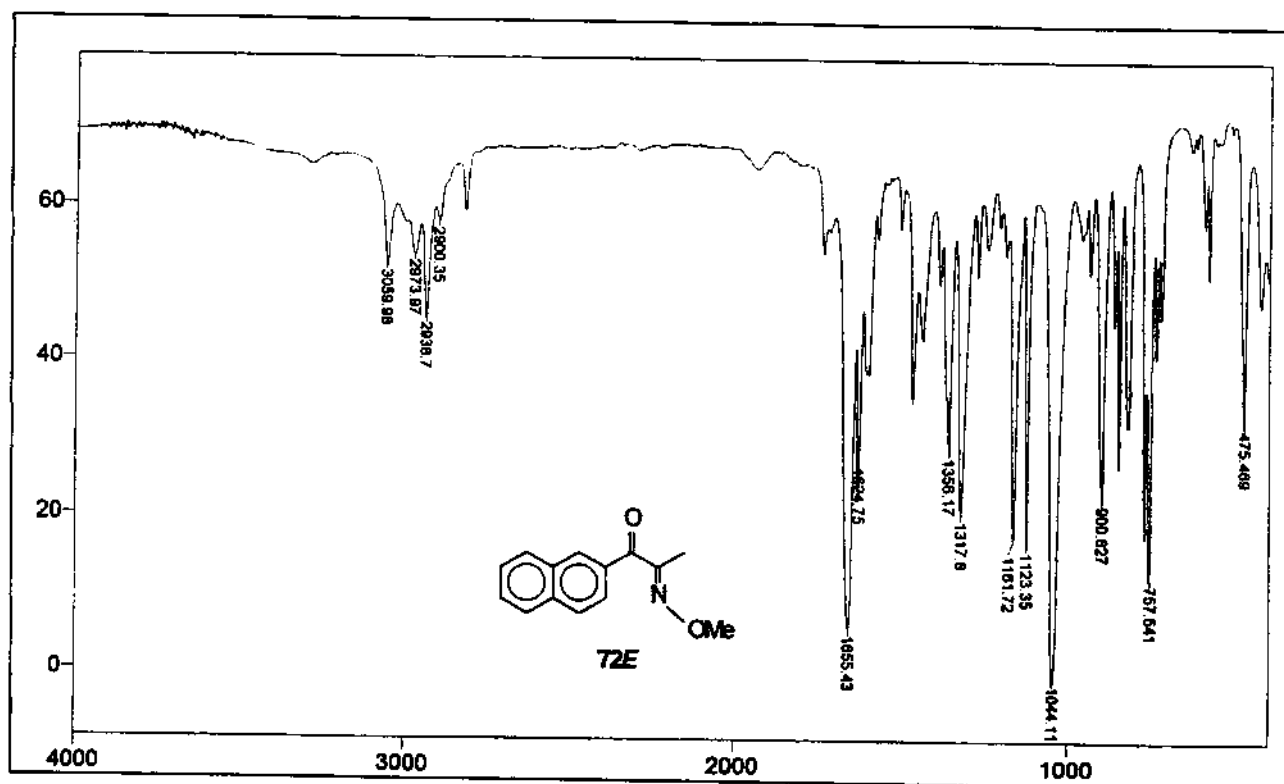
Espectro 59: EM (IE, 70eV) do composto 54



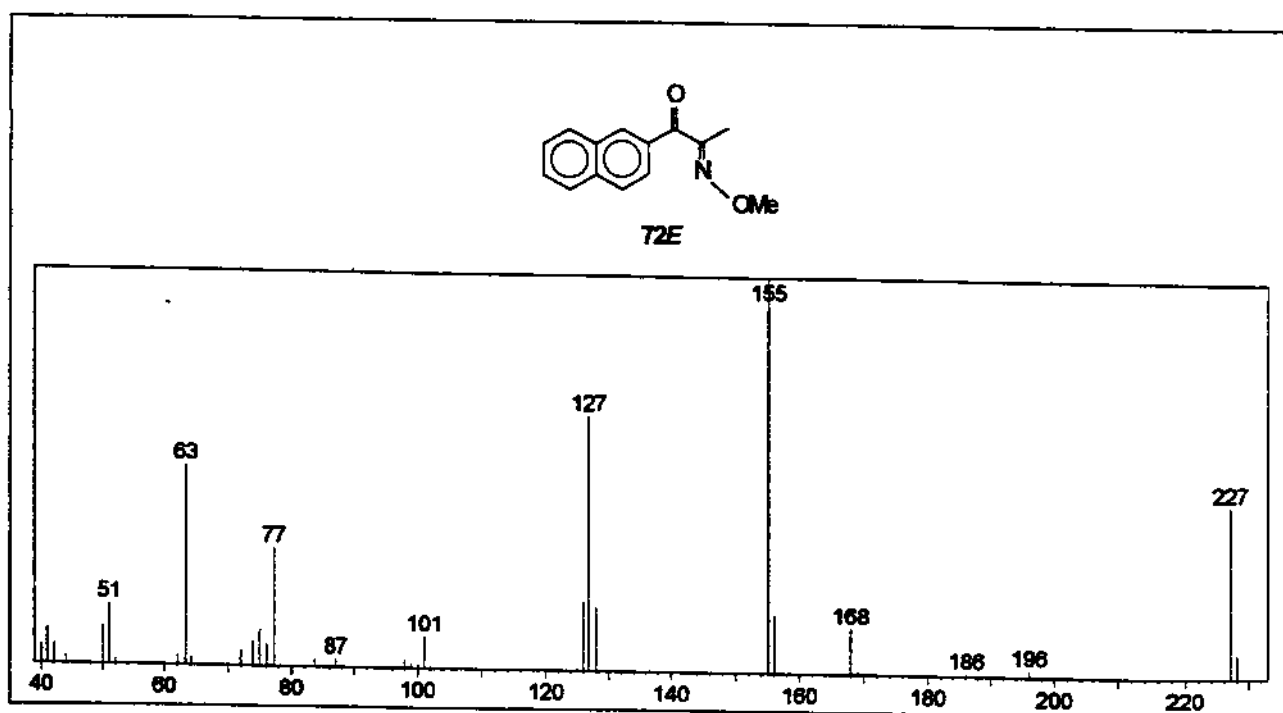
Espectro 60: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **54**



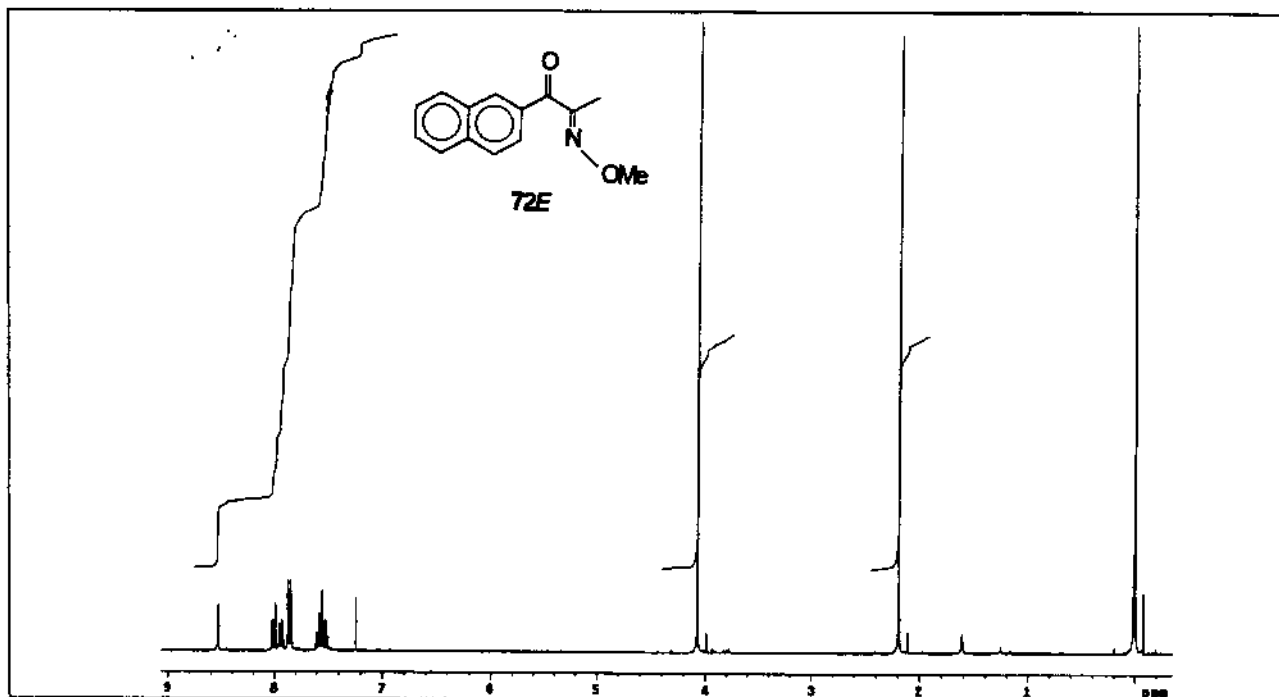
Espectro 61: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **54**



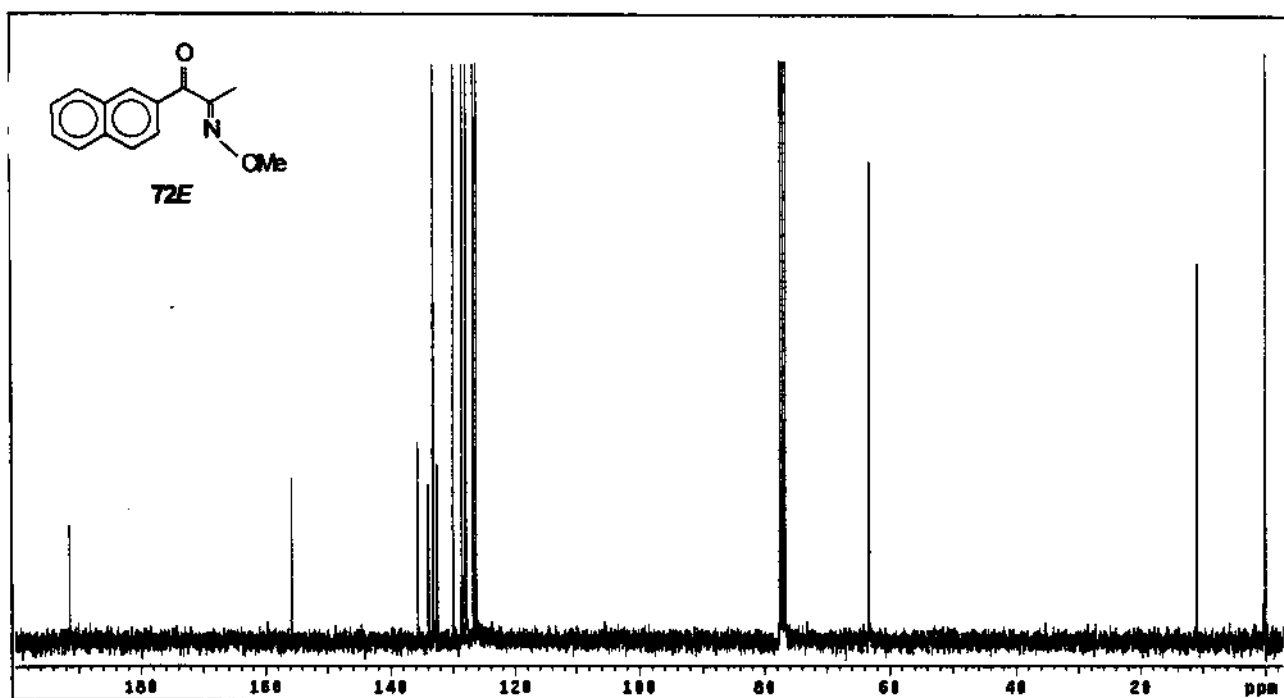
Espectro 62: IV (filme) do composto 72)



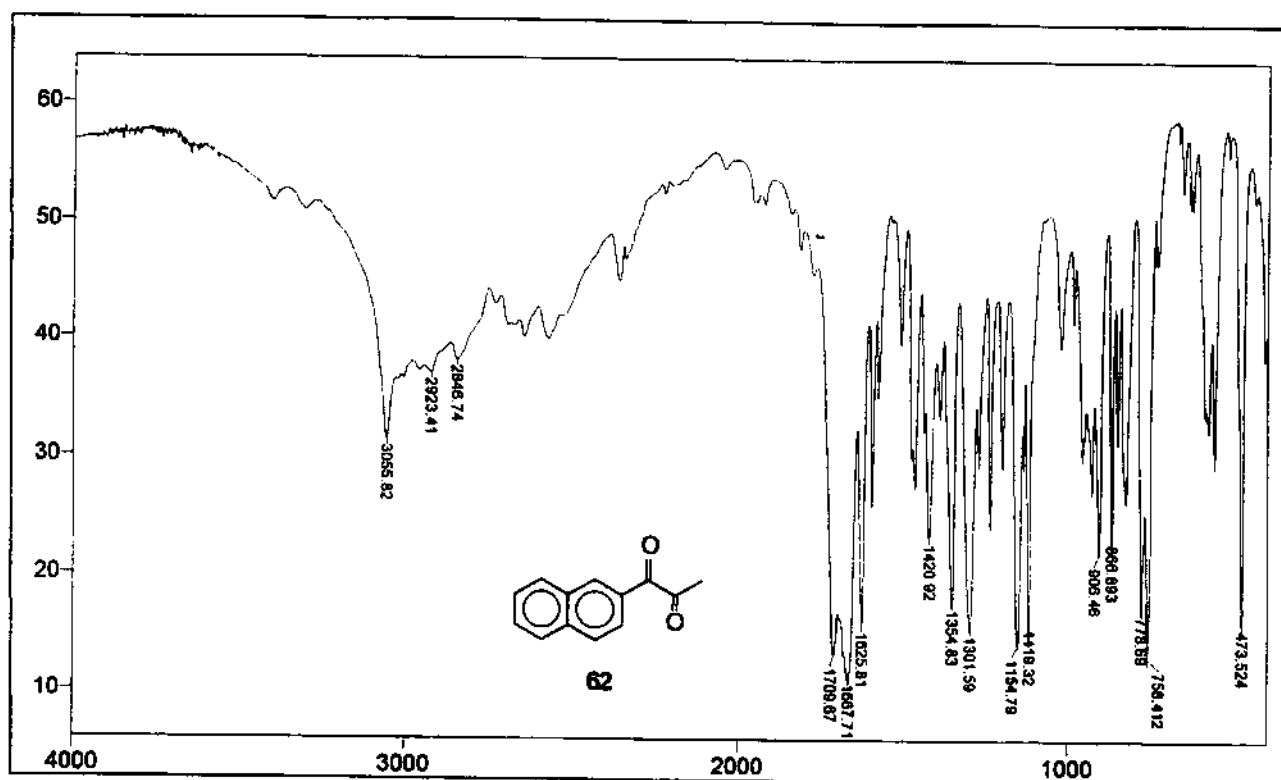
Espectro 63: EM (IE, 70eV) do composto 72



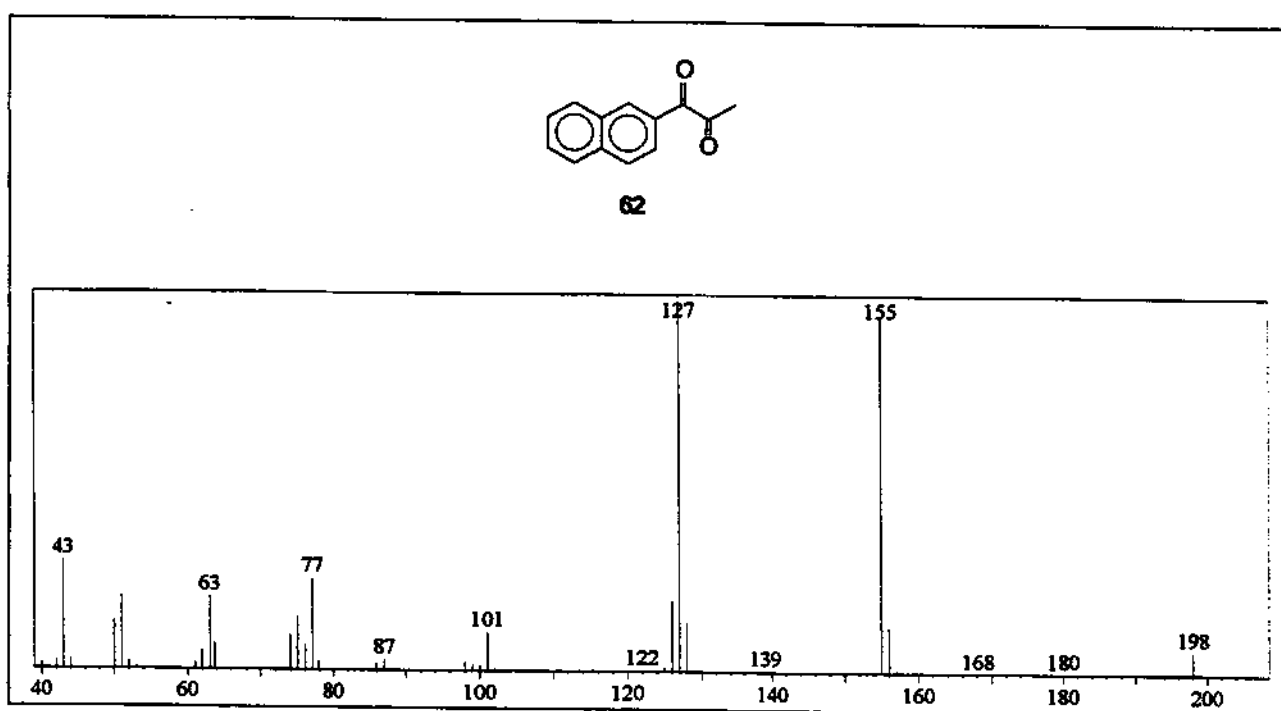
Espectro 64: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) do composto **72E**



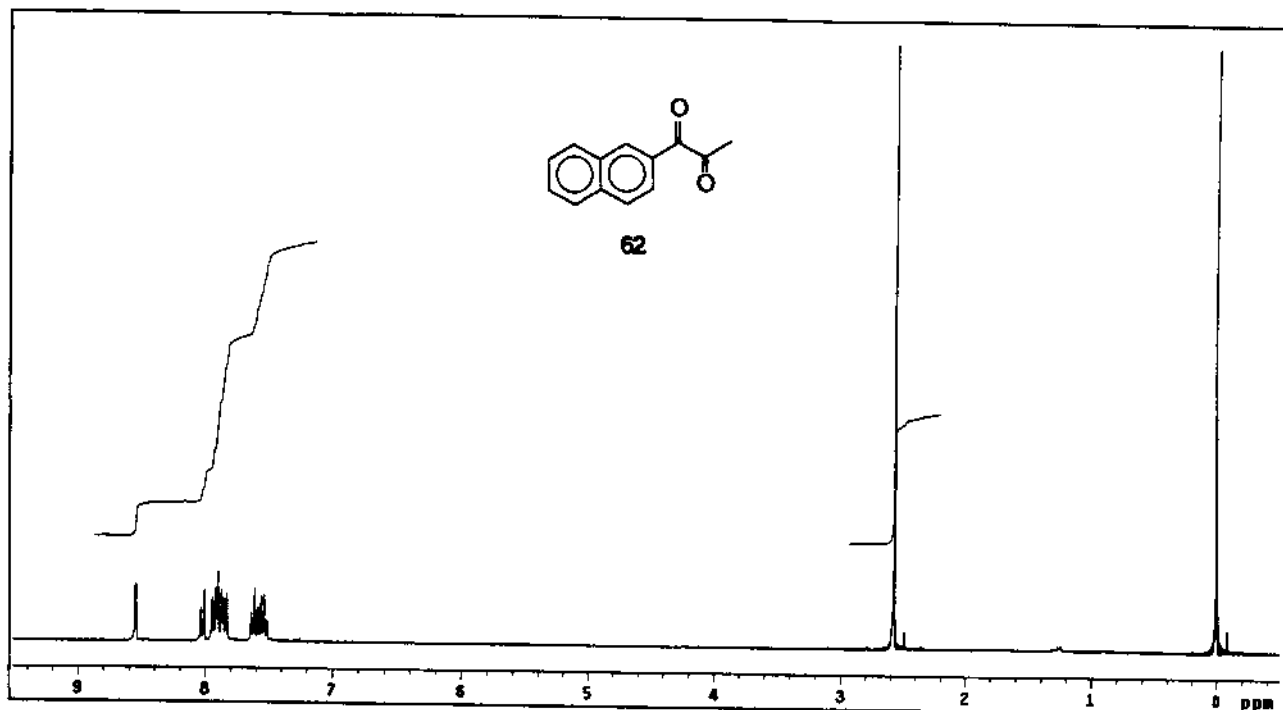
Espectro 65: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) do composto **72E**



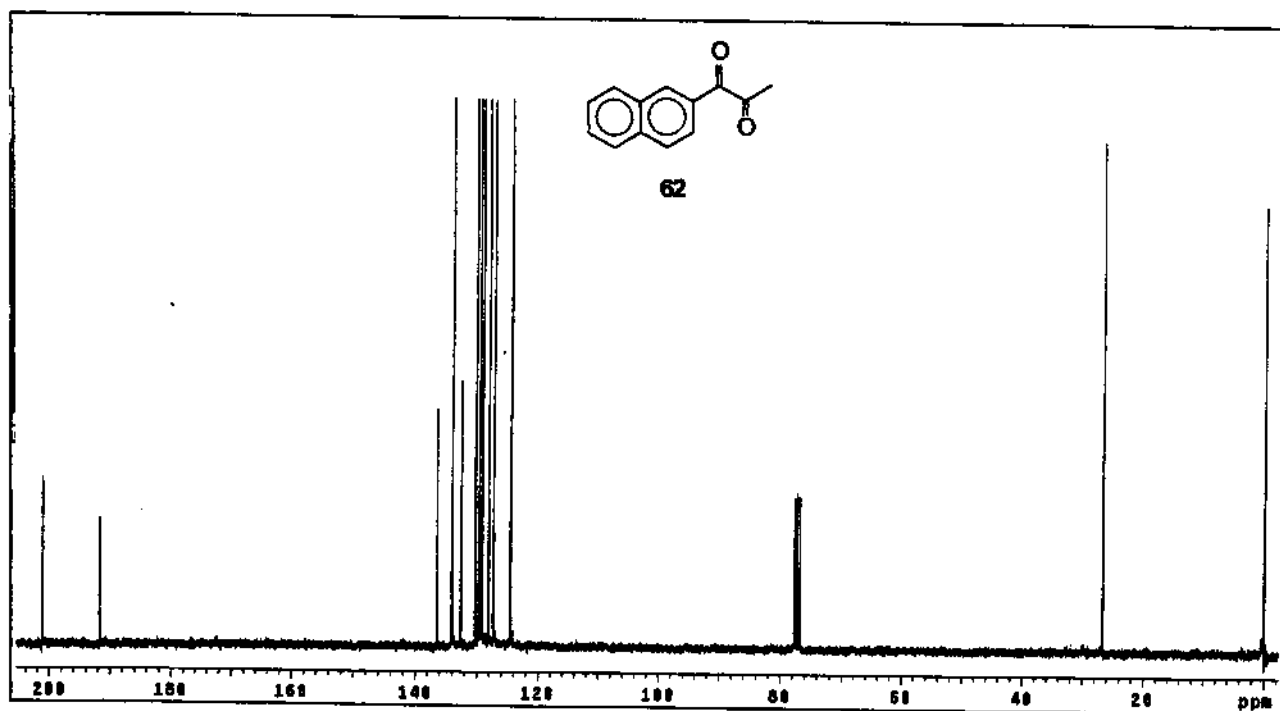
Espectro 66: IV (filme) do composto 62



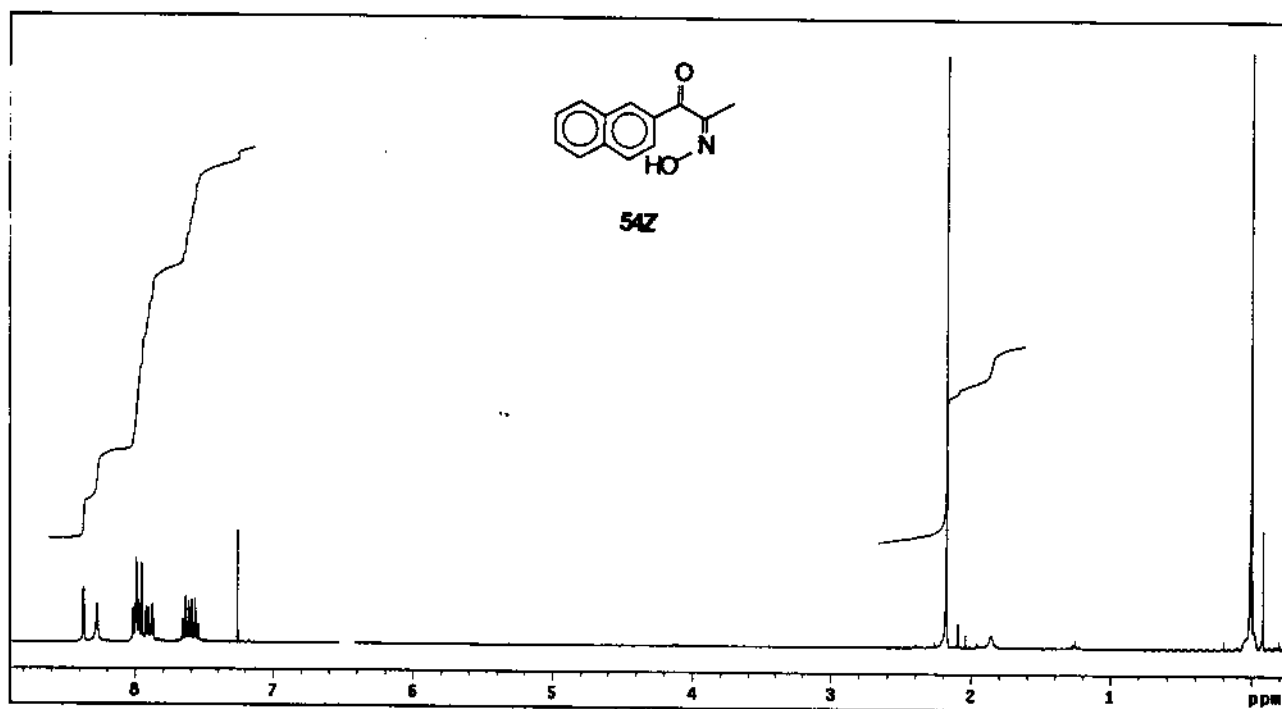
Espectro 67: EM (IE, 70eV) do composto 62



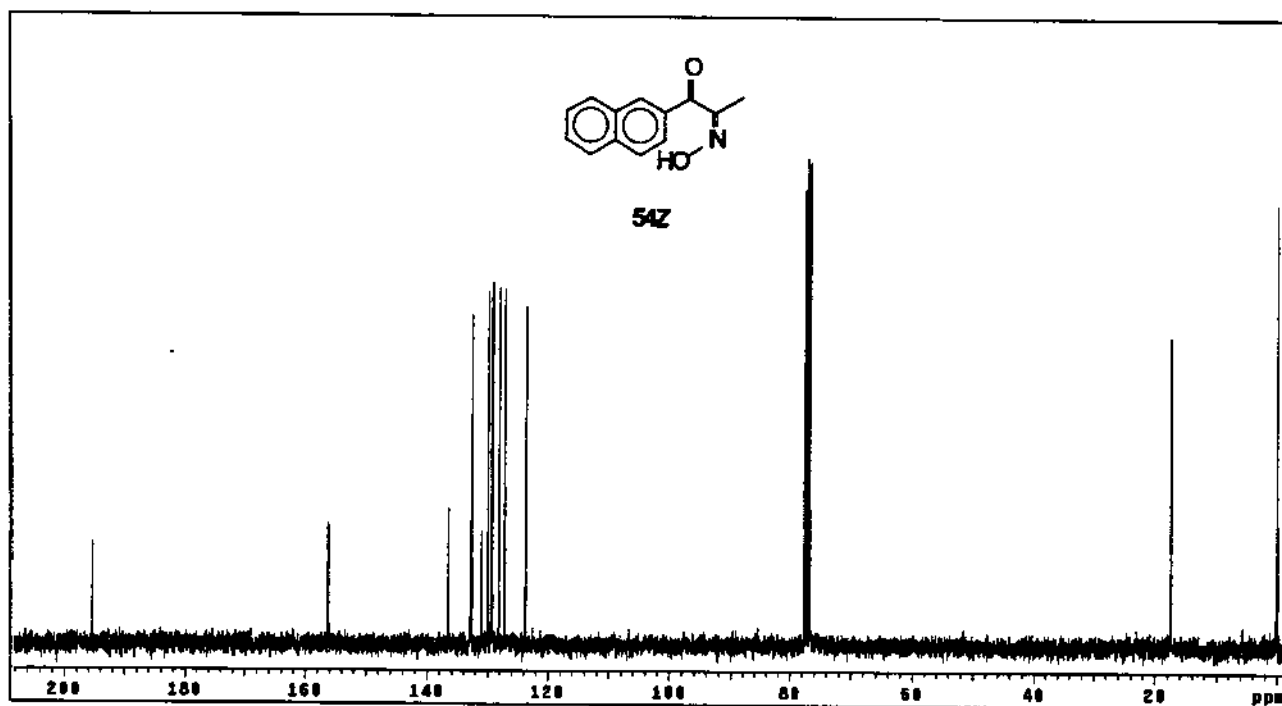
Espectro 68: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) do composto 62



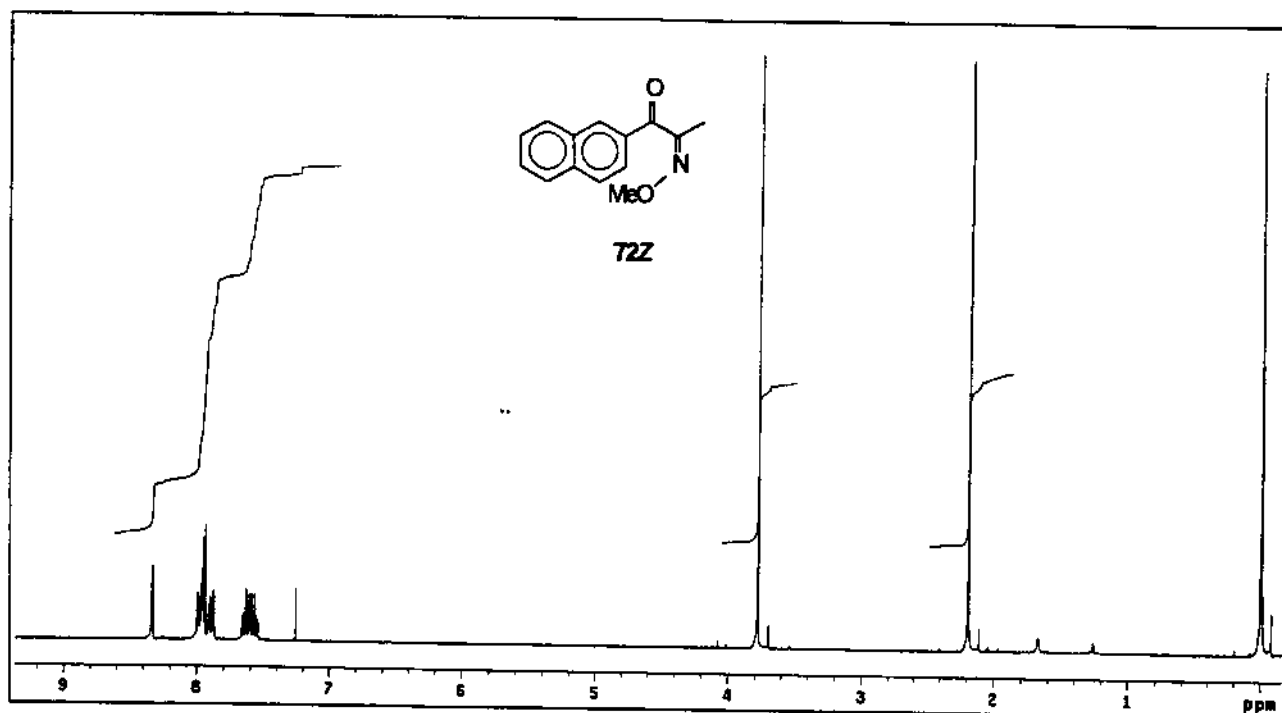
Espectro 69: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) do composto 62



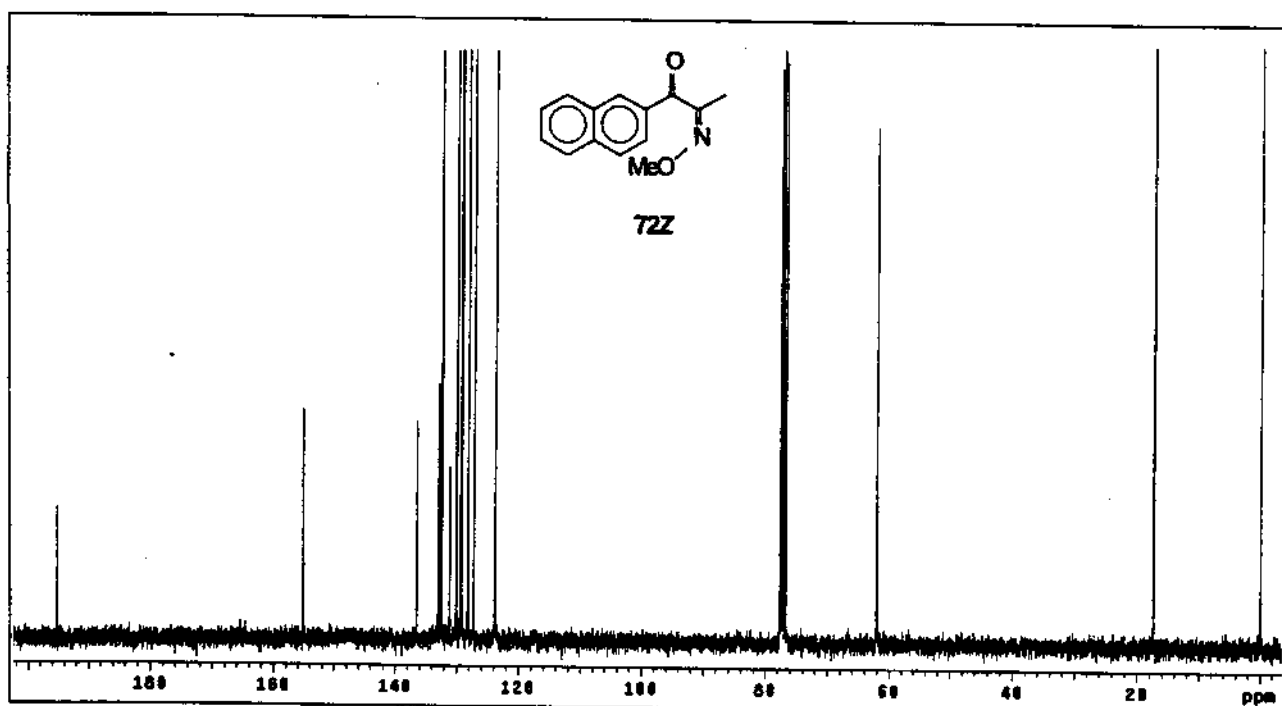
Espectro 70: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **54Z/54E**



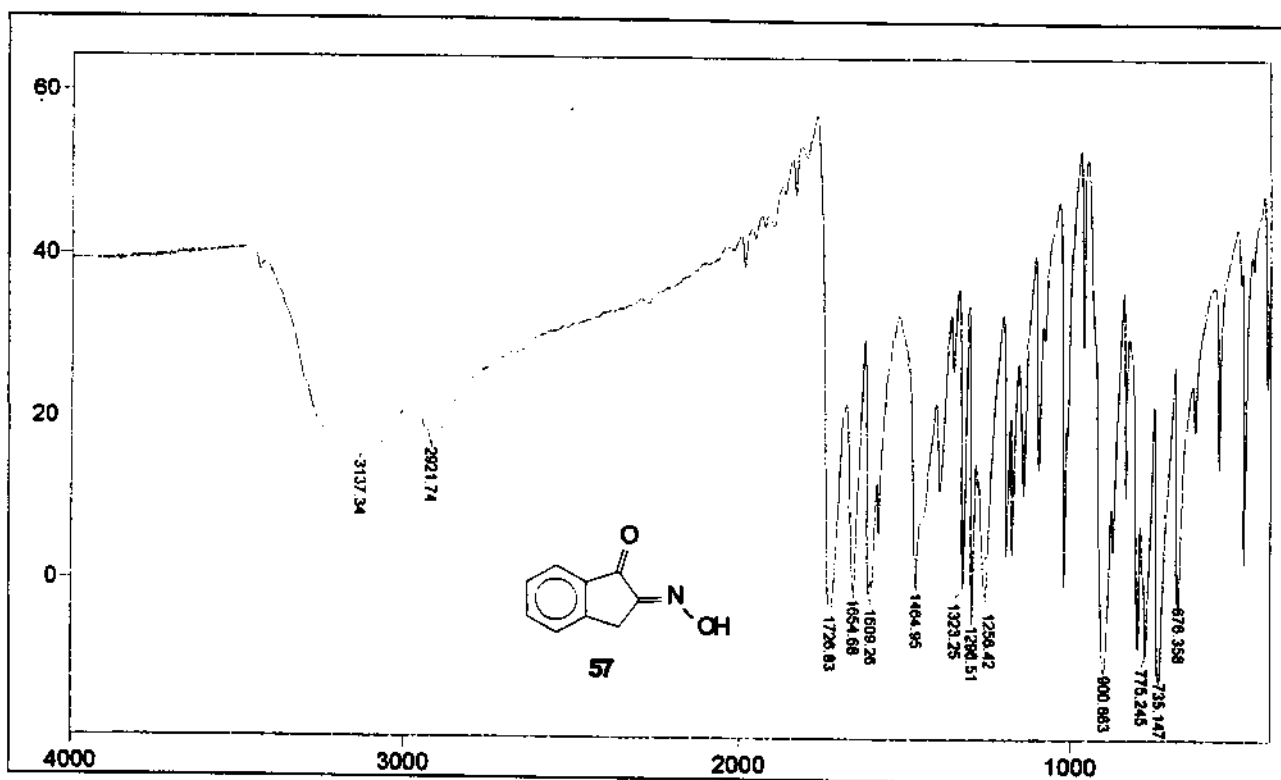
Espectro 71: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **54Z/54E**



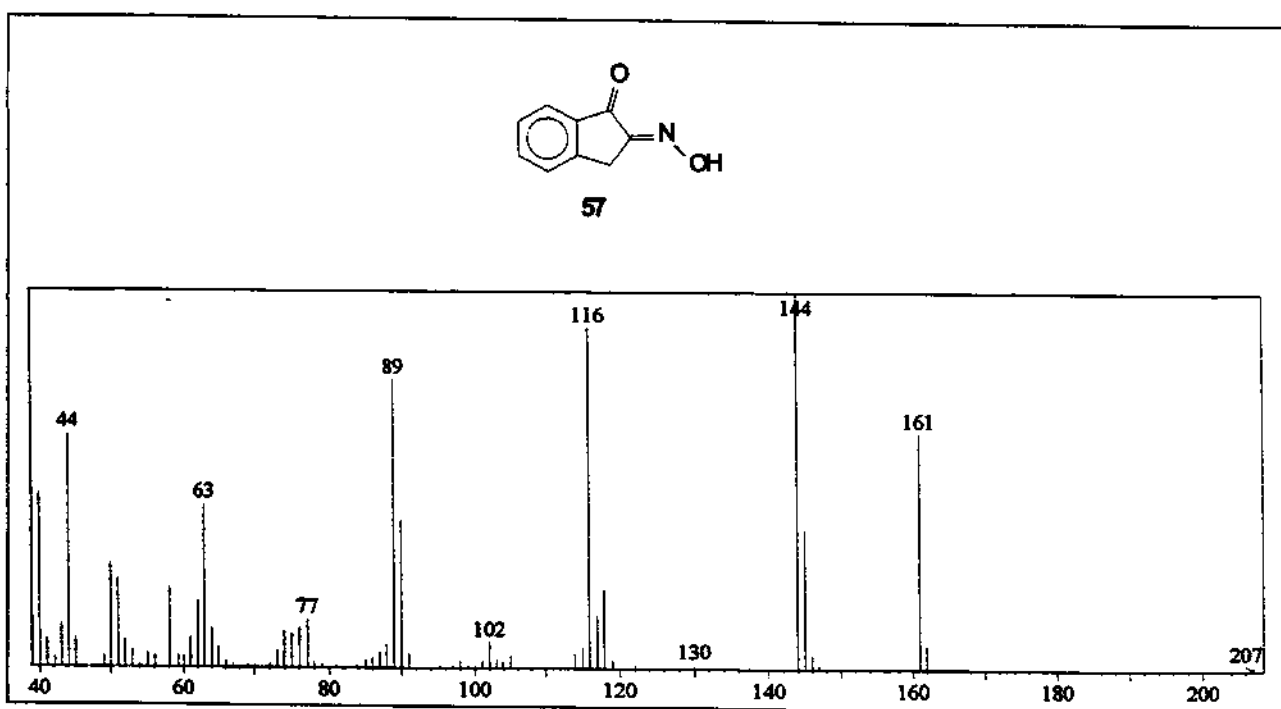
Espectro 72: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **72Z/72E**



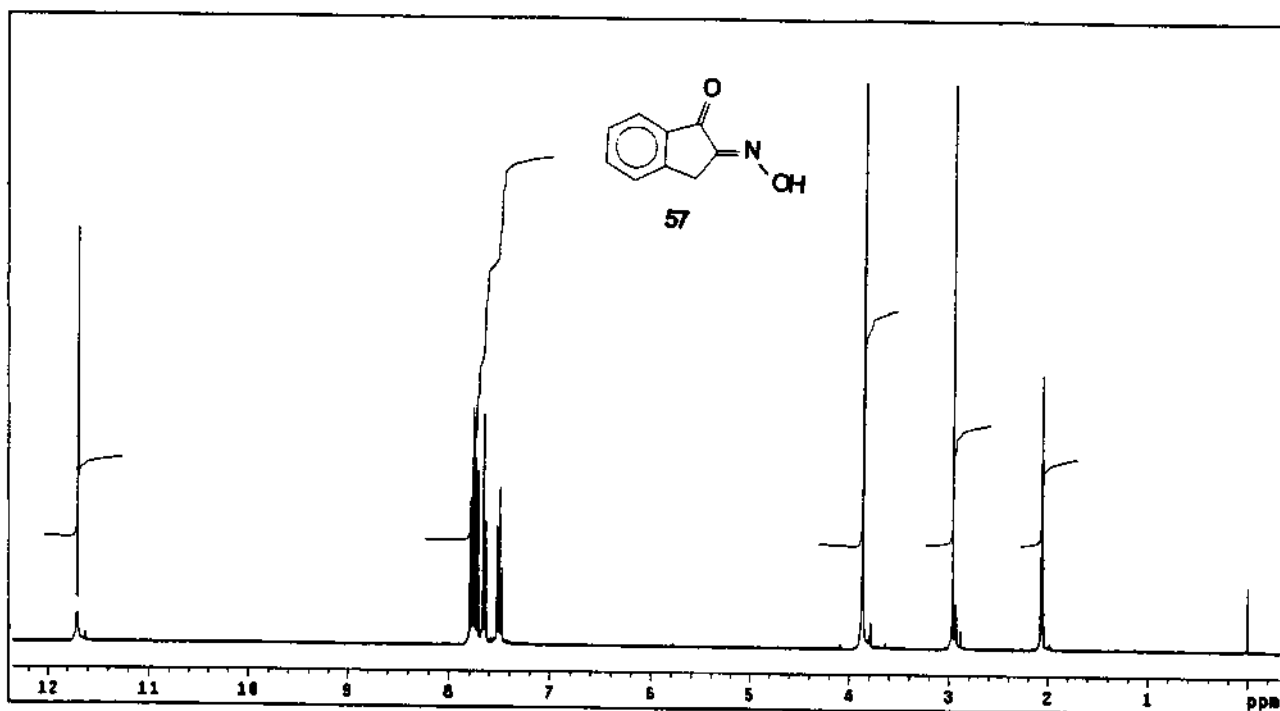
Espectro 73: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **72Z/72E**



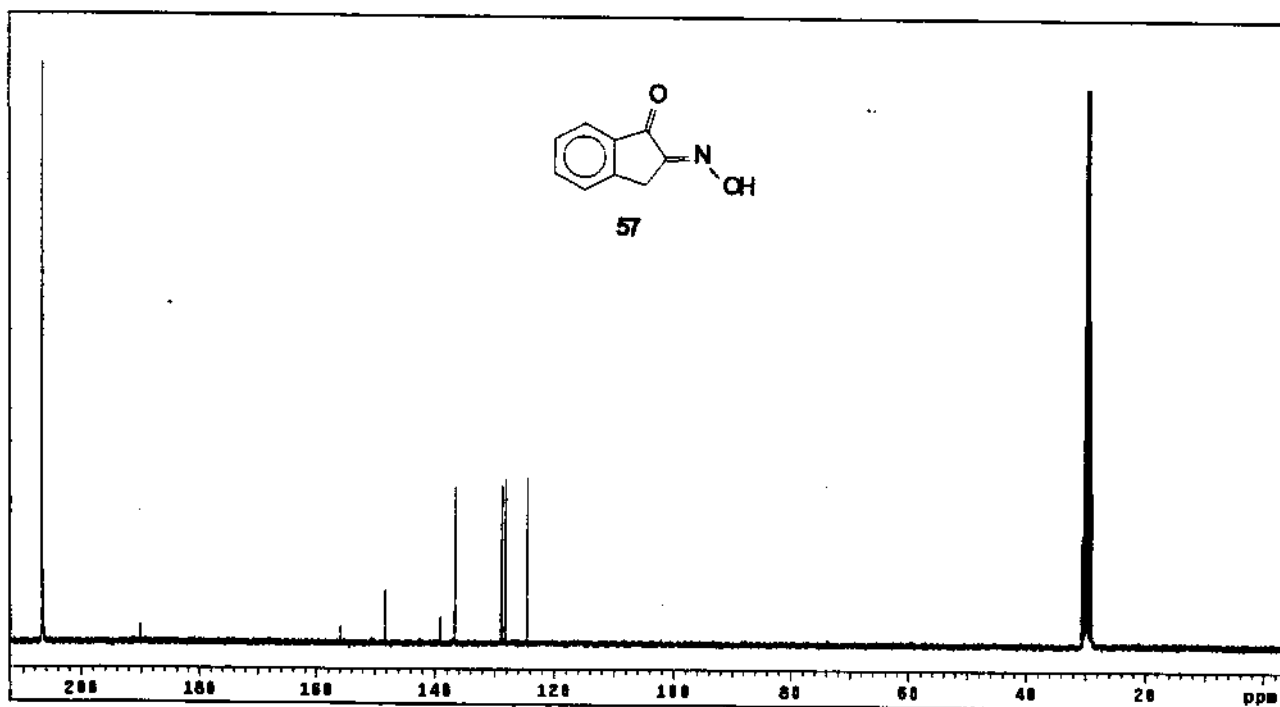
Espectro 74: IV (KBr) do composto 57



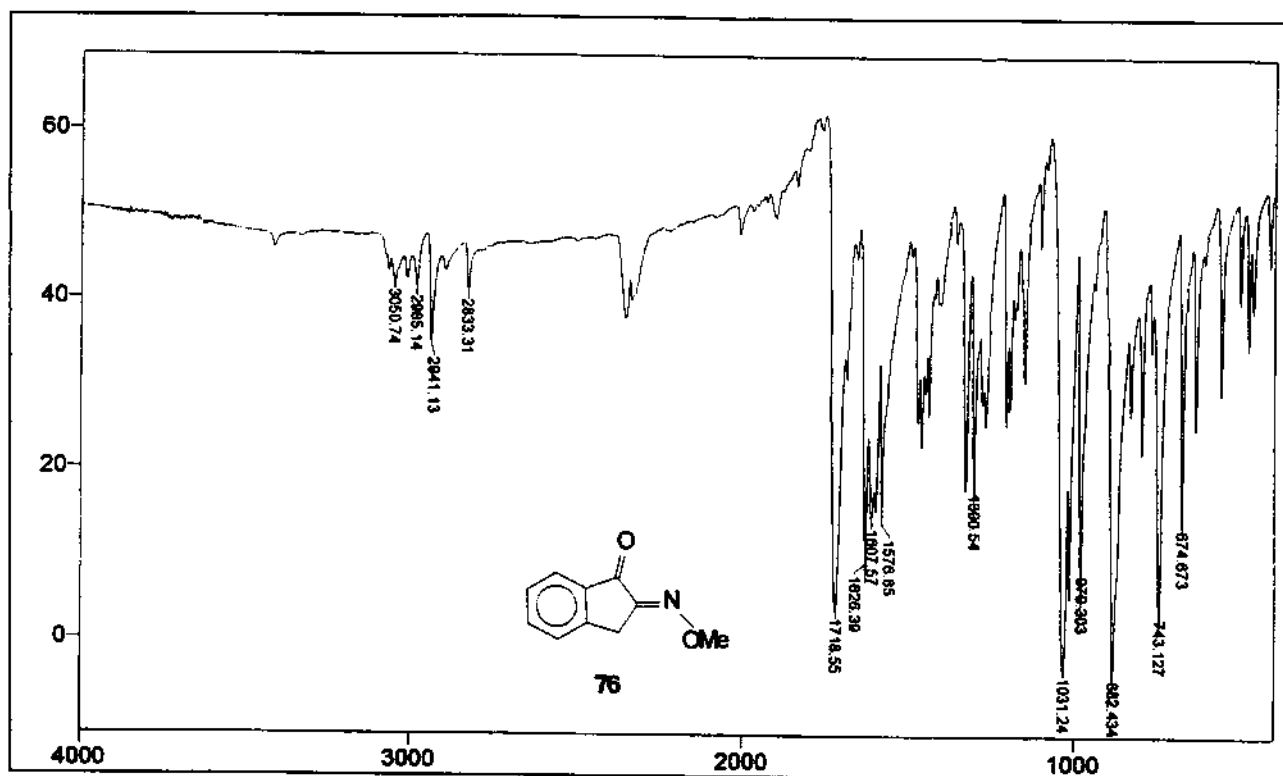
Espectro 75: EM (IE, 70eV) do composto 57



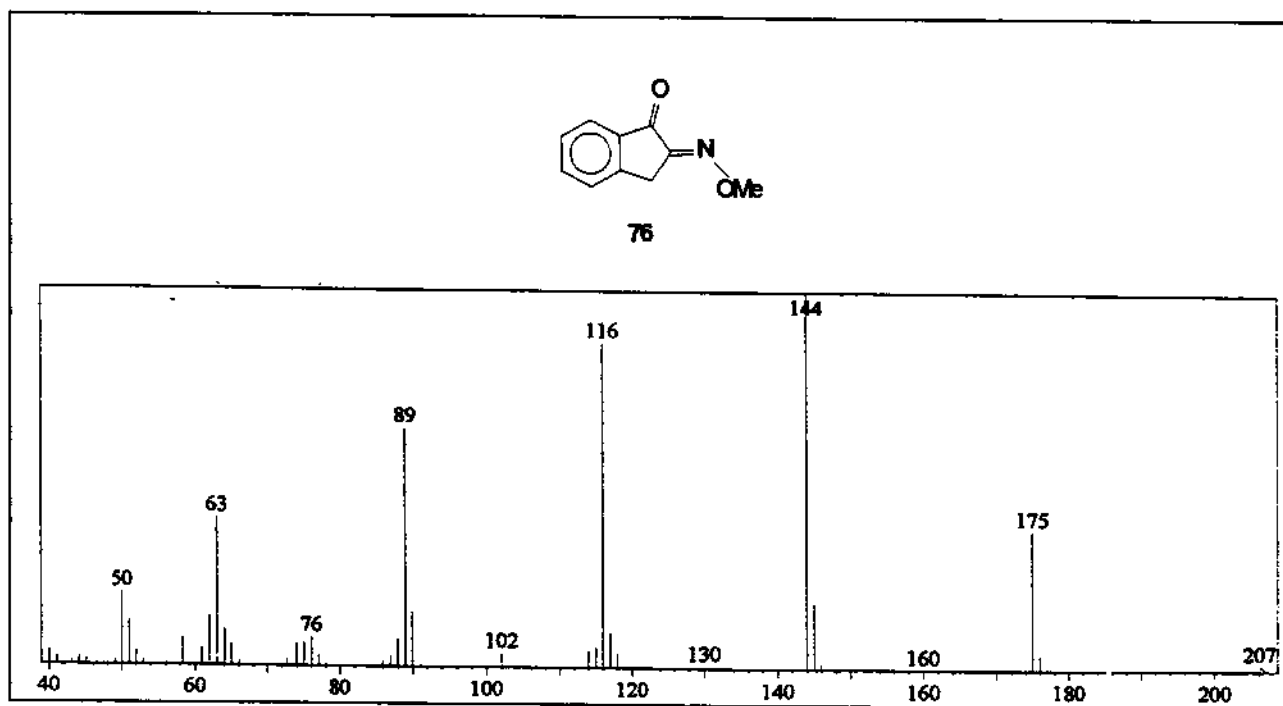
Espectro 76: RMN ^1H (500MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO/TMS}$) do composto 57



