



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

**“SÍNTESE DE ARIL-CETO-ÁLCOOIS VIA OXIDAÇÃO E REDUÇÃO
BIOCATALÍTICAS UTILIZANDO FERMENTO DE PÃO E SUA
APLICAÇÃO NA SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DE ANÁLOGOS
SULFURADOS DE NEOLIGNANAS.”**

Dissertação de Mestrado

ALUNO: Rodrigo dos Santos Martins
ORIENTADOR: Paulo José Samenho Moran

Novembro / 2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP**

M366s	Martins, Rodrigo dos Santos. Síntese de aril-ceto-álcoois via oxidação e redução biocatalíticas utilizando fermento de pão e sua aplicação na síntese enantiosseletiva de análogos sulfurados de neolignanas / Rodrigo dos Santos Martins. -- Campinas, SP: [s.n], 2009. Orientador: Paulo José Samenho Moran. Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Biocatálise. 2. Neolignanas. 3. Biooxidação. 4. Fermento de pão. I. Moran, Paulo José Samenho. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Synthesis of aryl-keto-alcohols via biocatalytic oxidation and biocatalytic reduction mediate by baker's yeast and its application in neolignans synthesis

Palavras-chaves em inglês: Biocatalysis, Neolignans, Biooxidation, Baker's yeast

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Paulo José Samenho Moran (orientador), Maria da Graça Nascimento (DQ-UFSC), Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 30/11/2009

Agradecimentos:

- Em primeiro lugar a Deus;
- Aos meus pais Sueli e João, meus irmãos Alexandre e Luciano e a toda família pelo apoio, incentivo, torcida, carinho, compreensão, amizade e dedicação;
- A minha namorada Rachel, pela paciência, incentivo e carinho;
- Ao prof. Dr. Paulo José Samenho Moran pela orientação, dedicação e a amizade;
- Ao prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues pela convivência e amizade;
- Aos companheiros de laboratório Dávila, Inês, Juliana, Renan, Luciana, Bruno, Arthur, Cíntia, Fabrício, Sérgio e todos que conviveram no laboratório, pelos dias de convívio, amizade, aprendizagem e curtição;
- Aos técnicos de laboratório, Dona Alice e Ana, pela ajuda, serviços e amizade;
- A todo apoio técnico e de serviços do IQ-UNICAMP;
- A FAPESP e CNPq pelo apoio financeiro;

Curriculum Vitae

Rodrigo dos Santos Martins

1) Formação Acadêmica:

- 2005-2009:** Mestrado em Química Orgânica
Instituto de Química – UNICAMP
Título: “Síntese de aril-ceto-álcoois via oxidação e redução biocatalíticas utilizando fermento de pão e sua aplicação na síntese enantiosseletiva de análogos sulfurados de neolignanas.”
Orientador: Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran
- 2001-2005:** Bacharelado em Química Tecnológica
Instituto de Química – UNICAMP
- 2001-2004:** Bacharelado em Química
Instituto de Química – UNICAMP
- 1996-1999:** Técnico em Bioquímica
E.T.E. Conselheiro Antônio Prado

2) Resumo de trabalhos científicos apresentados em congresso:

- 1) Martins, R. S.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A.R.; Souza, D. Z; “Síntese da (2S)-2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona um sinton quiral de um fármaco com atividade anti-Leishmania.” In: *32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2009**, Fortaleza-CE, <http://sec.sbq.org.br/cdrom/32ra/resumos/T0348-2.pdf>.
- 2) Martins, R. S.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A.R.; Souza, D. Z; “Estudo da enantiosseletividade da biooxidação de vic-diois mediada por *S. cerevisiae*”, In: *IV Workshop de Biocatálise*, **2008**, São Carlos – SP, *Livro de resumo*, pg. 94

- 3) Martins, R. S.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A.R.; Souza, D. F.; Carvalho, P. O.; “Biooxidation of *rac*-1-phenyl-1,2-propanediol mediate by whole cells” In: *12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **2007**, Itapema – SC, *Book of Abstract*, pg. PS157.
- 4) Martins, R. S.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A.R.; “Síntese de aril-ceto-álcoois via oxidação e redução biocatalíticas utilizando fermento de pão” In: *30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2007**, Águas de Lindóia – SP, <https://sec.sbq.org.br/cdrom/30ra/resumos/T1790-1.pdf>.
- 5) Martins, R. S.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A.R.; “Síntese de aril-ceto-álcoois via oxidação e redução biocatalíticas utilizando fermento de pão” In: *III Workshop de Biocatálise e 2o Encuentro Regional Biocatálisis y Biotransformaciones*, **2006**, São Paulo – SP, *Livro de Resumo*, pg. 43.

Resumo:

Em estudos recentes, o racemato da 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15b**), molécula análoga sintética das neolignanas isoladas da *Virola surinamensis*, apresentaram atividade anti-leismania. Neste trabalho com o objetivo de sintetizar **15b** opticamente pura, obtivemos (2*S*)-2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**2c**) através da biorredução da 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (**1c**) mediada pelo fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*) com 60% de rendimento e 93% de e.e. Consecutivamente testou-se uma série de protocolos para a realização de uma S_N2 entre **2c** e o *p*-clorotiofenol para a síntese de **15b** enantiomericamente pura. A transformação do grupo hidroxila de (+)-(2*S*)-**2c** em um éster sulfônico seguida da substituição via catálise por transferência de fase (CTF) provou ser a melhor estratégia na obtenção de **15b**. Ao fim do trabalho se sintetizou ambos os enantiômeros de **15b**, a (-)-**15b** com 10% de rendimento e 95% de e.e., a partir do éster sulfônico de **2c**, e a (+)-**15b** com 90% de rendimento e 60% de e.e. partindo-se da (-)-2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona, um co-produto da síntese do éster sulfônico de **2c**.

Conjuntamente, estudou-se uma metodologia alternativa na obtenção de 2-hidroxi-1-aryl-1-propanona (**2**) através da resolução cinética de fenilpropanodios, realizada por meio de uma oxidação biocatalítica mediada pelo fermento de pão. Após a otimização de alguns parâmetros reacionais, partindo-se do (±)-*anti*-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**), se obteve a (2*S*)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (**2a**) com 25% de rendimento e 83% de e.e. e a (1*S*,2*R*)-**4a** com 30% de rendimento e 68% de e.e. depois de 7 dias de reação. O mesmo procedimento foi realizado com outros microrganismos, com destaque para o resultado da biooxidação mediada pelo *Geotrichum candidum*, onde se obteve somente a (1*S*,2*R*)-**4a** com 30% de rendimento e 99% de e.e. após 5 dias de reação.

Abstract

Recently, the racemate 2-(4-chlorophenylthio)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-propanone (**15b**) that is an analog synthetic of neolignans, isolated from *Virola surinamensis* shows anti-leishmania activity. In this work, we performed the bioreduction of 1-(3,4-dimethoxy)1,2-propanodione (**1c**) mediated by baker yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) affording (2*S*)-2-hydroxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-propanone (**2c**) in 60% yield and 93% e.e. which is an intermediate for **15b**. Consecutively, protocols were applied to perform S_N2 reaction of **2c** and *p*-chlorothiophenol in order to synthesize optically pure **15b**. The reaction of sulfonic ester of (+)-(2*S*)-**2c** with *p*-chlorothiophenol catalyzed by phase transfer catalysis (PTC) shows to be a better strategy to obtain **15b**. Both enantiomers of **15b** were synthesized, (-)-**15b** was obtained in 10% yield and >95% e.e. from sulfonic ester from **2c**, and (+)-**15b** was obtained in 90% yield and 60% e.e. from (-)-2-chloro-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-propanone that was a by-product formed in the synthesis of sulfonic ester from **2c**.

In addition, an alternative methodology for obtaining 2-hydroxy-1-aryl-1-propanone (**2**) was applied through kinetic resolution of 1-phenylpropane-1,2-propanediol by biocatalytic oxidation mediated by bakers yeast. After optimization of this process, the (2*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-1-propanone (**2a**) and (1*S*,2*R*)-**4a** were obtained in 25% yield and 83% e.e. and 30% yield and 68% e.e. respectively from (±)-*anti*-1-phenyl-1,2-propanediol (*anti*-**4a**) after 7 days. The same protocol was applied with other microorganisms as *Geotrichum candidum* that produced (1*S*,2*R*)-**4a** in 30% yield and 99% e.e. after 5 days.

Sumário:

Lista de Abreviaturas:	xvii
Lista de Tabelas:	xix
Lista de Figuras:	xxi
Lista de Esquemas:	xxiii
Lista de Espectros:	xxv
1) Introdução:	1
1.1) Biocatálise:	1
1.1.1) Introdução e um breve histórico:.....	1
1.1.2) Biocatálise - Vantagens e Desvantagens:.....	4
1.1.3) Enzimas:	4
1.1.4) Desidrogenases:.....	5
1.1.5) Regra de Prelog:	5
1.1.6) Biocatálise - células íntegras ou enzimas isoladas ⁶ :.....	6
1.1.7) Fermento de pão (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>):	7
1.2) Reduções microbiológicas:	7
1.3) Oxidações Biocatalíticas:	10
1.4) Neolignanas:	14
1.4.1) Introdução	14
1.4.2) Leishmaniose:	16
1.4.3) Síntese simétrica e assimétrica de Neolignanas 8.O.4', derivados e análogos: .	17
2-) Objetivos:	21
3-) Estratégia:	22
4-) Resultados e Discussão:	23
4.1-) Síntese das 1-aril-1,2-propanodionas (1):	23
4.1.1-) Síntese das 2-oxima-1-aril-1,2-propanodionas (20):	24
4.1.2-) Síntese das 1-aril-1,2-propanodionas (1):	26
4.2-) Síntese do análogo sulfurado da neolignana 15:	27

4.2.1-) Síntese enantiosseletiva da 2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (2c):	27
4.2.2-) Determinação da configuração absoluta do 2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (2c) através do derivado do MPA:	29
4.2.3-) Reações de substituição nucleofílica para a síntese do análogo 15 :	31
4.2.3.1) Reação de Mitsunobu:	32
4.2.3.2) Protocolo de Kawano:	36
4.2.3.3) Determinação do excesso enantiomérico da 2-(feniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b):	38
4.2.3.4) Síntese do análogo sulfurado da neolignana 15 via éster sulfônico:	41
4.3-) Estudo da biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) mediada pelo fermento de pão (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>):	49
4.3.1-) Otimização dos parâmetros reacionais na biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) mediada pelo fermento de pão:	50
4.3.2-) Estudo da enantiosseletividade e diasterosseletividade da biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) mediada por <i>S. cerevisiae</i> :	53
4.3.3-) Estudos de biooxidação do (±)- <i>anti</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a) com outros microrganismos:	56
5-) Conclusão:	57
6) Parte experimental:	59
6.1) Solventes e reagentes	59
6.2) Métodos cromatográficos:	59
6.3) Análise Instrumental:	59
6.4) Procedimentos experimentais para a síntese das propanodionas 1 :	60
6.4.1.) Síntese do 1-(3,4-dimetóxiifenil)-1-propanol (22):	60
6.4.2) Síntese do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c):	61
6.4.3) Procedimento geral para 1-aril-2-oxima-1-propanona (20):	62
6.4.4) Procedimento geral para a síntese 1-aril-1,2-propanodiona (1):	65
6.5) Procedimentos experimentais para a síntese racêmica do análogo sulfurado da neolignana 15 :	67
6.5.1) Síntese do 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona:	67

6.5.2) Síntese da <i>rac</i> -2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b) a partir da 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona:	68
6.6) Procedimentos experimentais para a síntese quiral do análogo sulfurado da neolignana 15:	69
6.6.1) Síntese da 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidróxi-1-propanona (2c):	69
6.6.2) Procedimento para a síntese do éster derivado do ácido MPA (23):	70
6.6.3) Síntese do análogo 15 via protocolos de Mitsunobu:.....	71
6.6.4) Síntese do análogo 15 via formação de cloreto de N-alcoximetileno-N,N-dimetilamônio:.....	72
6.6.5) Síntese do 2-(metilsulfoiloxi)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (25a):	73
6.6.6) Síntese do análogo 15 a partir do 2-(metanossulfonil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (25a) utilizando CsF como catalisador básico na reação de substituição nucleofílica:	74
6.6.7) Síntese do análogo 15 a partir do 2-(metanossulfonil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (25a) via CTF:	75
6.6.8) Síntese do análogo 15 a partir do 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (24) via CTF:	75
6.7) Procedimentos experimentais realizados nos estudos sobre a biooxidação de 1-aril-1,2-propanodiol (4):.....	76
6.7.1) Procedimento geral para biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) com fermento de pão liofilizado:.....	76
6.7.2) Procedimento geral para biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) com <i>C. albicans</i> , <i>M. luteus</i> e <i>G. candidum</i> :	76
6.7.3) Síntese do (2 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (2a):	76
6.7.4) Síntese do substrato (±)- <i>anti</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a):.....	77
6.7.5) Síntese do (<i>E</i>)-1-fenil-1-propeno (27), precursor do (±)- <i>syn</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a):	78
6.7.6) Síntese (±)- <i>syn</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a):	80
6.7.7) Síntese do substrato (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):	81
6.7.8) Síntese do substrato (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):	82
7) Espectros:.....	83

Lista de Abreviaturas:

$[\alpha]^{20}_D$	ângulo de desvio óptico a 20°C com lâmpada de Na 589nm
AcOEt	acetato de etila
CCD	cromatografia em camada delgada
CCDP	cromatografia em camada delgada preparativa
CG	cromatografia gasosa
CLEA	cromatografia líquida de alta eficiência
CTF	catálise de transferência de fase
δ	deslocamento químico em partes por milhão
DMF	dimetilformamida
e.e.	excesso enantiomérico
EM	espectro de massas
Eu(hfc) ₃	<i>tris</i> -[3-(heptafluor-propil-hidroximetileno)-(+)-canforato] de
Európio (III)	
f.p.	fermento de pão
FID	detector por ionização em chama (flame ionization detector)
IV	infravermelho
m/z	razão massa/carga
m.o.	microrganismos
NAD	nicotinamida adenina dinucleotíio
NADP	nicotinamida adenina dinucleotíio fosfato
RMN de ¹³ C	ressonância magnética de carbono 13
RMN de ¹ H	ressonância magnética de hidrogênio
S _N 2	substituição nucleofílica de segunda ordem (ou bimolecular)
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	ultra-violeta

Lista de Tabelas:

Tabela 1: Tabela com as atividades anti <i>L. donovani</i> dos compostos racêmicos dos análogos sulfurados das neolignanas (15).	16
Tabela 2: Dados analíticos e espectroscópicos das oximas 20c-g	26
Tabela 3: Dados analíticos e espectroscópicos das propanodionas 1c , 1f e 1g	27
Tabela 4: Valores de δ e de $\Delta\delta^{S-R}$ dos ésteres derivados do MPA e de 2c	31
Tabela 5: Rendimentos dos experimentos de biooxidação do diol 6 , variando-se os dias de incubação, concentração de acetona, o substrato e as condições respiratórias;	52
Tabela 6: Rendimentos dos experimentos de biooxidação dos isômeros de 4a	56
Tabela 7: Produtos da biooxidação de ($\pm$)- <i>anti</i> - 6 mediada por <i>C. albicans</i> , <i>M. luteus</i> e <i>G. candidum</i>	57

Lista de Figuras:

Figura 1: Células de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	7
Figura 2: Estrutura molecular da virolina (13) e surinamesina (14).....	15
Figura 3: Análogos sintéticos da neolignana que apresentaram atividade contra <i>Leishmaniose donovani</i>	15
Figura 4: Forma amastigota do <i>L. donovani</i> , estruturas arredondadas pequenas e aglomeradas, com núcleo e sem flagelo.	17
Figura 5: Esqueleto estrutural das neolignanas 8.O.4'.	18
Figura 6: Neolignanas polisphorina (16), raphidecursinol B (17) e surinamesina (14).	19
Figura 7: Éster 23 derivado do α -ceto-álcool 2c e o MPA.....	29
Figura 8: Espectros de RMN de ^1H dos ésteres derivados de 2c com o (<i>S</i>)-MPA (acima) e (<i>R</i>)-MPA (abaixo), onde: (A) em verde é a linha sobre os dupletos do grupo metila; (B) em azul é a linha sobre os singletos das metoxilas; (C) em mangenta é a linha sobre os dupletos do H em meta à carbonila ligada ao anel aromático.....	30
Figura 9: Éster 23 derivado do (<i>S</i>)-MPA e do α -ceto-álcool 2c	31
Figura 10: Espectro de massas do co-produto não-identificado de razão m/z 234 da reação de Mitsunobu entre 2c e o <i>p</i> -metiltiofenol (18c).	35
Figura 11: <i>tris</i> -[3-(heptafluor-propil-hidroximetileno)-(+)-canforato] de Európio (III) [Eu(hfc) ₃].	38
Figura 12: Espectro de RMN de ^1H da mistura do racemato de ($\pm$)- 15b com Eu(hfc) ₃ em 1:5, em destaque a separação dos picos da metila (CH ₃ alifático) dos enantiômeros de 15b	39
Figura 13: Espectro de RMN de ^1H da mistura de 15b obtido via o protocolo de Kawano ($[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$) com Eu(hfc) ₃ em 1:5, em destaque a separação dos picos da metila (CH ₃ alifático) dos enantiômeros de 15b	40
Figura 14: Ampliação dos espectros de RMN de ^1H de (-)- 15b : Eu(hfc) ₃ em 1:4 e 1:5, onde observa-se somente um dos dubletos referentes aos enantiômeros de 15b , indicando um e.e. >95%.....	45
Figura 15: Ampliação do espectro de RMN de ^1H de (+)- 15b : Eu(hfc) ₃ em 1:1, 3:1 e 5:1 onde observa-se a separação dos dubletos referentes aos enantiômeros de 15b , indicando um e.e. $\approx 60\%$	47

Figura 16: Experimento C; bioxidação do (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-fenil-1,2-propanodiol (diol 4a) com 2 dias de incubação e 5% de acetona (v/v), onde 3a é 1-fenil-1,2-propanodiona 2a é 1-fenil-2-hidróxi-1-propanonas e 1a é 1-fenil-1,2-propanodiona.....	53
Figura 17: Bioxidação do (±)- <i>anti</i> -1-fenil-1,2-propanodiol ((±)- <i>anti</i> - 4a) com 2 dias de incubação e 5% de acetona (v/v), onde 2a é 1-fenil-2-hidróxi-1-propanona.	55

Lista de Esquemas:

Esquema 1: Exemplos da aplicação da biocatálise na síntese de fármacos quirais.....	3
Esquema 2: Ação do co-fator NADH na redução do ácido pirúvico.	5
Esquema 3: Redução de acordo com a regra de Prelog.....	6
Esquema 4: Redução da 1-fenil-1,2-propanodiona (1a) mediada pelo fermento de pão.	8
Esquema 5: Redução da 1-fenil-1,2-propanona (1a) a 1-hidroxi-1-fenil-2-propanona (3a) mediada pelo f.p. em anaerobiose e aerobiose.	10
Esquema 6: Resolução cinética oxidativa de um <i>sec</i> -alcool.	11
Esquema 7: Biooxidação do rac- 6 mediado pelo <i>R. ruber</i> DSM 44541.	11
Esquema 8: Biooxidação do rac-1,2-propanodiol (7) mediado pelo fermento de pão.	12
Esquema 9: Biooxidação com fermento de pão do 2-heptanol (9).....	12
Esquema 10: Biooxidação do <i>rac</i> -1,2-indanodiol (11).	14
Esquema 11: Síntese racêmica do análogo sulfurado da neolignana Virolina (11).	18
Esquema 12: Síntese do derivado 15a utilizando (+)-DMT como indutor quiral.	19
Esquema 13: Estratégia geral para obtenção das neolignanas 8.O.4' 16 , 17 e 14 a partir do lactato de metila.....	20
Esquema 14: Síntese da polisphorina (16).	21
Esquema 15: Estratégia para a síntese do análogo sulfurado da neolignana (15) a partir da dicetona 1c	22
Esquema 16: Biooxidação do diol 4a via reciclagem do ciclo NADH / NAD ⁺ com acetona.	23
Esquema 17: Síntese das propanodionas 1 partindo-se das arilpropanonas 19	24
Esquema 18: Síntese da 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c) a partir do veratraldeído (21).	24
Esquema 19: Mecanismo de α -oximação das 1-aril-propanonas (19) via a metodologia de Slater.....	25
Esquema 20: Hidrólise ácida da oxima 20 à propanodiona 1	26
Esquema 21: Estruturas de ressonância de 1c	28
Esquema 22: Biorredução mediada pelo fermento de pão da dicetona 1c	28
Esquema 23: Efeito anisotrópico do anel aromático no éster derivado do (S)-MPA.....	30

Esquema 24: Reação de substituição bimolecular (S_N2) entre 2c e o ariltiol 18 para a formação do análogo 15	32
Esquema 25: Reação de Mitsunobu.....	32
Esquema 26: Etapas importantes da reação de Mitsunobu.	33
Esquema 27: Reação de Mitsunobu entre o álcool 2c e o tiofenol 18c	34
Esquema 28: Esquema reacional do protocolo de Kawano.....	36
Esquema 29: Formação do intermediário derivado do reagente de Vilsmeier e reação para formação do cloreto de alquila e sulfeto de alquila via S_N2	37
Esquema 30: Racemização de 15b via enolização em meio básico (acima) e meio ácido (abaixo).....	41
Esquema 31: Estratégia de síntese do composto 15 via a transformação do álcool 2c em um sulfonato seguido da substituição pelo ariltiol 18	42
Esquema 32: Protocolo de substituição entre um éster-mesilato e o tiofenol, utilizando CsF como catalisador.	43
Esquema 33: Mecanismo de uma catálise por transferência de fase (CTF).	44
Esquema 34: Obtenção dos enantiômeros de 15b a partir do (-)-(2 <i>S</i>)- 2c , indicando os e.e. e as prováveis configurações absolutas das moléculas obtidas.	48
Esquema 35: Regeneração do co-fator NAD^+ através da adição de um aceptor de hidretos (acetona).	50
Esquema 36: Biooxidação do (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-fenil-1,2-propanodiol (4a) e seus possíveis produtos.	51
Esquema 37: Síntese do ($\pm$)- <i>syn</i> - 4a , a partir do 1-fenil-1-propanol (26).	54

Lista de Espectros:

E1: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (22).....	83
E2: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (22).....	83
E3: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (22).	84
E4: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (22).84	
E5: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (22).	85
E6: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c).	85
E7: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c).	86
E8: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c).....	86
E9: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c).....	87
E10: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c).....	87
E11: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20c).....	88
E12: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20c).....	88
E13: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2- propanodiona (20c).....	89
E14: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2- propanodiona (20c).....	89
E15: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2- propanodiona (20c).....	90
E16: Espectro de massas (IE, 70eV) do) 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20d).	90
E17: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20d).	91

E18: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20d).	91
E19: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20d).	92
E20: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20d).	92
E21: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20e).	93
E22: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20e).	93
E23: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20e).	94
E24: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20e).	94
E25: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20e).	95
E26: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20f).	95
E27: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20f).	96
E28: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20f).	96
E29: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20f).	97
E30: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20f).	97
E31: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20g).	98
E32: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20g).	98

E33: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20g).	99
E34: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20g).	99
E35: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20g).	100
E36: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (1c).	100
E37: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (1c).	101
E38: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (1c).	101
E39: Espectro de RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (1c).	102
E40: Espectro de DEPT 90° e 135° (62,5MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (1c).	102
E41: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (1f).	103
E42: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (1f).	103
E43: Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (1f).	104
E44: Espectro de RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (1f).	104
E45: Espectro de DEPT 90° e 135° (62,5MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (1f).	105
E46: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (1g).	105
E47: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (1g).	106
E48: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (1g).	106
E49: Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (1g).	107
E50: Espectro de DEPT 90° e 135° (125MHz, CDCl_3) do 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (1g).	107
E51: Espectro de massas (IE, 70eV) do 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona.	108

E52: Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona.	108
E53: Espectro de massas (IE, 70eV) do 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b).	109
E54: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b).	109
E55: Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b).	110
E56: Espectro de DEPT 90° e 135° (125MHz, CDCl_3) do 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b).	110
E57: Espectro de massas (IE, 70eV) do (2 <i>S</i>)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-propanona (2c).	111
E58: Espectro de infravermelho (KBr) do (2 <i>S</i>)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-propanona (2c).	111
E59: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do (2 <i>S</i>)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-propanona (2c).	112
E60: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) (2 <i>S</i>)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-propanona (2c).	112
E61: Espectro de massas (IE, 70eV) do éster derivado do <i>S</i> -MPA e de 2c (23).	113
E62: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do <i>S</i> -MPA e de 2c (23).	113
E63: Espectro de massas (IE, 70eV) do éster derivado do <i>R</i> -MPA e de 2c (23).	114
E64: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do <i>R</i> -MPA e de 2c (23).	114
E65: Espectro de massas (IE, 70eV) do 2-(metanossulfonil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (25a).	115
E66: Espectro de massas (IE, 70eV) do 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (24).	115
E67: Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (24).	116
E68: Espectro de massas (IE, 70eV) do (2 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (2a).	116
E69: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do (2 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (2a).	117

E70: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) (2 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (2a).	117
E71: Espectro de massas (IE, 70eV) do ($\pm$)- <i>anti</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a).	118
E72: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do ($\pm$)- <i>anti</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a).	118
E73: Espectro de RMN de ^{13}C (300MHz, CDCl_3) do ($\pm$)- <i>anti</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a).	119
E74: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do ($\pm$)- <i>anti</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a).	119
E75: Espectro de massas (IE, 70eV) do (<i>E</i>)-1-fenil-1-propeno (27).	120
E76: Espectro de massas (IE, 70eV) do ($\pm$)- <i>syn</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a).	120
E77: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do ($\pm$)- <i>syn</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a).	121
E78: Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) ($\pm$)- <i>syn</i> -1-fenil-1,2-propanodiol (4a).	121

1) Introdução:

Produtos naturais são compostos que possuem atividade biológica derivados de fontes naturais, como plantas, animais e microrganismos (m.o.). Historicamente a humanidade sempre utilizou os extratos de plantas para a produção de fórmulas terapêuticas, mas a partir do desenvolvimento dos antibióticos no meio do século XX, as formulações de drogas utilizando princípios ativos com alto grau de pureza foram, desde então, as formas terapêuticas mais utilizadas. A principal fonte de matéria-prima no desenvolvimento e pesquisa de novos fármacos durante os últimos anos foram os produtos naturais. Deste modo, muitos princípios ativos e seus derivados/análogos sintéticos foram empregados com sucesso no uso clínico para tratamentos de doenças humanas em quase todas as áreas terapêuticas¹.

Nesse contexto, com a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a produção de fármacos, a biocatálise surge como uma poderosa ferramenta sintética, na qual alia eficiência catalítica e respeito ao meio ambiente.

1.1) Biocatálise:

1.1.1) Introdução e um breve histórico:

A biocatálise consiste na utilização de enzimas livres ou células íntegras como catalisadores em reações de química orgânica. A utilização de microrganismos em reações químicas foi constatada pela primeira vez por Dumas, em 1874, na redução de enxofre a ácido sulfídrico, mediada pela *Saccharomyces cerevisiae*. Em 1918, a primeira reação orgânica com m.o.(s) foi realizada na presença de fermento de pão (f.p.) em anaerobiose na redução de furfural em álcool furfurílico. Já na década de 20, o fermento de pão foi utilizado na condensação acilônica do benzaldeído para produção industrial da (-)-efedrina, combinando a síntese microbiológica com a síntese química². Nas décadas seguintes a aplicação de enzimas e/ou células íntegras na indústria cresceu em sucesso e frequência,

¹ Baker, D.D.; Chu, M.; Oza, U.; Rajgarhia, V.; *Nat. Prod. Rep.*, **2007**, 24, 1225-1244.

² Rodrigues, J.A.R.; Moran, P.J.S., *Quim. Nova*, **2001**, 24(6), 893-897.

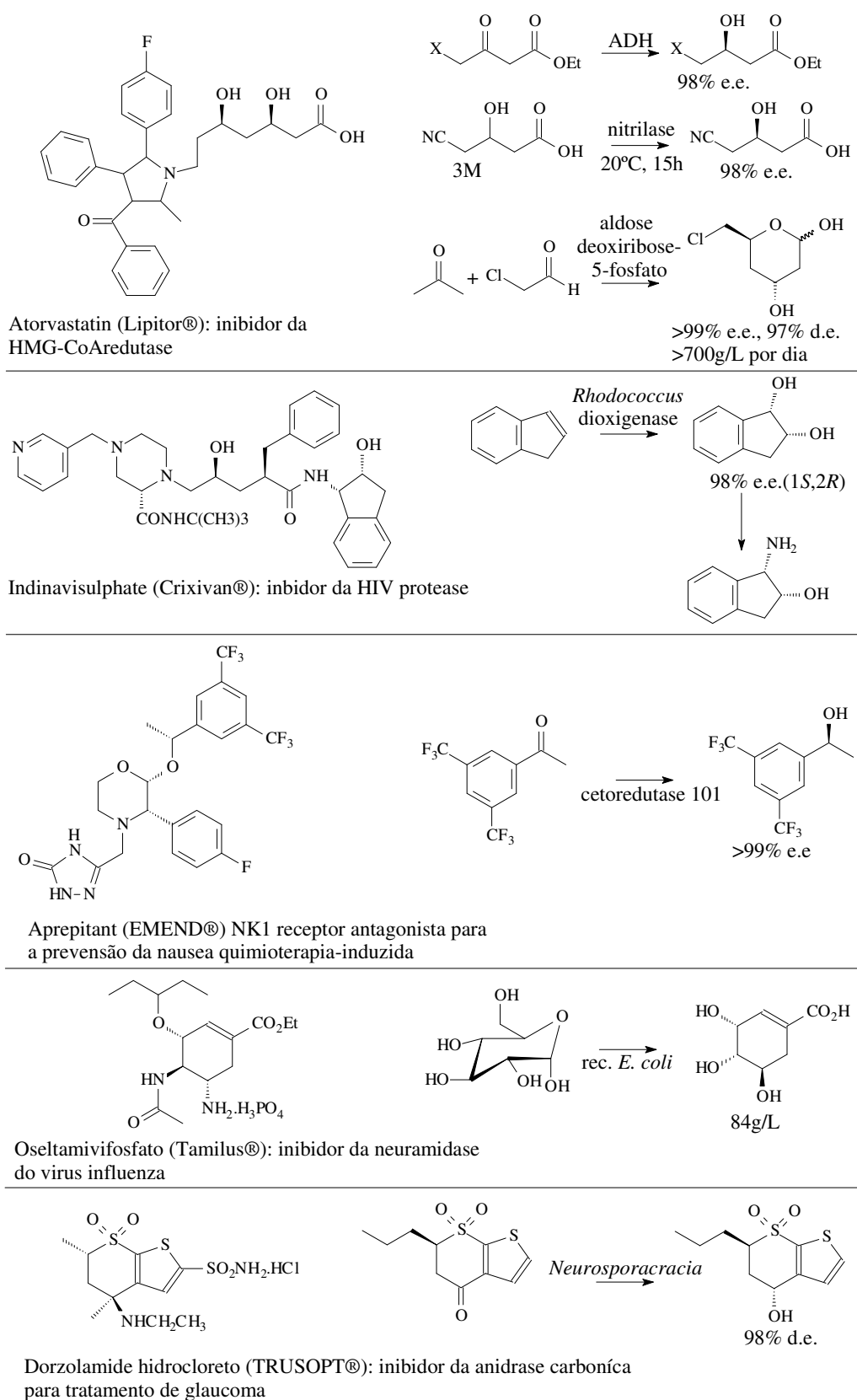
sendo a biocatálise utilizada na obtenção de aminoácidos, penicilina, dentre outros produtos³.

Atualmente a utilização da biocatálise em transformações de química orgânica tem adquirido uma considerável importância na síntese de fármacos de alta pureza óptica na indústria farmacêutica (Esquema 1)⁴. Principalmente depois do caso da talidomida, quando as principais agências reguladoras de saúde do mundo (E.U.A., Comunidade Européia e Canadá), exigiram a caracterização de cada um dos enantiômeros de um fármaco quiral⁵.

³ Poppe, L.; Novák, L.; *Selective Biocatalysis*, Wiley-VCH: New York, **1992**.

⁴(a) Pollard, D.J.; Woodley, J.M.; *Trends Biotechnol.*, **2007**, 25(2) , 66-73. (b) Woodley, J.M.; *Trends Biotechnol.*; **2008**, 26, 321-327. (c) Tao, J.; Xu, J.; *Curr. Opin. Chem. Biol.*; **2009**, 13, 43-50.

⁵ Noel, F.; Volpato, N.; Ribeiro, A.; Bolutari, E.; Cupello, T.; *Infarma*, **2004**, 16, 64-67.



Esquema 1: Exemplos da aplicação da biocatálise na síntese de fármacos quirais^{4a}.

1.1.2) Biocatálise - Vantagens e Desvantagens⁶:

Os biocatalisadores são uma importante ferramenta sintética na criação e resolução de centros assimétricos, pois além de possuírem uma alta quimio-, diastereo- e enantiosseletividade, são ambientalmente corretos, utilizam condições reacionais brandas, o que minimiza os problemas causados por reações paralelas e degradações químicas, e catalisam um amplo espectro de reações de química orgânica. Porém há algumas desvantagens na utilização de biocatalisadores que limitam sua aplicação na área de síntese orgânica, como por exemplo: a necessidade da utilização de co-fatores, como NADH e NAD(P)H, que possuem um custo proibitivo em quantidades equimolares; a pouca margem para a variação de parâmetros reacionais como pressão, temperatura e pH; e o fato dos biocatalisadores possuírem sua atividade máxima em água, um solvente não muito atraente para reações em síntese orgânica, devido ao seu alto ponto de ebulição, seu alto calor de vaporização e sua baixa solubilidade da maioria dos substratos orgânicos.

Estas desvantagens foram bastante amenizadas nos últimos anos pelo aperfeiçoamento e desenvolvimento de diversas técnicas de reações catalisadas por microrganismos e enzimas. Algumas das modificações mais comuns são, o uso de solventes orgânicos, a adição de inibidores enzimáticos, e técnicas de imobilização e de reciclagem de co-fatores.

1.1.3) Enzimas⁶:

Enzimas são constituídas de cadeias peptídicas e possuem uma estrutura tridimensional determinada predominantemente pela sua seqüência primária. A estrutura enzimática é mantida pela camada superficial de água, ligada fortemente por pontes de hidrogênio, pelas interações de van-der-Waals das cadeias alifáticas, interações π - π de unidades aromáticas, pelas interações eletrostáticas de grupos carregados, assim como também pelas ligações covalentes de dissulfetos.

As enzimas são classificadas de acordo com tipo de reação que catalisam, dessa maneira elas estão divididas em seis categorias:

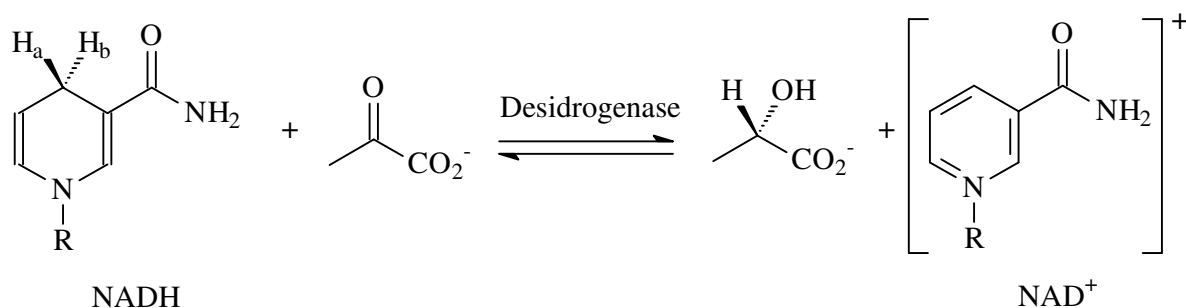
- *Oxiredutases*: catalisam reações de oxidação-redução, oxigenação de ligações C-H, C-C e C=C, ou reações de adição e remoção de hidrogênio;

⁶ Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*, 5ª Ed., SpringerVerlag: Berlin/Heidelberg, 2004.

- *Transferases*: catalisam reações que envolvem a transferência de grupos acil, açúcares, fosforil, grupos aldeído e cetona, de uma molécula para outra;
- *Hidrolases*: mediam reações de hidrólise ou formação de ésteres, amidas, lactonas, epóxidos, nitrilas, anidridos, glicosídeos e haletos orgânicos;
- *Liases*: participam de reações de adição e eliminação de moléculas pequenas em ligações C=C, C=N e C=O;
- *Isomereases*: realizam isomerizações, como racemizações, epimerizações e rearranjos;
- *Ligases*: auxiliam na formação e quebra de ligações C-O, C-S, C-N, C-C e ésteres de fosfatos;

1.1.4) Desidrogenases:

As desidrogenases são enzimas classificadas como oxirredutases e são utilizadas em reduções de grupos carbonílicos de cetonas ou aldeídos e de ligações C=C. Estas enzimas são dependentes dos co-fatores NAD^+ (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e NADP^+ (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato), e atuam transferindo diretamente o anion hidreto para o co-fator oxidado NAD(P)^+ ou do co-fator reduzido NAD(P)H para o substrato (Esquema 2)⁷.



Esquema 2: Ação do co-fator NADH na redução do ácido pirúvico.

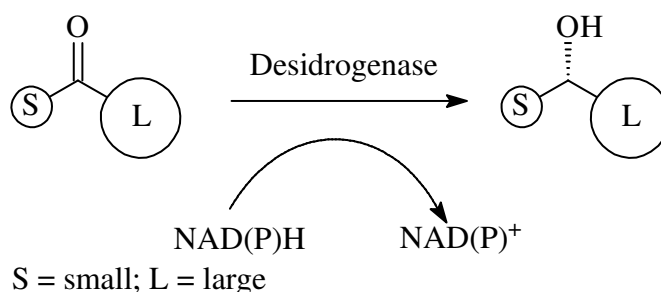
1.1.5) Regra de Prelog⁶:

Uma grande variedade de cetonas pode ser reduzida estereosseletivamente utilizando-se desidrogenases para fornecer álcoois secundários. Durante o curso da reação,

⁷ Nelson, D.L.; Cox, M.M.; “Lehninger Principles of Biochemistry”, 4ª Ed., W.H. Freeman and Company, New York, 2005.

a enzima pode liberar o hidreto, preferencialmente pela face *Re* ou pela face *Si* da cetona para fornecer, em sistemas simples, os álcoois (*S*) ou (*R*) respectivamente.

Para a maioria dos casos, a estereoquímica do curso da reação, a qual depende das características estereoquímicas do substrato, pode ser inferida por um simples modelo empírico chamado regra de Prelog. A regra de Prelog é baseada na estereoquímica de reduções microbiológicas utilizando *Curvularia falcata* e estabelece que desidrogenases liberam o hidreto predominantemente pela face *Re* de uma cetona pró-quiral. Para esta regra, as desidrogenases levam em consideração, somente o fator estérico dos grupos S (*small* - pequeno) e L (*large* - grande) (Esquema 3), não seguindo a regra de prioridade de Cahn-Ingold-Prelog.



Esquema 3: Redução de acordo com a regra de Prelog.

1.1.6) Biocatálise - células íntegras ou enzimas isoladas^{4,6}:

As biotransformações podem ser mediadas por células íntegras ou enzimas isoladas. A escolha do biocatalisador a ser utilizado depende de muitos fatores, como, o do tipo de reação a ser realizado, a necessidade da reciclagem de co-fatores e a escala do processo de biotransformação. A vantagem de se utilizar células íntegras, além de proverem uma excelente maneira de se regenerar co-fatores *in situ*, elas também contêm múltiplas enzimas possibilitando uma reação de múltiplos passos. No entanto, as células, geralmente não toleram altas concentrações de substratos e/ou produtos (>1g/L), são sensíveis a solventes orgânicos e podem gerar co-produtos não desejáveis, devido à presença de múltiplas enzimas no m.o.

A utilização de enzimas isoladas produz uma reação mais limpa, com poucas reações laterais, além da facilidade de purificação e uma maior tolerância às concentrações de substratos. Porém ainda possuem um alto custo e, dependendo da enzima, há necessidade da utilização de co-fatores.

1.1.7) Fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*):

A *Saccharomyces cerevisiae* (Figura 1) é um organismo eucarioto unicelular pertencente ao grupo dos Fungos. É utilizado pelo homem desde os primórdios da humanidade, principalmente na fermentação de açúcares para a produção de pães, laticínios e bebidas alcoólicas, hoje seu emprego está muito disseminado na sociedade e indústria, pois além do uso da *S. cerevisiae* na indústria alimentícia, ela também é empregado na área energética, como na produção de etanol a partir da cana-de-açúcar, por exemplo.

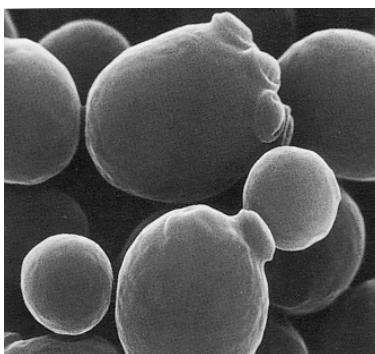


Figura 1: Células de *Saccharomyces cerevisiae*.

O fermento de pão é considerado o biocatalisador ideal, pois tem ampla disponibilidade no mercado, é de fácil manipulação, dispensando a utilização de técnicas microbiológicas e não é patogênico, também tem a sua genômica totalmente seqüenciada, facilitando sua manipulação genética com a finalidade de expressar sua enzima de maior interesse⁸. É reconhecido pela sua utilização na redução de cetonas alifáticas e aromáticas, de acordo com a regra de Prelog, aos correspondentes (*S*)-álcoois opticamente ativos, além de ser empregado na redução de β -ceto-ésteres a β -hidroxi-ésteres e utilizado com sucesso em condensações aciloínicas, reduções de olefinas e no acoplamento oxidativo de tióis a dissulfetos⁹.

1.2) Reduções microbiológicas:

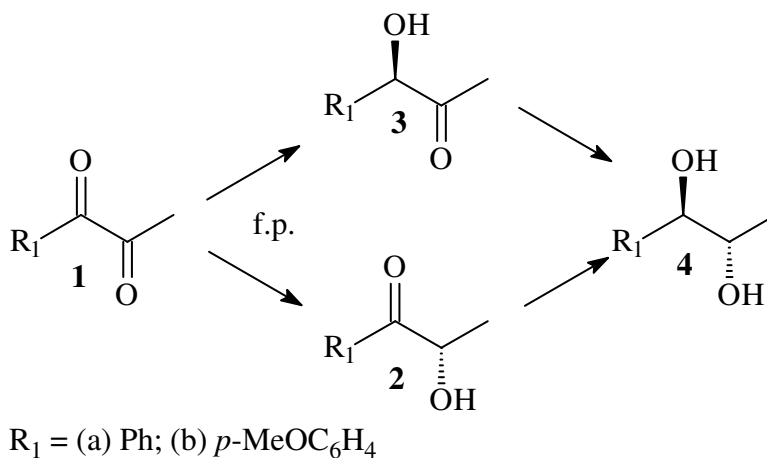
A redução de cetonas constitui uma das reações redox mais comuns em química orgânica, no entanto métodos sintéticos tradicionais utilizam predominantemente metais

⁸ Albuquerque, P.M.; Witt, M.A.; Stambuk, B.U.; Nascimento, M.G.; *Process Biochem.*, **2007**, 42, 141-147.

⁹ Kumas, A.; Maurya, R.A.; *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3887-3890.

tóxicos e complexos de hidretos muito caros¹⁰. A redução enantiosseletiva de cetonas pró-quirais é umas das estratégias mais utilizadas na criação de um centro assimétrico em moléculas orgânicas. Nesse contexto, a utilização da biocatálise em reduções carbonílicas é uma alternativa muito atrativa na obtenção de álcoois quirais, pois além de ser limpa e barata, obtêm-se bons rendimentos e excessos enantioméricos (e.e.).

Nakamura *et al.*¹¹, obtiveram resultados interessantes no estudo da redução de 1-aryl-1,2-propanodionas (**1**) mediada por fermento de pão para a obtenção da 2-hidroxi-1-aryl-1-propanonas (**2**). Nesta redução devido à presença de múltiplas enzimas há formação de co-produtos não desejáveis, como a 1-hidroxi-1-aryl-2-propanona (**3**) e a 1-aryl-1,2-propanodiol (**4**) (Esquema 4). Para obter melhores rendimentos, Nakamura *et. al.*, propuseram um pré-tratamento térmico da cultura de fermento de pão (incubação do m.o. à 53°C e 180rpm durante 1 hora), junto com a adição de metilvinilcetona (MVC), um inibidor enzimático, a fim de suprimir a formação do diol **4** e melhorar a regioseletividade da reação.



Esquema 4: Redução da 1-fenil-1,2-propanodiona (**1a**) mediada pelo fermento de pão.

Na redução microbiológica das dicetonas 1-fenil-1,2-propanodiona (**1a**) e 1-(4-metoxifenil)-1,2-propanodiona (**1b**) com os pré-tratamentos mencionados, Nakamura *et al.*, obtiveram uma maior regioseletividade do que a mesma reação sem estes pré-tratamentos. Observou-se um aumento da razão entre as hidroxi-cetonas **3a** / **2a** de 32 / 68 para 6 / 94 e

¹⁰ Kroutil, W.; Mang, H.; Edegger, K.; Faber, K.; *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2004**, 8, 120-126

¹¹ Nakamura, K.; Kondo, S.; Kawai, Y.; Hida, K.; Kitano, K.; Ohno, A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 409-412

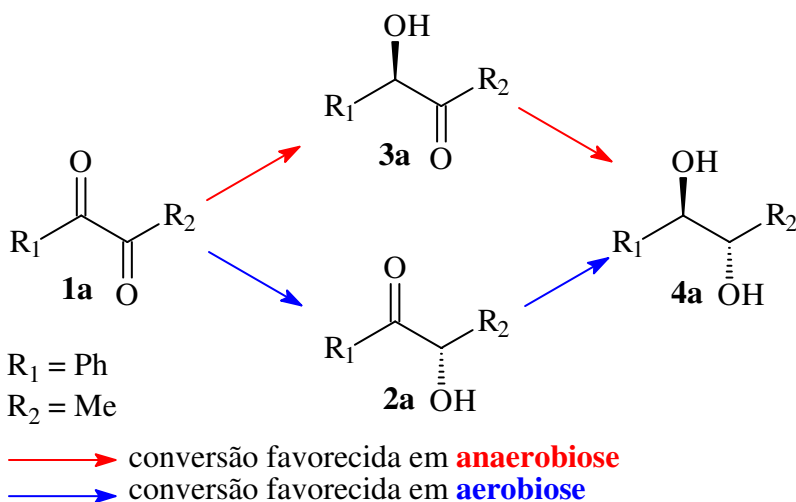
da razão de **3b** / **2b** de 11 / 88 para 4 / 96, com rendimentos de 81% (**2a** e **3a**) e 37% (**2b** e **3b**) e e.e. de 98% para ambas as moléculas.

Em um novo trabalho, a fim de melhorar os rendimentos na redução das α -dicetonas e obter uma reação mais limpa, Kawai *et al.*¹² realizaram reduções enzimáticas de várias dicetonas utilizando a fermento ceto-ester redutase I (*Yeast keto-ester Reductase-I*) (YKER-I), uma enzima isolada da *S. cerevisiae*, em conjunto com a D-glicose/D-glicose desidrogenase, uma enzima utilizada para a regeneração do NAD(P)H / NAD(P)⁺. Ao fim do estudo, obtiveram excelentes resultados na biorredução de **1a**, obtendo a (2S)-**2a** com 92% de rendimento e e.e. >99% e minoritariamente **3a** com 2% de rendimento. A redução de **1b** forneceu somente a (2S)-**2b** com 36% de rendimento e >99% de e.e.

Com o objetivo de sintetizar a (-)-efedrina, Lourenço *et al.*¹³, obtiveram a 1-hidroxi-1-fenil-2-propanona (**3a**), através da redução assimétrica da 1-fenil-1,2-propanodiona (**1a**) mediada pelo fermento de pão. Eles propuseram realizar a redução de **1a** em anaerobiose para favorecer a formação de **3a** no meio frente à **2a**. Em sequência realizaram *in situ* a redução em aerobiose de ambas as aciloínas formadas (**3a** e **2a**), favorecendo o consumo de **2a** frente ao de **3a** para a formação do diol **4a**, restando no meio reacional a aciloína **3a** remanescente (Esquema 5).

¹² Kawai, Y.; Hida, K.; Tsujinomoto, M.; Kondo, S.; Kitano, K.; Nakamura, K.; Ohno, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, 72, 99-102

¹³ Lourenço, E.; Rodrigues, J.A.R.; Moran, P.J.S.; *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2004**, 29, 37-40



Esquema 5: Redução da 1-fenil-1,2-propanona (**1a**) a 1-hidroxi-1-fenil-2-propanona (**3a**) mediada pelo f.p. em anaerobiose e aerobiose.

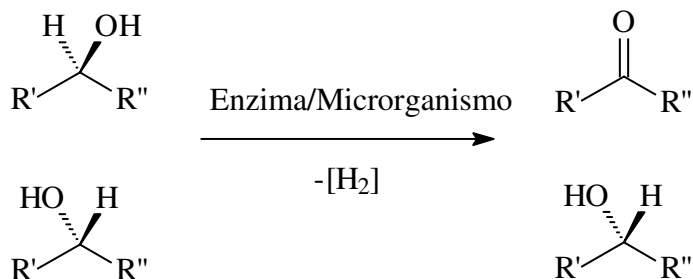
Ao realizar a redução de **1a** em tampão fosfato pH = 3, com um pré-tratamento da cultura de fermento de pão com o borbulhamento de nitrogênio por 60 minutos, seguido por um outro borbulhamento de oxigênio por 20 minutos, eles obtiveram a (1*R*)-1-hidroxi-1-fenil-2-propanona (**3a**) com 28-31% de rendimento e 96% de e.e.

1.3) Oxidações Biocatalíticas:

A oxidação de álcoois para formar compostos carbonílicos é uns dos processos mais importantes e fundamentais em síntese orgânica. Geralmente os procedimentos para oxidações de álcoois a cetonas envolvem metais pesados, ou dependem de oxidantes sensíveis à umidade do ar, ou ainda utilizam solventes prejudiciais ao meio ambiente, como os clorados¹⁴. A oxidação biocatalítica (bioxidação) é uma proposta mais elegante para essas reações em um processo mais limpo e eficiente.

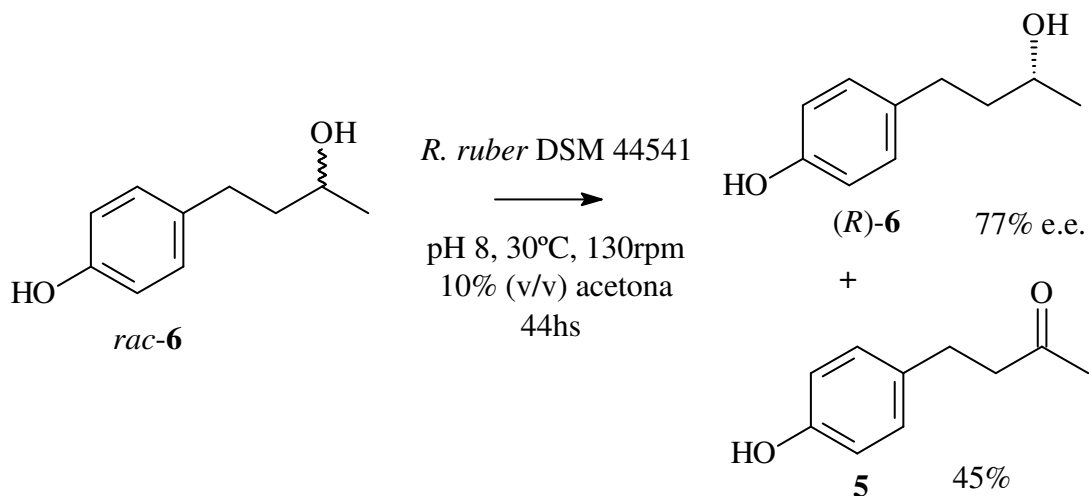
A biooxidação, além das vantagens mencionadas, também pode ser uma estratégia na obtenção de álcoois opticamente puros através de uma resolução cinética. Devido a assimetria inerente das enzimas, a oxidação de álcoois racêmicos sempre se direciona para uma resolução cinética, onde um dos enantiômeros é convertido à cetona em maior velocidade que sua imagem especular (Esquema 6)¹⁴.

