

# Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza 2

José Max Barbosa de Oliveira Junior  
(Organizador)

José Max Barbosa de Oliveira Junior  
(Organizador)

# Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza 2

Atena Editora  
2019

2019 by Atena Editora  
Copyright © Atena Editora  
Copyright do Texto © 2019 Os Autores  
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora  
Editora Executiva: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira  
Diagramação: Natália Sandrini  
Edição de Arte: Lorena Prestes  
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas



### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof.<sup>a</sup> Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista  
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof.<sup>a</sup> Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
A532	Análise crítica das ciências biológicas e da natureza 2 [recurso eletrônico] / Organizador José Max Barbosa de Oliveira Junior. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza; v. 2)  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-358-3 DOI 10.22533/at.ed.583192705  1. Ciências biológicas – Pesquisa – Brasil. I. Oliveira Junior, José Max Barbosa de. II. Série.  CDD 610.72
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## APRESENTAÇÃO

A obra *“Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza”* consiste de uma série de livros de publicação da Atena Editora. Com 96 capítulos apresenta uma visão holística e integrada da grande área das Ciências Biológicas e da Natureza, com produção de conhecimento que permeiam as mais distintas temáticas dessas grandes áreas.

Os 96 capítulos do livro trazem conhecimentos relevantes para toda comunidade acadêmico-científica e sociedade civil, auxiliando no entendimento do meio ambiente em geral (físico, biológico e antrópico), suprimindo lacunas que possam hoje existir e contribuindo para que os profissionais tenham uma visão holística e possam atuar em diferentes regiões do Brasil e do mundo. As estudos que integram a *“Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza”* demonstram que tanto as Ciências Biológicas como da Natureza (principalmente química, física e biologia) e suas tecnologias são fundamentais para promoção do desenvolvimento de saberes, competências e habilidades para a investigação, observação, interpretação e divulgação/interação social no ensino de ciências (biológicas e da natureza) sob pilares do desenvolvimento social e da sustentabilidade, na perspectiva de saberes multi e interdisciplinares.

Em suma, convidamos todos os leitores a aproveitarem as relevantes informações que o livro traz, e que, o mesmo possa atuar como um veículo adequado para difundir e ampliar o conhecimento em Ciências Biológicas e da Natureza, com base nos resultados aqui dispostos.

Excelente leitura!

José Max Barbosa de Oliveira Junior

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
AS LIBÉLULAS (ODONATA: INSECTA) DE CONCEIÇÃO DA BARRA, ESPÍRITO SANTO, DEPOSITADAS NA COLEÇÃO ZOOLOGICA NORTE CAPIXABA / CZNC	
Karina Schmidt Furieri Carolini Cavassani Arianny Pimentel Storari	
<b>DOI 10.22533/at.ed.5831927051</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>10</b>
FORMIGAS (Hymenoptera: Formicidae) ASSOCIADAS ÀS ÁREAS DE PRESERVAÇÃO PERMANENTE DE UMA HIDRELÉTRICA DO SUL DO BRASIL	
Junir Antonio Lutinski Cladis Juliana Lutinski	
<b>DOI 10.22533/at.ed.5831927052</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>23</b>
IDENTIFICAÇÃO DA HERPETOFAUNA DO INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO – CAMPUS CERES	
Alexandre Pereira de Oliveira Filho Marcos Vitor dos Santos Almada Jorge Freitas Cieslak	
<b>DOI 10.22533/at.ed.5831927053</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>32</b>
CRIAÇÃO DE PACAS ( <i>Cuniculus paca</i> ) COMO ALTERNATIVA DE DIVERSIFICAÇÃO DE PRODUÇÃO E RENDA EM RIO BRANCO - ACRE	
Francisco Cildomar da Silva Correia Reginaldo da Silva Francisco Valderi Tananta de Souza Vania Maria Franca Ribeiro Fábio Augusto Gomes	
<b>DOI 10.22533/at.ed.5831927054</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>46</b>
FISCALIZAÇÃO E CONSERVAÇÃO: AVIFAUNA RESGATADA PELO MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DA BAHIA	
Diego Silva Macedo Alanna Barreto dos Santos Lucas Gabriel Souza Santos	
<b>DOI 10.22533/at.ed.5831927055</b>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>56</b>
LEVANTAMENTO DA AVIFAUNA EM AMBIENTE URBANO E RURAL NO MUNICÍPIO DE NOVO HAMBURGO, RS, BRASIL	
Brenda Silveira de Souza Marcelo Pereira de Barros	
<b>DOI 10.22533/at.ed.5831927056</b>	