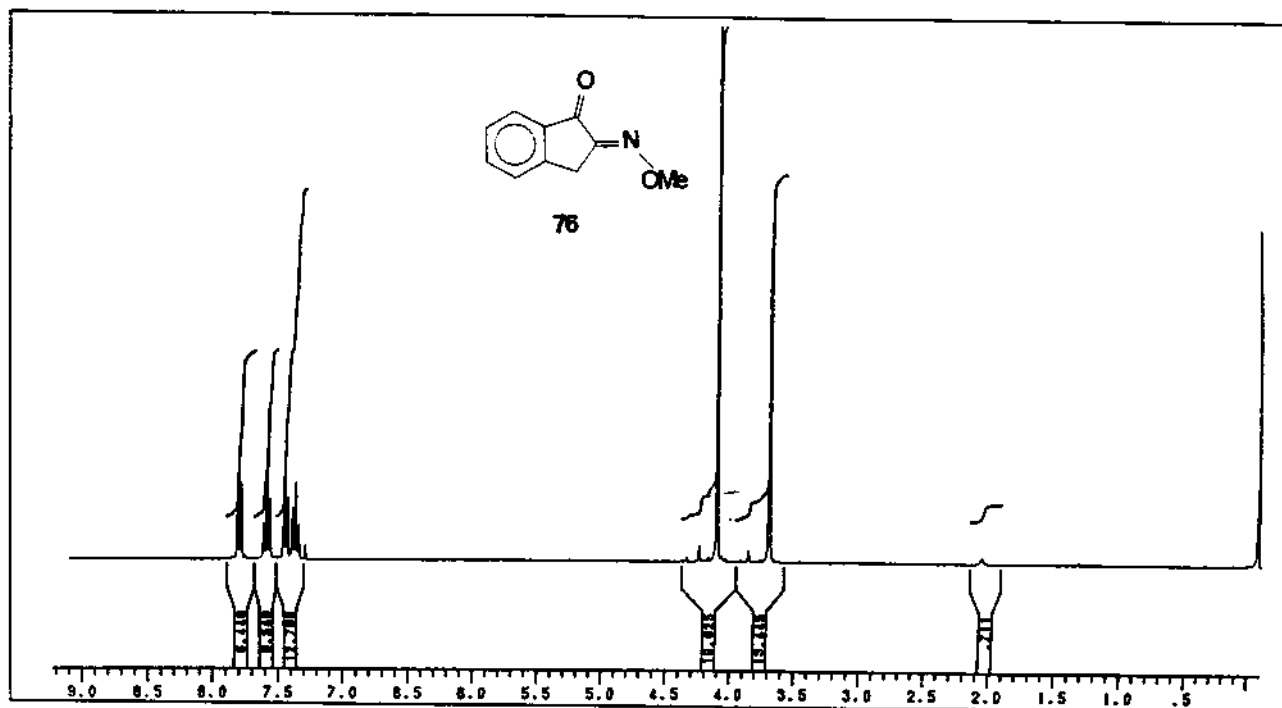
Espectro 77: RMN ^{13}C (125MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO/TMS}$) do composto 57



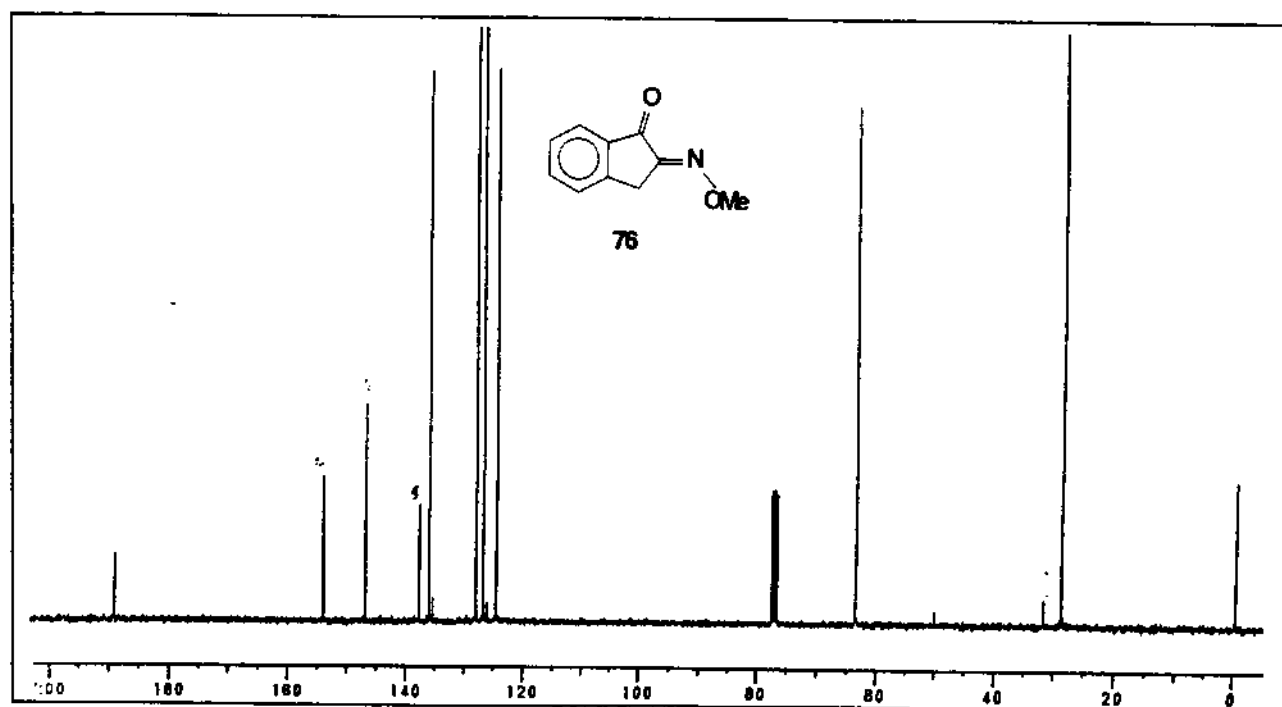
Espectro 78: IV (filme) do composto 76



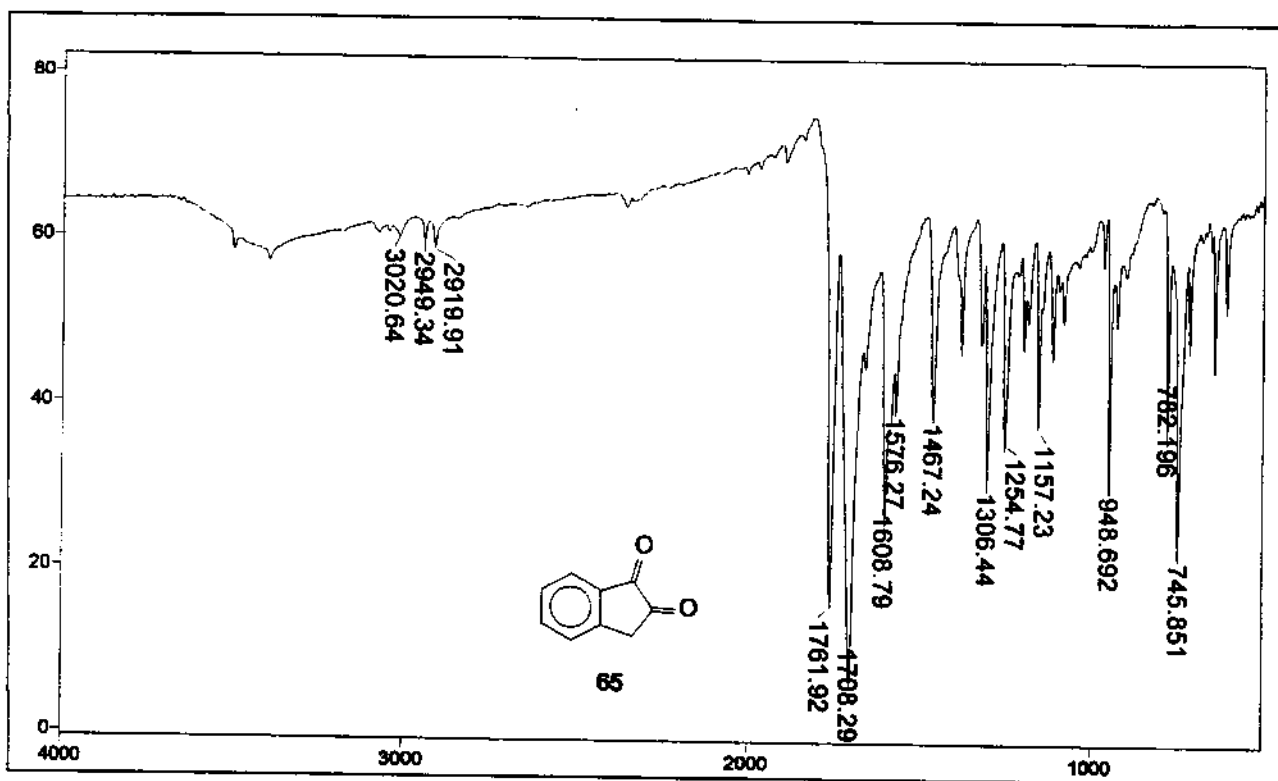
Espectro 79: EM (IE, 70eV) do composto 76



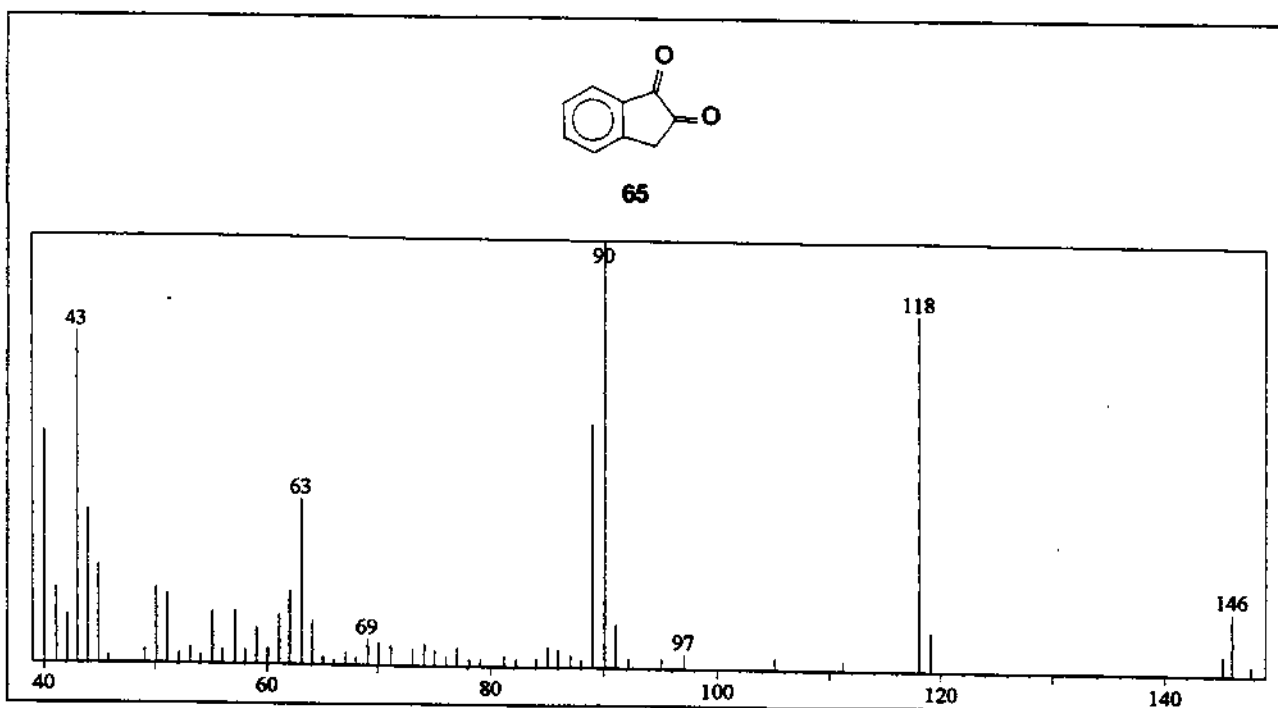
Espectro 80: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 76



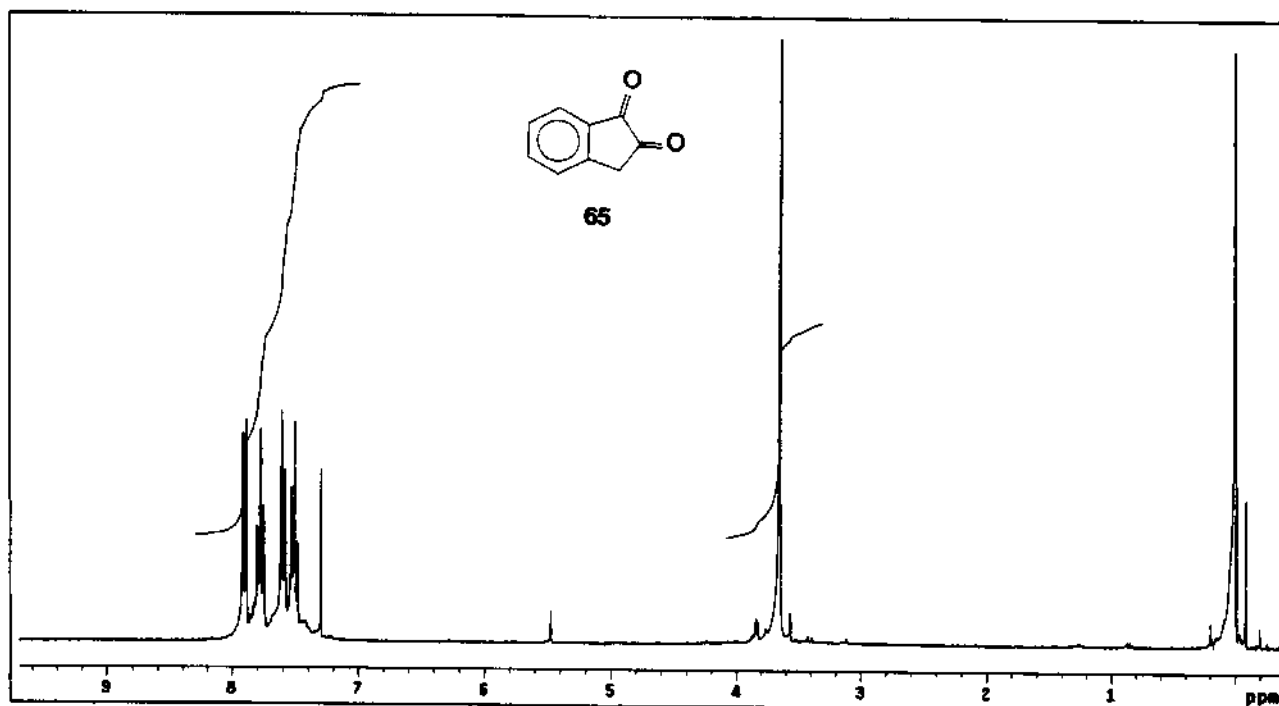
Espectro 81: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 76



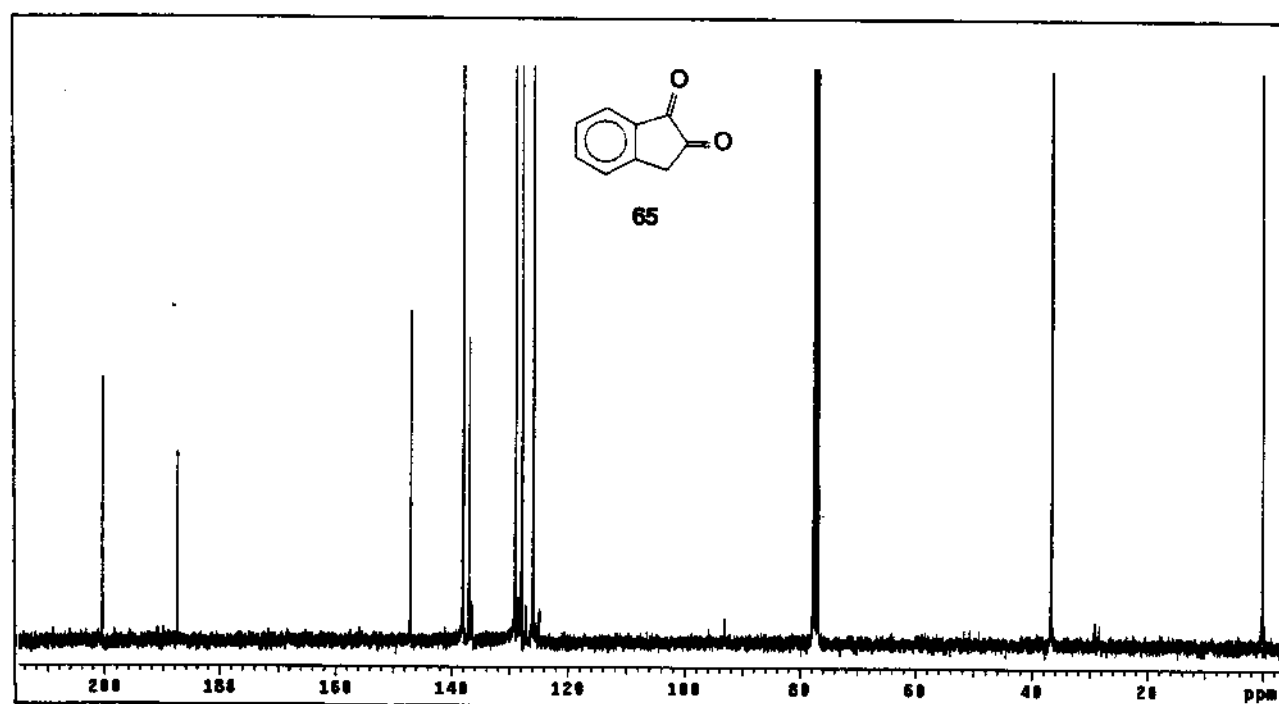
Espectro 82: IV (filme) do composto 65



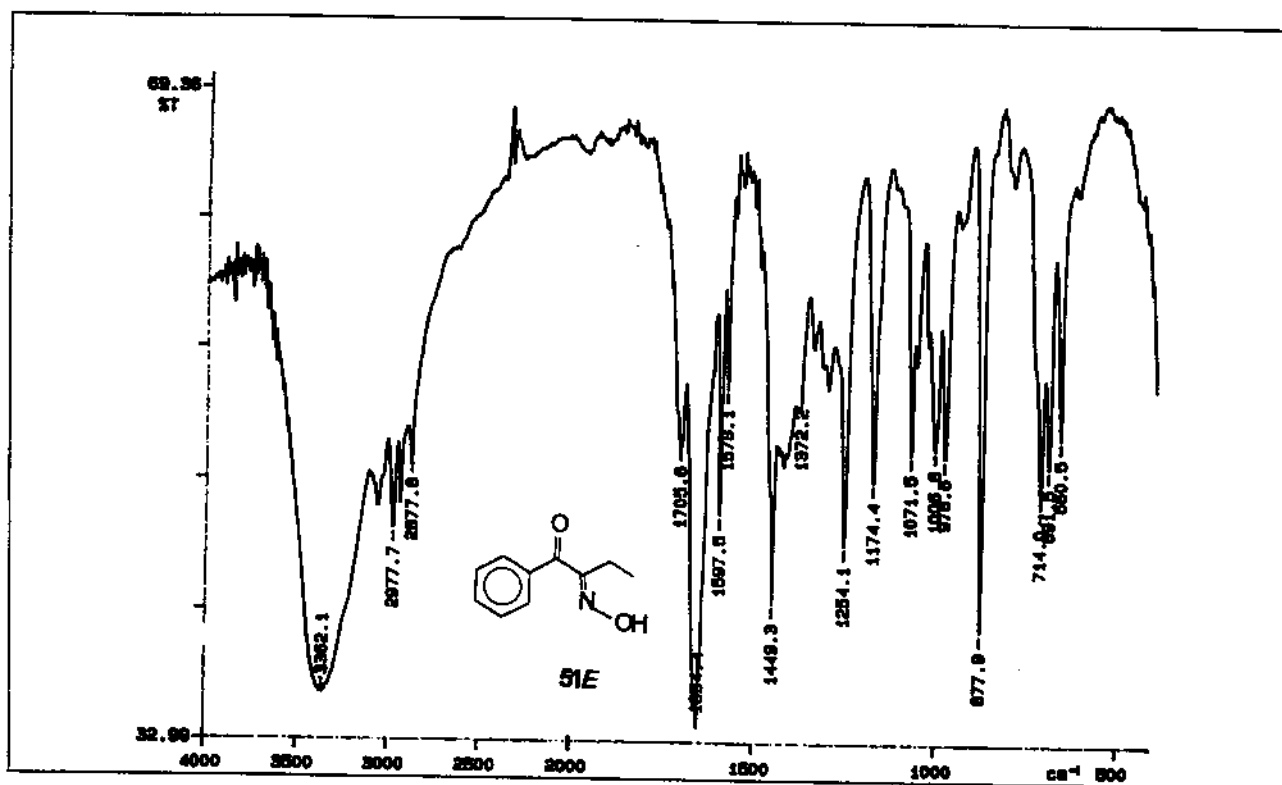
Espectro 83: EM (IE, 70eV) do composto 65



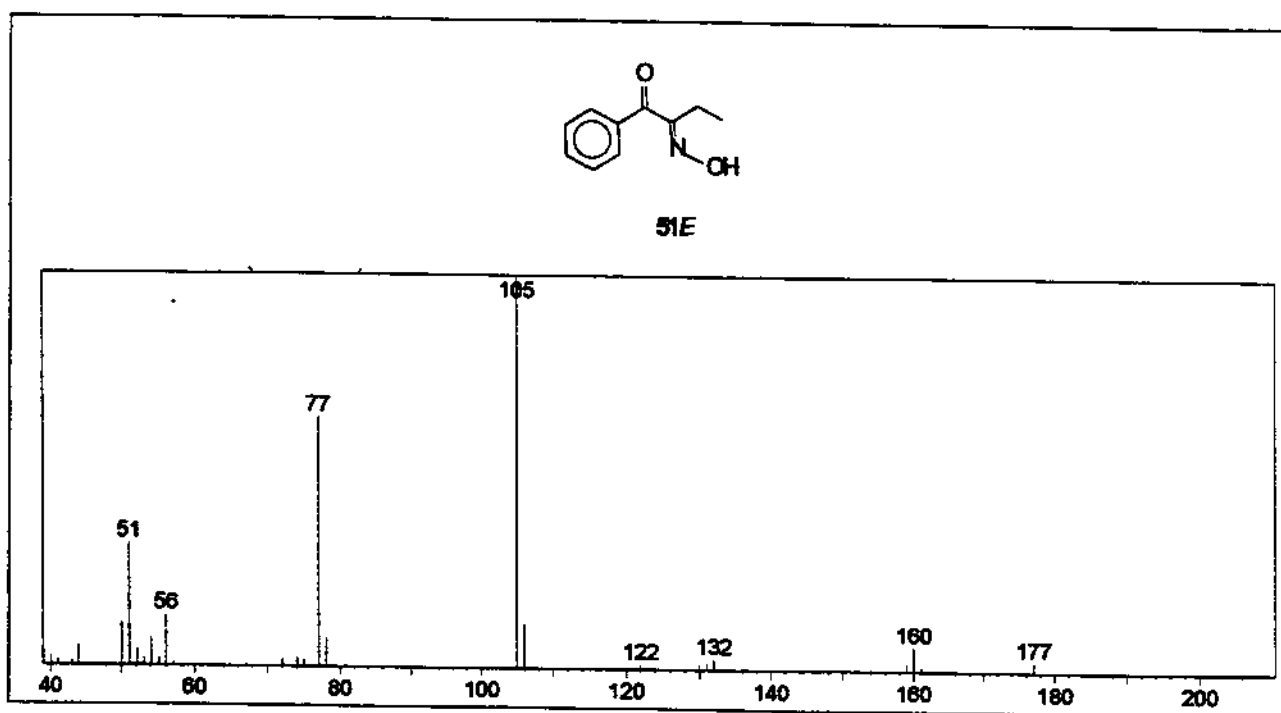
Espectro 84: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65



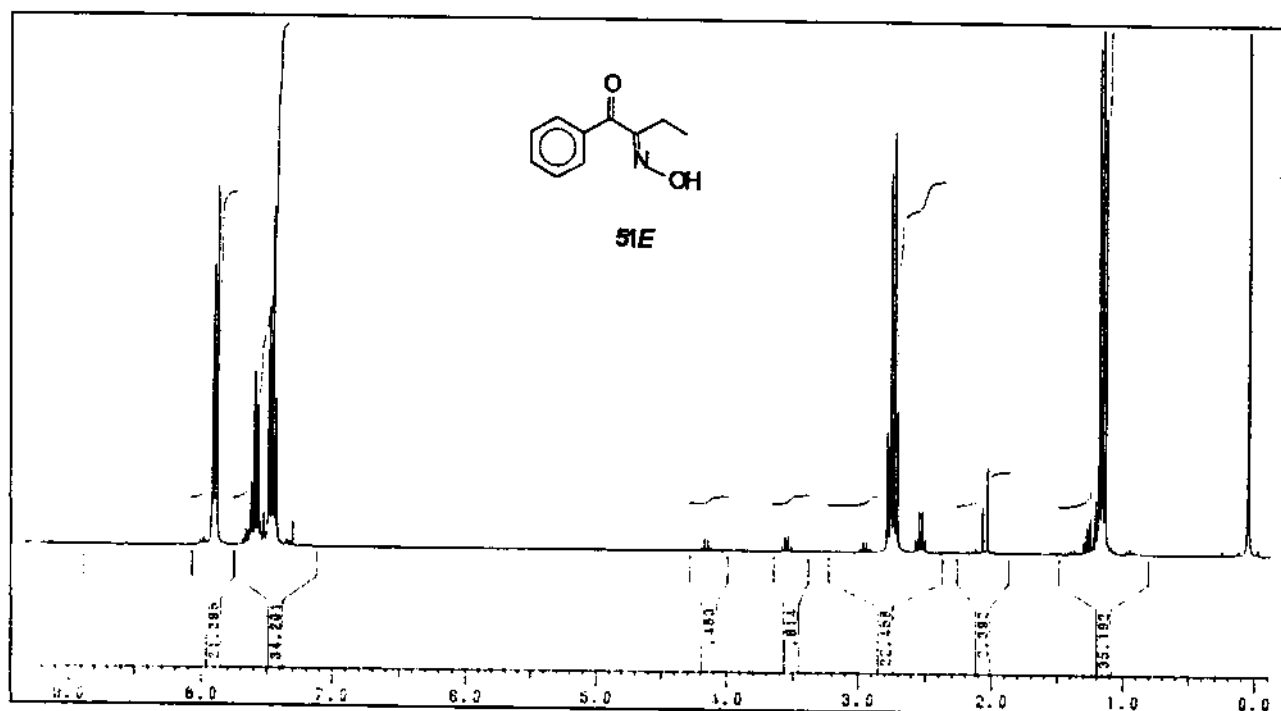
Espectro 85: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65



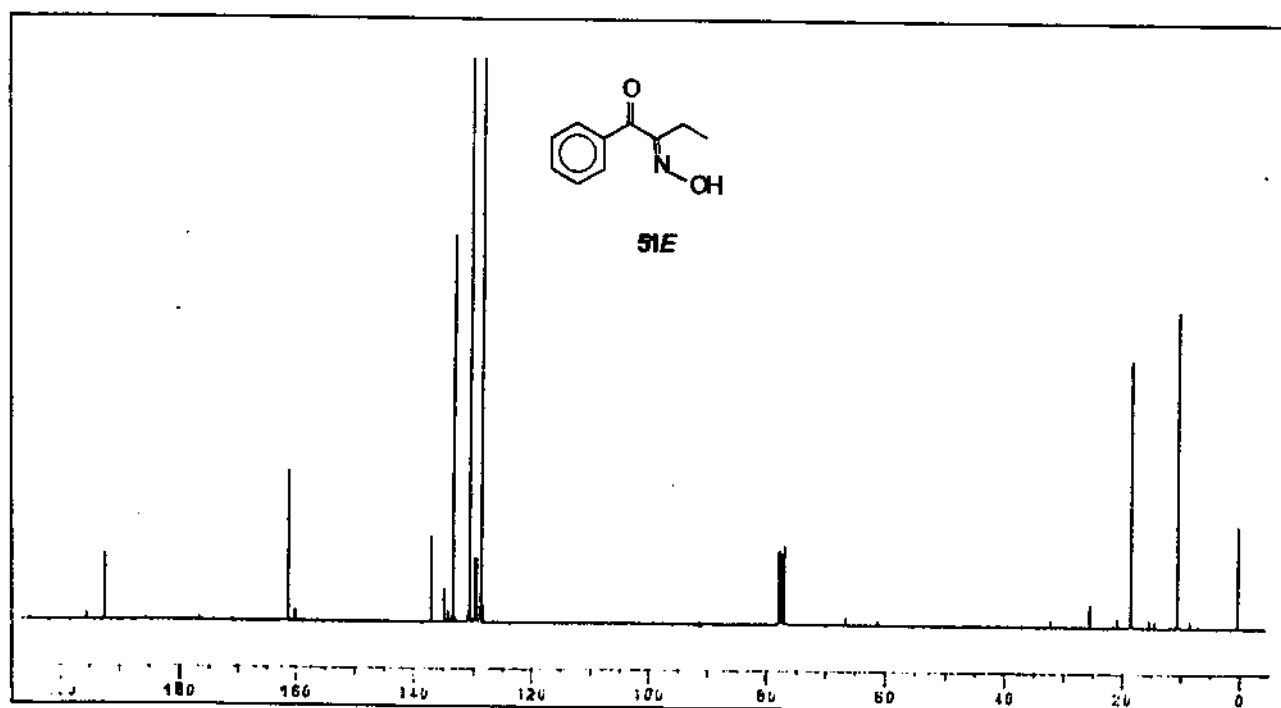
Espectro 86: IV (filme) do composto 51E



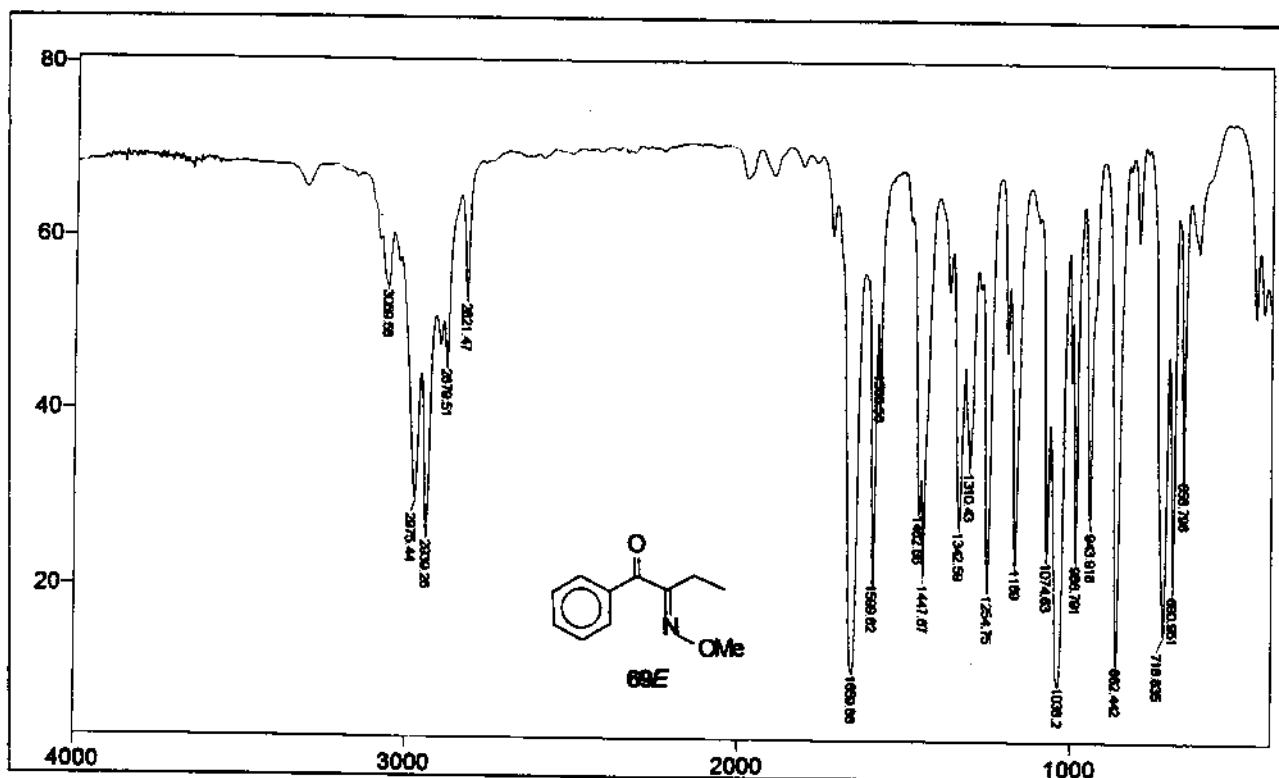
Espectro 87: EM (IE, 70eV) do composto 51E



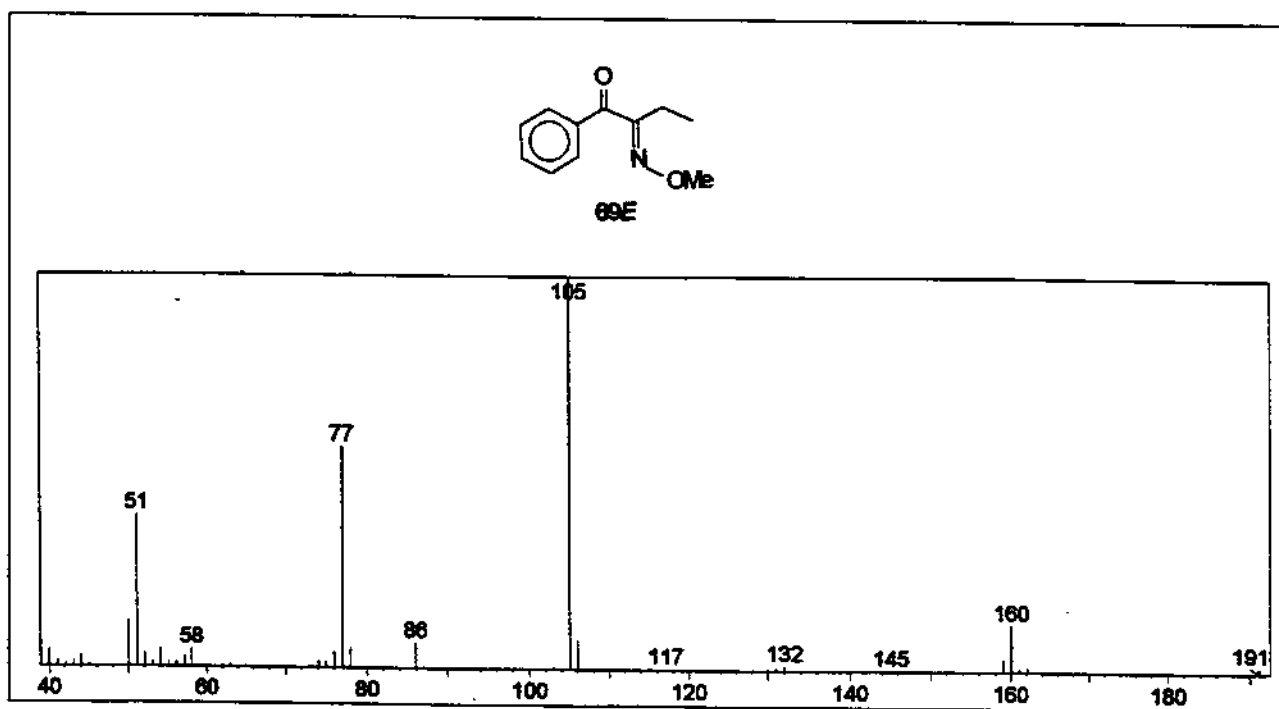
Espectro 88: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **51E**



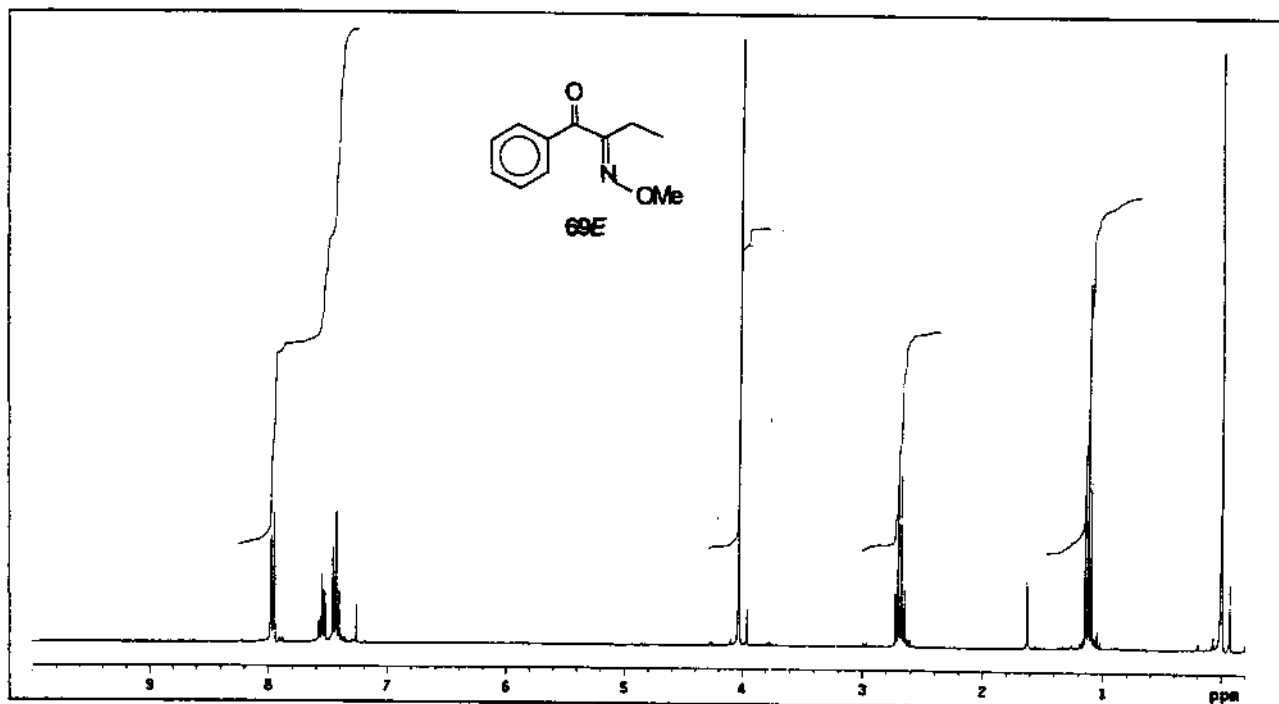
Espectro 89: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **51E**



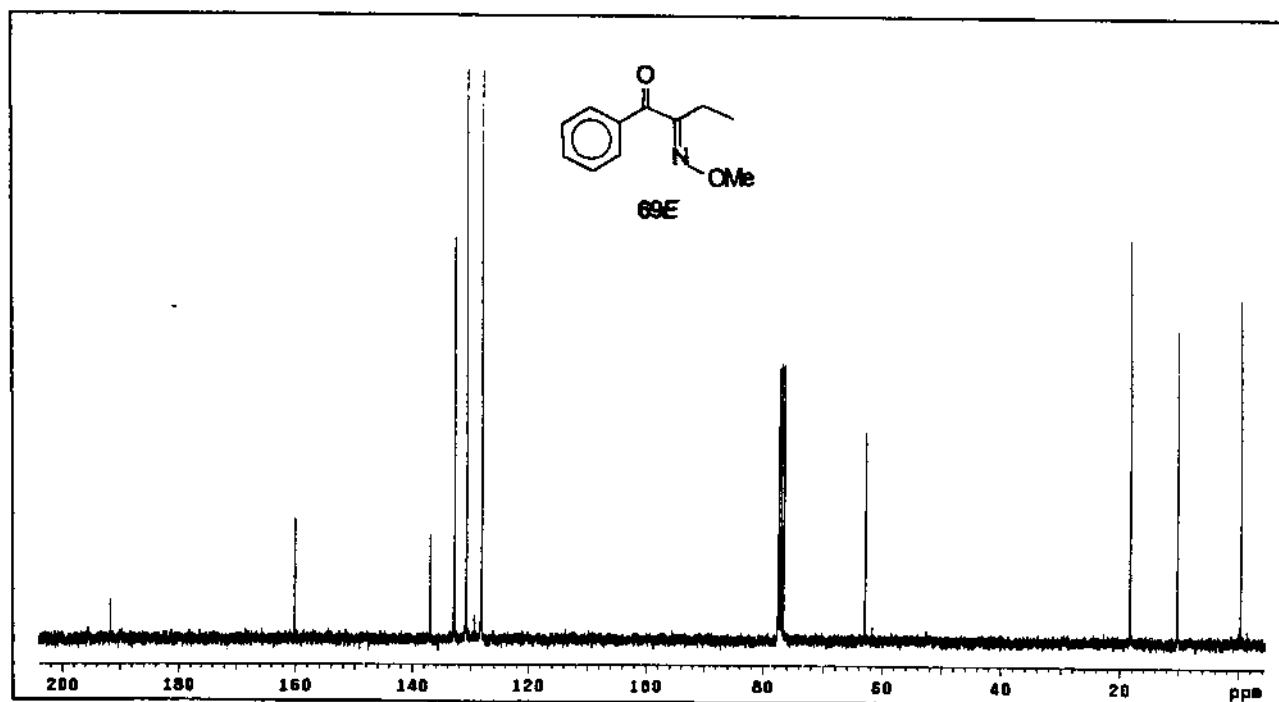
Espectro 90: IV (filme) do composto 69E



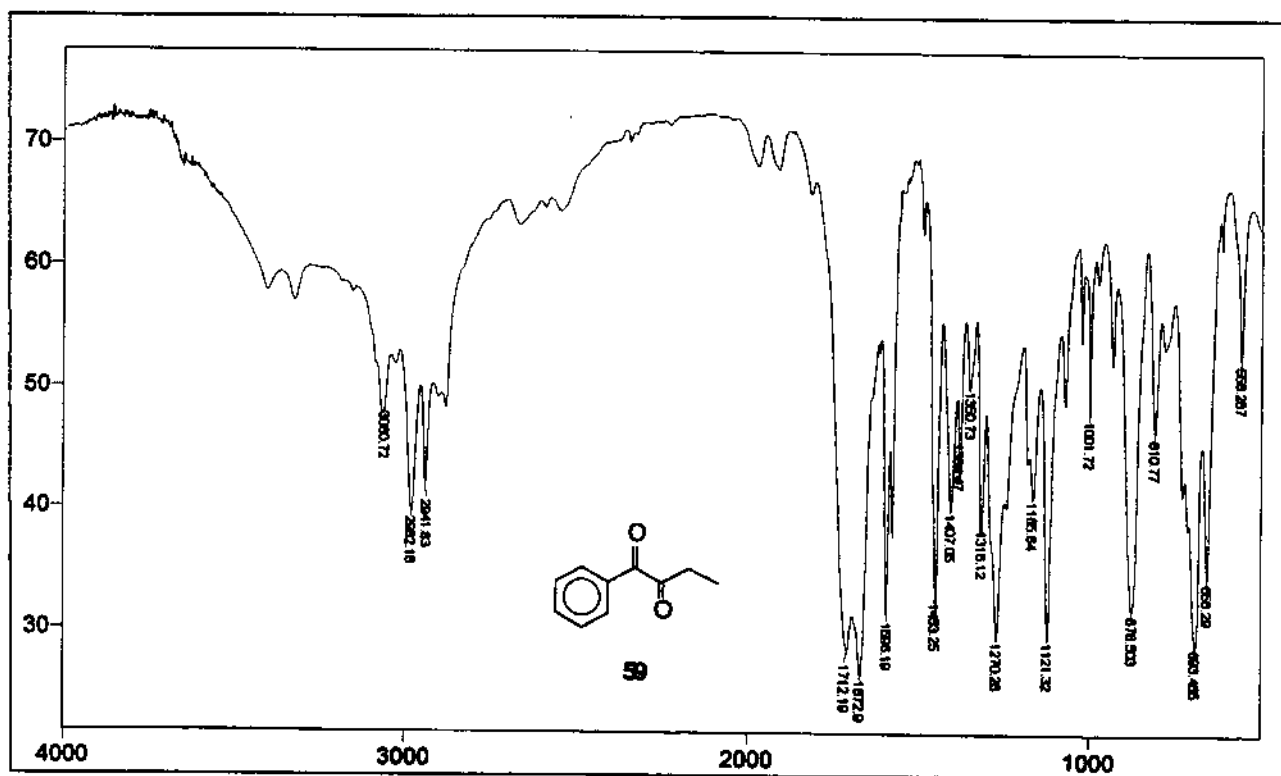
Espectro 91: EM (IE, 70eV) do composto 69E



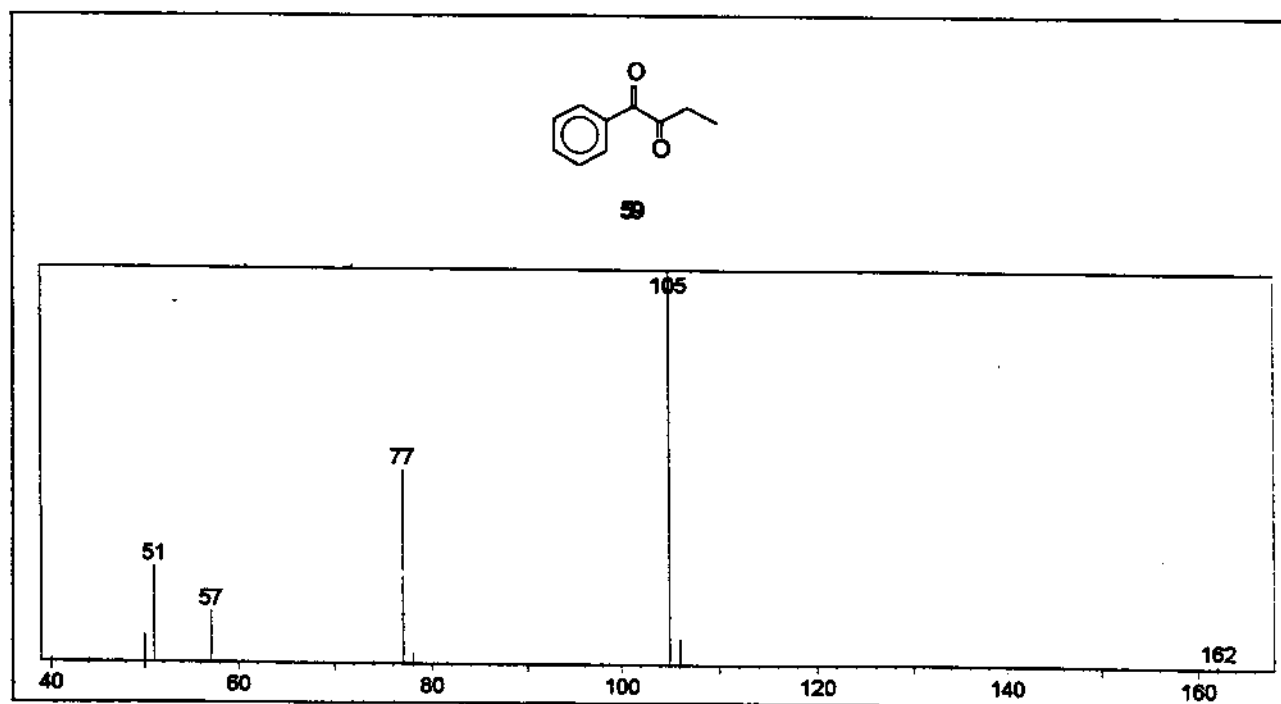
Espectro 92: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **69E**



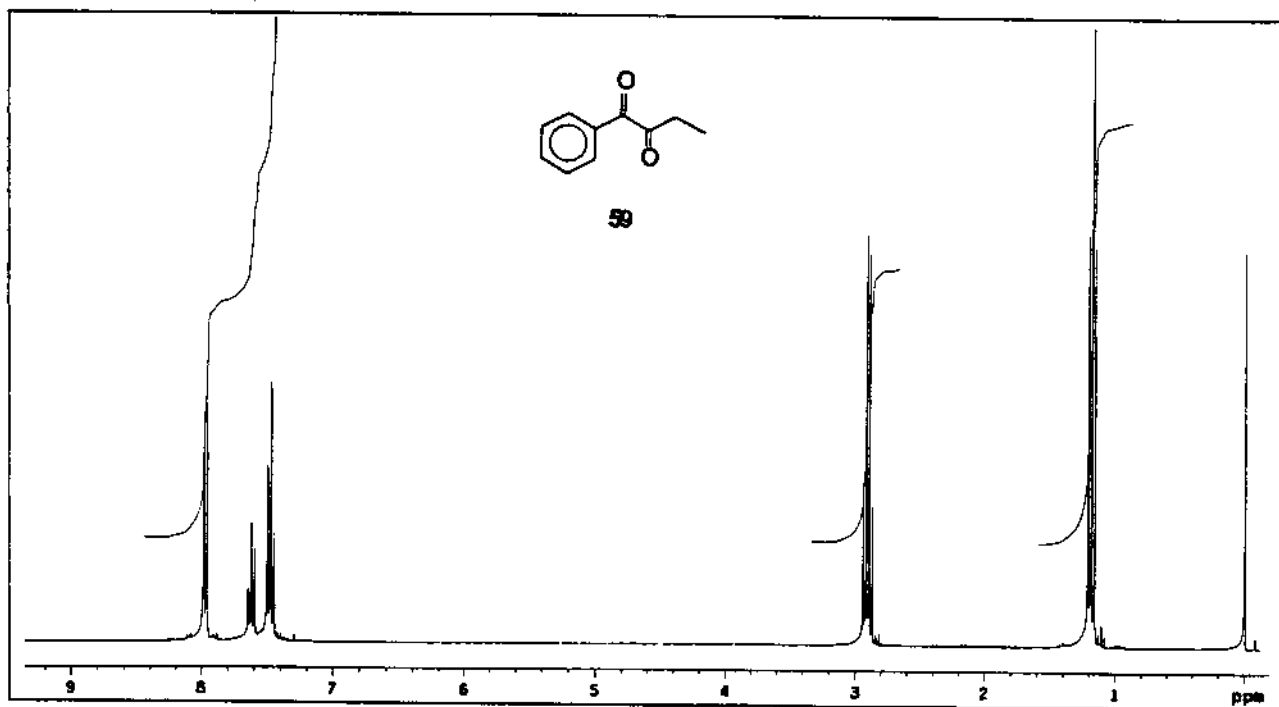
Espectro 93: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **69E**



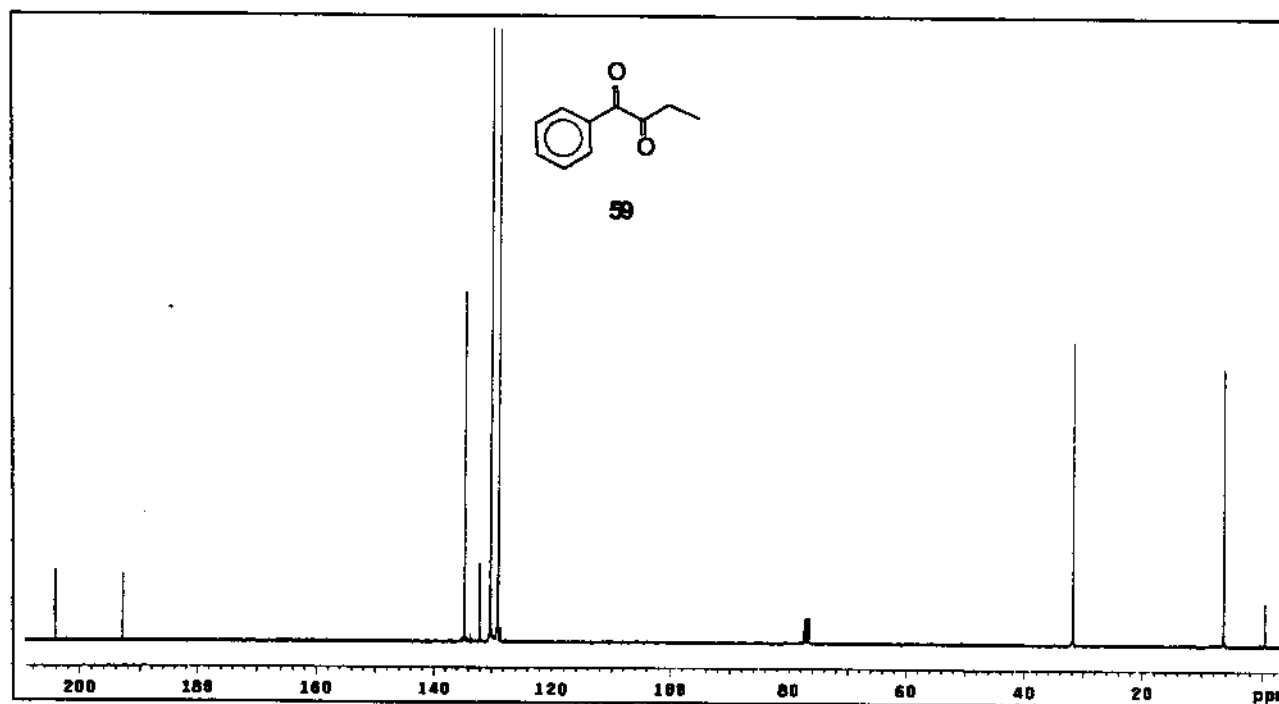
Espectro 94: IV (filme) do composto 59



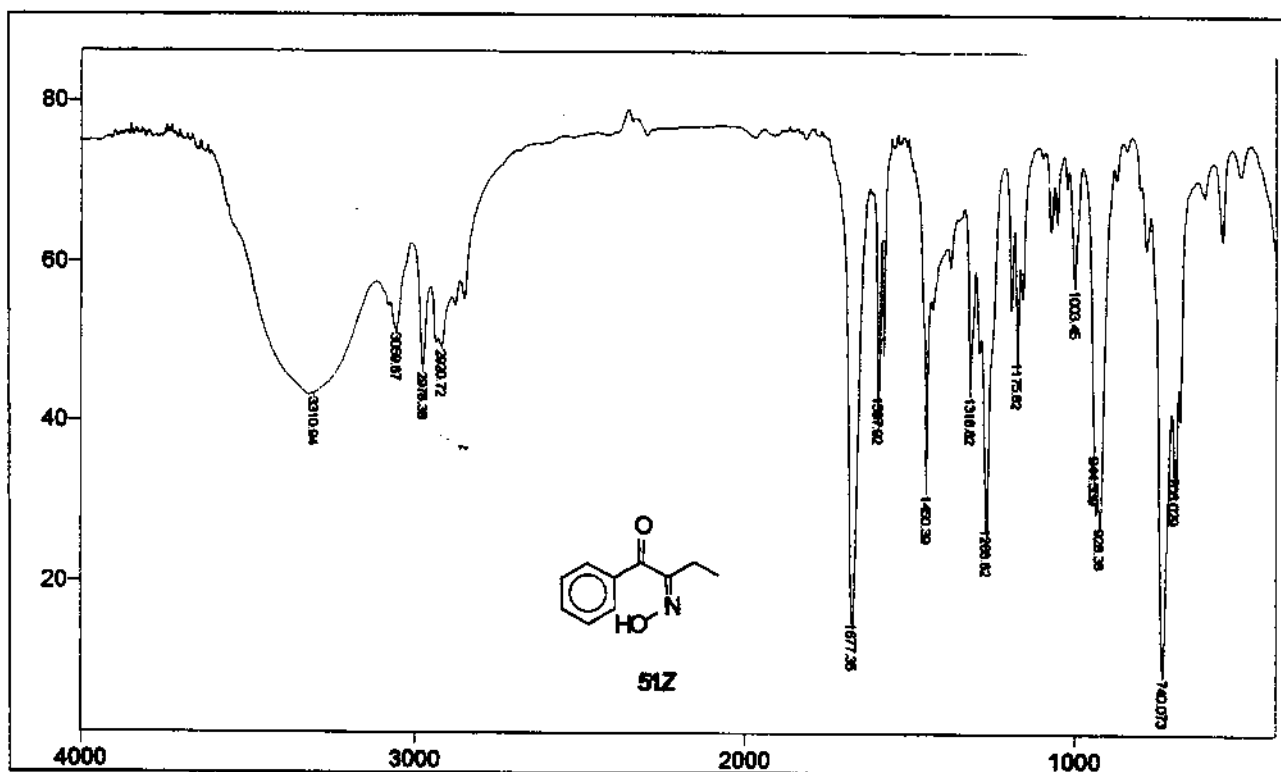
Espectro 95: EM (IE, 70eV) do composto 59