¹⁴ Kroutil, W.; Mang, H.; Eddeger, K.; Faber, K.; *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 125-142



Esquema 6: Resolução cinética oxidativa de um *sec*-álcool.

Kosjek *et al.*¹⁵ estudaram a obtenção da 4-(4-hidroxifenil)-2-butanona (**5**) pela biooxidação da 4-(4-hidroxifenil)-2-butanol (**6**) mediada pelo *Rhodococcus ruber* DMS 44551. Nesta reação, Kosjek *et. al.*, observaram que a adição de propanona (20% v/v) no meio é crucial para o sucesso da biooxidação, pois a acetona atua como aceptor de hidretos no ciclo de reciclagem do NADH / NAD⁺ e aumenta a solubilidade do substrato no meio. Ao realizarem a biooxidação de *rac*-**6**, Kosjek *et al.*, observaram a oxidação preferencial do enantiômero (*S*)-**6**, caracterizando uma resolução cinética e obtendo ao final da reação o álcool remanescente (*R*)-**6** com 77% de e.e. e a cetona **5** com 45% de rendimento (Esquema 7).



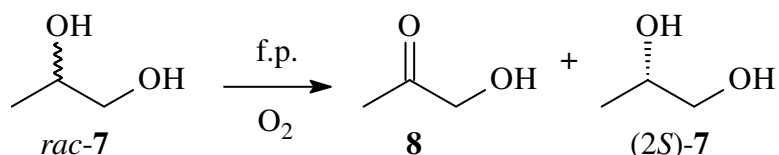
Esquema 7: Biooxidação do *rac*-**6** mediado pelo *R. ruber* DSM 44541.

O trabalho de Komatani *et al.*¹⁶ foi uns dos primeiros a utilizar o fermento de pão para oxidações de álcoois. A fim de obter o (*S*)-1,2-propanodiol (**7**), ao invés do (*R*)-**7**

¹⁵ Kosjek, B.; Stampfer, R.; van Deursen, R.; Faber, K.; Kroutil, W.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9517-9521

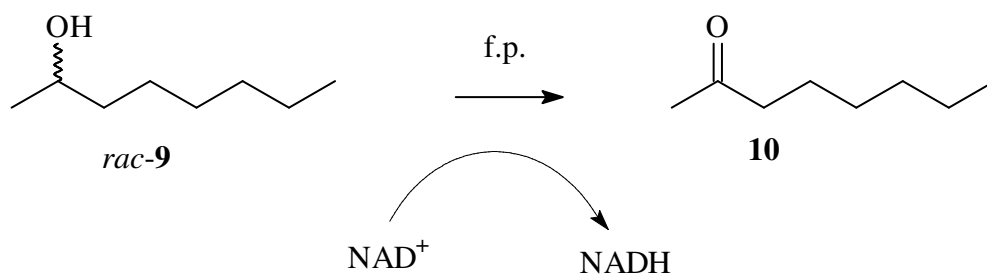
¹⁶ Komatani, T.; Morita, Y.; H., Furui,.; Yoshi, H.; Matsuno, R.; *Chem. Lett.*, **1993**, 2123-2124.

obtido pela redução do 1-hidroxi-2-propanona (**8**), eles propuseram a oxidação mediada pelo fermento de pão do *rac*-**7** (Esquema 8). Esta reação é acompanhada da redução de NAD^+ , e o co-fator reduzido é continuamente regenerado pela cadeia respiratória. O procedimento consiste simplesmente em adicionar o 1,2-propanodiol (**7**) a uma suspensão de fermento (56g em 500mL de água), fornecendo após 24hs de agitação à 30°C o (*S*)-**7** com 51% de rendimento e 82% de e.e.. Ao submeter o produto obtido ao mesmo procedimento de bioxidação obteve-se um aumento da pureza óptica do produto para 98% e.e. com 71% de rendimento.



Esquema 8: Bioxidação do *rac*-1,2-propanodiol (**7**) mediado pelo fermento de pão.

Na bioxidação mediada pela *S. cerevisiae*, Cappaet e Larroche¹⁷, converteram o 2-heptanol (**9**) a 2-heptanona (**10**) utilizando um sistema bifásico de água e hexadecano (Esquema 9). Eles observaram que a bioxidação ocorre somente em aerobiose, condição necessária para a cadeia respiratória prover NAD^+ ao sistema, e que a presença de trealose no meio reacional é prejudicial ao processo de bioxidação, diminuindo o potencial redox da célula.



Esquema 9: Bioxidação com fermento de pão do 2-heptanol (**9**).

A fim de realizar o processo de bioxidação mediada pela *S. cerevisiae*, eles utilizaram duas estratégias para remover a trealose do meio:

A) através da centrifugação dos meios de cultura feitos a partir de células liofilizadas, retirando o excesso de trealose do meio;

¹⁷ Cappaet, L.; Larroche, C.; *Biocatal. Biotransform.*, **2004**, 22(4), 291-296.

B) com a incubação de culturas crescidas de *S. cerevisiae* durante determinado período (6 e 15 horas) antes da adição do substrato, para o que as células consumam a trealose intracelular e a do meio reacional;

Ao fim dos experimentos foram obtidas bons resultados com a cultura de células liofilizadas (A) na conversão do álcool **9** a cetona **10** (rendimento de 99% em 30h de reação), porém observaram uma maior enantiosseletividade no experimento com a cultura incubada durante 15 horas (B), onde somente o enantiomero (*S*)-**9** foi convertido a cetona **10** (rendimento $\approx$ 35%), restando no meio reacional o álcool (*R*)-**9** com e.e. > 99%.

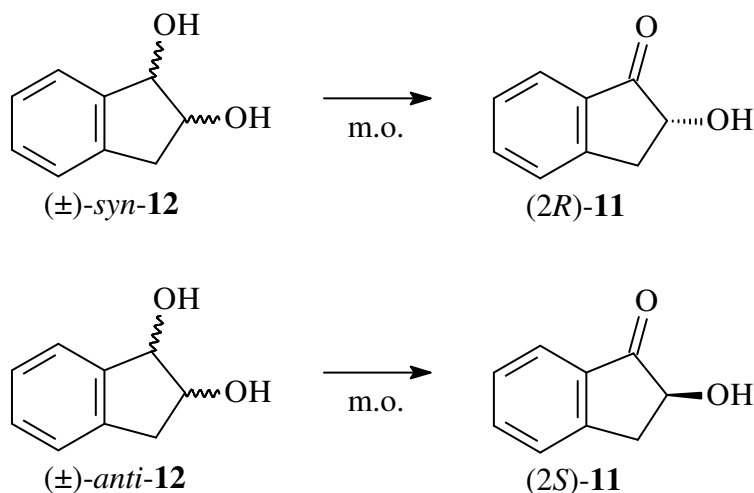
Ohta *et al.*¹⁸, realizaram a biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) mediada pela *Corynebacterium equi*. Neste trabalho, a cultura de bactérias foi crescida na presença de 0,5% do diol **4a** durante 2 dias e depois foi adicionado o restante do diol **4a** (100mg). Ohta, realizou a reação com o diol ($\pm$)-*syn*-**4a** e ($\pm$)-*anti*-**4a** separadamente e ambos forneceram respectivamente as acilóinas (*2R*)-**2a** (28% de rendimento e 99% de e.e.) e a (*2S*)-**2a** (30% de rendimento e 99% de e.e.), permanecendo o diol remanescente no meio. Também, realizaram o mesmo procedimento com 1-(4-clorofenil)-1,2-propanodiol e com o 1-(4-metoxifenil)-1,2-propanodiol, sem resultados satisfatórios, ou porque o diol não foi consumido ou porque o produto foi degradado pelo meio.

Uma outra estratégia foi empregada por Kato *et al.*¹⁹ para realizar o processo biooxidativo. Com a finalidade de obter 2-hidroxi-1-indanona (**11**) através oxidação quimio- e enantiosseletiva do *rac*-1,2-indanodiol (**12**) eles realizaram um *screening*, selecionando as cepas mais produtivas na degradação das moléculas análogas a **12**, como 1-indanol, 2-indanol, 1-indanona, etc. Após vários meses foram selecionadas 3 cepas, *Arthrobacter sp* 1HB e 1HE e *Pseudomonas aeruginosa* IN. Depois da otimização de parâmetros reacionais, como temperatura, pH e quantidade do substrato, eles observaram o reconhecimento dos m.o.(s) pelo centro *S* na posição 1 do diol **12**. Então realizaram as biooxidações mediadas pelas 3 cepas escolhidas com 50mM do diol ($\pm$)-*syn*-**12** à 30°C e pH 7. Foram obtidos ótimos rendimentos e e.e. com a *Arthrobacter sp* 1HB, convertendo o ($\pm$)-*syn*-**12** a (*2R*)-**12** com 46% de rendimento e >99% de e.e. O mesmo procedimento foi conduzido utilizando o

¹⁸ Ohta, H.; Yamada, H.; Tsuchihashi, G.; *Chem. Lett.*, **1987**, 2325-2326.

¹⁹ Kato, Y.; Asano, Y.; *J.Mol. Catal. B: Enzym.*, **2001**, 13, 27-36.

diol ($\pm$)-*anti*-**12** fornecendo a (2*S*)-**11** com 35% de rendimento e >99% de e.e. (Esquema 10).



Esquema 10: Bioxidação do rac-1,2-indanodiol (**11**).

1.4) Neolignanas:

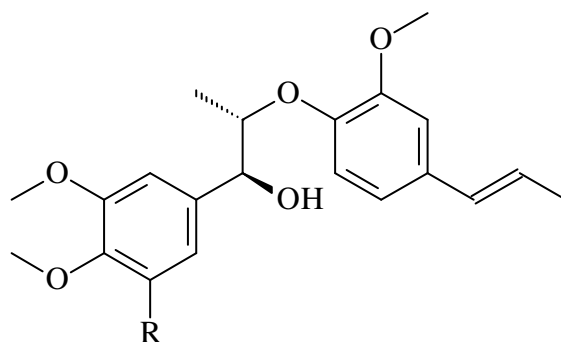
1.4.1) Introdução

As neolignanas são lignóides de reconhecida atividade biológica, são dímeros resultantes do acoplamento oxidativo de alil-fenóis e propenil-fenóis. São frequentemente observadas em plantas da família Myristicaceae, sendo o gênero *Virola* o mais representativo nas Américas²⁰, apresentam uma variada e interessante gama de efeitos biológicos que vão desde atividades anti-malária até anti-fúngica, anti-leishmania, anti-oxidante e anti-schistossomosa²¹.

Devido as suas propriedades terapêuticas a química e a atividade biológica das neolignanas tem despertado grande interesse nos últimos anos. Recentemente, Barata *et al.* estudaram a atividade das neolignanas isoladas da planta *Virola surinamensis* a virolina (**13**) e a surinamesina (**14**) (Figura 2)²⁰.

²⁰ Barata, L.E.S.; Santos, L.S.; Ferri, P.H.; Philipson, J.D.; Paine, A.; Croft, S.L.; *Phytochemistry*, **2000**, 55, 589.

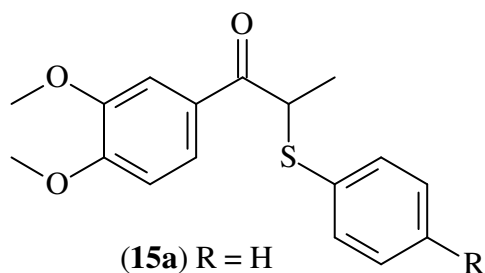
²¹ Nocito, I.; Castelli, M.V.; Zacchino, S.A.; Serra, E.; *Parasitol Res.*, **2007**, 101, 1453-1457.



Virolina (**13**) R = H
 Surinamesina (**14**) R = OMe

Figura 2: Estrutura molecular da virolina (**13**) e surinamesina (**14**).

A partir destas duas neolignanas, Barata *et al.*, sintetizaram vários análogos e derivados das mesmas. Ao fim dos estudos observaram resultados promissores na atividade contra o parasito *Leishmania donovani* do análogo racêmico da virolina, a 2-(ariltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15**) (Figura 3).



(**15a**) R = H
 (**15b**) R = Cl
 (**15c**) R = Me

Figura 3: Análogos sintéticos da neolignana que apresentaram atividade contra *Leishmaniose donovani*.

Estas moléculas inibiram a atividade de amastigotes e promastigotes do *L. donovani* nos testes *in vitro*, porém somente a **13c** apresentou inibição *in vivo*, como está mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Tabela com as atividades anti *L. donovani* dos compostos racêmicos dos análogos sulfurados das neolignanas (**15**)²⁰.

Inibição de <i>Leishmania donovani</i>					
	<i>In vitro</i> Promastigote 100µM ^a	<i>In vitro</i> Promastigote 30µM ^a	<i>In vitro</i> Amastigote 100µM (%I) ^b	<i>In vitro</i> Amastigote 30µM (%I) ^b	<i>In vivo</i> BALB/c rato (dose diária 100 mg/Kg por 5 dias) (%I) ^b
15a	Inativo	Inativo	83,3±1,5	0±0	17
15b	+++	++	100±0	90,2±0,9	-19
15c	++++	+++	100±0	70,6±3,3	42

a) + = leve inibição da mobilidade dos promastigotes após 48 h; ++ = moderada inibição da mobilidade dos promastigotes após 48 h; +++ = todos promastigotes unidos e pouca mobilidade após 48 h; ++++ = todos promastigotes unidos e nenhuma mobilidade após 48h; b) % inibição de amastigotes;

1.4.2) Leishmaniose²²:

A leishmaniose é uma doença tropical causada por um protozoário, pertencente ao gênero *Leishmania*. Atinge a cerca de 400 mil pessoas por ano, não só nos países mais pobres, mas também nos desenvolvidos. A leishmaniose apresenta características clínicas e epidemiológicas diversas em cada área geográfica, sendo reunida em quatro grupos:

- leishmaniose cutânea: é uma doença benigna que produzem apenas lesões cutâneas;
- leishmaniose mucocutânea: é uma doença que se complica com o aparecimento de lesões destrutivas nas mucosas do nariz, boca e faringe, desfigurando a face;
- leishmaniose visceral ou calazar: esta forma é acompanhada de elevado índice de mortalidade quando não tratada, atingindo o baço, fígado, medula óssea e tecidos linfóides;
- leishmaniose cutânea difusa: são formas disseminadas cutâneas, que se apresentam em pacientes que haviam sido tratados de leishmaniose visceral;

Os parasitos isolados de todos os casos não são idênticos entre si, existindo vários tipos de protozoários para cada forma de leishmaniose. O parasito *Leishmania donovani* (Figura 4), é caracterizado pelo pequeno tamanho (2,1 µm de diâmetro) com forte tendência

²² Costa, M.C.A.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, **1998**.

de invadir vísceras atingindo o baço, fígado, medula óssea e órgãos linfóides. Ela encontra-se em países asiáticos e na África Oriental, infecta indivíduos adultos e é transmitida por flebotomíneos (também conhecido como mosquito-palha, birigui, entre outros).

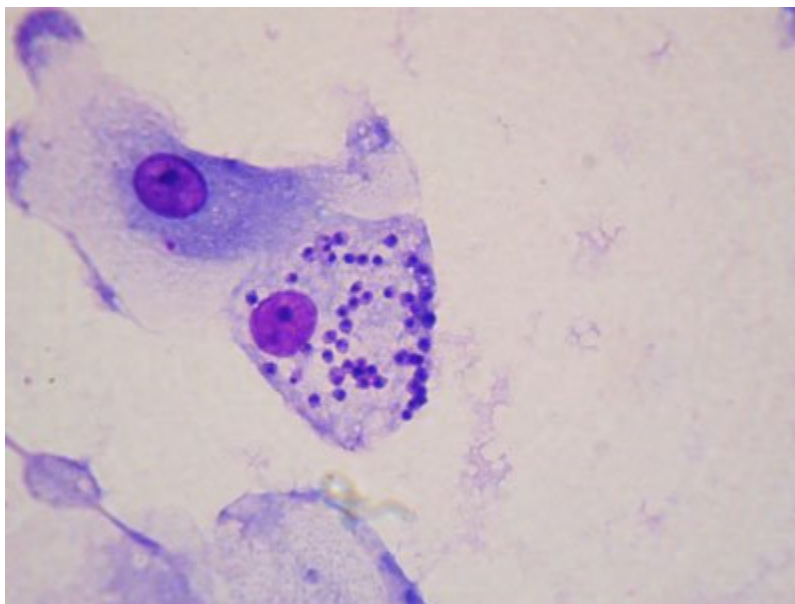


Figura 4: Forma amastigota do L. donovani, estruturas arredondadas pequenas e aglomeradas, com núcleo e sem flagelo.

Atualmente o tratamento da leishmaniose utiliza duas linhas de medicamentos, a primeira é constituída de antimoniais pentavalentes e a segunda linha de diamidinas aromáticas. Ambos os medicamentos possuem fortes efeitos colaterais, sendo as diamidinas mais eficientes no tratamento da doença, porém mais tóxicas que os antimoniais pentavalentes. Por este motivo, têm-se procurado desenvolver medicamentos menos nocivos ao organismo humano.

1.4.3) Síntese simétrica e assimétrica de Neolignanas 8.O.4', derivados e análogos:

As neolignanas são classificadas de acordo com esqueleto estrutural, as neolignanas virolina (**13**), surinamesina (**14**) e seus correlatos são neolignanas tipo 8.O.4' (ou 8,4'-oxineolignanas) como está mostrado na figura abaixo (Figura 5)²³.

²³ Moss, G.P.; *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1493-1523.

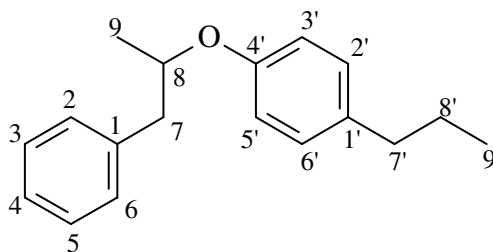
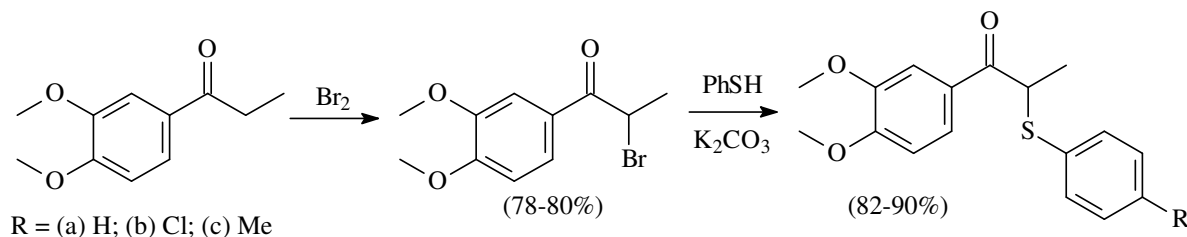


Figura 5: Esqueleto estrutural das neolignanas 8.O.4'.

A síntese desta classe de moléculas tem uma grande importância química e biológica, pois estas apresentam uma variedade de efeitos biológicos conhecidos. Na literatura científica, são várias as metodologias para a síntese destes compostos em racemato, porém há poucas que reportam a síntese assimétrica destas moléculas, possivelmente devido ao baixo rendimento global e à baixa diastereo- e enantiosseletividade dos processos²⁴.

Barata *et al.* reportaram, em duas oportunidades, a síntese racêmica dos análogos da virolina (**13**) e surinamesina (**14**)^{20,25}. Ambos os procedimentos consistem na α -bromação de uma fenilpropanona, subsequente a uma substituição nucleofílica pelos derivados fenólicos ou tiofenólicos requeridos, conseguindo os produtos em racemato com bons rendimentos (Esquema 11).



Esquema 11: Síntese racêmica do análogo sulfurado da neolignana Virolina (**11**).

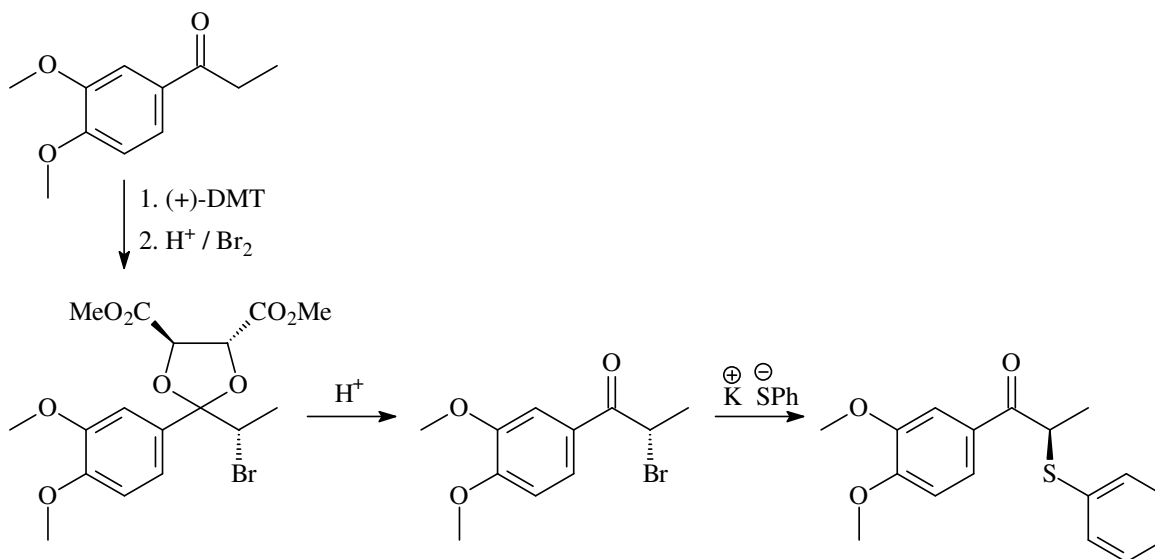
Santos²⁶, reportou a síntese assimétrica do análogo da neolignana **15a**. Esta consiste na utilização do (+)-*R,R*-dimetiltartarato [(+)-DMT] como indutor quiral para a síntese diastereosseletiva de uma α -bromocetona quiral, precursora do análogo **15a** (Esquema 12). Este procedimento apesar das grandes dificuldades apresentadas, como a baixa reatividade dos substratos e a racemização das moléculas via equilíbrio ceto-enólico, foi realizado com

²⁴ Sefkow, M.; *Synthesis*, **2003**, 17, 2595-2625.

²⁵ Barata, E.S.; Aeniente, M.; Pinto, E.F.; Santos, L.S.; Rossi-Bergmann, B.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 7337-7343

²⁶ Santos, L.S., *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, **1991**.

sucesso obtendo ao final do trabalho a (+)-(*R*)-**15a** com 73% de e.e. A mesma estratégia foi empregada utilizando o (-)-DMT como indutor quiral, obtendo ao fim da síntese a (-)-(*S*)-**15a** com 80% de e.e.



Esquema 12: Síntese do derivado **15a** utilizando (+)-DMT como indutor quiral.

Na síntese assimétrica das neolignanas 8.O.4', Curti *et al.*²⁷, conseguiram sintetizar as neolignanas 8.O.4' de configuração *syn* (7*R*,8*R*)-polisporina (**16**), (7*S*,8*S*)-polisporina (**16**), (7*R*,8*R*)-raphidecursinol B (**17**), (7*R*,8*R*)-surinamesina (**14**), e suas contrapartes em configuração *anti* (Figura 6).

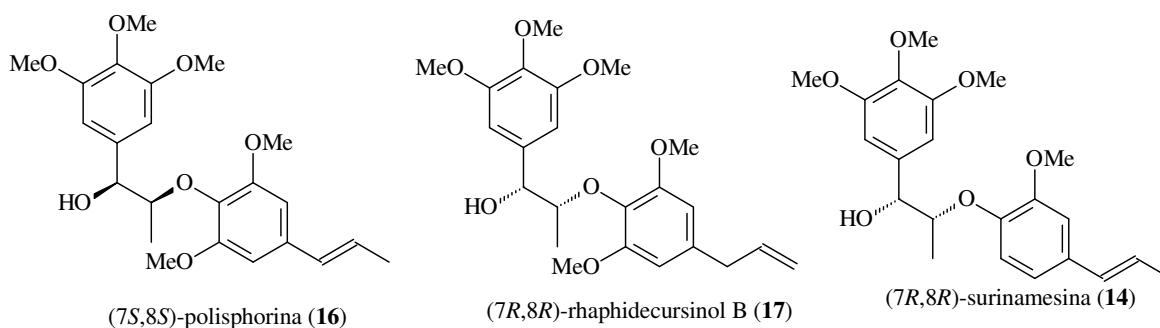
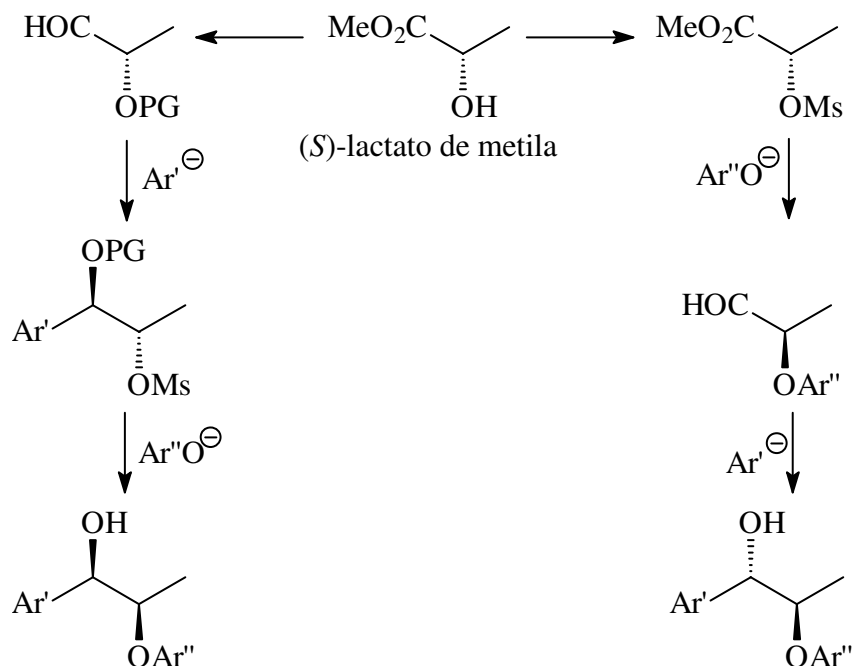


Figura 6: Neolignanas polisporina (**16**), raphidecursinol B (**17**) e surinamesina (**14**).

Partindo dos compostos quirais (*S*)- e (*R*)-lactato de metila, Curti *et al.*, formaram um novo centro assimétrico através de uma adição *anti* à carbonila do aldeído derivado do lactato de metila, através de uma adição seguindo o modelo de Felkin-Anh. Subseqüente às

²⁷ Curti, C.; Zanardi F.; Battistini, L.; Sartori, A.; Rassu, G.; Pinna, L.; Casiragui, G.; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8552-8558

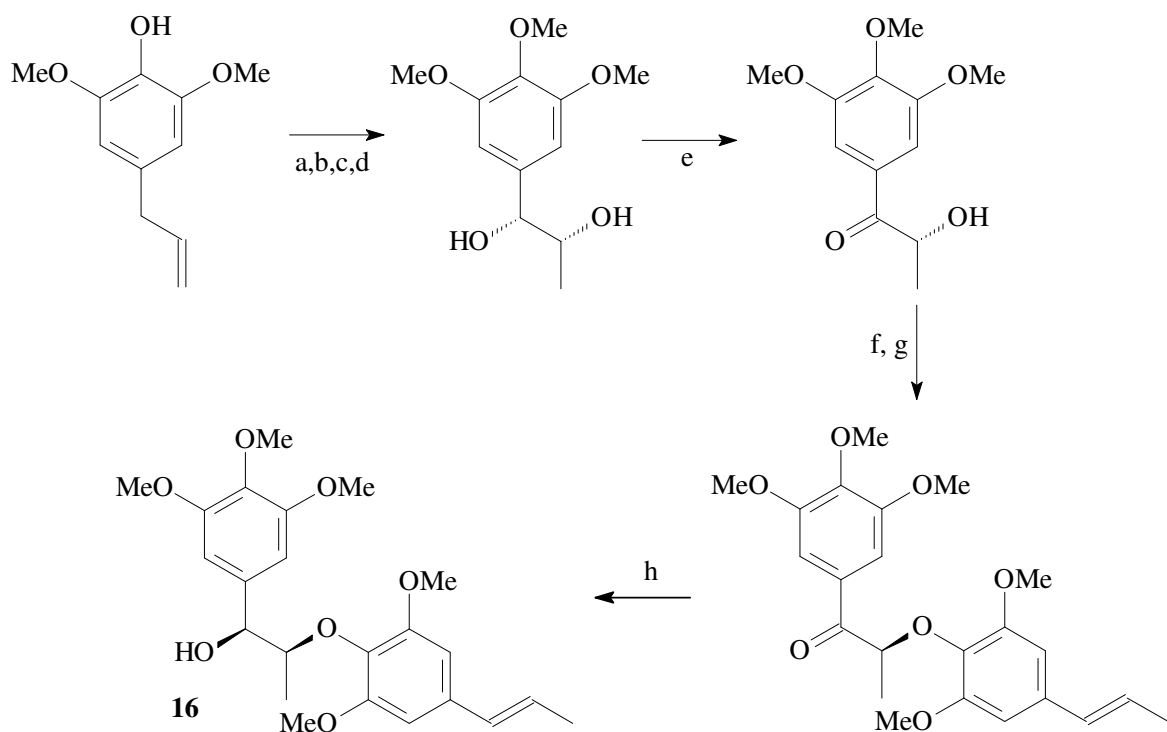
substituições necessárias para a formação das neolignananas (Esquema 13). Ao fim do trabalho, Curti *et. al.*, sintetizaram as neolignananas propostas e suas contra-partes em *anti* com bons rendimentos e uma alta pureza enantiomérica (>95% e.e.)



Esquema 13: Estratégia geral para obtenção das neolignananas 8.O.4' **16**, **17** e **14** a partir do lactato de metila.

Ley *et al.*²⁸ também realizaram a síntese enantiosseletiva das neolignananas 8.O.4' polisphorina (**16**), surinamesina (**14**) e raphidecursinol B (**17**) (Figura 6, p. 19), empregando reagentes suportados em polímeros, auxiliares quirais para as sínteses assimétricas e resinas filtrantes. A estratégia de Ley consistiu em obter o diastereoisômero *anti* da polisphorina (**16**) a partir do (1*R*,2*R*)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2-propanodiol (esquema 14). Ao fim do estudo, Ley *et. al.*, desenvolveram uma rota enantiosseletiva para obter a polisphorina e vários análogos, onde apenas uma reação em meio aquoso e uma purificação cromatográfica foi necessário devido à utilização de reagentes suportados, resinas filtrantes e catalisadores (Esquema 14).

²⁸ Ley, S.V.; Lee, A.; *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 3957-3966



a) H_2 , polímero- $(\text{PPh}_3)_2\text{Ir}^+(\text{COD})\text{PF}_6$, THF; b) PS-BEMP, CH_3I , CH_3CN ; c) AD-mix- β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, *t*-BuOH, H_2O ; d) polímero- $\text{PhB}(\text{OH})_2$, *p*-MePh; e) dioxano, DDQ; f) Ts_2O , piridina; g) $(\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PhOH}$, PS-BEMP, CH_3CN ; h) polímero- $\text{PhN}^+\text{Me}_3\text{B}^-\text{H}_4$, MeOH;

Esquema 14: Síntese da polisporina (**16**).

2-) Objetivos:

O objetivo deste projeto é o desenvolvimento de uma metodologia enantiosseletiva para a síntese dos análogos sintéticos da neolignana estudados por Barata *et al.*, a (2*R*)-e/ou (2*S*)-2-(ariltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15a**, **15b**, **15c**). Apresentando como ferramenta sintética a redução enantiosseletiva de carbonilas mediada pelo fermento de pão para a criação do centro estereogênico, além das técnicas espectrométricas e espectrofotométricas para a caracterização e identificação dos compostos obtidos, como RMN de ^{13}C e de ^1H , IV, EM.

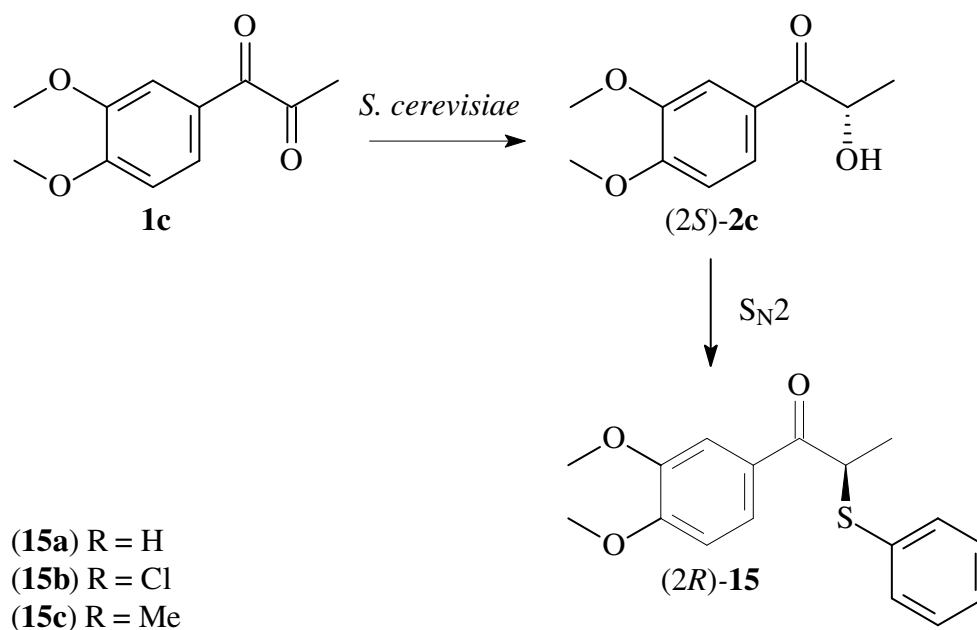
Em conjunto, realizar estudos da oxidação biocatalítica (biooxidação) do 1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) mediada pelo fermento de pão (*S. cerevisiae*), para verificar a aplicabilidade deste processo na obtenção de α -hidroxi-cetonas (**2**) opticamente ativas,

importantes *sitons* quirais de moléculas orgânicas com atividade biológica, inclusive das neolignanas, derivados e análogos.

3-) Estratégia:

A estratégia de síntese de **15a**, **15b** e **15c**, consiste em obter a 2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**2c**) enantiomericamente pura, através da redução quimio- e enantiosseletiva da 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (**1c**) utilizando o fermento de pão, um biocatalisador reconhecido pela literatura científica como uma poderosa ferramenta sintética na preparação de álcoois opticamente puros².

A partir da 2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**2c**) opticamente pura, deseja-se obter o análogo da neolignana **15** através da substituição do grupo hidroxila pelos derivados do tiofenol, tiofenol (**18a**), *p*-clorotiofenol (**18b**) ou *p*-metiltiofenol (**18c**), através de uma reação S_N2 (Esquema 15).

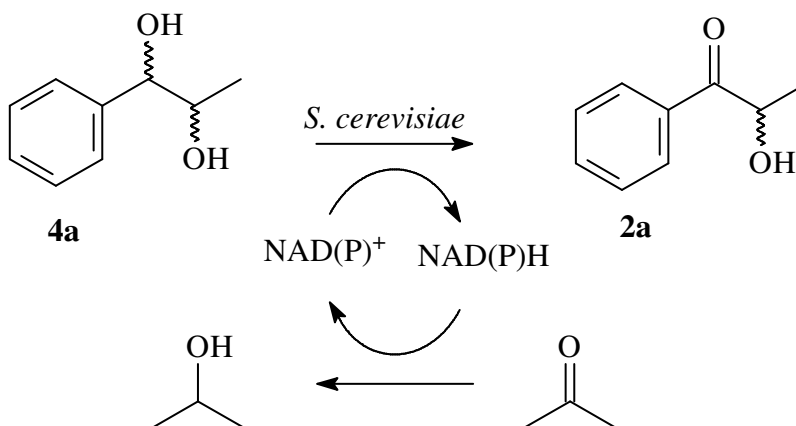


Esquema 15: Estratégia para a síntese do análogo sulfurado da neolignana (**15**) a partir da dicetona **1c**.

A fim de realizar esta transformação propõe-se empregar os procedimentos usuais de química orgânica para reações S_N2, dentre eles está a transformação do grupo hidroxila em um melhor grupo de saída, como tosilato ou haleto de alquila, para sua posterior

substituição, assim como também protocolos onde a substituição é realizada em uma etapa somente, como a reação de Mitsunobu²⁹.

No estudo da biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) mediado pelo fermento de pão, deseja-se favorecer o processo biooxidativo estimulando-se a formação de NAD(P)^+ no meio celular através da adição de um aceptor de hidretos, como a acetona, e assim favorecer a oxidação do diol **4a** a α -hidroxi-cetona **2a** (Esquema 16)¹⁴.



Esquema 16: Biooxidação do diol **4a** via reciclagem do ciclo $\text{NADH} / \text{NAD}^+$ com acetona.

4-) Resultados e Discussão:

4.1-) Síntese das 1-aril-1,2-propanodionas (1):

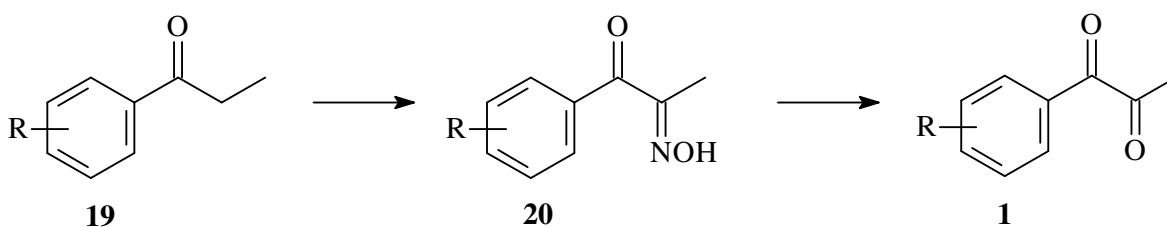
As 1-aril-1,2-propanodionas (**1**) são moléculas de grande interesse entre os químicos orgânicos, além da sua atividade biológica³⁰, elas são reconhecidas como versáteis intermediários sintéticos com grupos funcionais muito úteis em uma variedade de transformações químicas³¹. Estas moléculas, também, são precursoras das α -hidroxi-cetonas **2**, sinton quirais empregados neste projeto para a síntese dos análogos sulfurados das neolignanas **15**.

O procedimento empregado para o preparo das propanodionas **1** consiste em uma α -oximação de 1-arilpropanona (**19**), seguida por uma hidrólise ácida da α -cetoxima **20** obtendo-se a propanodiona **1** (Esquema 17).

²⁹ Toy, P.H.; But, T.Y.S.; *Chem. Asian J.*, **2007**, 2, 1340-1355

³⁰ Lee, J.C.; Park H.J.; Park, J.Y.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5661-5663

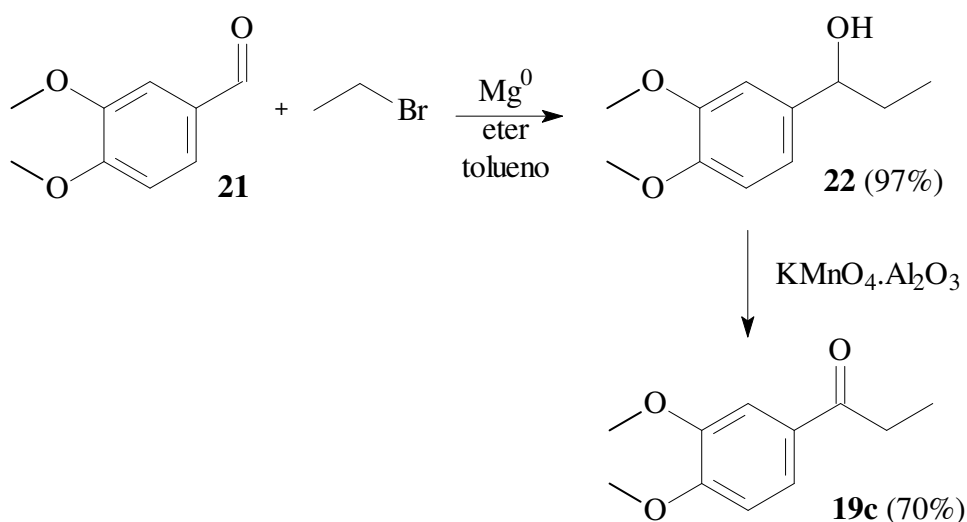
³¹ Baburdi, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36 (40), 7305-7308



(c) 3,4-OMe; (d) 3-Cl; (e) 4-Cl; (f) 4-Br; (g) 4-Me

Esquema 17: Síntese das propanodionas 1 partindo-se das arilpropanonas 19.

As arilpropanonas (**19d-g**) utilizadas na síntese das propanodionas **1** foram adquiridas pelo laboratório, exceto a 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**19c**) que foi sintetizada a partir do veratraldeído **21** (Esquema 18).



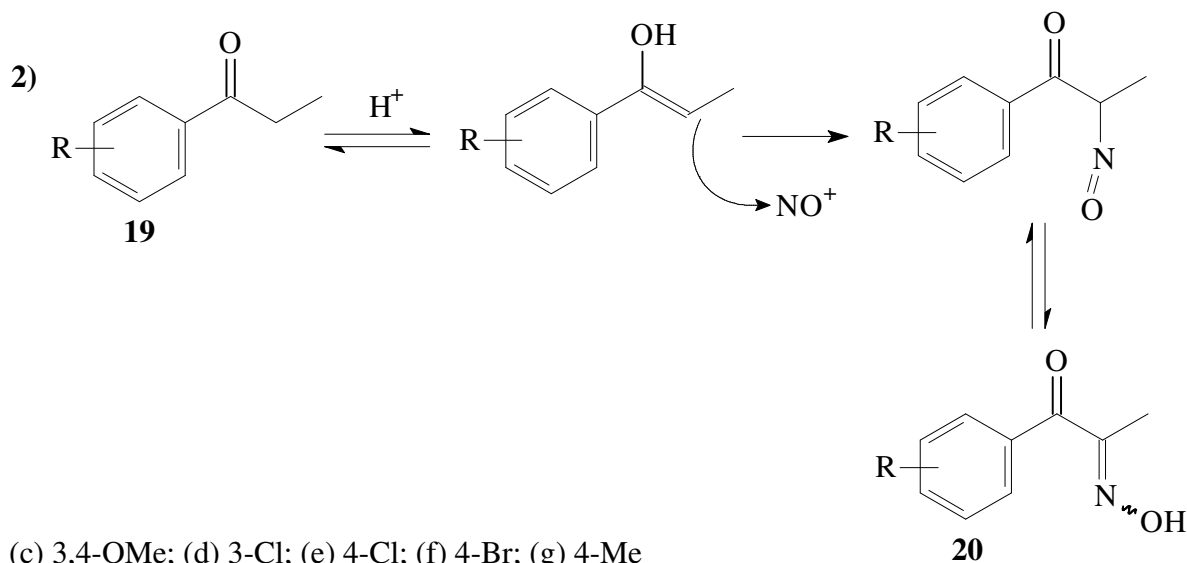
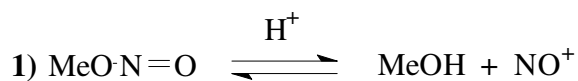
Esquema 18: Síntese da 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c) a partir do veratraldeído (21).

4.1.1-) Síntese das 2-oxima-1-aril-1,2-propanodionas (20):

A síntese das oximas **20c-g** consiste em uma α -oximação de cetonas baseada na metodologia de Slater³². Ela consiste em borbulhar ao meio reacional gás nitrito de metila e ácido clorídrico, a fim de promover a formação do enol e do íon NO^+ que reagem formando a oxima (Esquema 19)³³.

³² (a) Slater, W.K.; *J. Chem. Soc.* **1920**, 587-591. (b) Starke, I.; Sarodnick, G.; Ovcharenko, V.V.; Pihlaja, K.; Kleinpeter, E.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6063-6078.

³³ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Watters, P.; *Organic Chemistry*, 1º ed., Oxford University Press, Oxford, **2001**, 593.



*Esquema 19: Mecanismo de α -oximação das 1-aryl-propanonas (**19**) via a metodologia de Slater.*

Na metodologia original utiliza-se éter como solvente da reação, porém ao realizar a reação utilizando este solvente, obteve-se baixos rendimentos na síntese das oximas **20**. Optou-se, portanto, por utilizar o diclorometano como solvente da reação, que devido a sua maior polaridade aumenta o teor de enol no meio reacional³⁴, melhorando o rendimento da reação. Os resultados da α -oximação das propanonas **19**, utilizando diclorometano como solvente, estão mostrados Tabela 2.

³⁴ Reichardt, C.; "Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry", **2003**, 3ª ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, GE, p106-113

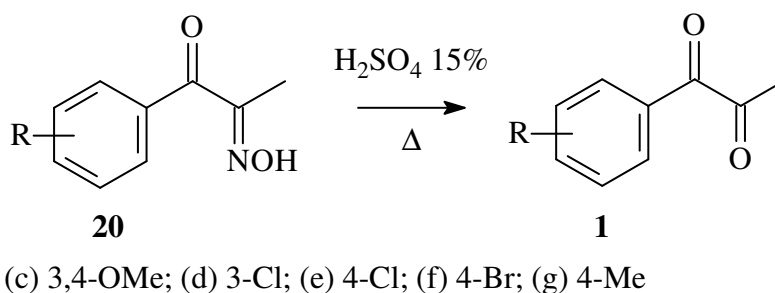
Tabela 2: Dados analíticos e espectroscópicos das oximas **20c-g**.

Grupo aril	Rendimento (%)	IV (ν_{OH} cm^{-1})	RMN de ^1H (δ_{OH} ppm)
3,4-dimetoxifenil (c)	40	3246	8,62
3-clorofenil (d)	40	3289	8,80
4-clorofenil (e)	27	3298	8,49
4-bromofenil (f)	88	3241	9,04
4-metilfenil (g)	50	3252	9,04

As oximas **20** obtidas foram purificadas através de uma extração básica (NaOH 10%) e caracterizadas por EM, IV, RMN de ^1H e de ^{13}C . No espectro de IV foram observadas bandas de absorção em $\approx 3240\text{-}3290\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento OH, e também bandas de absorção em $\approx 1645\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$ referente à carbonila. No espectro de RMN de ^1H observa-se o sinal referente às hidroxilas entre 8-9 ppm. Destaque na síntese da oxima **20c**, onde a obteve com 40% de rendimento, além da propanodiona **1c** com 25% de rendimento como co-produto da reação.

4.1.2-) Síntese das 1-aryl-1,2-propanodionas (**1**):

As arilpropanodionas **1** foram obtidas através de uma hidrólise ácida das 2-oxima-1-aryl-1,2-propanodionas (**20c-g**), a metodologia empregada consistiu em refluxar (ou hidrodestilar) a α -ceto-oxima **20** em meio ácido (H_2SO_4 15%) até a hidrólise completa da oxima (Esquema 20).



Esquema 20: Hidrólise ácida da oxima **20** à propanodiona **1**.

Este procedimento forneceu arilpropanodionas **1c-g** com bons rendimentos, como mostrados na Tabela 3:

Tabela 3: Dados analíticos e espectroscópicos das propanodionas **1c**, **1f** e **1g**.

Grupo aril	Rendimento (%)	IV (ν_{CO} cm^{-1})	RMN de ^{13}C (δ_{CO} ppm)
3,4-dimetoxifenil (c)	>99	1710; 1689	200,0; 190,1
4-bromofenil (f)	76	1708; 1664	199,7; 189,7
4-metilfenil (g)	90	1709; 1670	200,9; 191,2

As arilpropanodionas (**1c**, **1f** e **1g**) obtidas através do refluxo com ácido sulfúrico, foram purificadas por uma extração básica (NaOH 5%), para a retirada da oxima remanescente e dos produtos laterais formados, como ácidos carboxílicos. Estes compostos (**1c**, **1f** e **1g**) foram caracterizados através de técnicas espectrofotométricas como EM, IV, RMN de ^1H e de ^{13}C . Os espectros de IV apresentaram duas bandas de absorção em 1700-1710 cm^{-1} e 1690-1660 cm^{-1} referente ao estiramento das duas carbonilas e RMN de ^{13}C observou-se deslocamentos químicos entre 190-200ppm referente às carbonilas das dicetonas **1**.

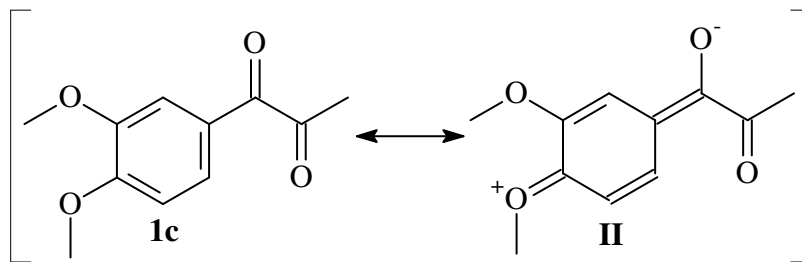
4.2-) Síntese do análogo sulfurado da neolignana **15**:

A estratégia de síntese enantiosseletiva do análogo **15** consistiu em utilizar o fermento de pão na redução quimio- e enantiosseletiva da propanodiona **1c**. O emprego da biocatálise em sínteses assimétricas além da reconhecida alta quimio-, diastereo- e enantiosseletividade e do menor impacto ambiental dos processos, elimina etapas reacionais de proteção e desproteção de grupos reativos, podendo aumentar o rendimento global do processo.

4.2.1-) Síntese enantiosseletiva da 2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**2c**):

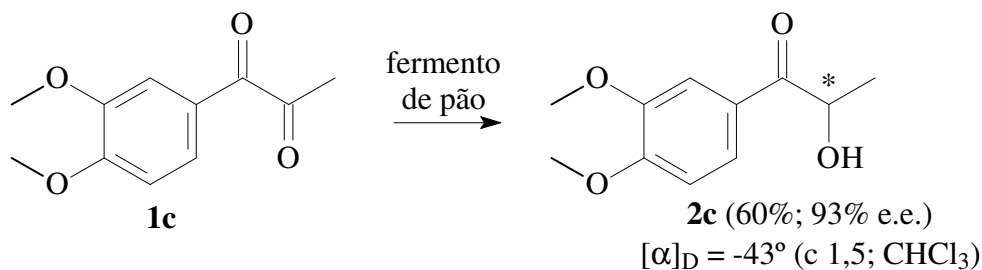
Esta etapa consistiu na criação de um centro assimétrico através de uma redução enantiosseletiva da dicetona **1c**. Dentre as possíveis metodologias para se obter a 2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**2c**), optou-se pela biorredução mediada pelo fermento de pão. Além de este ser um procedimento bem documentado na literatura científica e apresentar bons resultados em termos de rendimento químico e rendimento óptico, sua manipulação em laboratório é extremamente simples².

A biorredução de **1c** a **2c** é quimiosseletivamente favorecida devido à desativação da carbonila ligada ao anel aromático. Devido ao do efeito mesomérico do grupo metoxila ligado ao anel aromático na posição *para* de **1c** o híbrido de ressonância passa ter maior contribuição relativa da estrutura de ressonância **II** (Esquema 21). Desta forma a transferência de hidretos do NAD(P)H para a carbonila ligada ao anel aromático é dificultada, favorecendo a formação de **2c**.