**CAPÍTULO 7 ..... 68**

ASPECTOS PSICOLÓGICOS NO ESPORTE: REFLEXÕES, QUESTIONAMENTOS E INFLUÊNCIAS DO ESTRESSE E ANSIEDADE NOS ATLETAS DE HANDEBOL

Rômulo Dantas Alves  
Taís Pelição  
Marcos Gabriel Schuindt Acácio  
Luan Henrique Roncada  
Debora Gambary Freire Batagini  
Rubens Venditti Júnior

**DOI 10.22533/at.ed.5831927057**

**CAPÍTULO 8 ..... 81**

EFEITO DO TAMANHO DA QUADRA SOBRE AÇÕES TÉCNICAS E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM JOVENS JOGADORES DE FUTSAL

Matheus Luiz Penafiel  
Alexsandro Santos da Silva  
Dagnou Pessoa de Moura  
Osvaldo Tadeu da Silva Junior  
Bruno Jacob de Carvalho  
Yacco Volpato Munhoz  
Julio Wilson Dos-Santos

**DOI 10.22533/at.ed.5831927058**

**CAPÍTULO 9 ..... 90**

EFEITOS DO ALONGAMENTO AGUDO SOBRE A FORÇA DE MEMBROS SUPERIORES NO ARREMESSO DO ATLETISMO

Fernando Barbosa Carvalho  
Márcio Pereira da Silva

**DOI 10.22533/at.ed.5831927059**

**CAPÍTULO 10 ..... 100**

INFLUÊNCIA DA CARGA TABAGÍSTICA SOBRE O TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL DE TABAGISTAS ATIVOS

Alessandra Mayumi Marques Masuda  
Iara Buriola Trevisan  
Tamara Gouveia  
Caroline Pereira Santos  
Guilherme Yassuyuki Tacao  
Tamires Veras Soares  
Ercy Mara Cipulo Ramos  
Dionei Ramos

**DOI 10.22533/at.ed.58319270510**

**CAPÍTULO 11 ..... 110**

LESÃO RENAL AGUDA POR VANCOMICINA: ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE A INCIDÊNCIA, FATORES DE RISCO E MORTALIDADE EM PACIENTES CRÍTICOS

Lais Maria Bellaver de Almeida  
Isabella Gonçalves Pierri  
Karina Zanchetta Cardoso Eid  
Welder Zamoner  
Daniela Ponce  
André Balbi

**DOI 10.22533/at.ed.58319270511**

**CAPÍTULO 12 ..... 121**

LESÃO RENAL AGUDA POR VANCOMICINA: ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE A INCIDÊNCIA, FATORES DE RISCO E MORTALIDADE EM PACIENTES NÃO CRÍTICOS

Isabella Gonçalves Pierri  
Lais Maria Bellaver de Almeida  
Karina Zanchetta Cardoso Eid  
Welder Zamoner  
André Balbi  
Daniela Ponce

**DOI 10.22533/at.ed.58319270512**

**CAPÍTULO 13 ..... 133**

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO CORTICAL EM BEBÊS A TERMO E PRÉ-TERMO

Dayse Mayara Oliveira Ferreira  
Letícia Sampaio de Oliveira  
Rafaela Cristina da Silva Bicas  
Yara Bagali Alcântara  
Brena Elisa Lucas  
Ana Cláudia Figueiredo Frizzo

**DOI 10.22533/at.ed.58319270513**

**CAPÍTULO 14 ..... 146**

PROCEDÊNCIA DOS ENCAMINHAMENTOS À MATERNIDADE DO HC- FMB-UNESP DOS CASOS GRAVES E DE MORTE MATERNA ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL

Eduardo Minoru Nomura  
Victoria de Carvalho Zaniolo  
Ariel Althero Zambon  
Ana Débora Souza Aguiar  
Eduarda Baccari Ferrari  
José Carlos Peraçoli

**DOI 10.22533/at.ed.58319270514**

**CAPÍTULO 15 ..... 160**

SERIA A ANESTESIA UMA INTERFERÊNCIA NO TRATAMENTO DE ELETROACUPUNTURA EM CAMUNDONGOS INFECTADOS POR *Strongyloides venezuelensis*?