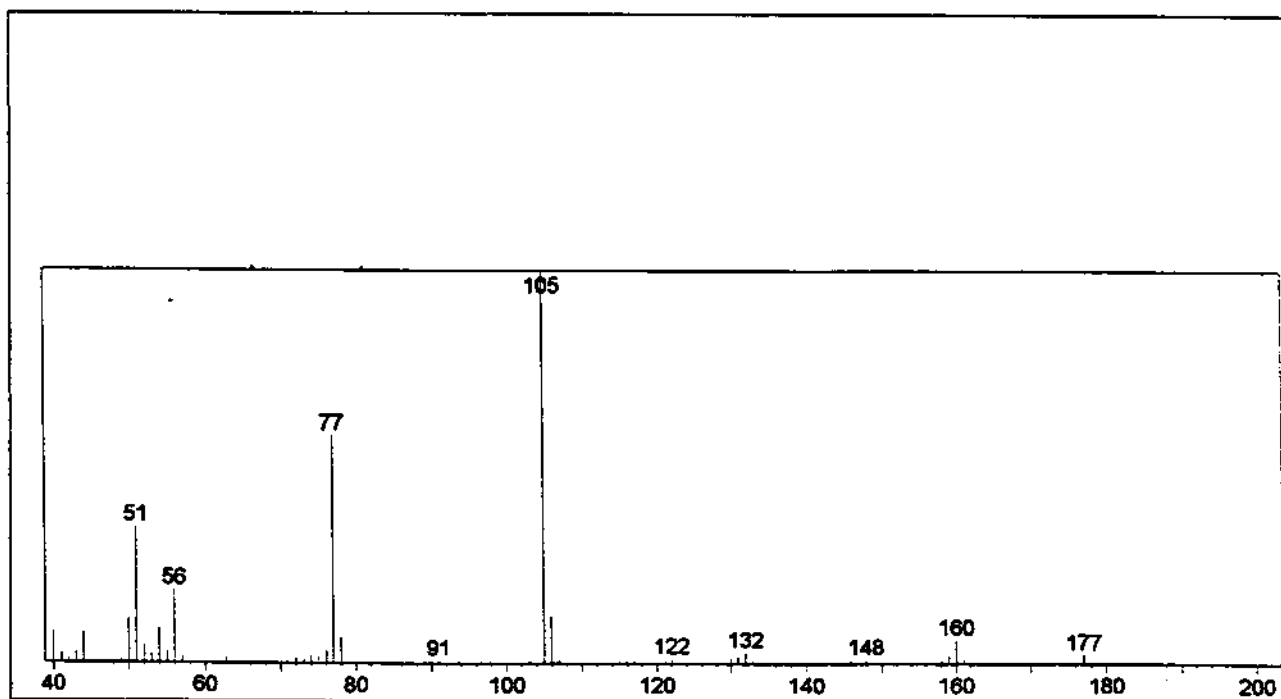
Espectro 96: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 59



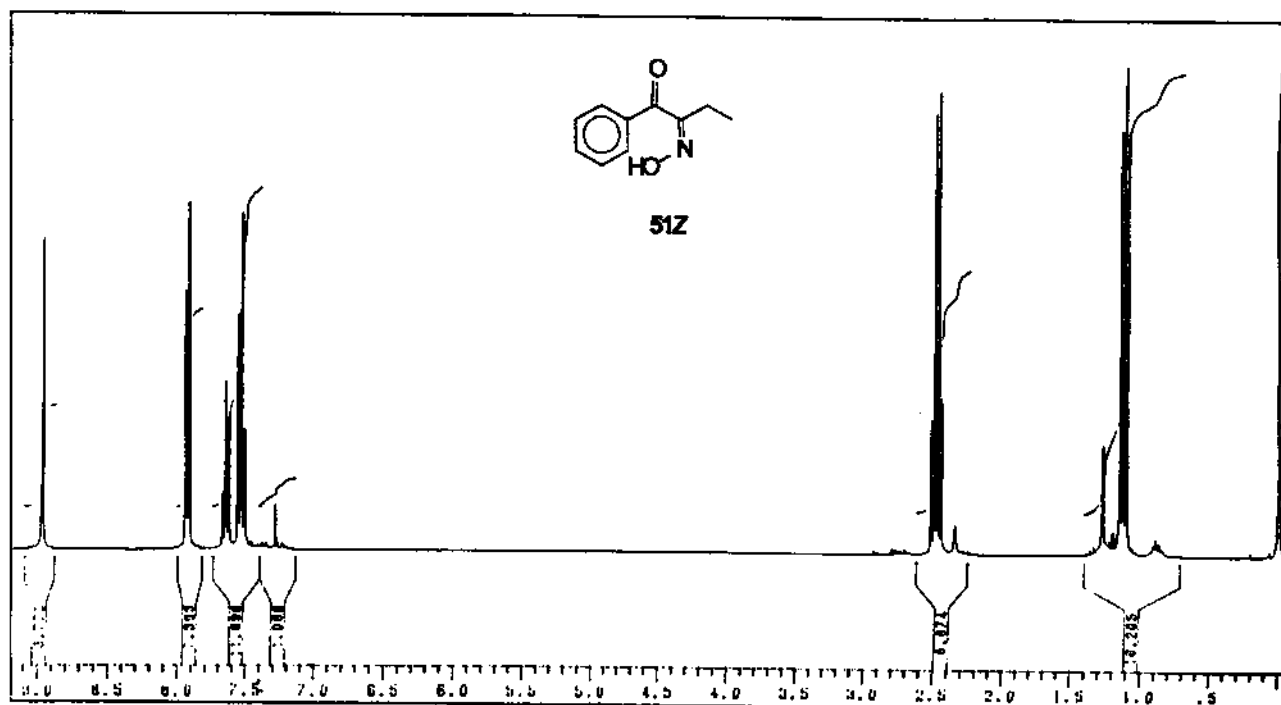
Espectro 97: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 59



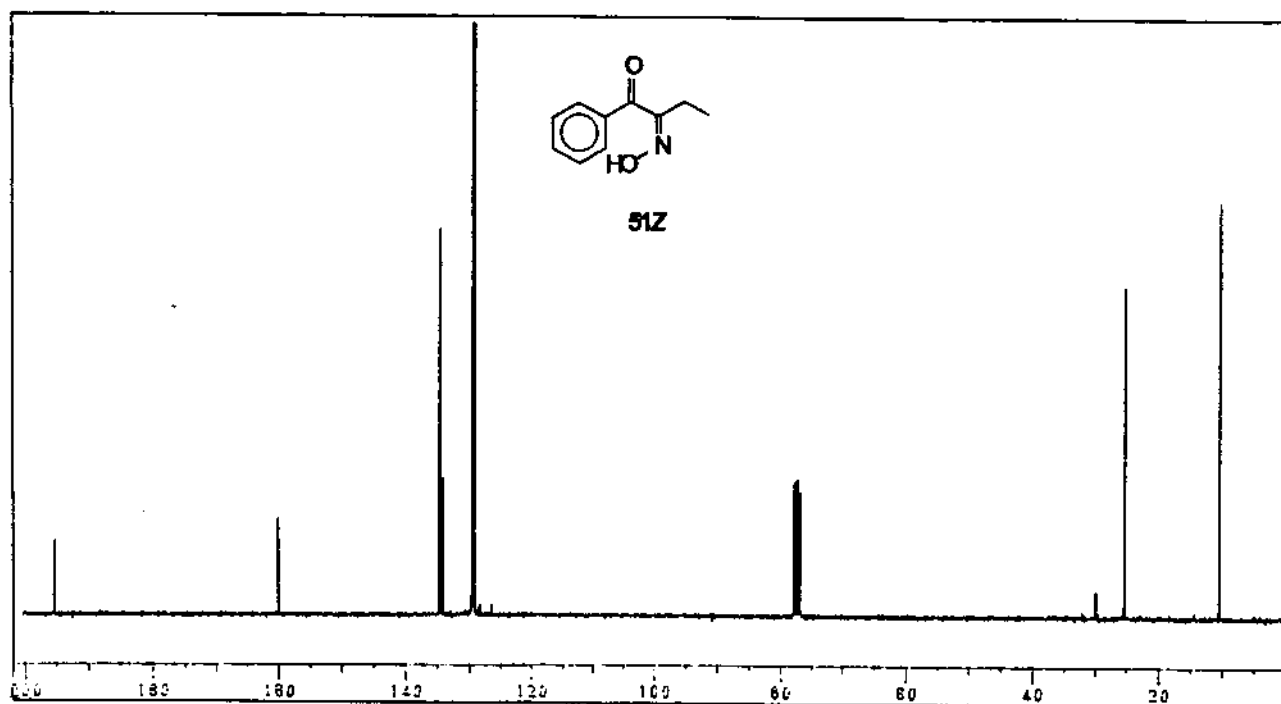
Espectro 98: IV (filme) do composto 51Z



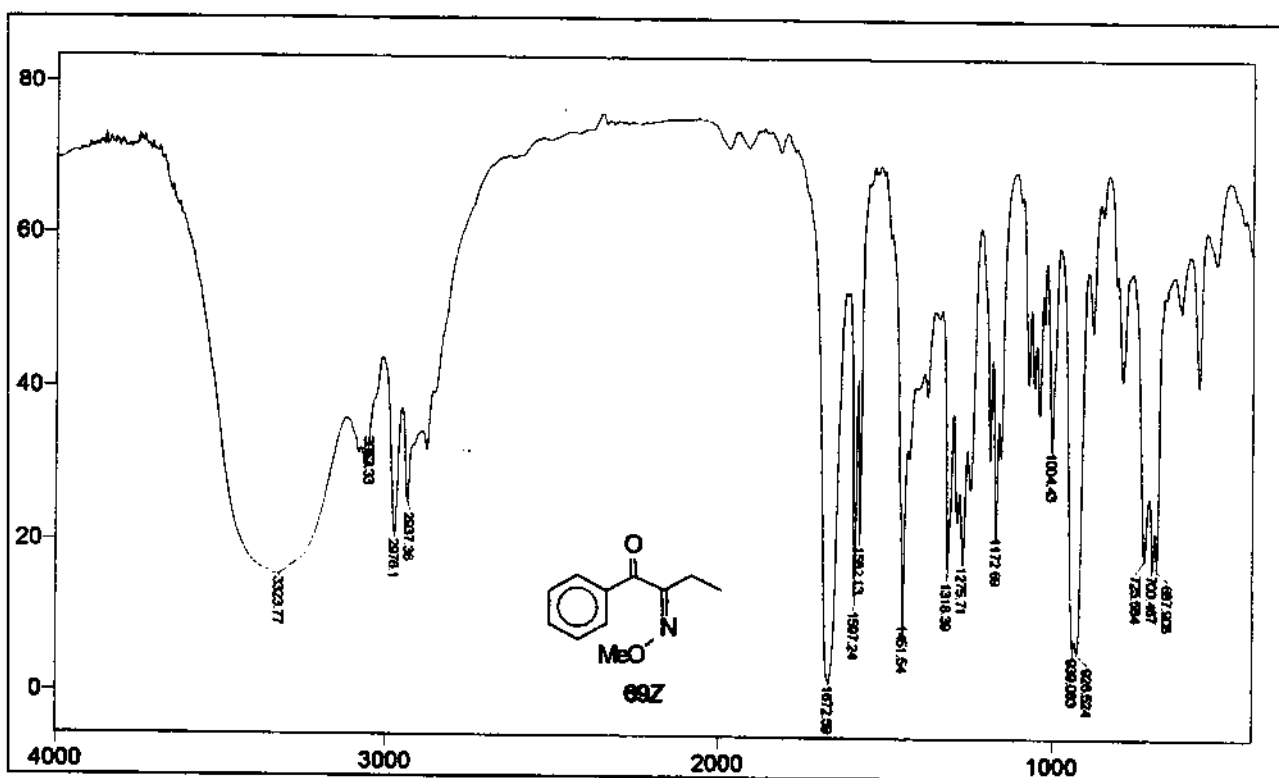
Espectro 99: EM (IE, 70eV) do composto 51Z



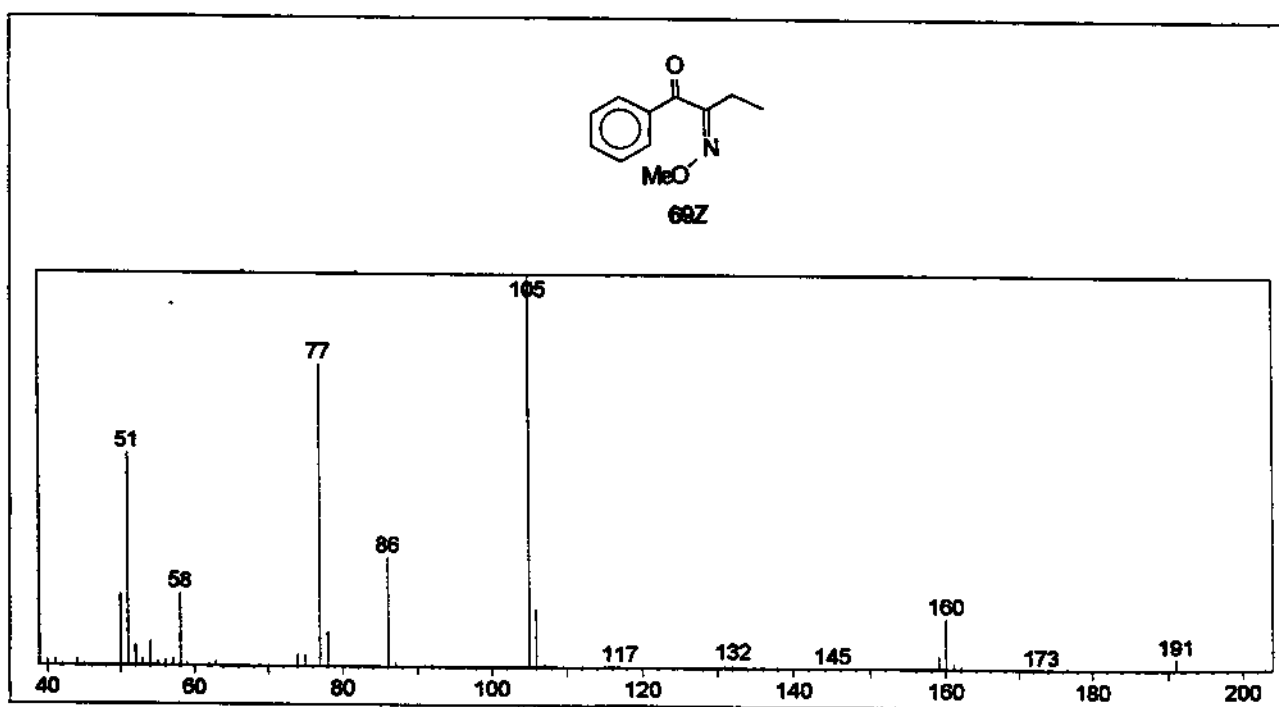
Espectro 100: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 51Z



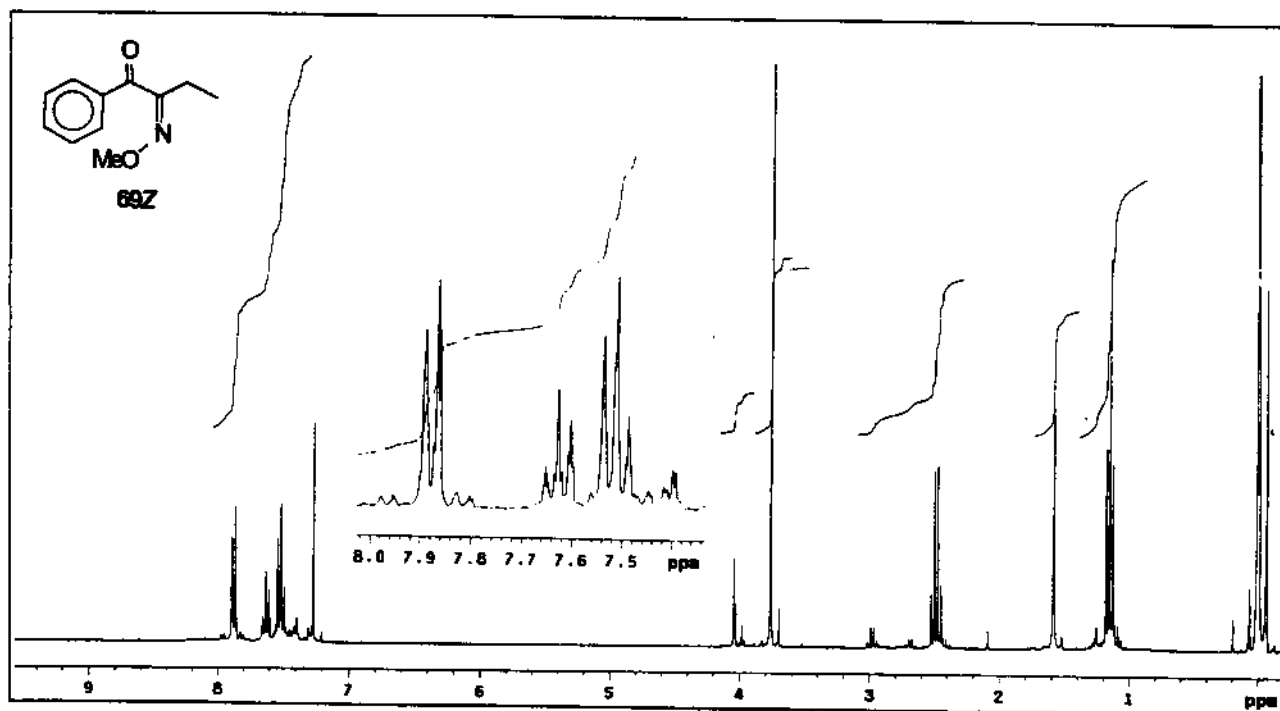
Espectro 101: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 51Z



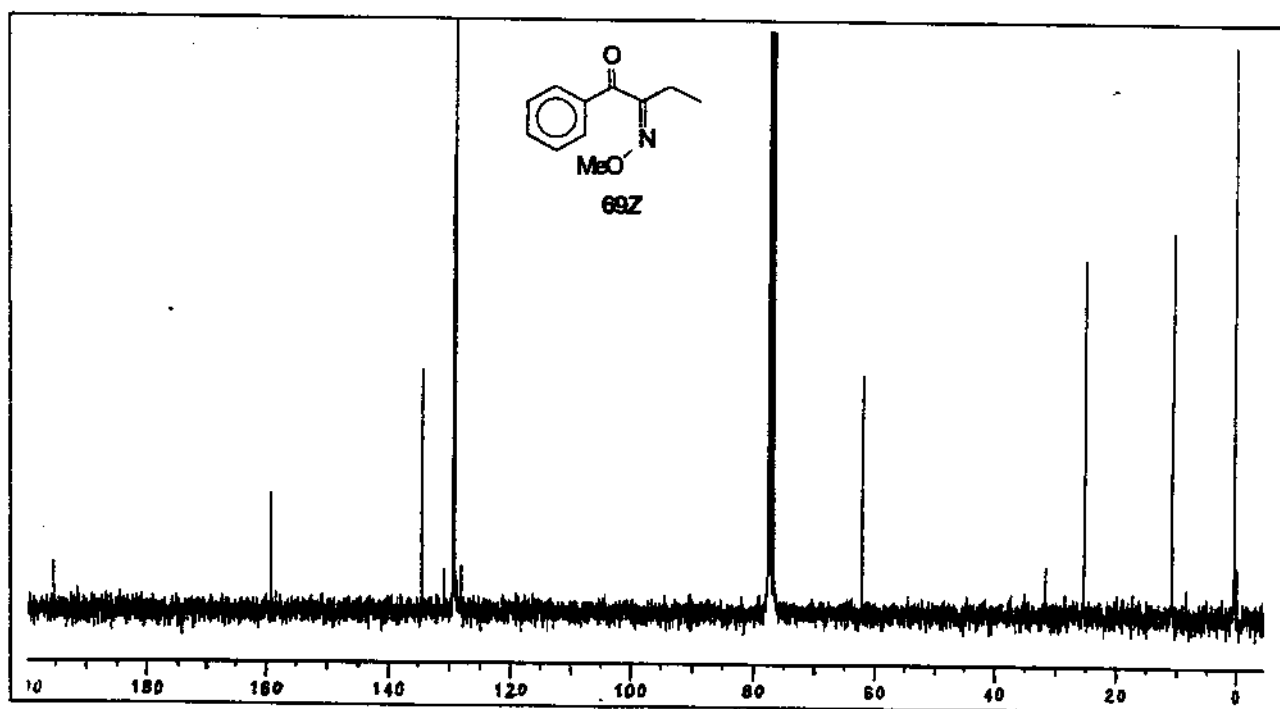
Espectro 102: IV (filme) do composto 69Z



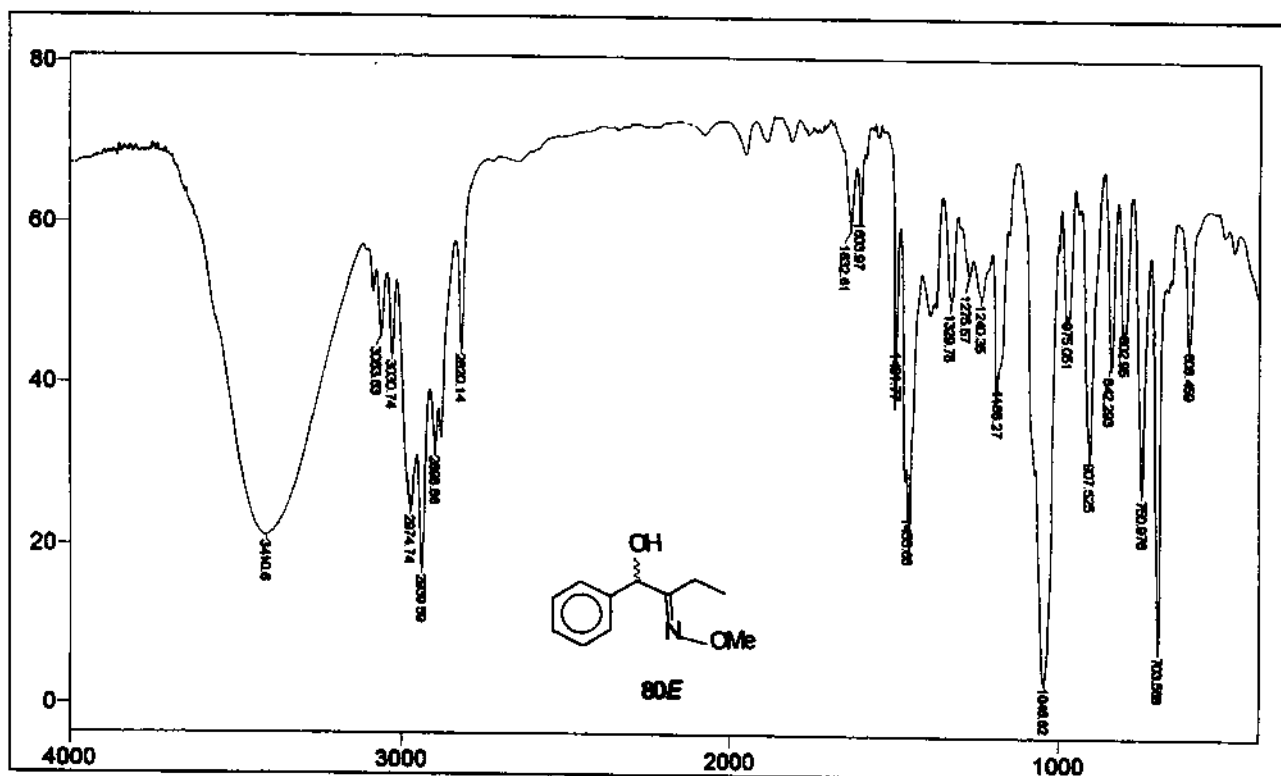
Espectro 103: EM (IE, 70eV) do composto 69Z



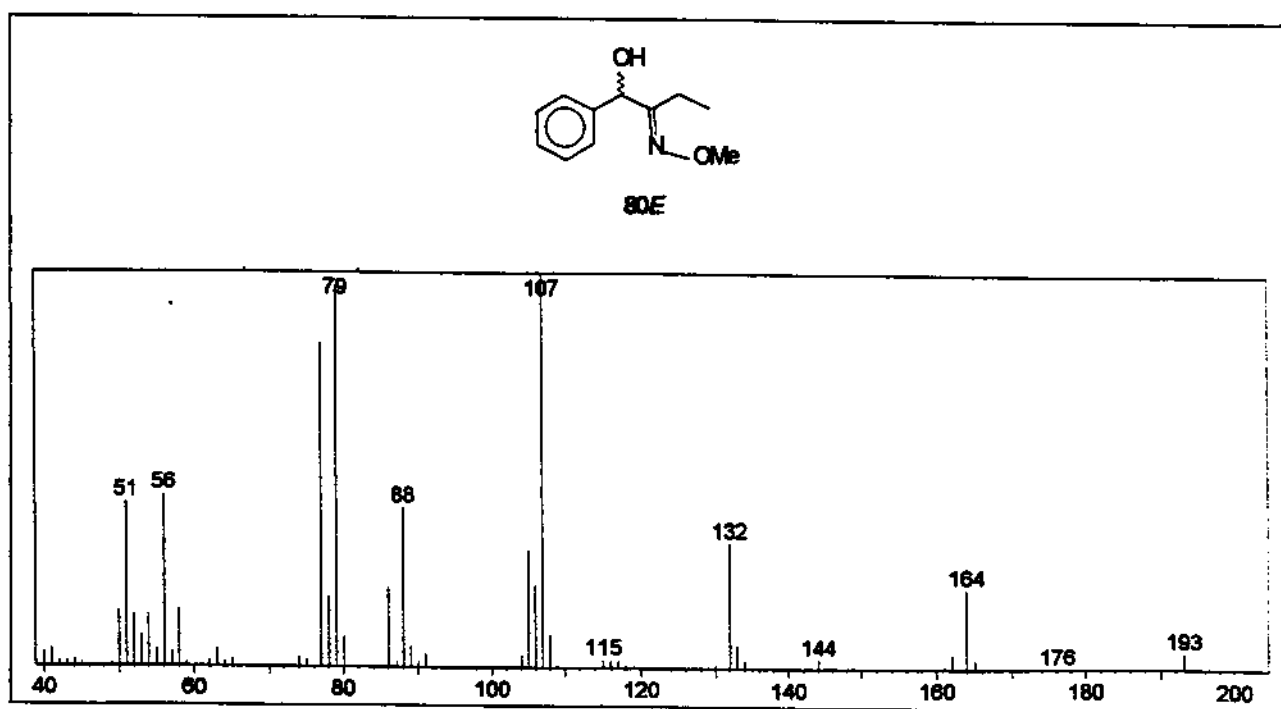
Espectro 104: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 69Z



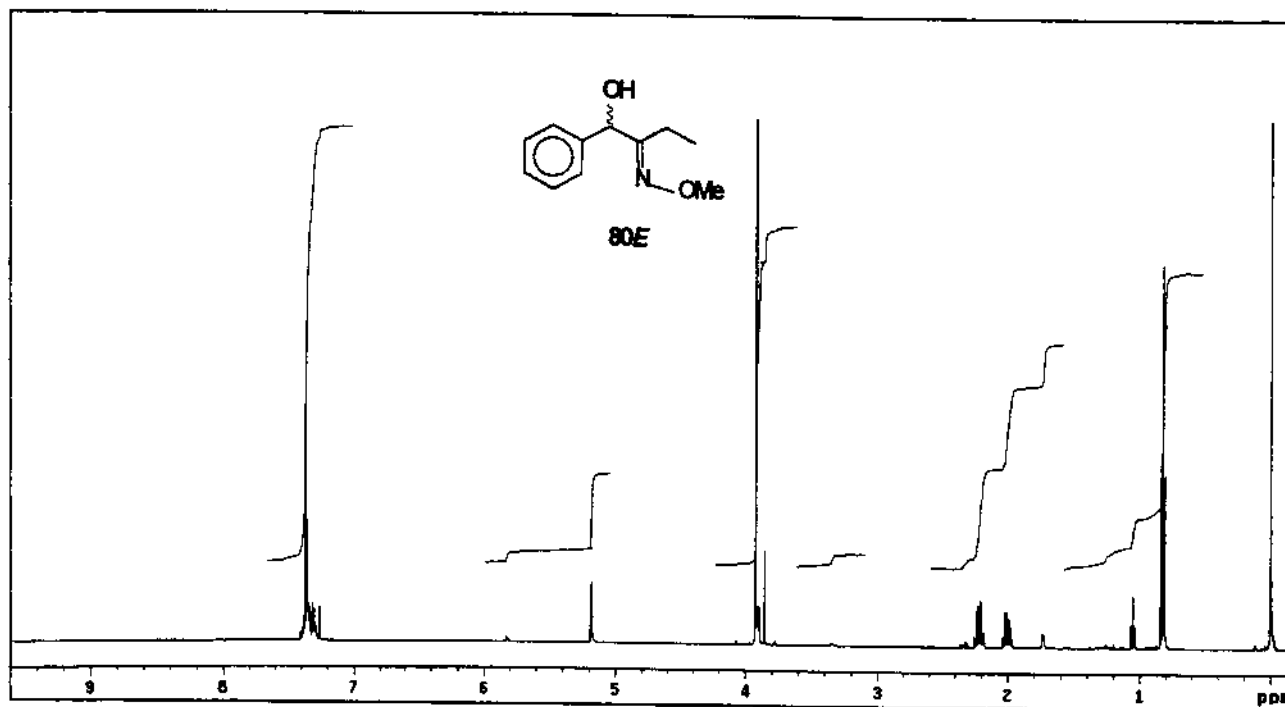
Espectro 105: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 69Z



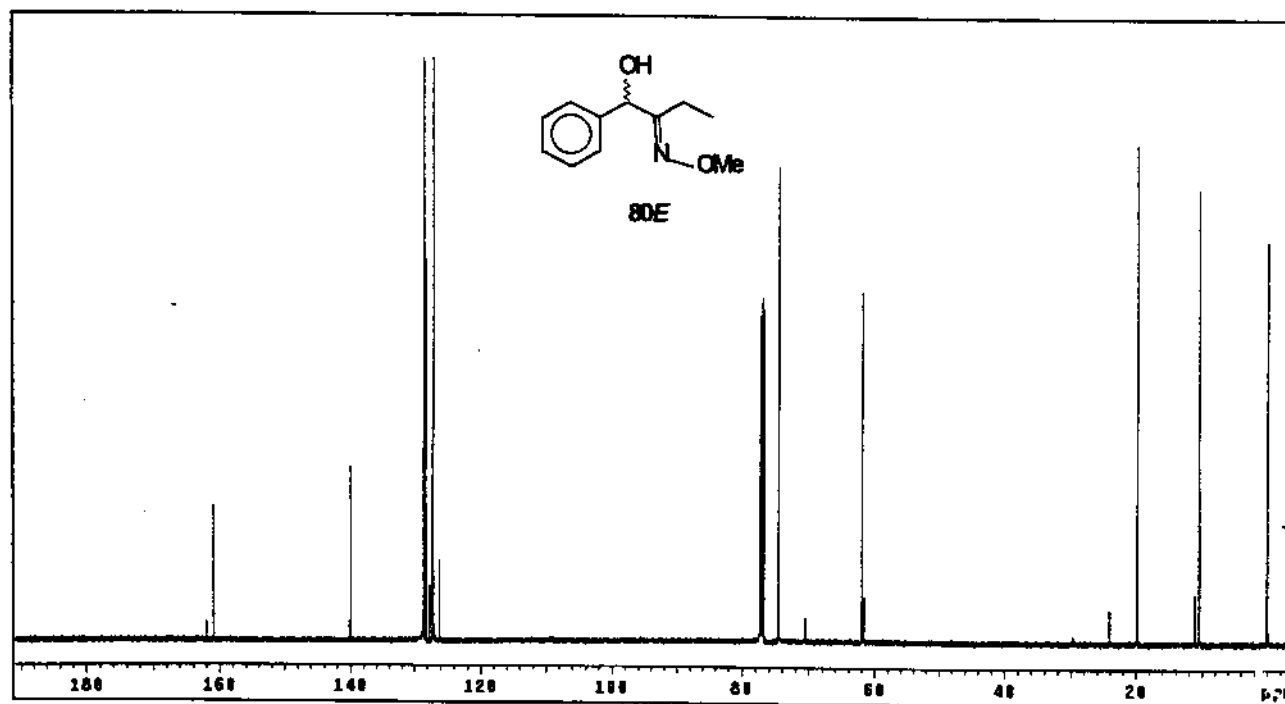
Espectro 106: IV (filme) do composto 80E



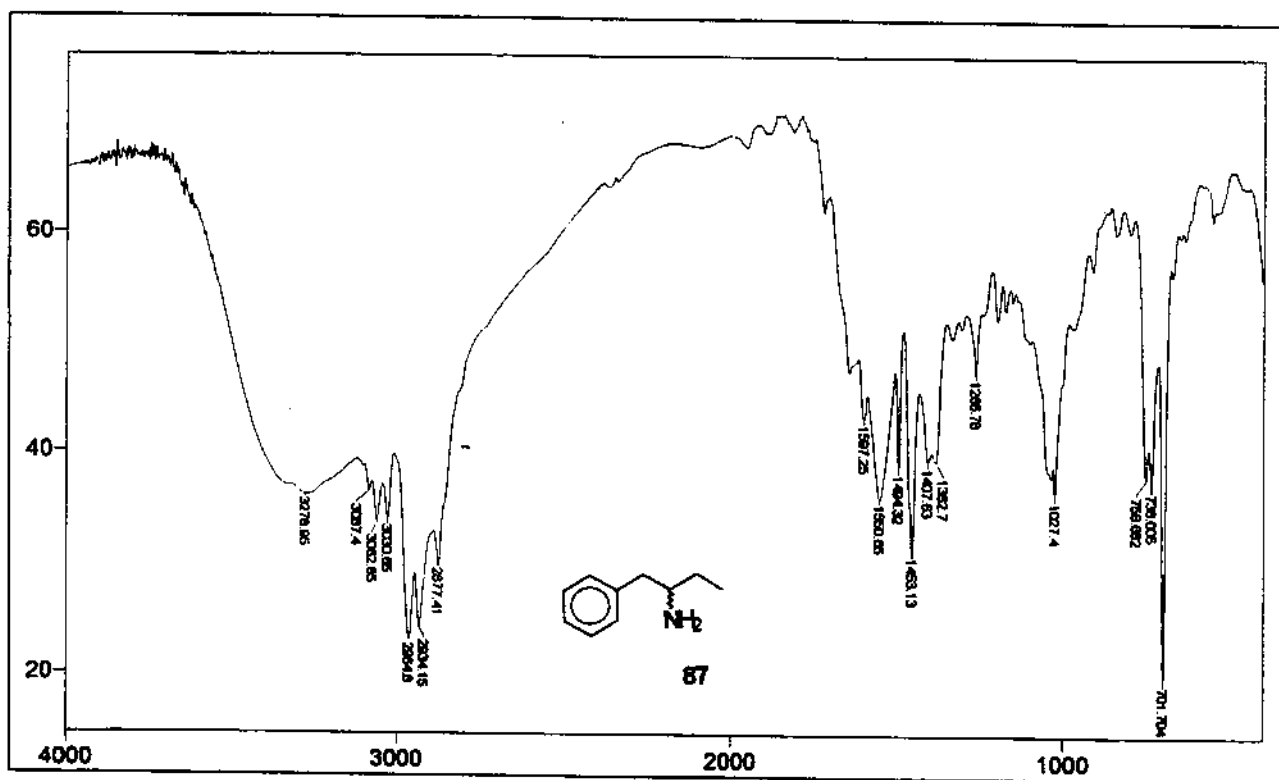
Espectro 107: EM (IE, 70eV) do composto 80E



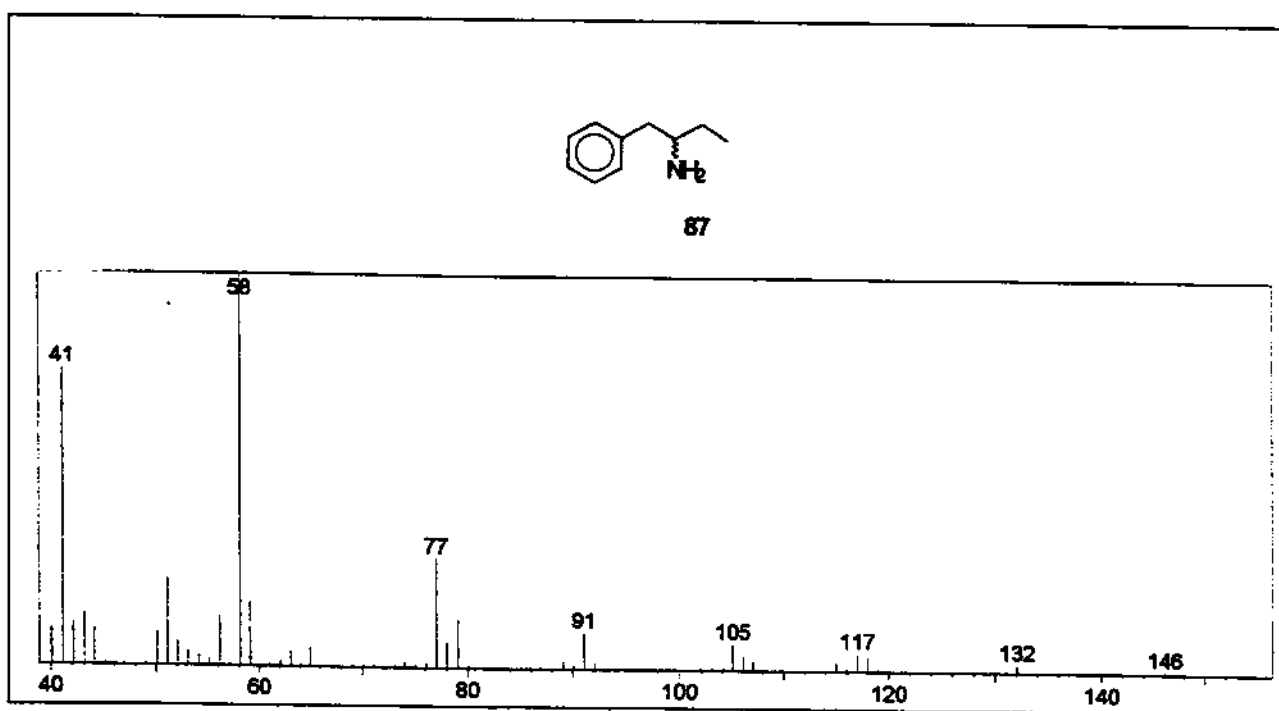
Espectro 108: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) do composto **80E**



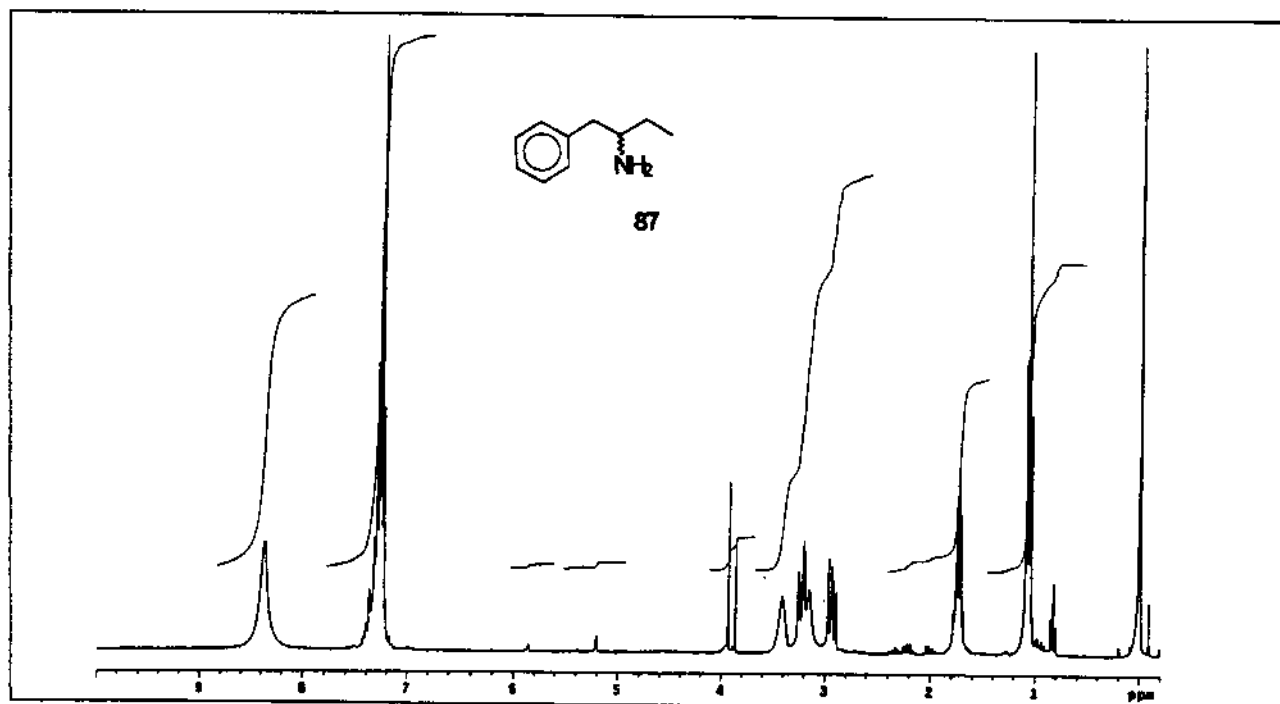
Espectro 109: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) do composto **80E**



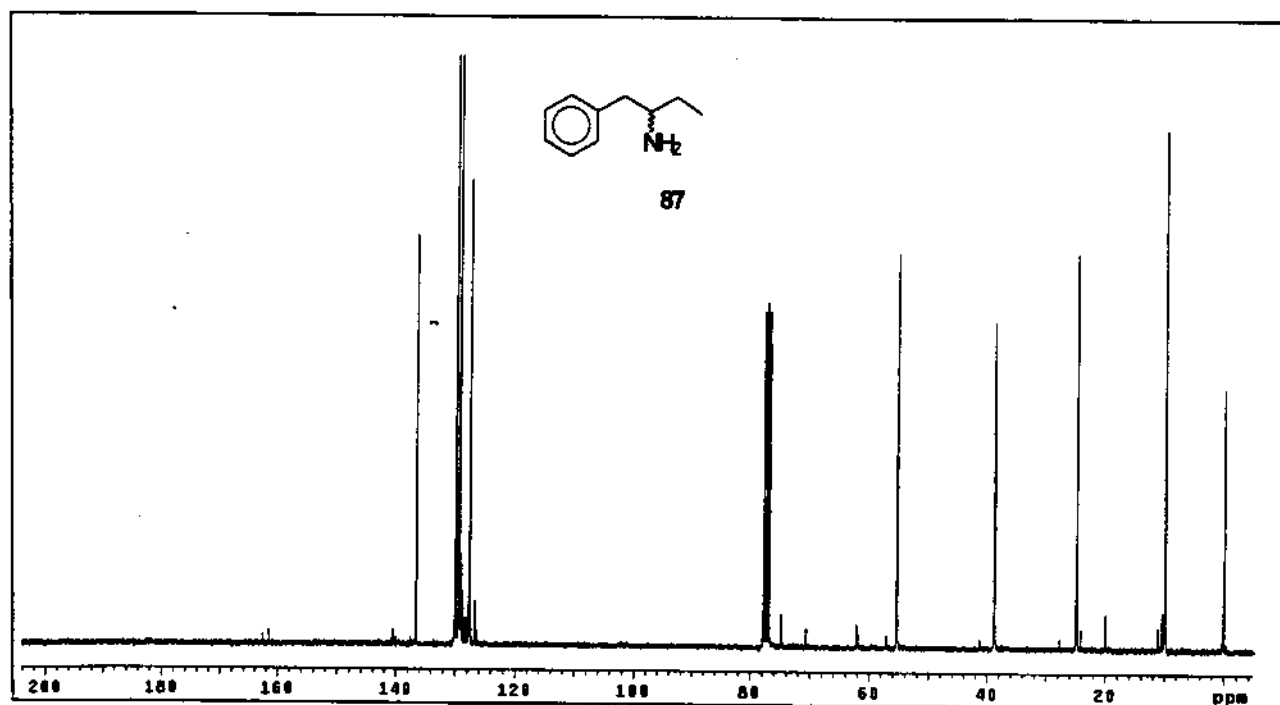
Espectro 110: IV (filme) do composto 87



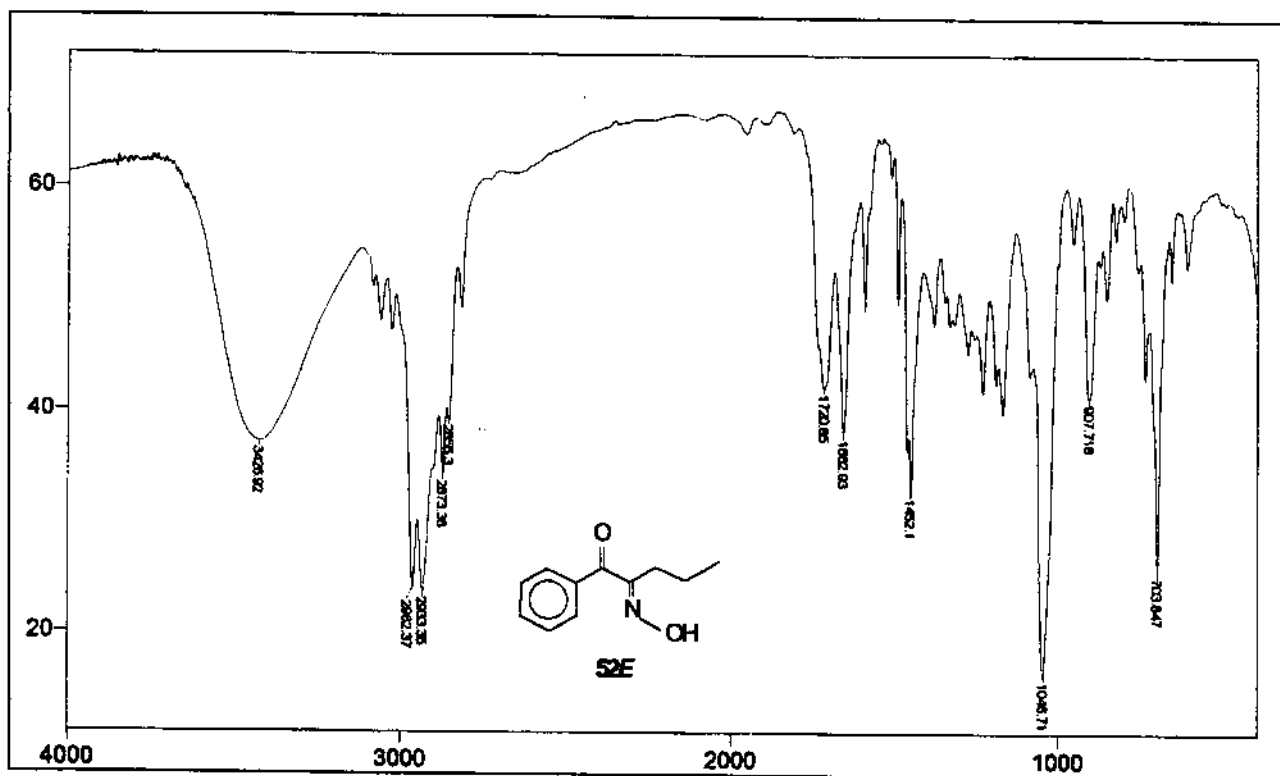
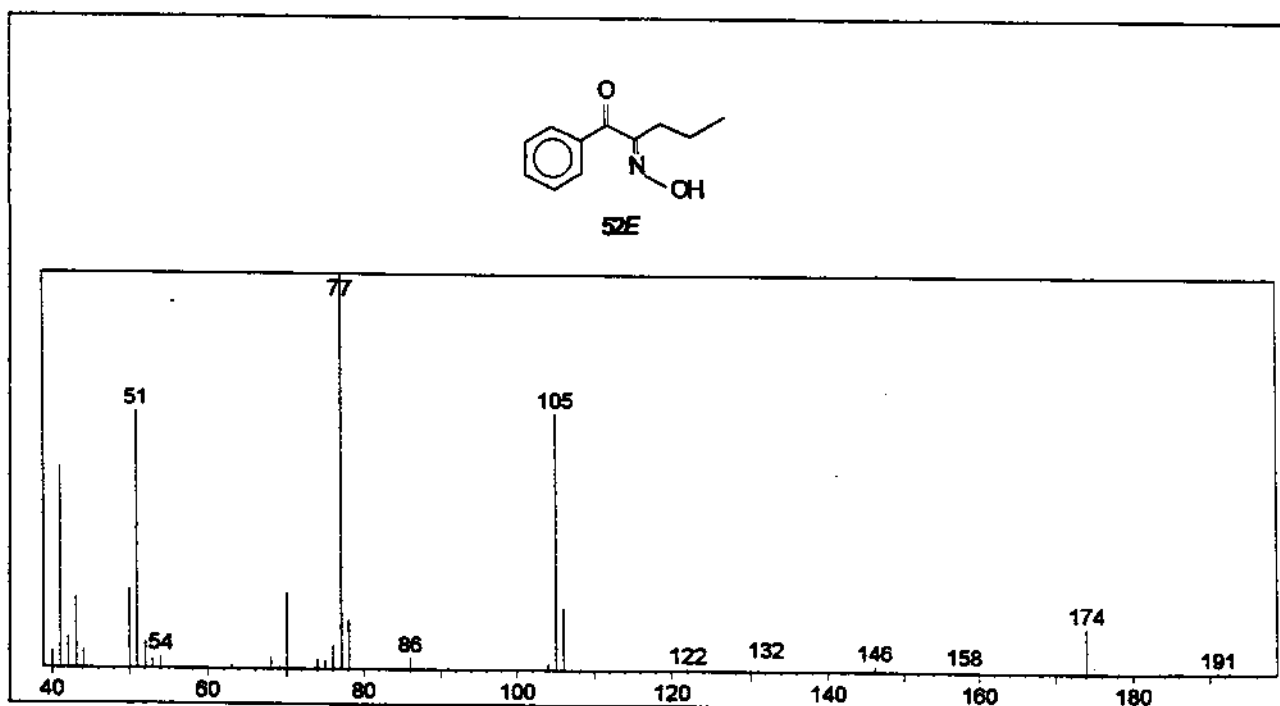
Espectro 111: EM (IE, 70eV) do composto 87