Esquema 21: Estruturas de ressonância de **1c**.

A biorredução de **1c** foi realizada utilizando-se fermento de pão (“fermento biológico instantâneo” Emulzint) em água destilada sob agitação de 180 rpm a 30°C. O substrato foi solubilizado em etanol para ser adicionado ao meio. Após 1h15’ de reação o produto foi extraído, fornecendo o α -ceto-alcool **2c**, com 60% de rendimento e 93% de e.e. (CG acoplado a coluna quiral heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina) com valor de $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ$ (c 1,5; CHCl_3 ; não há dados na literatura) (Esquema 22). Este composto foi caracterizado por técnicas espectrofotométricas, observando-se no espectro de massas os picos de razão m/z 210 $[\text{M}^+]$ e 165 $[\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3^+]$, no espectro de IV observam-se as bandas de absorção em 3464 cm^{-1} e 1670 cm^{-1} referente aos estiramentos OH e C=O respectivamente. No espectro de RMN de ^1H observa-se o duplete em 1,46 ppm referente a metila alifática, e os singletos em 3,95 ppm e 3,97 ppm atribuídos as metoxilas do anel aromático.



Esquema 22: Biorredução mediada pelo fermento de pão da dicetona **1c**.

A configuração absoluta de **2c** não foi determinada por comparação do valor de $[\alpha]_D^{20}$ devido à falta de dados na literatura sobre esta molécula, sendo determinada através de outras técnicas.

4.2.2-) Determinação da configuração absoluta do 2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**2c**) através do derivado do MPA:

A configuração absoluta de **2c** foi determinada através do éster derivado do ácido α -metoxi-fenil-acético (MPA) **23** (Figura 7).

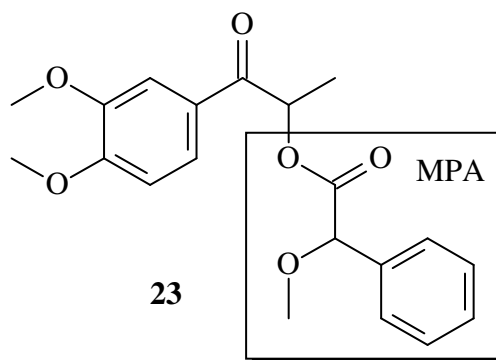
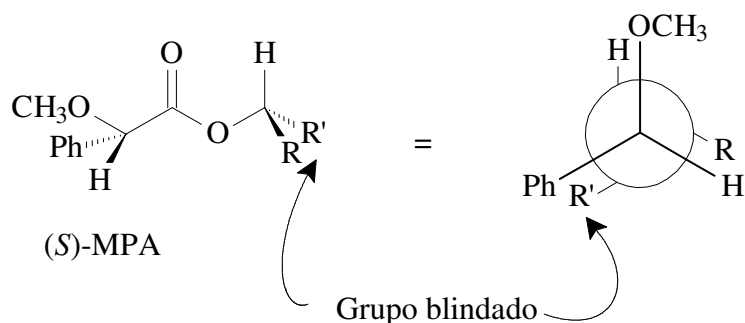


Figura 7: Éster **23** derivado do α -ceto-álcool **2c** e o MPA.

Trost e colaboradores³⁵ estabeleceram este procedimento para a determinação da configuração absoluta de álcoois secundários. Este consiste na síntese de ésteres derivados do (*S*)-MPA e do (*R*)-MPA com a molécula que se deseja determinar sua configuração absoluta e consecutivamente a comparação dos deslocamentos químicos dos ésteres sintetizados através de uma análise de RMN de ^1H .

Trost e colaboradores determinaram que a conformação mais estável do éster **23** é aquela em que o substituinte de menor volume, neste caso o hidrogênio, está no mesmo plano da carbonila e da metoxila do MPA. Nesta conformação, devido à anisotropia do grupo fenila do MPA, observa-se uma blindagem nos grupos próximos a ele, possibilitando estabelecer o arranjo espacial da molécula (Esquema 23).

³⁵ Trost, B.M.; Belletire, J.L.; Godleski, S.; McDougla, P.G.; Balkovec, J.M.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2370



Esquema 23: Efeito anisotrópico do anel aromático no éster derivado do (S)-MPA.

Assim, para determinar a configuração absoluta de **2c** preparou-se separadamente os ésteres **23** derivados desta molécula com os ácidos (S)-MPA e (R)-MPA (Figura 7, p. 29), e realizou-se em seguida uma análise de RMN de ^1H dos ésteres preparados (Figura 8).

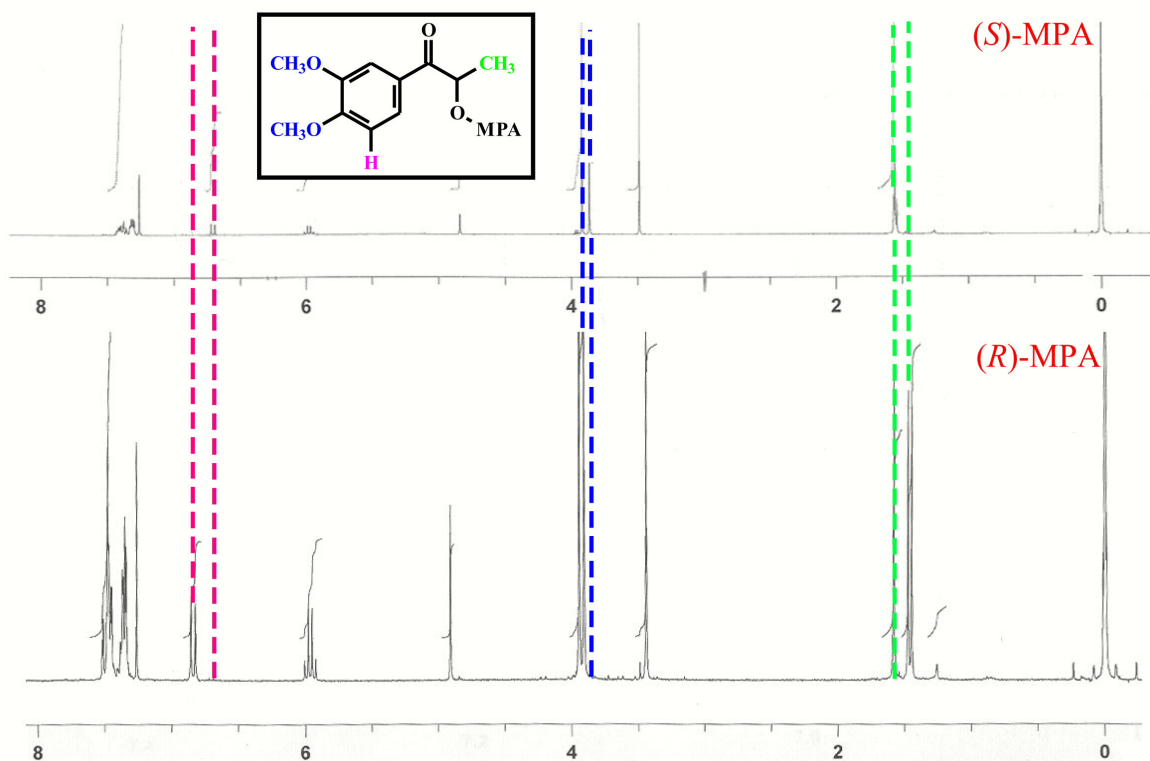


Figura 8: Espectros de RMN de ^1H dos ésteres derivados de **2c** com o (S)-MPA (acima) e (R)-MPA (abaixo), onde: (A) em verde é a linha sobre os dupletos do grupo metila; (B) em azul é a linha sobre os singletos das metoxilas; (C) em mangenta é a linha sobre os dupletos do H em meta à carbonila ligada ao anel aromático.

De acordo com a Figura 8, observa-se no espectro de RMN de ^1H do éster derivado do (S)-MPA que a metila alifática (em verde) está menos protegida, e que os grupos metoxilas (azul) e o hidrogênio na posição *meta* à carbonila ligados ao anel aromático

(violeta) estão mais protegidos do que observado no espectro de RMN de ^1H do éster derivado do (*R*)-MPA. Concluímos do mesmo modo através da Tabela 4 comparando-se a diferença entre os valores de $\Delta\delta$.

Tabela 4: Valores de δ e de $\Delta\delta^{S-R}$ dos ésteres derivados do MPA e de **2c**.

Prótons	δ (<i>S</i>)-MPA	δ (<i>R</i>)-MPA	$\Delta\delta^{S-R}$
CH₃	1,55	1,45	+ 0,10
OCH₃	3,86	3,91	- 0,05
OCH₃'	3,91	3,94	- 0,03
H	6,7	6,83	- 0,13

Desse modo, de acordo com Figura 9 conclui-se que a molécula obtida da redução da 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**1c**) é a (2*S*)-2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**2c**) (Figura 9), concordando com a regra de Prelog para reduções carbonílicas mediadas pelo fermento de pão (*S. cerevisiae*).

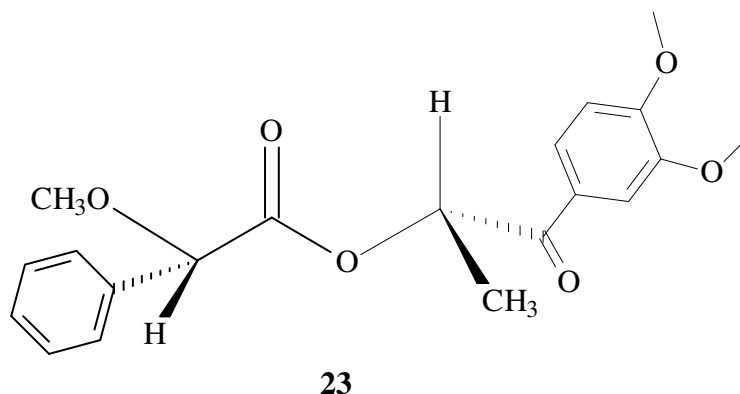
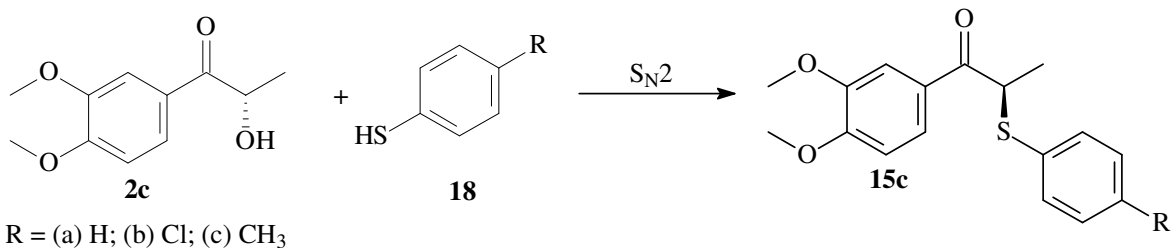


Figura 9: Éster **23** derivado do (*S*)-MPA e do α -ceto-álcool **2c**.

4.2.3-) Reações de substituição nucleofílica para a síntese do análogo **15**:

A síntese do análogo **15** foi conduzida com sucesso até a presente etapa, a redução de **1c**, sintetizada a partir do veratraldeído (**21**), mediada pelo fermento de pão forneceu com sucesso o ceto-álcool **2c** com 60% de rendimento e 93% de e.e. A última etapa de inversão via S_N2 , é uma etapa delicada, onde se deseja substituir a hidroxila de **2c** por um ariltiofenol **18** sem a perda de atividade óptica (Esquema 24).

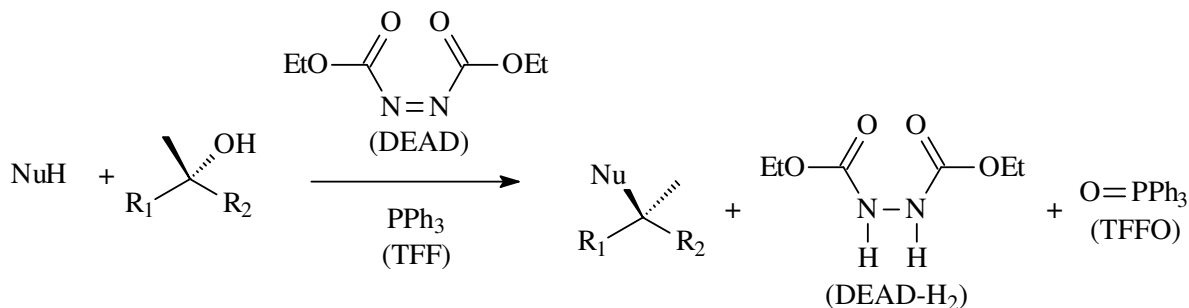


Esquema 24: Reação de substituição bimolecular (S_N2) entre **2c** e o ariltiol **18** para a formação do análogo **15**.

4.2.3.1) Reação de Mitsunobu:

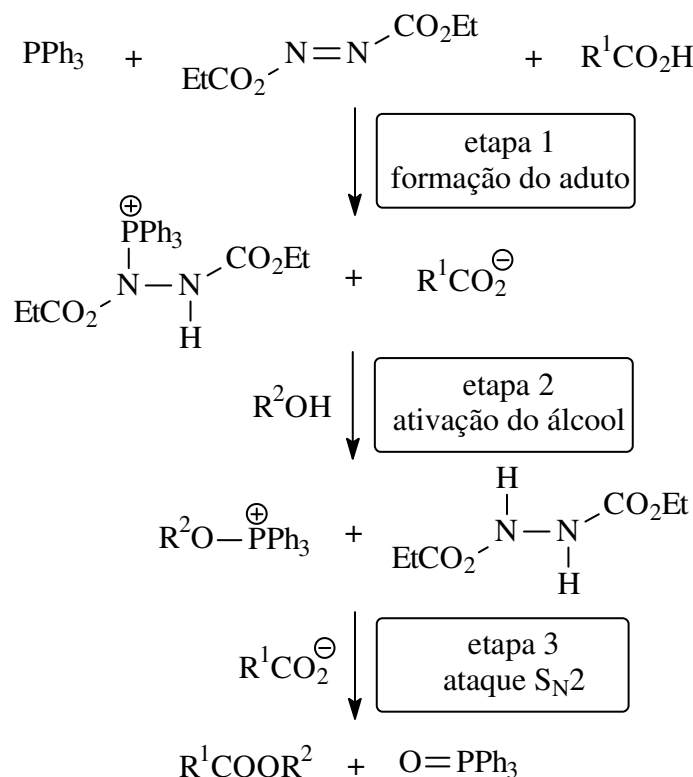
Para a substituição da hidroxila de **2c** pelo ariltiol **18** via S_N2 existem vários protocolos sintéticos encontrados na literatura científica, no entanto deve-se optar por procedimentos com condições reacionais brandas para se evitar uma possível racemização do produto. Dentre os procedimentos mais atraentes está o protocolo de Mitsunobu que além de estar bem documentado na literatura científica, este procedimento é realizado em uma etapa somente e utiliza condições reacionais brandas²⁹.

A reação de Mitsunobu é uma metodologia versátil e ampla empregada para a síntese de ésteres, aril-éteres, éteres cíclicos, além do emprego na formação de ligações carbono-carbono e carbono-nitrogênio, entre outras. Ela consiste na substituição entre um álcool (primário ou secundário) e um ácido/pró-nucleófilo (*ex.* ácido carboxílico, fenol, imida, etc.) utilizando a combinação de um oxidante azo, mais comumente o dietilazodicarboxilato (DEAD), e uma fosfina redutora, usualmente a trifenilfosfina (TFF). Essa reação gera como co-produtos ao final da reação, uma hidrazina, como a dietilhidrazinadicarboxilato (DEAD-H₂) derivada do DEAD, e um óxido de fosfina, como o óxido de trifenilfosfina (OTFF) derivada do TFF (Esquema 25).²⁹



Esquema 25: Reação de Mitsunobu.

A reação de Mitsunobu consiste primeiramente, na formação do aduto entre a fosfina e o diazocarboxilato, seguido da desprotonação do ácido/pró-nucleófilo (etapa 1, Esquema 26). O álcool reage com o aduto formado, liberando a hidrazina, formando o íon oxi-fosfônio (etapa 2, Esquema 26). Finalmente o ácido/pró-nucleófilo reage com o íon oxi-fosfônio *via* S_N2 liberando a oxi-fosfina OTTF e formando o éster desejado (etapa 3, Esquema 26)³⁶.



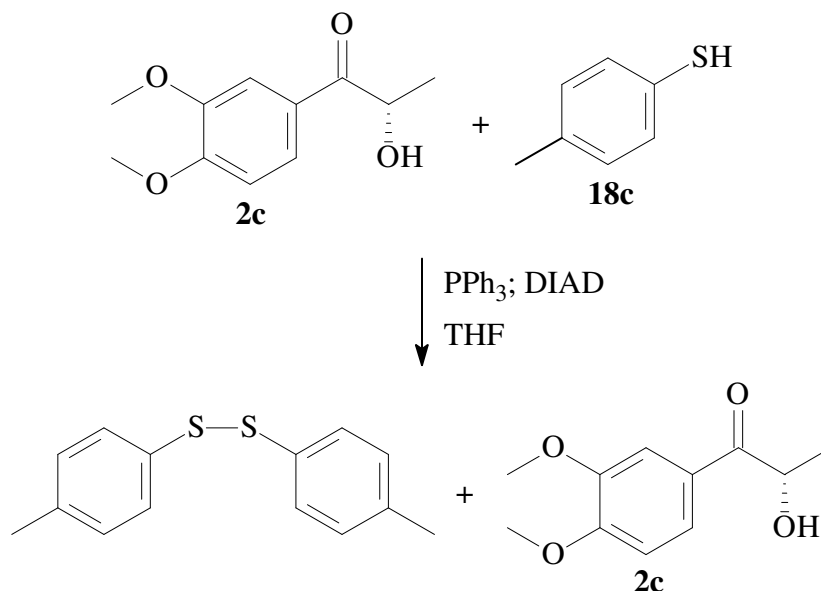
Esquema 26: Etapas importantes da reação de Mitsunobu.

O protocolo de Mitsunobu para a síntese do análogo **15c** foi realizado em um balão contendo o α -ceto-álcool **2c**, *p*-metiltiofenol (**18c**) e a trifenilfosfina (TFF) dissolvidos em THF seco. Em seguida adicionou-se gota a gota uma solução de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) em THF a 0°C. A reação permaneceu sob agitação em atmosfera inerte (Ar) e à temperatura ambiente (t.a.) por 24h³⁷. Observou-se ao final da reação a conversão da TFF a seu óxido correspondente (OTFF), porém sem a formação do produto desejado. Identificou-se o α -ceto-álcool **2c** remanescente e o co-produto *bis*-(*p*-metilfenil)-dissulfeto na análise

³⁶ Dodge, J.A.; Trujillo, J.I.; Presnell, M.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 234-236

³⁷ Lepore, S.D.; He, Y.; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8261-8263

por CG-EM (Esquema 27). Repetiu-se o mesmo procedimento mais duas vezes, observando o mesmo resultado da primeira tentativa.



Esquema 27: Reação de Mitsunobu entre o álcool 2c e o tiofenol 18c.

O procedimento de Mitsunobu descrito anteriormente é o padrão para a síntese de ésteres entre um álcool e um ácido carboxílico, porém há na literatura outras metodologias empregadas para a reação de Mitsunobu na síntese de alil-aryl-éteres e alil-sulfetos, como os citados abaixo:

- A-) Alternando a ordem de adição dos reagentes onde adiciona-se primeiramente ao meio a TFF junto com DIAD para se formar o aduto entre ambos, seguida da adição do álcool e do ácido/pró-nucleófilo orgânico³⁸;
- B-) Utilizando fosfinas mais reativas como a tributilfosfina (TBF) ao invés da TFF;
- C-) Realizando a reação em condições mais energéticas com a elevação da temperatura a 40°C em THF³⁹;
- D-) Utilizando sonicações a cada 5 minutos durante 15 minutos em conjunto com o aumento da concentração dos reagentes de 0,1M para 3,0M como condição para aumentar a velocidade da reação de Mitsunobu³⁷;
- E-) Aumentando as quantidades estequiométricas em relação ao álcool em 5:1 para favorecer o equilíbrio da reação à formação dos produtos⁴⁰;

³⁸ Volante, R.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 33, 3119-3122

³⁹ Clair, J.J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 2769-2773

F-) Utilizando trimetilamina como base catalisadora, atuando na desprotonação do ácido/pró-nucleófilo⁴¹;

Os procedimentos citados acima foram utilizados na tentativa de obter o composto **15**. Estes foram executados utilizando como reagentes o álcool **2c** e o *p*-metiltiofenol (**18c**), empregando-se THF seco como solvente em atmosfera inerte (Ar) sob agitação por 24h. Ao final dos procedimentos verificou-se que não houve a formação do produto desejado (**15**) observando-se somente a formação do *bis*-(*p*-metilfenil)-disulfeto, restando o álcool **2c** remanescente no meio. Nos procedimentos B e F não se observou o álcool **2c** ao final da reação, mas um co-produto não identificado de razão *m/z* 234 (Figura 10), o qual não foi possível caracterizar por outras técnicas espectrométricas devido a pouca quantidade formada e sua difícil purificação. Todavia conclui-se que não se tratava da molécula requerida (**15c**), pois a fragmentação da molécula não condizia com a estrutura de **15c**, observado pela falta dos principais fragmentos *m/z* 336 [M^+] e 165 [$C_9H_6O_3$]²⁰.

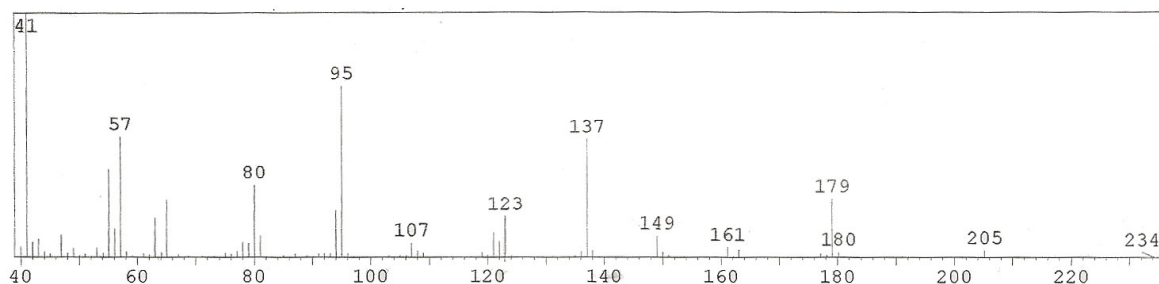


Figura 10: Espectro de massas do co-produto não-identificado de razão *m/z* 234 da reação de Mitsunobu entre **2c** e o *p*-metiltiofenol (**18c**).

O protocolo de Mitsunobu mostrou-se infrutífero para a conversão do álcool secundário **2c** ao tioéter **15**. Apesar de esta reação ser muito utilizada em reações tipo S_N2 há algumas limitações desta, como a dificuldade do isolamento dos produtos e baixos rendimentos para substratos com alto impedimento estérico³⁷. Além dessas limitações, há outras dificuldades citadas na literatura científica. Dodge *et al.*³⁶, observaram uma relação entre o pKa dos ácidos/pró-nucleófilos utilizados e o rendimento da reação de Mitsunobu do mentol com diferentes ácidos carboxílicos. Eles constataram que quanto menor o pKa do ácido, maior o rendimento. Os melhores rendimentos observados, foram com ácidos/pró-

⁴⁰ Poupart, M.A.; *et. al.*; *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4743-4751

⁴¹ Manivel, P.; *et. al.*; *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2701-2705.

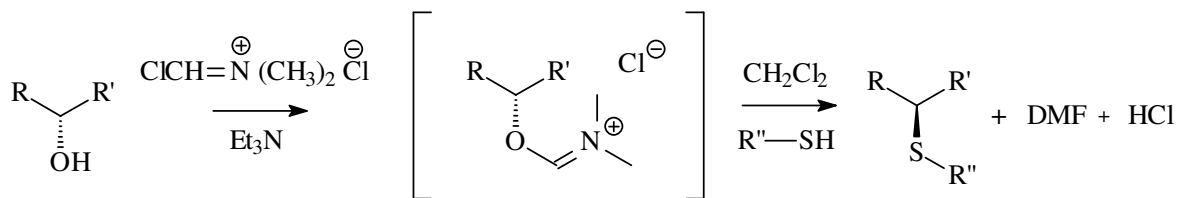
nucleófilos de $pK_a < 5$. Observa-se também na literatura, a utilização do protocolo de Mitsunobu para a síntese de dissulfetos através de tiofenóis e tioálcoois²⁹.

Possivelmente, devido ao alto valor do pK_a do *p*-metiltiofenol (**18c**) ($pK_a \sim 7-10$), e a competição entre as reações de substituição nucleofílica entre a hidroxila de **2c** e o tiofenol **18c** e a formação do dissulfeto via Mitsunobu, a formação do análogo da neolignana **15** utilizando esta metodologia é comprometida.

4.2.3.2) Protocolo de Kawano:

Devido à dificuldade de se obter o análogo sintético da neolignana **15** via o protocolo de Mitsunobu, optou-se por outras metodologias empregadas para a síntese de aril-alil-sulfetos encontradas na literatura. Kawano *et al.*⁴² obtiveram resultados interessantes na síntese de tioéteres via S_N2 entre álcoois secundários e aril- / alil-sulfetos, obtendo bons rendimentos e excelentes e.e., inclusive utilizando como reagentes o tiofenol (**18a**) e o *p*-clorotiofenol (**18b**), substratos utilizados na síntese dos análogos da neolignana **15**.

Eles propuseram a reação de um álcool com o reagente de Vilsmeier (cloreto de *N*-clorometileno-*N,N*-dimetilamônio) em CH_2Cl_2 , sob atmosfera inerte a t.a., para formar um intermediário (cloreto de *N*-alcoximetileno-*N,N*-dimetilamônio), que reagirá com o aril- ou alil-sulfeto formando o tioéter correspondente (Esquema 28).



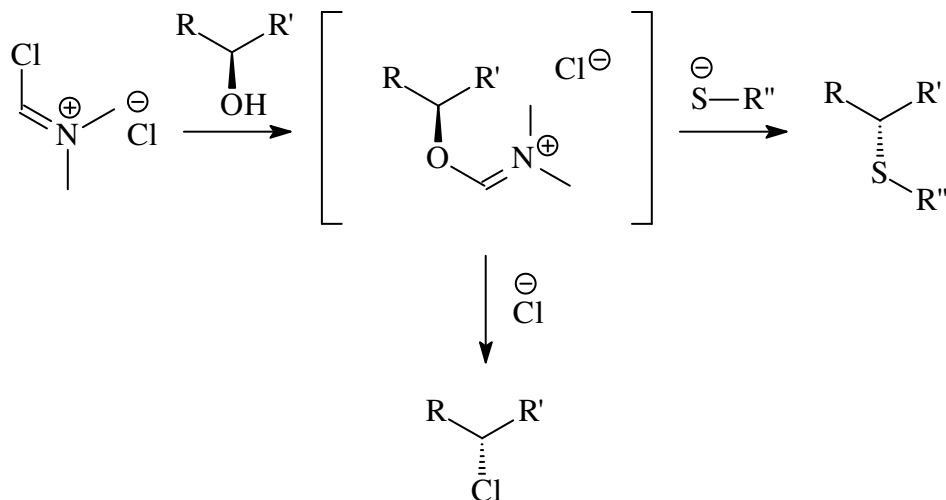
Esquema 28: Esquema reacional do protocolo de Kawano.

Procedeu-se, portanto, com o protocolo de Kawano utilizando-se a α -hidroxi-cetona **2c**, e o *p*-clorotiofenol (**18b**), (substrato que apresentou melhores resultados que o tiofenol (**18a**) nas substituições feitas por Kawano).

Em uma primeira tentativa observou-se a formação da 2-(feniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15b**) na análise por CG-EM, porém devido à pouca

⁴² Kawano, Y.; Kaneko, N.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.*, **2005**, 34, 1612-1613.

quantidade formada não foi possível sua purificação e caracterização. Majoritariamente formou-se a 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**24**) isolada com 8% de rendimento e $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (c 1,0; CH_2Cl_2 ; não há dados na literatura referente a este composto) (EM: m/z 228 $[\text{M}^+]$, 165 $[\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3^+]$). Possivelmente o cloreto de alquila **24** formou-se devido à presença de cloretos no meio reacional que reagiram com o intermediário cloreto de N-alcoximetileno-N,N-dimetilamônio, conforme estipulado por Kawano (Esquema 29).



Esquema 29: Formação do intermediário derivado do reagente de Vilsmeier e reação para formação do cloreto de alquila e sulfeto de alquila via S_N2 .

Realizou-se novamente o protocolo de Kawano, com um maior cuidado com a purificação dos reagentes para evitar o excesso de cloretos no meio, e obteve-se o análogo sintético da neolignana **15b** com 5% de rendimento e $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ (c 1,0; CH_2Cl_2). A caracterização por técnicas espectrométricas confirmou a estrutura do composto **15b**. No espectro de EM observou-se os fragmentos m/z 336 $[\text{M}^+]$, 165 $[\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3^+]$ e 143 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}^+]$, e observou-se no RMN de ^1H o duplete referente a metila alifática em 1,52ppm, o quarteto referente ao grupo CH alifático em 4,61 ppm, e entre 7,25-7,30 ppm os picos referentes ao anel aromático do *p*-clorotiofenol.

Houve dificuldades para a determinação do e.e. de **15b**, pois não há na literatura dados sobre esta molécula para comparação do valor de $[\alpha]_D^{20}$, ou uma metodologia específica para a determinação do e.e.

4.2.3.3) Determinação do excesso enantiomérico da 2-(feniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15b**):

A determinação do e.e. de **15b** foi realizada em comparação a partir das análises com o racemato deste composto. Obteve-o com sucesso através do protocolo descrito por Barata^{20,25} (Esquema 11, p.18). Sintetizou-se o racemato de **15b** a partir da 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**1c**) através de uma α -bromação seguida da substituição com o *p*-clorotiofenol (**18b**) com rendimento geral de 40%.

Em uma primeira tentativa optou-se pela determinação do e.e. através da integração dos picos dos enantiômeros de **15b** separados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLEA) utilizando uma coluna quiral. Em um CLEA (Waters 400) acoplado a uma coluna quiral (chiralcel OJ-H) procedeu-se com a separação dos enantiômeros de *rac*-**15b** utilizando hexano / *i*-propanol (9/1) como eluente. Porém não foi observado a separação dos enantiômeros.

Como alternativa procedeu-se, portanto, com a determinação do e.e. utilizando um reagente de deslocamento químico quiral, o *tris*-[3-(heptafluor-propil-hidroximetileno)-(+)-canforato] de Európio (III) [Eu(hfc)₃] (Figura 11).

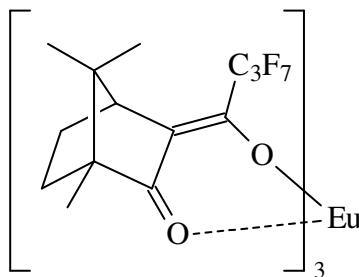


Figura 11: *tris*-[3-(heptafluor-propil-hidroximetileno)-(+)-canforato] de Európio (III) [Eu(hfc)₃].

Os reagentes de deslocamento químico à base de lantanídeos complexam reversivelmente com compostos orgânicos (álcoois, compostos carbonílicos e aminas) e de tal forma que os hidrogênios da vizinhança do centro de ligação sofrem deslocamentos químicos de *pseudocontato*. A base de utilização destes reagentes depende das diferenças nas constantes de estabilidade dos complexos diastereoisoméricos formados com os

enantiômeros do substrato, que levam a diferentes deslocamentos químicos entre as ressonâncias dos antípodas correspondentes⁴³.

O procedimento para a determinação do e.e. consistiu em misturar o Eu(hfc)_3 em diferentes porções junto com a amostra racêmica e analisa-lo em RMN de ^1H de 300MHz e de 500MHz. Foram feitos os espectros das misturas de **15b** e Eu(hfc)_3 em razões 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 e 1:5 até obter a separação adequada de uns dos picos dos enantiômeros de **15b** (Figura 12).

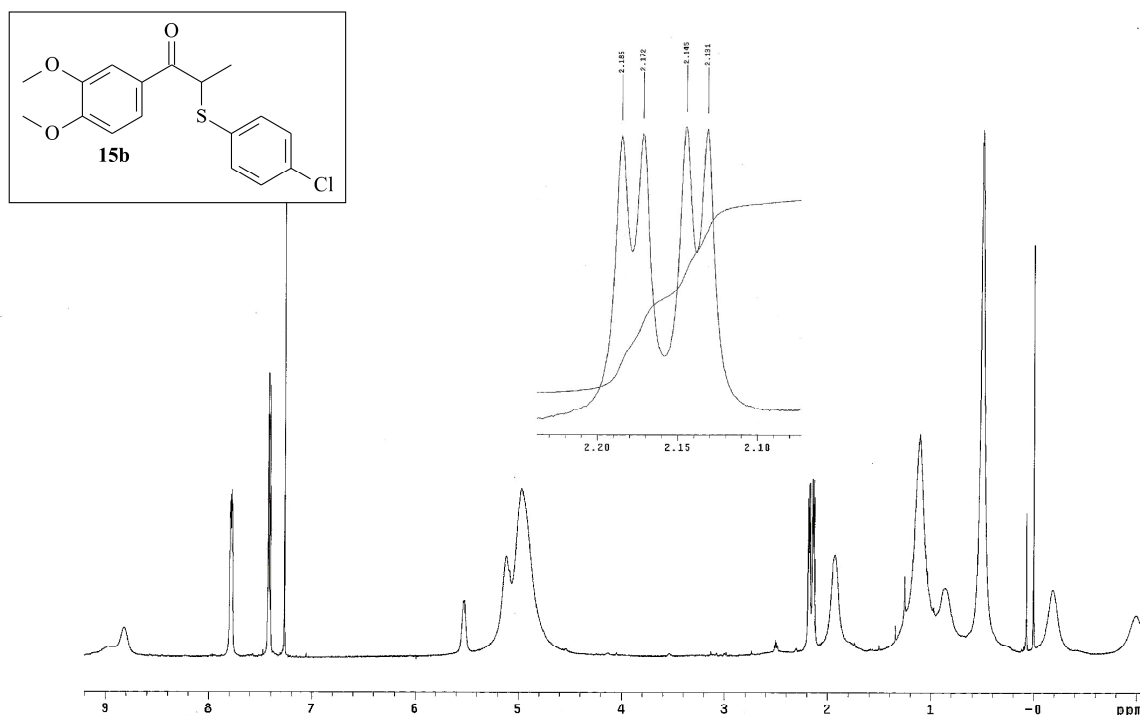


Figura 12: Espectro de RMN de ^1H da mistura do racemato de ($\pm$)-**15b** com Eu(hfc)_3 em 1:5, em destaque a separação dos picos da metila (CH_3 alifático) dos enantiômeros de **15b**.

Observa-se a separação das metilas alifáticas dos enantiômeros em 2,31-2,37ppm na análise de RMN de ^1H com a mistura de **15b** e Eu(hfc)_3 na proporção de 1:5. Fez-se a mesma análise com o composto obtido pelo protocolo de Kawano ($[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$) e observou-se um e.e. <1% (Figura 13).

⁴³ (a)Parker, D.; *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1441-1457. (b) Casy, A.; *Trends Anal. Chem.*, **1993**, 12, 185-189.

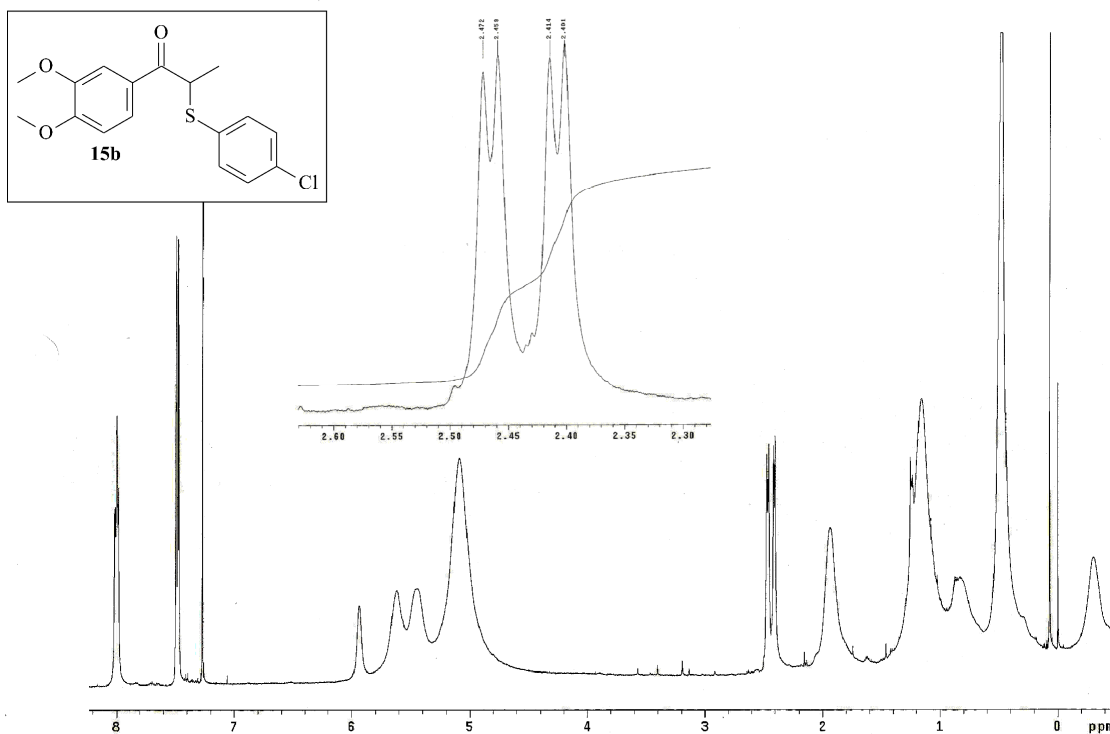
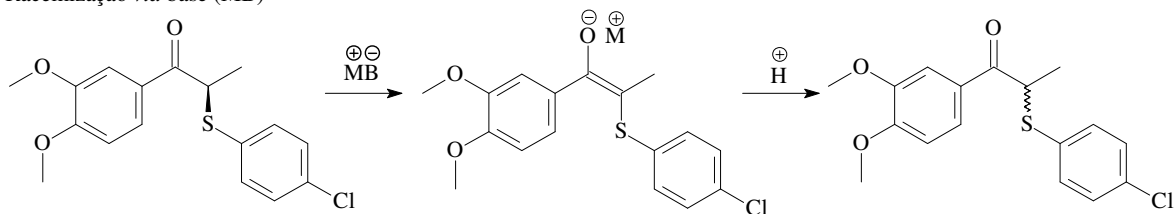


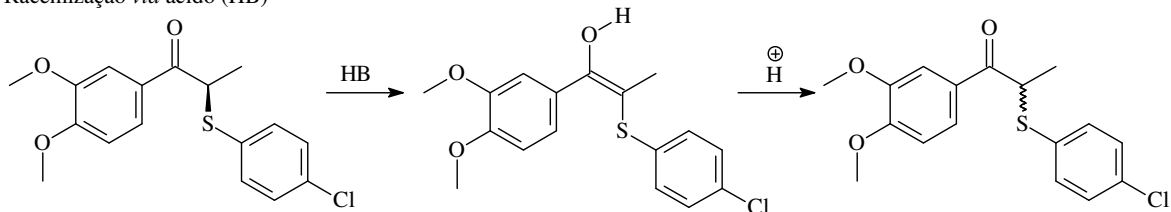
Figura 13: Espectro de RMN de ^1H da mistura de **15b** obtido via o protocolo de Kawano ($[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$) com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ em 1:5, em destaque a separação dos picos da metila (CH_3 alifático) dos enantiômeros de **15b**.

A baixa enantiosseletividade do protocolo de Kawano é devido a uma possível racemização durante o processo de síntese *via* equilíbrio ceto-enólico em meio ácido ou básico causando o baixo rendimento óptico (Esquema 30).

Racemização *via* base (MB)



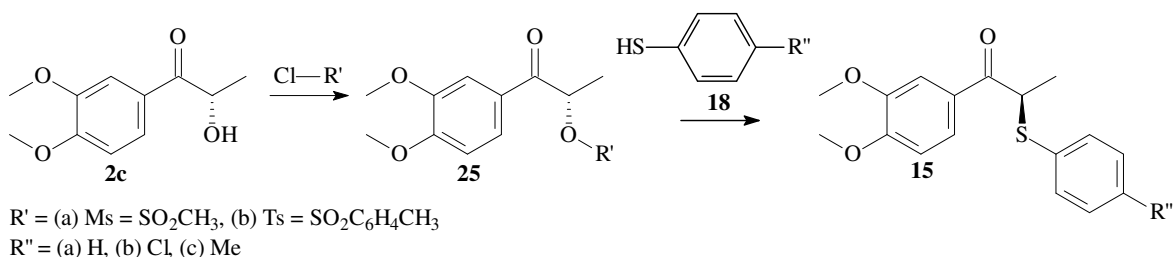
Racemização *via* ácido (HB)



Esquema 30: Racemização de **15b** *via* enolização em meio básico (acima) e meio ácido (abaixo).

4.2.3.4) Síntese do análogo sulfurado da neolignana **15** *via* éster sulfônico:

Após várias tentativas da síntese do análogo **15** a partir do álcool **2c** através de metodologias “*diretas*” (onde em uma mesma reação a hidroxila de **2c** é transformada em um melhor grupo de saída e subsequente é substituída pelo ariltiol **18**), optou-se pela síntese de **15** *via* uma metodologia “*indireta*”, onde se sintetiza e isola cada intermediário da reação. Um exemplo deste tipo de metodologia consiste em sintetizar um tosilato (Ts) ou mesilato (Ms) a partir de um álcool, seguido de uma substituição nucleofílica. Esta é uma estratégia interessante para a síntese de **15**, pois a hidroxila de **2c** pode facilmente ser convertida em um mesilato (Ms) (**25a**) ou tosilato (Ts) (**25b**) com a retenção da configuração do álcool sem perda de pureza enantiomérica, para em seguida realizar uma reação de substituição entre o éster sulfônico formado (**25**) e a arilmercaptana **18** (Esquema 31).



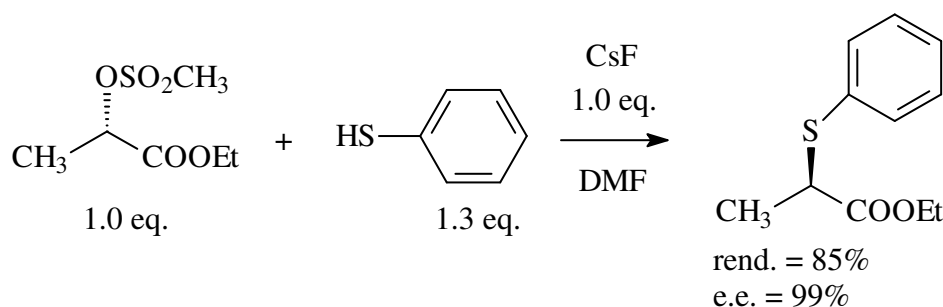
*Esquema 31: Estratégia de síntese do composto **15** via a transformação do álcool **2c** em um sulfonato seguido da substituição pelo ariltiol **18**.*

O mesilato derivado de **2c** (**25a**) foi sintetizado através da adição do cloreto de mesila a uma solução de **2c** em piridina a 0°C sob atmosfera inerte (Ar) e agitação durante 1h. Ao final da reação obteve-se majoritariamente o mesilato **25a** e minoritariamente a 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**24**). Isolaram-se ambos os compostos formados, obtendo-se o composto **25a** com 20% de rendimento (EM m/z 288[M⁺], 165[C₉H₉O₃⁺]) e $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c 1,5; CH₂Cl₂; não há dados na literatura referente a este composto) e o **24** com 11% de rendimento e $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ (c 0,7; CH₂Cl₂; não há dados na literatura referente a esta molécula). Suspeita-se que o haleto **24** tenha se formado via S_N2 a partir do mesilato **25a**.

Na substituição do mesilato **25a** com um ariltiol **18** optou-se por procedimentos que foram utilizados na síntese de moléculas semelhantes, de preferência os que utilizaram mesilatos ou tosilatos α -carbonílicos e tióis como substratos.

Otera e colaboradores⁴⁴ realizaram diversos estudos nas substituições de α -éster-sulfonatos opticamente ativos com diferentes nucleófilos, utilizando fluoreto de cério como base catalisadora e DMF como solvente da reação. Ao fim dos estudos obtiveram sucesso na substituição entre um α -éster-mesilato e o tiofenol (**18a**), conseguindo um α -éster-sulfeto com alto rendimento químico e óptico (Esquema 32).

⁴⁴ Otera, J.; Nakazawa, K.; Sekoguchi, K.; Orita, A.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 13633-13640.



Esquema 32: Protocolo de substituição entre um éster-mesilato e o tiofenol, utilizando CsF como catalisador⁴⁴.

Aplicando-se o protocolo de Otera para a síntese de **15**, utilizando o mesilato (-)-**25a** e o *p*-clorotiofenol (**18b**) como substratos, obteve-se o derivado **15b** com 46% de rendimento, porém com um baixo e.e., como constatado ao comparar-se o valor de $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$ (c 1,0; CH₂Cl₂) do **15b** sintetizado com os resultados de $[\alpha]_D^{20}$ e e.e. obtidos anteriormente. Possivelmente o derivado **15b** racemizou-se devido à presença do ion Cs⁺ no meio reacional (Esquema 30, p.41).

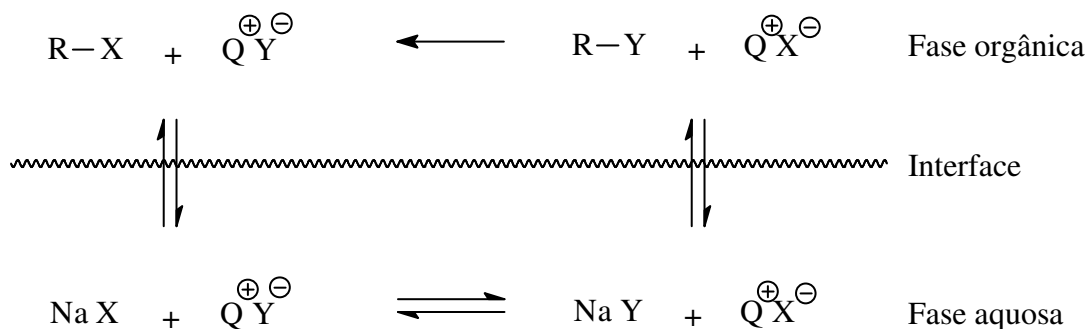
A fim de eliminar ou minimizar a racemização das moléculas devido à presença de bases fortes no meio reacional testou-se com outros procedimentos. Santos *et al.*²⁶, com o propósito de realizar a síntese do análogo **15a**, realizaram com sucesso a substituição entre uma α -bromocetona quiral e o tiofenol **18a** através de uma catálise de transferência de fase (CTF), utilizando o brometo de tetrabutilamônio como catalisador.

A catálise de transferência de fase (CTF) consiste em utilizar um sistema bifásico, onde na fase aquosa encontram-se os ânions orgânicos, e na fase orgânica estão alocados os reagentes e os catalisadores (cátions lipofílicos). Os ânions orgânicos são continuamente adicionados à fase orgânica na forma de pares iônicos lipofílicos, através da ação dos catalisadores na interface entre as fases, para reagirem com os substratos do meio orgânico. A CTF é comumente aplicada em reações onde os reagentes aniônicos não são solúveis no meio orgânico, como sais de cianetos, azidas e acetatos, ou em reações onde os ânions necessitam serem gerados *in situ* no meio aquoso, como os alcóxidos, fenolatos e etc.⁴⁵

O mecanismo de ação da CTF envolve o equilíbrio entre os sais derivados do ânion orgânico e o catalisador na interface entre as fases. Devido à distribuição do catalisador nesta interface, este carrega o ânion para a fase orgânica onde ocorre a reação entre o ânion

⁴⁵ Makosza, M.; *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1399-1403.

e os reagentes do meio. O ânion formado na reação é transferido para a fase aquosa restaurando o equilíbrio de ambas as fases (Esquema 33)⁴⁶.



Esquema 33: Mecanismo de uma catálise por transferência de fase (CTF).

Com este procedimento elimina-se a presença do cátion metálico do meio orgânico, e assim pode-se evitar a racemização das moléculas, aumentando o rendimento óptico da reação. Aplicou-se o procedimento de CTF utilizado por Santos entre o mesilato (-)-**25a** e o *p*-clorotiofenol (**18b**), em água e diclorometano 1:1, catalisado pela adição do brometo de tetrabutylamônio e bicarbonato de potássio. Após 24hs de reação obteve-se o derivado da neolignana **15b** com 10% de rendimento. O valor de $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (c 0,17; CH₂Cl₂) indica um melhor e.e. comparando-se com os resultados obtidos anteriormente. A determinação do e.e. via análise de RMN de ¹H do produto com adição do sal de Eu(hfc)₃ em uma proporção de 1:5 (Eu(hfc)₃ : **15b**) indicou um e.e. >95%. (Figura 14).

⁴⁶ Lucchese, A.M.; Marzorati, L.; *Quim. Nova*, **2000**, 23, 641-652

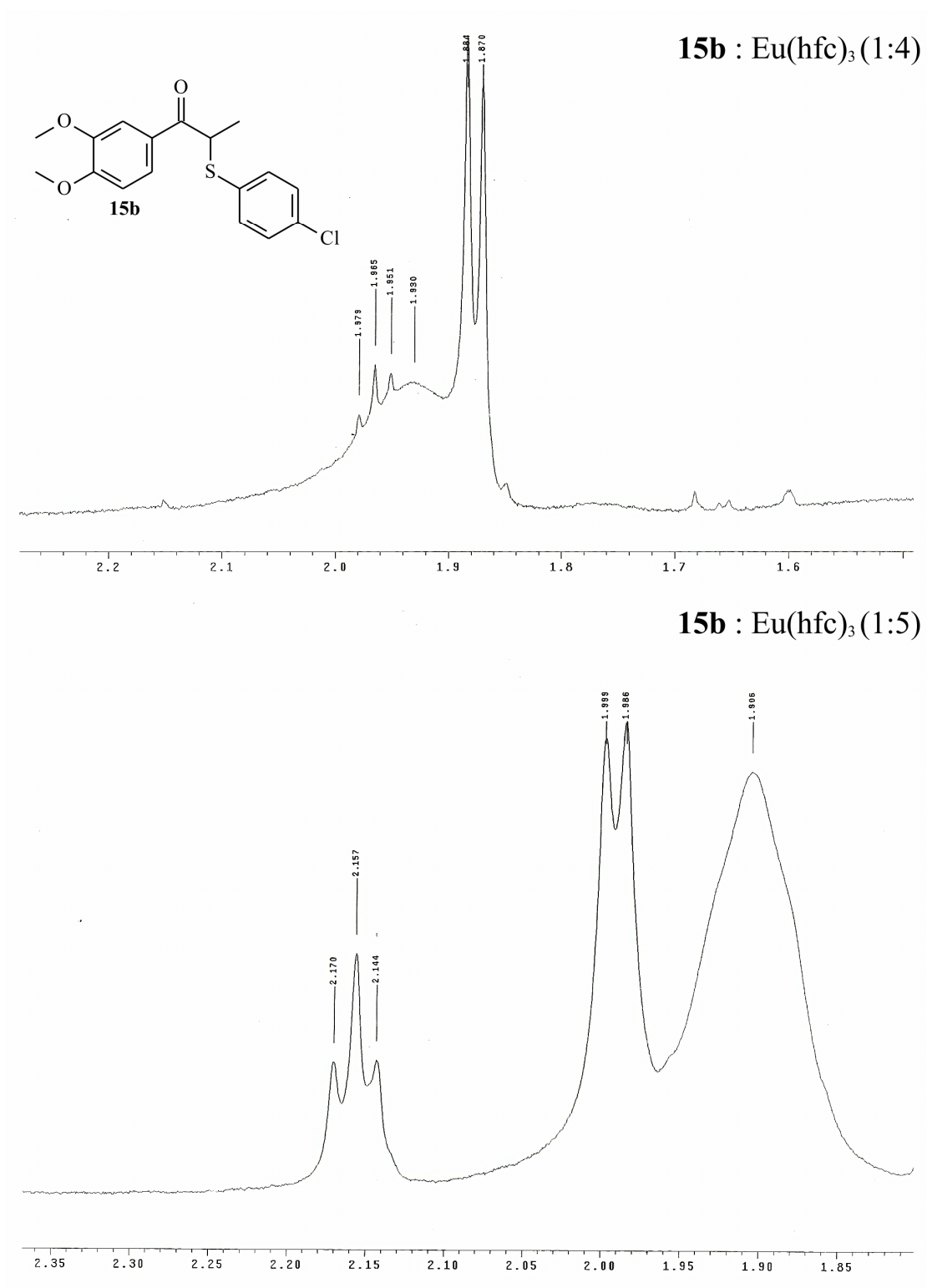


Figura 14: Ampliação dos espectros de RMN de ^1H de (-)-**15b** : Eu(hfc)_3 em 1:4 e 1:5, onde observa-se somente um dos dubletos referentes aos enantiômeros de **15b**, indicando um e.e. >95%.