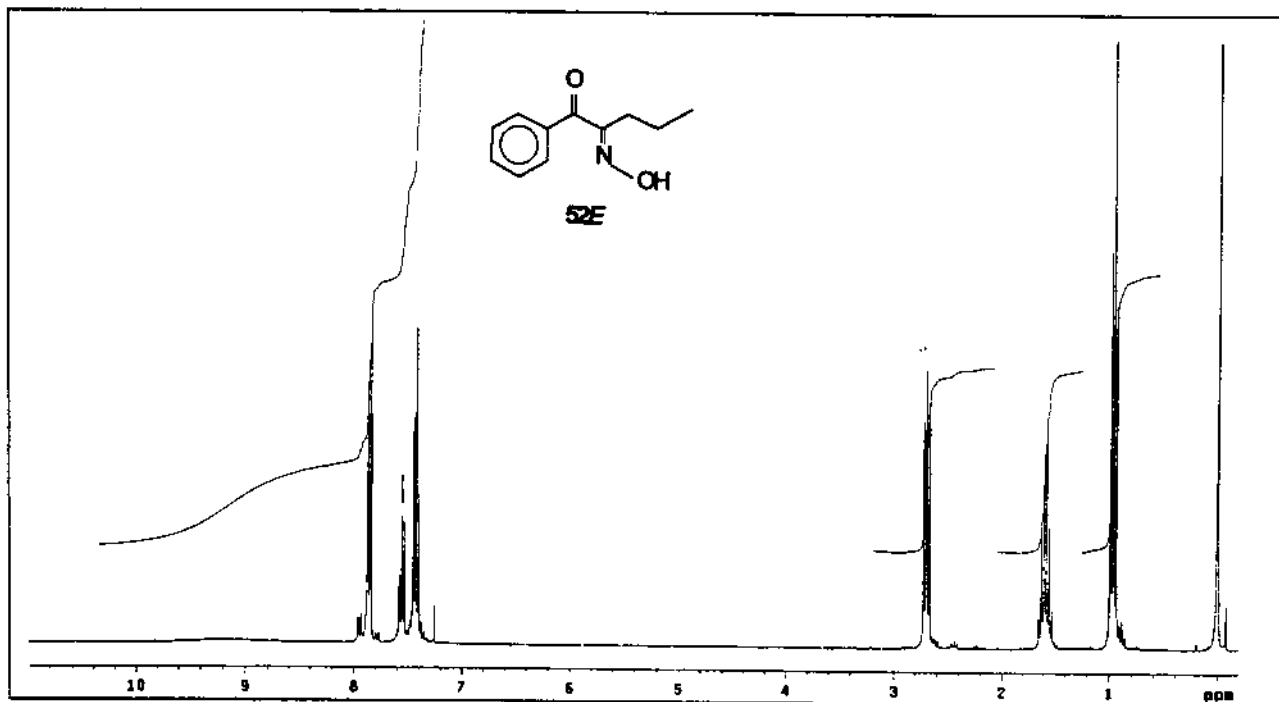


Espectro 112: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 87

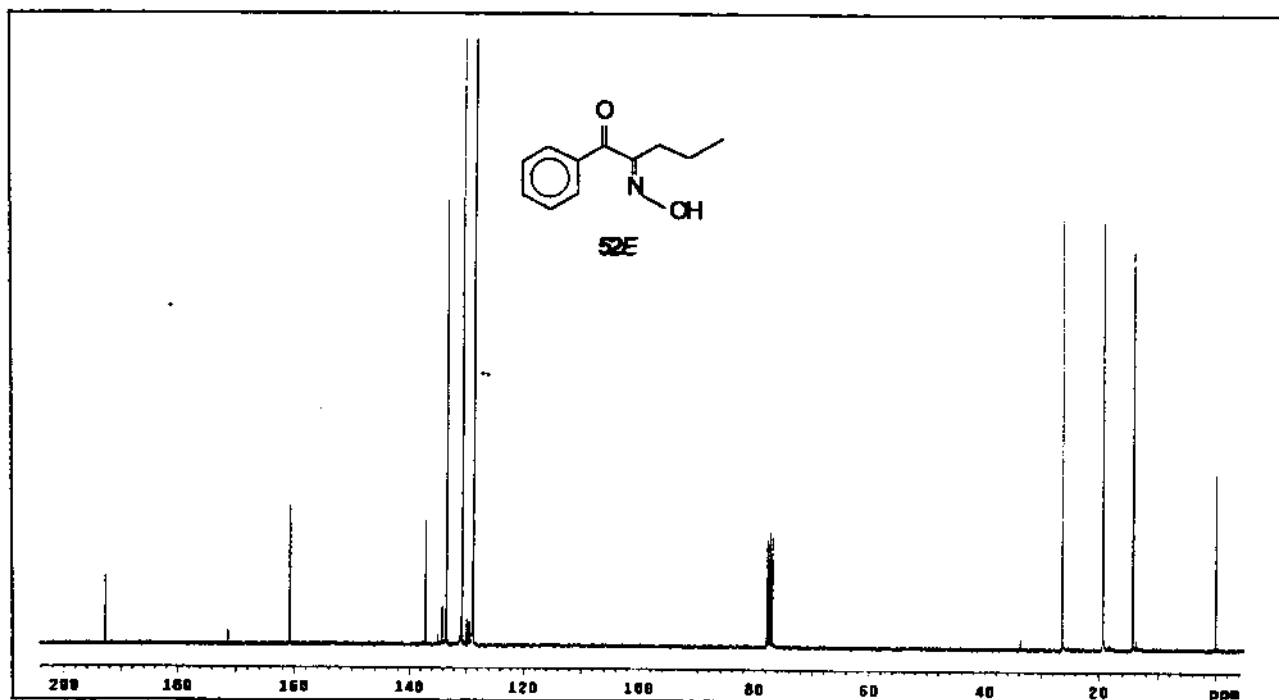


Espectro 113: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 87

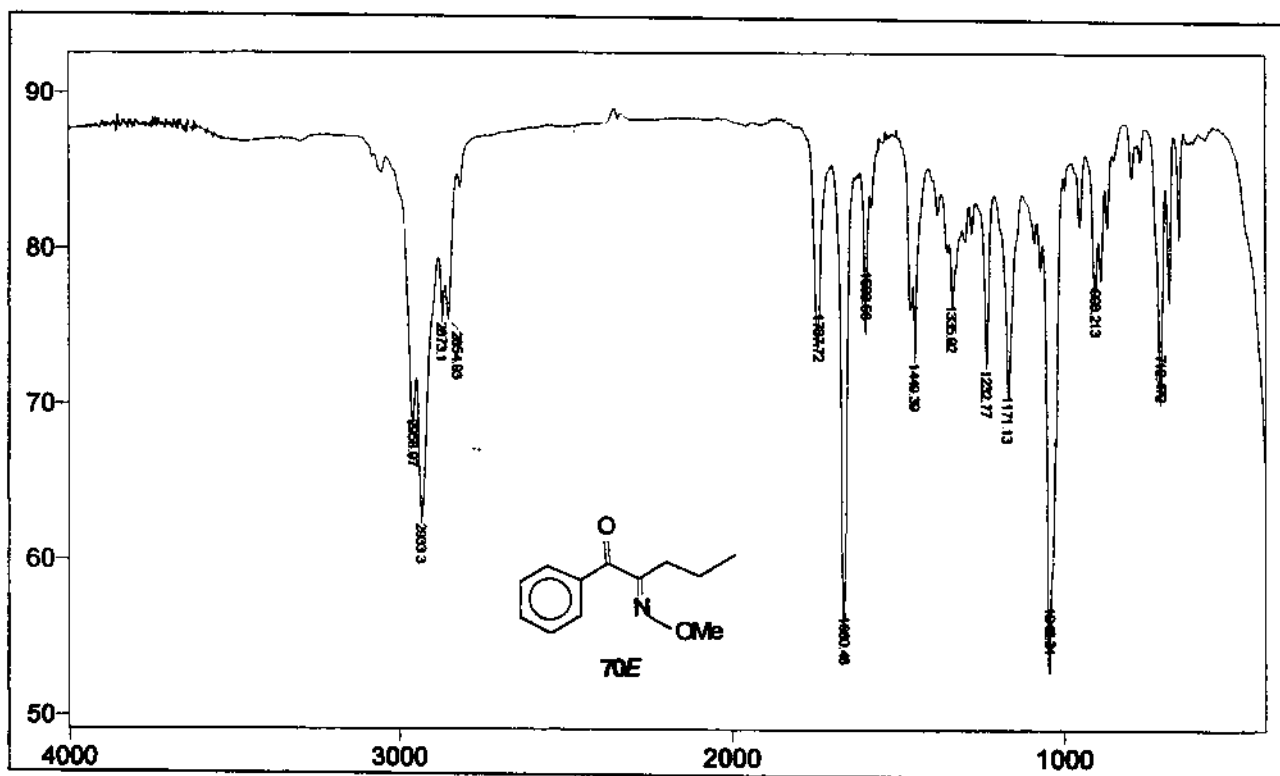
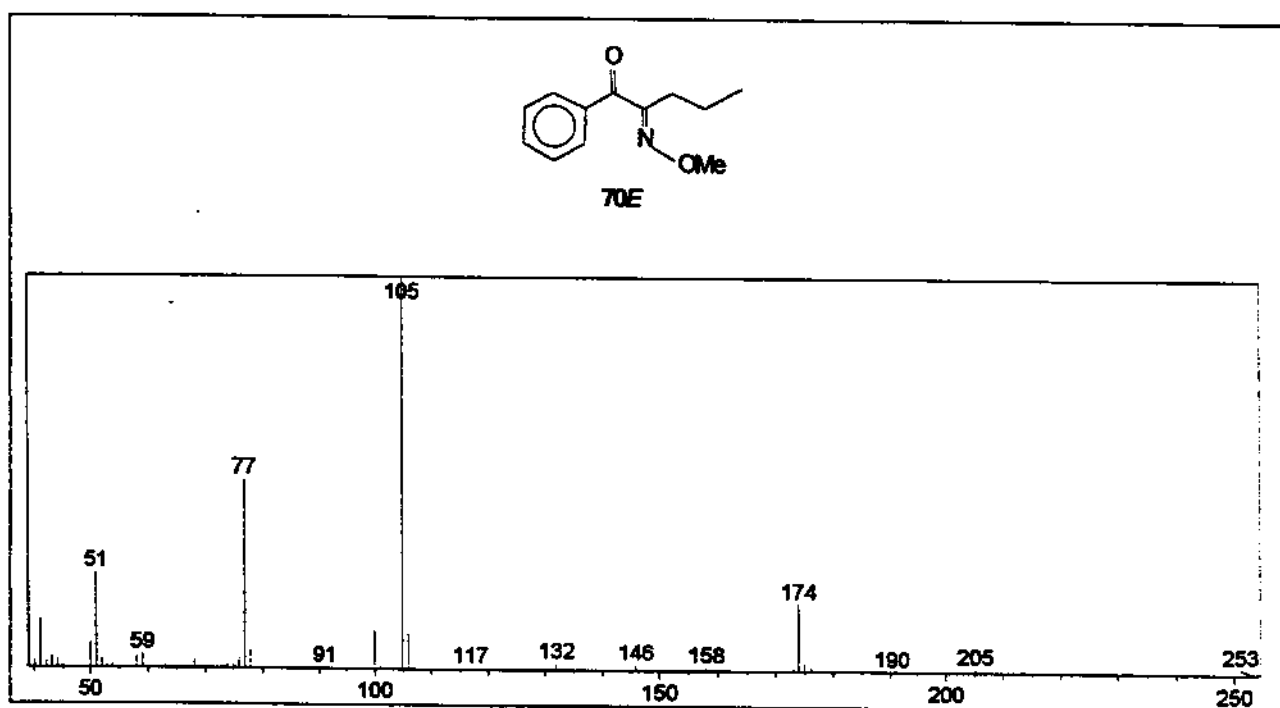
Espectro 114: IV (filme) do composto **52E**Espectro 115: EM (IE, 70eV) do composto **52E**

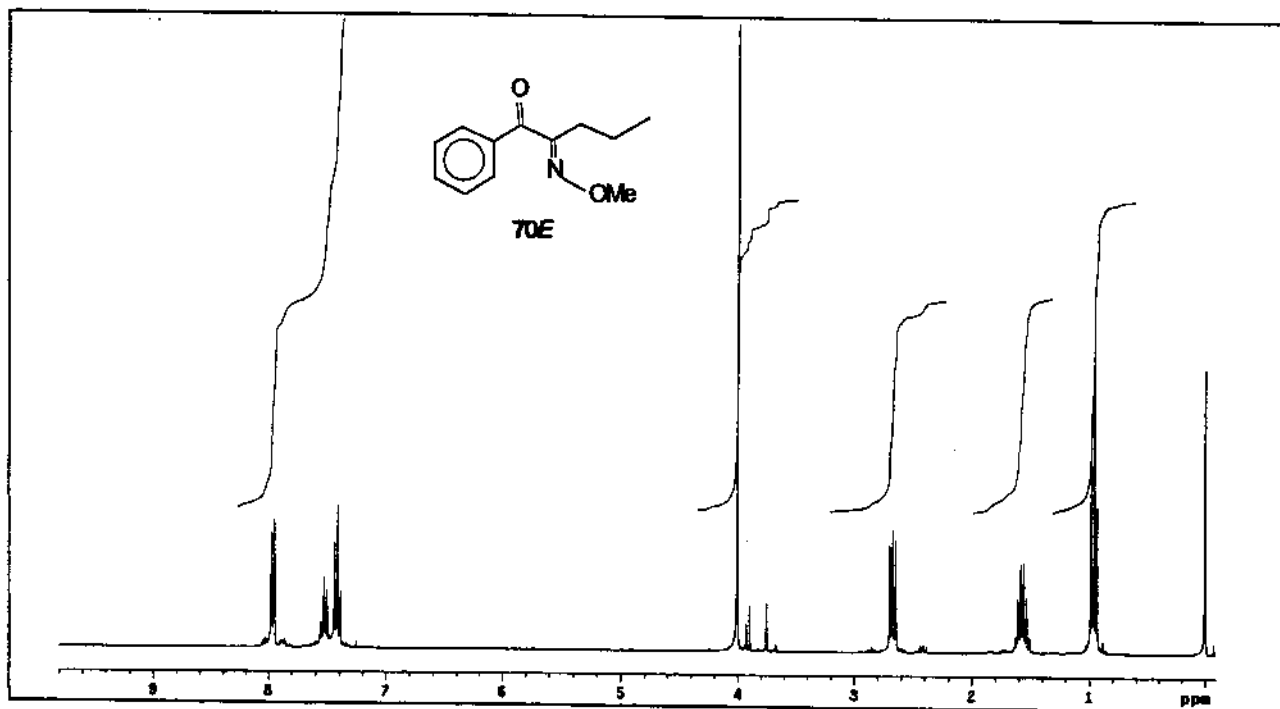


Espectro 116: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **52E**

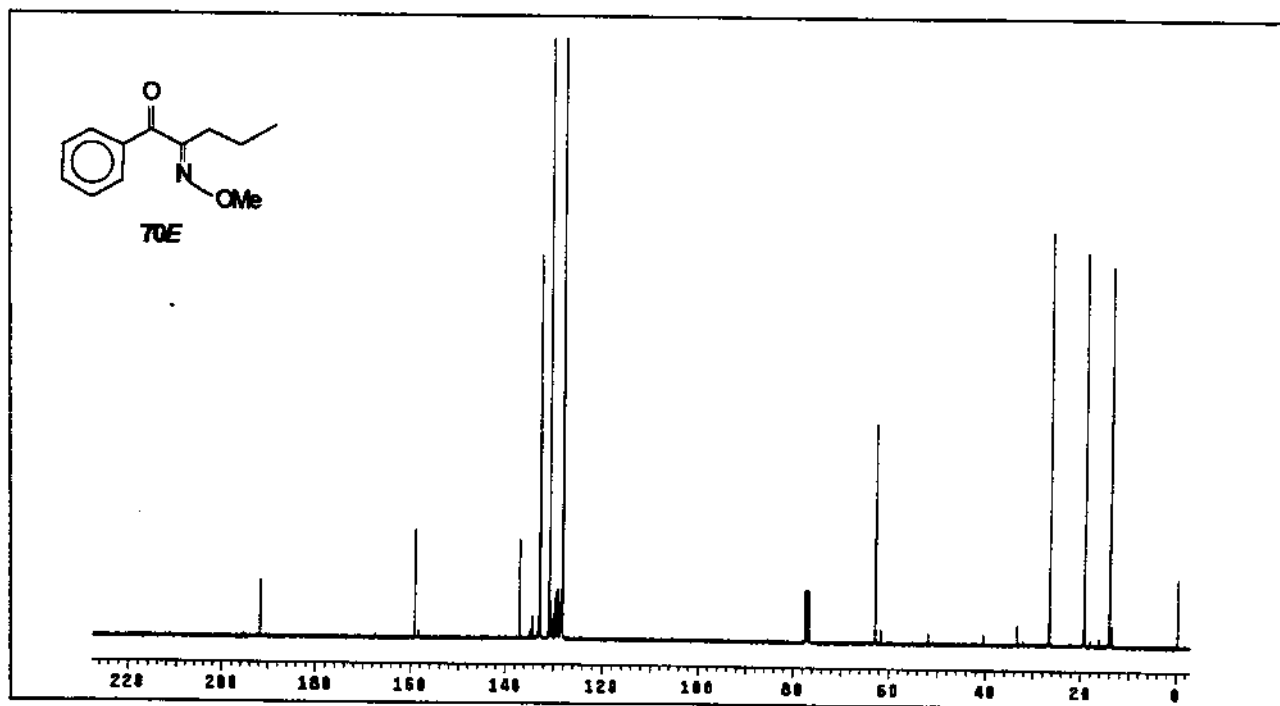


Espectro 117: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **52E**

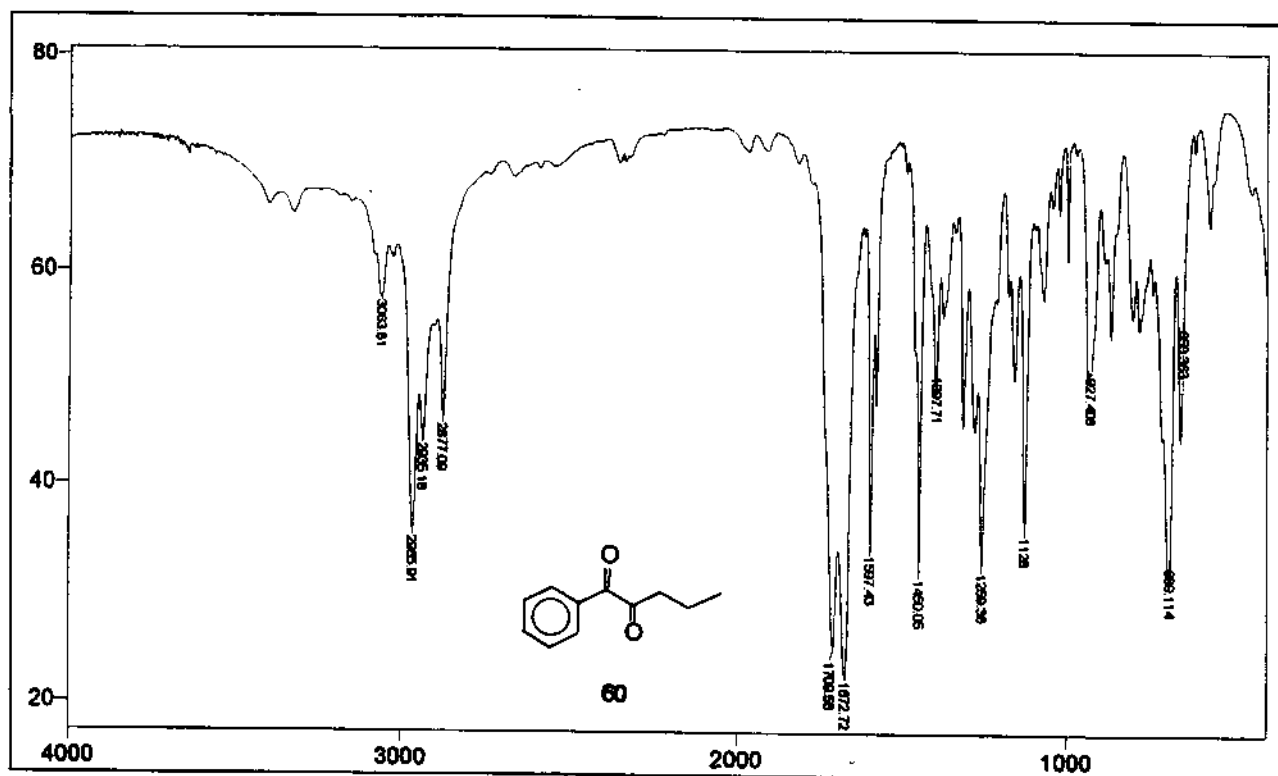
Espectro 118: IV (filme) do composto **70E**Espectro 119: EM (IE, 70eV) do composto **70E**



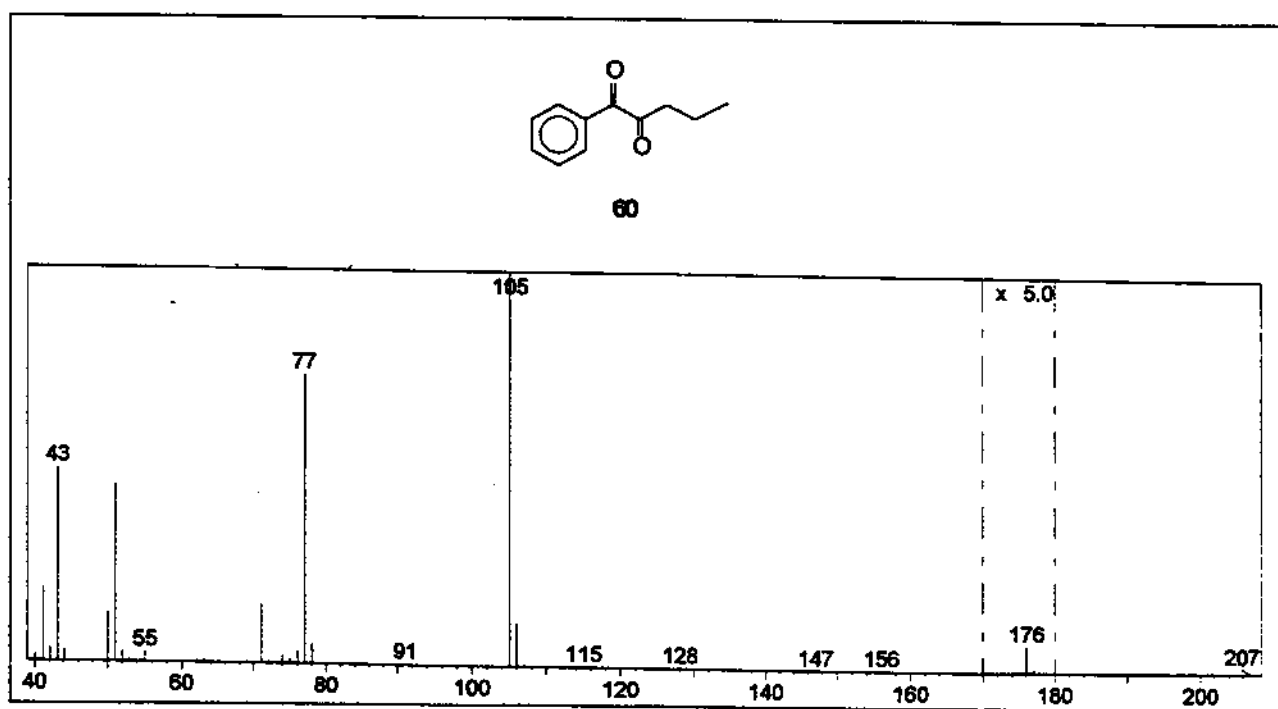
Espectro 120: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **70E**



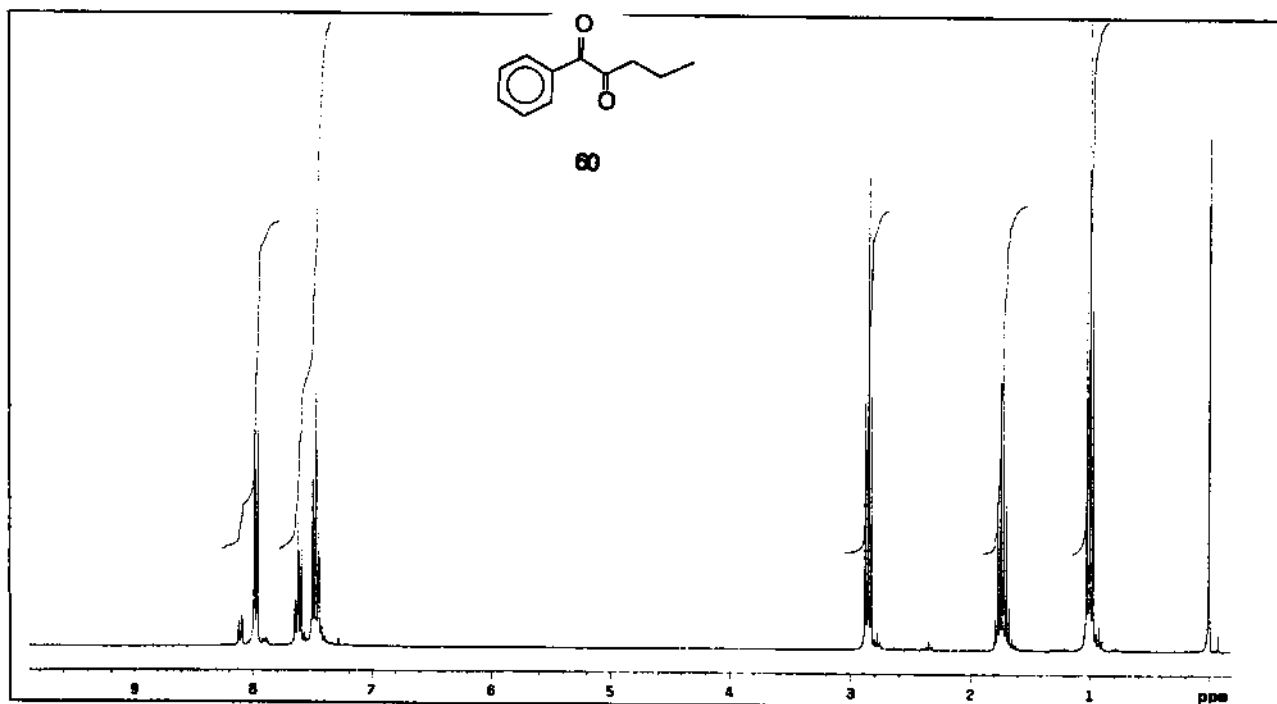
Espectro 121: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **70E**



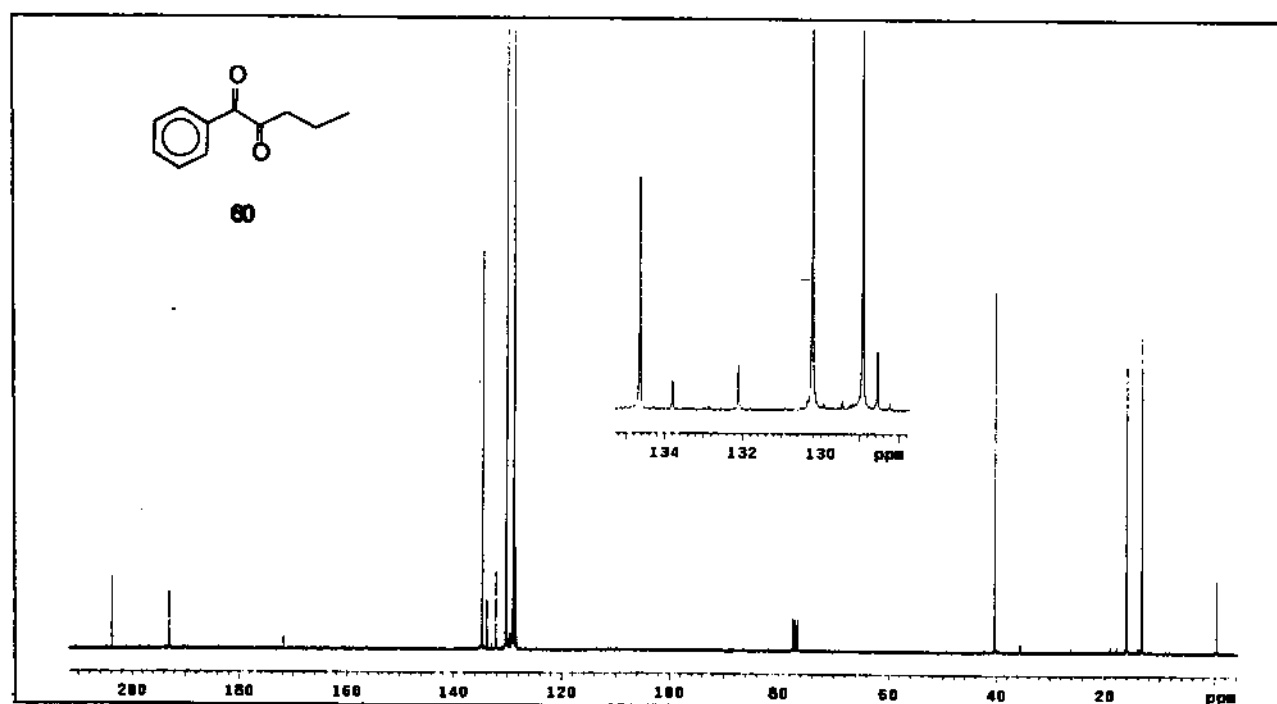
Espectro 122: IV (filme) do composto 60



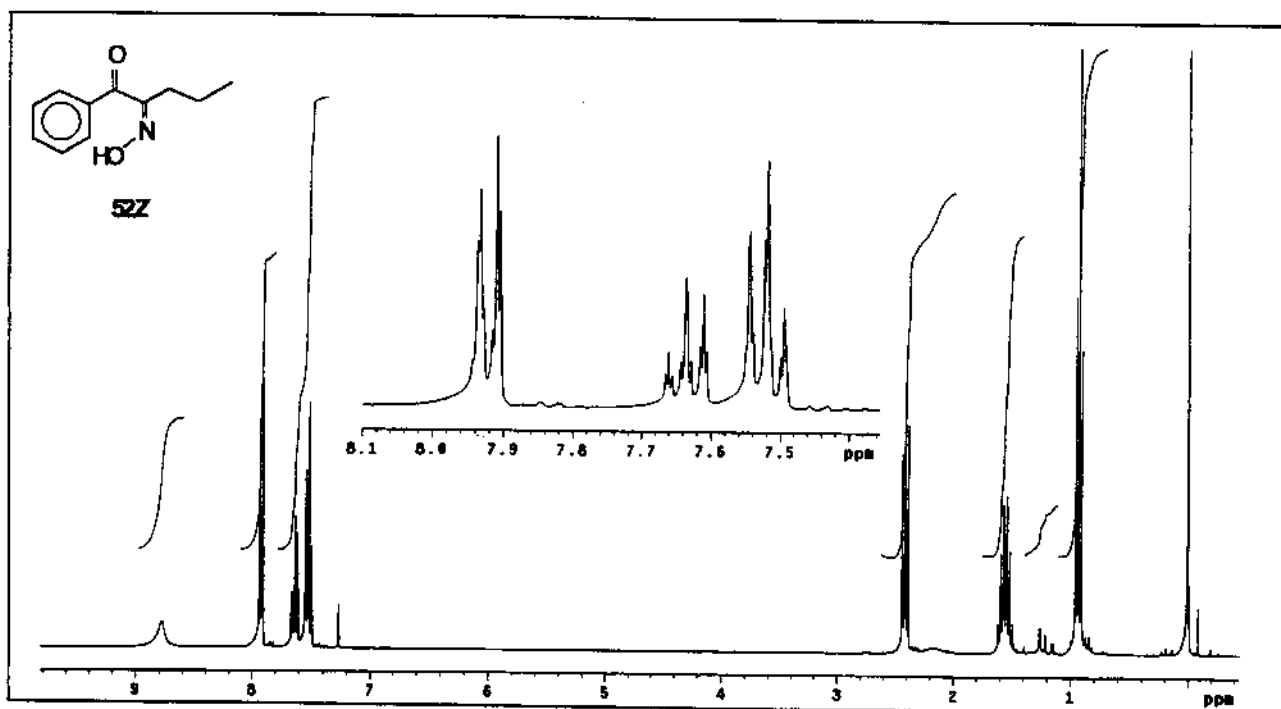
Espectro 123: EM (IE, 70eV) do composto 60



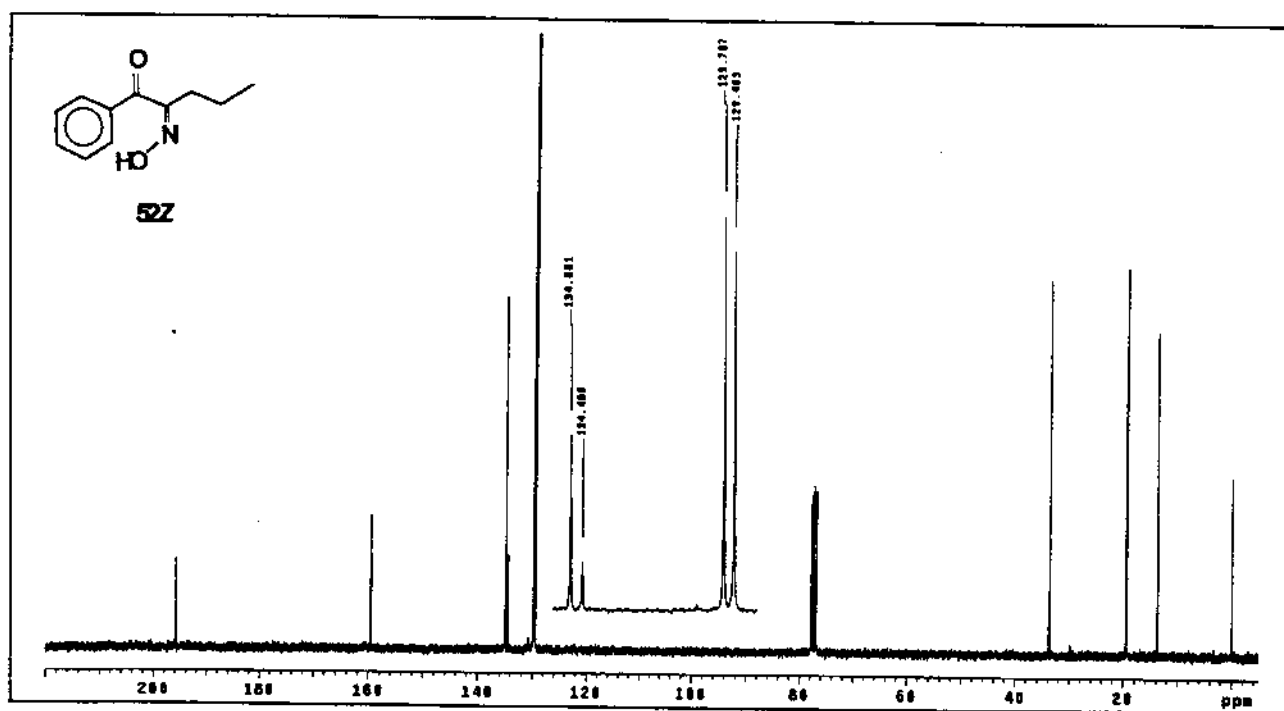
Espectro 124: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 60



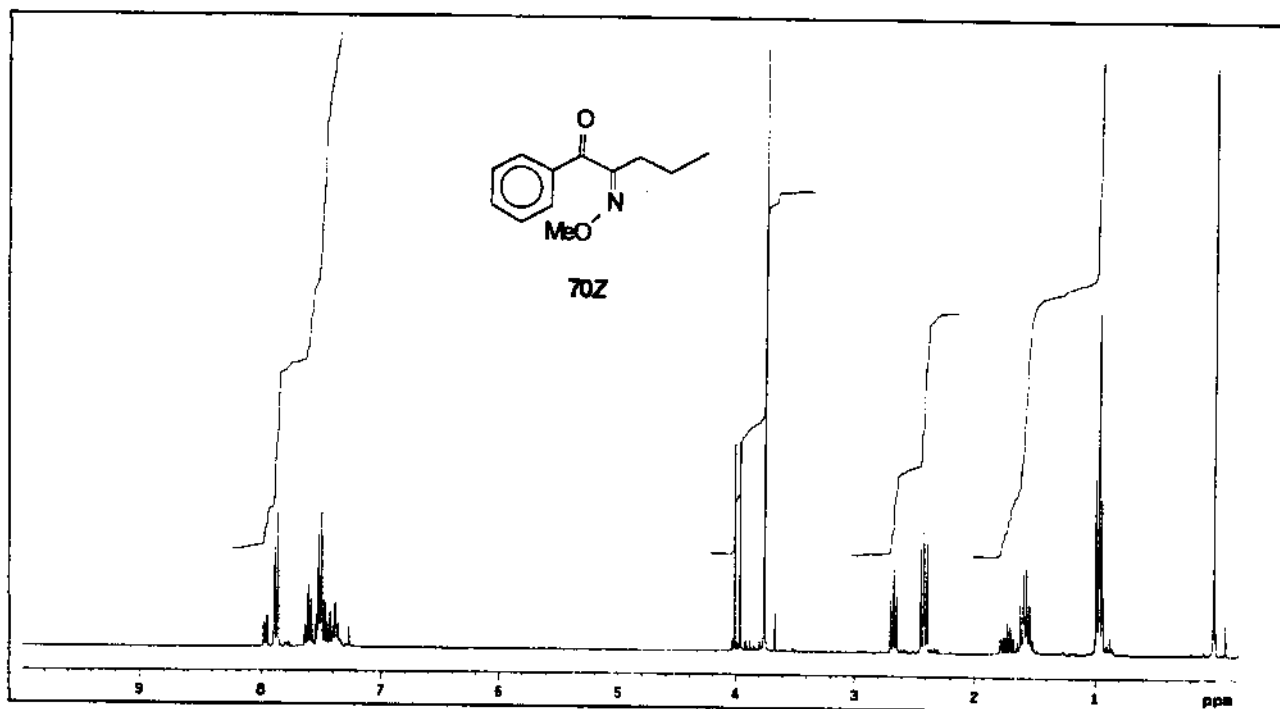
Espectro 125: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 60



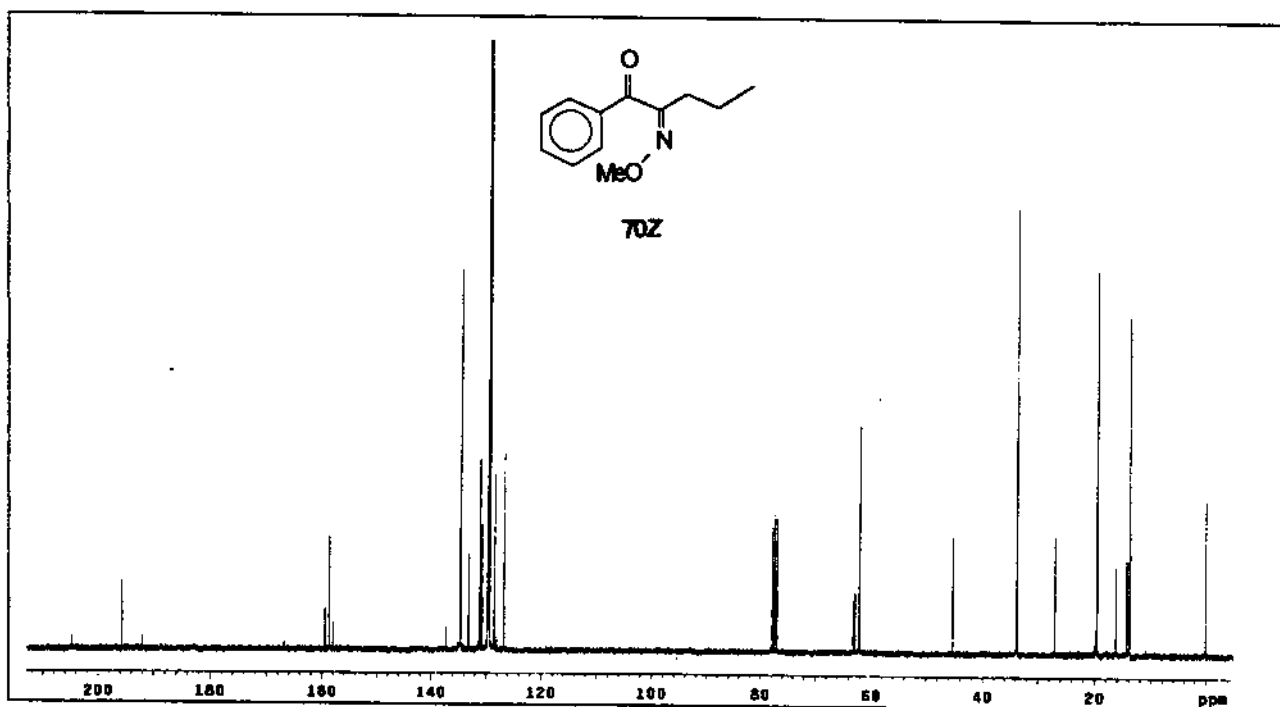
Espectro 126: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) da mistura de isômero dos compostos **52Z/52E**



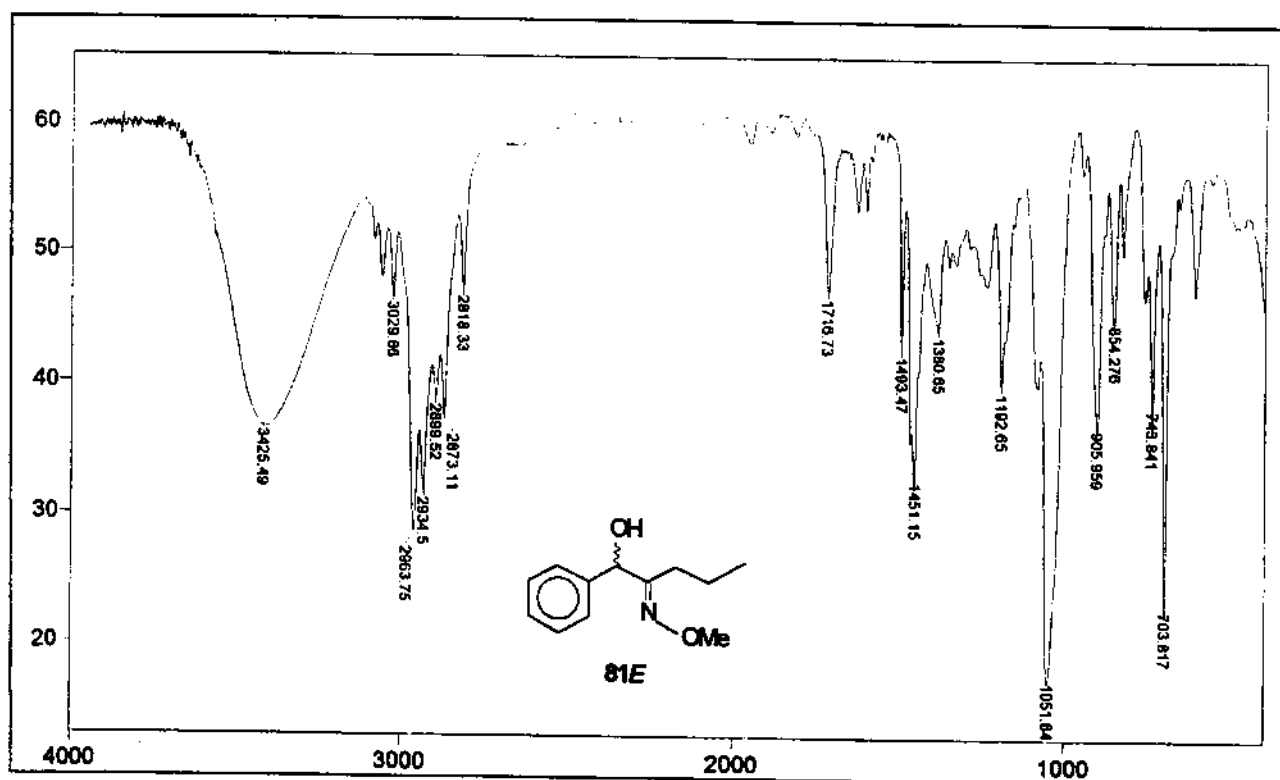
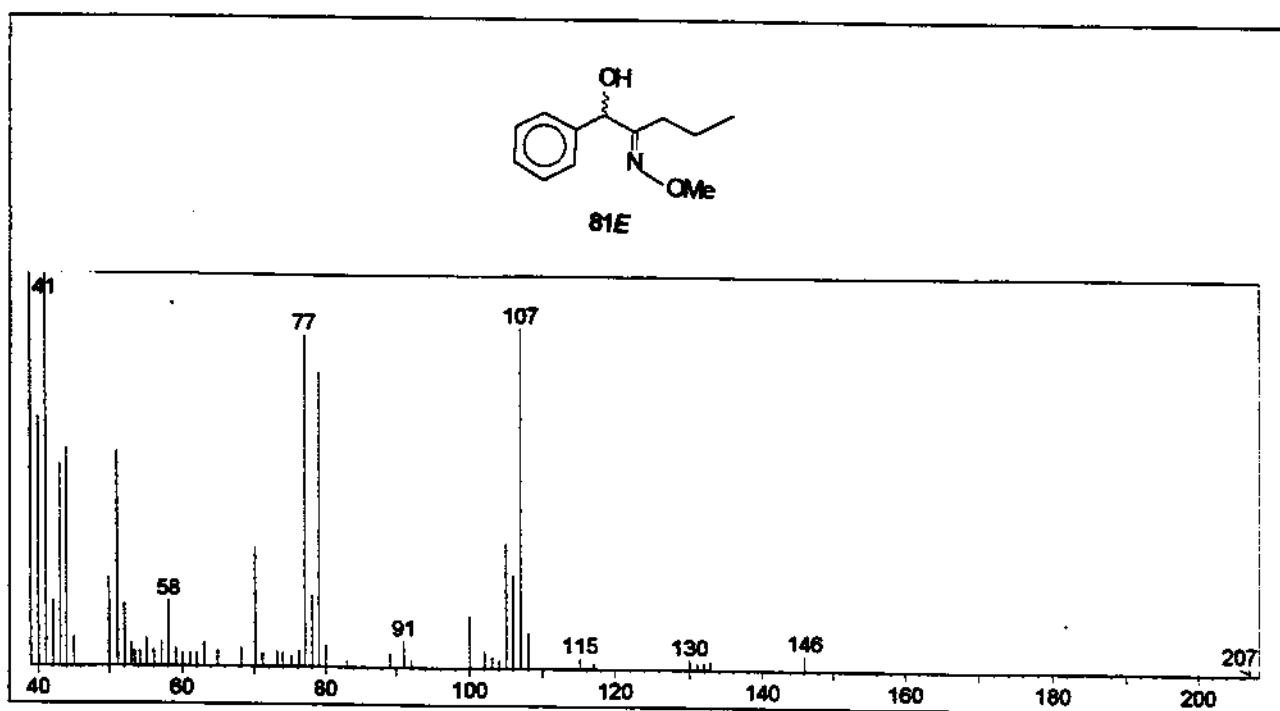
Espectro 127: RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **52Z/52E**

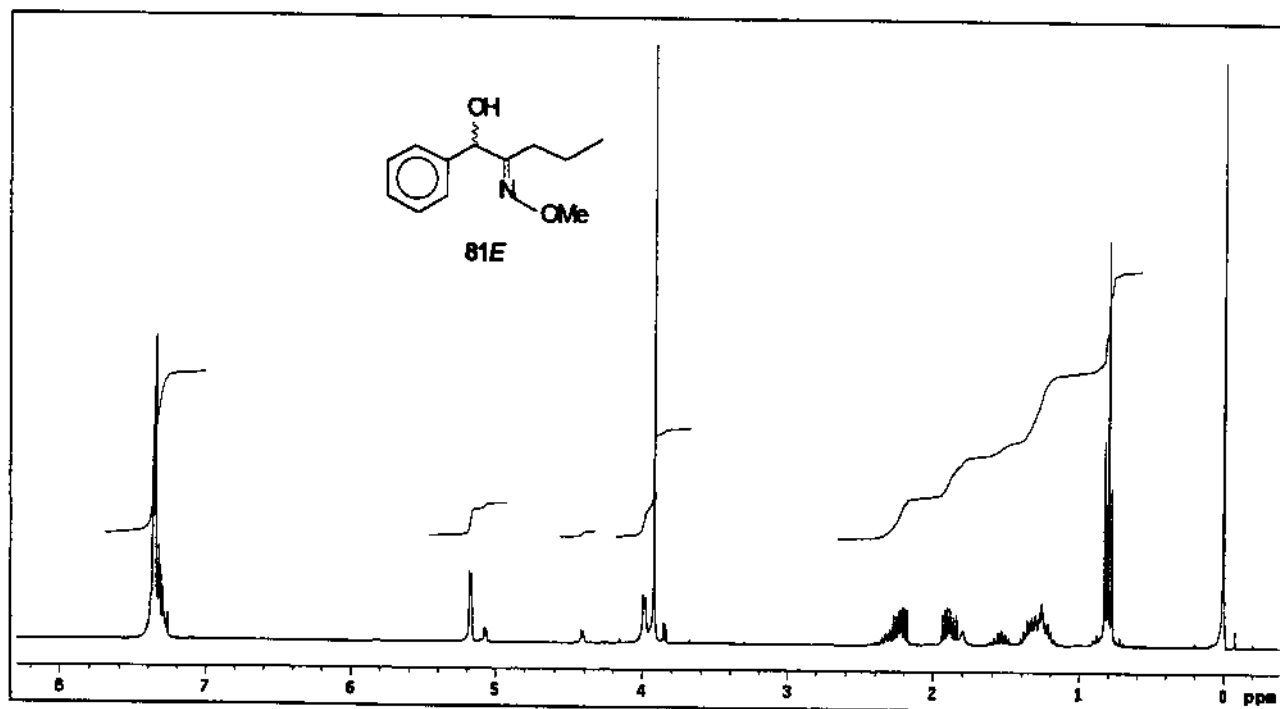


Espectro 128: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômero dos compostos **70Z/70E**

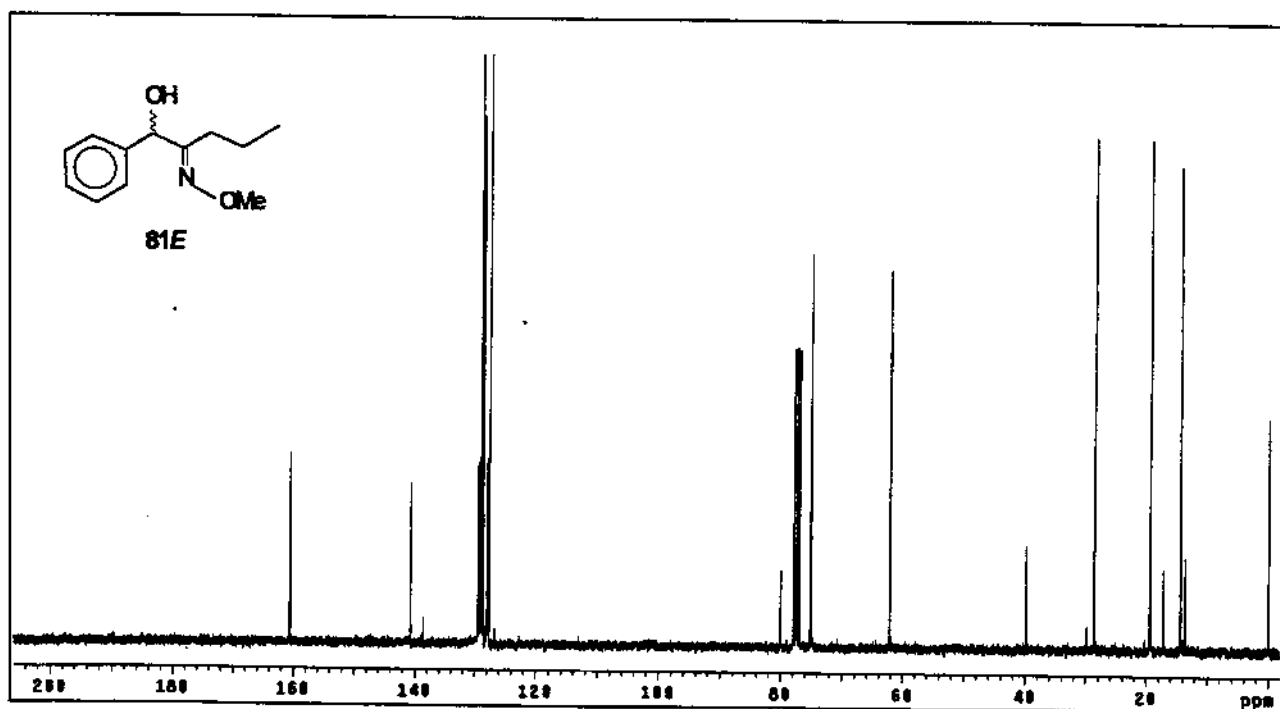


Espectro 129: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **52Z/52E**

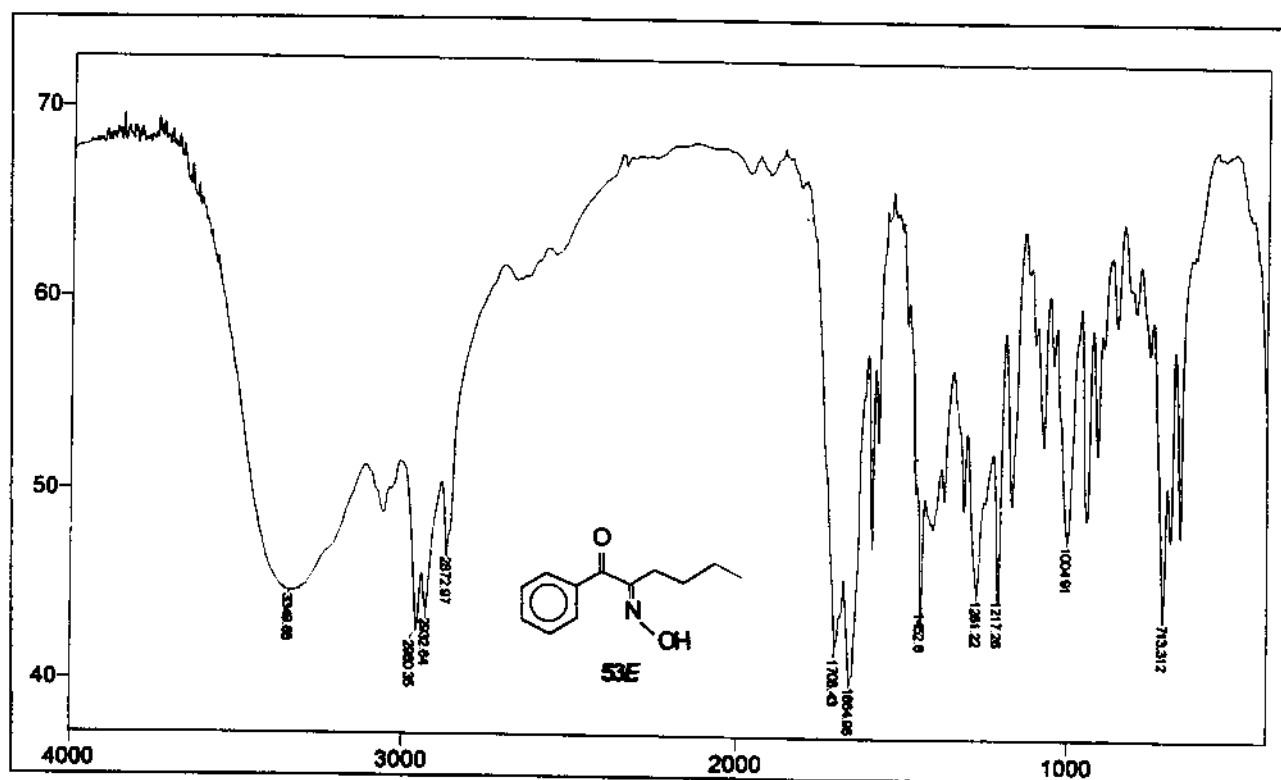
Espectro 130: IV (filme) do composto **81E**Espectro 131: EM (IE, 70eV) do composto **81E**