O sucesso da síntese do sulfeto (-)-**15b** a partir do mesilato (-)-**25a** nos inspirou a testar o mesmo procedimento utilizando o haleto (-)-**24** como material de partida. Assim, após 96hs de reação obteve-se **15b** com 90% de rendimento e $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ (c 1,0; CH₂Cl₂). Na análise de RMN de ¹H com adição do reagente de deslocamento químico quiral (+)-Eu(hfc)₃ em uma proporção de 1:5 (Eu(hfc)₃ : **15b**) observou-se um e.e. de $\approx 60\%$ (Figura 15).

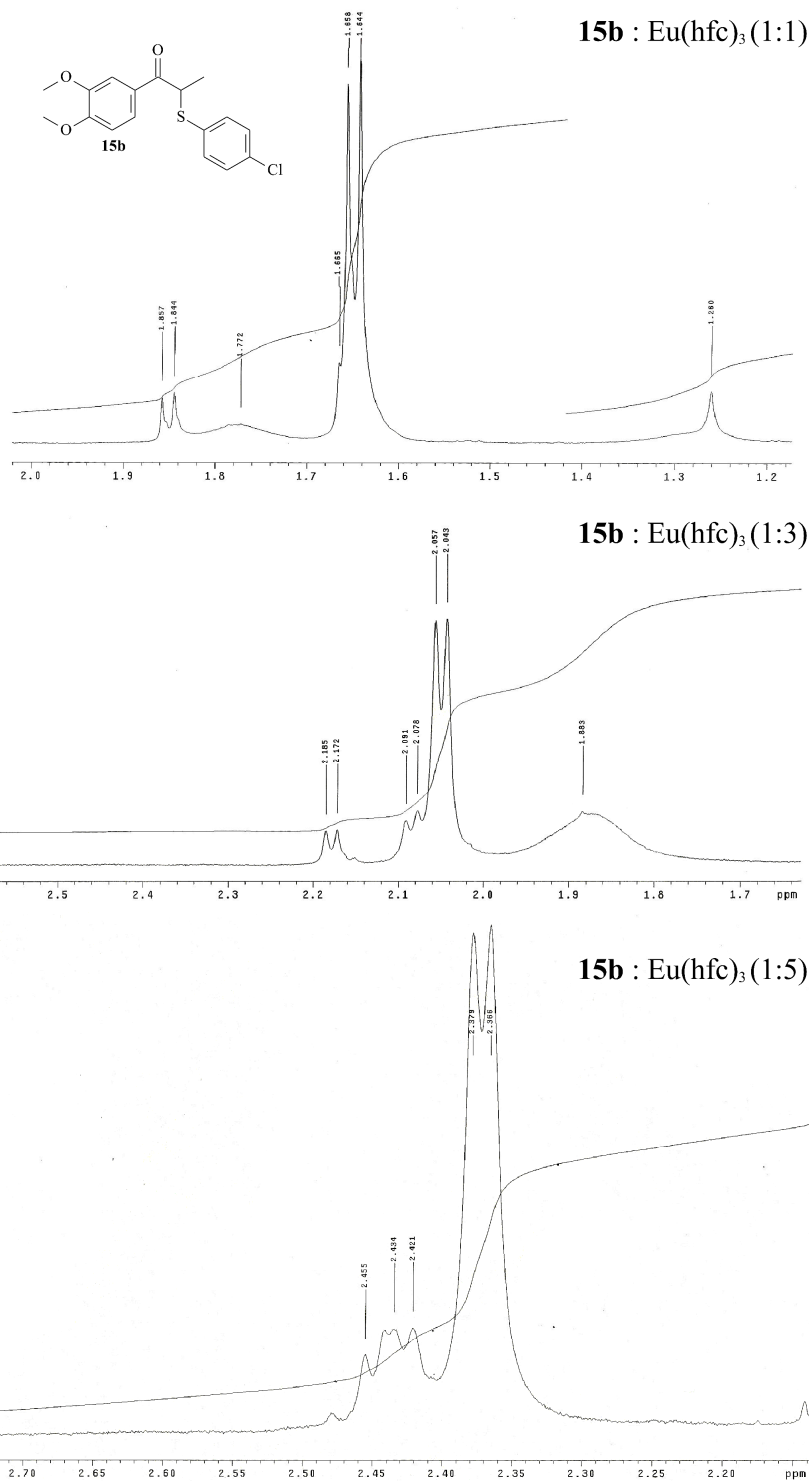
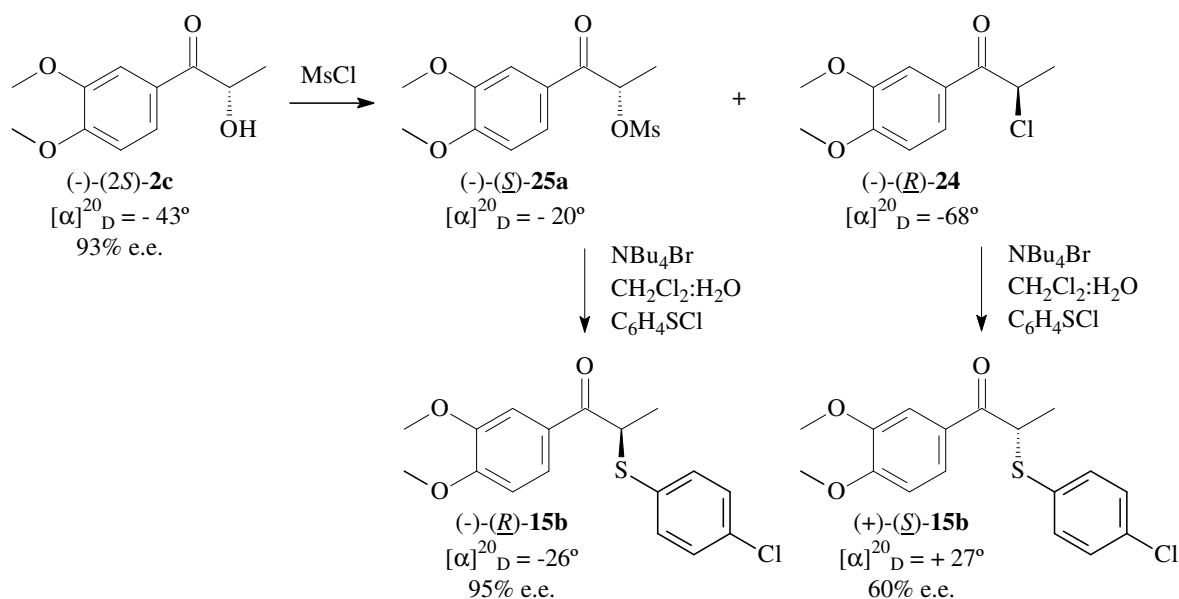


Figura 15: Ampliação do espectro de RMN de ^1H de (+)-**15b** : Eu(hfc)_3 em 1:1, 3:1 e 5:1 onde observa-se a separação dos dubletos referentes aos enantiômeros de **15b**, indicando um e.e. $\approx 60\%$.

A obtenção dos derivados (-)-**15b** e (+)-**15b** a partir de (-)-**25a** e (-)-**24** respectivamente, leva-nos a acreditar que a suspeita de (-)-**24** ser resultado da reação entre (-)-**25a** e os cloretos gerados em sua síntese é verdadeira. Os valores de sinais opostos de $[\alpha]_D^{20}$ nos indicam que obteve-se ambos os enantiômeros de **15b**, mas sua comparação para a determinação do e.e. não é possível, pois os valores da concentração são diferentes.

Considerando a configuração *S* do centro quiral de **2c** e que na formação do mesilato **25a**, a configuração do centro estereogênico de **2c** é retida estimou-se as configurações de cada enantiômero de **15b**, e dos intermediários **24** e **25a** (Esquema 34).



Esquema 34: Obtenção dos enantiômeros de **15b** a partir do (-)-(2S)-**2c**, indicando os e.e. e as prováveis configurações absolutas das moléculas obtidas.

A síntese enantiosseletiva de **15**, apesar das dificuldades foi realizada com sucesso. Partindo-se do veratraldeído (**21**) obteve-se a propanona **19c**, precursora da propanodiona **1c** obtida via a metodologia de Slater. A molécula **1c** foi reduzida com sucesso em termos de rendimento químico e óptico ao α -ceto-álcool **2c** (e.e. = 93%). A molécula (2S)-**2c** foi isolada e caracterizada por técnicas espectrométricas e a configuração absoluta determinada através do éster derivado do MPA (**23**). Após várias tentativas para realizar uma substituição entre **2c** e o ariltiol **18b** sem a perda da pureza óptica, obteve-se **15b** com sucesso, através da síntese do mesilato **25a** a partir de **2c**, seguida por uma CTF entre **25a** e **18b**, utilizando brometo de tetrabutilamônio como catalisador. O co-produto (-)-**24** da reação para a síntese do mesilato (-)-**25a**, de início indesejado, nos mostrou vantajoso, pois

a partir de uma mesma molécula, o (-)-(2*S*)-**2c**, obteve-se os dois enantiômeros de **15b** separadamente e com ótimos rendimentos ópticos.

4.3-) Estudo da biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) mediada pelo fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*):

A resolução cinética de álcoois secundários *via* oxidação quimiocatalítica são reações geralmente catalisadas por complexos metálicos de ligantes orgânicos quirais. Embora haja uma razoável enantiosseletividade nestes processos, há dificuldades em conduzir a reação até o consumo máximo dos reagentes e em suprimir a racemização dos produtos. Os métodos de oxidação biocatalítica (biooxidação) apresentam uma série de vantagens sobre os métodos químicos como, a estabilidade frente ao oxigênio molecular, a supressão de reações paralelas (principalmente a condensação aldólica), além da intrínseca assimetria dos biocatalisadores⁴⁷, que pode conduzir a uma resolução cinética oxidativa de álcoois fornecendo a respectiva cetona e o álcool remanescente com uma alta pureza enantiomérica¹⁴. Além disso, essas reações operam em condições reacionais brandas e de preferência em meio aquoso, condições desejáveis em processos ambientalmente corretos.

A biooxidação pode ser catalisada por enzimas da classe das oxirredutases, como as álcool-desidrogenases, álcool-oxidases e peroxidases, ou por culturas de fungos, bactérias, etc. Na biooxidação mediada por enzimas há a necessidade da reciclagem de co-fatores, o que aumenta a complexidade do sistema e o custo do processo. A utilização de células íntegras nesses casos é vantajosa, pois o co-fator é formado e reciclado pelo próprio metabolismo da célula.

Nesse contexto o uso do fermento de pão como biocatalisador é muito atrativo, pois apresenta uma ótima relação custo/benefício, devido ao seu baixo custo, facilidade de manuseio e alta eficiência catalítica.

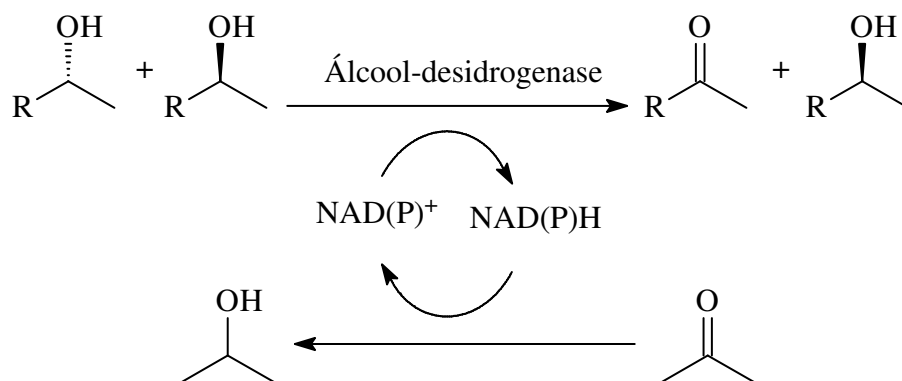
O fermento de pão é largamente utilizado como agente redutor em síntese orgânica para o preparo de álcoois enantiomericamente puros. Convenientemente pode-se obter um dos enantiômeros por este método, porém é praticamente impossível obter o outro

⁴⁷ Stampfer, W.; Kosjek, B.; Faber, K.; Kroutil, W.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 275-280.

enantiômero através da mesma metodologia⁴⁸. Nesse sentido a oxidação biocatalítica mediada pelo fermento de pão pode ser uma opção interessante no preparo do antípoda do produto da redução.

4.3.1-) Otimização dos parâmetros reacionais na biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) mediada pelo fermento de pão:

Na biooxidação, oxirredutases dependentes de NAD(P)H participantes das reduções assimétricas, catalisam a reação de oxidação inversa à redução, sendo necessário a regeneração do co-fator NAD(P)⁺ a partir do NAD(P)H para o sucesso da reação. Um dos métodos mais comuns para regeneração do co-fator NAD(P)⁺ é a utilização de um co-substrato como aceptor de hidretos (compostos carbonílicos em geral). No entanto, devido à similaridade entre os pares redox substrato/produto e o aceptor/co-produto essas reações geralmente estão em equilíbrio, sendo necessário altas concentrações do aceptor para conduzir a reação na direção desejada (Esquema 35)¹⁴.



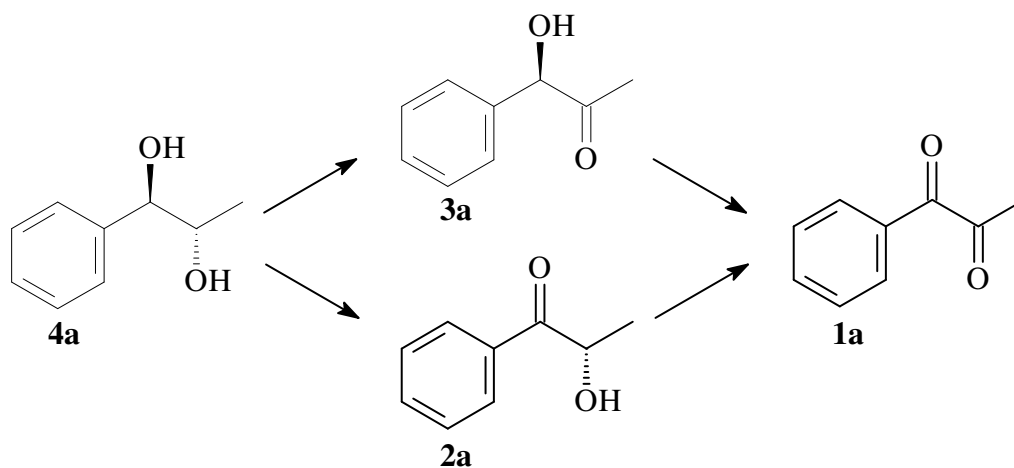
Esquema 35: Regeneração do co-fator NAD⁺ através da adição de um aceptor de hidretos (acetona).

Diferentes condições fermentativas podem ser empregadas nas biooxidações mediadas por células íntegras, desde a utilização de células em crescimento, o que garante que a maioria dos caminhos metabólicos estejam ativos, como casos onde foram utilizadas culturas em repouso, na abstinência de qualquer fonte de carbono¹⁴.

Os estudos da biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) (Esquema 36) foram otimizados variando-se a concentração do aceptor de hidretos no meio reacional (neste caso

⁴⁸ Flickinger, M.C.; Drew, S.W.; *Enciclopedia of Bioprocess Technology: Fermentation, Biocatalysis and Bioseparation*, Wiley & Sons, **1999**.

utilizou-se a propanona), assim como também as condições fermentativas variando-se o tempo de pré-incubação da cultura (período em que a célula fica a 30°C a 180rpm, sem adição de reagentes e/ou substratos).



*Esquema 36: Bioxidação do (1R,2S)-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) e seus possíveis produtos.*

Realizou-se então uma série de experimentos variando-se o tempo de pré-incubação e a concentração de acetona no meio para verificar as condições ótimas para a célula realizar o processo bioxidativo. Todos os experimentos foram realizados com 100mg de (1R,2S)-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) (obtido da biorredução da 1-fenil-1,2-propanodiona (**1a**) mediada pelo fermento de pão com 80% de rendimento e 95% de e.e.¹³), em 20mL de água destilada com 2,0g de fermento de pão (“fermento biológico instantâneo” Emulzint) a reação permaneceu sob agitação a 30°C e 180 rpm durante alguns dias. A cada 24 horas uma alíquota era retirada e analisada por CG-EM utilizando 2-fluorbifenila (2-FBF) como padrão interno para a quantificação dos produtos (Tabela 5).

*Tabela 5: Rendimentos dos experimentos de biooxidação do diol **6**, variando-se os dias de incubação, concentração de acetona, o substrato e as condições respiratórias;*

Experimento	Tempo de incubação (dias)	[%] de acetona (v/v)	Reagente (100mg)	Condições respiratórias	Rendimento de 2a (%)^a
A ^a	0	5	(1R,2S)- 4a	aeróbica	21
B ^a	1	5	(1R,2S)- 4a	aeróbica	5
C ^a	2	5	(1R,2S)- 4a	aeróbica	64
D ^b	4	5	(1R,2S)- 4a	aeróbica	9
E ^c	2	10	(1R,2S)- 4a	aeróbica	20
F ^a	2	0	(1R,2S)- 4a	aeróbica	1
G ^a	2	5	(1R,2S)- 4a	anaeróbica	0

a) procedimento padrão para biooxidação: 20mL de água destilada, 2g de fermento de pão liofilizado, e após 2 dias de pré-incubação adiciona-se 100mg de substrato e acetona, 7 dias de reação, a 30°C e 200 rpm; b) 3 dias de reação a 30°C e 200 rpm; c) 5 dias de reação a 30°C e 200 rpm.

De acordo com os dados da Tabela 4 observa-se que para o sucesso da biooxidação mediada pelo fermento de pão é fundamental a presença de oxigênio no meio (experimento G), pois este é necessário à cadeia respiratória na reciclagem de NAD⁺ / NADH. Também é fundamental a adição de acetona no meio (experimento F), pois como já mencionado anteriormente este atua como aceptor de hidretos na reciclagem de NAD⁺ no meio, porém altas concentrações deste co-substrato podem afetar o rendimento da reação (experimento E). O período de pré-incubação apesar de não ser fundamental (experimento A) é importante para que a célula consuma suas reservas oxi-redutoras naturais a fim de favorecer o consumo do diol **4a** na reciclagem de NAD⁺. Nota-se que períodos de pré-incubação muito longos são prejudiciais às células diminuindo o rendimento reacional (experimento D).

A partir dos resultados obtidos determinou-se que para realizar a biooxidação do diol (1R,2S)-**4a** mediada pelo fermento de pão, deve-se utilizar o procedimento com 2 dias de pré-incubação e 5% (v/v) de acetona (experimento C), obtendo-se deste modo a aciloina (2R)-**2a** com 64% de rendimento e 93% de e.e. após 7 dias de reação.

Assim como na biorredução da 1-fenil-1,2-propanodiona (**1a**) mediada pelo fermento de pão, a biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) também forma os compostos

1-hidroxi-1-fenil-2-propanona (**3a**) e a 1-fenil-1,2-propanodiona (**1a**). Esses co-produtos são formados devido à presença de diferentes enzimas no m.o., porém em menor quantidade, como está mostrado na Figura 16 referente à análise das alíquotas em CG-EM do experimento C (Figura 16).

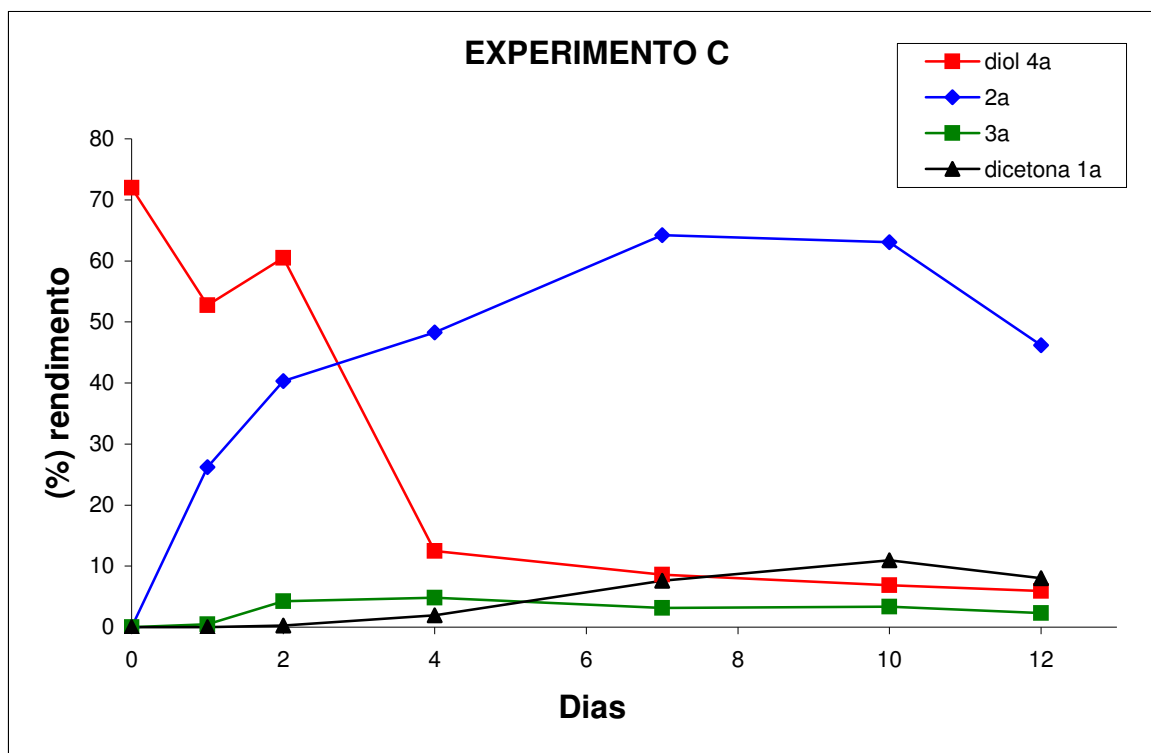
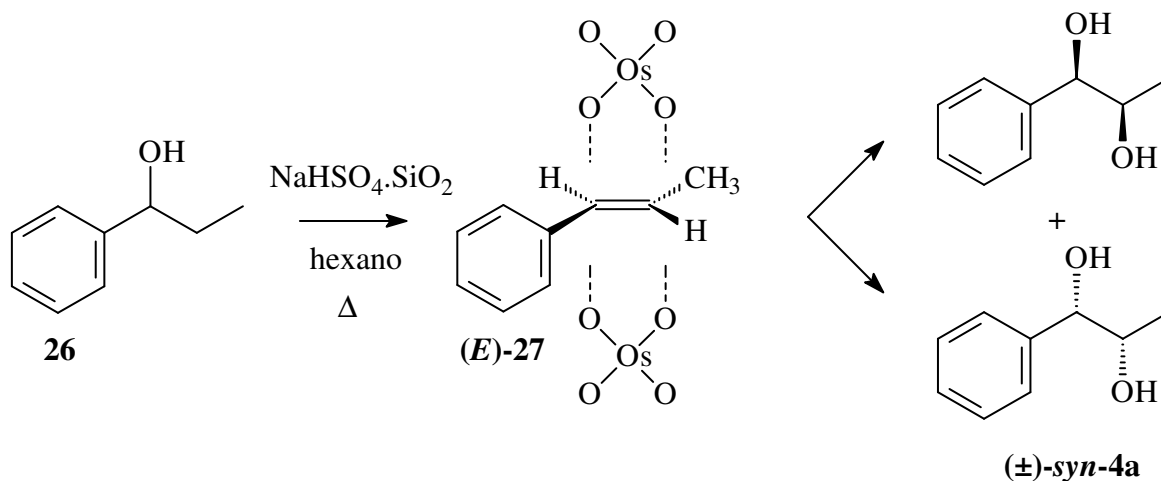


Figura 16: Experimento C; bioxidação do (1*R*,2*S*)-1-fenil-1,2-propanodiol (diol **4a**) com 2 dias de incubação e 5% de acetona (v/v), onde **3a** é 1-fenil-1,2-propanodiona **2a** é 1-fenil-2-hidróxi-1-propanonas e **1a** é 1-fenil-1,2-propanodiona.

4.3.2-) Estudo da enantiosseletividade e diasterosseletividade da bioxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) mediada por *S. cerevisiae*:

Com o sucesso da bioxidação quimiosseletiva do (1*R*,2*S*)-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) produzindo a aciloina (2*S*)-**2a** com 64% de rendimento e 93% de e.e., foram realizados experimentos de resolução cinética baseado neste procedimento com os isômeros de **4a**, o (±)-*anti*-**4a**, o (±)-*syn*-**4a** e o (1*S*,2*R*)-**4a** com 60% de e.e. O (±)-*anti*-**4a** (razão *anti*/*syn* 3/1) foi obtido através da redução com NaBH₄ (borohidreto de sódio) da 1-fenil-1,2-propanodiona (**1a**). O (±)-*syn*-**4a** (razão *anti*/*syn* 1/9) foi sintetizado a partir do 1-fenil-1-

propanol (**26**), onde este foi desidratado à (*E*)-1-fenil-1-propeno (**27**)⁴⁹ seguida da oxidação diastereosseletiva do propeno **27** com OsO₄ (tetróxido de ósmio)⁵⁰ (Esquema 37). E o (1*S*,2*R*)-**4a** (66% de e.e.) foi obtido através da resolução cinética do (±)-*anti*-**4a** por meio da biooxidação mediada pelo fermento de pão.



Esquema 37: Síntese do (±)-*syn*-**4a**, a partir do 1-fenil-1-propanol (**26**).

No experimento com o diol (±)-*anti*-**4a** (experimento H), observou-se a preferência do fermento de pão pelo centro *R* da hidroxila benzílica de **4a**, obtendo enantiosseletivamente ao final da reação o diol (1*S*,2*R*)-**4a** e a aciloína (2*S*)-**2a**. Como mostra a Figura 17, referente à análise das alíquotas do experimento H em CG-FID acoplado com uma coluna quiral, ambos os diois, o (1*R*,2*S*)-**4a** e o (1*S*,2*R*)-**4a**, são convertidos às respectivas aciloínas pelo fermento de pão, porém em velocidades diferentes caracterizando uma resolução cinética (Figura 17).

⁴⁹ Nishiguchi, T.; Kamio, C.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 4, 707-710.

⁵⁰ Choudary, B.M.; Choudary, N.S.; Jyoyhi, K.; Kantam, M.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 5341-5349.

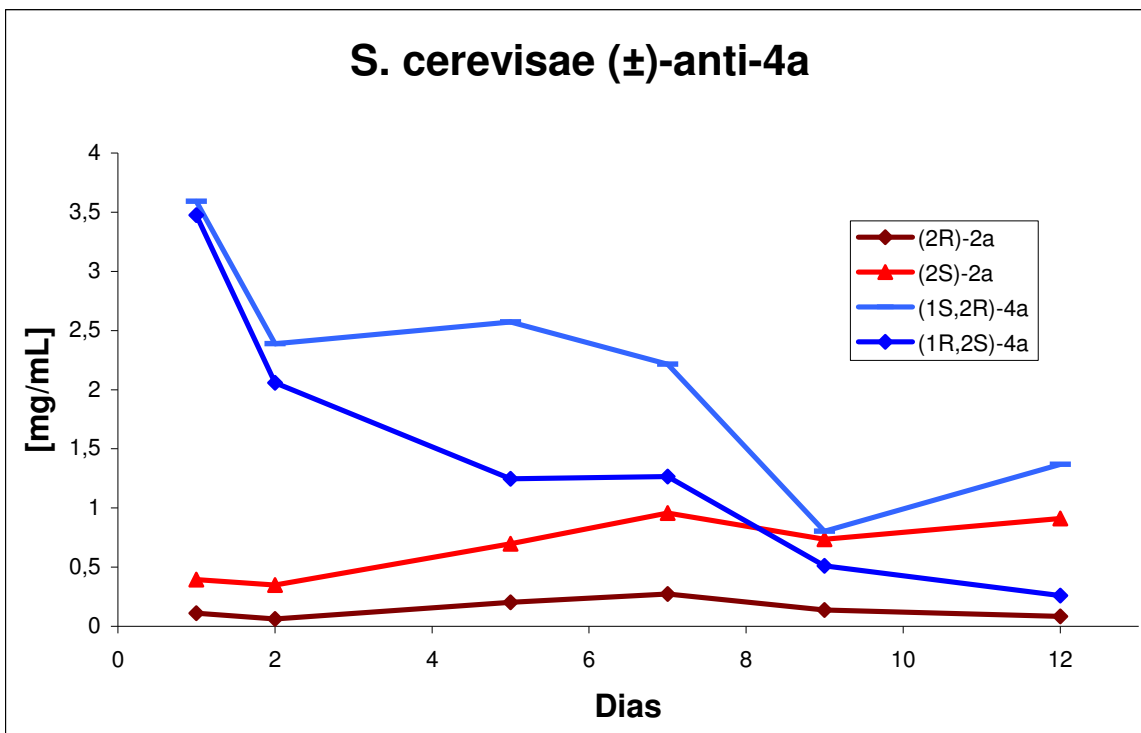


Figura 17: Bioxidação do (±)-anti-1-fenil-1,2-propanodiol ((±)-anti-**4a**) com 2 dias de incubação e 5% de acetona (v/v), onde **2a** é 1-fenil-2-hidróxi-1-propanona.

No experimento com (±)-syn-**4a** (experimento I) era esperado o reconhecimento das enzimas do fermento de pão pela hidroxila *R* adjacente ao anel aromático, resolvendo este centro e fornecendo o diol (1*S*,2*S*)-**4a** e oxidando o (1*R*,2*R*)-**4a** à aciloína (2*R*)-**2a**, porém não observou-se a oxidação/resolução do diol (±)-syn-**4a**.

Na bioxidação do (1*S*,2*R*)-**4a** (experimento J), apesar deste isômero oxidar à (2*R*)-**2a** no experimento H (Figura 17, p.55), não se observou a formação da aciloína (2*R*)-**2a** no meio, porém o substrato utilizado apresentou um maior e.e. do que o inicial. Após o procedimento de bioxidação obteve-se somente o diol (1*S*,2*R*)-**4a** com 60% de rendimento e e.e. >99%.

Os resultados dos experimentos H, I e J estão apresentados na Tabela 5, junto com os resultados do experimento C para comparação dos resultados (Tabela 6).

Tabela 6: Rendimentos dos experimentos de bioxidação dos isômeros de **4a**.

Experimento	Reagente (100mg)	2a [rend.%] (e.e.)	4a [rend.%] (e.e.)
C	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 4a	2(<i>S</i>)- 2a [64] (93)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 4a [09] (90)
H	(±)- <i>anti</i> - 4a	2(<i>S</i>)- 2a [25] (55)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 4a [30] (66)
I	(±)- <i>syn</i> - 4a	0	(±)- <i>syn</i> - 4a [>99] (0)
J	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 4a	0	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 4a [60] (>99)

Obs: experimentos realizados com 2 dias de pré-incubação e adição de 5% (v/v) de acetona com 100mg de reagente, mantidos sob agitação a 30°C e 200rpm durante 7 dias de reação.

Conclui-se por estes experimentos (experimentos H, I e J) que dentre os quatro isômeros possíveis do diol **4a** o (1*R*,2*S*)-**4a**, produto da biorredução da 1-fenil-1,2-propanodiona (**1a**), é preferencialmente bioxidada, indicando que provavelmente a mesma enzima seja responsável pelos dois processos.

4.3.3-) Estudos de bioxidação do (±)-*anti*-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) com outros microrganismos:

A bioxidação do diol **4a** com *S. cerevisiae* se mostrou efetiva, tanto na obtenção do α-ceto-alcool **2a** a partir do (1*R*,2*S*)-**4a**, quanto na resolução cinética do (±)-*anti*-**4a**, obtendo o (2*R*)-**2a** e (1*S*,2*R*)-**4a** com bons rendimentos e e.e. O mesmo procedimento foi realizado com outros m.o. para a comparação de resultados, tanto em termos de rendimentos, quanto na observação da especificidade da enzima de cada m.o neste processo.

A bioxidação com o (±)-*anti*-**4a** foi realizado com o *Micrococcus luteus* (fornecido pela Profa. Dra. Patrícia O. Carvalho – Universidade São Francisco), *Geotricum candidum* CCT 1205 e *Candida albicans* CCT 0776 (Coleção de Cultura Tropical da Fundação André Tosello). Os resultados estão mostrados na Tabela 7:

Tabela 7: Produtos da biooxidação de ($\pm$)-anti-**6** mediada por *C. albicans*, *M. luteus* e *G. candidum*.

Microrganismos	Tempo de reação (dias)	Produtos	(%)	e.e.
<i>C. albicans</i>	5	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 4a	18	>99
		(2 <i>S</i>)- 2a	9	61
<i>M. luteos</i>	7	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 4a	15	>99
		(2 <i>S</i>)- 2a	-	-
<i>G. candidum</i>	5	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 4a	32	>99
		(2 <i>S</i>)- 2a	-	-

Observam-se resultados semelhantes aos obtidos com *S. cerevisiae* para a resolução cinética do ($\pm$)-anti-**4a**, porém sem a formação significativa da aciloina **2a** como contrapartida, como ocorre com a *S. cerevisiae*. No entanto ao utilizar o *G. candidum* obteve-se o (1*S*,2*R*)-**2a** com rendimento semelhante ao *S. cerevisiae* e um e.e. maior (32% de rendimento e e.e.>99%).

5-) Conclusão:

A síntese enantiosseletiva do derivado sintético da neolignana a 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15c**) via a redução assimétrica da propanodiona **1c**, seguida da substituição nucleofílica da hidroxila formada, mostrou-se efetiva. Alguns pontos desta síntese merecem destaque:

- Na preparação das dicetonas **1** via metodologia de Slater³² obteve-se bons resultados com a substituição éter do pelo diclorometano como solvente da reação na preparação das α -ceto-oximas **20**;
- A biorredução da dicetona **1c** mediada pelo fermento de pão foi bem sucedida em termos de rendimento químico e óptico, obtendo (2*S*)-**2c** com um alto e.e. (93%) e um bom rendimento (60%);
- A principal dificuldade encontrada na síntese de **15** foi a substituição da hidroxila de **2c** por um ariltiofenol, onde a baixa reatividade do ariltiofenol e racemização do produto foram as principais barreiras a serem transpostas;

- Após vários protocolos testados, a formação do mesilato de **2c** seguida da substituição via CTF apresentou resultados satisfatórios na síntese assimétrica de (-)-**15c** com bons e.e.;
- A obtenção da 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**24**), um co-produto da formação do mesilato de **2c** se mostrou frutífera, pois a partir deste co-produto se obteve (+)-**15c** com bons rendimentos e e.e.;
- De forma geral, a partir de um mesmo sítio quiral (**2c**) obteve-se separadamente ambos os enantiômeros de **15c** com bons excessos enantioméricos. Os centros assimétricos de **15c** não foram determinados, porém eles puderam ser estimados com base na determinação do centro assimétrico do sítio quiral **2c**. Apesar dos resultados obtidos os protocolos podem ainda ser otimizados para se conseguir um maior rendimento global do processo, assim como aplicar este protocolo para obtenção dos análogos de **15** não sintetizados;

A biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**) após vários estudos onde se variou a concentração da acetona no meio, o tempo de pré-incubação do fermento de pão e também os isômeros do diol **4a** adicionados ao meio, apresentou algumas conclusões interessantes:

- A adição de acetona é fundamental para a reciclagem de NAD⁺ na célula, assim como também é importante a cultura permanecer durante 48hs sob agitação à 30°C sem adição de reagentes ou substratos;
- Constatou-se também a preferência do fermento de pão ao (1*R*,2*S*)-**4a** frente aos outros isômeros de **4a**. A biooxidação do (±)-*anti*-**4a** forneceu o α-ceto-álcool **2a** com 25% de rendimento e 55% de e.e. e o diol (1*S*,2*R*)-**4a** remanescente com 30% de rendimento e 66% de e.e.;
- Ao aplicar o protocolo de biooxidação com o diol (1*S*,2*R*)-**4a** (e.e. 66%) obteve-se o (1*S*,2*R*)-**4a** com uma maior pureza enantiomérica (e.e. >99%);
- A biooxidação do (±)-*anti*-**4a** mediada pelo *G. candidum* CCT1205 produziu somente o diol (1*S*,2*R*)-**4a** com 32% de rendimento e >99% de e.e.;
- O protocolo de biooxidação se mostrou efetivo para a resolução cinética do diol **4a**, fornecendo o diol (1*S*,2*R*)-**4a**, o antípoda da biorredução do 1-fenil-1,2-propanodiol (**1a**). O α-ceto-álcool (2*S*)-**2c** também foi obtido por este protocolo, porém com rendimentos e e.e. menores que os obtidos na biorredução de **1a**. Este protocolo tem grande potencial de

aplicação em processos de biooxidações de álcoois racêmicos para a resolução cinética de álcoois ou oxidação quimiosseletiva de diois.

6) Parte experimental:

6.1) Solventes e reagentes

Os solventes e reagentes utilizados possuíam grau P.A., mas conforme o necessário, foram tratados de acordo com procedimentos descritos na literatura⁵¹. As reações sensíveis à umidade foram realizadas em atmosfera inerte de Ar ou N₂ e as vidrarias previamente aquecidas a altas temperaturas.

6.2) Métodos cromatográficos:

Nas análises por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizou-se placa de sílica-gel IB-F (J.T. Baker), e nas preparativas (CCDP) utilizou-se sílica gel 60 GF₂₅₄ (Merck) e sílica gel 60 HF₂₅₄ (Merk). As revelações foram efetuadas com UV de 254 e 360nm. As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia flash) foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230-400 Mesh, Acros), com os eluentes descritos nos procedimentos experimentais.

6.3) Análise Instrumental:

As análises de infravermelho (IV) foram realizadas em um espectrofotômetro modelo Bomen MB Series Hartman, com transformada de Fourier, em filmes ou sobre cela de KBr (4000 cm⁻¹ a 400cm⁻¹).

Os espectros e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram realizados em Varian Gemini 300P, Varian Inova 500, Bruker 250MHz e Bruker 300MHz. Os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão (ppm) referenciados com tetrametilsilano (TMS δ_H e δ_C 0,0ppm) ou clorofórmio deuterado (δ_H 7,27ppm e δ_C 77,0ppm). A multiplicidade dos espectros de RMN de ¹H foi indicada conforme a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), qt

⁵¹ Armarego, W.L.F.; Perrin, D.D.; “*Purification of Laboratory Chemicals*”, 4º Ed., Butterworth-Heinemann: Oxford, 2000.

(quintupletos), dd (duplo dubleto), (ddd) duplo duplo dupleto, dt (duplo tripleto) e m (multipleto).

As análises de cromatografia gasosa (CG) foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu QP5000 acoplado a um detector seletivo de massas (EM), com uma coluna capilar HP-5MS (cross-linked 5% fenil-metilsiloxano, 0,25mm, 30m de comprimento). As condições de análise foram com fluxo constante de He à 1mL/min., com a temperatura de trabalho do injetor a 260°C, e detector a 270°C. As injeções de 1µL na concentração de 1mg/mL foram feitas no modo “split” (razão split 44), com programação de temperatura inicial 80°C durante 3min., com uma rampa de aquecimento de 30°C até 280°C e uma isoterma final de 3min.

As análises de excessos enantioméricos foram realizados em cromatografia gasosa (CG) foram realizadas em um Agilent 6950 com um detector de ionização de chama (FID) equipado com coluna capilar quiral (heptakis-(2,6-metil-3-pentil)-β-ciclodextrina). As condições de trabalho foram com a temperatura do detector a 240°C e temperatura do injetor a 220°C. Foram realizadas injeções de 1mL à concentração de 1µg/mL com rampas de aquecimento de 80 a 180°C a 5°C/min.

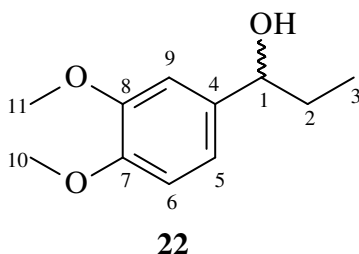
As determinações dos valores de $[\alpha]_D^{20}$, foram realizadas através dos valores dos ângulos de desvios ópticos determinados pelo polarímetro LEP (lâmpada de Na 589nm), utilizando celas de 1cm, sendo descritos como $[\alpha]_D^{20}$ (c (g/100mL), solvente).

6.4) Procedimentos experimentais para a síntese das propanodionas 1:

6.4.1.) Síntese do 1-(3,4-dimetóxfenil)-1-propanol (22):

Em um balão de três bocas foi adicionado 0,6g de magnésio em aparas em 30mL de éter seco juntamente com alguns cristais de iodo. A seguir adicionou-se vagarosamente uma solução de 1,8mL de brometo de etila em 40 mL de éter anidro. Após a formação do composto de Grignard, esfriou-se a solução com um banho de gelo e adicionou-se com auxílio de um funil de adição 1,0g de veratraldeído (**20**) em 70mL de tolueno destilado. Após 12-14 horas de agitação adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônia e continuou-se a agitação por mais 20 minutos. Depois se separou a fase orgânica, secou-a com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o excesso de solvente à pressão reduzida. O produto foi obtido praticamente puro com 97% de rendimento.

6.4.1.1) 1-(3,4-dimetóxfenil)-1-propanol (**22**):



E.M. m/z(%): 196(30) [M^+], 178(2), 168(10), 167(100), 151(5), 140(5), 139(70), 124(20), 108(15), 95(5), 77(10).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3528, 3000, 2934, 2834, 2279, 2047, 1998, 1683, 1587, 15114, 1463, 1418, 1263, 1156, 1028, 936, 812, 785, 764, 734.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 0,91(t, $J=8,0\text{Hz}$, 3H, C3- CH_3), 1,78(m, 2H, C2- CH_2); 1,64(s, 1H, OH), 3,87(s, 3H, C10- OCH_3), 3,89(s, 3H, C11- OCH_3), 4,53(t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H; C1-CH); 6,82(d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H, C6- C_6H_3), 6,86(dd, $^1J=8,7\text{Hz}$; $^2J=1,9\text{Hz}$, 1H; C5- C_6H_3), 6,91(d, $J=1,9\text{Hz}$, 1H, C9- C_6H_3).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 10,3 (CH_3), 31,9 (CH_2), 55,8 (CH_3), 55,9 (CH_3), 75,9 (CH); 108,9 (CH), 110,8 (CH), 118,1 (CH), 137,2 (C_0), 148,2 (C_0), 148,9 (C_0).

6.4.2) Síntese do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**19c**):

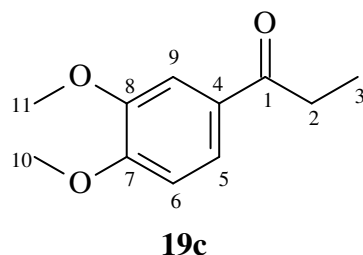
Método 1 (oxidação via PCC): Em um balão de 50mL adicionou-se 1,27g de PCC (*pyridinium chloro chromate*) junto com 1,15g de **22** em 20mL de diclorometano, deixou-se em agitação por uma noite. Depois, passou-se a mistura produzida em uma coluna de sílica extraíndo-a com éter. Obteve-se o produto com 87% de rendimento.

Método 2 (oxidação via permanganato suportado em alumina)⁵²: Para o suporte do permanganato em alumina adiciona-se em um almofariz 1,37g de alumina neutra junto com 1,72g de permanganato de potássio, moê-se até obter um pó roxo homogêneo. A seguir adiciona-se o propanol **22** (2,0g, 10,2mmol) e mistura-se os reagentes durante 5 minutos ou até a conversão total do álcool (acompanhamento por CCD). Extraí-se o produto da mistura através de uma filtração com acetona, que é evaporada à baixa pressão. O produto então é

⁵² Hajipour, A.R.; Mallakpour, S.E.; Imanzadeh, G.; *Chem. Lett.*, **1999**, 99-100

solubilizado em éter lavado com água e secado com Na₂SO₄. Obteve-se a propanona **19c** com 70% de rendimento.

6.4.2.1) 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c):



E.M. m/z (%): 194(18) [M⁺], 166(11), 165(100), 137(14), 122(9), 107(7), 92(7), 77(20), 63(5).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3080, 3006, 2938, 2840, 2725, 1681, 1594, 1515, 1465, 1423, 1342, 1268, 1240, 1152, 1137, 1019, 866, 808, 731.

RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃): δ = 1,22(t, J =7,8Hz, 3H, C3-CH₃), 2,97 (q, J =7,8Hz, 2H, C2-CH₂), 3,93(s, 3H, C10-OCH₃), 3,94(s, 3H, C11-OCH₃), 6,38(d, J =8,5Hz, 1H, C6-C₆H₃), 7,56(dd, 1J =8,5Hz, 2J =2Hz, 1H, C5-C₆H₃), 7,60(d, J =2,0Hz, 1H, C9-C₆H₃).

RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 8,6 (CH₃), 31,3 (CH₂), 56,0 (CH₃), 109,9 (CH), 122,4 (CH), 130,0 (C₀), 148,8 (C₀), 152,9 (C₀), 199,2 (C₀).

6.4.3) Procedimento geral para 1-aryl-2-oxima-1-propanona (20):

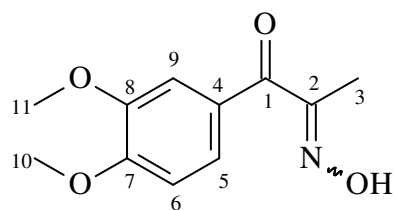
Em um balão de 3 bocas de 100mL conectado a um condensador de bolas, colocou-se 0,065mol da propanona **19** mais 30mL de diclorometano. Nas outras duas bocas conectaram-se dois sistemas geradores de gases compostos por um kitassato e um funil de separação.

No primeiro sistema de gases para geração do gás MeONO, no kitassato foi colocado 2mL de uma solução de ácido sulfúrico (1:2) e no funil de separação 3,0g (42mmol) de nitrito de sódio em 3,0mL de metanol e 3,0ml de água. No segundo sistema de gases, gerador de HCl, no kitassato foram colocados 3,0g de NaCl e 3,0mL e ácido clorídrico concentrado e no respectivo funil de separação, 4,0ml de ácido sulfúrico concentrado, para a produção de HCl.

Os gases foram borbulhados por uma hora, com um borbulhamento inicial de HCl por 15min.. A solução ficou em repouso por 24h. A mistura reacional foi extraída com 5

porções de 20mL de uma solução 10% de NaOH. Gotejou-se a solução aquosa obtida na extração em 24,0mL de ácido clorídrico concentrado e 48,0g de gelo, observando-se a precipitação de cristais amarelos que foram filtrados a vácuo.

6.4.3.1) 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20c):



20c

Rendimento: 40% de rendimento.

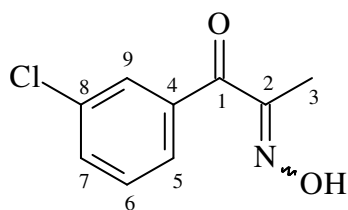
E.M. m/z(%): 223(13) [M⁺], 166(13), 165(100), 137(20), 94(13), 92(13), 79(67), 77(53).

IV (KBr) v (cm⁻¹): 3246, 2978, 1652, 1602, 1457, 1328, 1280, 1166, 1019, 989, 898, 847

RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃): δ = 2,2(s, 3H, C3-CH₃), 3,92(s, 3H, C10-OCH₃), 3,94(s, 3H, C11-OCH₃), 6,58(d, ¹J=8,6Hz, 1H, C6-C₆H₃), 7,51(d, ¹J=2,1Hz, 1H, C9-C₆H₃), 7,63(dd, ¹J=8,6Hz, ²J=2,1Hz, 1H, C5-C₆H₃), 8,62(s, 1H, NOH).

RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 10,7 (CH₃), 56,0 (OCH₃), 56,1 (CH₃), 109,9 (CH), 112,2 (CH), 125,9 (CH), 128,8 (C₀), 148,8 (C₀), 153,5 (C₀), 156,9 (C₀), 189,9 (C₀).

6.4.3.2) 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20d):



20d

Rendimento: 40% de rendimento.

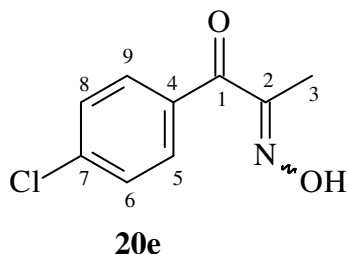
E.M. m/z(%): 197(11) [M⁺], 152(2), 139(100), 111(57), 85(7), 75(46), 58(9).

IV (KBr) v (cm⁻¹): 3303, 3072, 2547, 1697, 1650, 1568, 1418, 1305, 1182, 1006, 888, 744, 697, 538.

RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃): δ = 2,17(s, 3H, C1-CH₃), 7,36(t, ¹J=7,5Hz, 1H, C6-C₆H₄), 7,52(ddd, ¹J=1,5Hz, ²J=3,0Hz, ³J=7,5Hz, 1H, C7-C₆H₄), 7,75(dt, ¹J=1,5Hz, ²J=7,5Hz, 1H, C9-C₆H₄), 7,85(dd, ¹J=1,5Hz, ²J=3,0Hz, 1H, C5-C₆H₄), 8,8(s, 1H, NOH).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 10,0 (CH_3), 128,3 (CH), 129,4 (CH), 130,3 (CH), 132,6 (CH), 134,3 (C_0), 137,9 (C_0), 156,8 (C_0), 190,3 (C_0).

6.4.3.3 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20e):



Rendimento: 27% de rendimento.

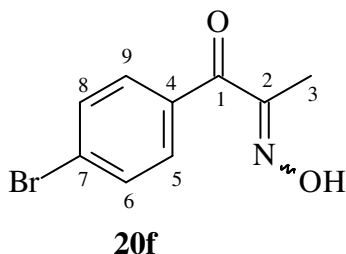
E.M. m/z(%): 197(11) [M^+], 152(2), 139(100), 11(57), 85(7), 75(46), 58(9).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3303, 3072, 2547, 1697, 1650, 1568, 1418, 1305, 1182, 1006, 888, 744, 697, 538.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ = 2,17(s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 7,40(dt, $^1J=2,1\text{Hz}$, $^2J=8,4\text{Hz}$, 2H, C6 e C8- C_6H_4), 7,85(dt, $^1J=2,1\text{Hz}$, $^2J=8,4\text{Hz}$, 2H, C5 e C9- C_6H_4), 8,49(s, 1H, NOH).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 10,2 (CH_3), 128,4 (CH), 131,7 (CH), 134,5 (C_0), 139,2 (C_0), 156,8 (C_0), 190,2 (C_0).

6.4.3.4 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20f):



Rendimento: 88% de rendimento.

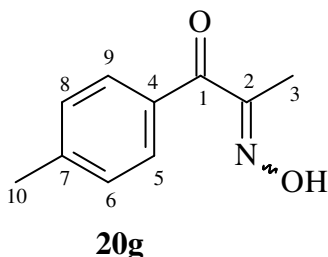
E.M. m/z(%): 243(5) [M^+], 241(5), 202(15), 200(15), 185(80), 193(95), 157(45), 155(40), 104(5), 76(85), 75(100).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3241, 2871, 1659, 1645, 1584, 1366, 1073, 832, 707.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ = 2,2(s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 7,55(dt, $^1J=8,2\text{Hz}$, $^2J=1,4\text{Hz}$, 2H, C6 e C8- C_6H_4), 7,77(dt, $^1J=8,2\text{Hz}$, $^2J=1,4\text{Hz}$, 2H, C5 e C9- C_6H_4), 9,04(s, 1H, NOH).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 10,0 (CH_3), 128,0 (C_0), 130,8 (CH), 131,0 (CH), 135,0 (C_0), 157,0 (C_0), 190,5 (C_0).

6.4.3.5-) 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (20g):



Rendimento: 50% de rendimento.

E.M. m/z(%): 177(6) [M^+], 160(1), 132(2), 120(12), 119(100), 105(1), 91(81), 77(1).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3257, 2922, 1660, 1639, 1603, 1459, 1320, 1176, 1001, 897, 743, 614.

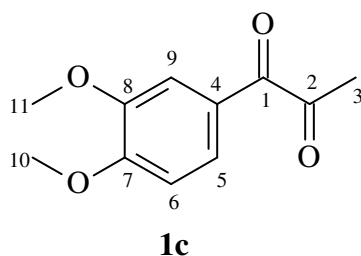
RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ = 2,0(s, 3H, C3-CH_3), 2,1(s, 3H, $\text{C10-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7,22(d, $J=8,1\text{Hz}$, 2H, C5 e $\text{C9-C}_6\text{H}_4$), 7,80(d, $J=8,1\text{Hz}$, 2H, C6 e $\text{C8-C}_6\text{H}_4$), 9,04(s, 1H, NOH).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 10,3(CH_3), 21,6(CH_3), 128,9(CH), 130,4(CH), 133,6(C_0), 143,8(C_0), 156,8(C_0), 191,4(C_0).

6.4.4) Procedimento geral para a síntese 1-aryl-1,2-propanodiona (1):

Em um balão de duas bocas conectado a um sistema de destilação, adicionou-se 56,0mmol de **20** juntamente com 50mL de H_2SO_4 15%. A mistura foi aquecida até que toda propanodiona formada seja destilada por arraste a vapor. Quando a produção de dicetona cessou, esfriou-se o meio e retirou-se toda água, deixando a oxima remanescente precipitada. Adicionou-se mais 50mL de H_2SO_4 10% e iniciou-se novamente a destilação por arraste a vapor. Esse procedimento foi repetido três vezes, ou até não haver mais produção de propanodiona.

6.4.4.1) 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (1c):



Rendimento: >99% de rendimento.

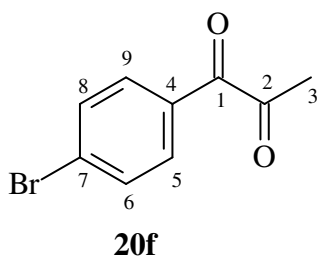
E.M. m/z(%): 208(2) [M^+], 166(10), 165(100), 137(10), 122(8), 107(5), 94(5), 92(8), 79(8), 77(23).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3041, 1709, 1670, 1606, 1414, 1354, 1314, 1159, 901, 827, 739.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ = 2,51(s, 3H, C3- CH_3), 3,94(s, 3H, C11- OCH_3), 3,97(s, 3H, C10- OCH_3), 6,91(d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H, C6- C_6H_3), 7,56(d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H, C9- C_6H_3), 7,65(dd, $^1J=8,5\text{Hz}$, $^2J=2,1\text{Hz}$, 1H, C5- C_6H_3).).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): 26,6 (CH_3), 56,0 (CH_3), 110,4 (CH), 111,3 (CH), 124,9 (C_0), 126,4 (CH), 149,6(C_0), 159,9 (C_0), 190,1 (C_0), 200,0 (C_0).

6.4.4.2) 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (1f):



Rendimento: 77% de rendimento.

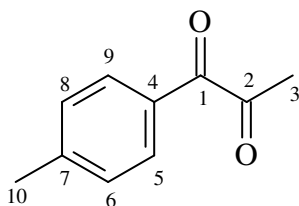
E.M. m/z(%): 226(1) [M^+], 185(93), 183(100), 157(40), 155(42), 147(2), 131(2), 129(2), 104(7), 76(93), 75(98).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3098, 1918, 1708, 1664, 1583, 1397, 1161, 1070, 902, 740.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ = 2,53(s, 3H, C3- CH_3), 7,64(dt, $^1J=9,3\text{Hz}$, $^2J=1,4\text{Hz}$, 2H, C6 e C8- C_6H_4), 7,90(dt, $^1J=9,3\text{Hz}$, $^2J=1,4\text{Hz}$, 2H, C5 e C9- C_6H_4).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 26,0(CH_3), 130,2(C_0), 130,6(C_0), 131,8(CH), 132,2(CH), 189,7(C_0), 199,7(C_0).

6.4.4.3) 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (1g):



20g

Rendimento: 90% de rendimento.

E.M. m/z(%): 162(1) [M^+], 120(17), 119(100), 91(90), 74(2), 65(43).

IV filme v (cm^{-1}): 3041, 2926, 1709, 1670, 1606, 1414, 1159, 901, 739.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ = 2,45(s, 3H, C3- CH_3), 2,55(s, 3H, C_6H_4 - CH_3), 7,30(d, $J=6,8\text{Hz}$, 2H, C_6H_4), 7,90(d, $J=6,8\text{Hz}$, 2H, C_6H_4).

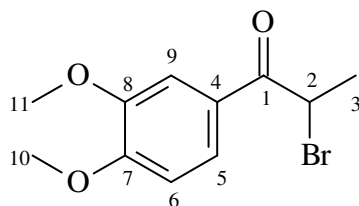
RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 31,0(CH_3), 36,0(CH_3), 129,0(C_0), 129,6(CH), 130,2(CH), 145,8(C_0), 191,2(C_0), 200,9(C_0).

6.5) Procedimentos experimentais para a síntese racêmica do análogo sulfurado da neolignana 15:

6.5.1) Síntese do 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona:

Em um balão de duas bocas (100mL) acoplado a um funil de adição e um condensador com um filtro para vapores ácidos, adicionou-se 582mg da propanona 19c (3,0mmol) em 20mL de CHCl_3 . Sob agitação vigorosa e refluxo adicionou-se vagarosamente 0,15mL de Br_2 (465mg, 3,0mmol). Após o término da reação (± 20 minutos) lavou-se a solução com NaHCO_3 10% e depois H_2O . Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 , e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. O produto foi purificado por CCDP com AcOEt / hexano 20% obtendo o produto com 43% de rendimento.

6.5.1.1) 2-bromo-1-(3,4-dimetocefenil)-1-propanona:



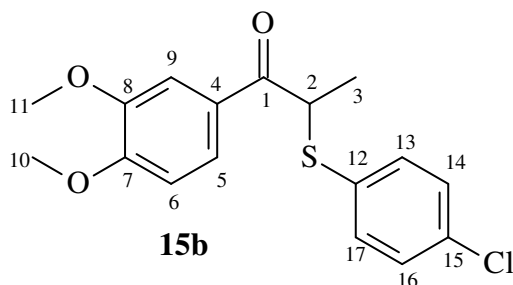
E.M. m/z(%): 274(7) [M^+], 272(7), 194(1), 192(1), 166(10), 165(100), 150(3), 137(6), 122(5), 92(4), 79(11), 77(8).

RMN de 1H (250MHz, $CDCl_3$): δ 1,89(d, $J=6,5Hz$, 3H, C3- CH_3), 3,92(s, 3H, C11-OMe), 3,95(s, 3H, C10-OMe), 5,30(q, $J=6,5Hz$, C2-CH), 6,92(d, $J=8,5Hz$, C6- C_6H_3), 7,59(d, $J=2,25Hz$, C9- C_6H_3), 7,67(dd, $^1J=8,5Hz$, $^2J=2,25Hz$, C5- C_6H_3).

6.5.2) Síntese da *rac*-2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b) a partir da 2-bromo-1-(3,4-dimetocefenil)-1-propanona:

Em um balão acoplado a um condensador adicionou-se 100mg de 2-bromo-1-(3,4-dimetocefenil)-1-propanona (0,37mmol) em 51mg de K_2CO_3 dissolvidos em 10mL de butanona. Após uma agitação de 10 minutos à temperatura ambiente adicionou-se 53mg de p-clorotiofenol (18b). Com o sistema protegido com um tubo de CaCl anidro, levou-se a reação a refluxo durante 8hs. Após esse período, lavou-se o extrato orgânico com NaOH 5% e H_2O . Secou-se o solvente com Na_2SO_4 e evaporou-o à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por CCDP obtendo o produto com 70% de rendimento.

6.5.2.1) *rac*-2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b):



E.M. m/z(%): 336(3) [M^+], 166(10), 165(100), 137(5).

RMN de 1H (500MHz, $CDCl_3$): δ = 1,53(3H, d, $J=7Hz$, C3-Me), 3,93(3H, s, C11-OMe), 3,97(3H, s, C10-OMe), 4,61(1H, q, $J=7Hz$, C2-CH), 6,87(1H, d, $J=8Hz$, C6- C_6H_3), 7,26(2H, dt, $^1J=8,5Hz$, $^2J=2Hz$, C13 e C17- C_6H_4Cl), 7,30(2H, dt, $^1J=8,5Hz$, $^2J=2Hz$, C14 e C16- C_6H_4Cl), 7,52(1H, d, $J=2Hz$, C9- C_6H_3), 7,56(1H, dd, $^1J=8,5Hz$, $^2J=2Hz$, C5- C_6H_3).

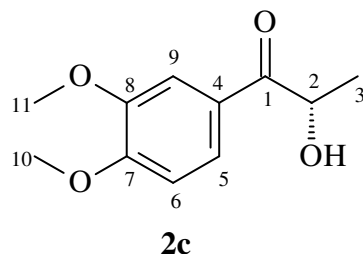
RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3): δ 17,2(CH_3), 45,8(CH), 55,9(CH_3), 56,1(CH_3), 109,9(CH), 110,9 (CH), 123,0(CH), 128,4(C_0), 129,1(CH), 130,5(C_0), 134,9(C_0), 135,8(CH), 149,1(C_0), 153,4(C_0), 194,8 (C_0).

6.6) Procedimentos experimentais para a síntese quiral do análogo sulfurado da neolignana 15:

6.6.1) Síntese da 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidróxi-1-propanona (2c):

Em um erlenmayer adicionou-se 2,0g de fermento de pão liofilizado (“fermento biológico instantâneo” Emulzint) juntamente com 20,0mL de água destilada a 42°C, deixa-se o erlenmayer no shaker por 30 minutos e a seguir adiciona-se 100,0mg de **1c** (0,48mmol) com 1,0mL de álcool etílico. Depois de 2 horas de reação extrai-se o produto do meio com acetato de etila, seca-se o solvente com sulfato de sódio anidro e evapora-se o solvente no rotaevaporador. O produto é purificado em coluna flash com clorofórmio. Obteve-se o produto com 60% de rendimento e 93% de e.e. (determinado através de CG-FID acoplado a uma coluna quiral, heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina).

6.6.1.1) (2S)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-propanona (2c):



E.M. m/z(%): 210(3) [M^+], 166(26), 165(100), 151(3), 137(10), 122(8), 107(8), 94(5), 92(8), 79(21), 77(26).

IV filme v (cm^{-1}): 3464, 3075, 2934, 2029, 1670, 1596, 1515, 1463, 1420, 1340, 1267, 1207, 1172, 119, 1074, 1022, 874, 843, 814, 764, 734.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ = 1,46(d, $J=7,5\text{Hz}$, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 3,95 (s, 3H, $\text{C}_{10}\text{-OCH}_3$), 3,97(s, 3H, $\text{C}_{11}\text{-OCH}_3$), 5,12(q, $J=7,5\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_2\text{-CH}$), 6,92(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_6\text{-C}_6\text{H}_3$), 7,51(d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_9\text{-C}_6\text{H}_3$), 7,54(dd, $^1J=7,8\text{Hz}$, $^2J=2,6\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_5\text{-C}_6\text{H}_3$).

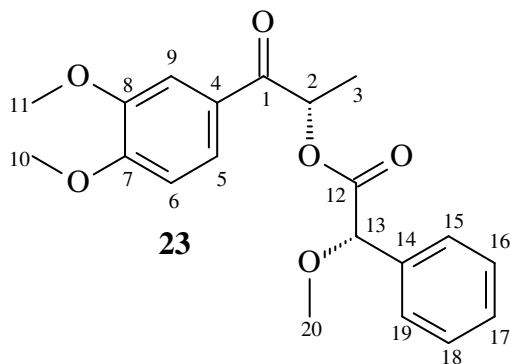
RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 222,8; 56,0; 56,1; 68,8; 110,1; 110,7; 123,4(C_5), 126,2; 149,3; 154,0; 200,8.

$[\alpha]_D^{20}$ = -43° (c 1,0; CHCl_3 , não há dados na literatura referente a esta molécula).

6.6.2) Procedimento para a síntese do éster derivado do ácido MPA (23):

Em um balão de 25mL adicionou-se 10mg (0,048mmol) de **2c**, 1mg (0,008mmol) de DMAP (4-dimetilaminopiridino) e 13mg (0,078mmol) de MPA em 10mL de diclorometano seco. A temperatura da solução resultante foi diminuída até 0°C para adição de 17mg (0,082mmol) de DCC (diciclohexilcarbodiimina). Em seguida, a temperatura da mistura reacional foi permaneceu sobre agitação a t.a. (temperatura ambiente) por uma noite. Após esse período, filtrou-se o excesso de diciclohexilureia, evaporou-se o solvente e o produto foi isolado por coluna cromatográfica de sílica-gel com eluente AcOEt/Hexano 20/80. Obteve-se de 3 a 5mg do produto final.

6.6.2.1) Éster derivado do S-MPA e de 2c (23):

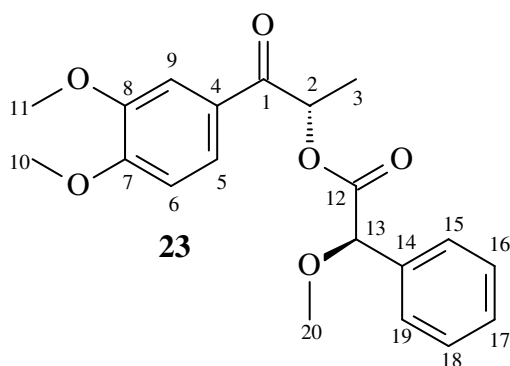


Rendimento: 29% de rendimento.

E.M. m/z(%): 358(3) [M^+], 166(5), 165(56), 137(3), 122(10), 121(100), 105(5), 91(13), 77(36).

RMN de 1H (250MHz, $CDCl_3$): δ = 1,55(d, $J=6,9$ Hz, 3H, C3- CH_3), 3,48(s, 3H, C20-OMe), 3,86(s, 3H, C11-OMe), 3,91(s, 3H, C10-OMe), 4,84(s, 1H, C13-CH), 5,97(q, $J=6,9$ Hz, 1H, C2-CH), 6,70(d, $J=8,37$ Hz, C6- C_6H_3), 7,30(t, $J=3,63$ Hz, 3H, C16, C17 e C18- C_6H_5), 7,34(dd, $^1J=8,34$ Hz, $^2J=1,95$, 1H, C5- C_6H_3), 7,38(d, $J=1,98$ Hz, 1H, C9- C_6H_3), 7,41(dt, $^1J=3,66$ Hz, $^2J=1,23$ Hz, 2H, C15 e C19- C_6H_5)

6.6.2.2) Éster derivado do R-MPA e de 2c (23):



Rendimento: 17% de rendimento.

E.M. m/z (%): 358 (3) [M^+], 166(5), 165(56), 137(3), 122(10), 121(100), 105(5), 91(13), 77(36).

RMN de 1H (250MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45(d, $J=6,97$ Hz, 3H, C3- CH_3), 3,44(s, 3H, C20-OMe), 3,91(s, 3H, C11-OMe), 3,94(s, 3H, C10-OMe), 4,91(s, 1H, C13-CH), 5,96(q, $J=6,95$ Hz, 1H, C2-CH), 6,84(d, $J=8,15$ Hz, 1H, C6- C_6H_3), 7,37(m, 2H, C5 C9- C_6H_3), 7,48(m, 5H, C15, C16, C17, 18 e 19- C_6H_5).

6.6.3) Síntese do análogo 15 via protocolos de Mitsunobu:

Método 1: Em um balão de duas bocas adicionou-se, sob atmosfera de argônio, 10mg de 2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**2c**) (0,05mmol), 13mg de trifetilfosfina (0,05mmol) e 6,2mg de *p*-metil-tiofenol (**18c**) (0,05mmol) em 5mL de THF. Esfriou-se a reação a 0°C e se adicionou, lentamente, 0,01mL de DIAD (0,05mmol) dissolvido em THF, depois deixou-se a reação sobre agitação a t.a. por 2 dias. Ao final da reação observou-se somente a conversão da trifetilfosfina ao seu óxido correspondente e a formação de difenil-dissulfeto.

Método 2: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e a 0°C, adicionou-se 23 μ L de tributilfosfina e 0,01mL (0,05mmol) de DIAD (0,05mmol) para a formação do aduto. Seguidamente adicionou-se 10mg do α -ceto-álcool **2c** (0,05mmol) e 6,2mg do tiofenol **18c** (0,05mmol). Novamente não se observou a formação do produto de interesse, somente do difenil-dissulfeto e um co-produto de razão *m/z* (%) de 234 (4), 205 (4), 179 (36), 161 (7), 149 (14), 137 (68), 123 (29), 107 (7), 95(100).

Método 3: Em um balão de 25mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se 10mg de **2c** (0,05mmol), 6,2mg de **18c** (0,05mmol) e 13mg de trifenilfosfina (0,05mmol) em 1mL de THF o balão foi colocado em um aparelho de ultra-som (Thorton T-14) por alguns minutos até permanecer uma solução clara e muito viscosa. Enquanto sonicava o DIAD (10μL, 0,05mmol) foi adicionado gota a gota por 2 minutos, depois a reação foi sonicada por 15 minutos. A reação foi triturada com o mínimo possível de hexano a frio para remover o excesso óxido de trifenilfosfina. A análise prévia no CG-EM mostrou que não houve a formação do produto. Observação: a mesma reação foi realizada com 23μL de tributilfosfina (0,05mmol).

Método 4: Realizou-se este procedimento igualmente com a tributilfosfina (115μL, 0,25mmol) e a trifenilfosfina (66mg, 0,25mmol), onde num balão de duas bocas a 0°C e ambiente inerte (atmosfera de argônio) adicionou-se a fosfina e 50μL de DIAD (0,25mmol) antes da adição de 10mg de **2c** (0,05mmol) e 31mg (0,25mmol) de **18c**. Novamente sem a observação de **15c** na análise de CG-EM.

Método 5: Sob atmosfera de argônio, num balão de duas bocas adicionou-se 10mg de **2c** (0,05mmol) junto com 12mg de *p*-metil-fenol (**18c**) (0,1mmol), 20mg de trifenilfosfina (0,07mmol) e 4,8mg de trietilamina (0,05mmol). Esfriou-se a reação a 0°C e adicionou-se gota a gota 10μL de DIAD (0,05mmol). Após um dia de reação não se observou a formação de nenhum produto, portanto aumentou-se a temperatura da reação para 40°C por 2 horas, novamente não foi observada a formação de **15c**.

6.6.4) Síntese do análogo 15 via formação de cloreto de N-alcoximetileno-N,N-dimetilamônio:

Sob atmosfera de argônio, em um balão de 2 bocas adicionou-se 66μL (0,77mmol) de DMF (dimetilformiamida) em 3mL de diclorometano. Esfriou-se o balão a 0°C e lentamente adicionou-se 61μL de cloreto de oxalila (0,7mmol). Evaporou-se o solvente e acrescentou-se 3mL de THF seguida de 136mg de **2c** (0,64mmol), 196μL de trietilamina (1,41mmol) e uma adição lenta de uma solução de 1mL de THF e 74,6mg de **18b**

(0,52mmol). Ao término da reação adicionou-se água no meio, extraiu-se o produto com acetato de etila (AcOEt), secou-se o solvente com sulfato de sódio e evaporou-o sobre pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por coluna em alumina com AcOEt/hexano 10/90. Obteve-se 11mg do análogo **15c** correspondente a 7% de rendimento da reação.

6.6.4.1) 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15b**):

(Caracterização idem ao item 6.5.2.1).

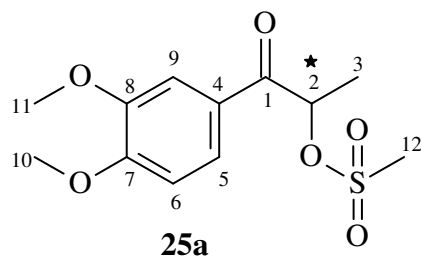
Rendimento: rendimento de 7% e e.e. < 1% (determinada através da análise de ^1H RMN de **15b** com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$).

$[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ (c 1,0; CH_2Cl_2) (não há dados na literatura referente a este composto)

6.6.5) Síntese do 2-(metilsulfoiloxi)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**25a**):

Em um balão sob atmosfera inerte (N_2) a 0°C contendo 60mg da aciloina **2c** (0,29mmol) em piridina (2,5mL), adicionou-se uma solução de cloreto de mesila (1,2mL, 1,5mmol) em piridina (2,5mL). Após 1h de reação, a mistura reacional foi tratada para retirar o excesso de piridina, passando-a em um filtro de sílica com Et_2O / CH_2Cl_2 (1/1), seguida da evaporação do restante solvente à pressão reduzida. O produto resultante foi purificado em CCDP com éter / hexano (1/1). Obteve-se 15mg da 2-(metilsulfoiloxi)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**25a**) e 7mg da 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**24**).

6.6.5.1) 2-(metanossulfonil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**25a**):

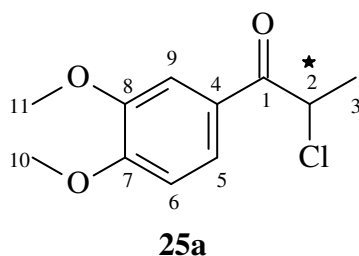


Rendimento: 15mg do produto isolado (20% de rendimento);

E.M. m/z (%): 288(3) [M^+], 192(3), 166(11), 165(100), 137(8), 122(3), 107(3), 92(5), 79(27), 77(14).

$[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c 1,0; CH_2Cl_2) (não há dados na literatura referente a esta molécula).

6.6.5.2) 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (24):



Rendimento: 7mg de produto isolado (11% de rendimento).

E.M. m/z(%): 230 (3), 228 (8) [M^+], 207 (8), 165 (100), 151 (3), 137 (8).

RMN de 1H (250MHz, $CDCl_3$): δ = 1,74 (3H, d, $J=6,5$ Hz, C3-Me), 3,95 (3H, s, C11-OMe), 3,97(3H, s, C10-OMe), 5,25(1H, q, $J=6,5$ Hz, C2-CH), 6,92(1H, d, $J=8,3$, C6- C_6H_4), 7,58(1H, d, $J=2,0$ Hz, C9- C_6H_4), 7,66(1H, dd, $^1J=8,3$ Hz, $^2J=2,3$ Hz, C5- C_6H_4).

$[\alpha]_D^{20}$ = -68° (c 1,0; CH_2Cl_2) (não há dados na literatura referente a esta molécula).

6.6.6) Síntese do análogo 15 a partir do 2-(metanossulfonil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (25a) utilizando CsF como catalisador básico na reação de substituição nucleofílica:

Um balão contendo 25mg CsF (0,17mmol) é aquecido a $200^\circ C$ durante 15 minutos sob vácuo para secagem do reagente, esfriando-o em seguida sob atmosfera de N_2 . Neste balão adicionou-se 24mg de *p*-clorotiofenol (0,22mmol) em 4mL de DMF. A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 20 minutos, seguida da adição de 50mg (0,17mmol) do composto **25a** em 1,0mL de DMF. A reação permaneceu durante 12h sob agitação a $50^\circ C$. Após o término da reação o produto foi extraído com AcOEt e a fase orgânica lavada com água destilada. O produto foi purificado por uma coluna de alumina com AcOEt / hexano (10%), fornecendo como único produto a 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15b**) com 46% de rendimento.

6.6.6.1) 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b):

(Caracterização idem ao item 6.5.2.1).

Rendimento: 26,3mg com 46% de rendimento e e.e. < 1%.

$[\alpha]_D^{20}$ = -2° (c 1,0; CH_2Cl_2).

6.6.7) Síntese do análogo 15 a partir do 2-(metanossulfonil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (25a) via CTF:

A uma mistura contendo 7,5mg de *p*-clorotiofenol (0,052mmol) e 9mg de NBu₄Br (0,026mmol) em 12mL de H₂O / CH₂Cl₂ (1/1) adicionou-se 15mg do éster sulfônico **25a** (0,052mmol) e 3mg de K₂CO₃. Após 24h de reação o extrato orgânico foi extraído com AcOEt, secado com Na₂SO₄. O produto foi purificado por CCDP utilizando como eluente éter / hexano 30%, obtendo ao final 1,7mg do análogo **15b**.

6.6.7.1) 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b):

(Caracterização idem ao item 6.5.2.1).

Rendimento: 10% de rendimento e e.e. de 95% (determinada através da análise de RMN de ¹H de **15b** com Eu(hfc)₃).

[α]²⁰_D = -26° (c 0,17; CH₂Cl₂).

6.6.8) Síntese do análogo 15 a partir do 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (24) via CTF:

A uma mistura contendo 4,5mg de *p*-clorotiofenol (0,03mmol) e 5mg de NBu₄Br (0,015mmol) em 12mL de H₂O / CH₂Cl₂ (1/1) adicionou-se 7mg do cloreto de alquila **24** (0,03mmol) e 5mg de K₂CO₃. Após 96h de reação a fase orgânica foi extraída com AcOEt, secado com Na₂SO₄. O produto foi purificado por CCDP utilizando como eluente éter / hexano 30/70, obtendo ao final 10,7mg do análogo **15b**.

6.6.8.1) 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (15b):

(Caracterização idem ao item 6.5.2.1).

Rendimento: 95% de rendimento e e.e. de 60% (determinada através da análise de RMN de ¹H de **15b** com Eu(hfc)₃).

[α]²⁰_D = +27° (c 1,0; CH₂Cl₂).

6.7) Procedimentos experimentais realizados nos estudos sobre a biooxidação de 1-aryl-1,2-propanodiol (4):

6.7.1) Procedimento geral para biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) com fermento de pão liofilizado:

Em um erlenmeyer coloca-se 2,0g de fermento de pão liofilizada (“fermento biológico instantâneo” Emulzint), mais 20,0mL de água destilada a 42°C. Deixa-se a mistura em um shaker a 30°C, 200rpm por dois dias em pré-incubação. Após esse período, adiciona-se à mistura 100,0mg de **4a** (0,66mmol) juntamente com 1,0mL de acetona. A cada 24 horas tira-se uma alíquota de 0,5mL extraí-se o produto com acetato de etila, coloca-se sulfato de sódio anidro e analisa-a no CG-EM ou no CG-FID.

6.7.2) Procedimento geral para biooxidação do 1-fenil-1,2-propanodiol (4a) com *C. albicans*, *M. luteus* e *G. candidum*:

Primeiramente prepara-se um meio líquido para o microrganismo (m.o.) crescer, após o preparo e a esterilização do meio inocula-se o m.o. O meio permanece a 30°C a 200rpm por dois dias ou mais até apresentar um crescimento satisfatório. Depois do crescimento da cultura, centrifuga-se o meio, descartando o sobrenadante e ficando com o precipitado que é a cultura úmida do m.o.

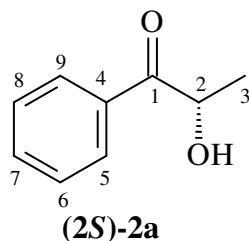
Com 6,0g de cultura úmida em um erlenmeyer adiciona-se 20mL de água destilada e deixa-se a mistura em um shaker a 30°C, 200rpm por dois dias em pré-incubação. Após esse período, adiciona-se à mistura 100,0mg de **4a** (0,66mmol) juntamente com 1,0mL de acetona. A cada 24 horas tira-se uma alíquota de 0,5mL extraí-se o produto com acetato de etila, coloca-se sulfato de sódio anidro e analisa-a no CG-EM ou no CG-FID.

6.7.3) Síntese do (2S)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (2a):

Em um erlenmeyer de 100mL coloca-se 2,0g de fermento de pão liofilizado (“fermento biológico instantâneo” Emulzint) em 20mL de água destilada a 42°C. O fermento fica por 2 dias a 30°C e 200rpm em pré-incubação. A seguir adicionou-se 100mg de (1R,2S)-**4a** (0,66mmol) em 1mL de acetona. A reação permaneceu por 5 dias a 30°C e 200rpm. Após esse período extraiu-se o produto com AcOEt, secou-se o solvente com Na₂SO₄ e evaporou-o sob pressão reduzida. O produto foi purificado em CCDP com

AcOEt/hexano 20/80, obtendo 60mg do produto com rendimento de 60% e 93% e.e. (determinado através de CG-FID acoplado a uma coluna heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina)..

6.7.3.1) (2S)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (2a):



E.M. m/z (%): 135 (2), 107 (17), 106 (10), 105 (100), 91 (2), 79 (17), 78 (8), 77 (76).

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ = 1,44 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$, C3- CH_3), 3,79(d, 1H, $J=6\text{Hz}$, OH), 5,16(quint, 1H, $J=6\text{Hz}$, C2-CH), 7,50(td, 2H, $^1J=7,7\text{Hz}$, $^2J=1,9\text{Hz}$, C5 e C9- C_6H_5), 7,63(tt, 1H, $^1J=7,7\text{Hz}$, $^2J=1,9\text{Hz}$, C7- C_6H_5), 7,93(td, 2H, $^1J=7,7\text{Hz}$, $^2J=1,9\text{Hz}$, C6 e C8- C_6H_5).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 22,3; 69,3; 128,6; 128,9; 133,6; 134,0; 202,4.

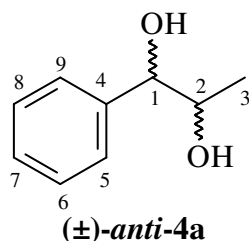
$[\alpha]_D^{20}$ = -80,0° (c 0,05; CHCl_3) lit.⁵³ ($[\alpha]_D^{20}$ -84,9° (c 2,0; CHCl_3 ; configuração S)).

6.7.4) Síntese do substrato ($\pm$)-anti-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):

Em um balão de 100mL contendo 1,365g da propanodiona **1a** (9,20mmol) em 30mL de THF destilado, esfriou-se a mistura a 0°C para a adição de 0,350g de NaBH_4 (9,20mmol) em 5mL de metanol destilado. Após 2 horas de reação adicionou-se 10mL de água destilada no meio reacional e extraiu-se o produto com AcOEt, secou-se o solvente com Na_2SO_4 e evaporou-o à pressão reduzida. O produto é colunado em sílica-flash com eluente de AcOEt/hexano 20%, obtém-se 1,2032g de um óleo transparente com 86% de rendimento com a razão *anti/syn* 3/1 (determinado através de CG-FID acoplado a uma coluna heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina).

⁵³ Krawczyk, E.; Koprowski, M.; Skowronska, A.; Luczak, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2599-2602.

6.7.4.1) ($\pm$)-anti-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):

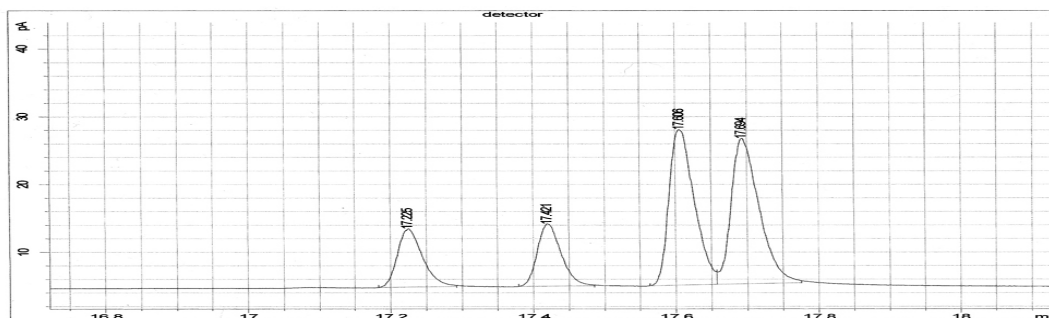


E.M. e/m (%): 134 (8), 118 (8), 117 (8), 108 (62), 107 (62), 106 (23), 105 (39), 92 (23), 91 (62), 79 (100), 77 (100).

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): δ = 1,18(d, $J=6\text{Hz}$, 3H, C3-CH_3), 2,50(s, 2H, OH), 4,01(quint, $J=6\text{Hz}$, 1H, C2-CH), 4,67(d, $J=6\text{Hz}$, 1H, C1-CH), 7,23 (m, 5H, C5, C6, C7, C8 e $\text{C9-C}_6\text{H}_5$).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ = 17,2 (CH_3), 71,3(CH), 77,5(CH), 126,6(CH), 127,8(CH), 128,3(CH), 140,3 (C_0).

Injeção do ($\pm$)-anti-4a/($\pm$)-syn-4a (3/1) no CG-FID equipado com uma coluna quiral (heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina):



6.7.5) Síntese do (E)-1-fenil-1-propeno (27), precursor do ($\pm$)-syn-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):

Método 1: Em um balão de 100mL adicionou-se 200mg (1,47mmol) de 1-fenil-1-propanol (26) e 280mg de cloreto de *p*-tolenossulfônico (1,47mmol), em uma solução de NaOH 20% a 0°C. Após 2 horas deixou-se a reação sob refluxo por mais 2 horas. Ao fim da reação observou-se somente a presença do propanol **26** no meio reacional.

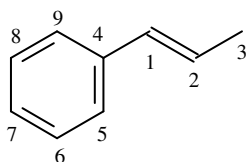
Médoto 2: Uma solução de 350mg de 1-fenil-1-propanol (**26**) (2,57mmol), 447mg de ácido *p*-toluenossulfônico (2,59mmol), e 1mg de hidroquinona (0,01mmol) em 10mL de benzeno

foi mantida sob refluxo em um balão de 50mL acoplado a um dean-stark. Após 2 horas a mistura reacional foi filtrada, seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Pela análise em CG-EM observou-se a formação de 1-fenil-1-propeno (**27**), junto com outros co-produtos da reação, porém ao purificar o produto em CCDP, observou-se que o composto **27** foi convertido ao propanol **26** ao entrar em contato com a sílica.

Método 3: Para a preparação do catalisador de NaHSO₄ suportado em sílica, dissolveu-se 360mg (3mmol) do sal em 20mL de H₂O, e adicionou-se 1,0g de sílica. Evaporou-se a maior parte da água, até formar um pó homogêneo e deixou-se o pó por 2 dias em uma estufa a 100°C.

Após a secagem do catalisador, em um balão de 100mL adicionou-se 300mg de 1-fenil-1-propanol (**26**) (2,20mmol) em 20mL de hexano e 1,0g do catalisador NaHSO₄.SiO₂. A reação permaneceu sob refluxo por 30 minutos, após esse período a mistura reacional foi filtrada, seca com Na₂SO₄ e o solvente evapora por destilação. Obteve-se 164mg do (*E*)-1-fenil-1-propeno (**27**) com 63% de rendimento e razão *E/Z* de 9/1.

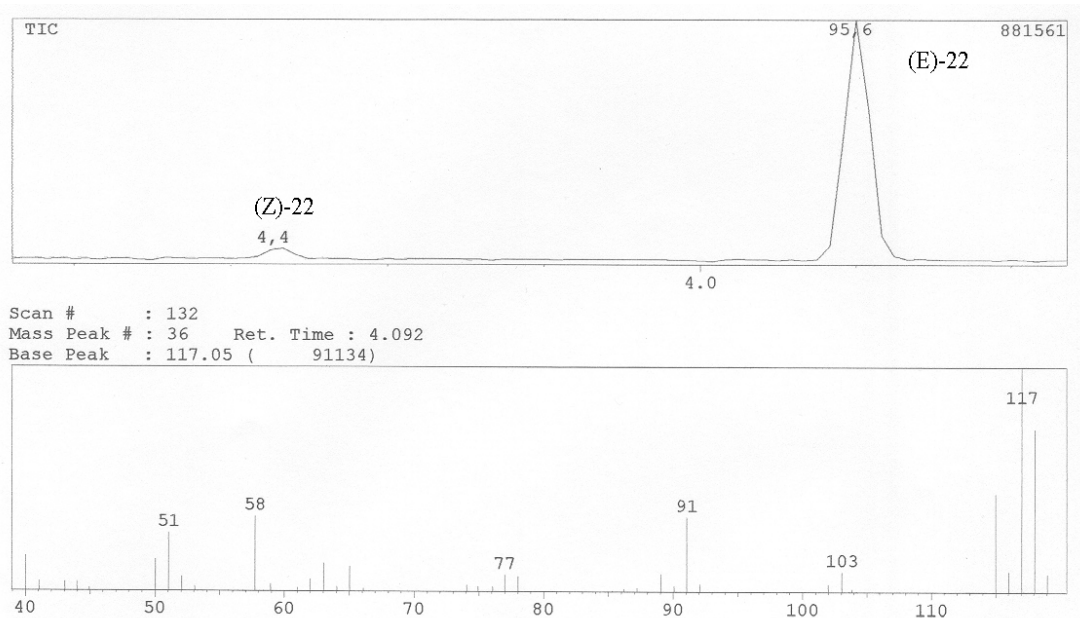
6.7.5.1) (*E*)-1-fenil-1-propeno (27):



(*E*)-1-fenil-1-propeno (27).

E.M. m/z (%): 118 (75) [M⁺], 117 (100), 115(53), 103(7), 91(42), 78(8), 77(8).

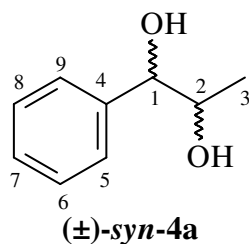
Injeção do (E)-1-fenil-1-propeno (E/Z 9/1) no CG-EM equipado com uma coluna capilar HP-5MS (cross-linked 5% fenil-metilsiloxano):



6.7.6) Síntese (±)-*syn*-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):

Em um balão de 100mL adicionou-se 164mg (1,4mmol) de (E)-1-fenil-1-propeno (**22**) em 20mL de uma solução de acetona/água (1:2). A seguir 400mg de NMO (N-metil-N-óxido de morfolina, 3,48mmol) foi adicionado seguida de 0,1mL de uma solução de 4% de OsO₄ em água. A reação permaneceu por uma noite sob agitação, depois foi filtrada, extraída com AcOEt, a fase orgânica seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado a pressão reduzida. O produto foi purificado em CCDP com AcOEt/hexano 20/80, obtendo-se 87mg do produto com 41% de rendimento e razão *anti/syn* 1/9.

6.7.6.1) (±)-*syn*-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):

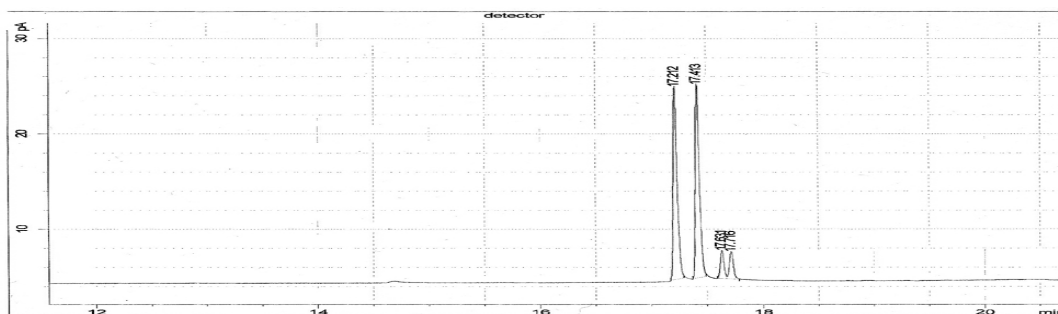


E.M. m/z (%): 134 (8), 118 (8), 117 (8), 108 (62), 107 (62), 106 (23), 105 (39), 92 (23), 91 (62), 79 (100), 77 (100).

RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3): δ = 1,07(d, $J=6\text{Hz}$, 3H, C1- CH_3), 2,64(s, 1H, OH), 2,81(s, 1H, OH), 3,87(quint, $J=6\text{Hz}$, 1H, C2-CH), 4,37(d, $J=6\text{Hz}$, 1H, C1-CH), 7,36(m, 5H, C5, C6, C7, C8 e C9- C_6H_5).

RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3): δ = 18,7; 72,2; 79,5; 126,6; 128,2; 128,5; 141,0.

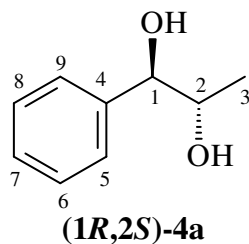
Co-injeção do ($\pm$)-*syn*-4a com ($\pm$)-*anti*-4a/($\pm$)-*syn*-4a (3:1) no CG-FID equipado com uma coluna quiral (heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina):



6.7.7) Síntese do substrato (1*R*,2*S*)-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):

Em um erlenmayer coloca-se 48g de fermento de pão liofilizado (“fermento biológico instantâneo” Emulzint) mais 600ml de água destilada 30°C por 30 minutos, depois coloca-se 2,0g de 1-fenil-1,2-propanodiona (**1a**) (0,67mmol) juntamente com 1mL de álcool etílico. Deixa-se no shaker a 30°C por 5 horas, extrai-se o produto com acetato de etila, seca-se extrato com sulfato de sódio anidro e evapora-se o solvente. O produto obtido é purificado em coluna flash com AcOEt/hexano 20/80, obtendo o diol ($\pm$)-(1*R*,2*S*)-**4a** com rendimento de 80-90% e 95% de e.e. (determinado através de CG-FID acoplado a uma coluna heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina)..

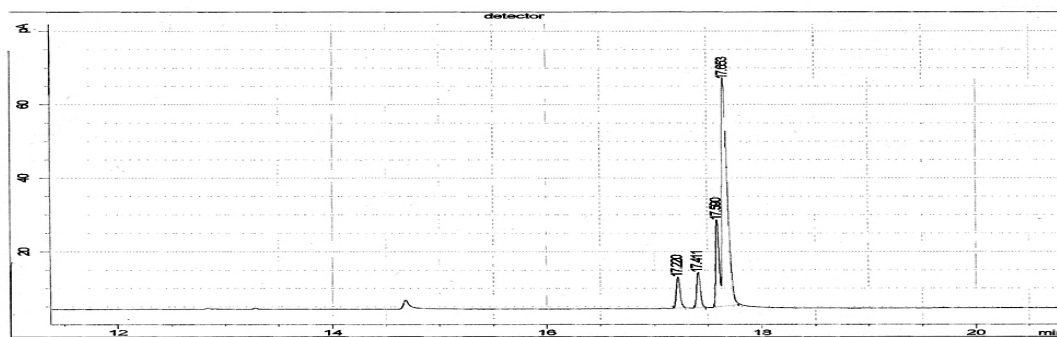
6.7.7.1) (1*R*,2*S*)-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):



(Caracterização idem ao item 6.7.4.1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,0^\circ$ (c 0,8; CHCl_3) lit.¹⁸ ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40,0^\circ$ (c 1,0; CHCl_3 ; configuração 1*R*,2*S*))

Co-injeção do (1*R*,2*S*)-4a com (±)-*anti*-4a/(±)-*syn*-4a (3:1) no CG-FID equipado com uma coluna quiral (heptakis-(2,6-metil-3-pentil)-β-ciclodextrina):



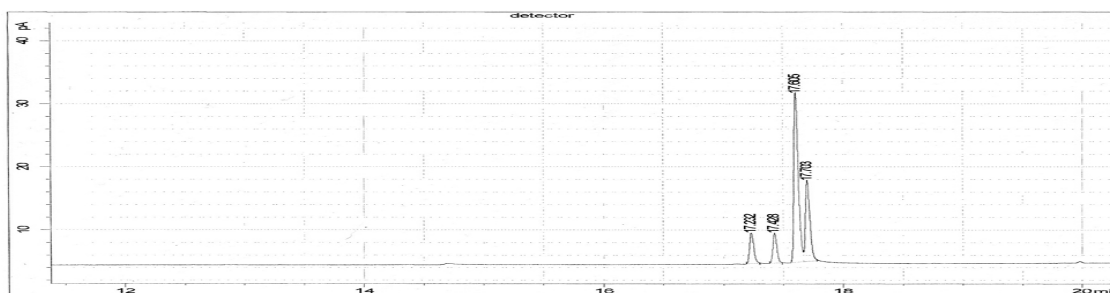
6.7.8) Síntese do substrato (1*S*,2*R*)-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):

Em um erlenmeyer de 100mL coloca-se 2,0g de fermento de pão liofilizado (“fermento biológico instantâneo” Emulzint) em 20mL de água destilada a 42°C. O fermento fica por 2 dias a 30°C e 200rpm em pré-incubação. A seguir adicionou-se 100mg de (±)-*anti*-6 (0,66mmol) em 1mL de acetona. A reação permaneceu por 7 dias a 30°C e 200rpm. Após esse período extraiu-se o produto com AcOEt, secou-se o solvente com Na₂SO₄ e evaporou-o sob pressão reduzida. O produto foi purificado em CCDP com AcOEt/hexano 20% obtendo 30mg do produto com 30% de rendimento e 66% de e.e. (determinado através de CG-FID acoplado a uma coluna heptakis-(2,6-metil-3-pentil)-β-ciclodextrina)..

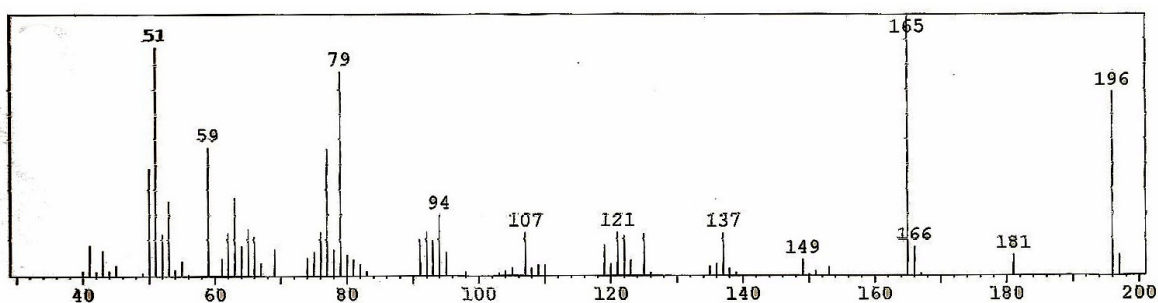
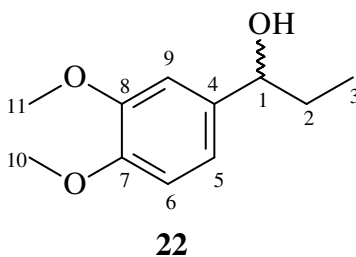
6.7.8.1) (1*S*,2*R*)-1-fenil-1,2-propanodiol (4a):

(Caracterização idem ao item 6.7.4.1).

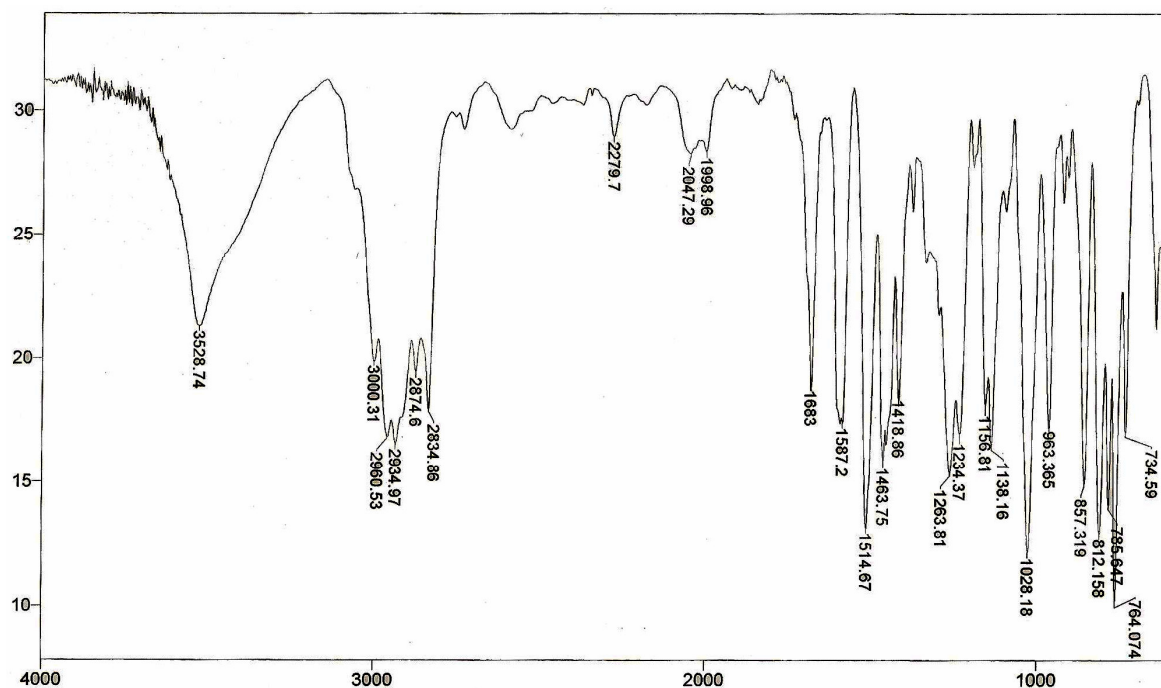
Co-injeção do (1*S*,2*R*)-6 com (±)-*anti*-6/(±)-*syn*-6 (3/1) no CG-FID equipado com uma coluna quiral (heptakis-(2,6-metil-3-pentil)-β-ciclodextrina):



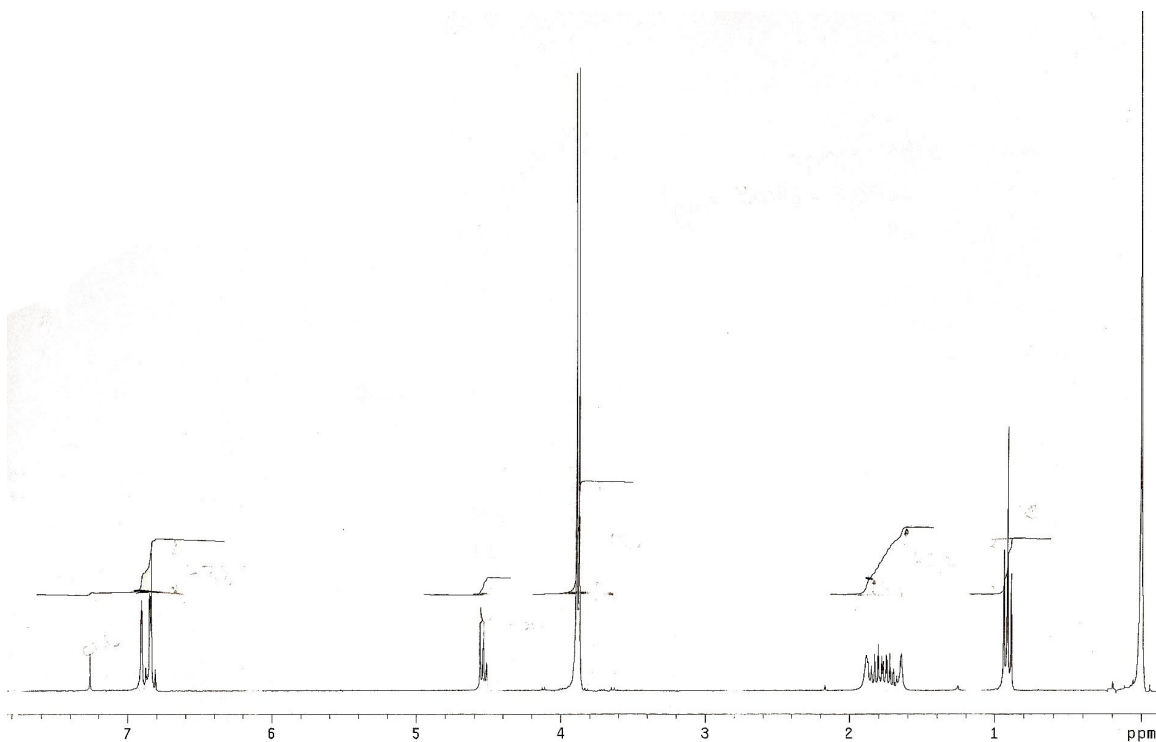
7) Espectros:



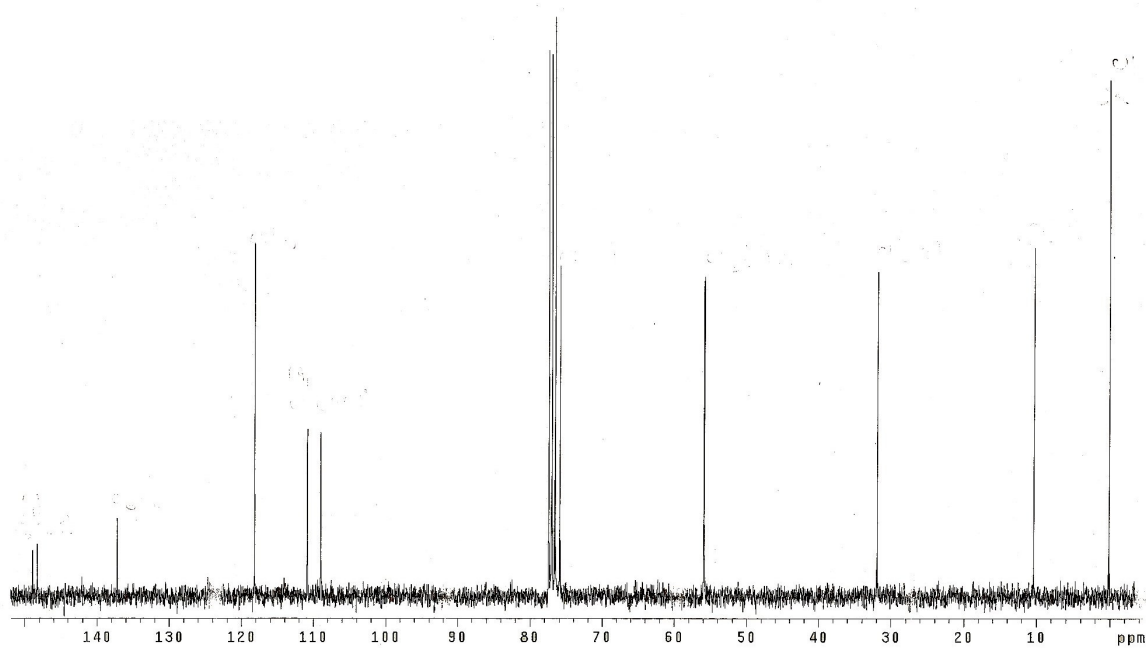
E1: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (**22**).