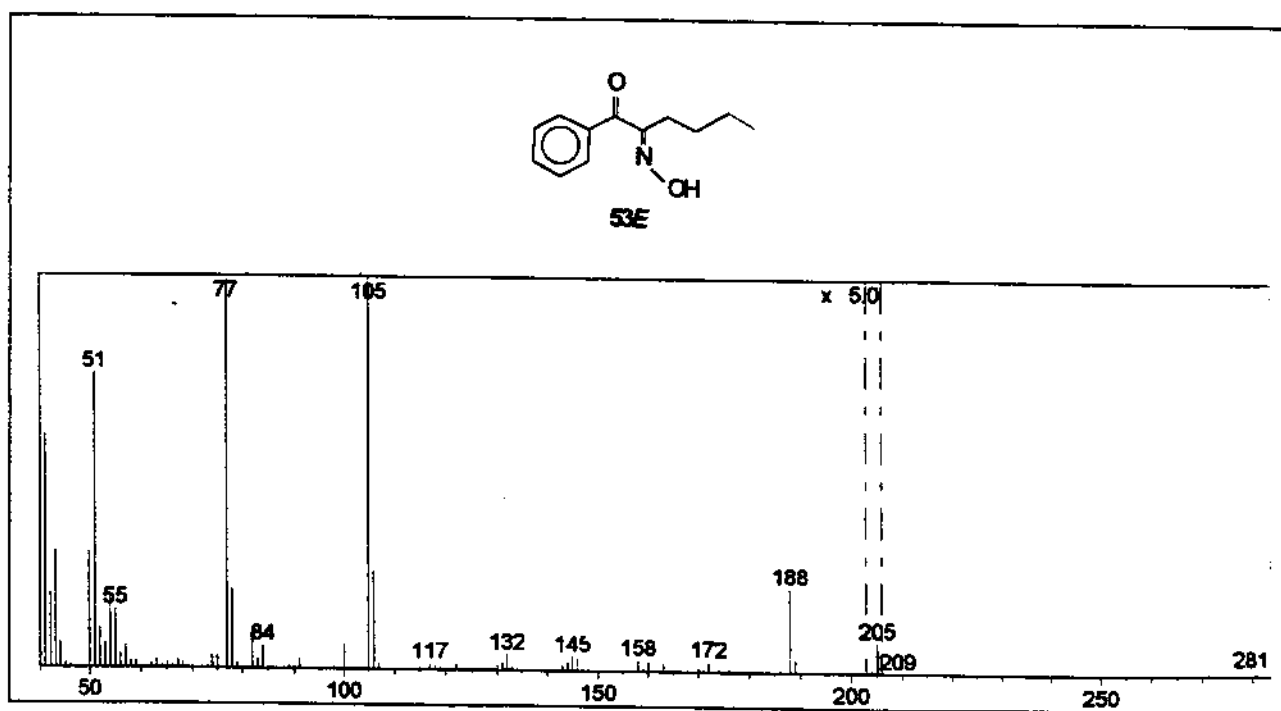
Espectro 132: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) do composto **81E**



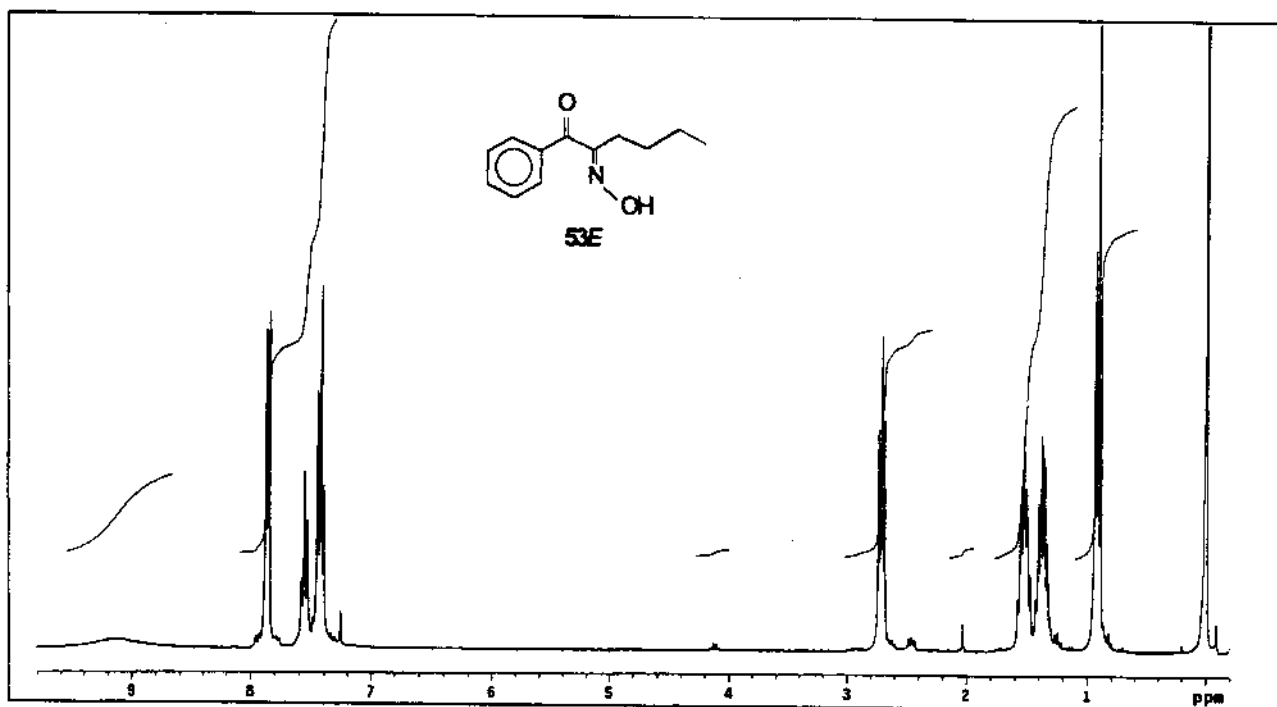
Espectro 133: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) do composto **81E**



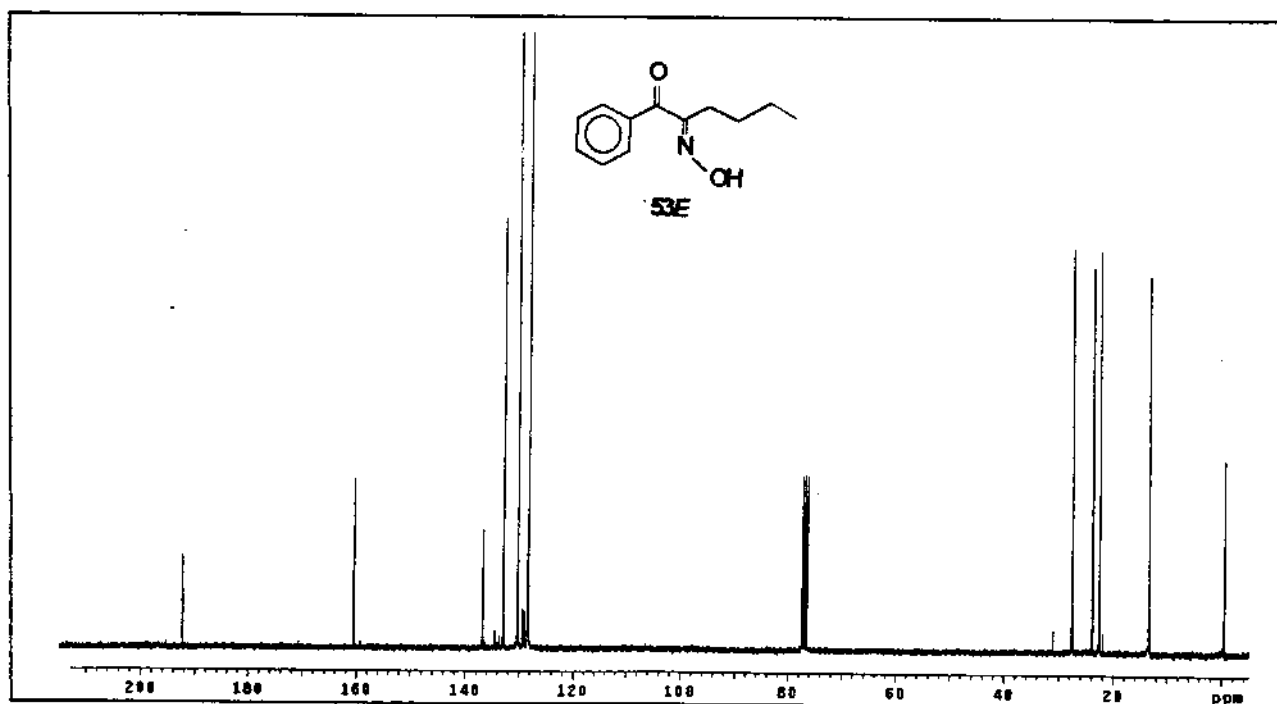
Espectro 134: IV (filme) do composto 53E



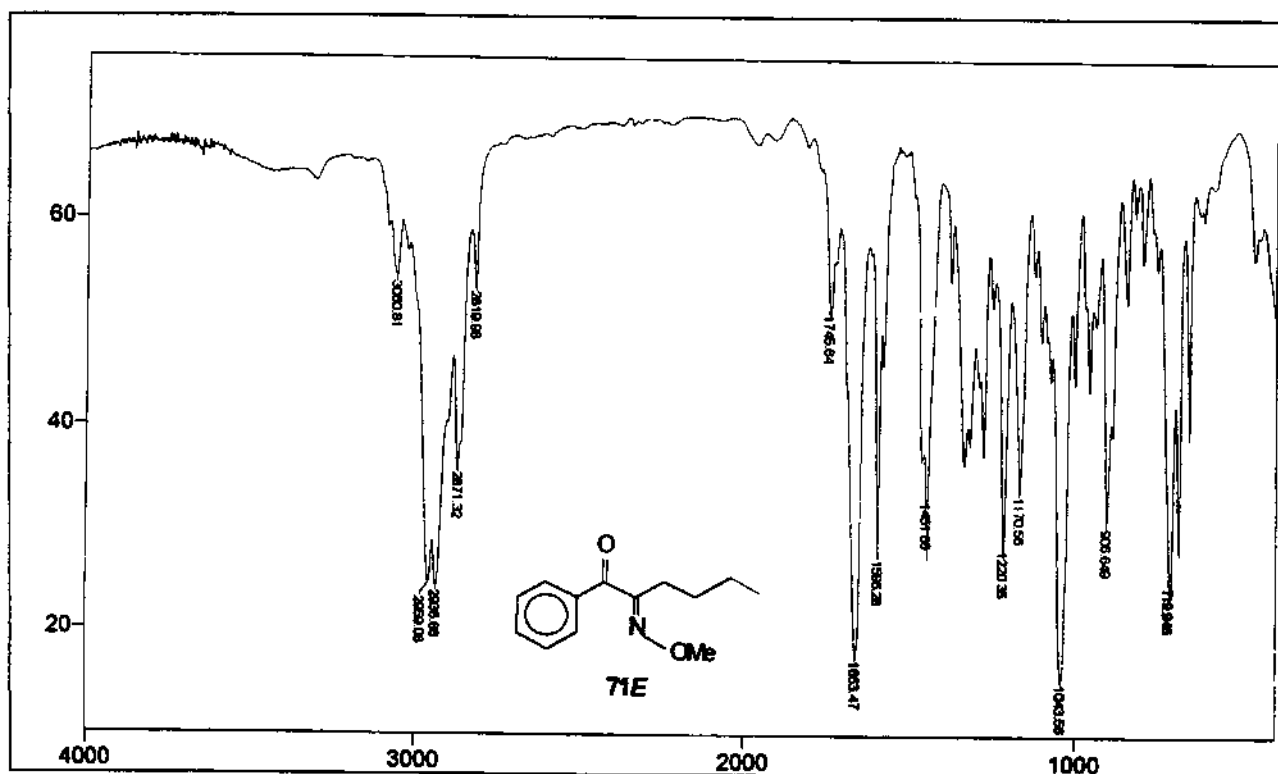
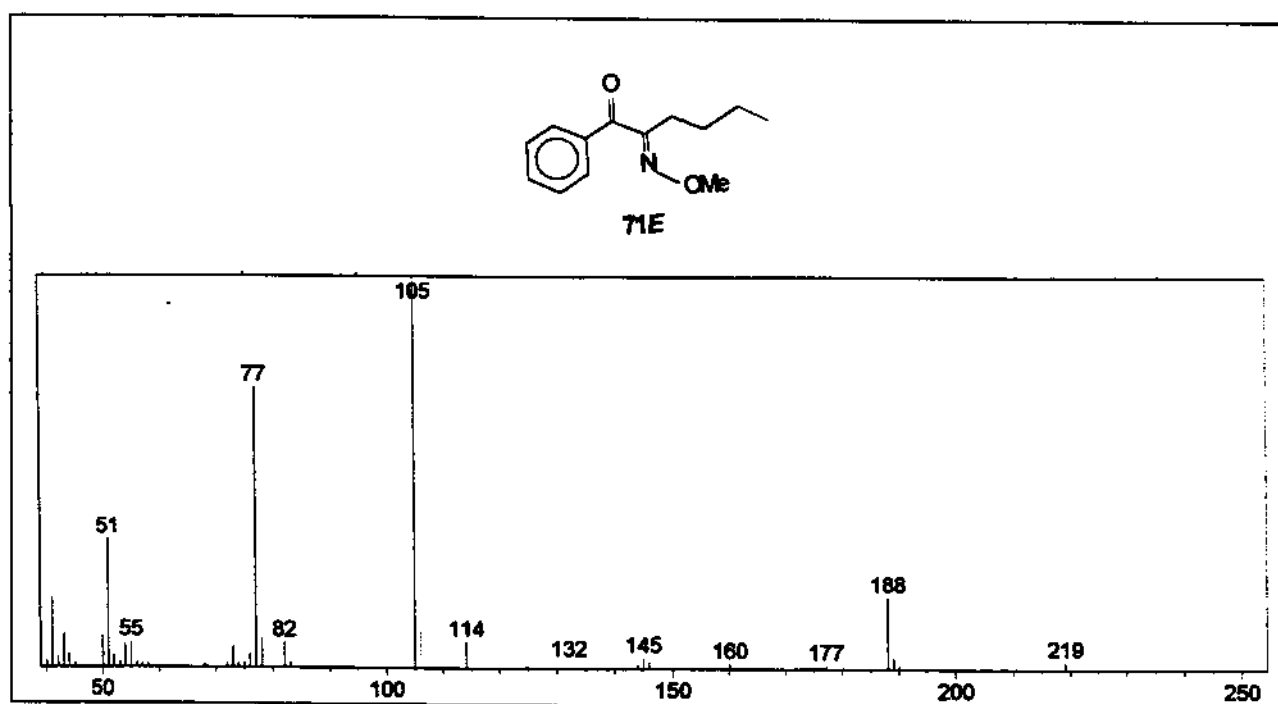
Espectro 135: EM (IE, 70eV) do composto 53E

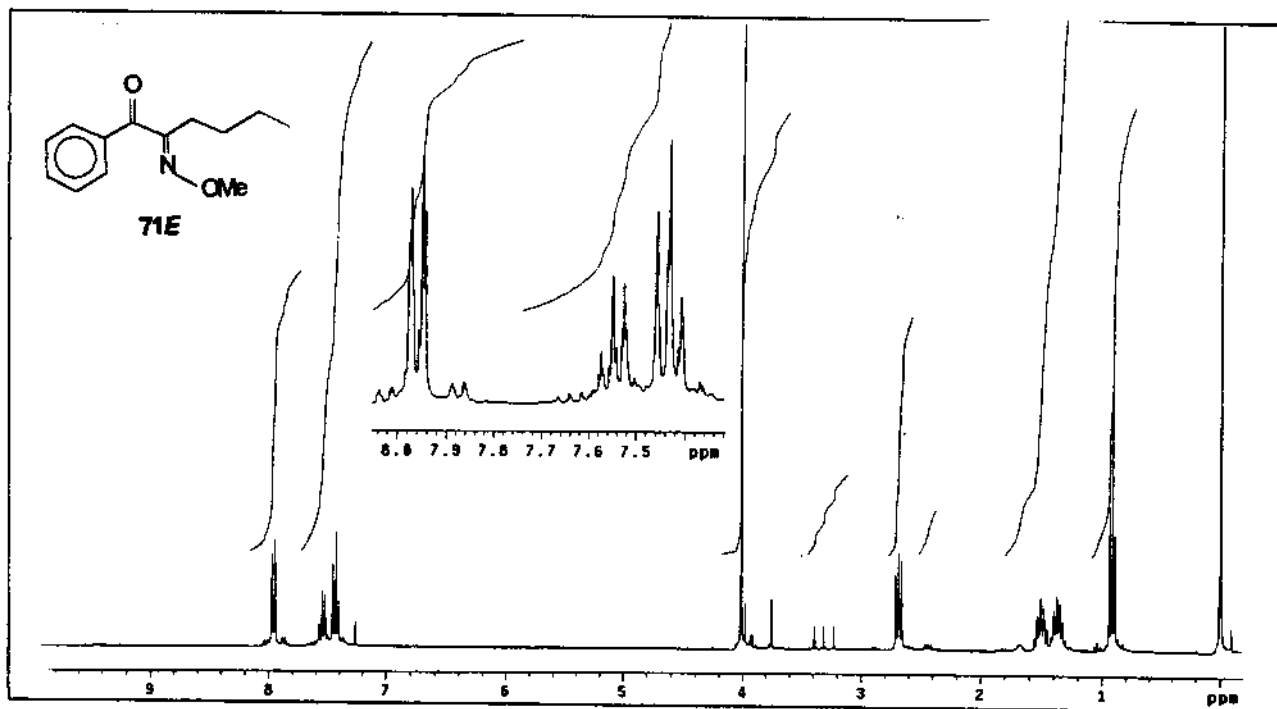


Espectro 136: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **53E**

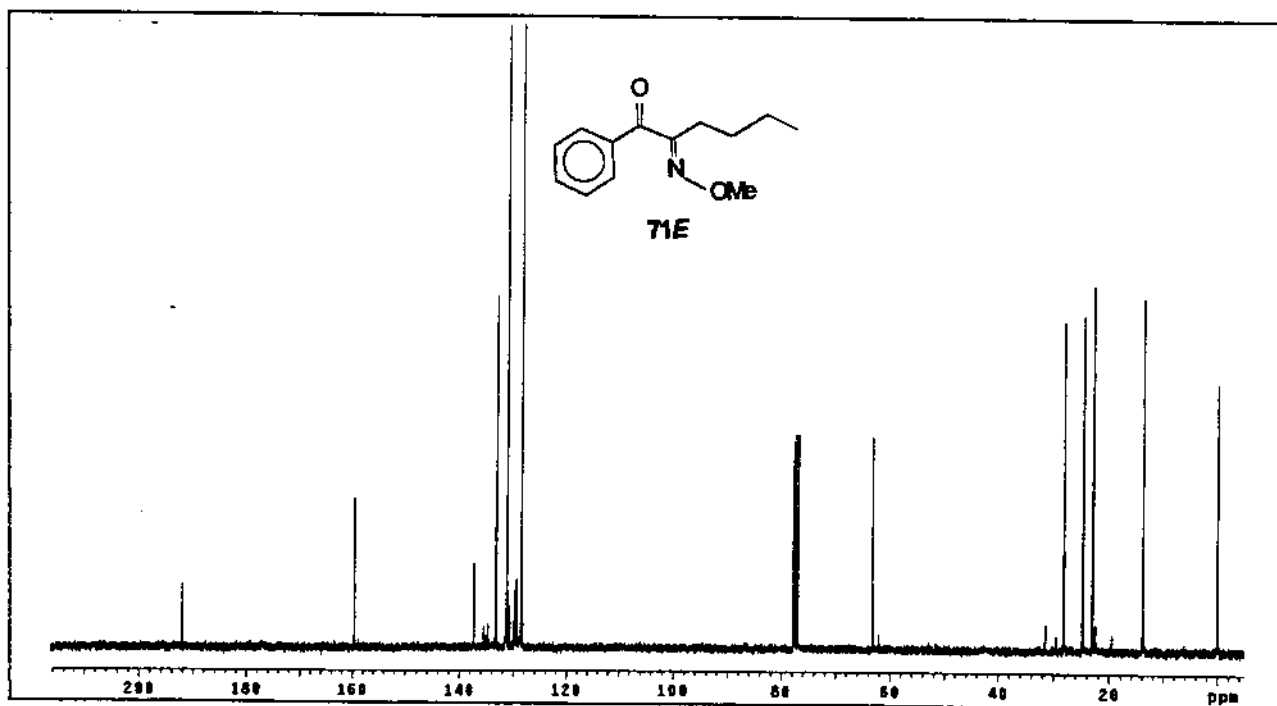


Espectro 137: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **53E**

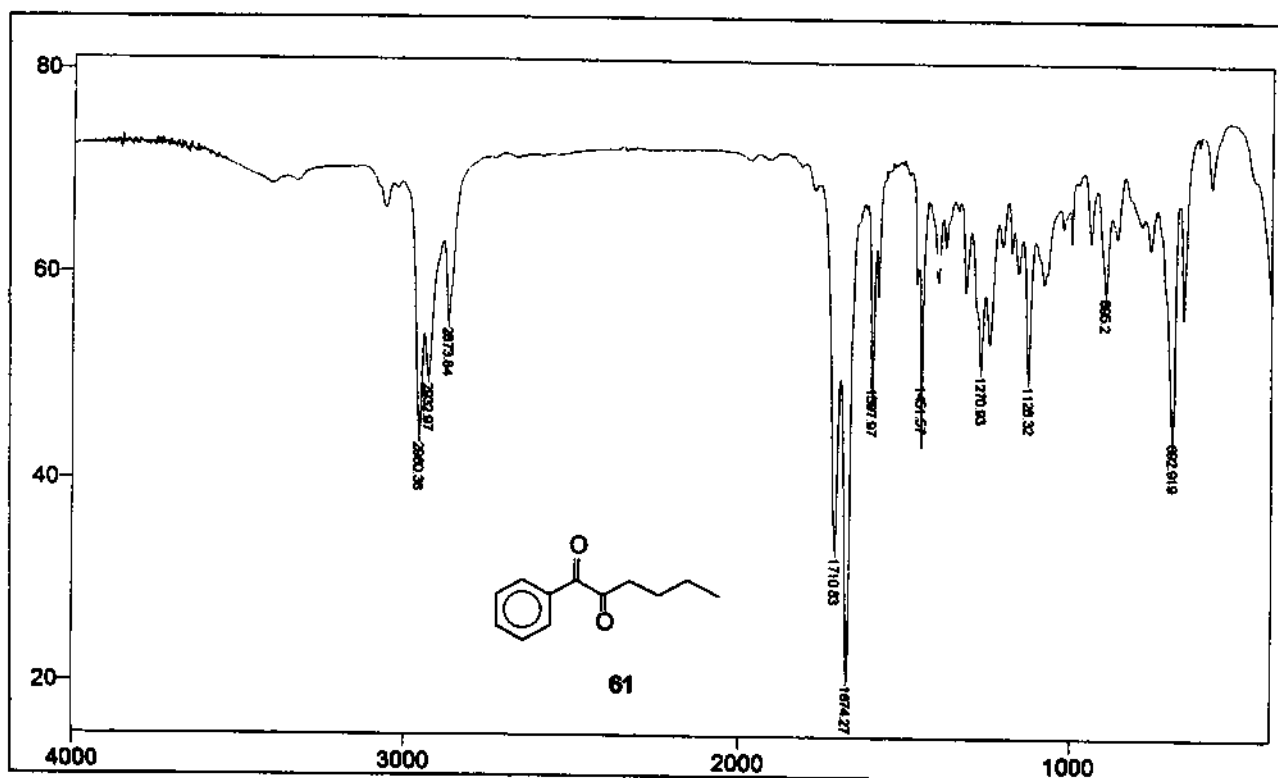
Espectro 138: IV (filme) do composto **71E**Espectro 139: EM (IE, 70eV) do composto **71E**



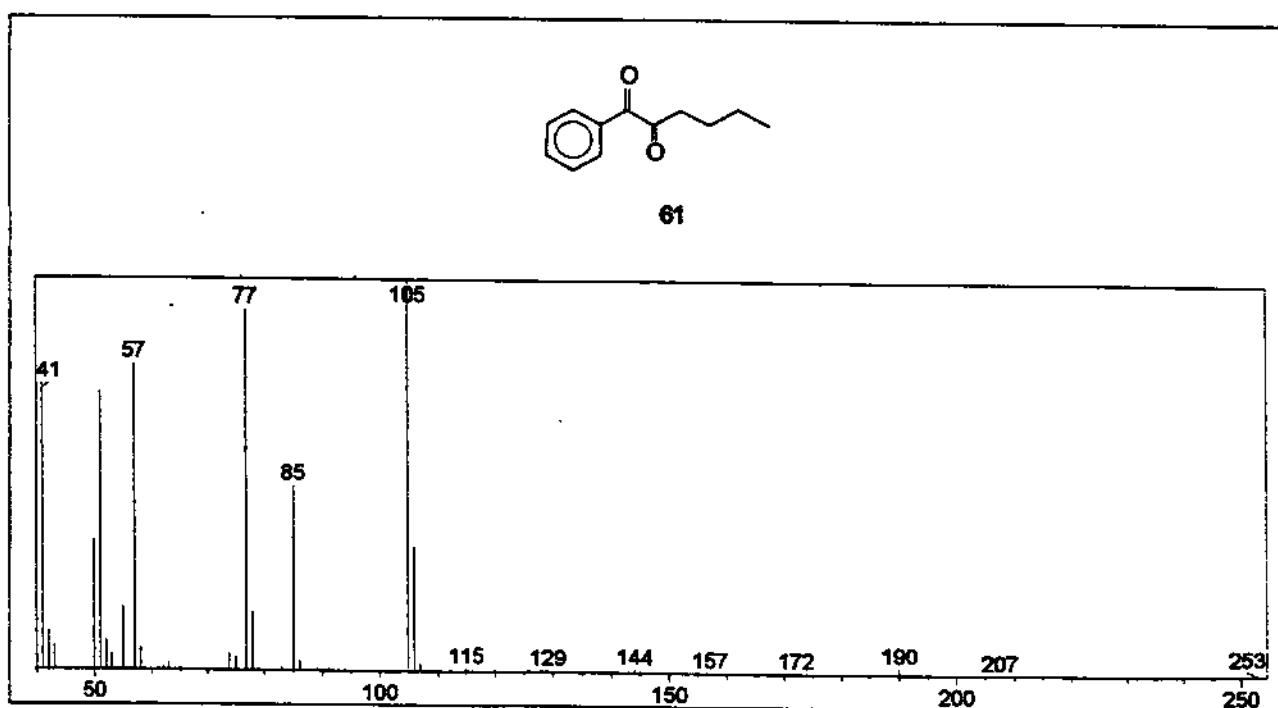
Espectro 140: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **71E**



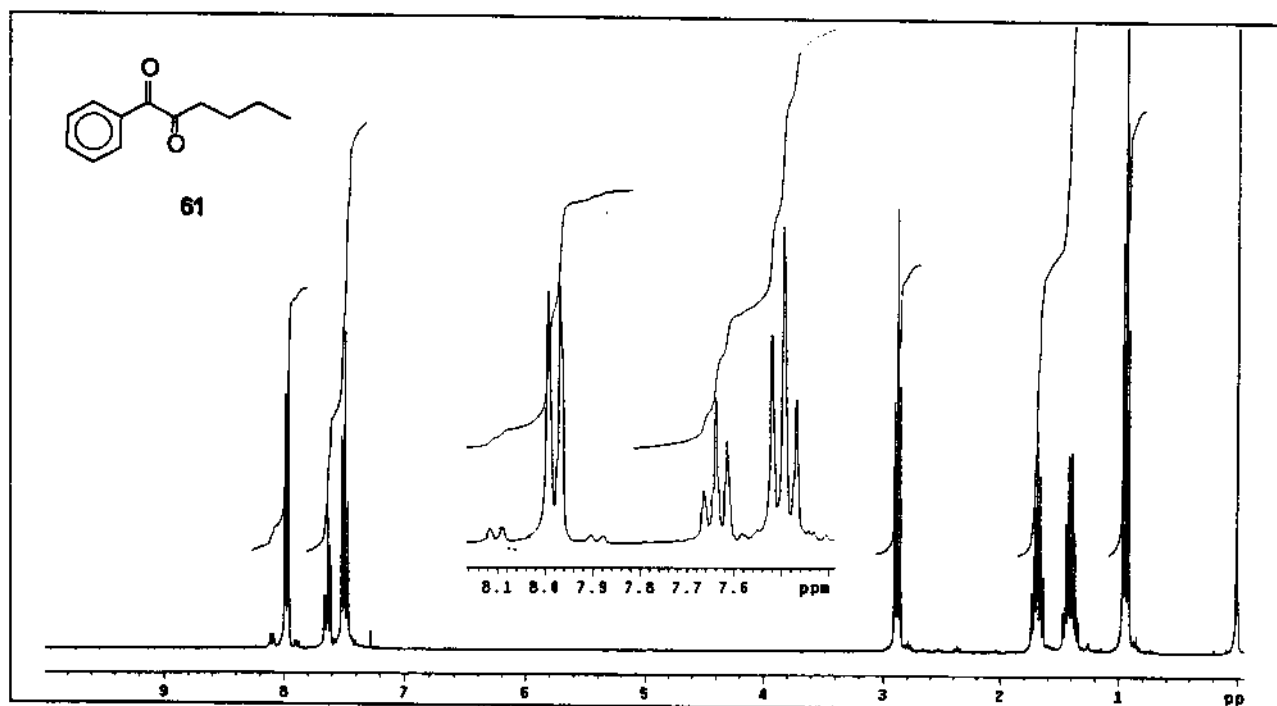
Espectro 141: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **71E**



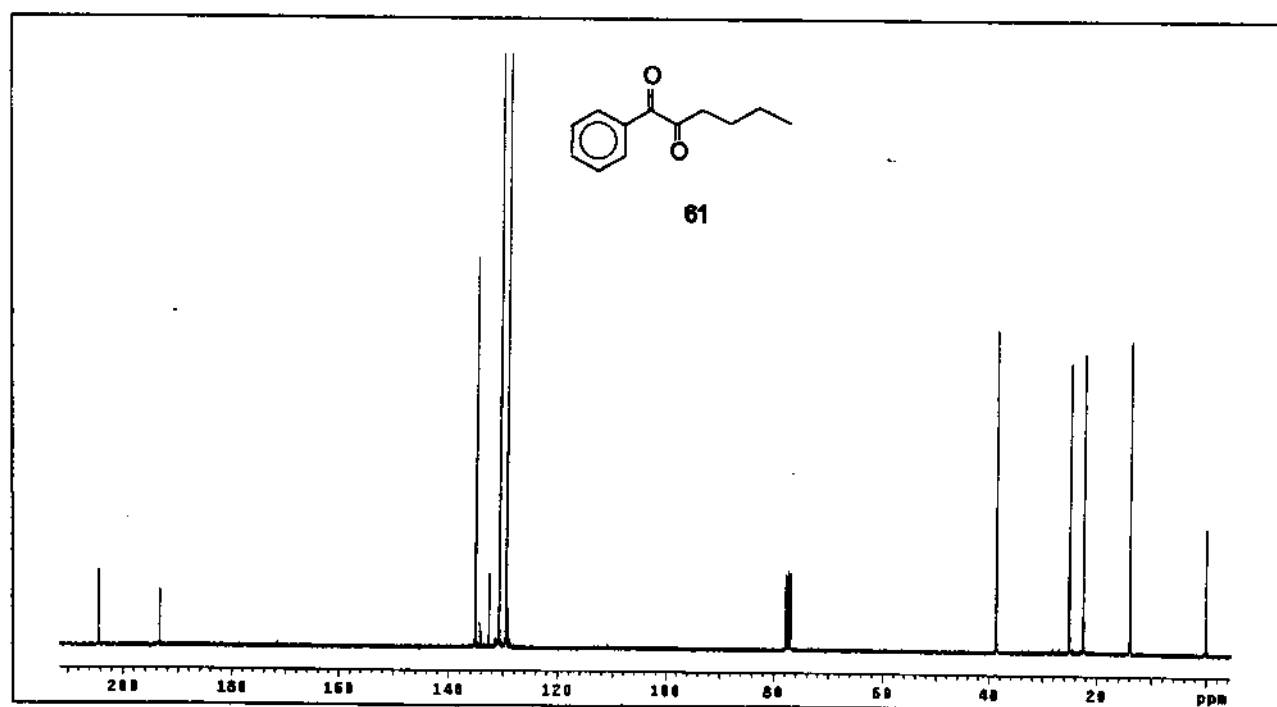
Espectro 142: IV (filme) do composto 61



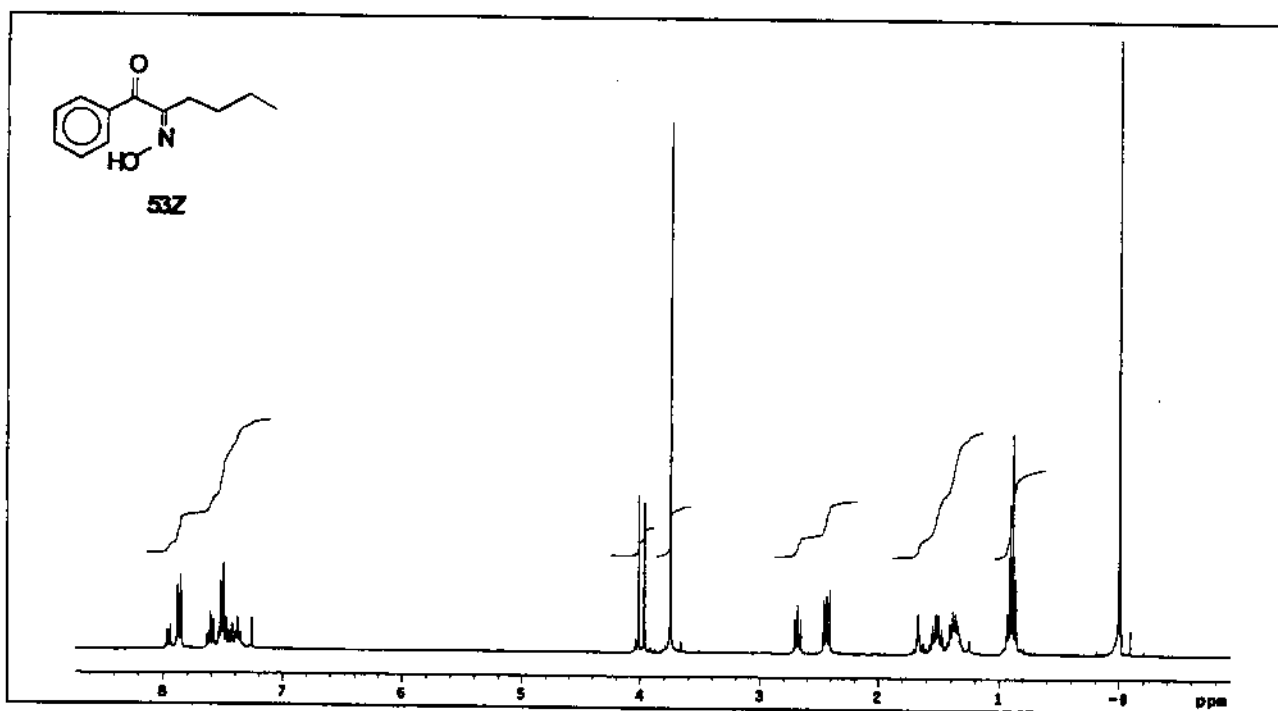
Espectro 143: EM (IE, 70eV) do composto 61



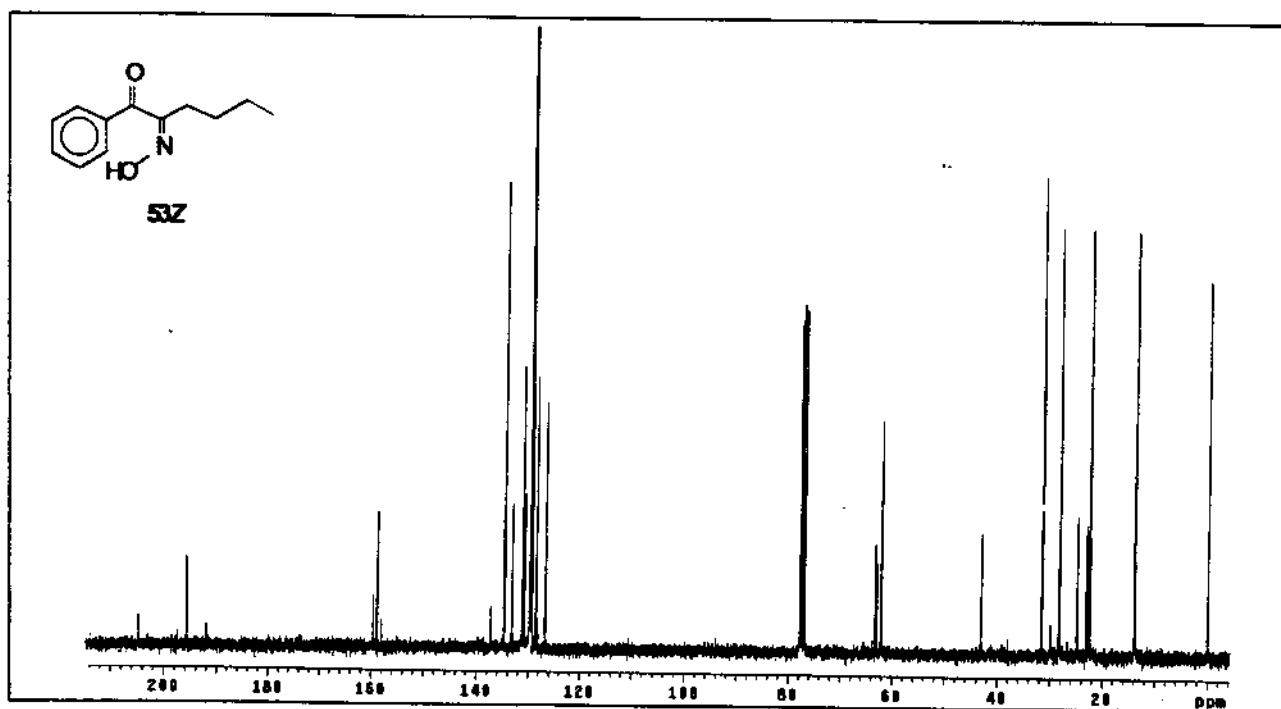
Espectro 144: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 61



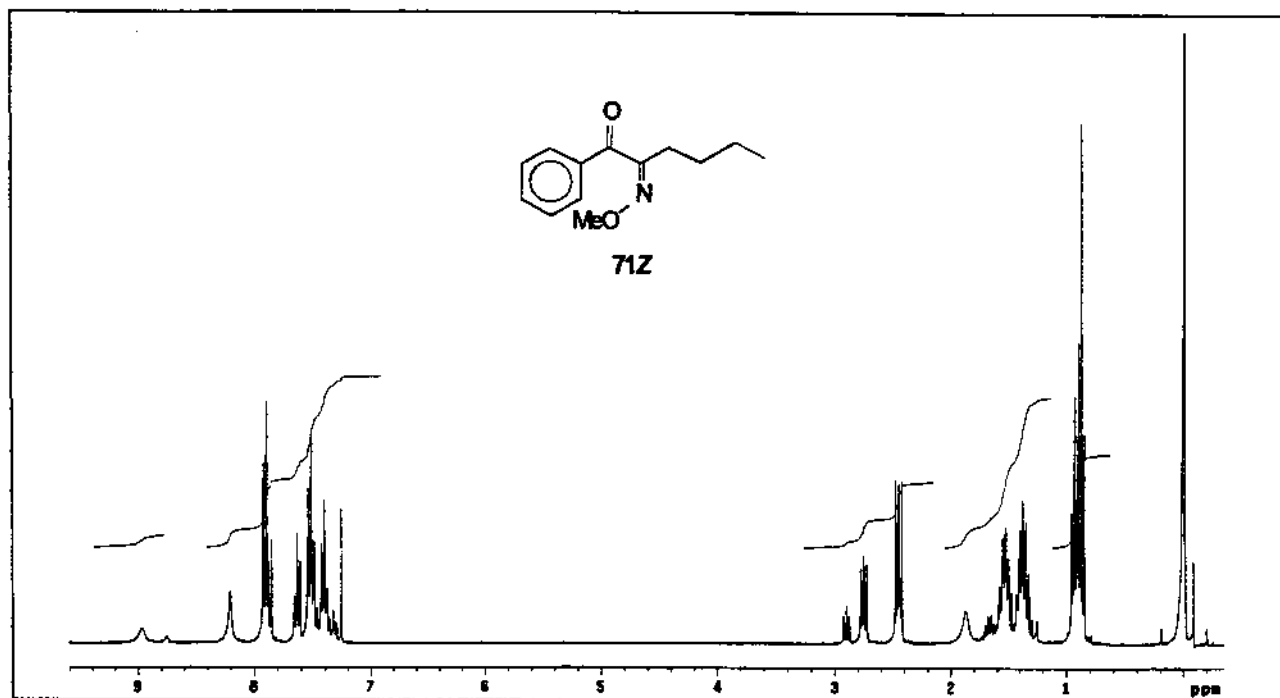
Espectro 145: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 61



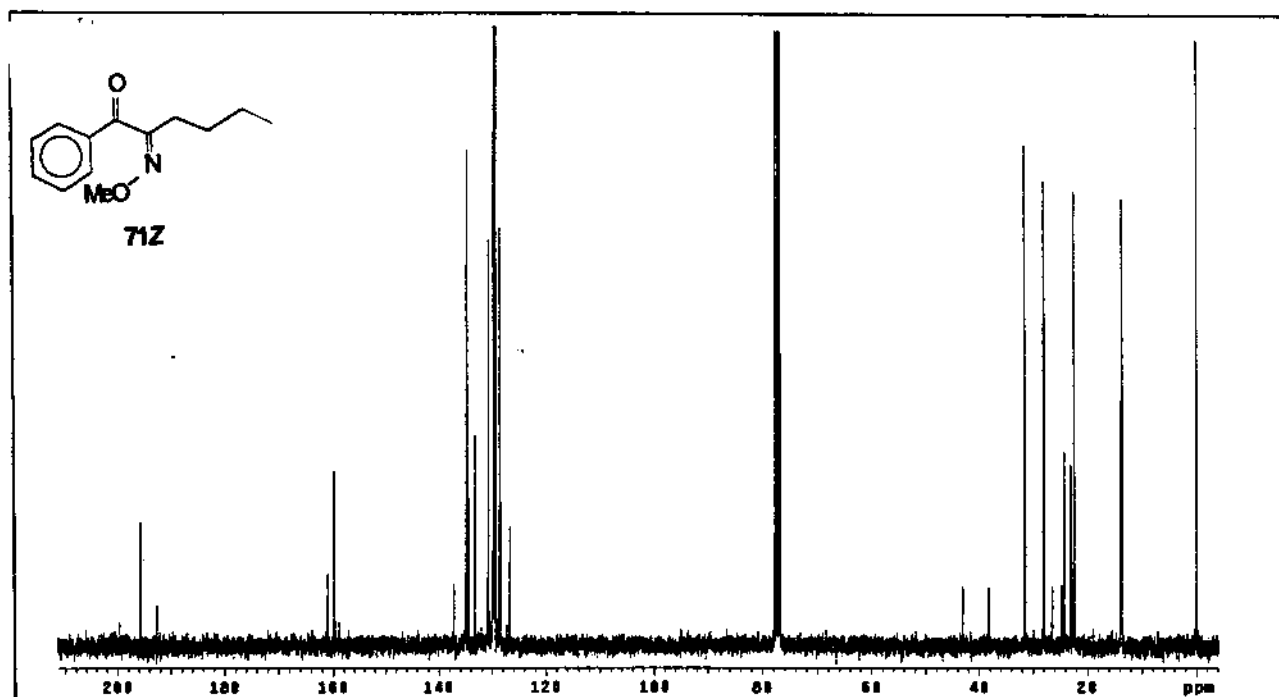
Espectro 146: RMN ¹H (500MHz, CDCl₃/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **53Z/53E**



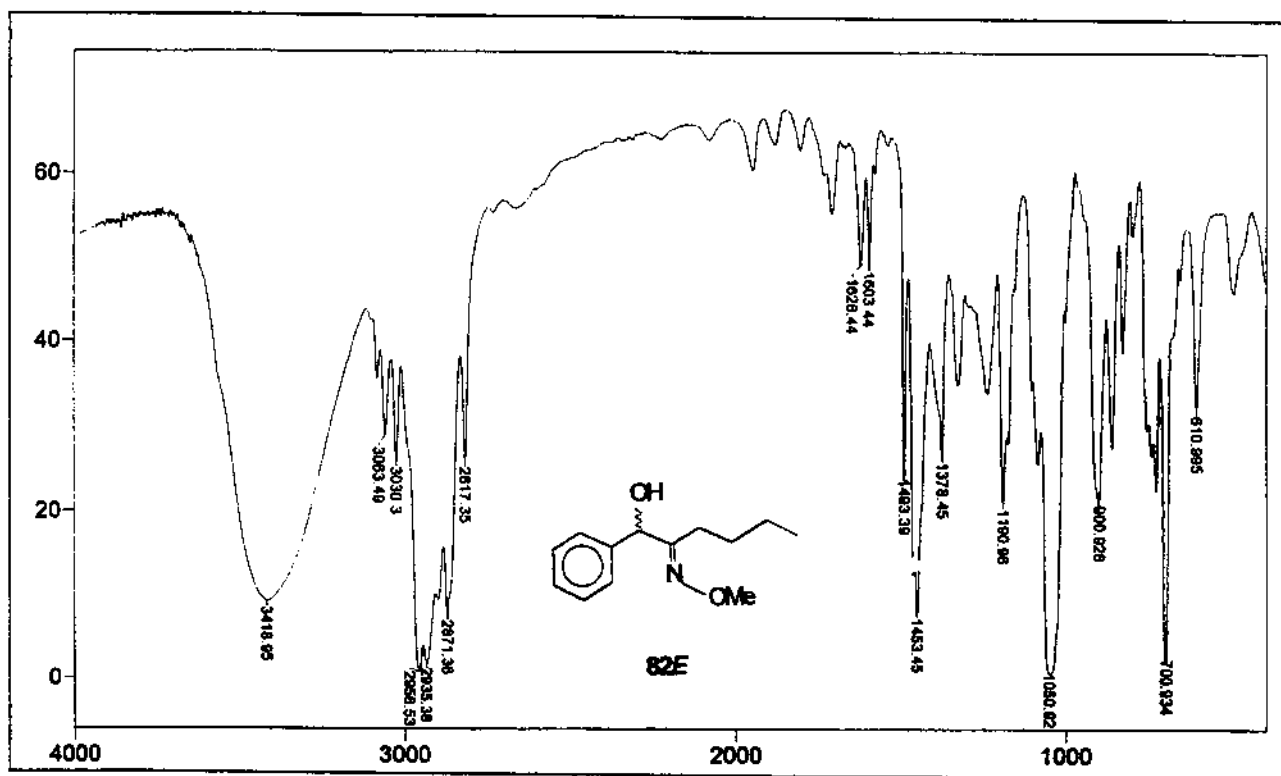
Espectro 147: RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **53Z/53E**



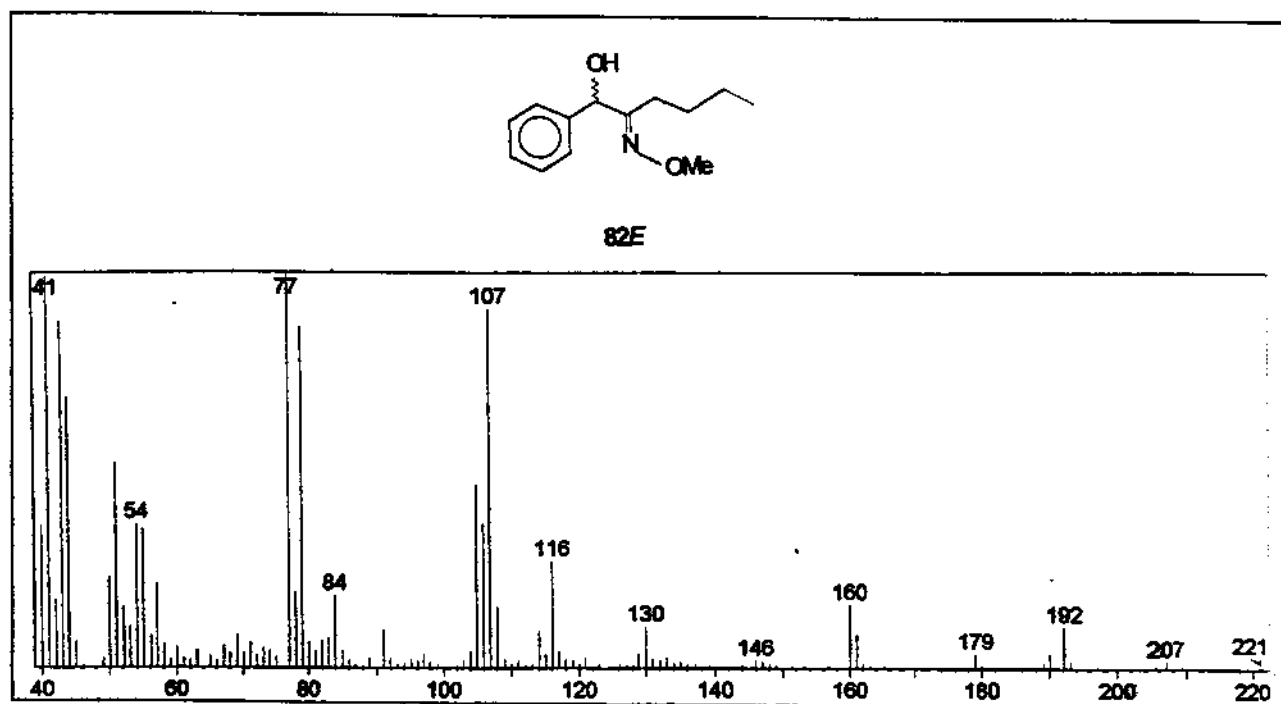
Espectro 148: RMN ¹H (500MHz, CDCl₃/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **71Z/71E**



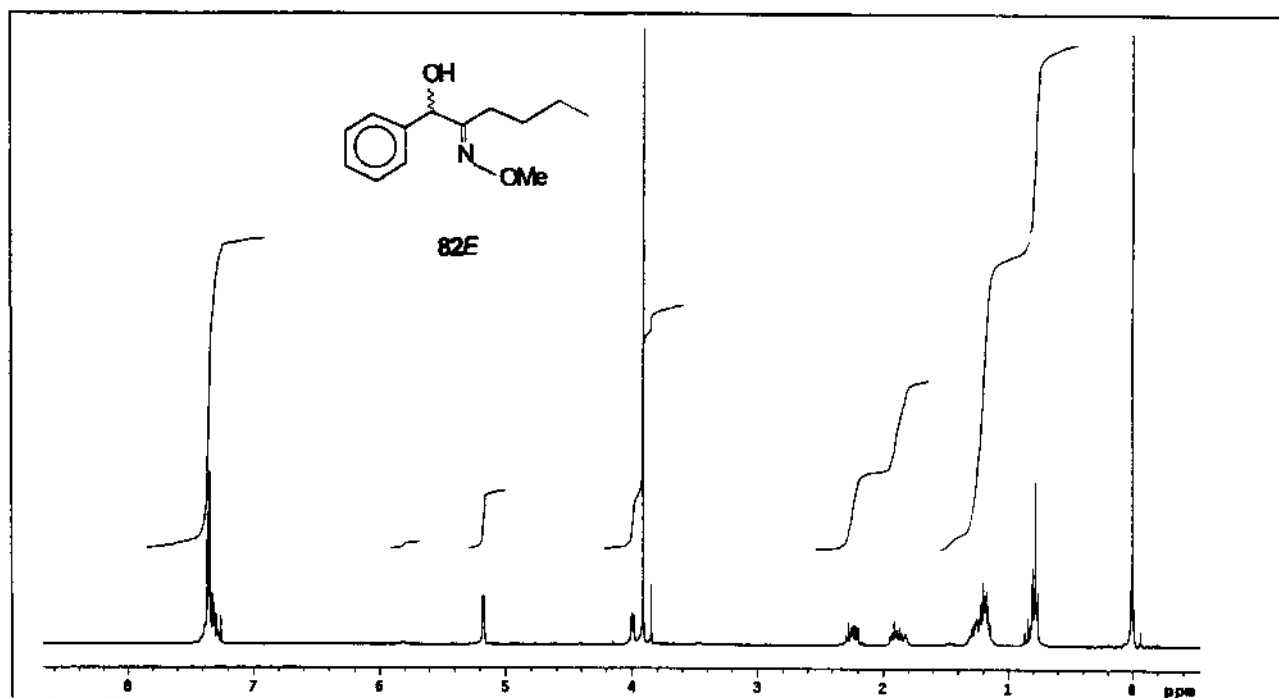
Espectro 149: RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **71Z/71E**