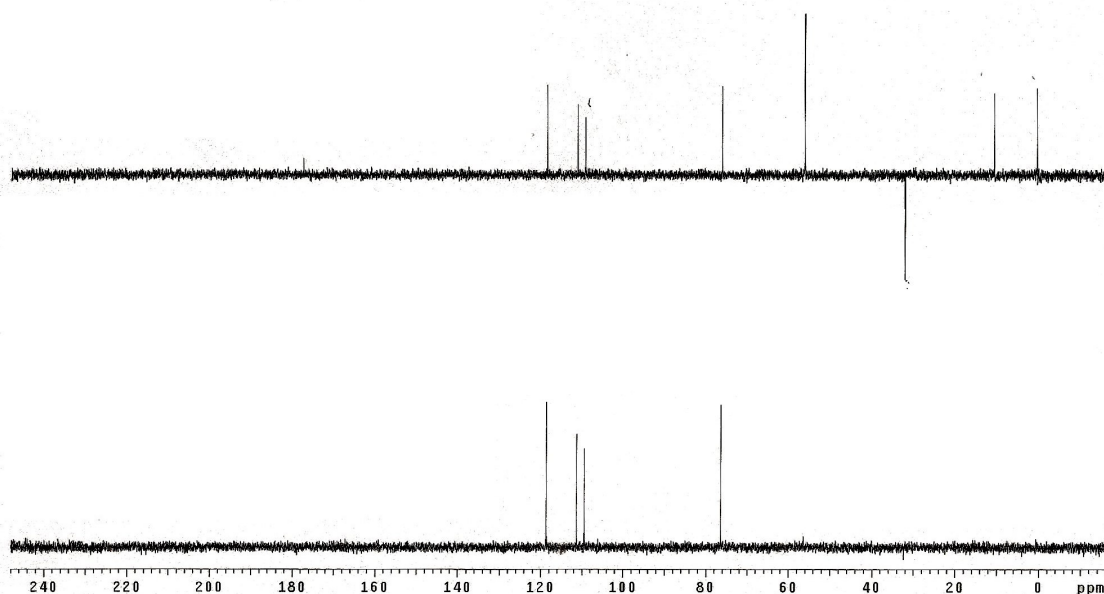
E2: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (**22**).



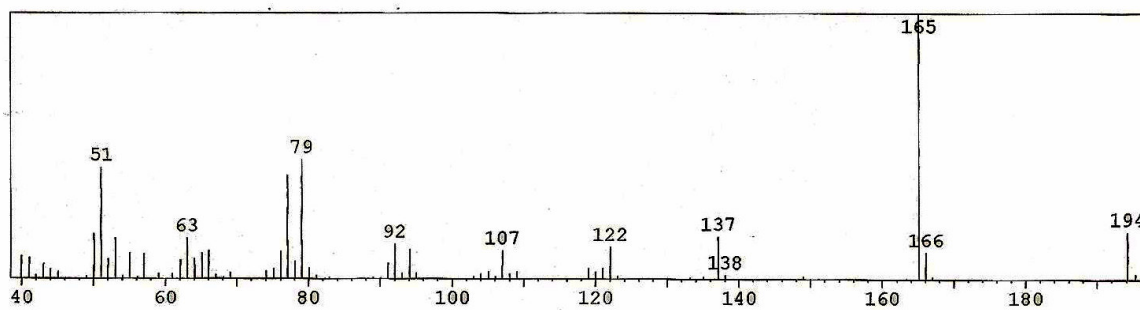
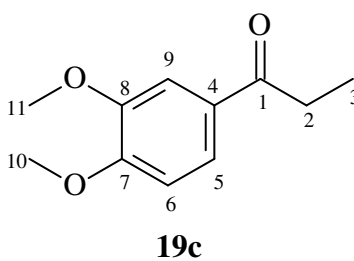
E3: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (**22**).



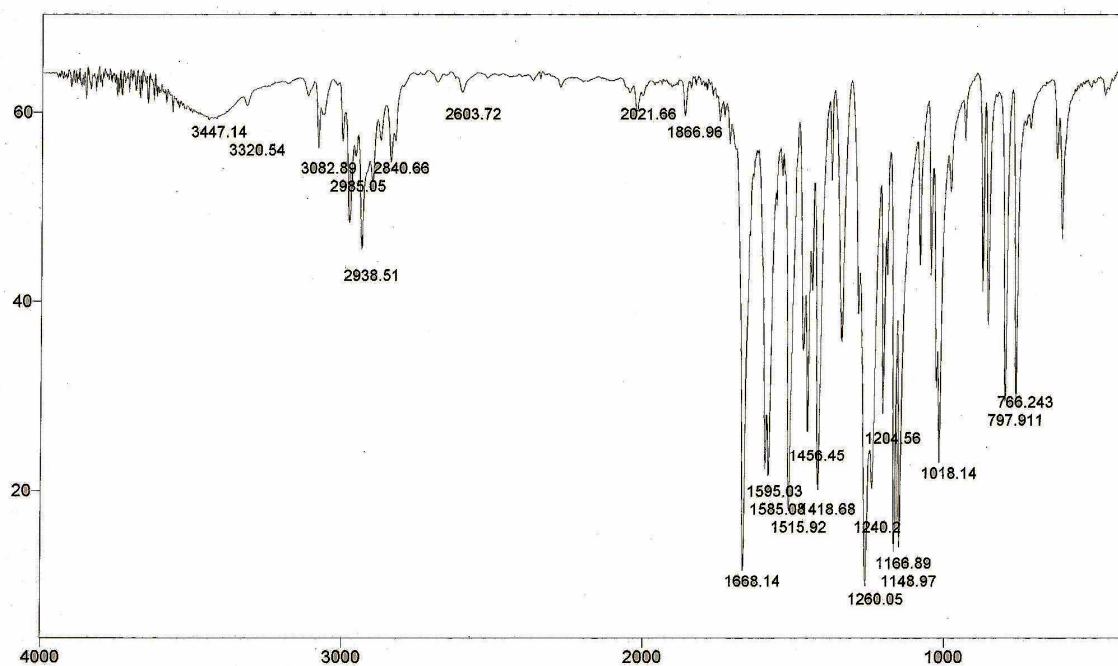
E4: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (**22**).



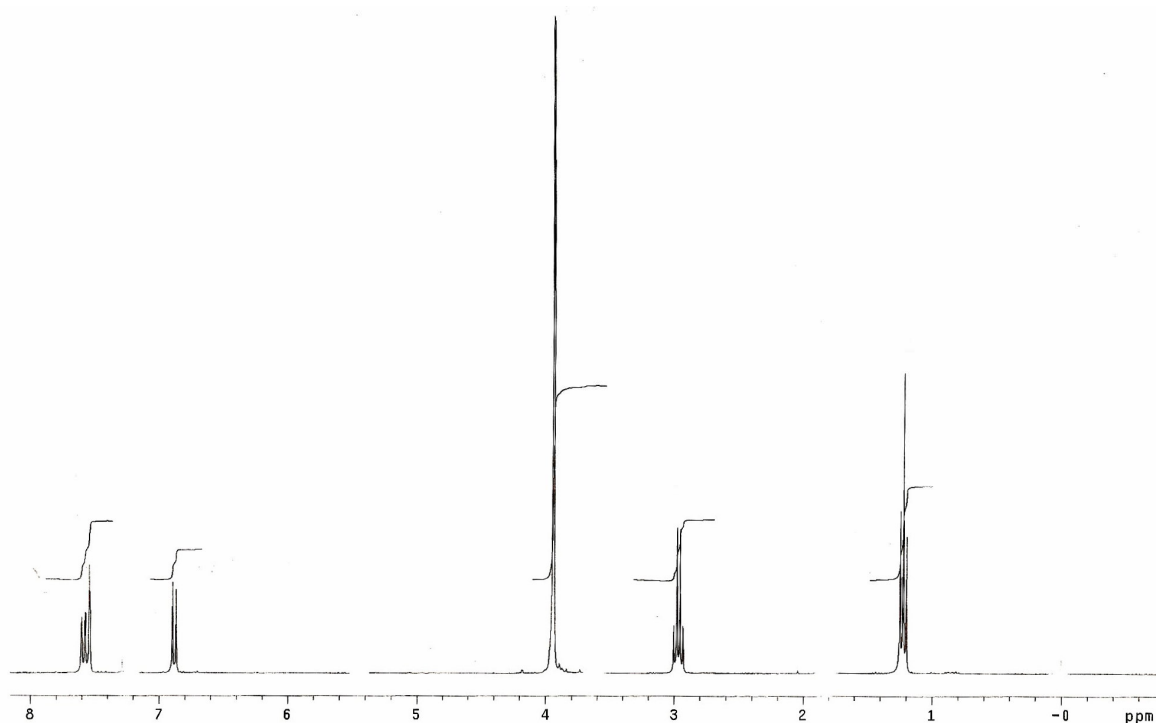
E5: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl₃) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol (22).



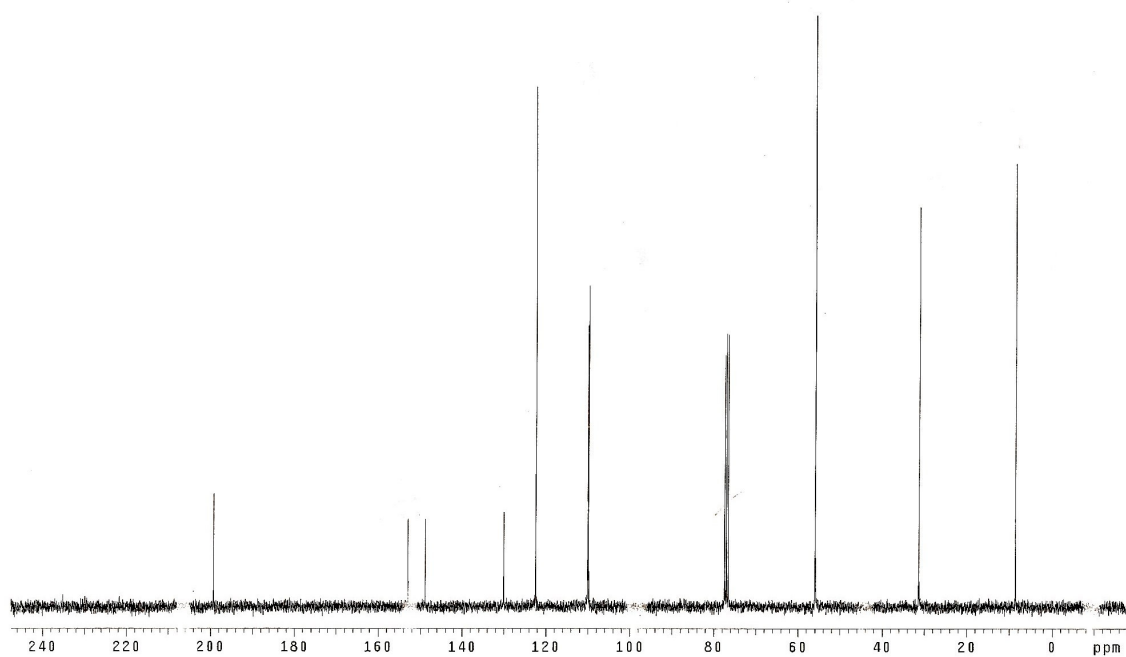
E6: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c).



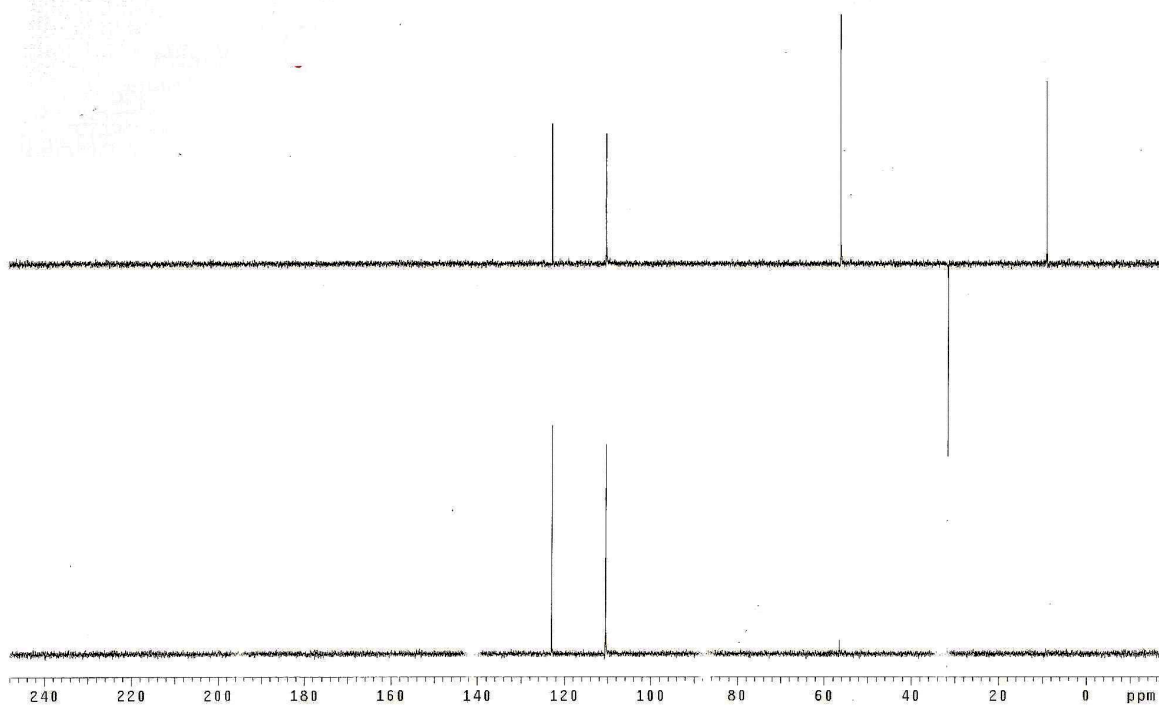
E7: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**19c**).



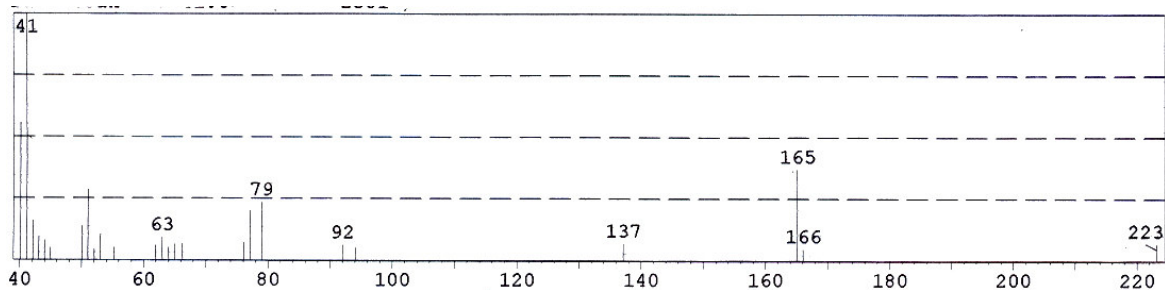
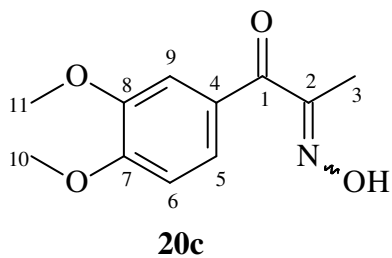
E8: Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**19c**).



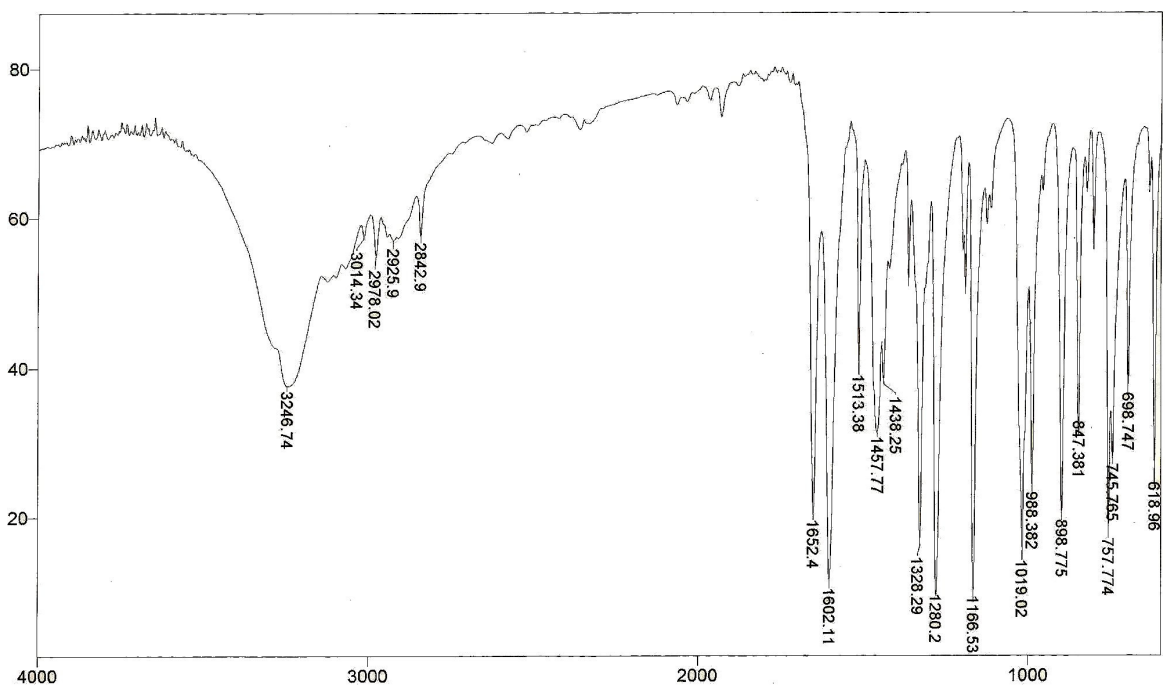
E9: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c).



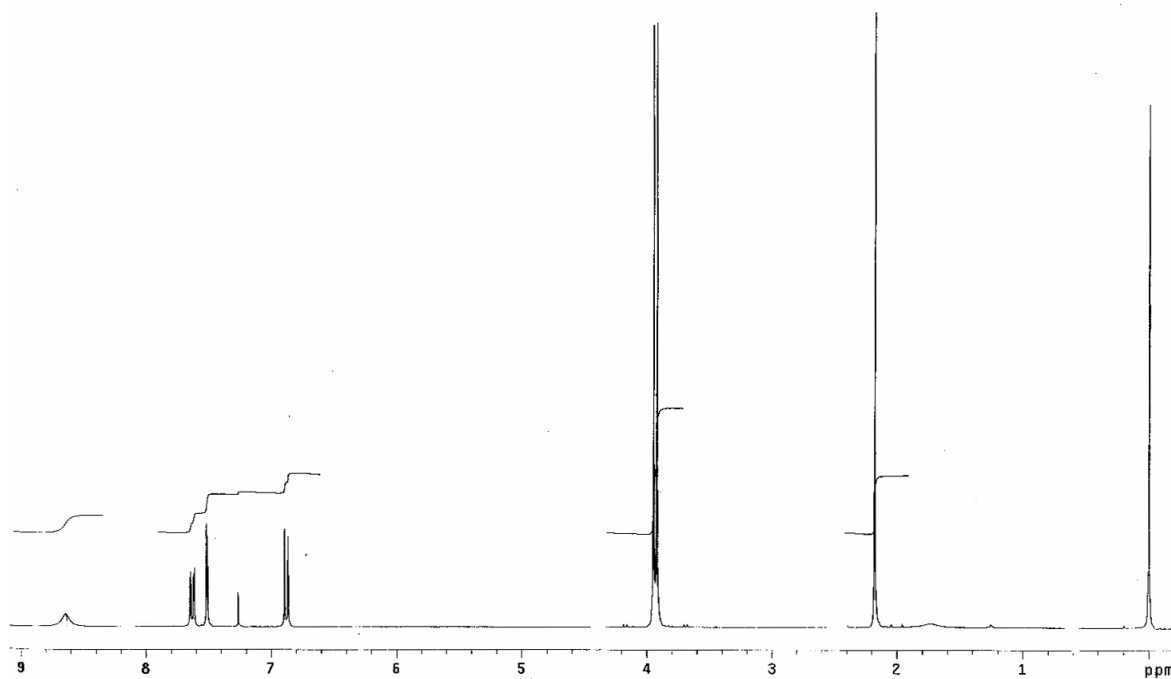
E10: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (19c).



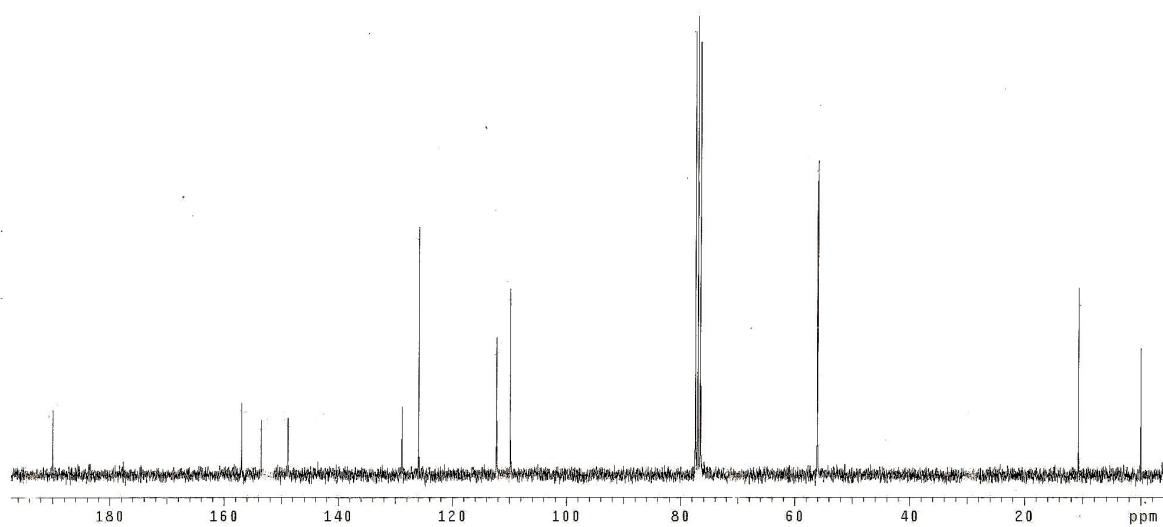
E11: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20c**).



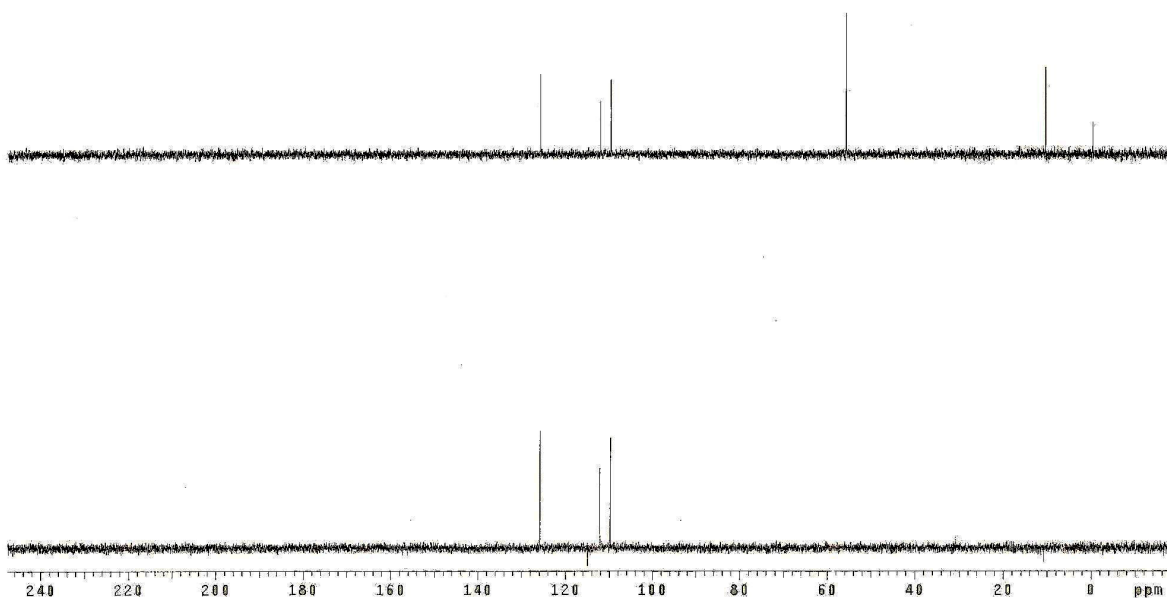
E12: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20c**).



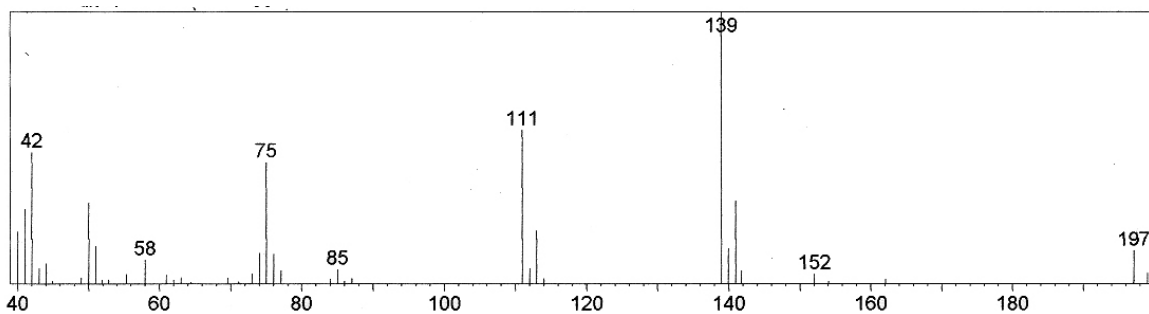
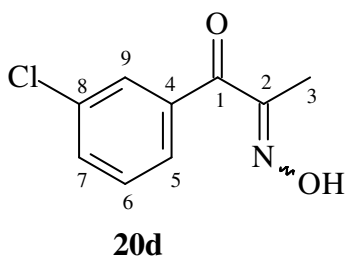
E13: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20c**).



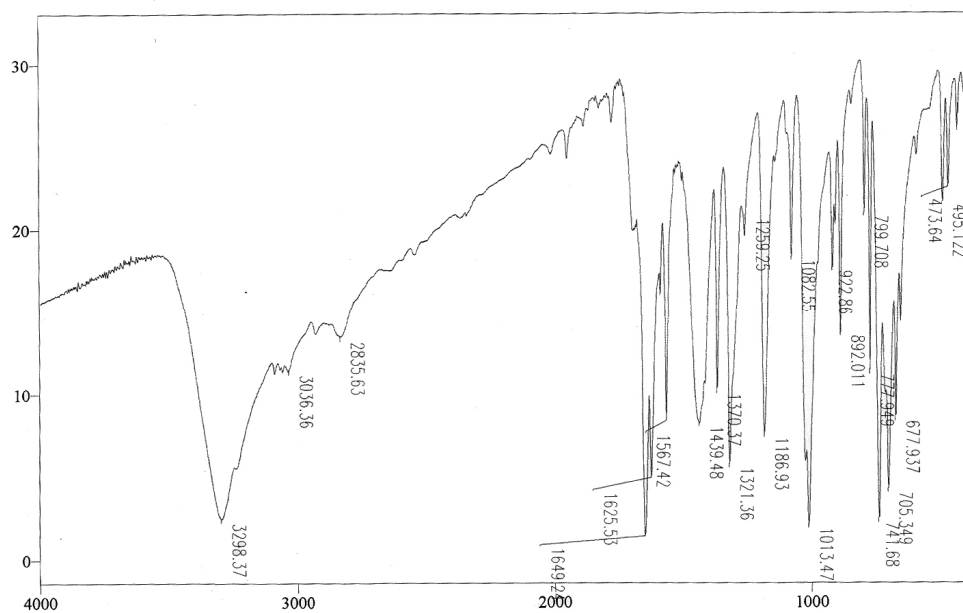
E14: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20c**).



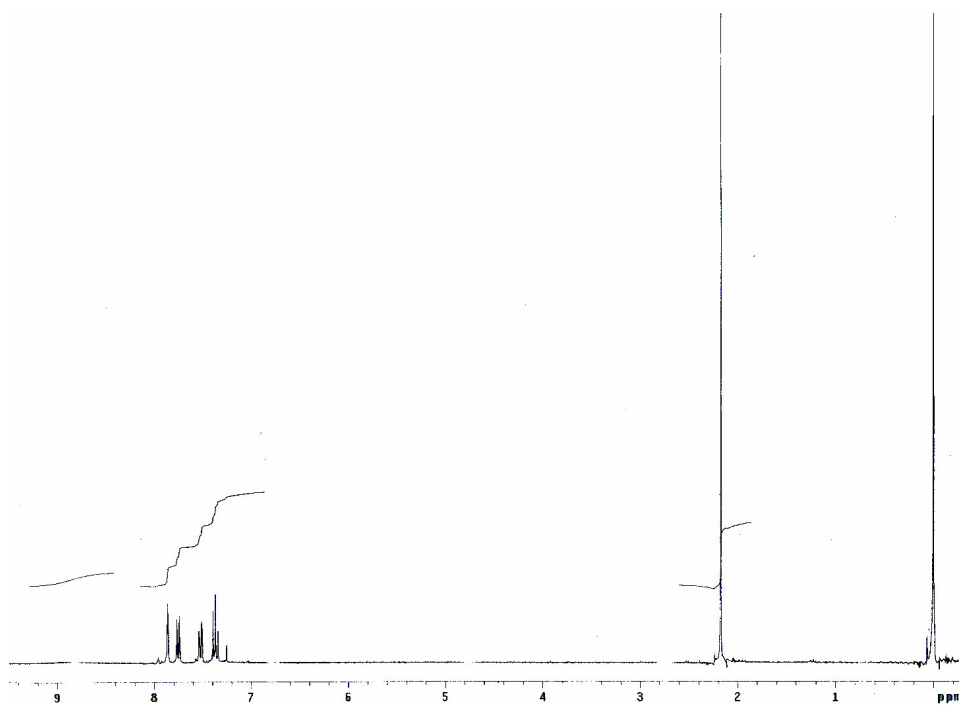
E15: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl₃) do 1-(3,4dimetoxifenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20c**).



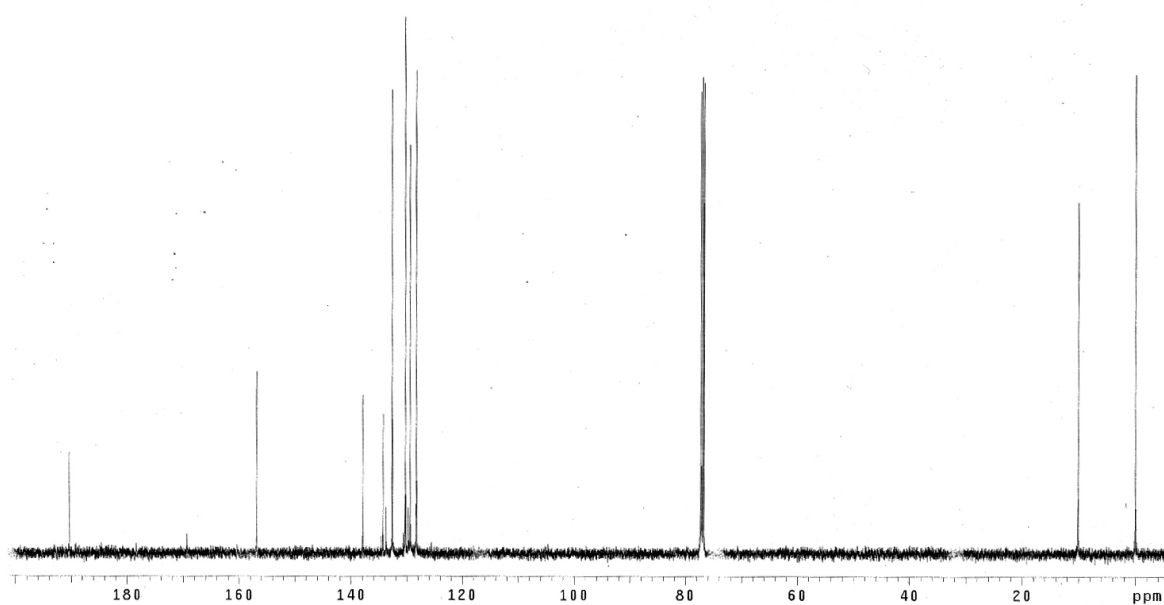
E16: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20d**).



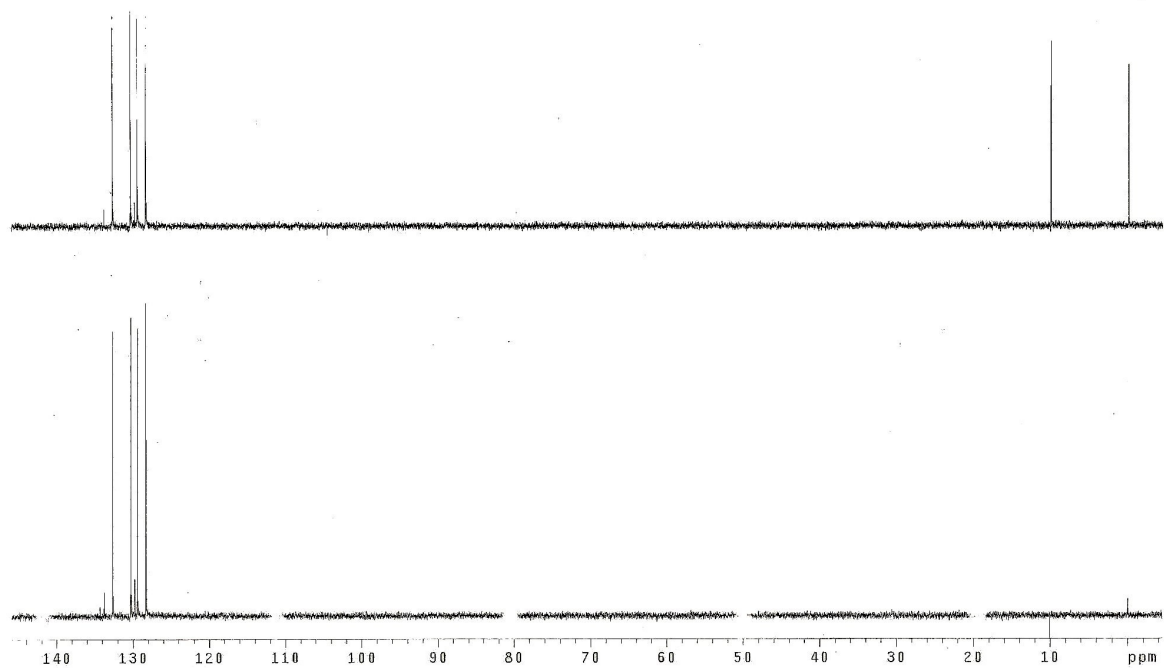
E17: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20d**).



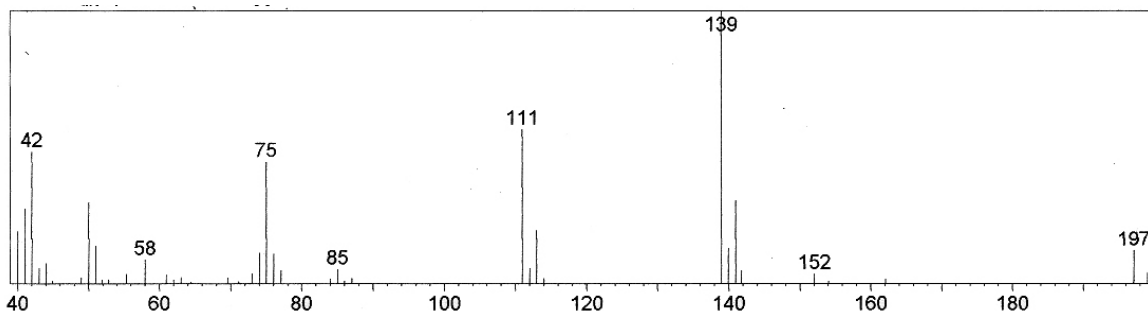
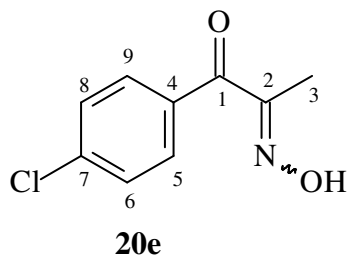
E18: Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20d**).



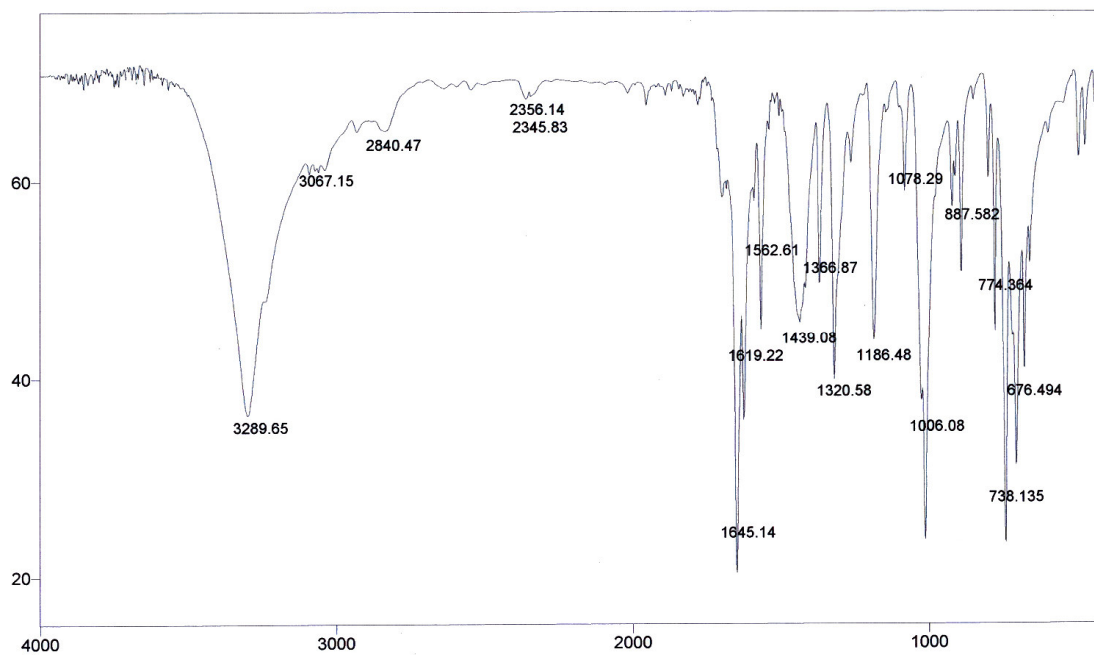
E19: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20d**).



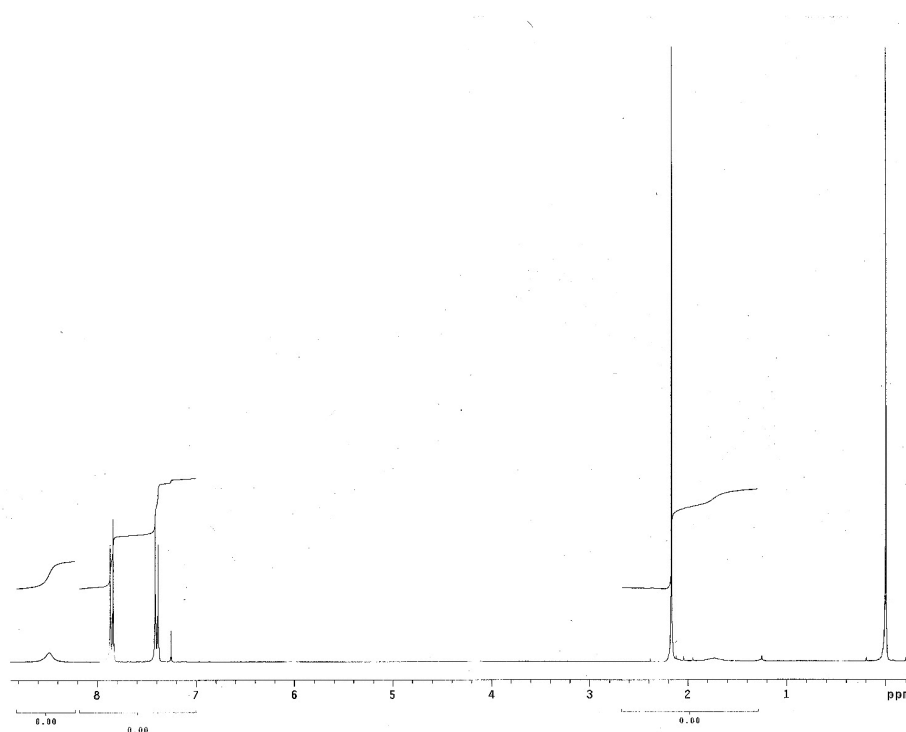
E20: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(3-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20d**).



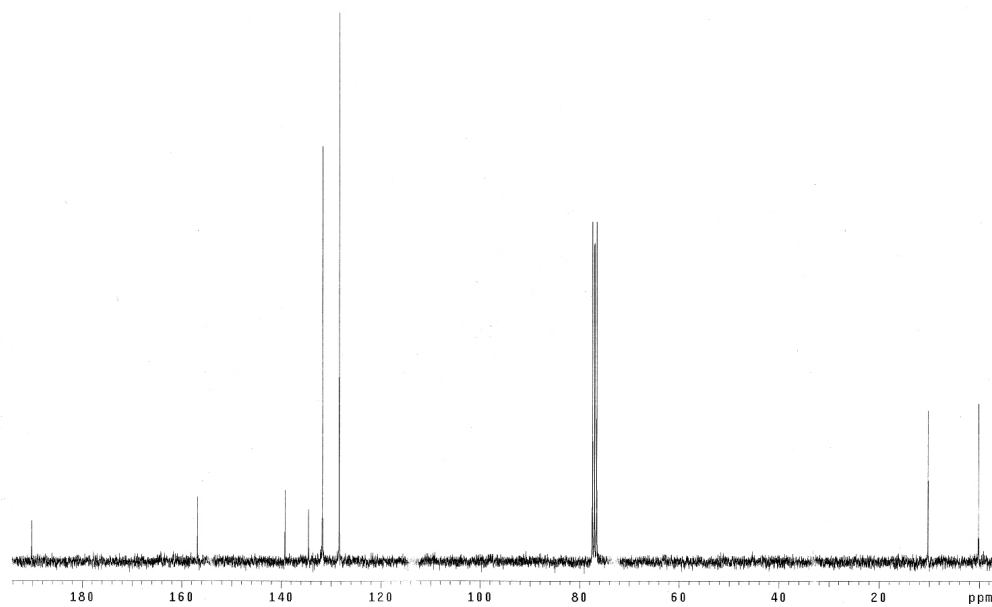
E21: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20e**).



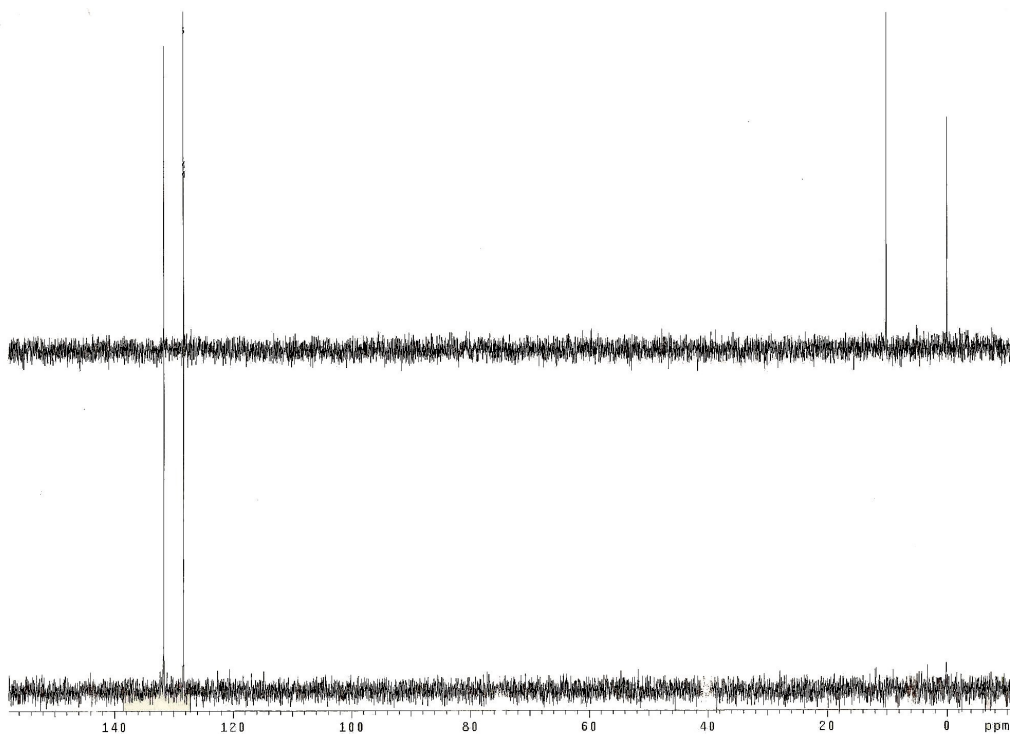
E22: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20e**).



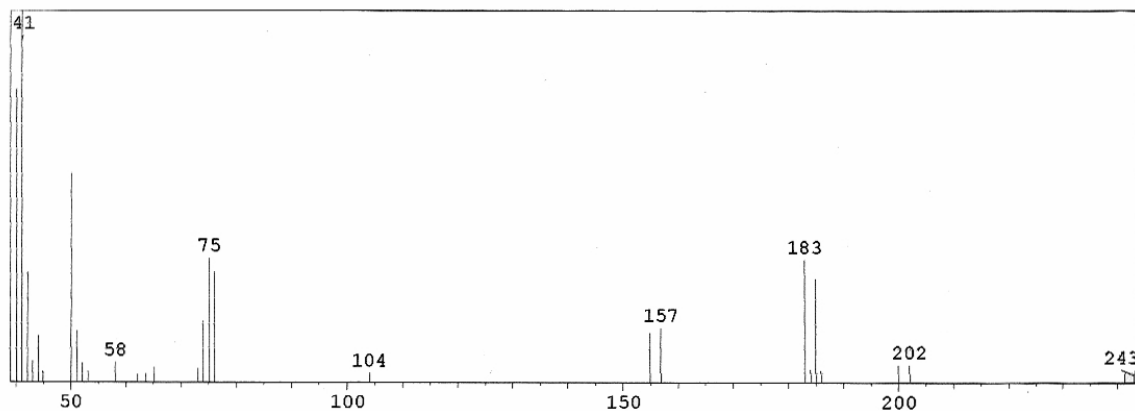
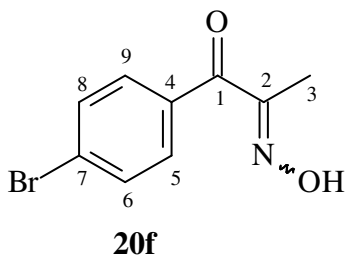
E23: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20e**).