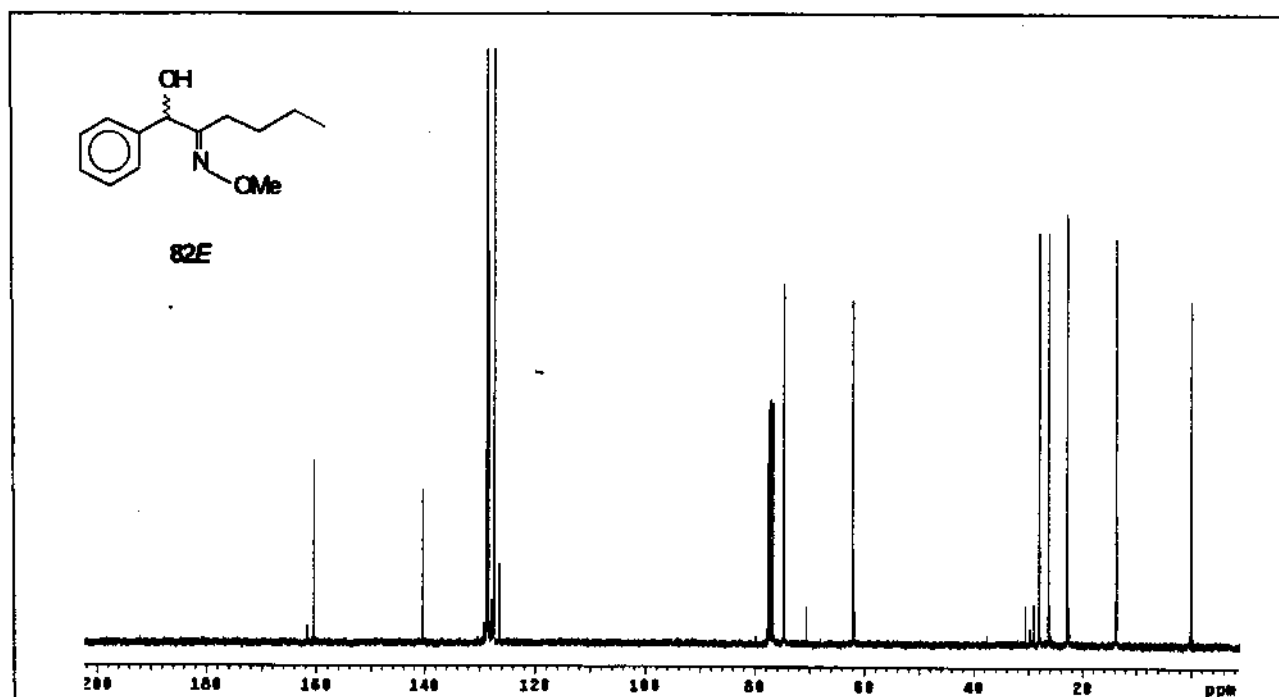
Espectro 150: IV (filme) do composto 82E



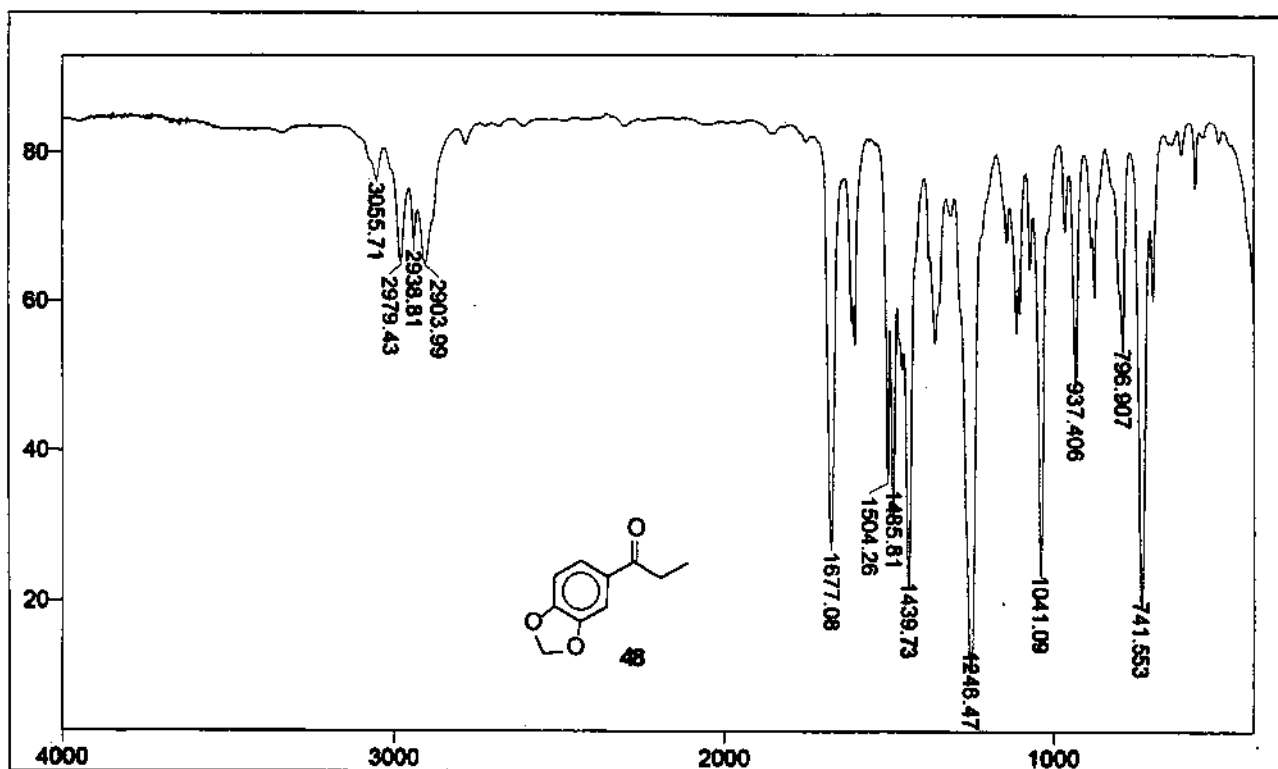
Espectro 151: EM (IE, 70eV) do composto 82E



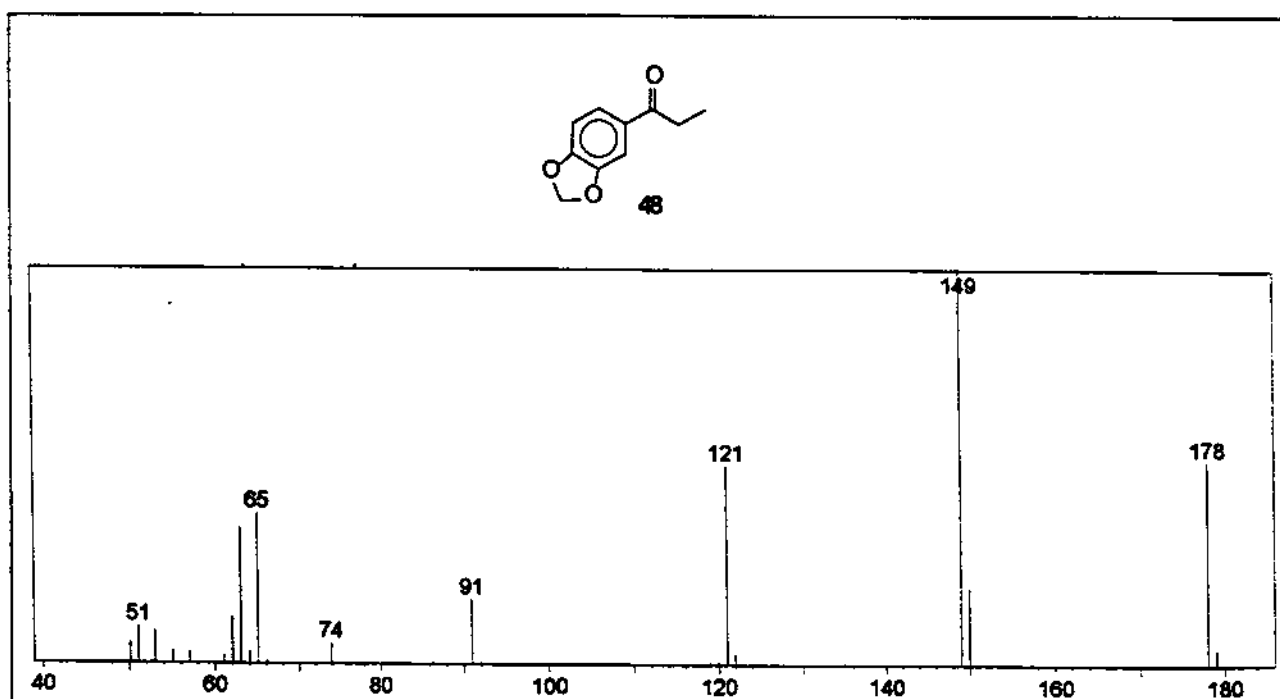
Espectro 152: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **82E**



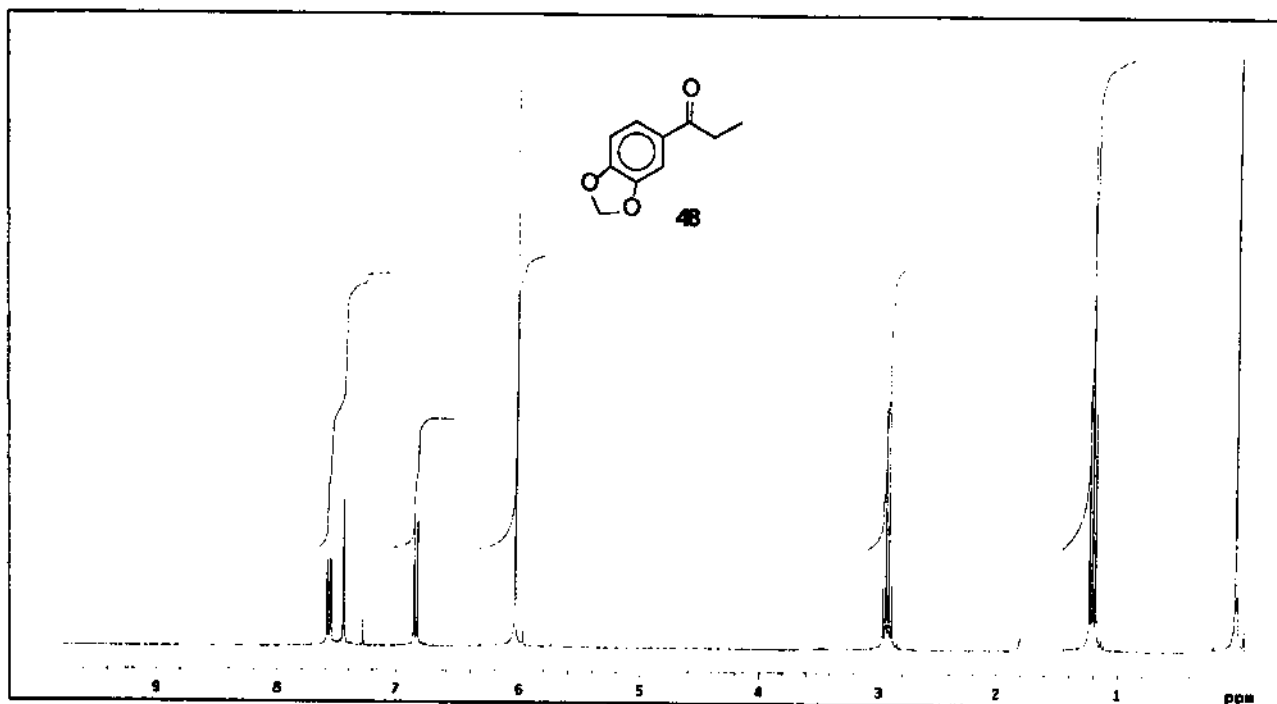
Espectro 153: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **82E**



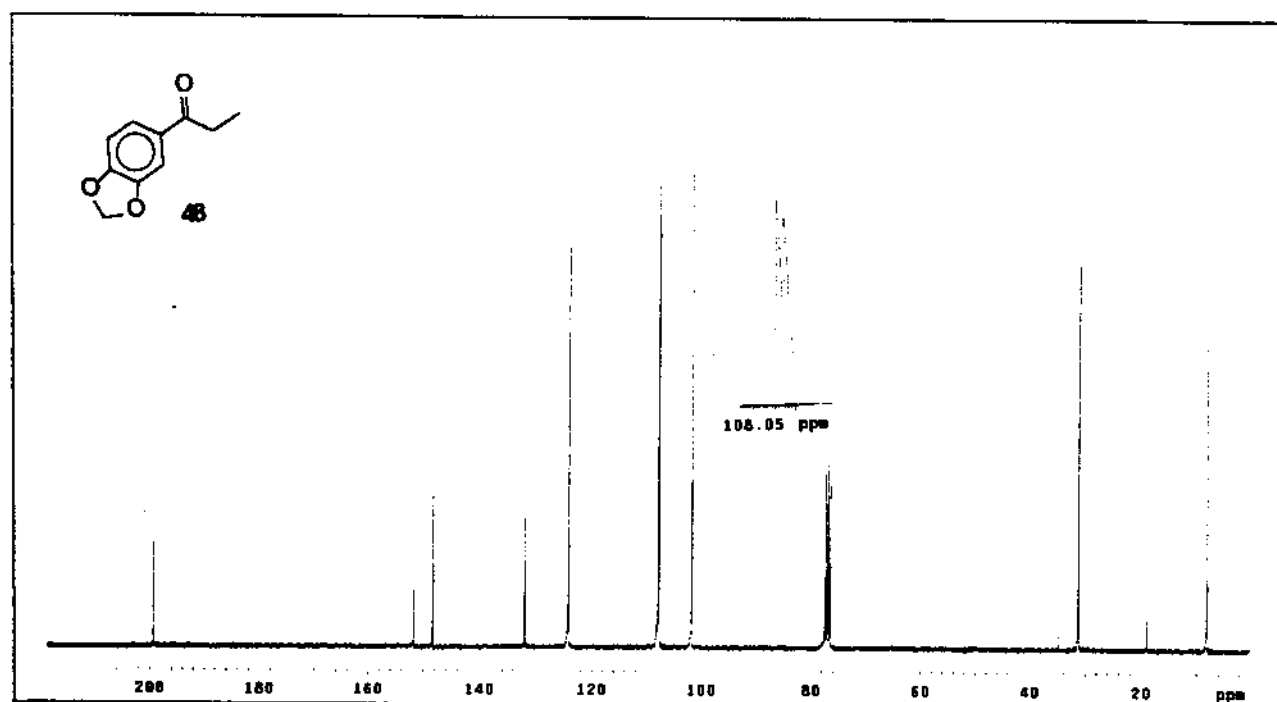
Espectro 154: IV (filme) do composto 48



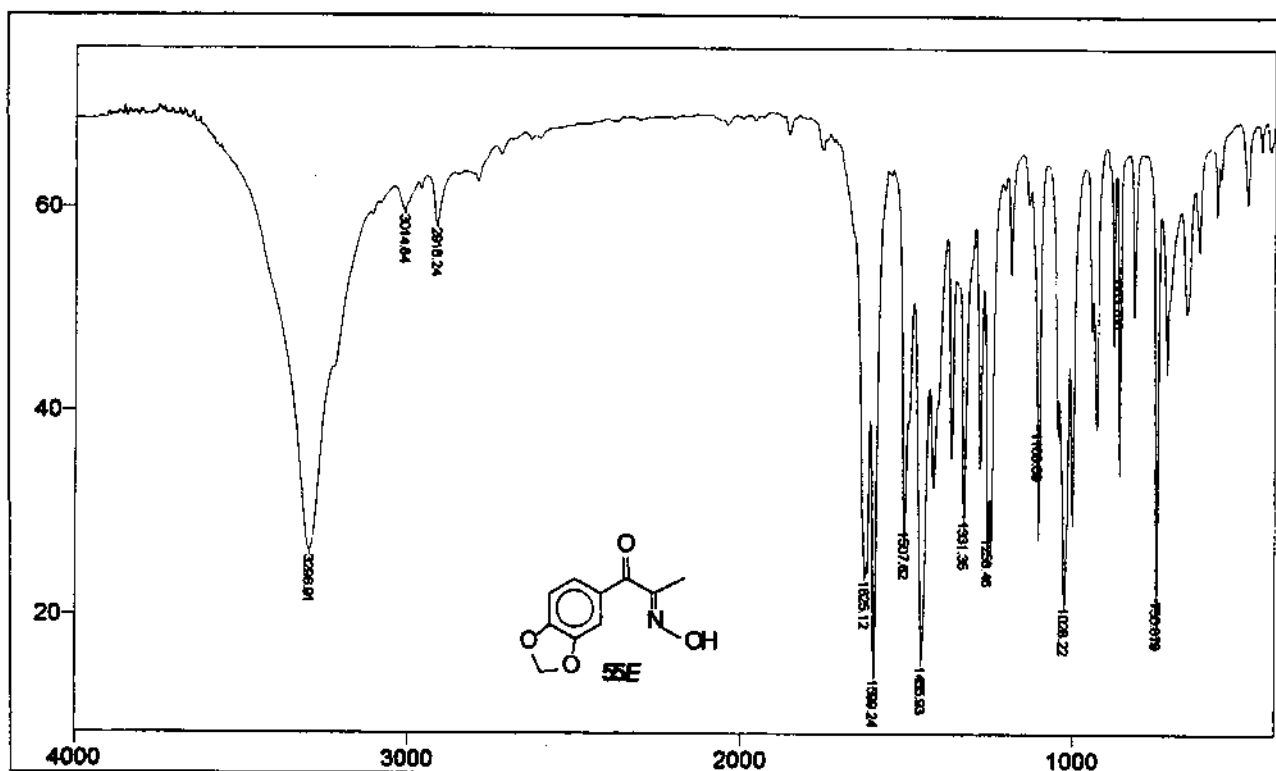
Espectro 155: EM (IE, 70eV) do composto 48



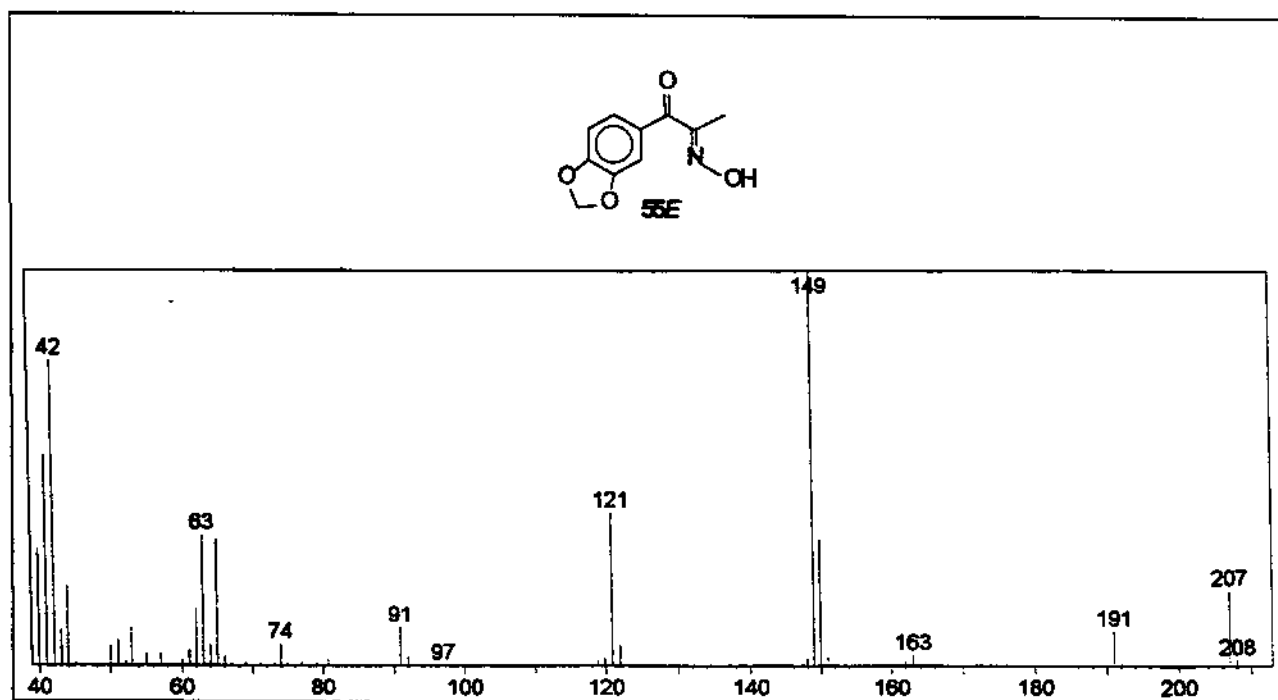
Espectro 156: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 48



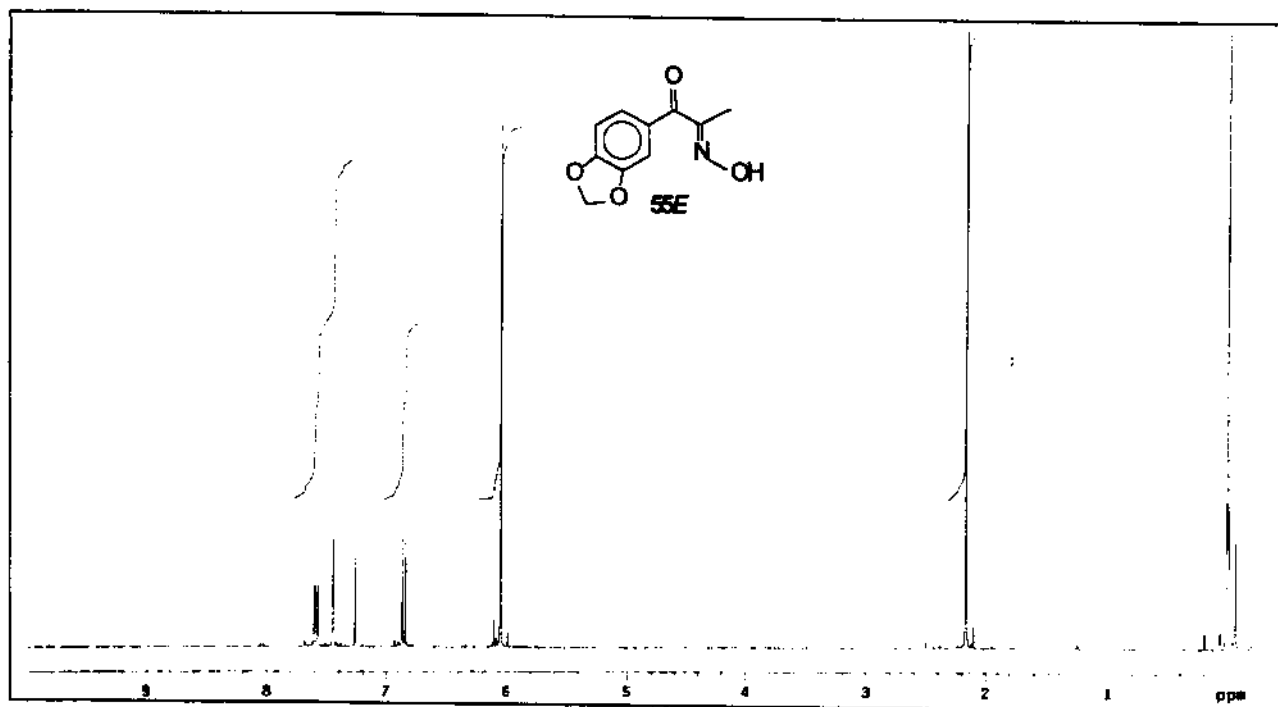
Espectro 157: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 48



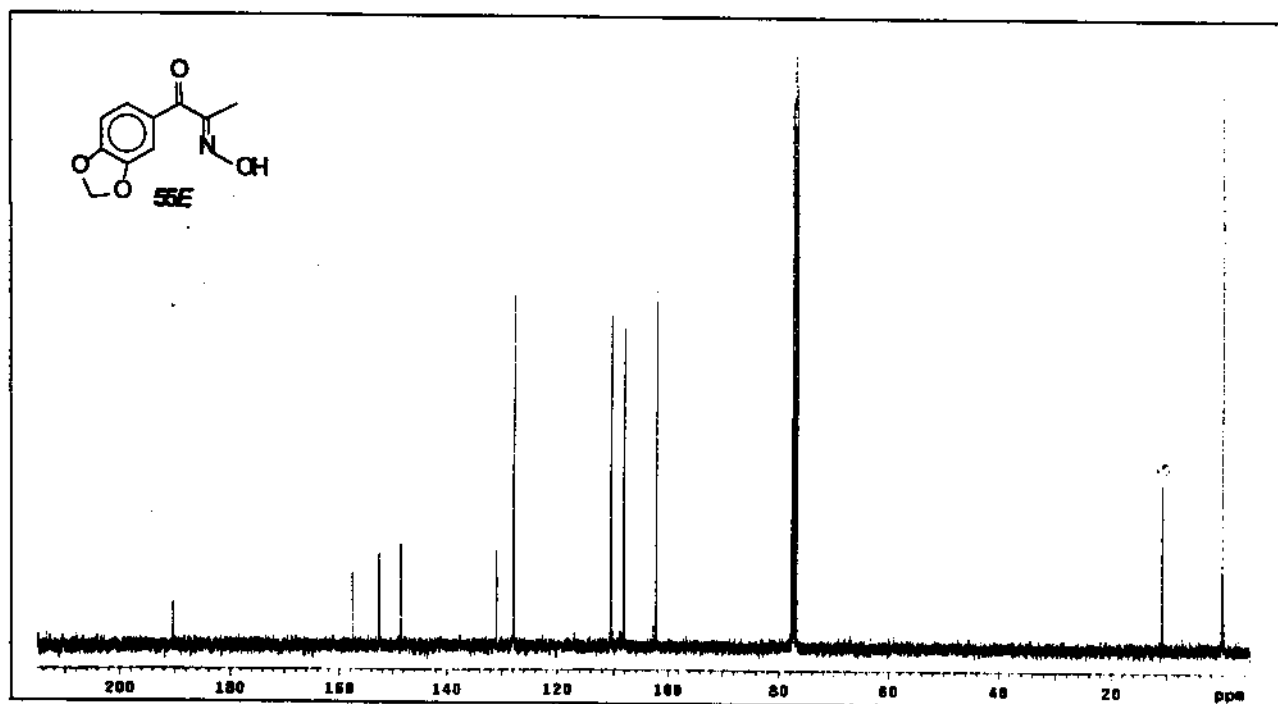
Espectro 158: IV (filme) do composto 55E



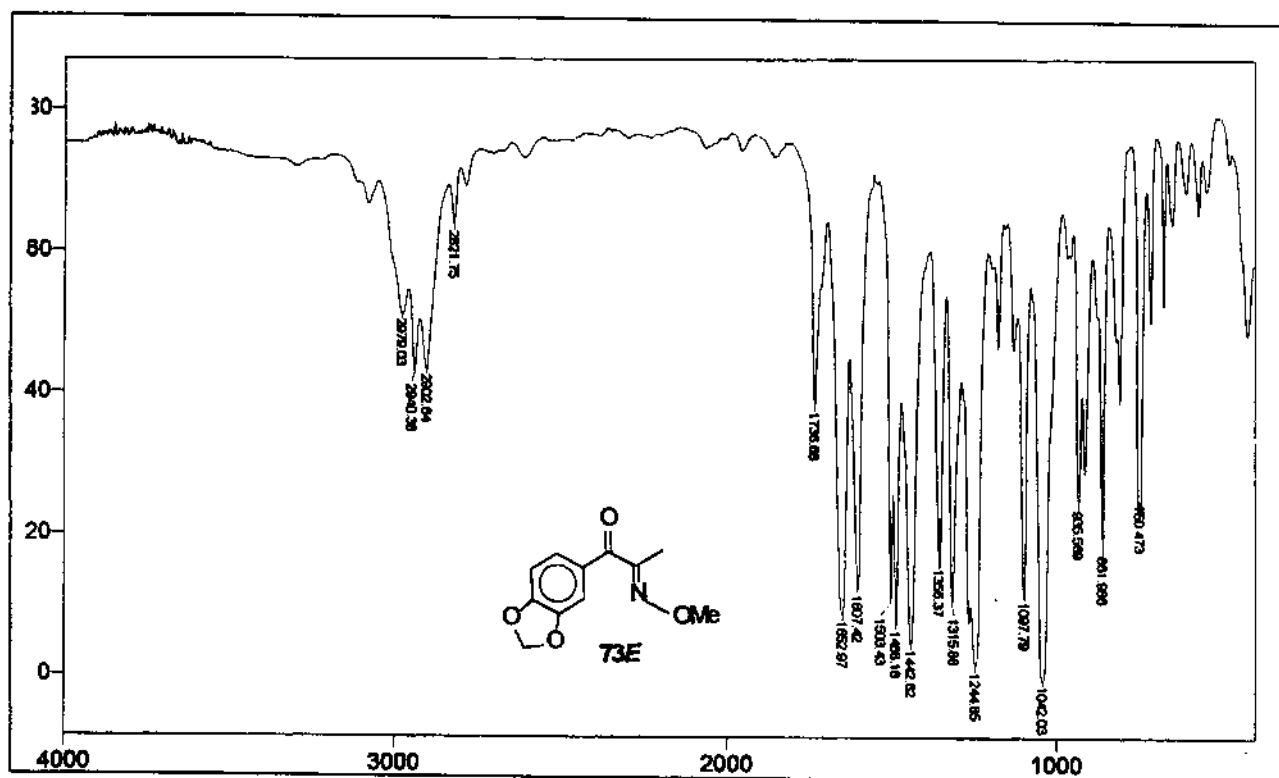
Espectro 159: EM (IE, 70eV) do composto 55E



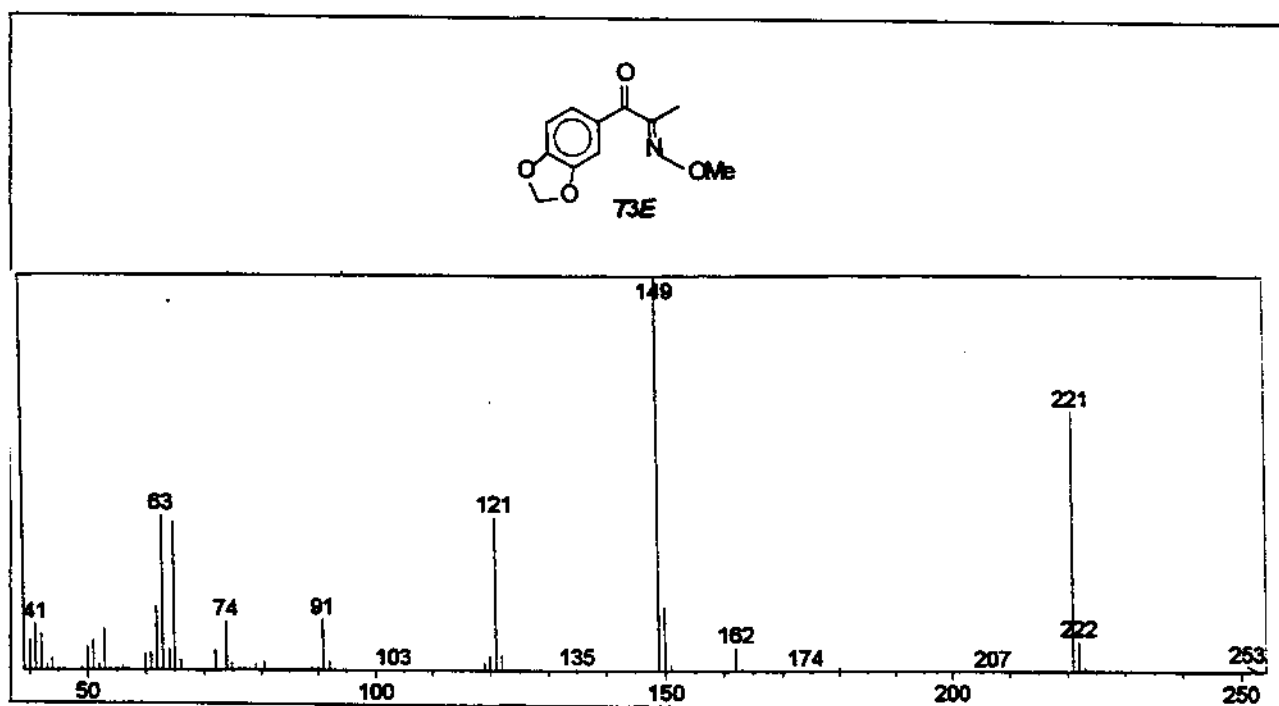
Espectro 160: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3 /TMS) do composto **55E**



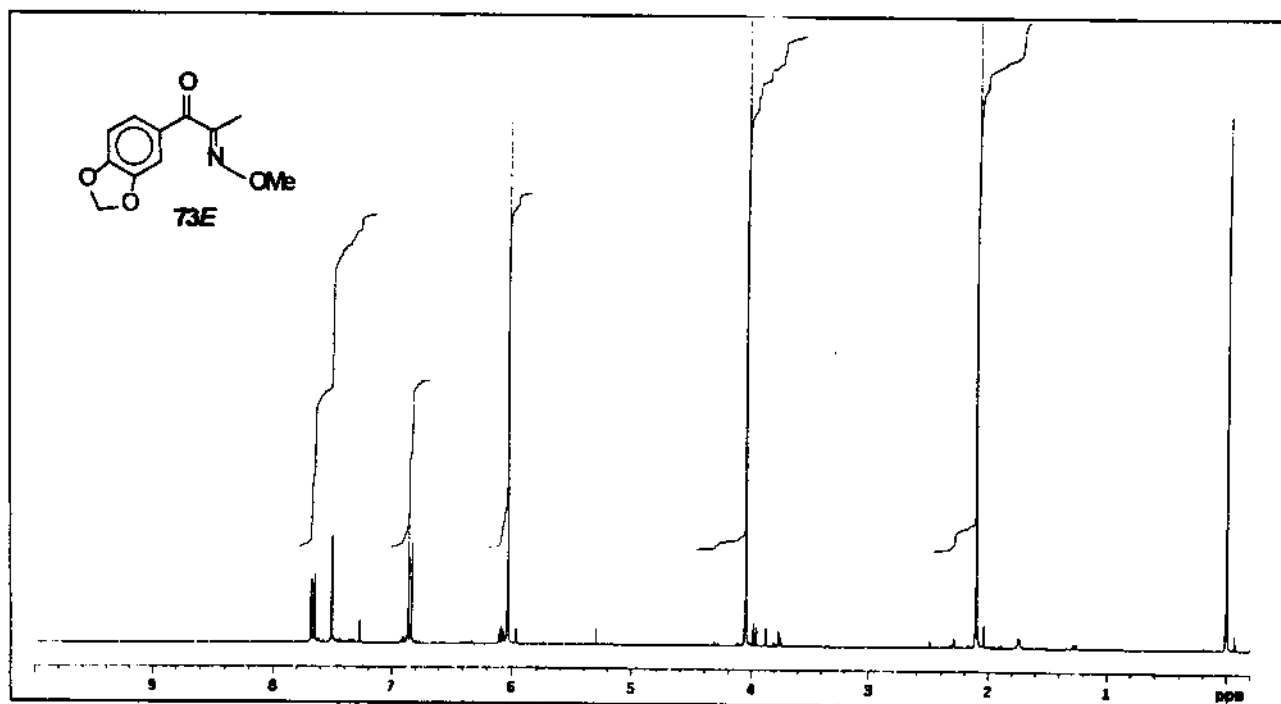
Espectro 161: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3 /TMS) do composto **55E**



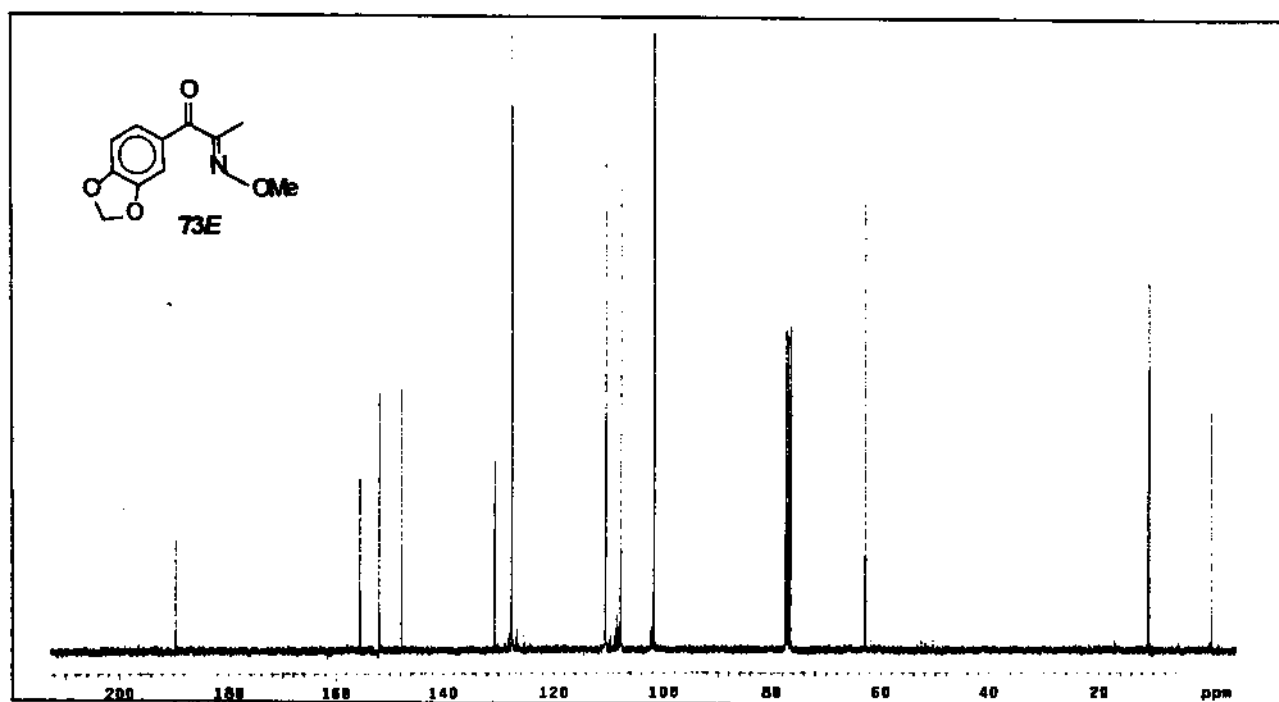
Espectro 162: IV (filme) do composto 73E



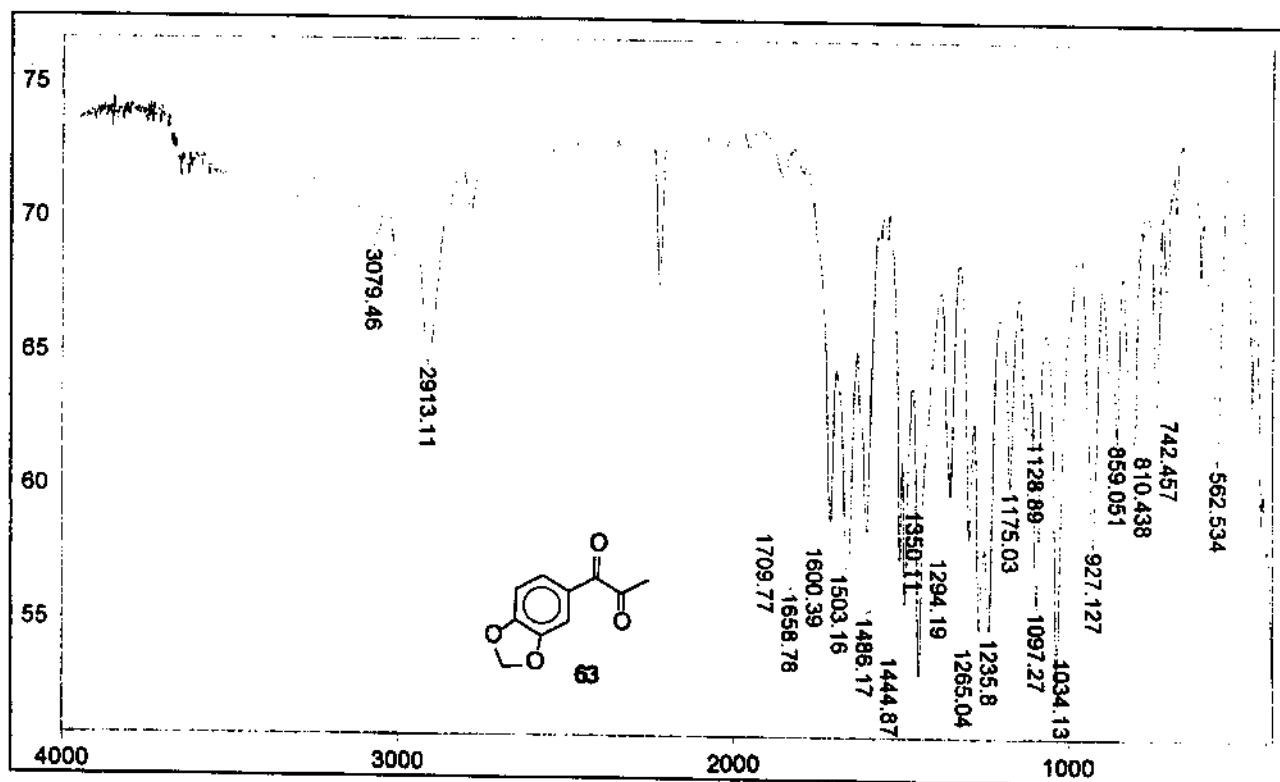
Espectro 163: EM (IE, 70eV) do composto 73E



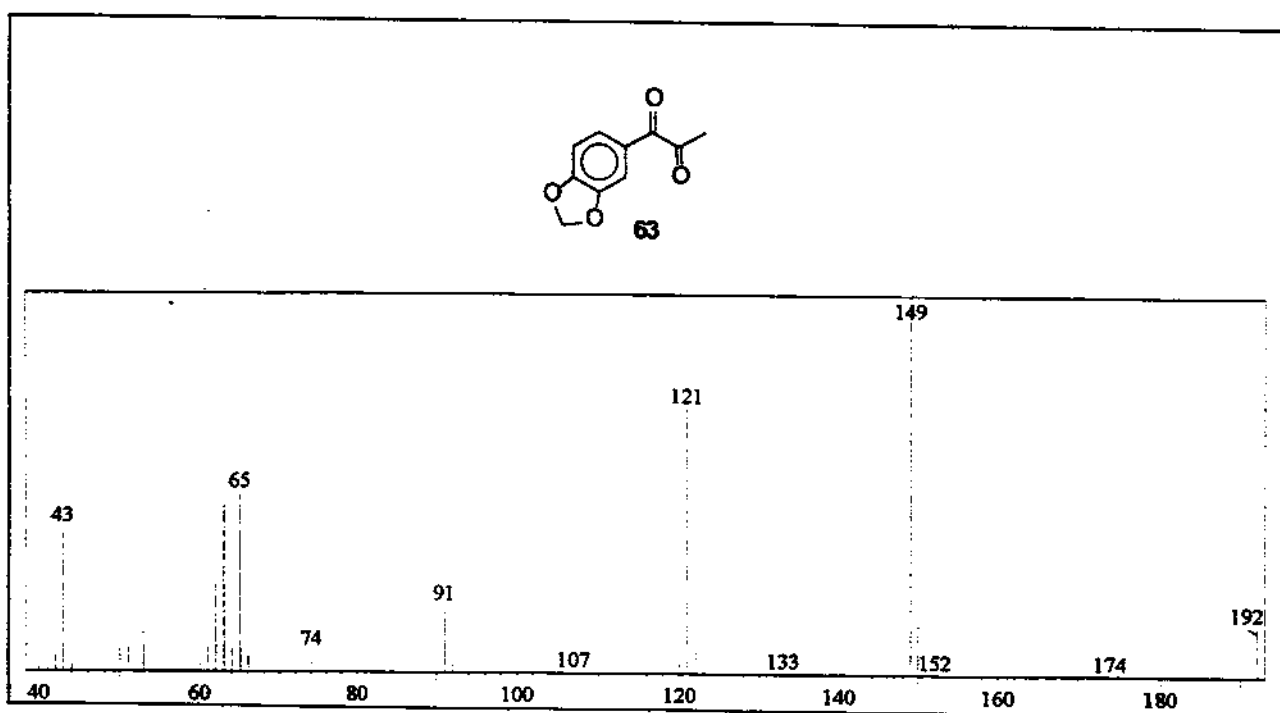
Espectro 164: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **73E**



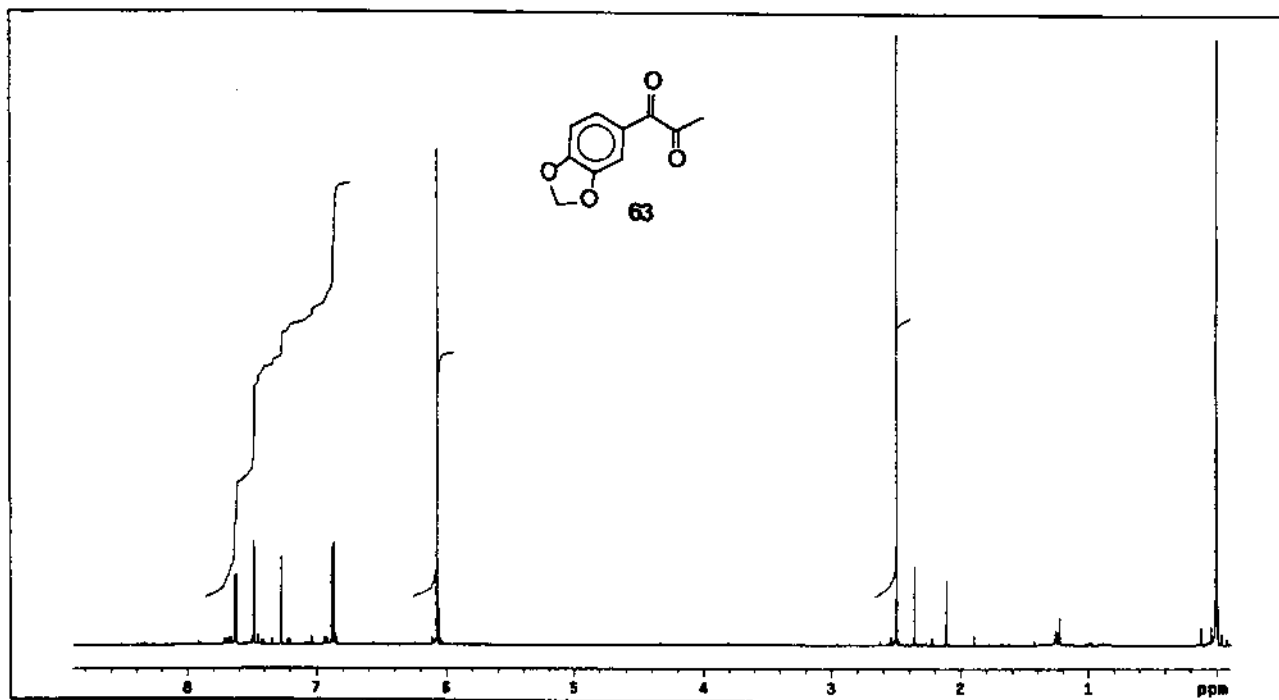
Espectro 165: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **73E**



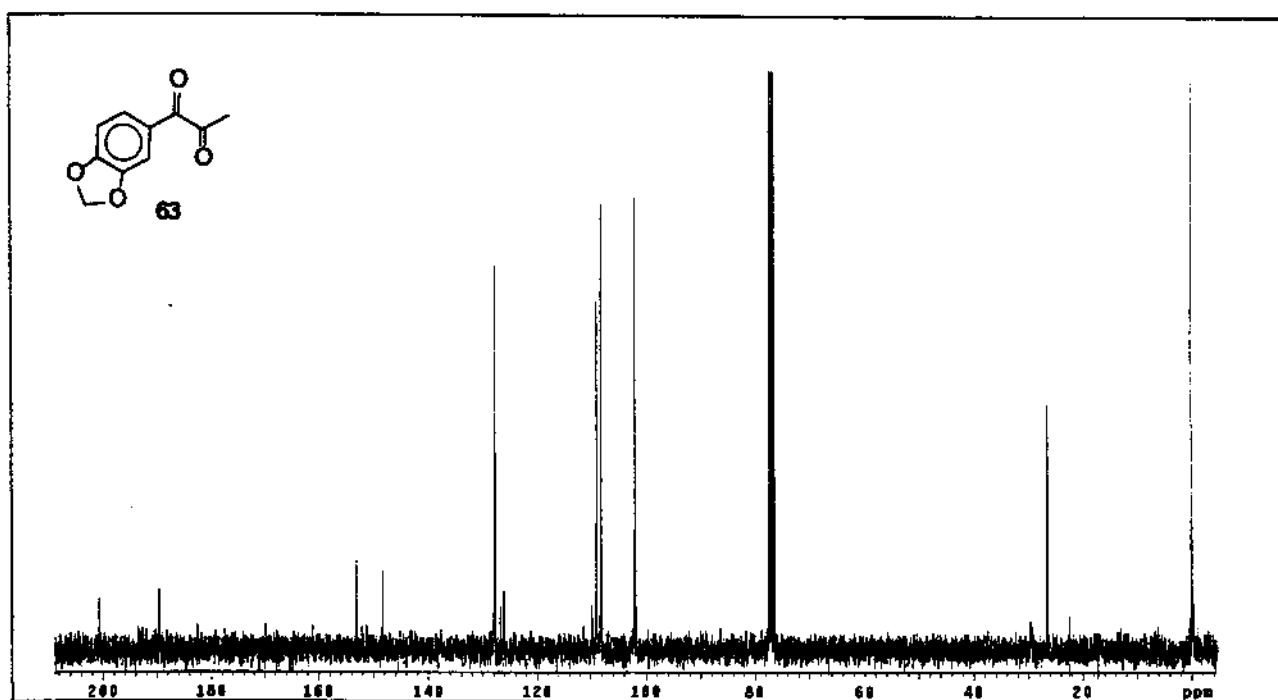
Espectro 166: IV (filme) do composto 66



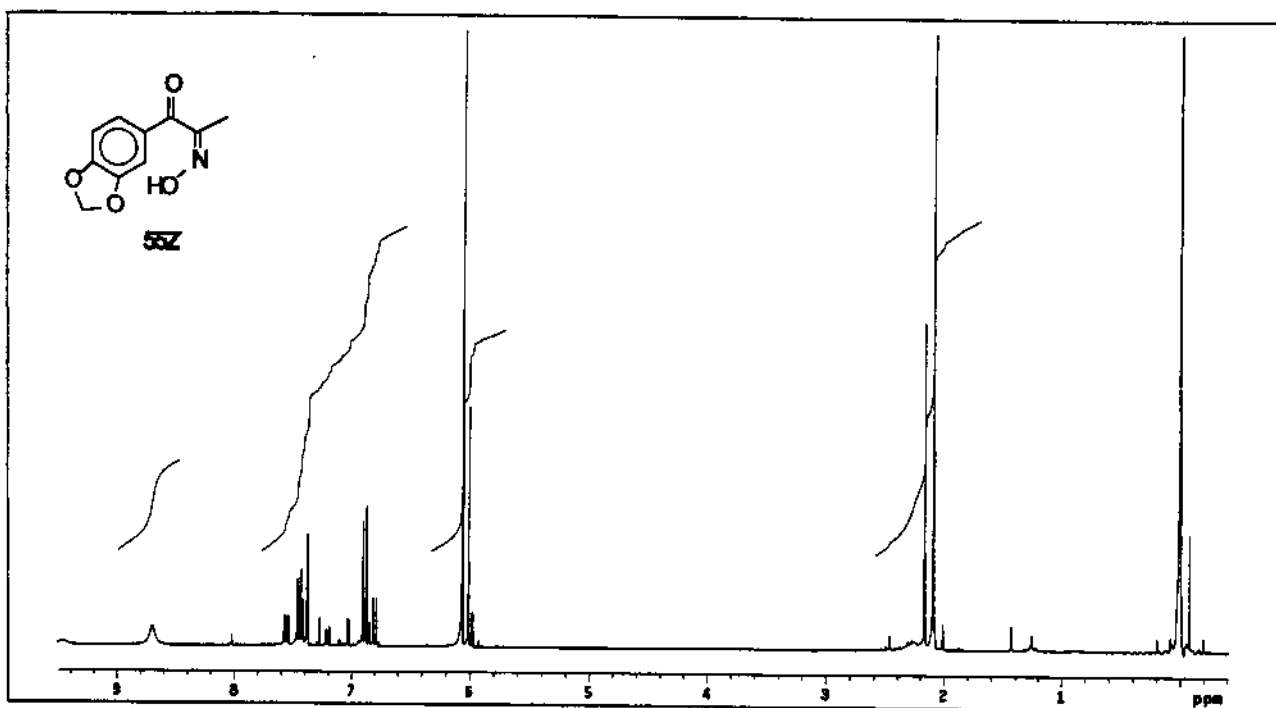
Espectro 167: EM (IE, 70eV) do composto 66



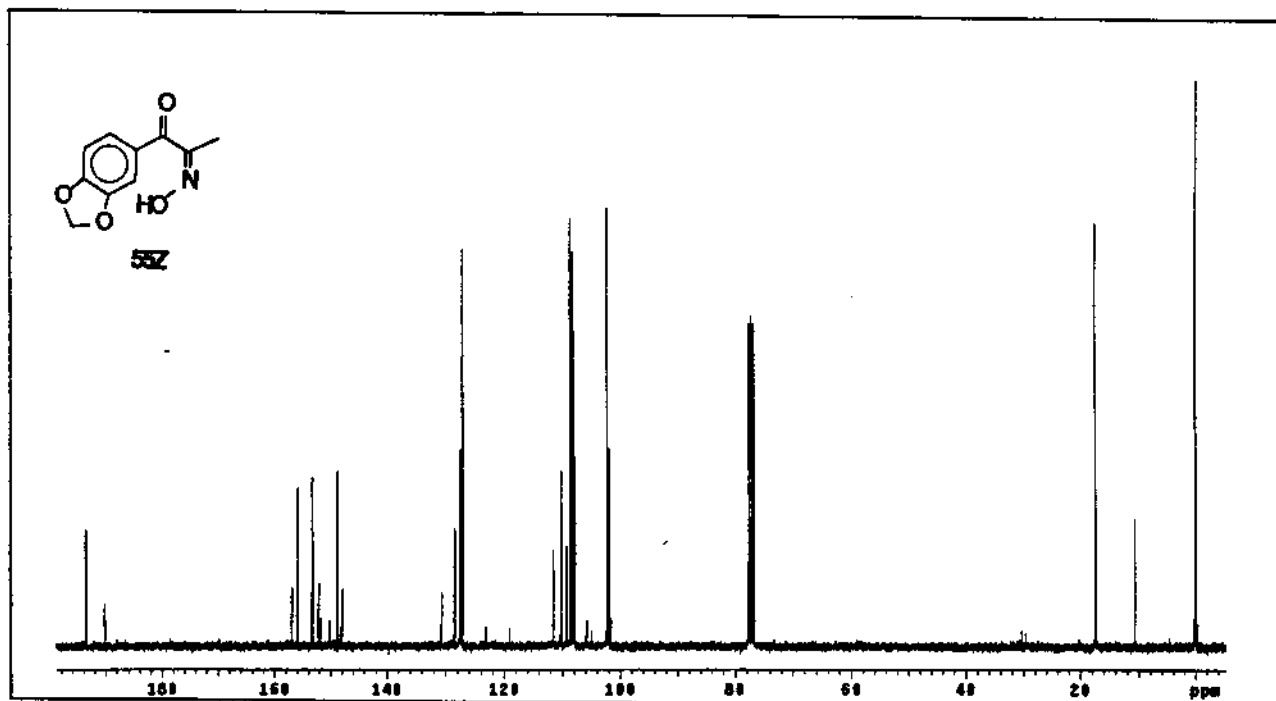
Espectro 168: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 66