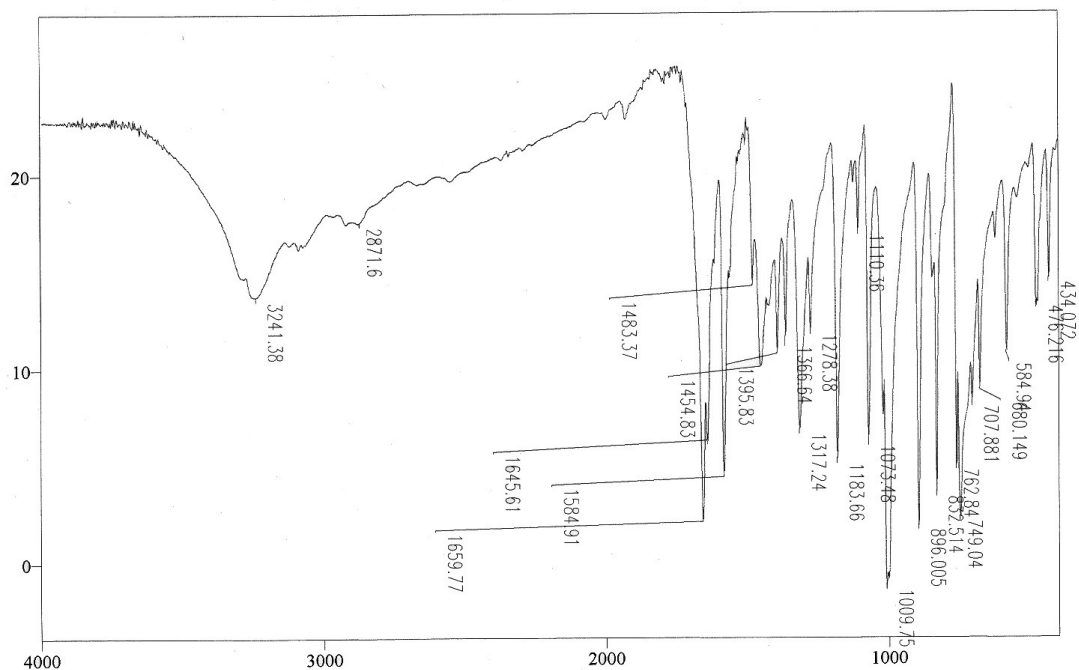
E24: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20e**).



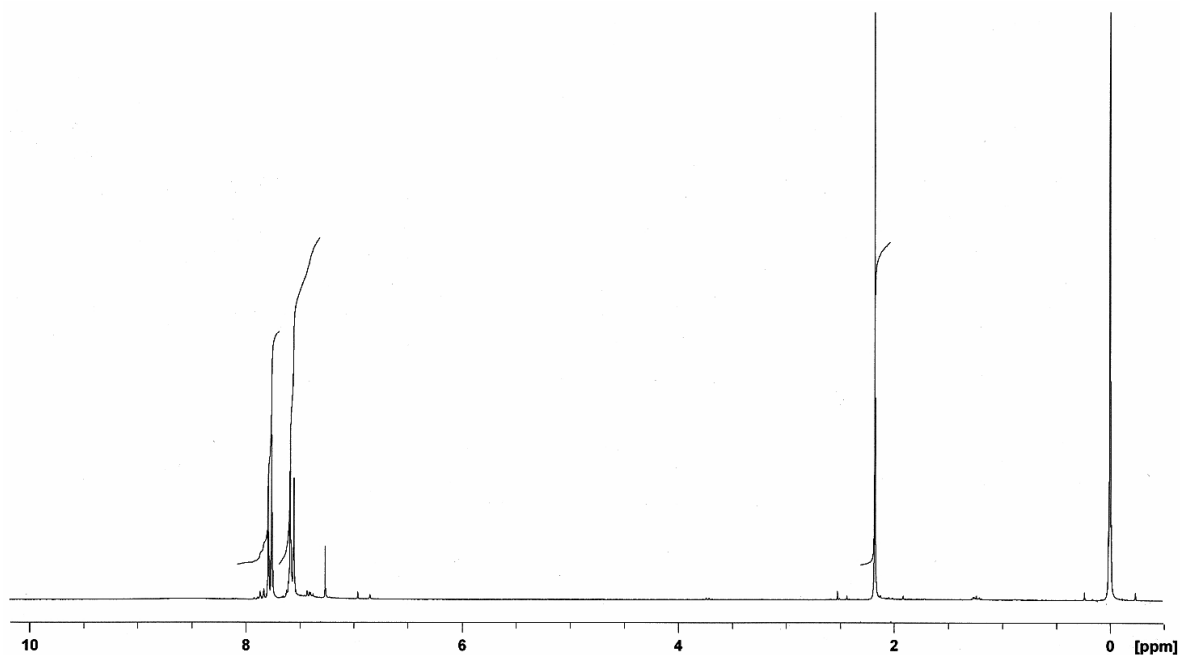
E25: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl₃) do 1-(4-clorofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20e**).



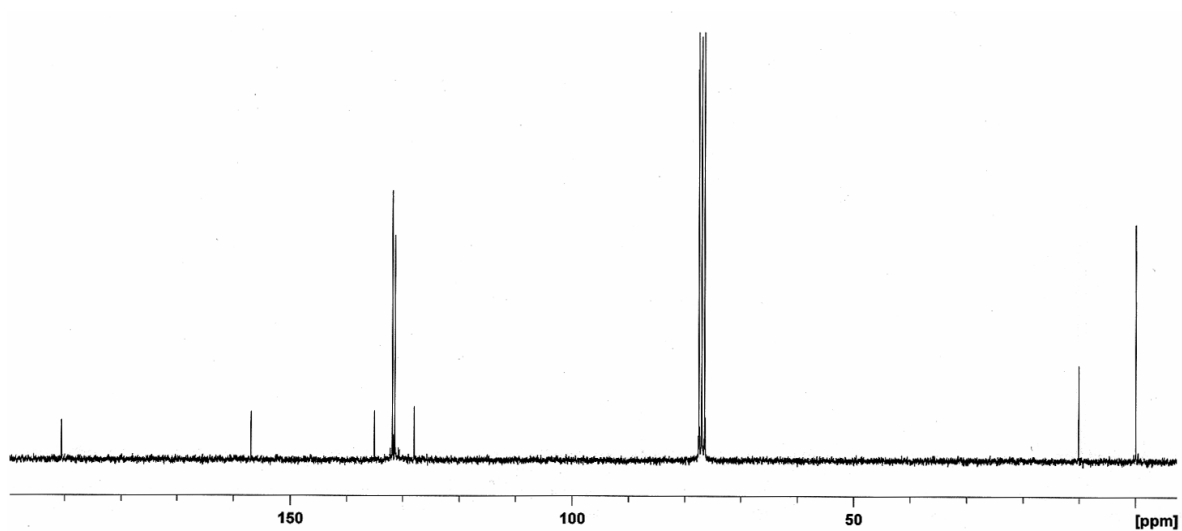
E26: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20f**).



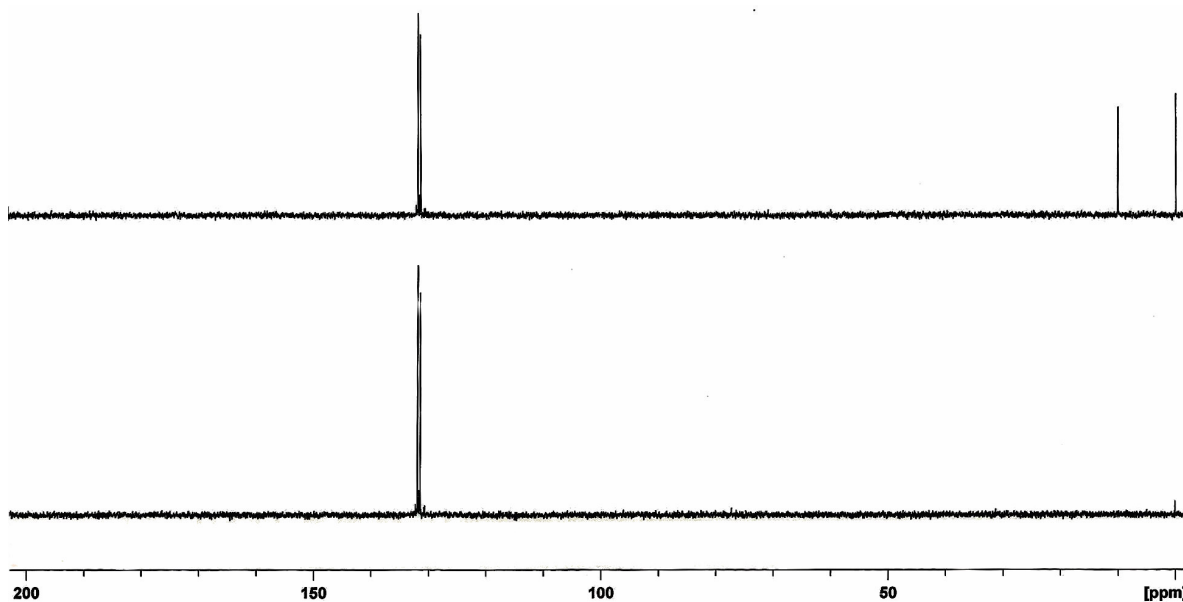
E27: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20f**).



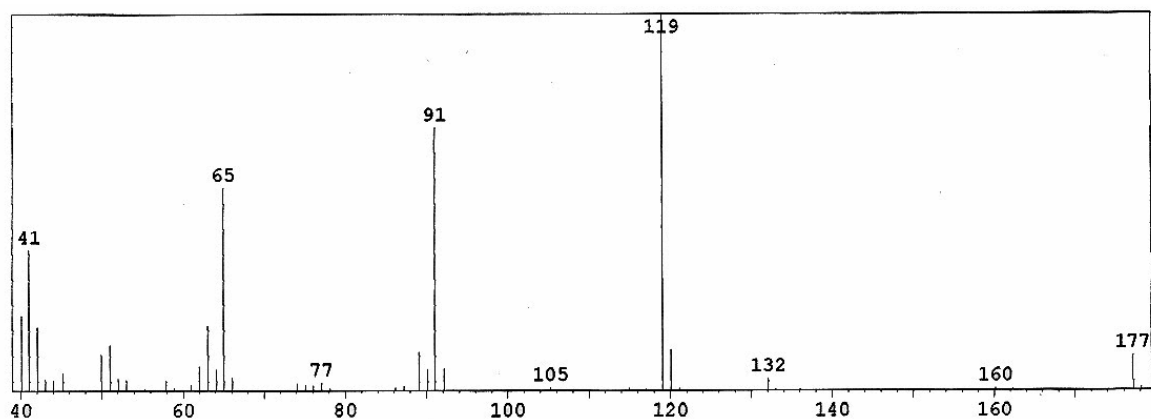
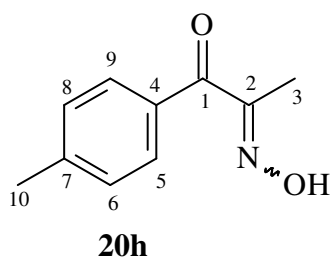
E28: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20f**).



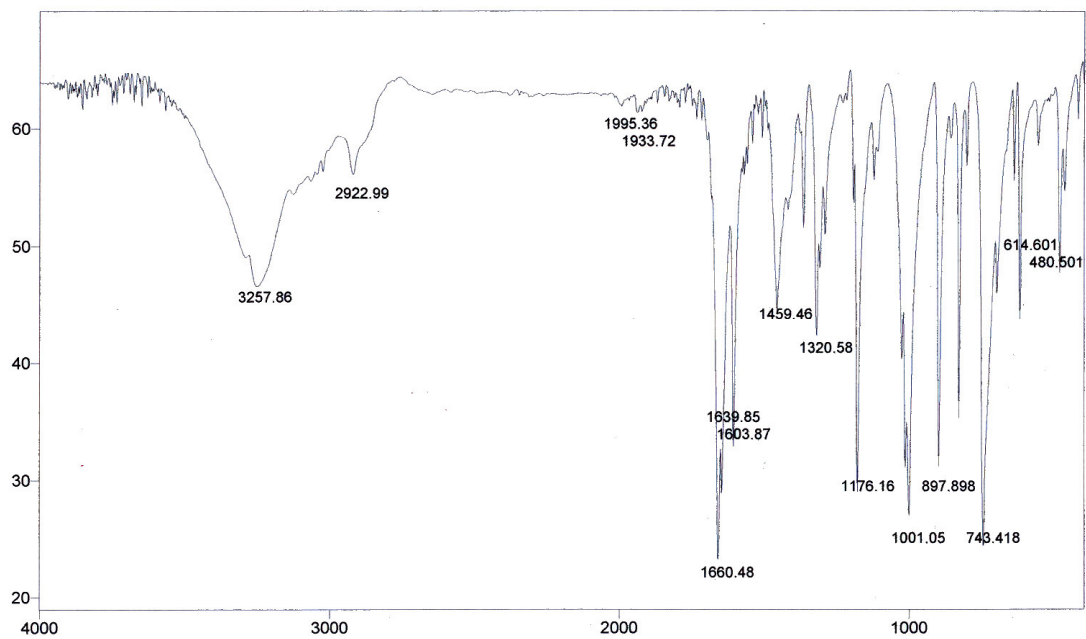
E29: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20f**).



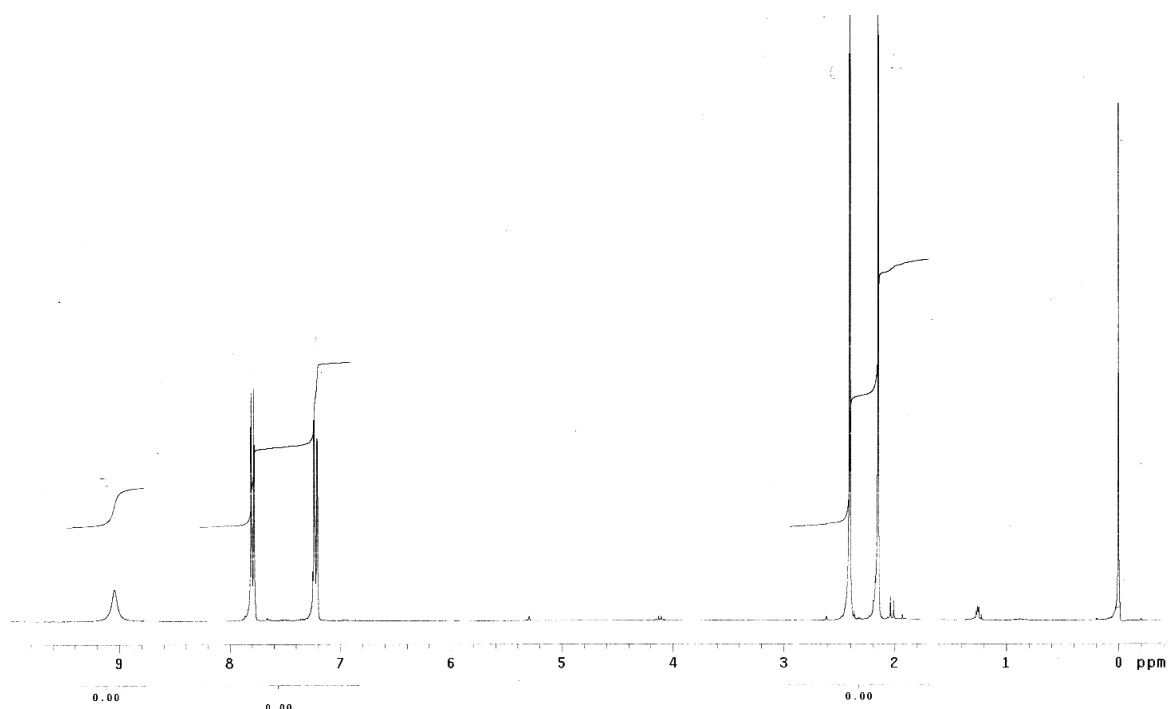
E30: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20f**).



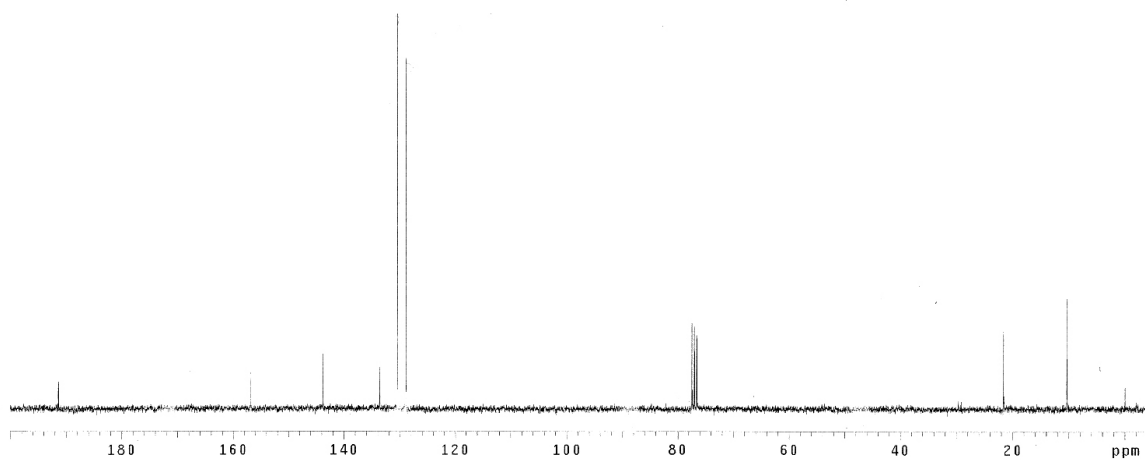
E31: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20g**).



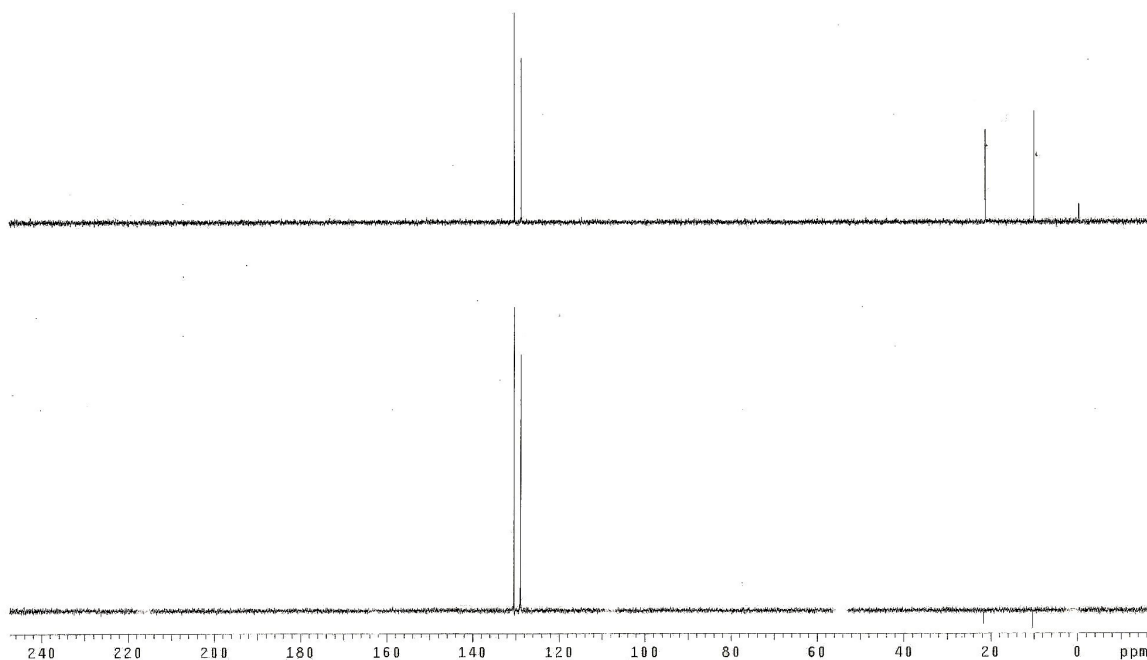
E32: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20g**).



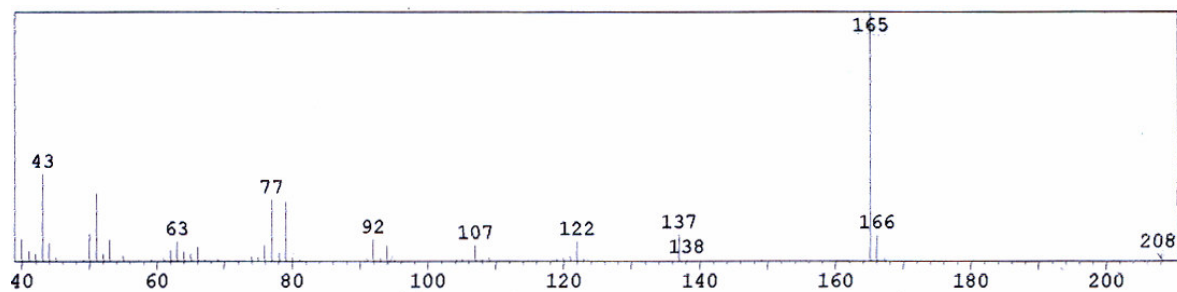
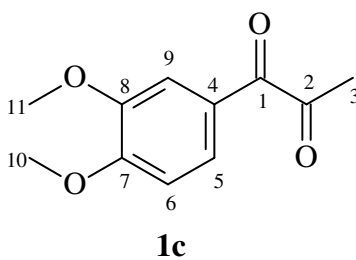
E33: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20g**).



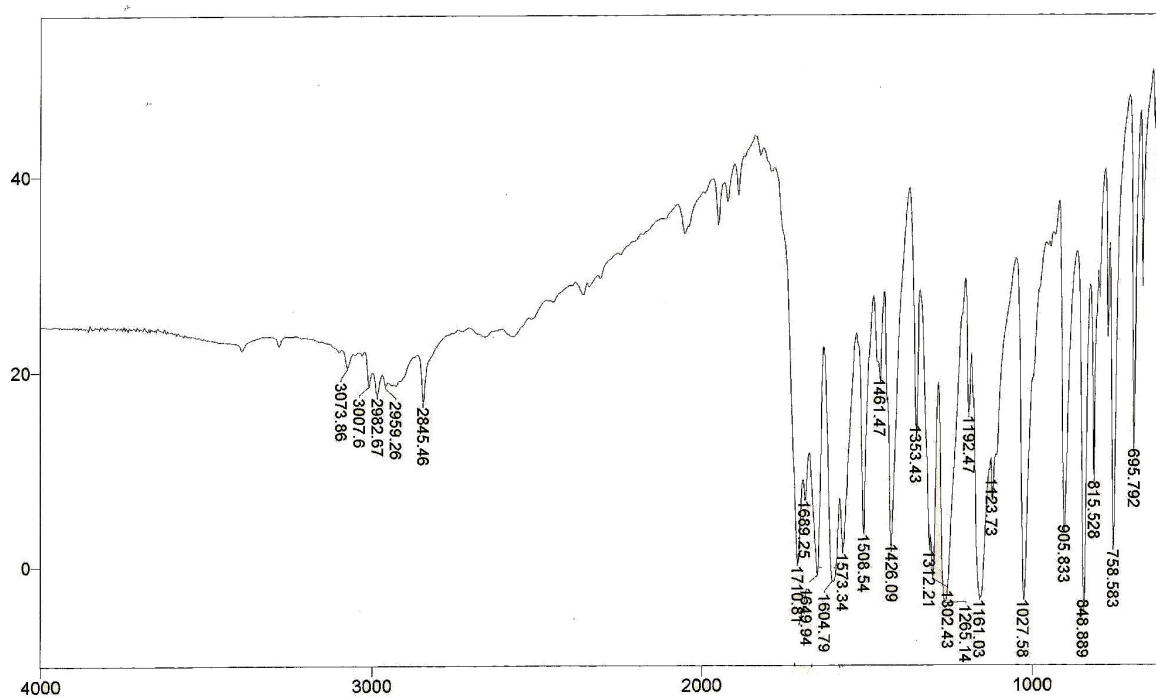
E34: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20g**).



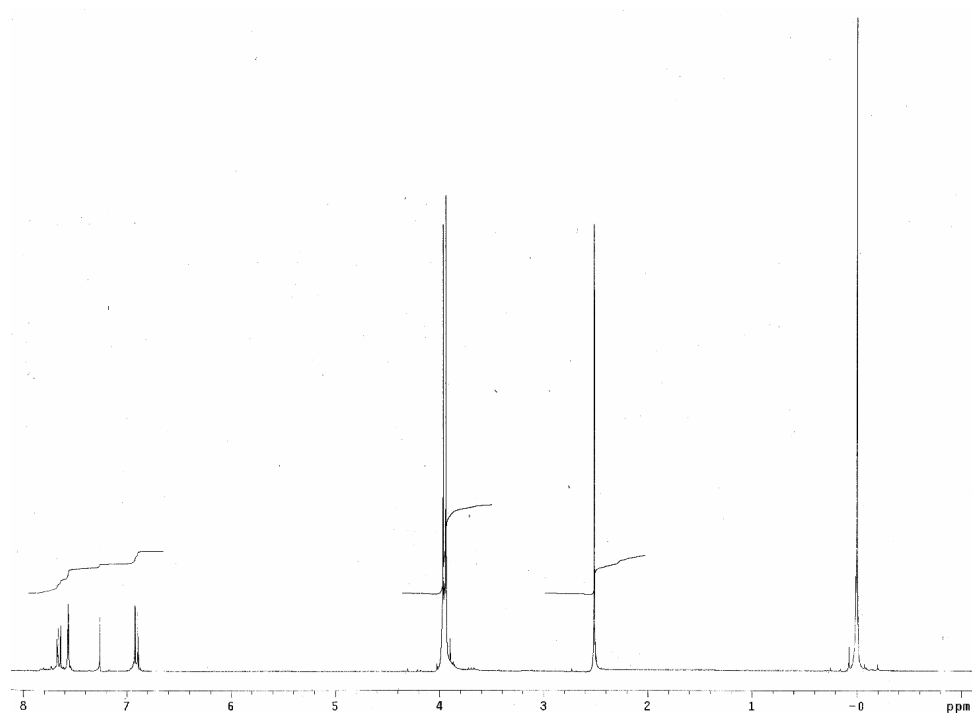
E35: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl₃) do 1-(4-metilfenil)-2-oxima-1,2-propanodiona (**20g**).



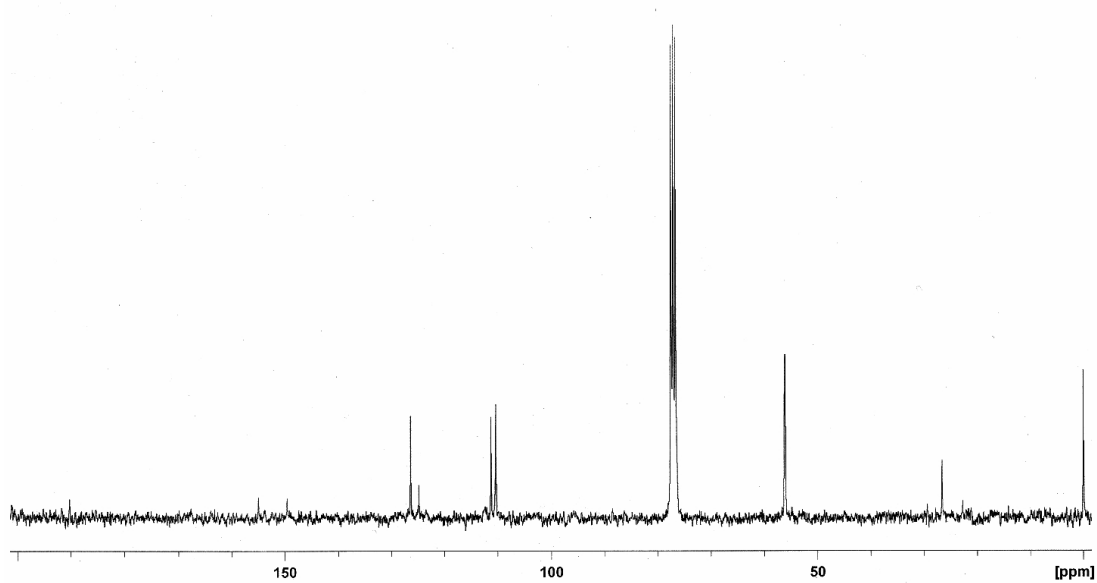
E36: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (**1c**).



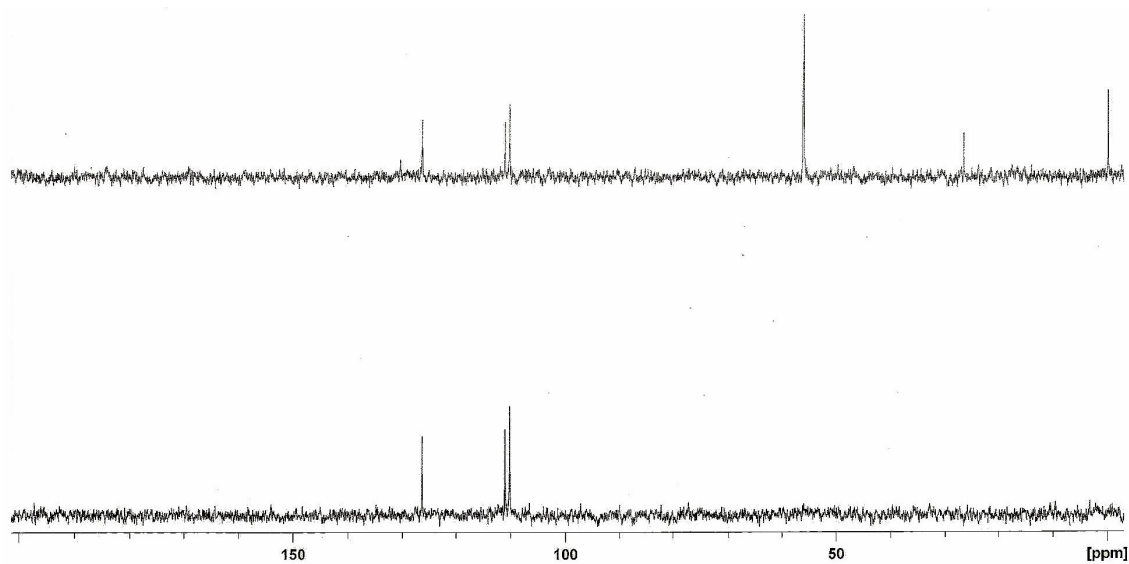
E37: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (**1c**).



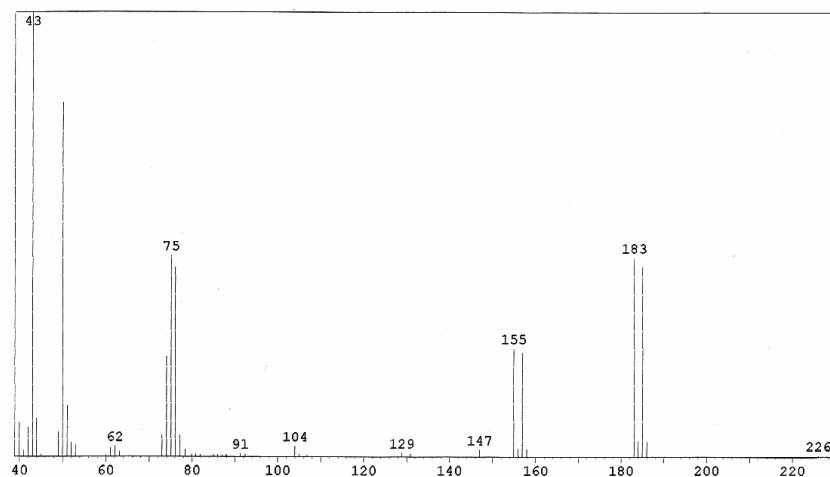
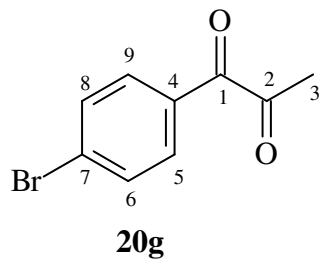
E38: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (**1c**).



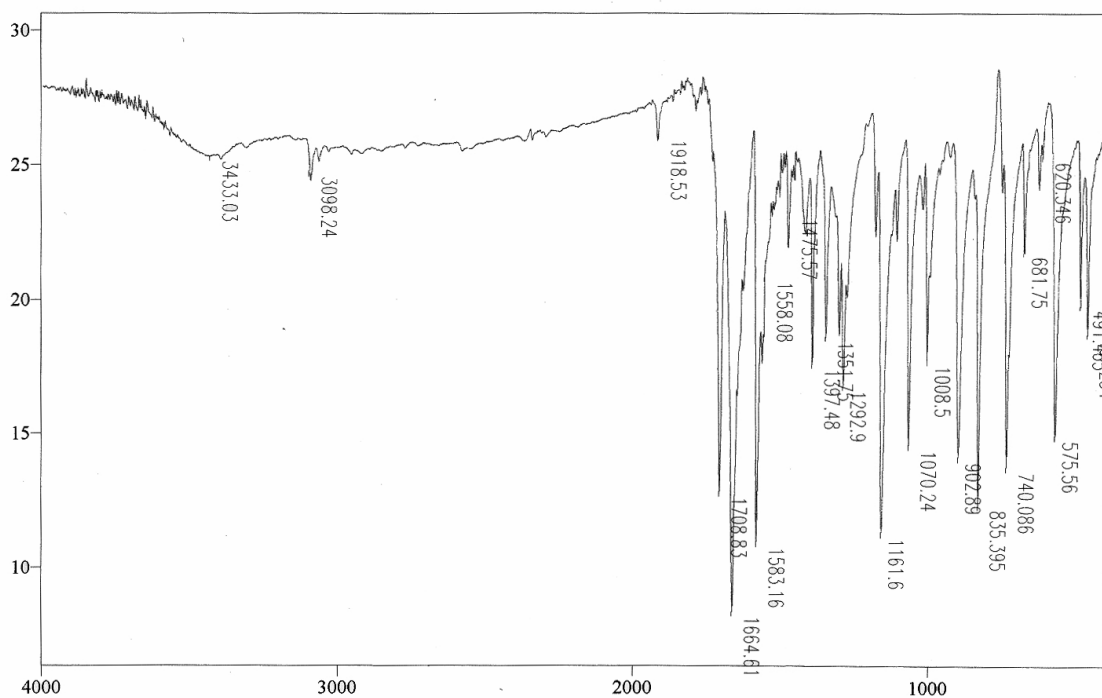
E39: Espectro de RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (**1c**).



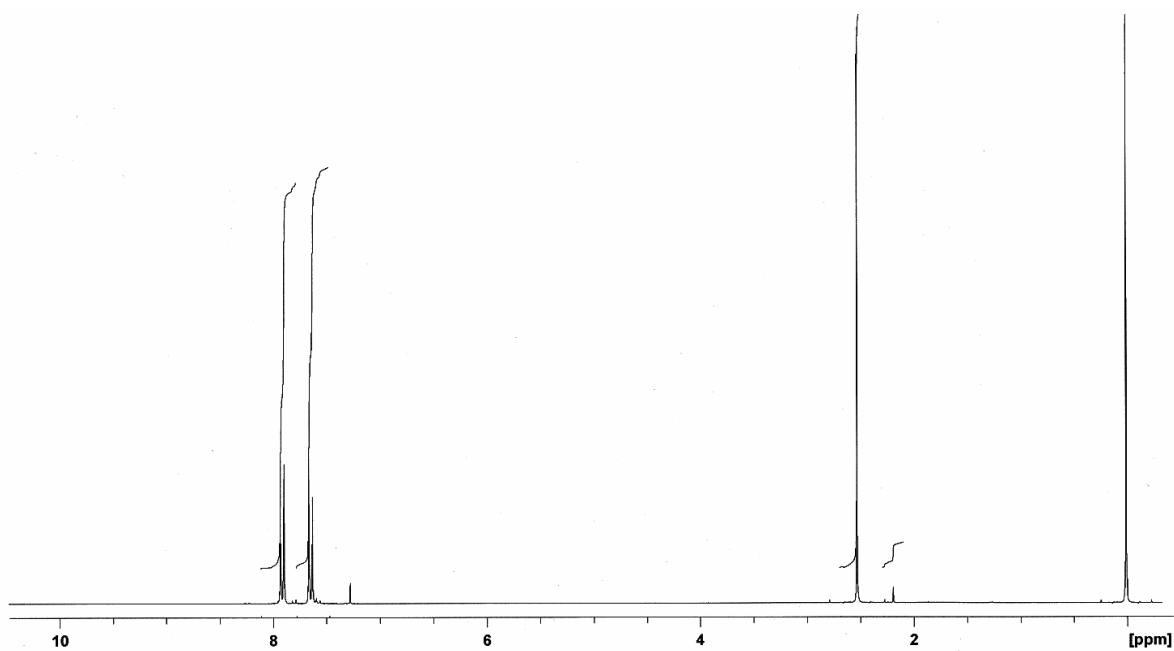
E40: Espectro de DEPT 90° e 135° (62,5MHz, CDCl_3) do 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-propanodiona (**1c**).



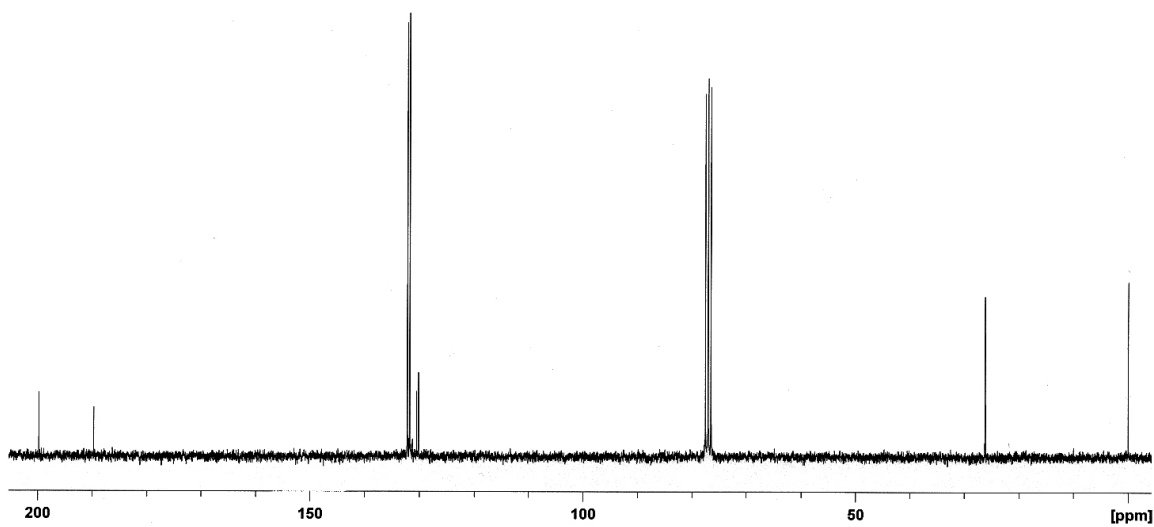
E41: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (**1f**).



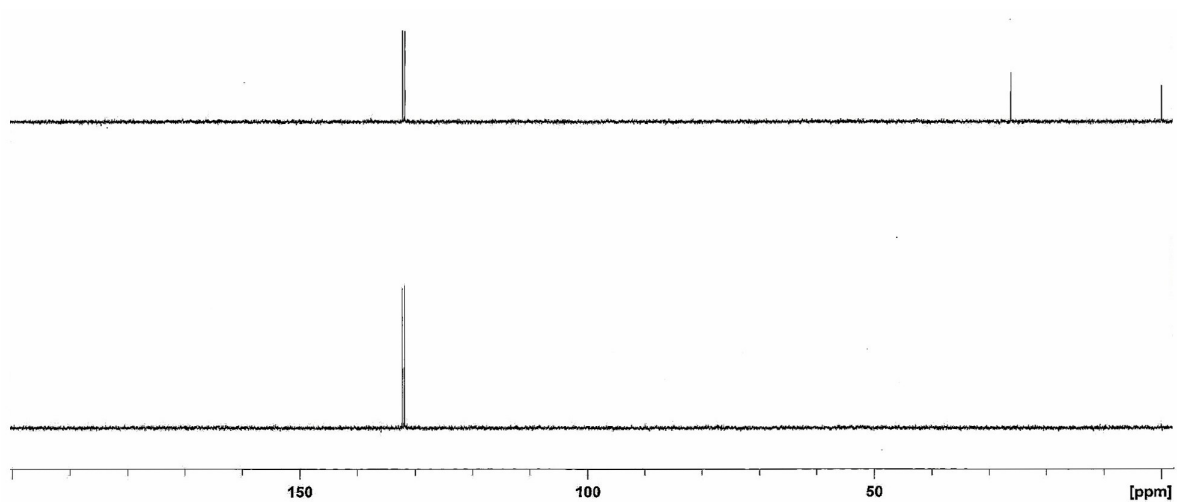
E42: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (**1f**).



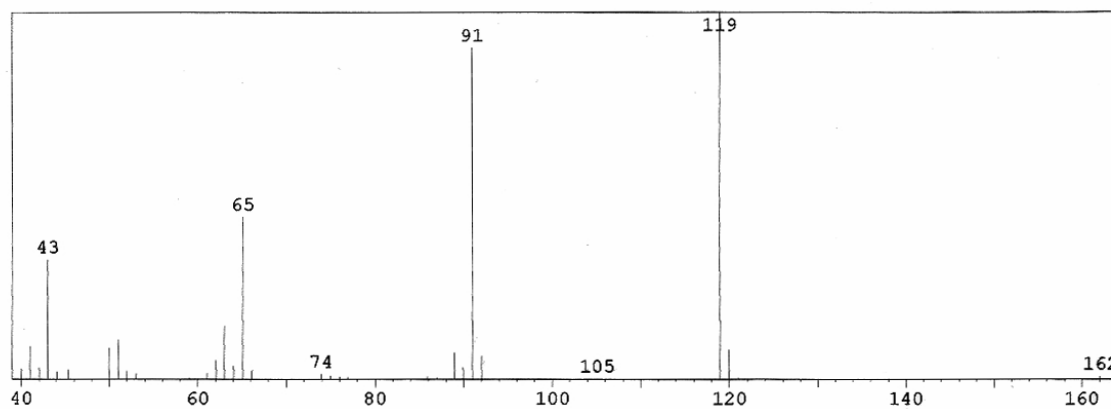
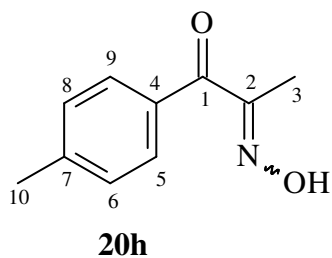
E43: Espectro de RMN de ¹H (250MHz, CDCl₃) do 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (**1f**).



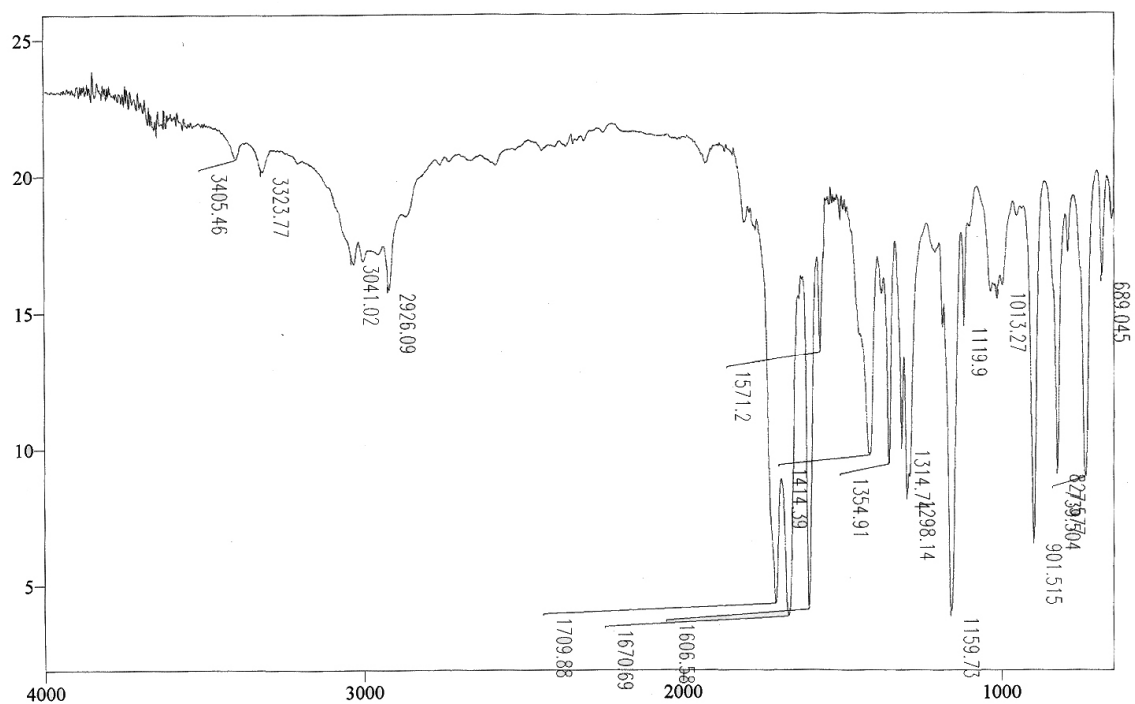
E44: Espectro de RMN de ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (**1f**).



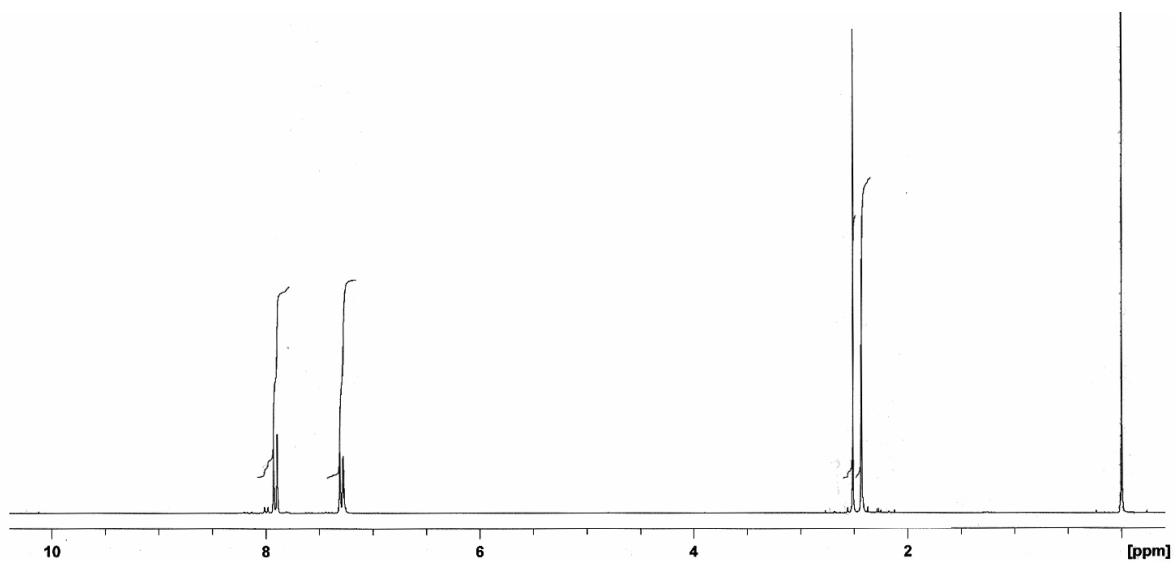
E45: Espectro de DEPT 90° e 135° (62,5MHz, CDCl₃) do 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona (**1f**).



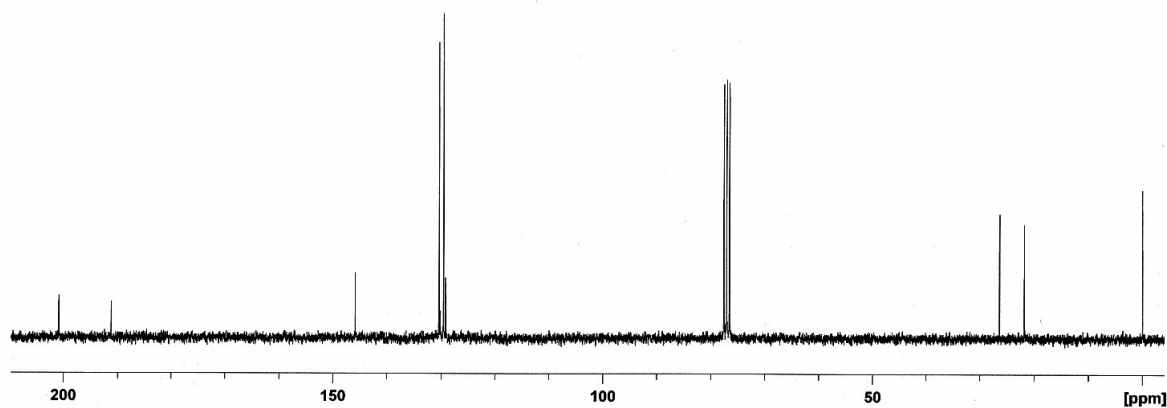
E46: Espectro de massas (IE, 70eV) do 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (**1g**).



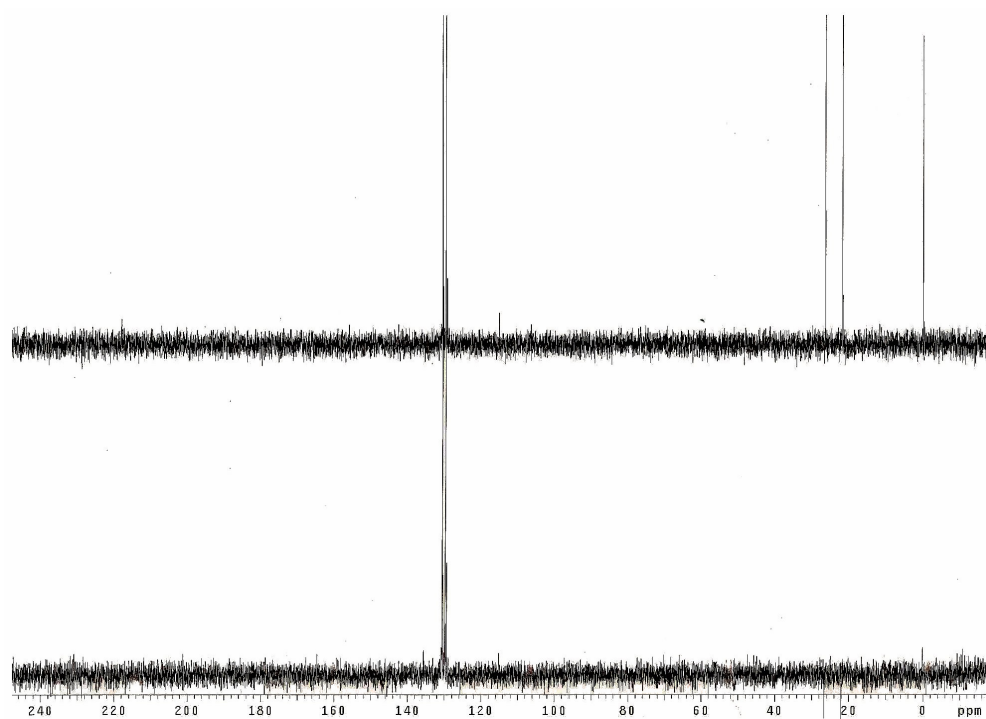
E47: Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (**1g**).



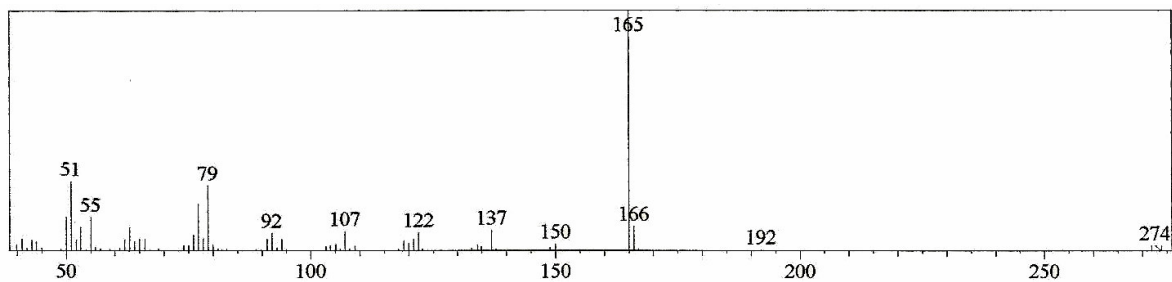
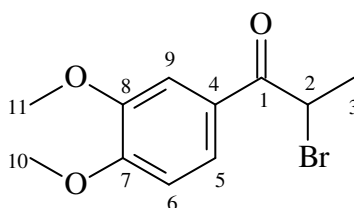
E48: Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (**1g**).