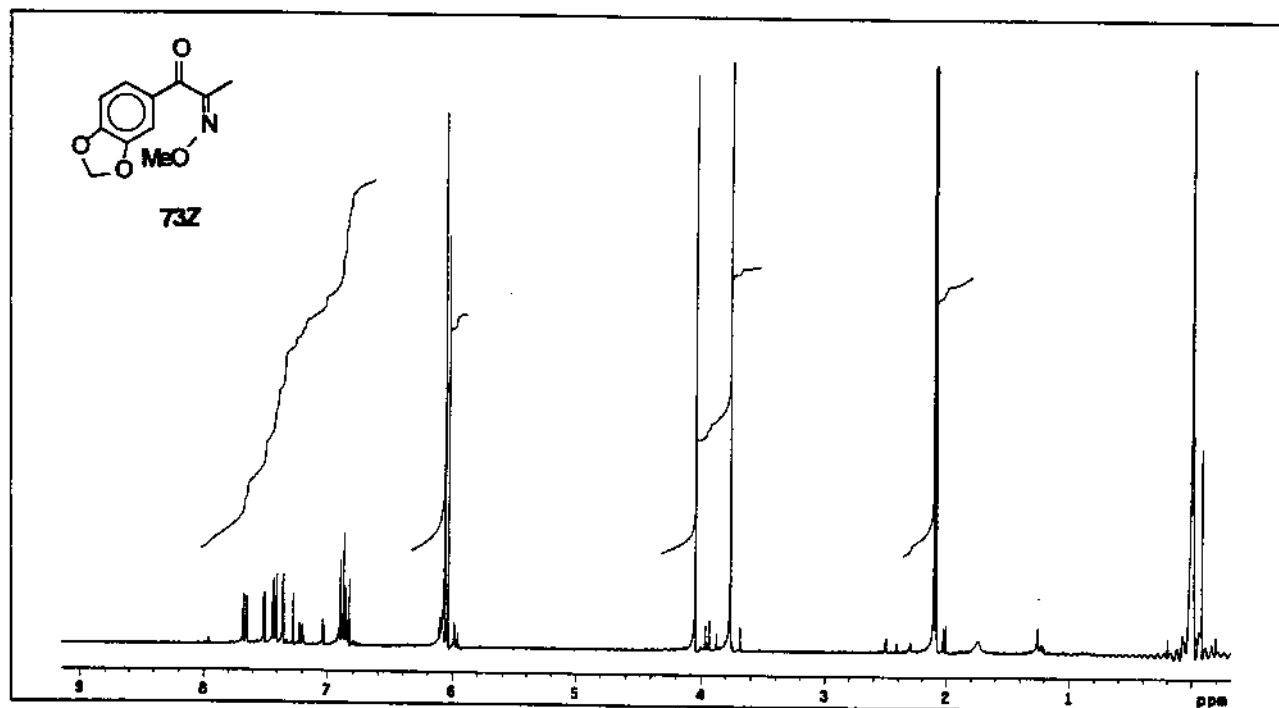
Espectro 169: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 66



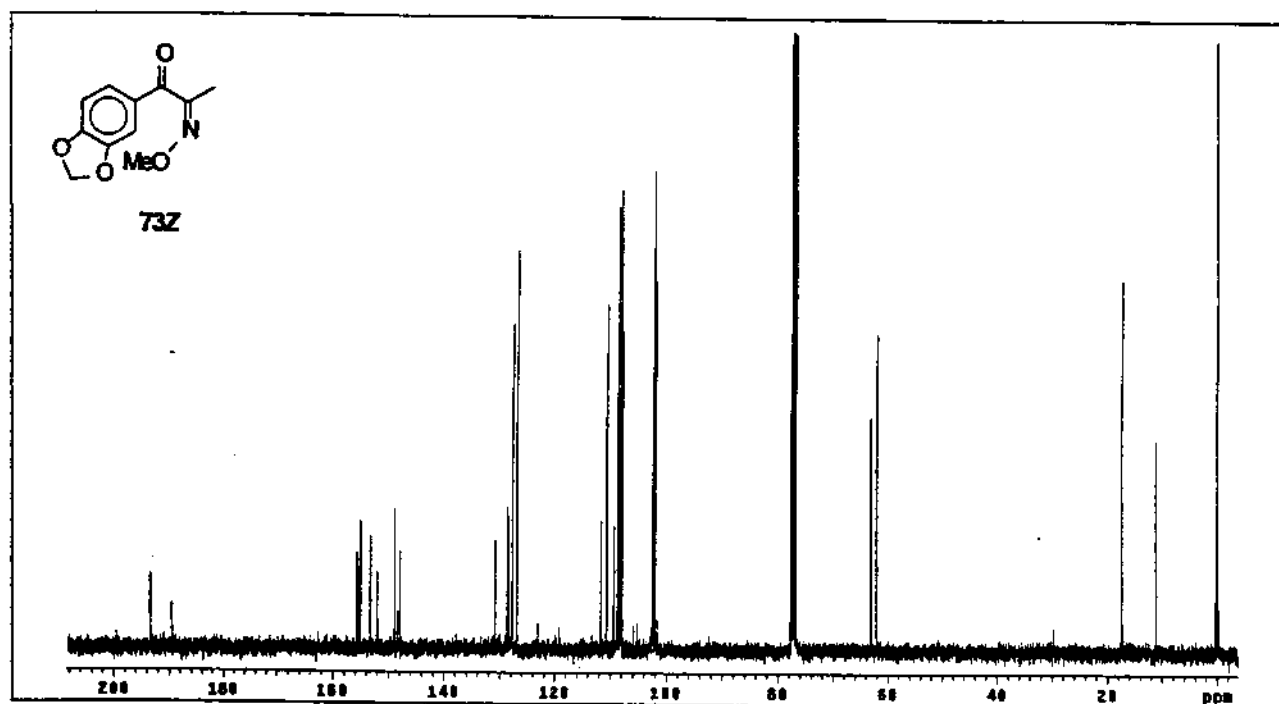
Espectro 170: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 /TMS) da mistura de isômeros dos compostos **55Z/55E**



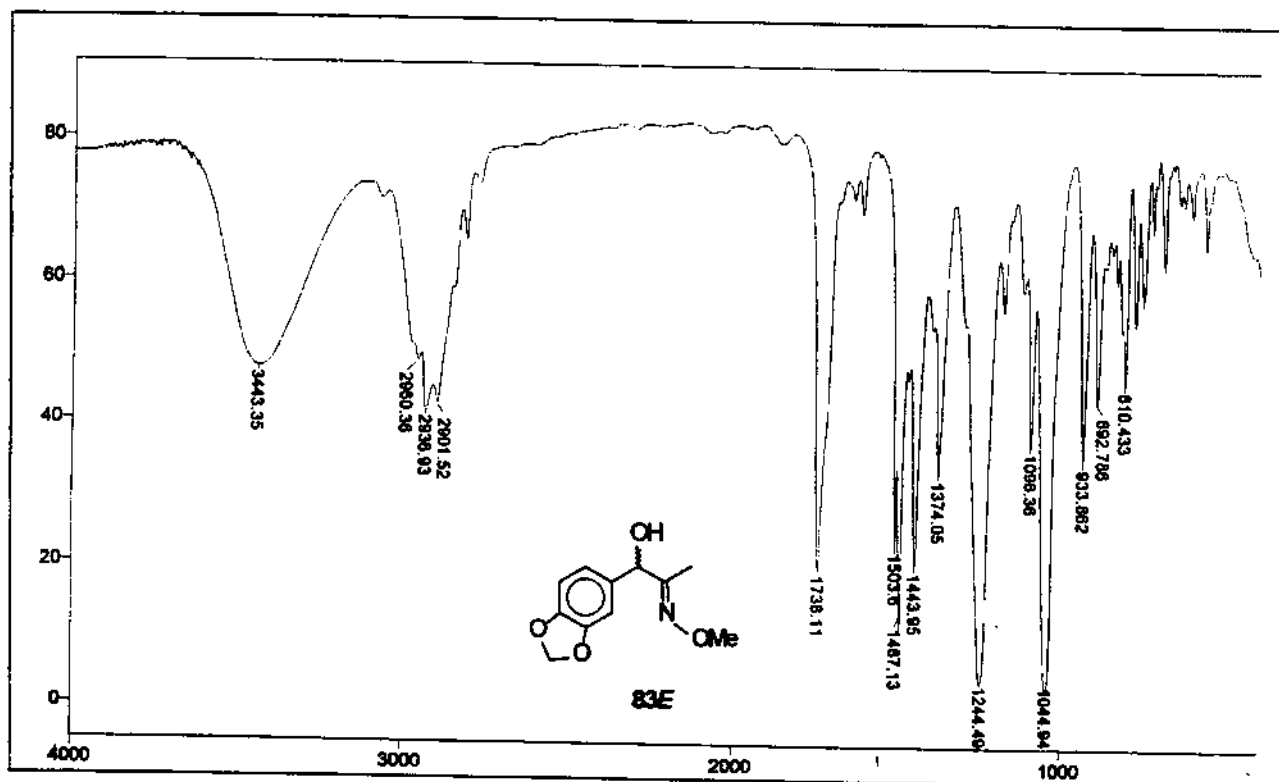
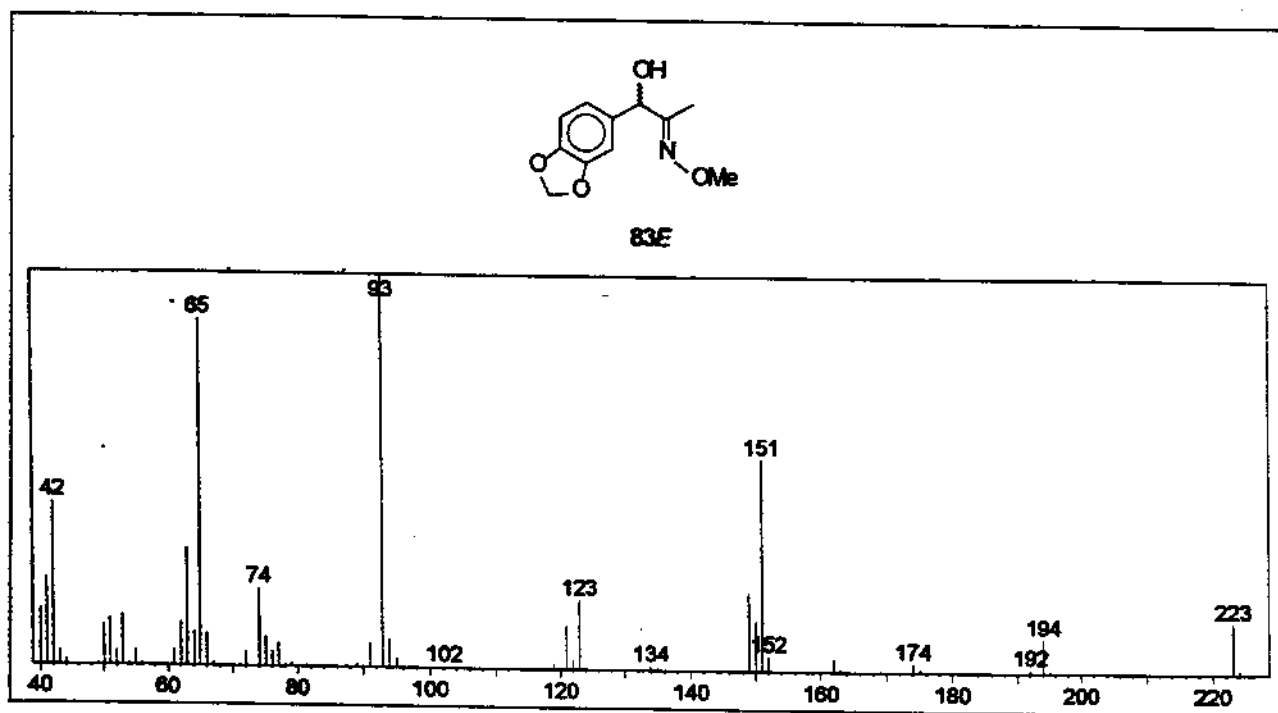
Espectro 171: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 /TMS) da mistura de isômeros dos compostos **55Z/55E**

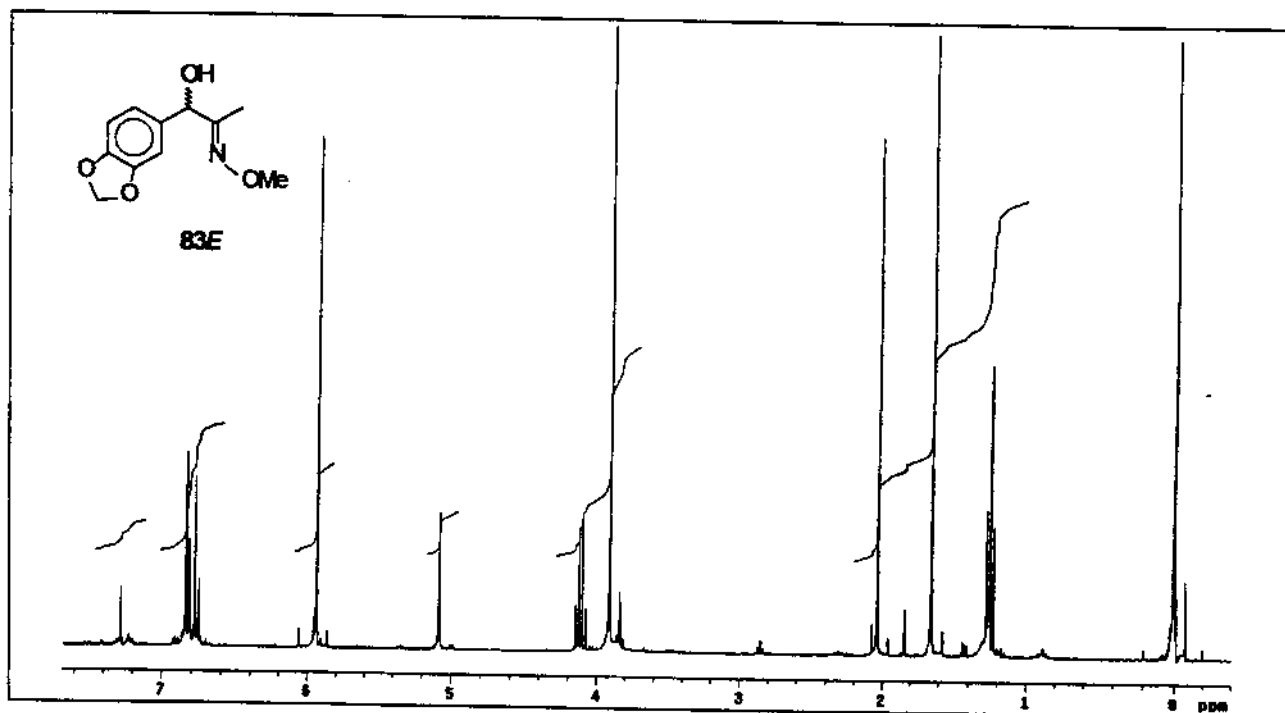


Espectro 172: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 /TMS) da mistura de isômeros dos compostos **73Z/73E**

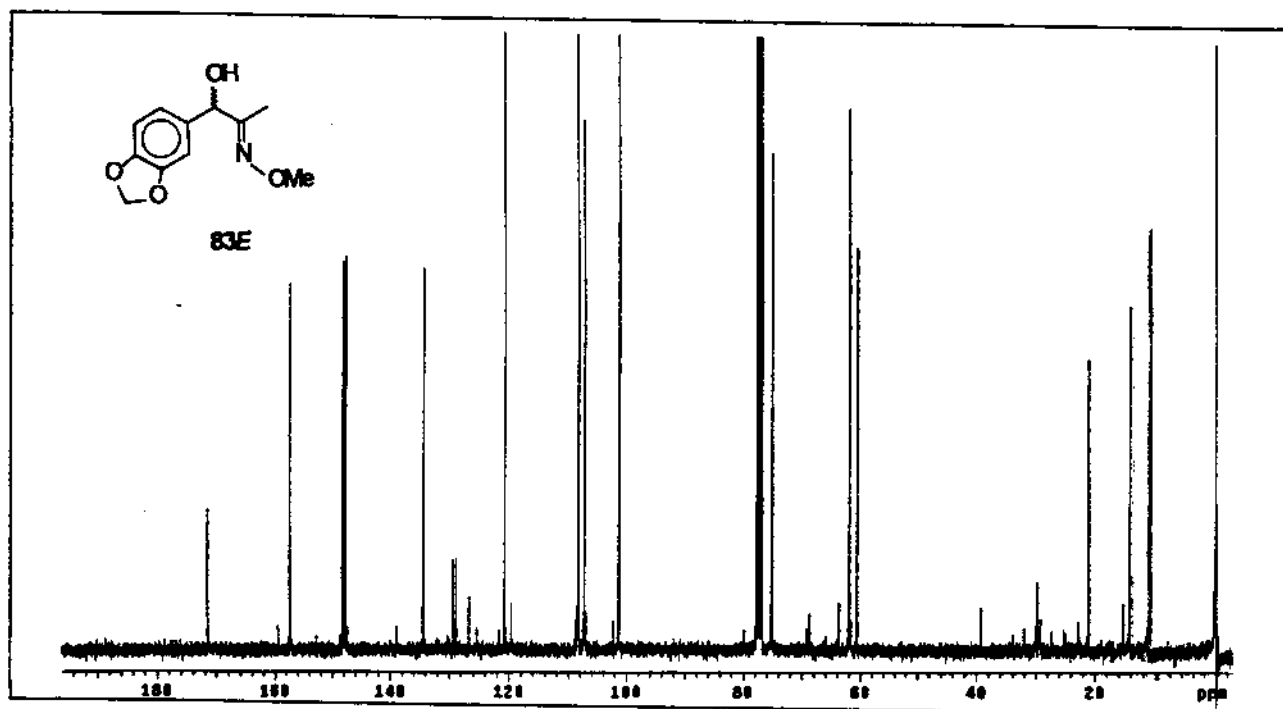


Espectro 173: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 /TMS) da mistura de isômeros dos compostos **73Z/73E**

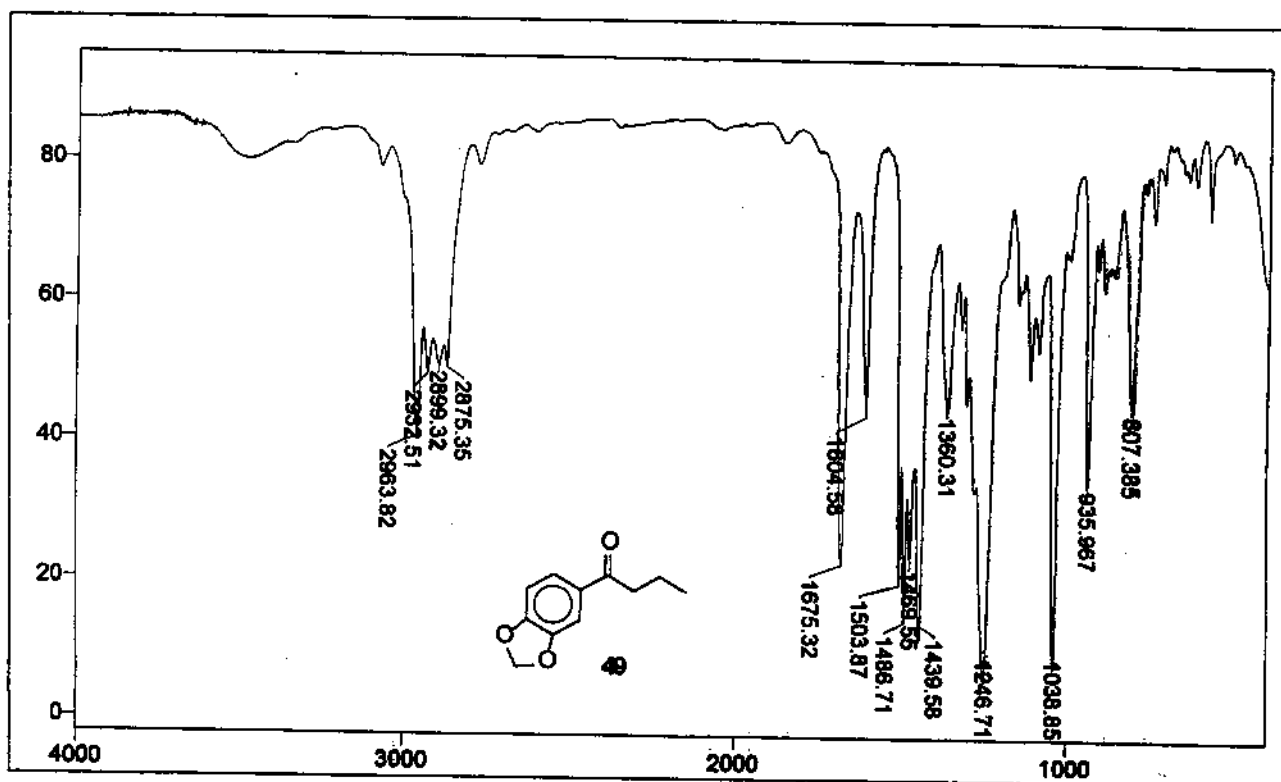
Espectro 174: IV (filme) do composto **83E**Espectro 175: EM (IE, 70eV) do composto **83E**



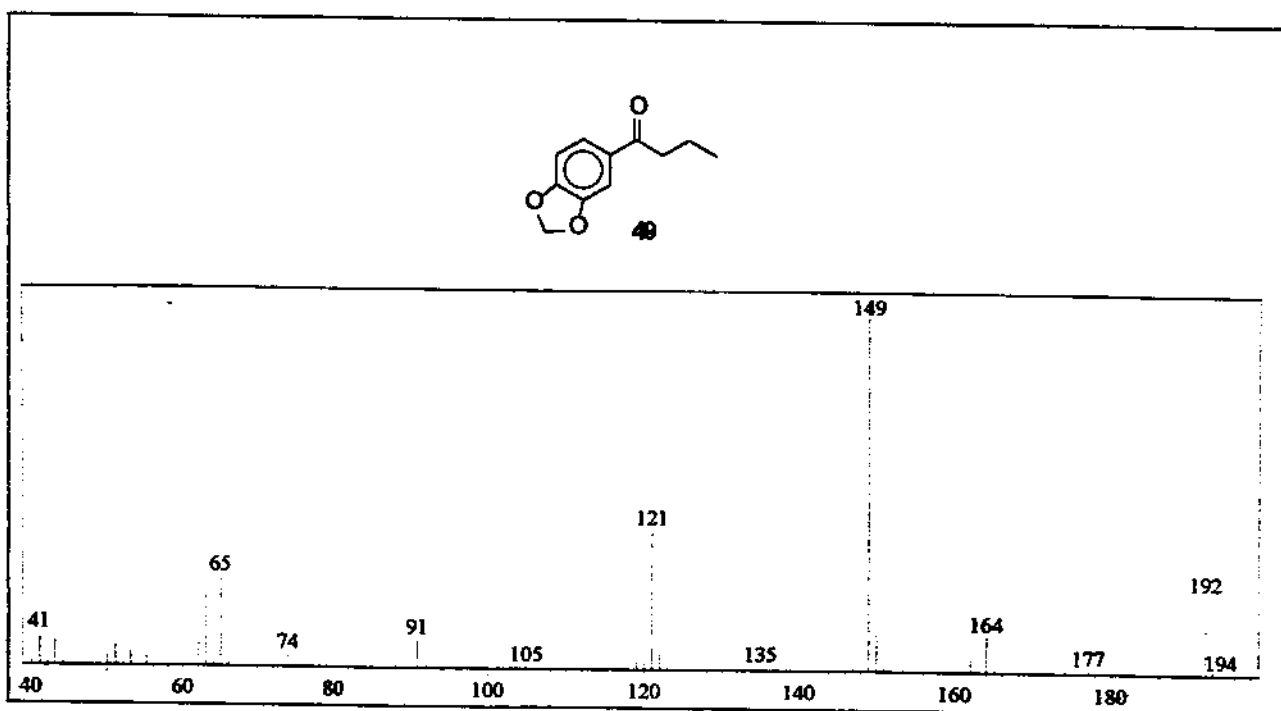
Espectro 176: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) do composto **83E**



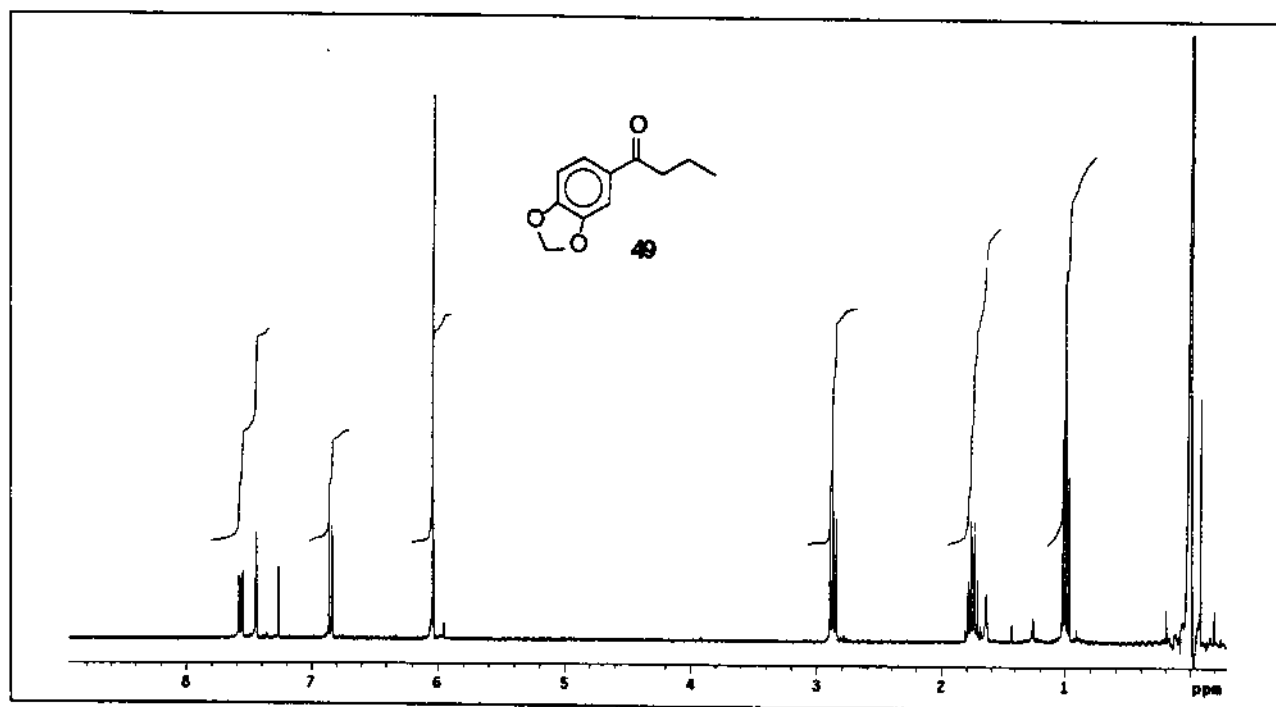
Espectro 177: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) do composto **83E**



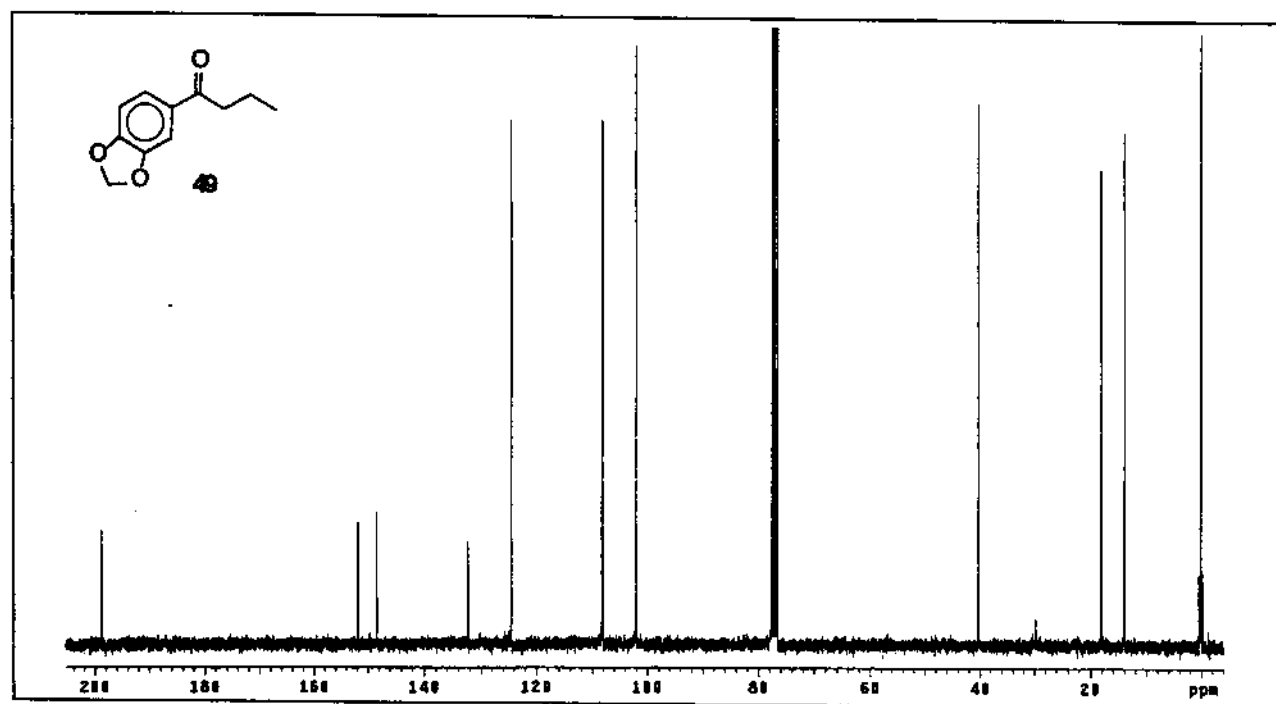
Espectro 178: IV (filme) do composto 49



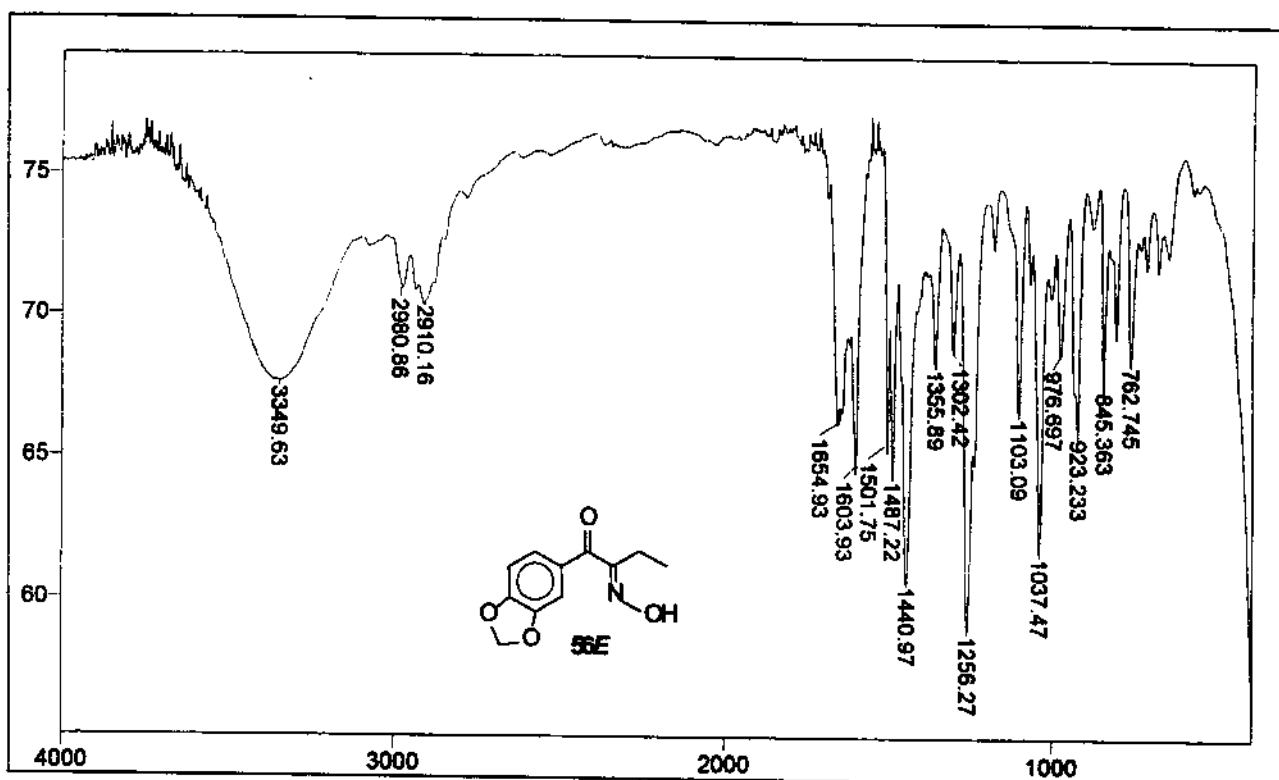
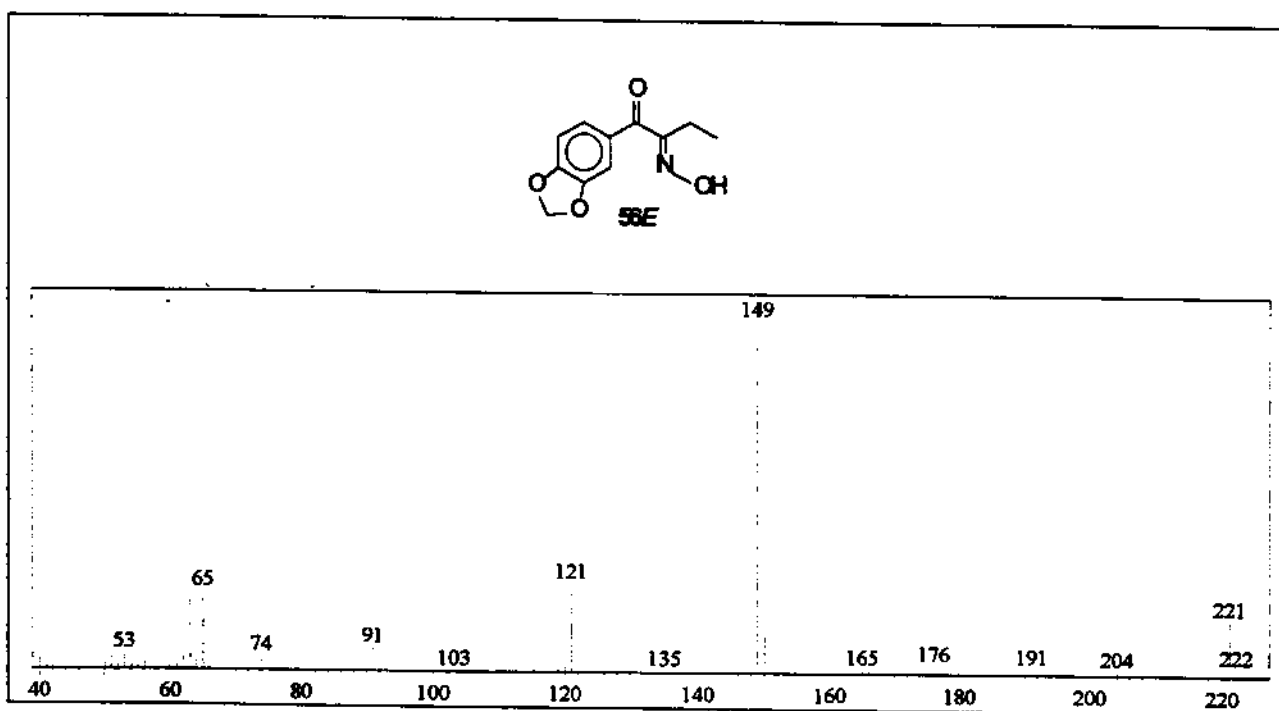
Espectro 179: EM (IE, 70eV) do composto 49

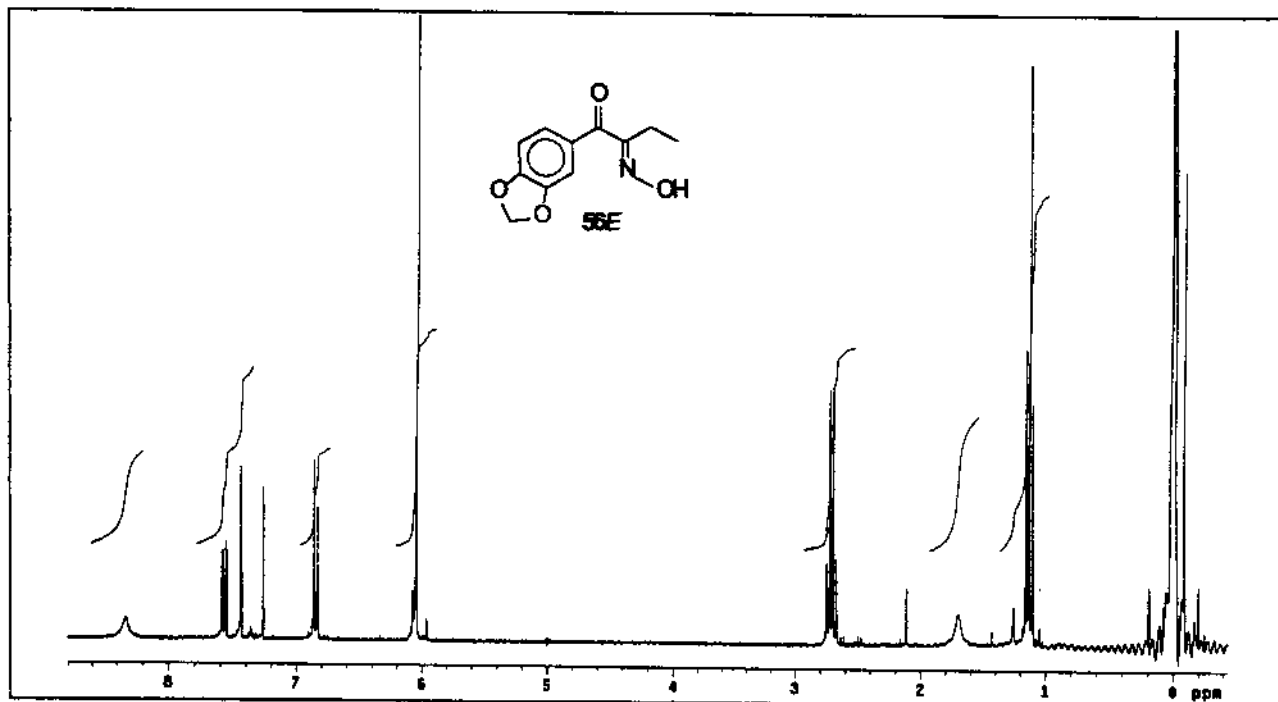


Espectro 180: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) do composto 49

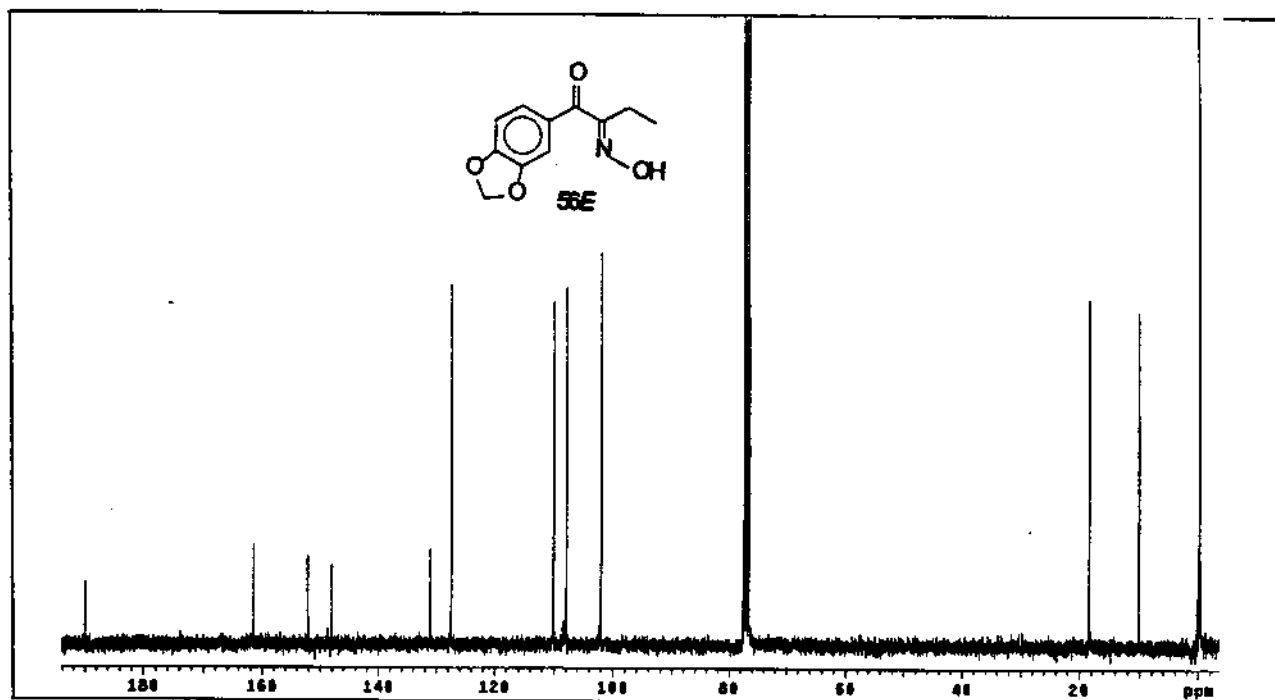


Espectro 181: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) do composto 49

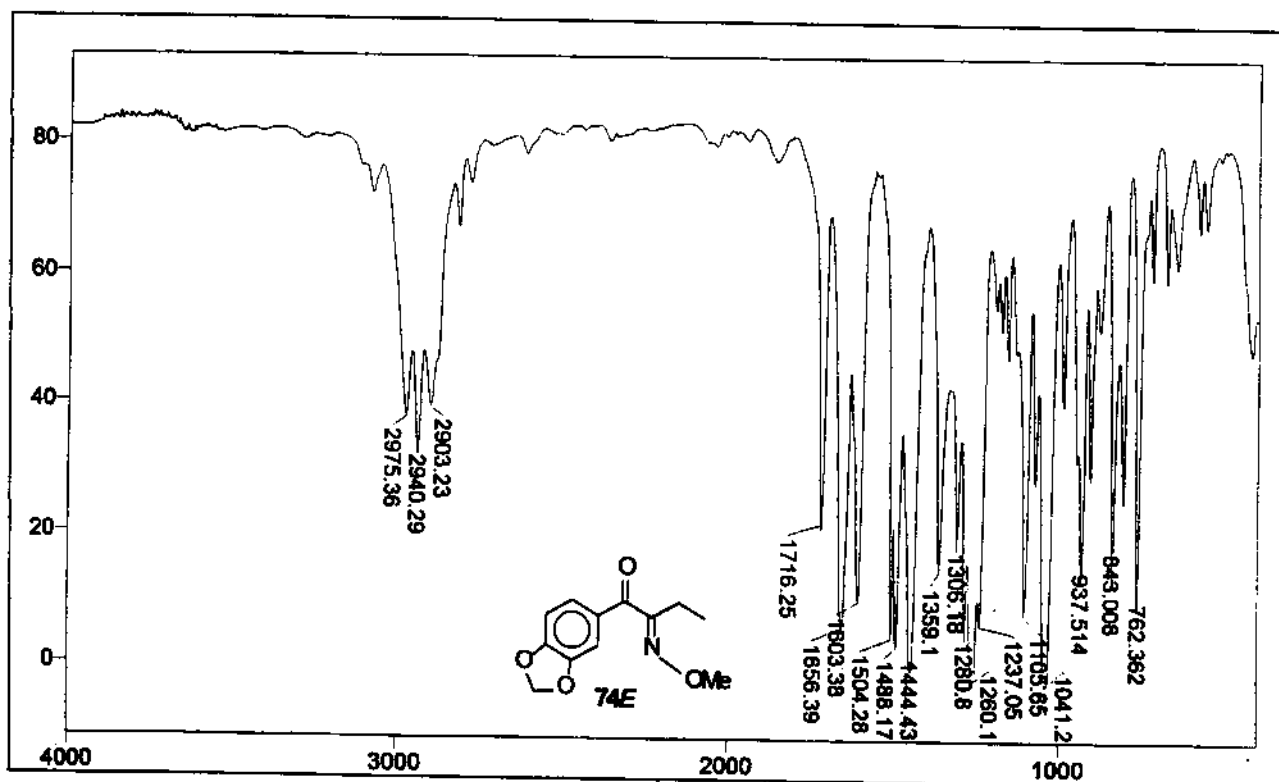
Espectro 182: IV (filme) do composto **56E**Espectro 183: EM (IE, 70eV) do composto **56E**



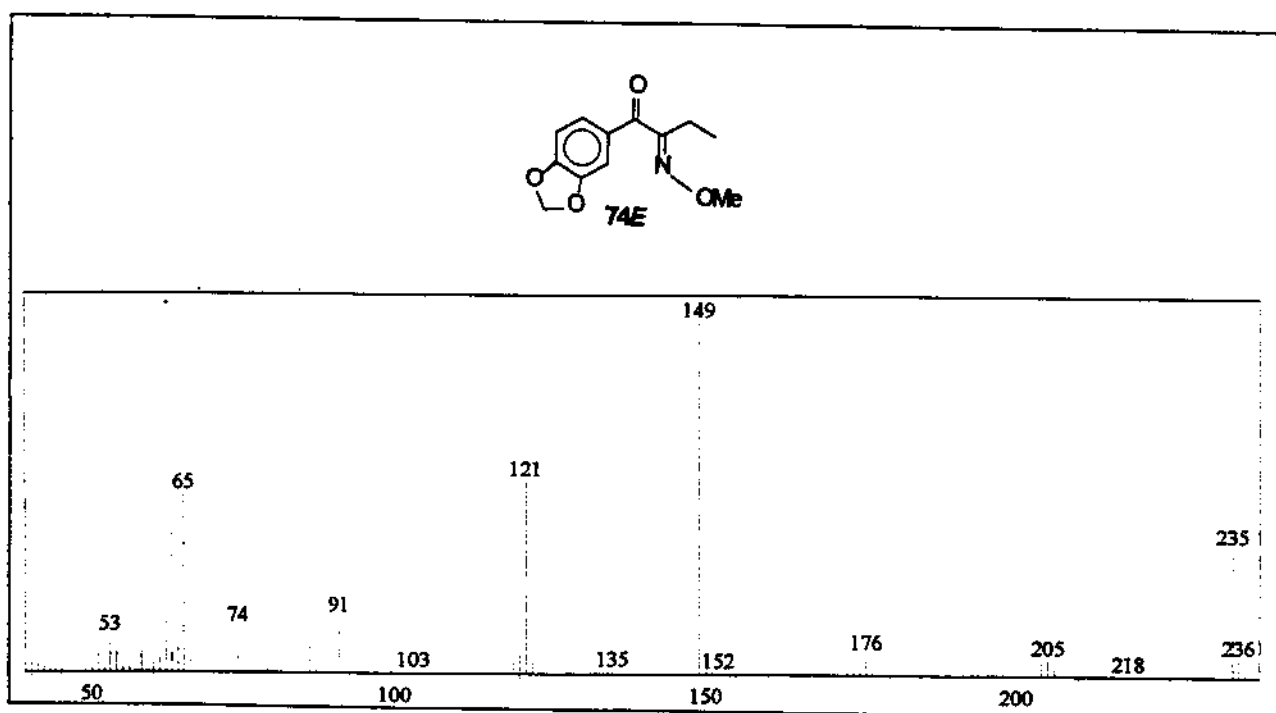
Espectro 184: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) do composto **56E**



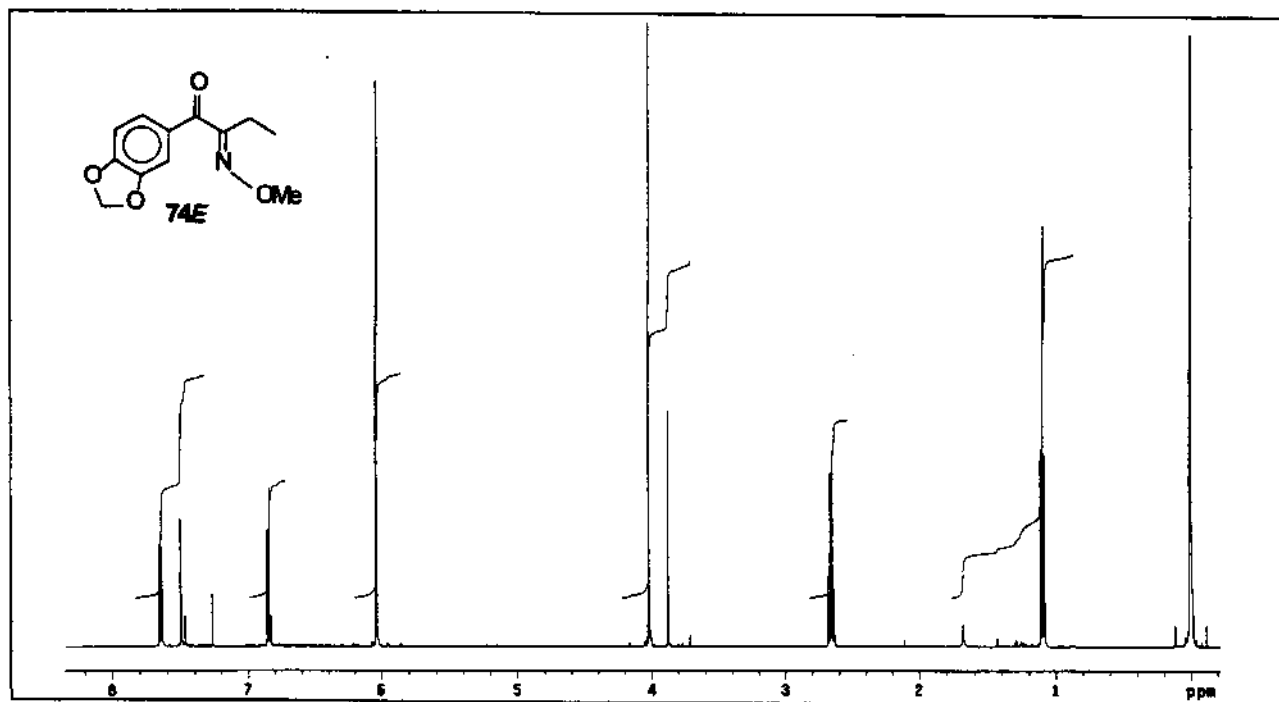
Espectro 185: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) do composto **56E**



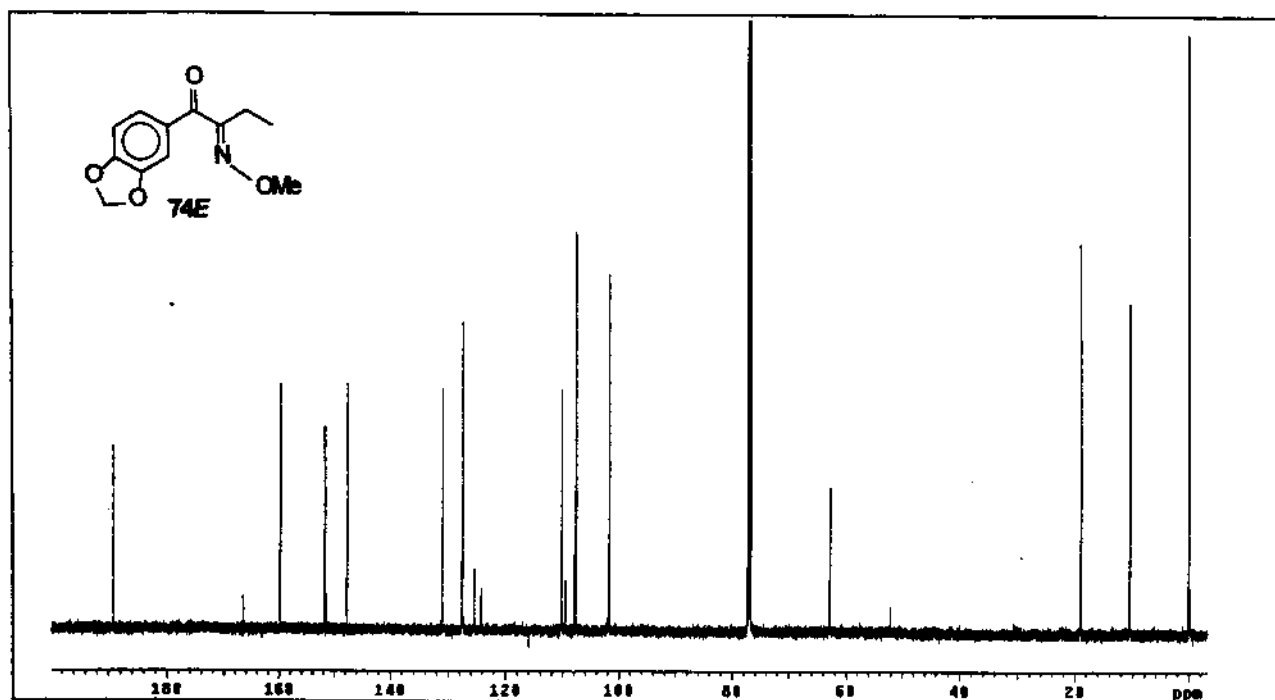
Espectro 186: IV (filme) do composto 74E



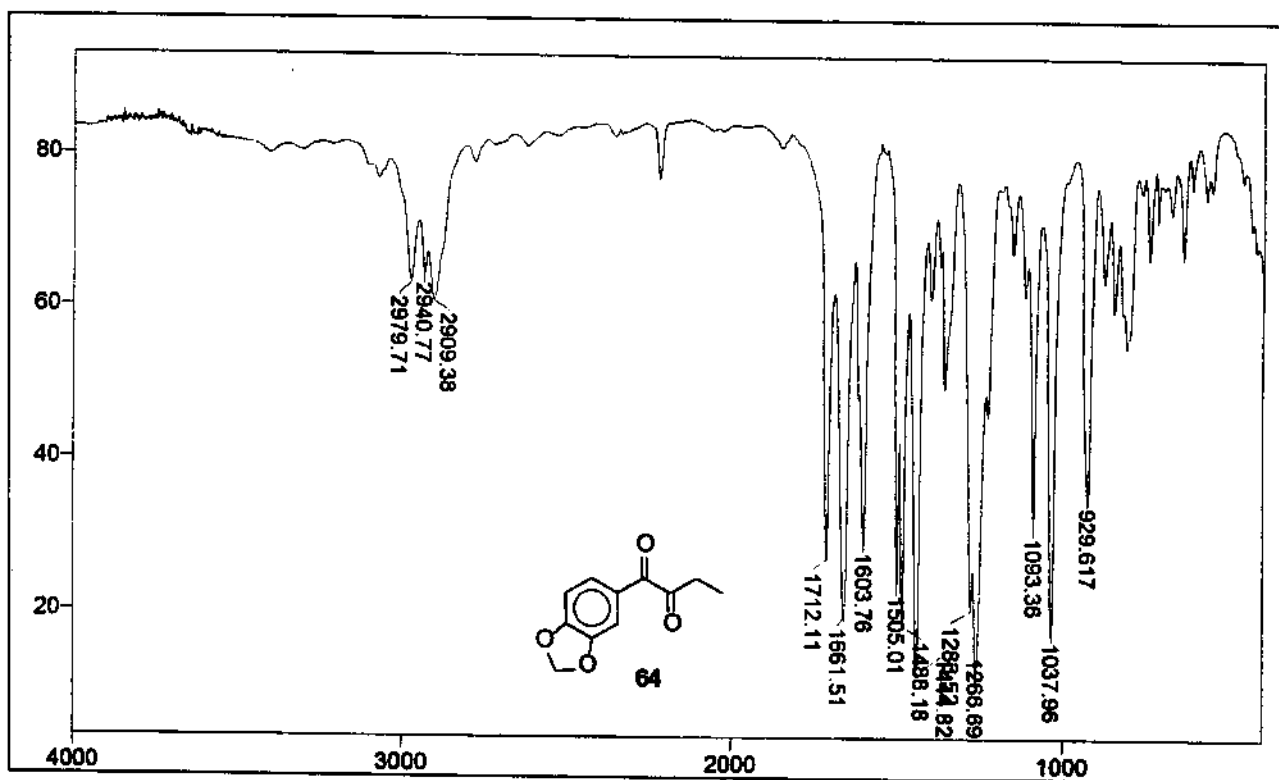
Espectro 187: EM (IE, 70eV) do composto 74E



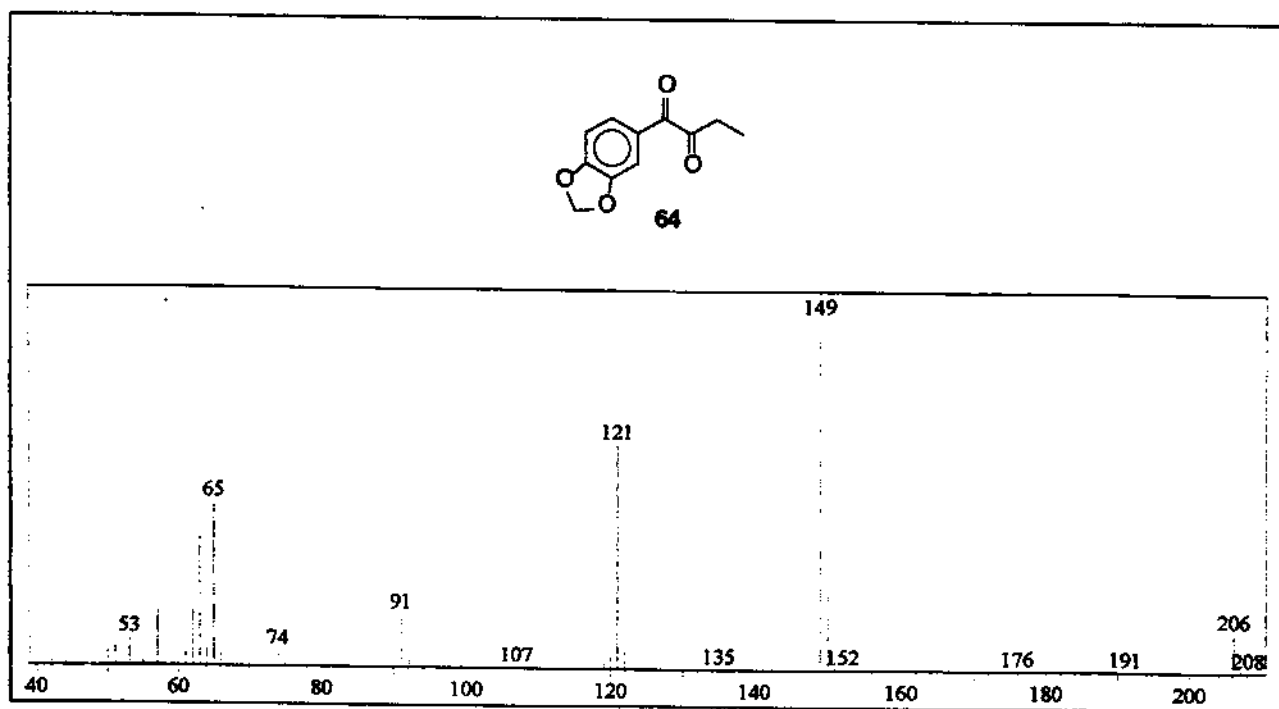
Espectro 188: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) do composto **74E**



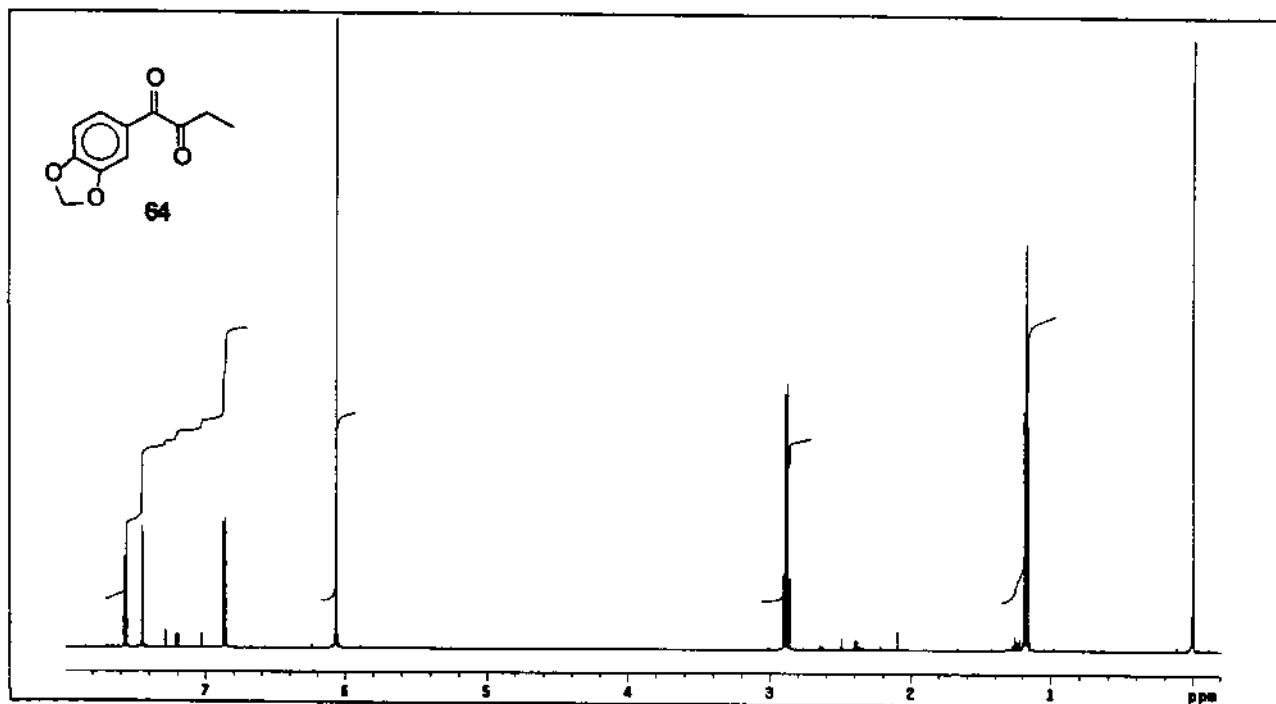
Espectro 189: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) do composto **74E**



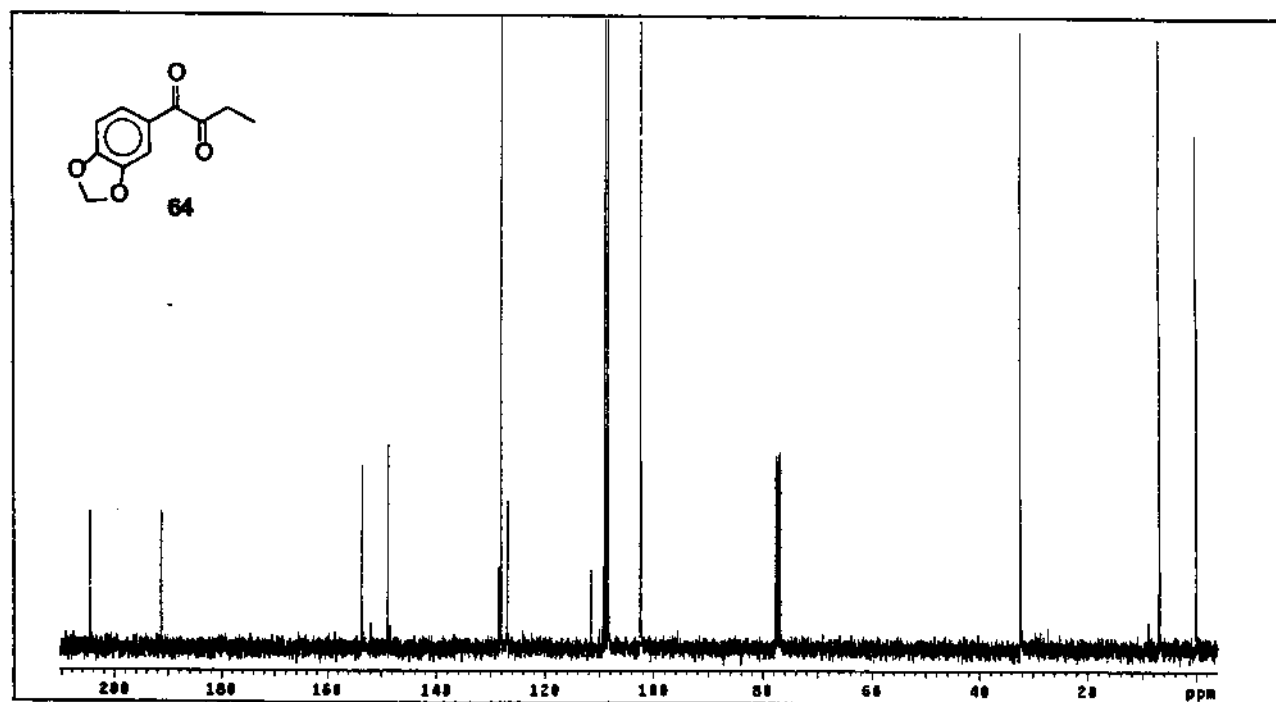
Espectro 190: IV (filme) do composto 64



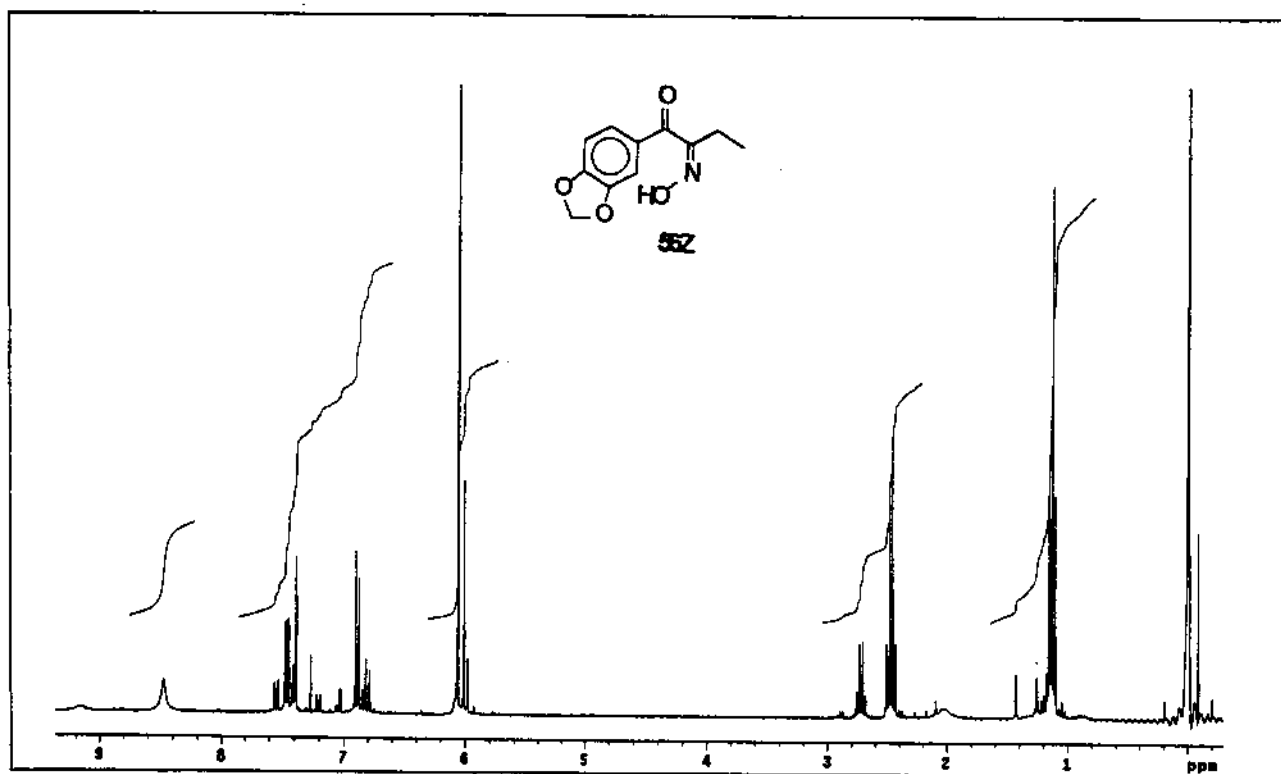
Espectro 191: EM (IE, 70eV) do composto 64



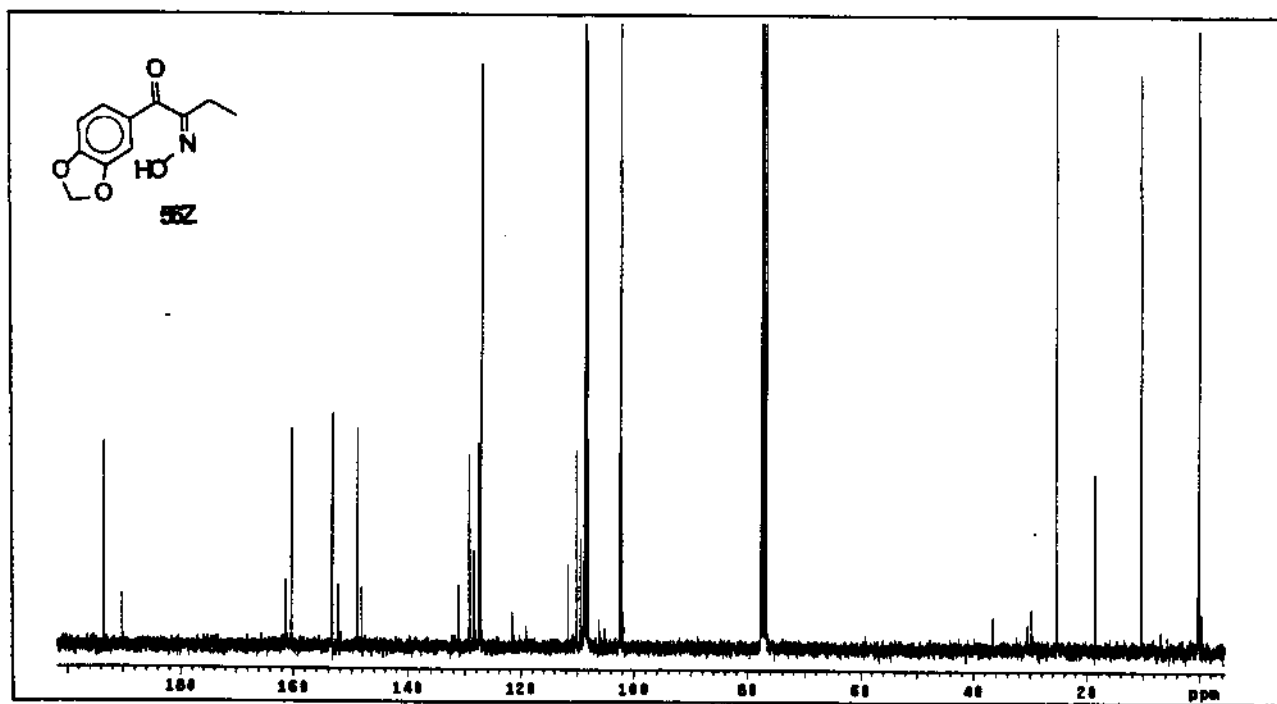
Espectro 192: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto 64



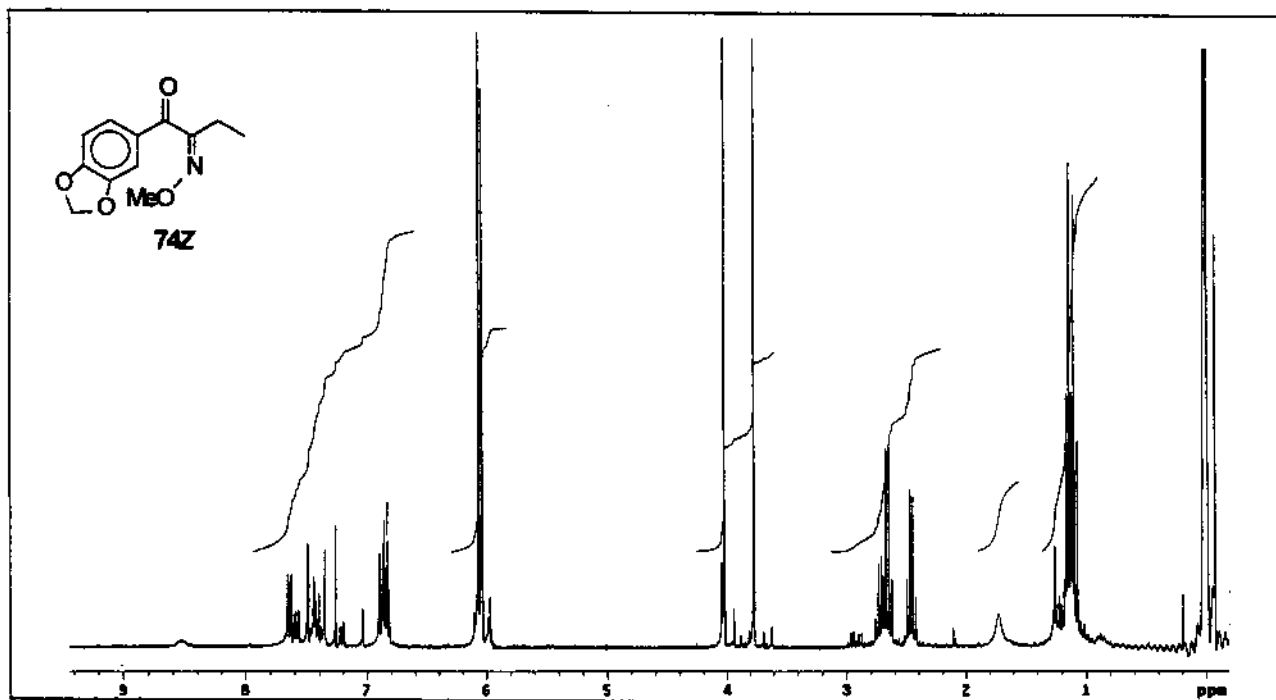
Espectro 193: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto 64



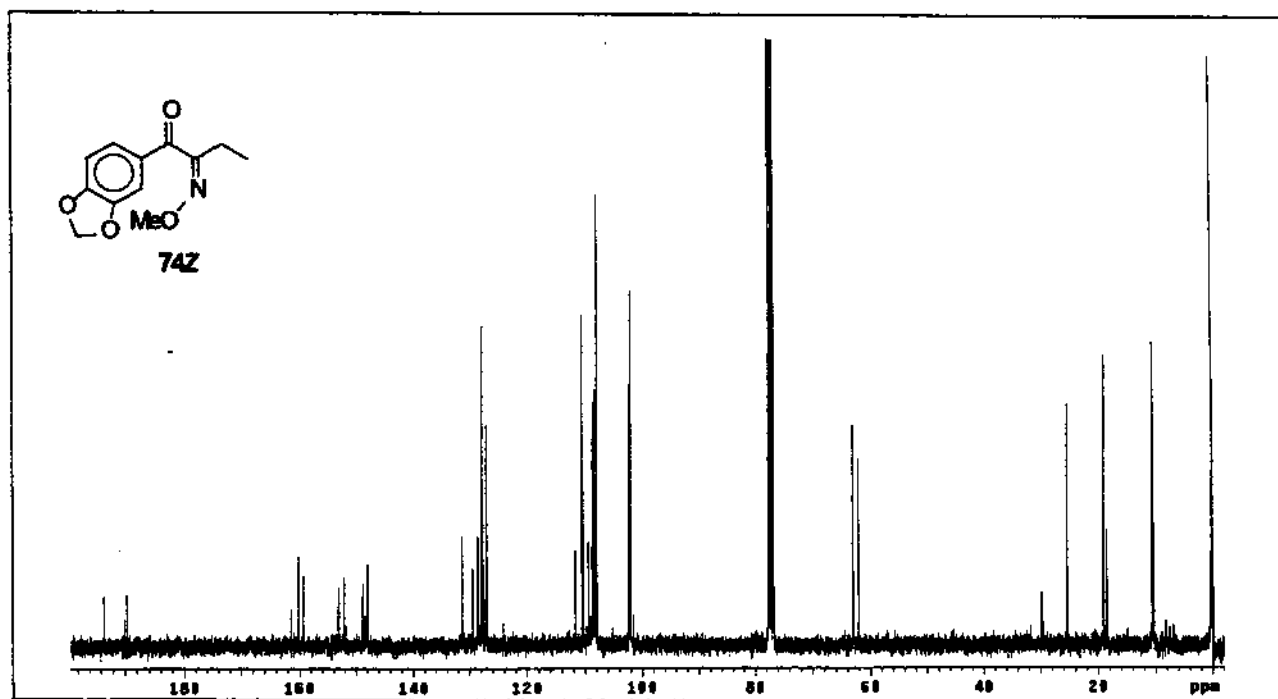
Espectro 194: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **56Z/56E**



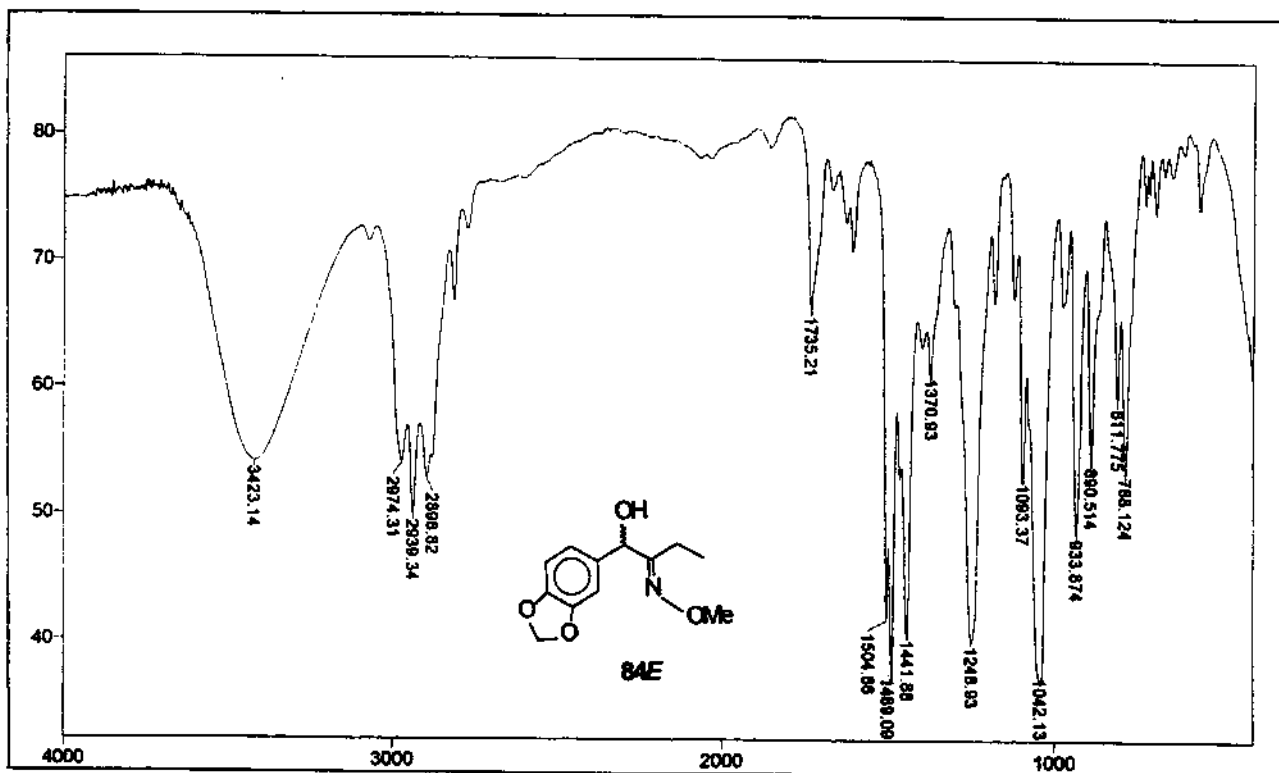
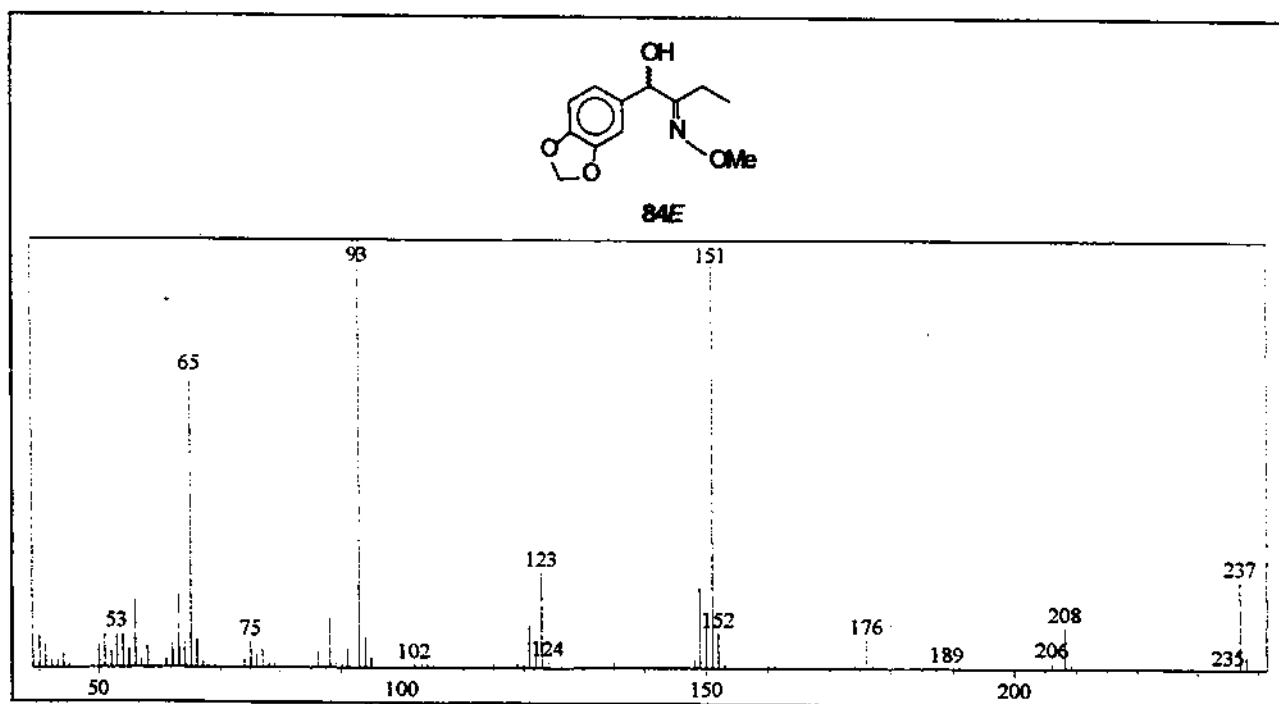
Espectro 195: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **56Z/56E**

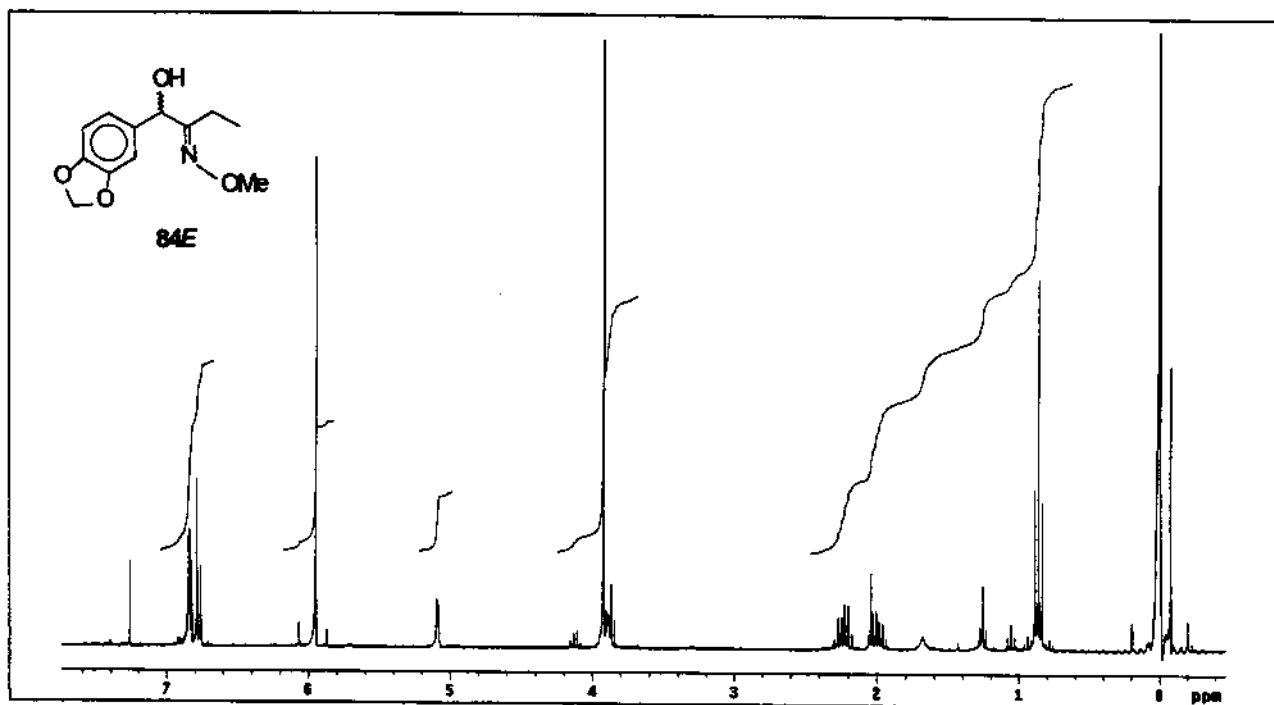


Espectro 196: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **74Z/74E**

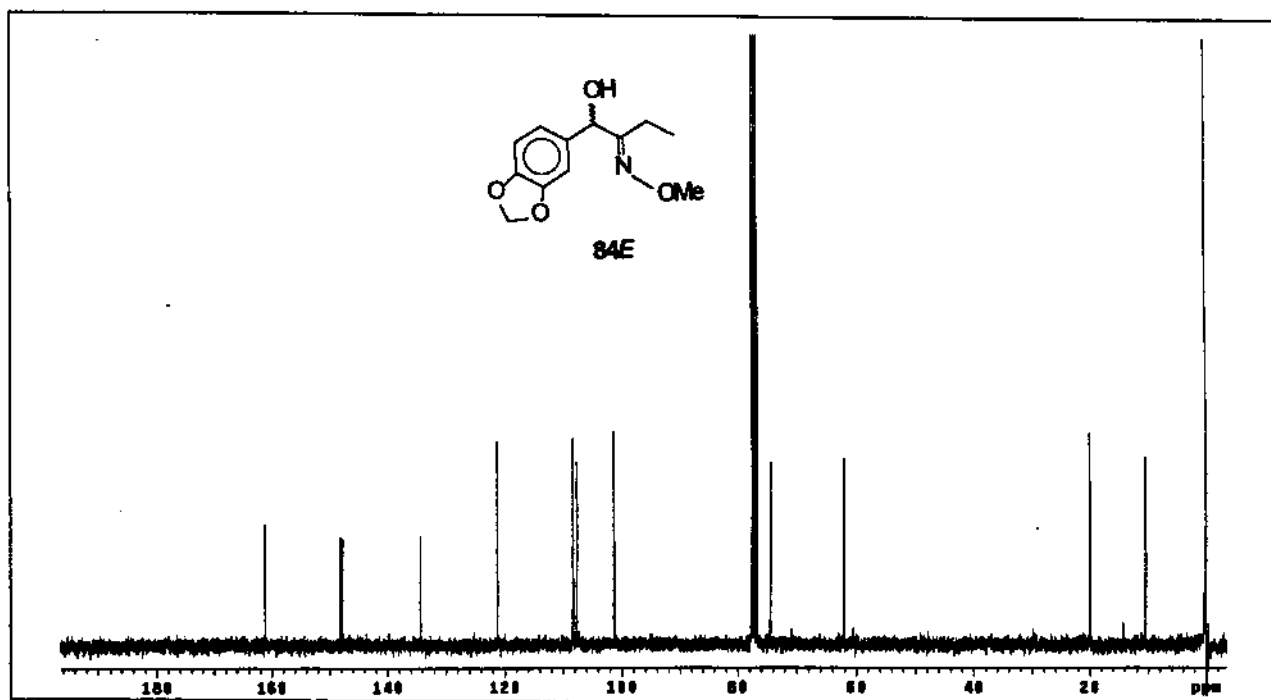


Espectro 197: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de isômeros dos compostos **74Z/74E**

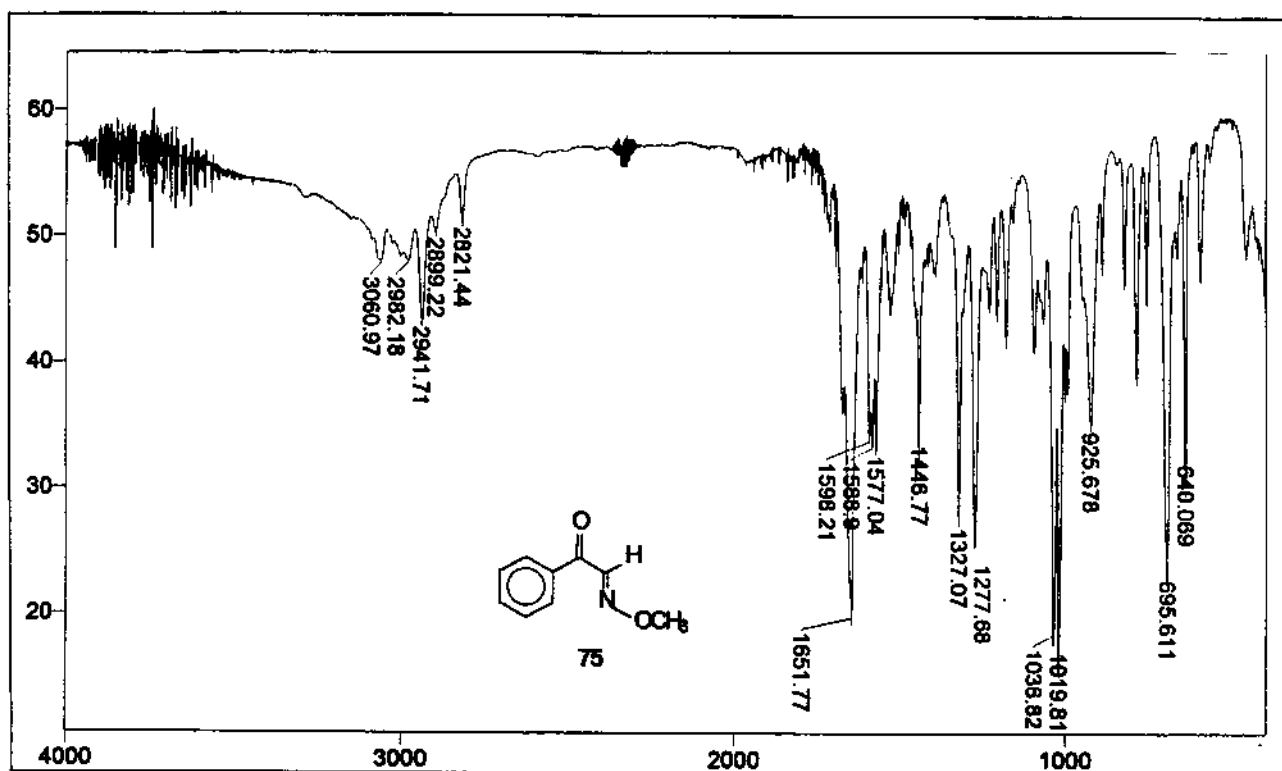
Espectro 198: IV (filme) do composto **84E**Espectro 199: EM (IE, 70eV) do composto **84E**



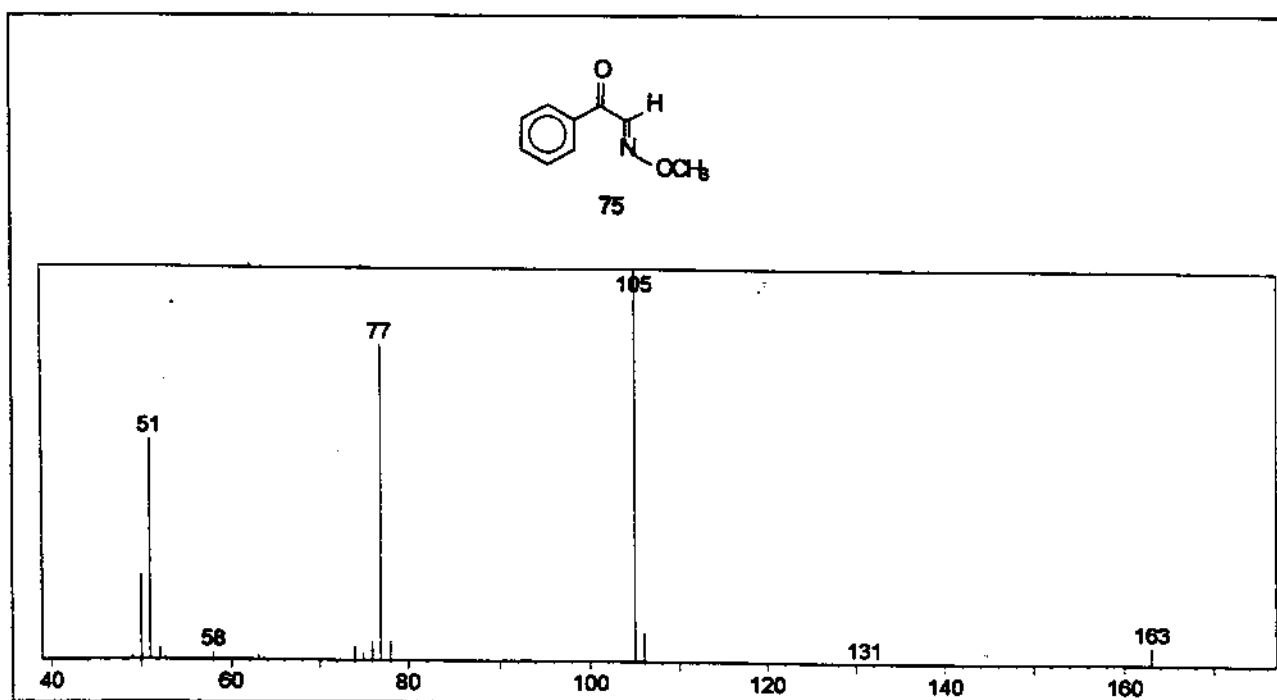
Espectro 200: RMN ^1H (500MHz, CDCl_3/TMS) do composto **84E**



Espectro 201: RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3/TMS) do composto **84E**

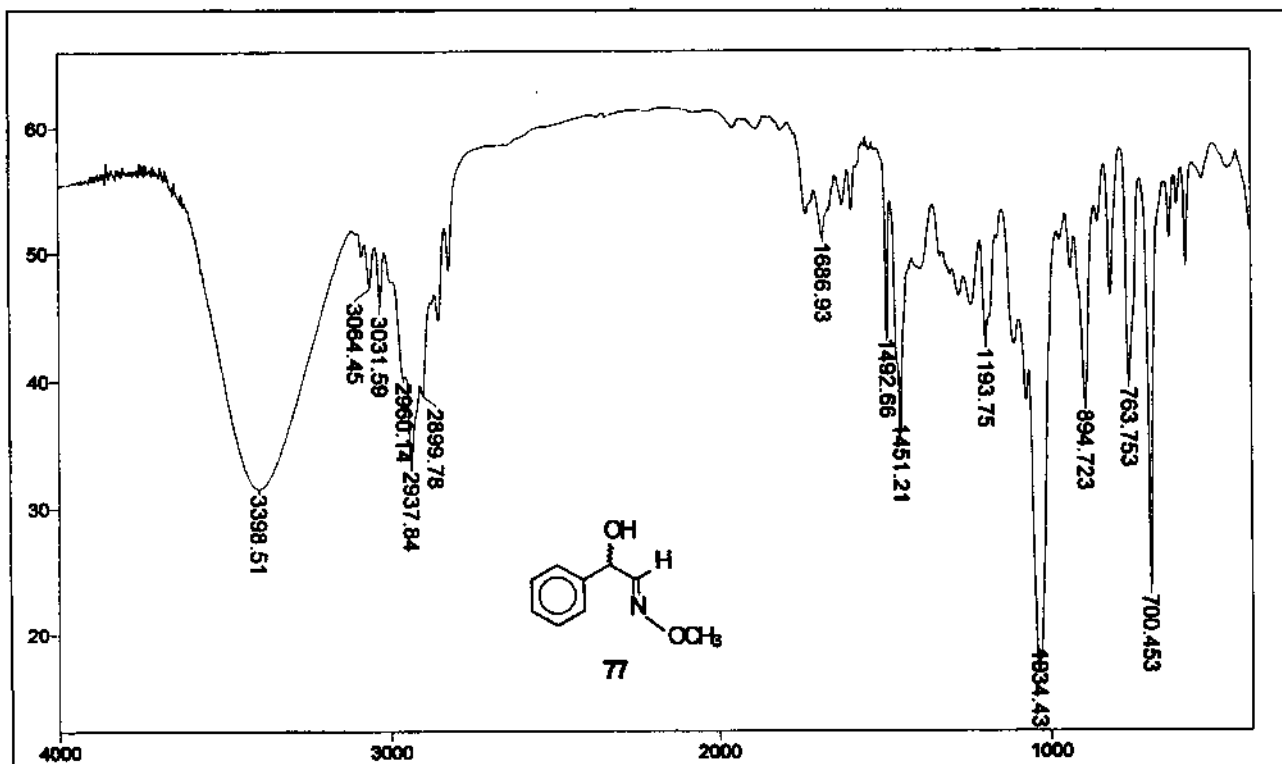


Espectro 202: IV (filme) do composto 75

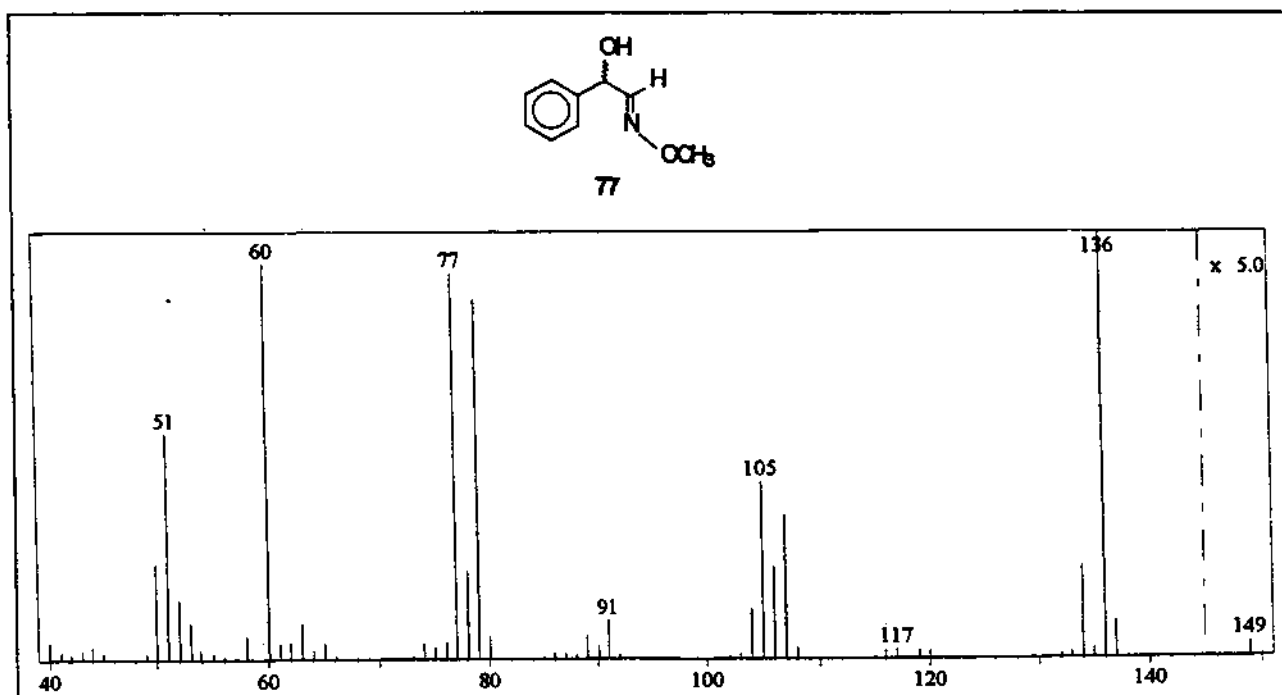


Espectro 203: EM (IE, 70eV) do composto 75

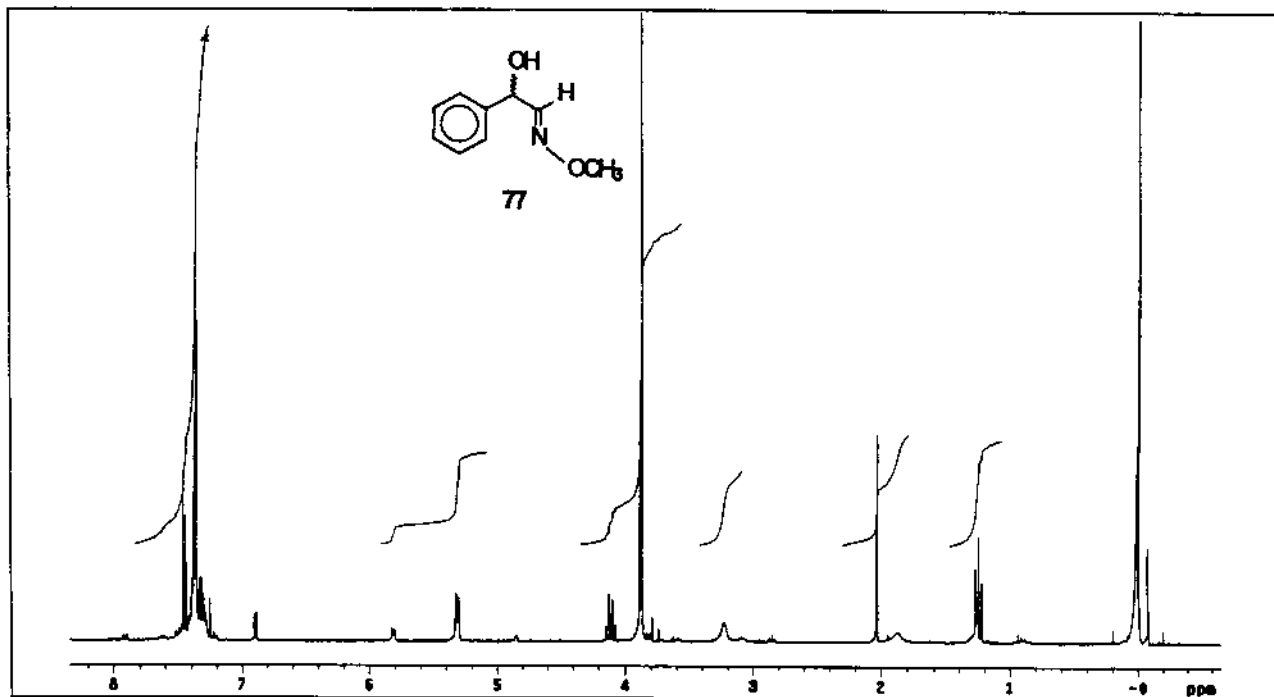




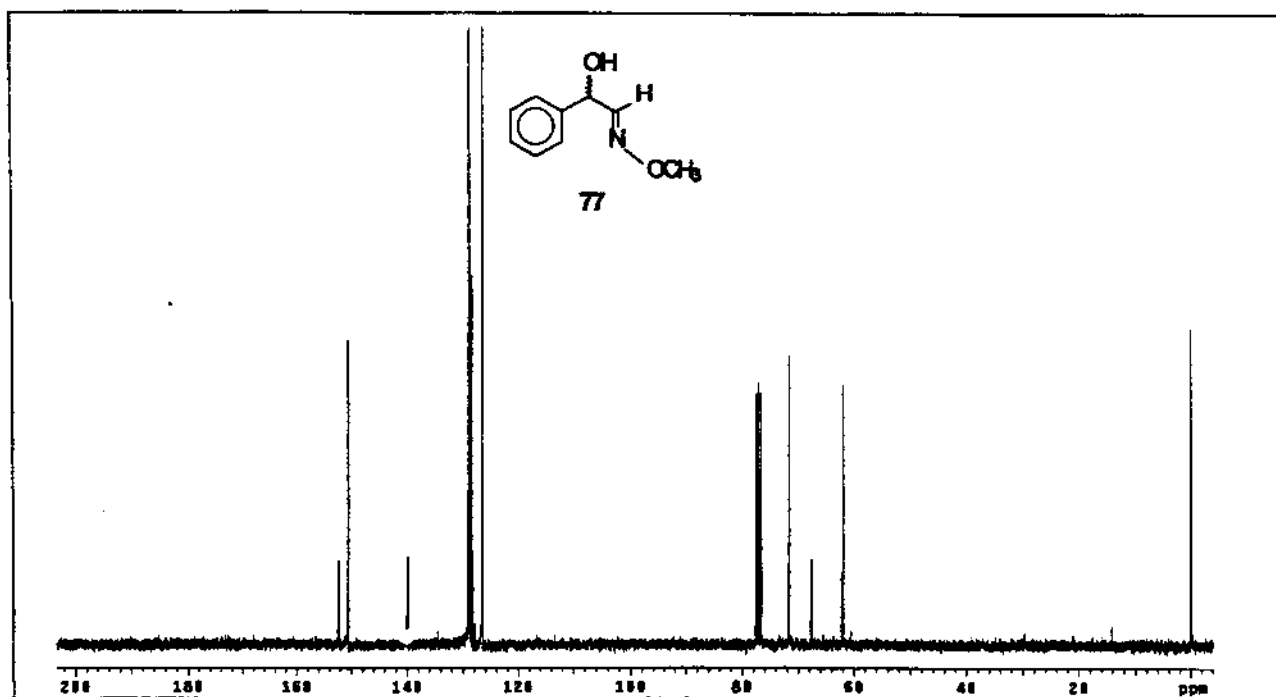
Espectro 206: IV (filme) do composto 77



Espectro 207: EM (IE, 70eV) do composto 77



Espectro 208: RMN ^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) do composto **77**



Espectro 209: RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3/TMS) do composto **77**