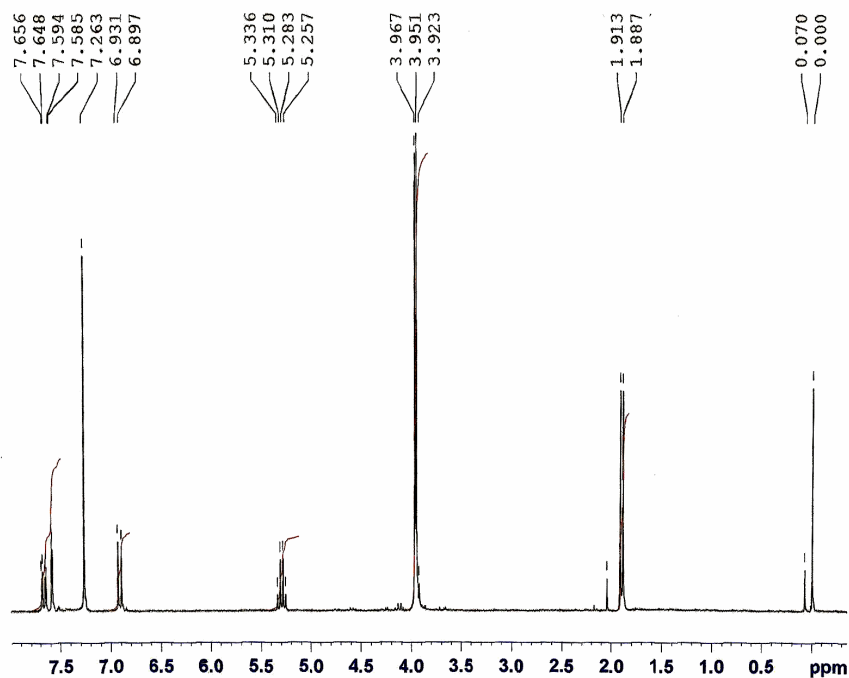
E49: Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (**1g**).



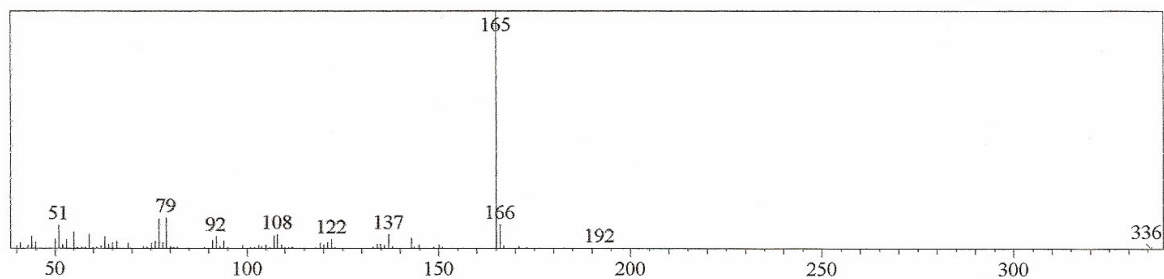
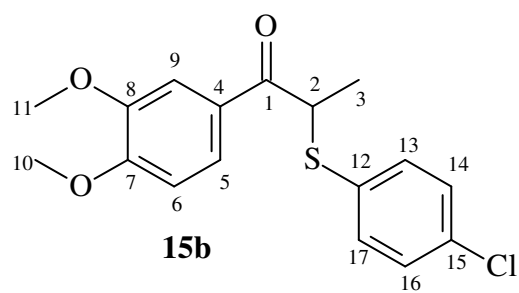
E50: Espectro de DEPT 90° e 135° (125MHz, CDCl_3) do 1-(4-metilfenil)-1,2-propanodiona (**1g**).



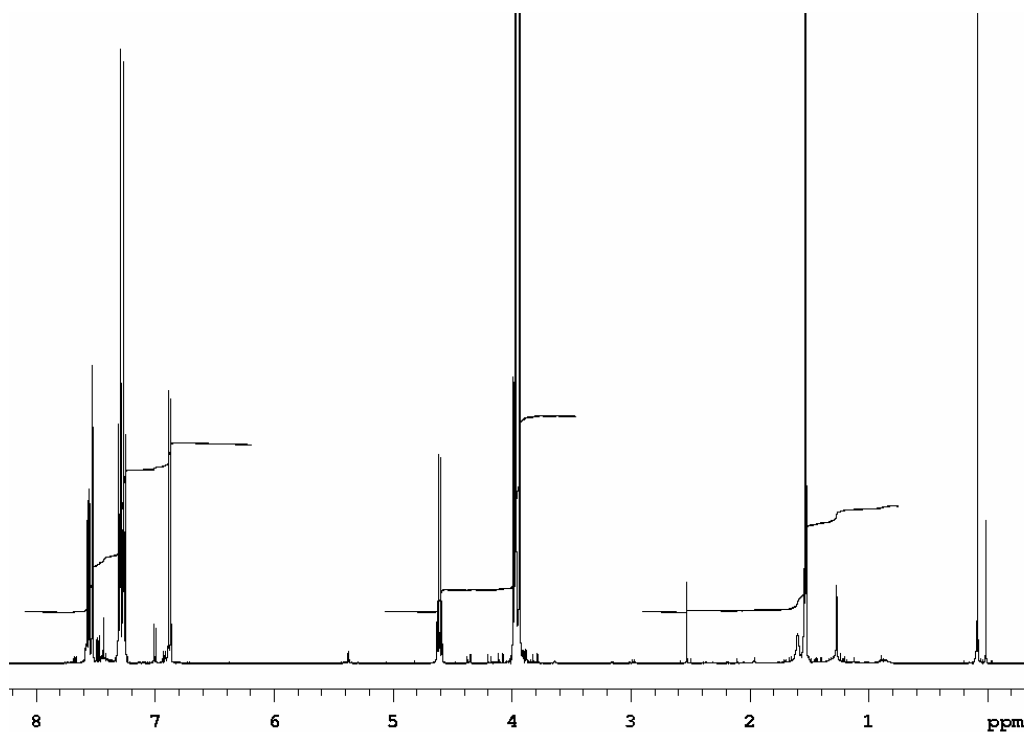
E51: Espectro de massas (IE, 70eV) do 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona.



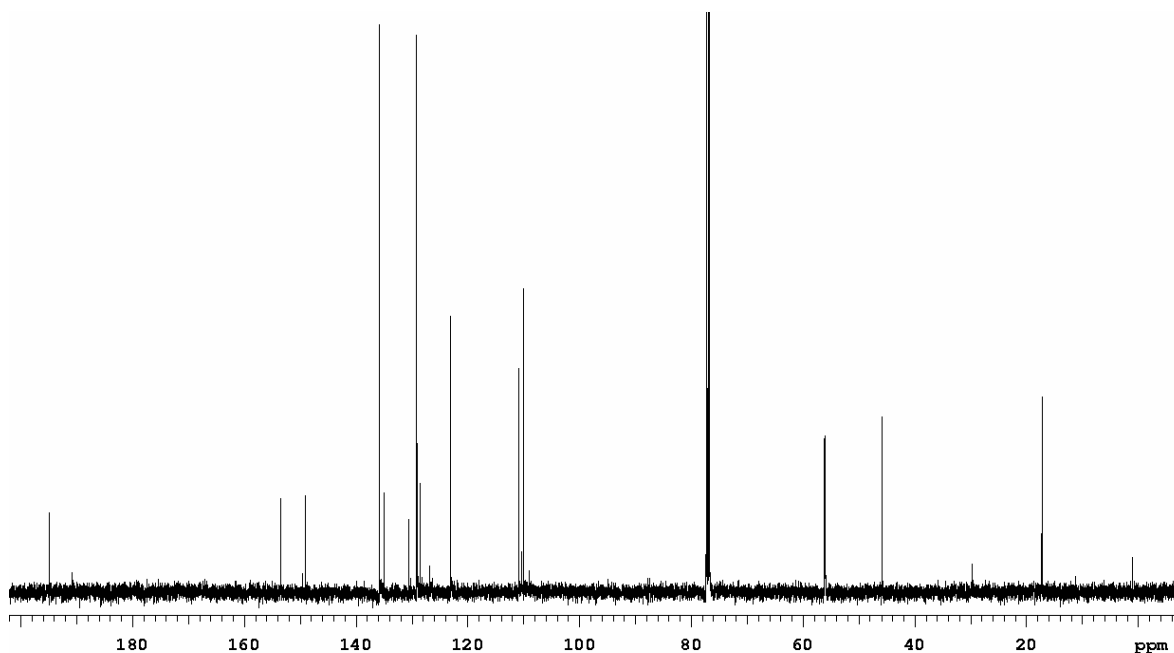
E52: Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona.



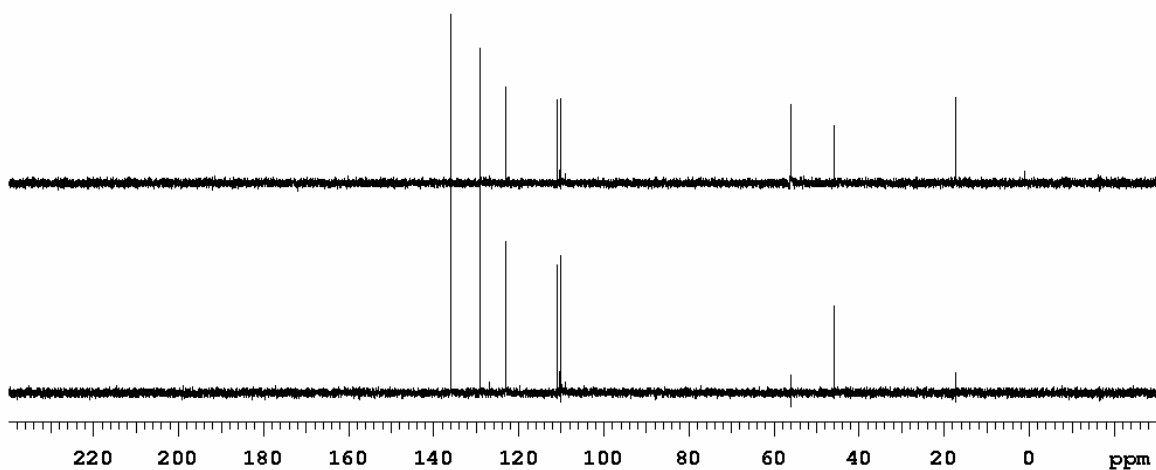
E53: Espectro de massas (IE, 70eV) do 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15b**).



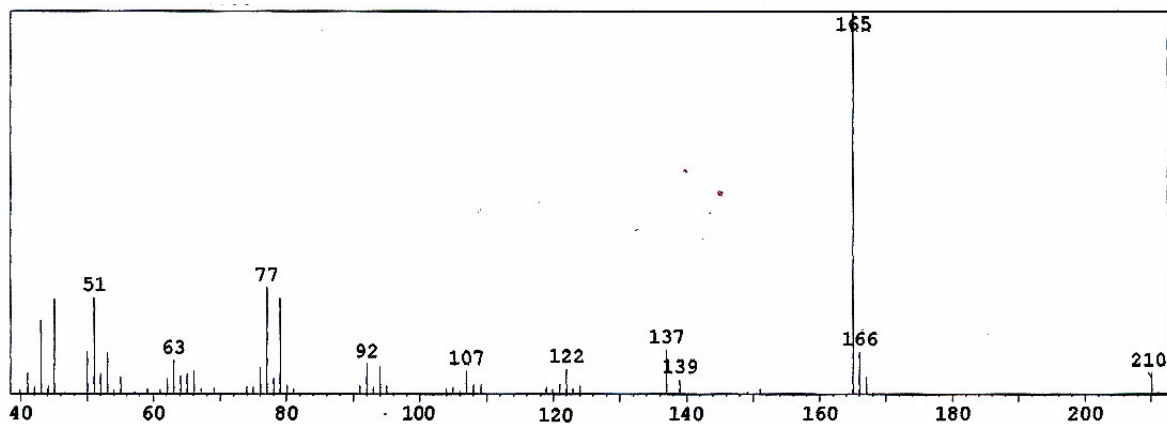
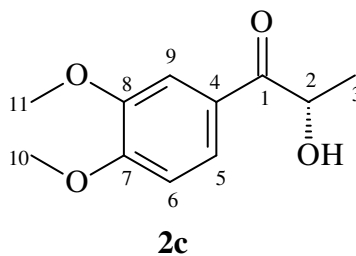
E54: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15b**).



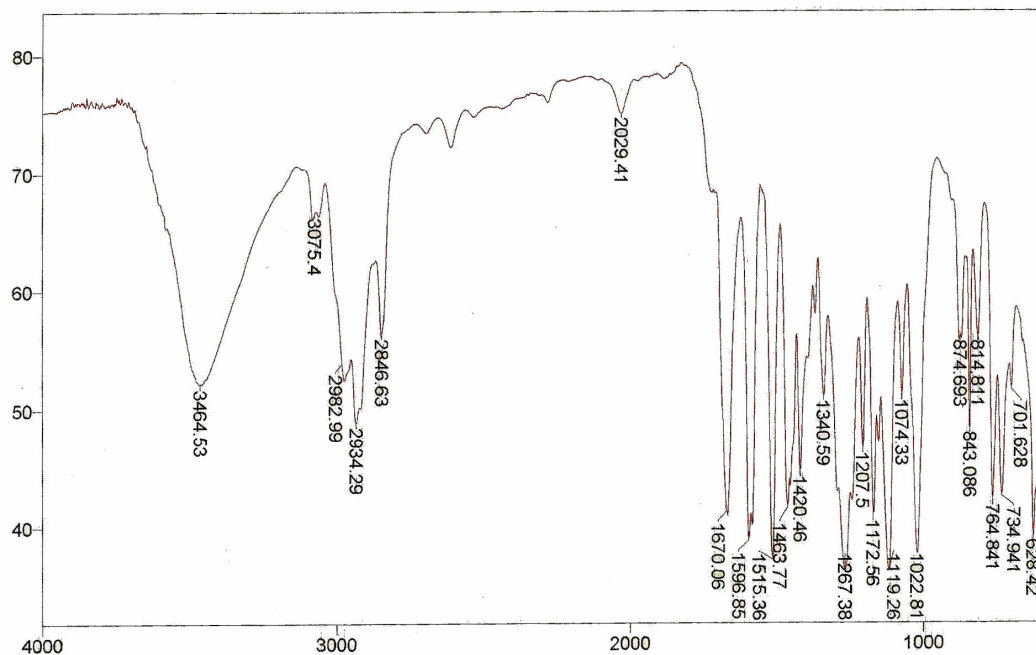
E55: Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15b**).



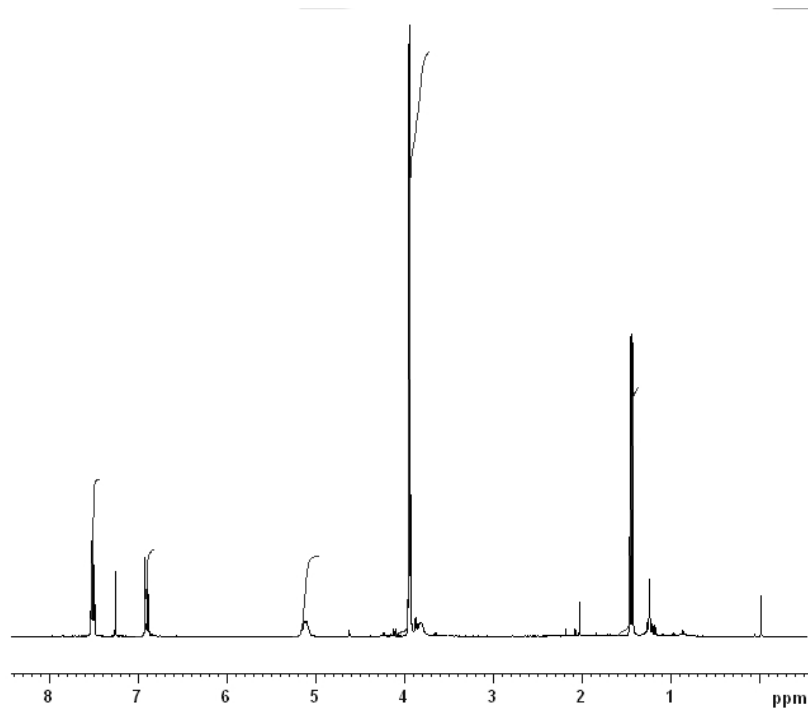
E56: Espectro de DEPT 90° e 135° (125MHz, CDCl_3) do 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**15b**).



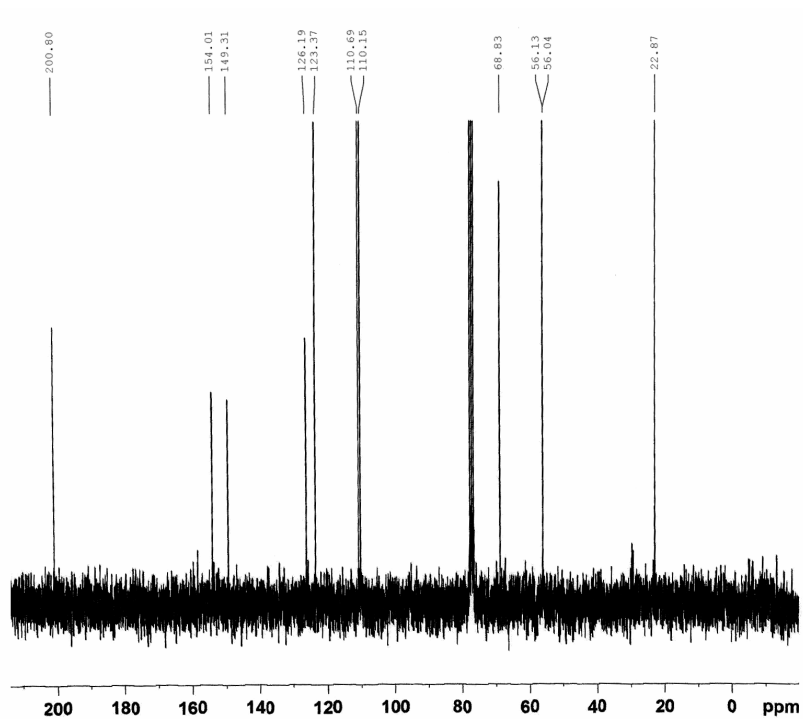
E57: Espectro de massas (IE, 70eV) do (2*S*)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-propanona (**2c**).



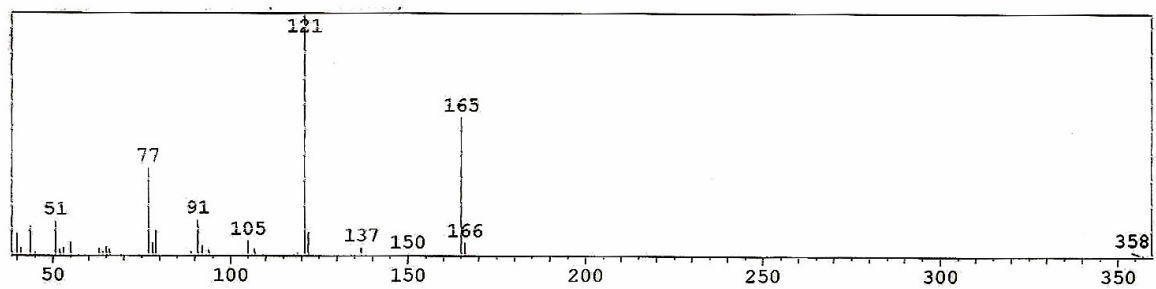
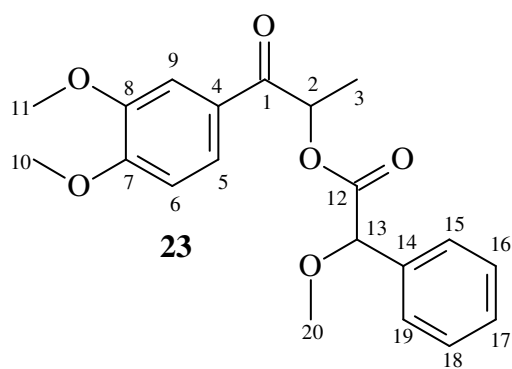
E58: Espectro de infravermelho (KBr) do (2*S*)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-propanona (**2c**).



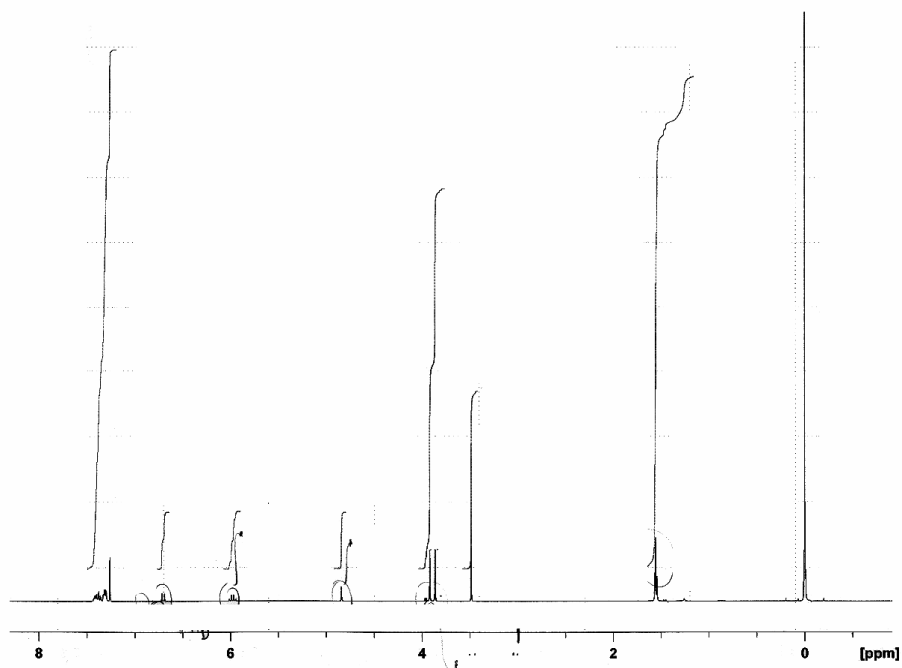
E59: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do (2*S*)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-propanona (**2c**).



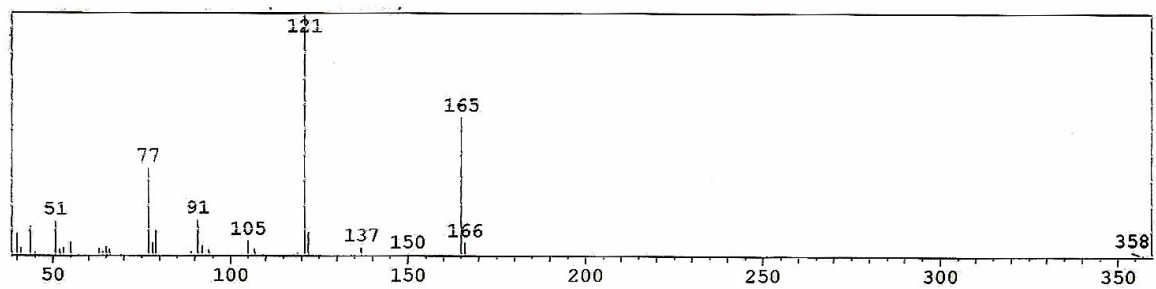
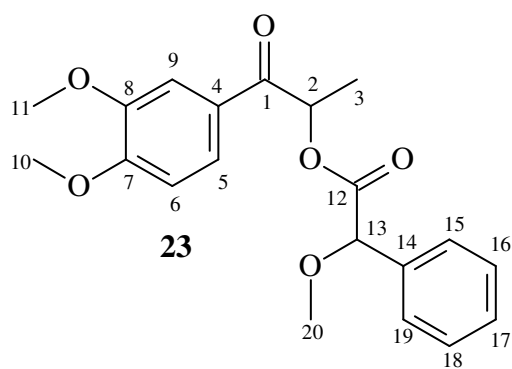
E60: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) (2*S*)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-propanona (**2c**).



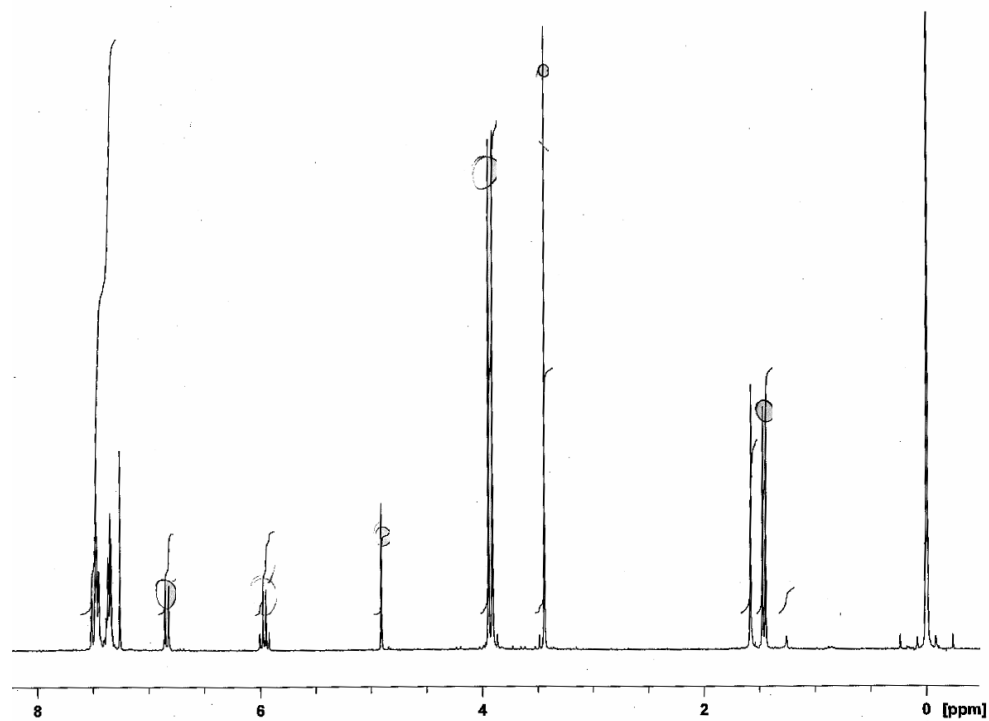
E61: Espectro de massas (IE, 70eV) do éster derivado do *S*-MPA e de **2c** (**23**).



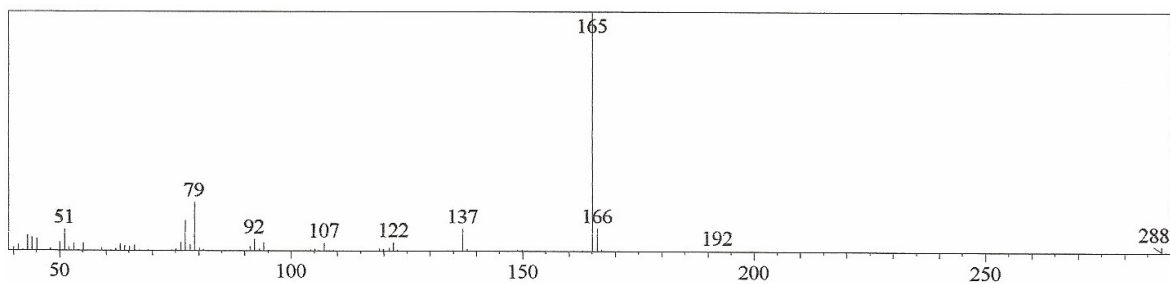
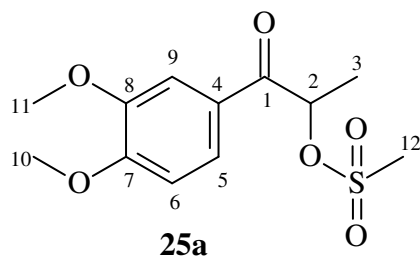
E62: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do *S*-MPA e de **2c** (**23**).



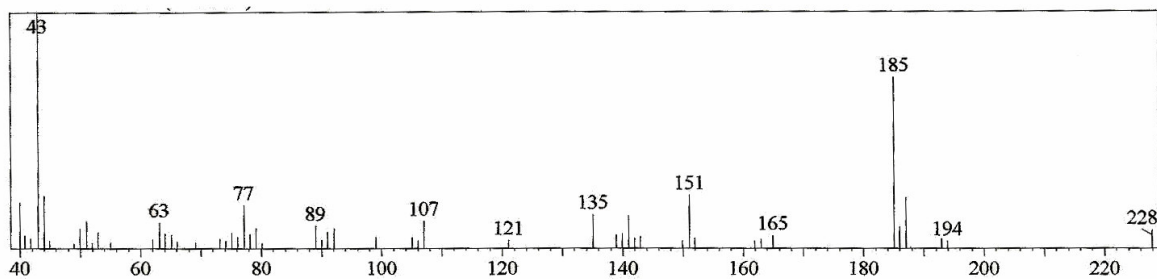
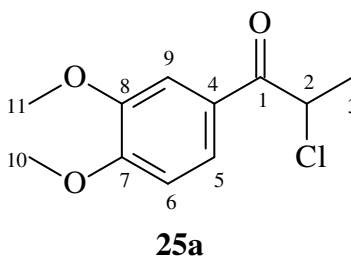
E63: Espectro de massas (IE, 70eV) do éster derivado do *R*-MPA e de **2c** (**23**).



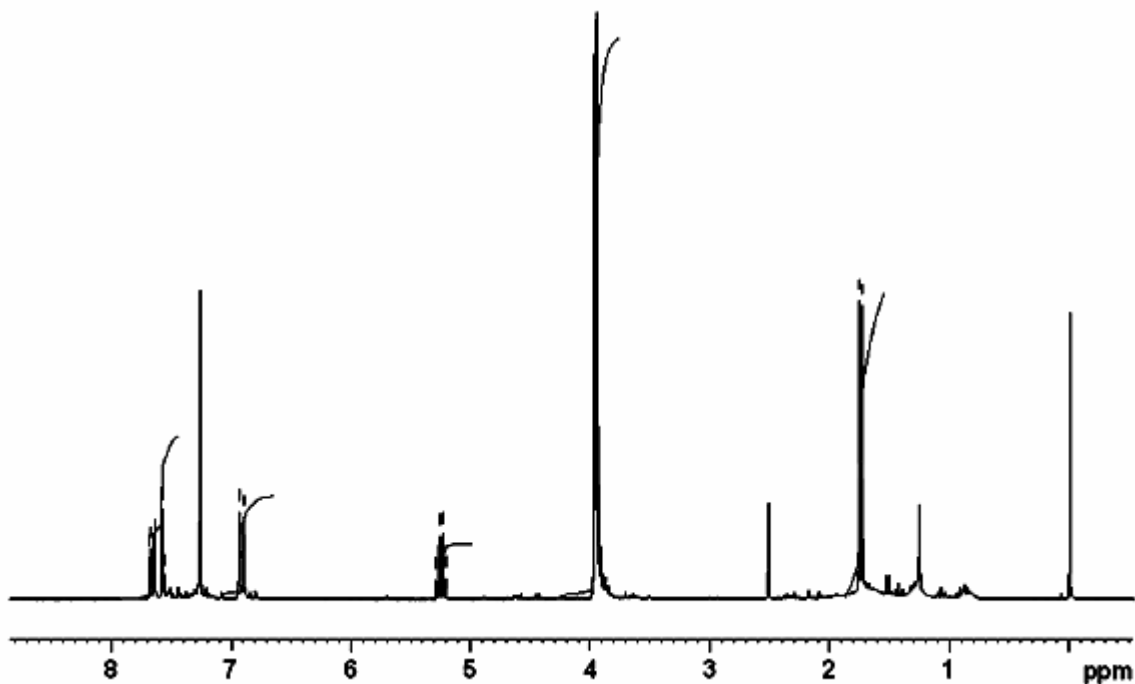
E64: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do *R*-MPA e de **2c** (**23**).



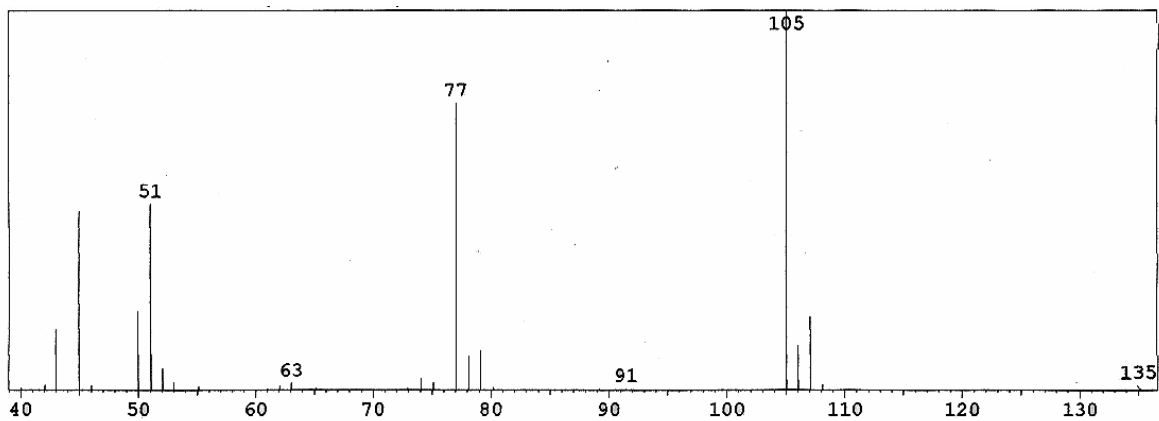
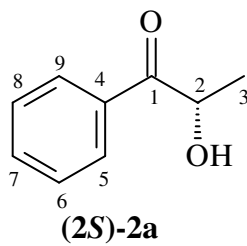
E65: Espectro de massas (IE, 70eV) do 2-(metanossulfonil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**25a**).



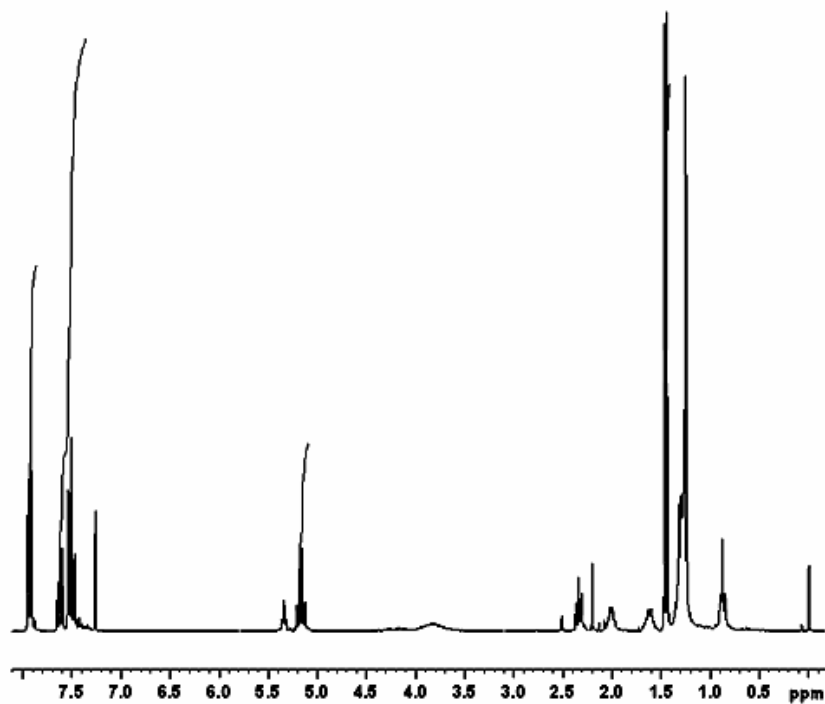
E66: Espectro de massas (IE, 70eV) do 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**24**).



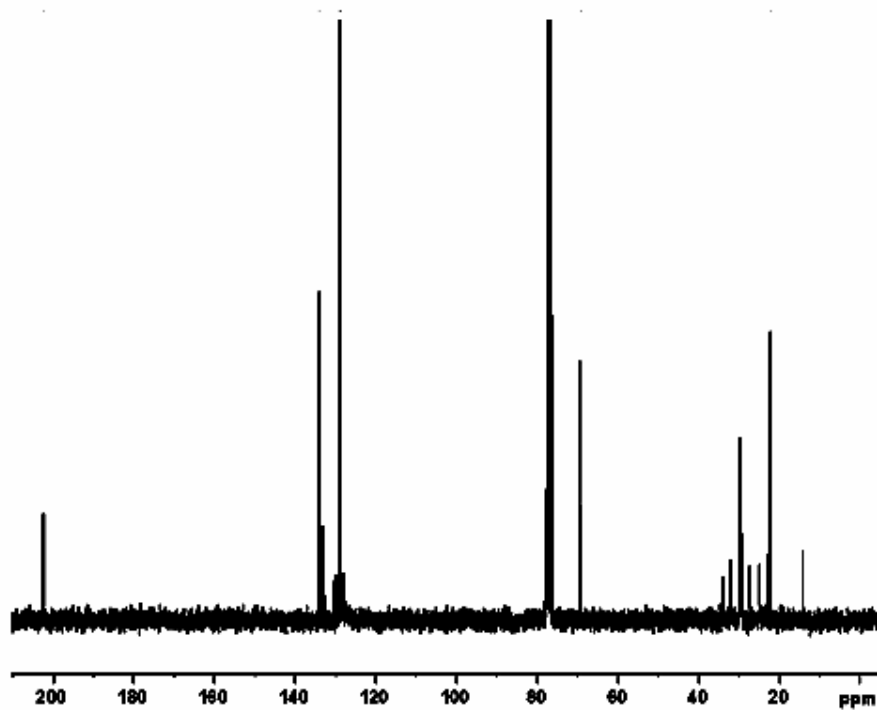
E67: Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do 2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**24**).



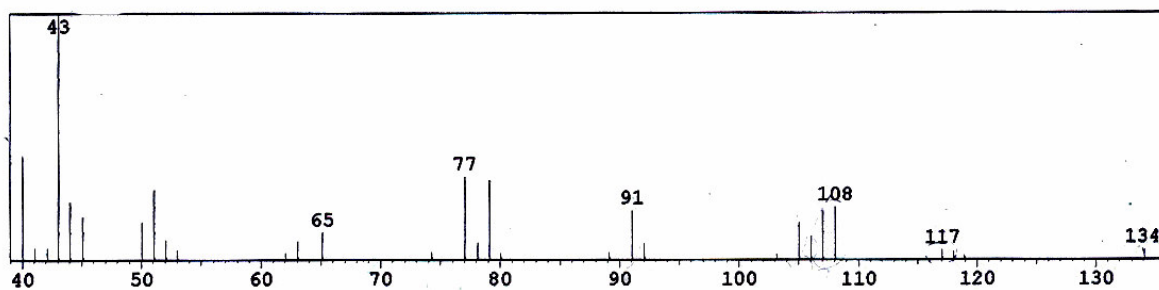
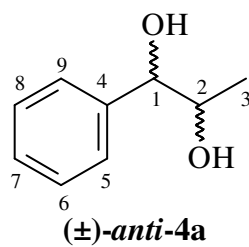
E68: Espectro de massas (IE, 70eV) do (2S)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (**2a**).



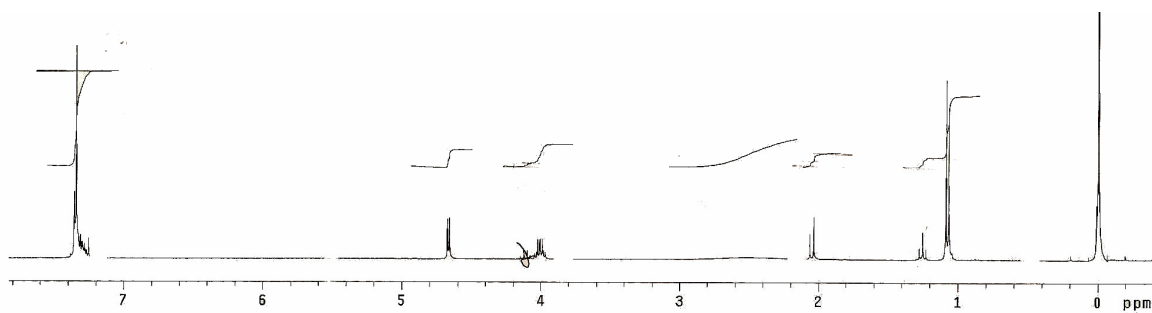
E69: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do (2*S*)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (**2a**).



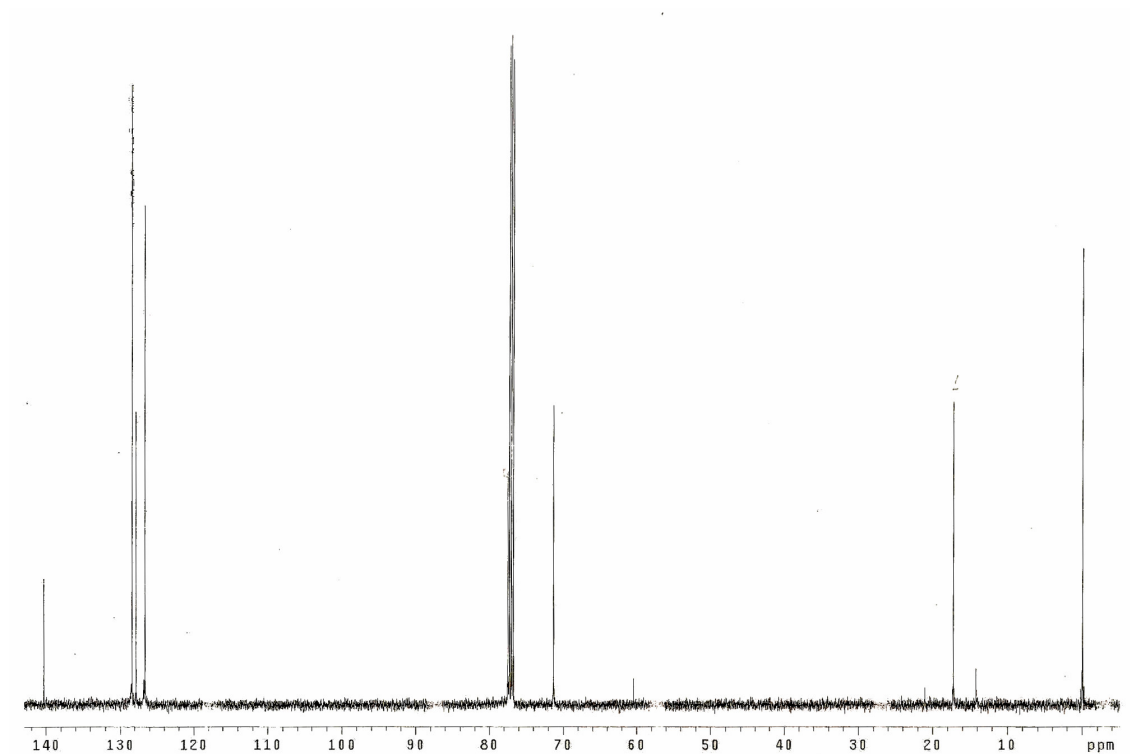
E70: Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) (2*S*)-2-hidroxi-1-fenil-1-propanona (**2a**).



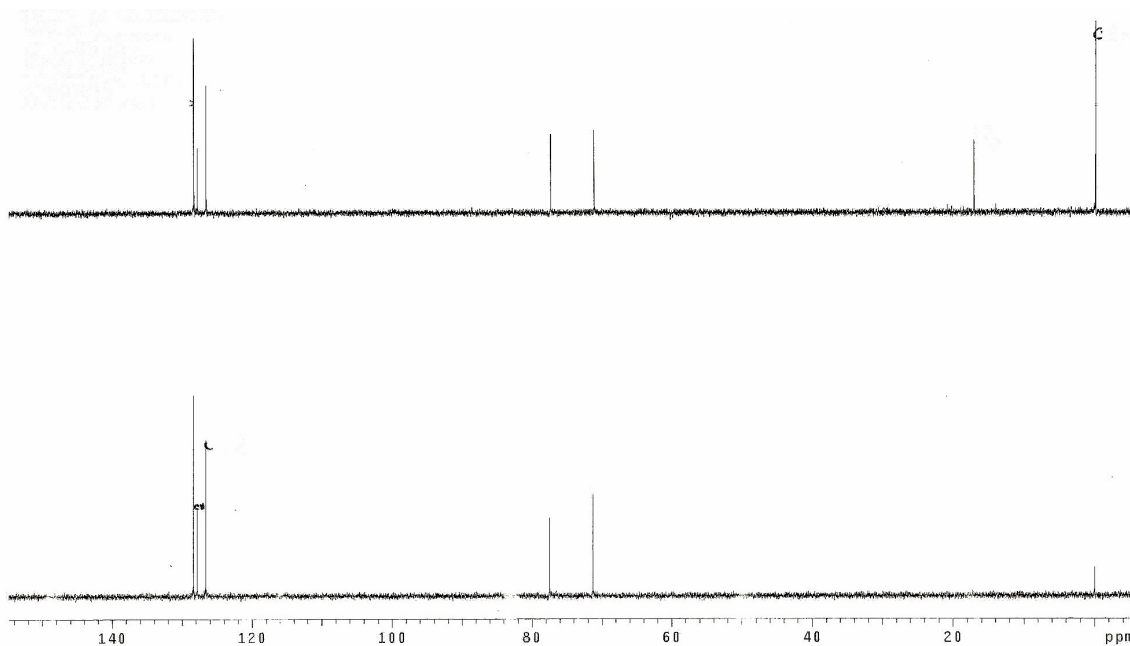
E71: Espectro de massas (IE, 70eV) do (±)-*anti*-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**).



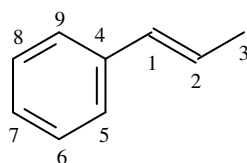
E72: Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do (±)-*anti*-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**).



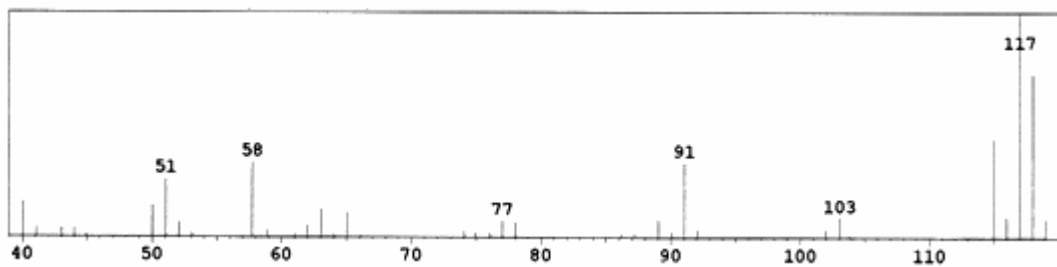
E73: Espectro de RMN de ^{13}C (300MHz, CDCl_3) do ($\pm$)-*anti*-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**).



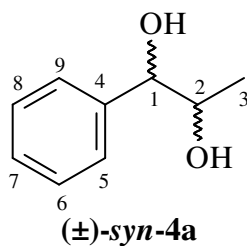
E74: Espectro de DEPT 90° e 135° (75MHz, CDCl_3) do ($\pm$)-*anti*-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**).



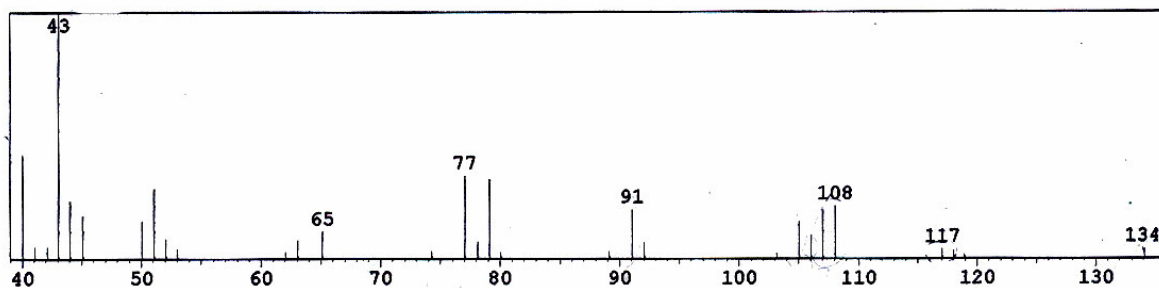
(*E*)-1-fenil-1-propeno (27).



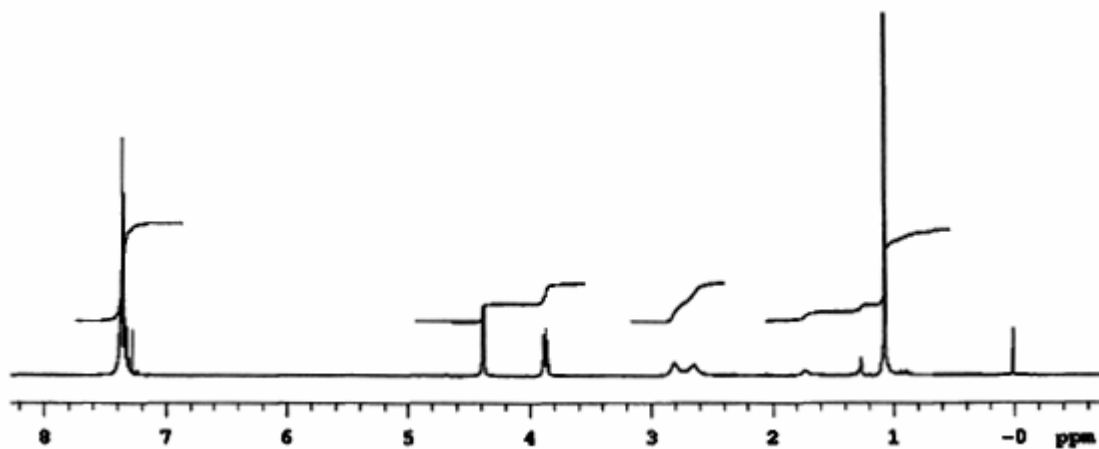
E75: Espectro de massas (IE, 70eV) do (*E*)-1-fenil-1-propeno (27).



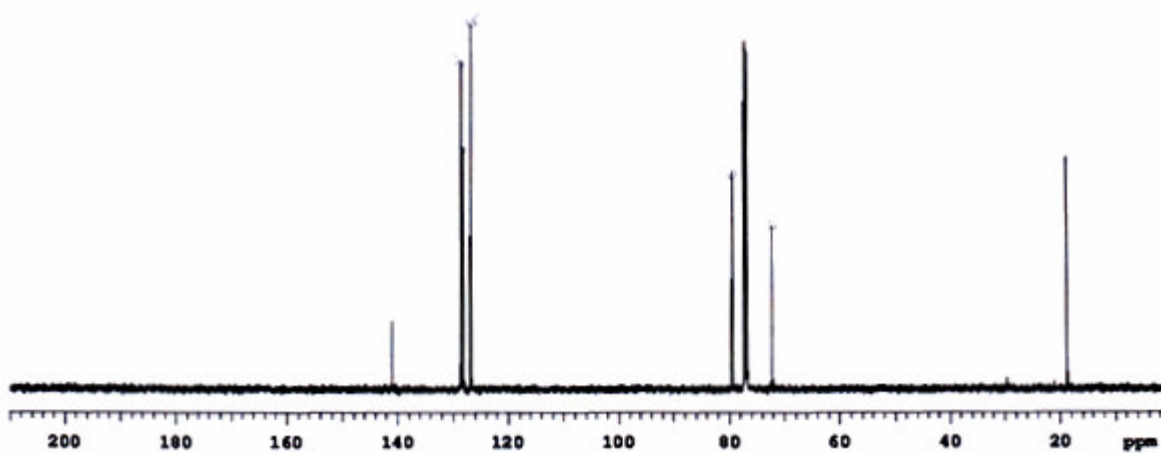
(±)-*syn*-4a



E76: Espectro de massas (IE, 70eV) do (±)-*syn*-1-fenil-1,2-propanodiol (4a).



E77: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do (±)-*syn*-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**).



E78: Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) (±)-*syn*-1-fenil-1,2-propanodiol (**4a**).