Maria Teresa da Silva Bispo  
Luana dos Anjos Ramos

**DOI 10.22533/at.ed.58319270515**

**CAPÍTULO 16 ..... 175**

ESTUDANTES DE ODONTOLOGIA CANHOTOS E OS DESAFIOS ENFRENTADOS EM ATIVIDADES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Julio Martinez Alves Oliveira  
Suzely Adas Saliba Moimaz  
Artênio José Isper Garbin  
Tânia Adas Saliba

**DOI 10.22533/at.ed.58319270516**



**CAPÍTULO 17 ..... 181**

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE PLANTAS DE *MYRTACEAE* CONTRA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

Juliana Barbosa Succar  
Gabriele Marques Pinto  
Tauana de Freitas Pereira  
Ida Carolina Neves Direito  
Maria Cristina de Assis  
Cristiane Pimentel Victório

**DOI 10.22533/at.ed.58319270517**

**CAPÍTULO 18 ..... 193**

ATIVIDADE DE CELULASES, BETA-GLICOSIDASES E XILANASES DE *Trichoderma harzianum* E *Trichoderma asperellum* EM BAGAÇO DE CANA DE AÇÚCAR

Mariane Cristina Mendes  
Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni  
Fabiana Guillen Moreira Gasparin  
Maria Inês Rezende

**DOI 10.22533/at.ed.58319270518**

**CAPÍTULO 19 ..... 206**

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA, CONCENTRAÇÃO DE ENZIMA E TEMPO DE REAÇÃO NA HIDRÓLISE DA LACTOSE

Poline Wilke  
Karen Jaqueline Haselroth  
Raquel Ströher

**DOI 10.22533/at.ed.58319270519**

**CAPÍTULO 20 ..... 223**

AVALIAÇÃO DE FONTES ALTERNATIVAS DE CARBONO NA PRODUÇÃO DE QUITINASE EXTRACELULAR POR FUNGOS FILAMENTOSOS

Victoria Pommer  
Letícia Mara Rasbold  
Jorge William Fischdick Bittencourt  
Alexandre Maller  
Marina Kimiko Kadowaki

**DOI 10.22533/at.ed.58319270520**

**CAPÍTULO 21 ..... 231**

AVALIAÇÃO DO EFEITO PROBIÓTICO DE *Lactobacillus rhamnosus* V5 CONTRA *SALMONELLA ENTERICA* sorovariedade *Typhimurium*.

Carina Terumi Tsuruda  
Patrícia Canteri De Souza  
Erick Kenji Nishio  
Ricardo Sérgio Couto de Almeida  
Luciano Aparecido Panagio  
Ana Angelita Sampaio Baptista  
Sandra Garcia  
Renata Katsuko Takayama Kobayashi  
Gerson Nakazato

**DOI 10.22533/at.ed.58319270521**

**CAPÍTULO 22 ..... 241**

BIOFILME BACTERIANO NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS : TEM COMO EVITAR?

Natara Favaro Tosoni  
Naiele Mucke  
Márcia Regina Terra  
Márcia Cristina Furlaneto  
Luciana Furlaneto Maia

**DOI 10.22533/at.ed.58319270522**

**CAPÍTULO 23 ..... 258**

BIOFILTRO DE RESÍDUO ORGÂNICO APLICADO NA DESSALINIZAÇÃO DE ÁGUA SALOBRA

Francielle Fernandes Gonçalves de Barros  
Rebecca Carvalho Mendes e Silva  
Charles Albert Moises Ferreira  
Juliana Parolin Ceccon

**DOI 10.22533/at.ed.58319270523**

**CAPÍTULO 24 ..... 270**

BIOLOGIA E APLICAÇÕES PRÉ-CLÍNICAS DO MODELO EXPERIMENTAL SARCOMA 180

Paulo Michel Pinheiro Ferreira  
Renata Rosado Drumond  
Carla Lorena Silva Ramos  
Rayran Walter Ramos de Sousa  
Débora Caroline do Nascimento Rodrigues  
Ana Paula Peron

**DOI 10.22533/at.ed.58319270524**

**CAPÍTULO 25 ..... 288**

BIORREPOSITÓRIO DE SALIVA EM ESTUDOS GENÉTICO-MOLECULARES: AVALIAÇÃO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE EXTRAÇÃO DE DNA APÓS LONGOS PERÍODOS DE ARMAZENAMENTO

Natália Ramos  
Thais Francini Garbieri  
Thiago José Dionísio  
Carlos Ferreira dos Santos  
Lucimara Teixeira das Neves

**DOI 10.22533/at.ed.58319270525**

**CAPÍTULO 26 ..... 302**

CONTROLE DA ESTERILIZAÇÃO DE AUTOCLAVES DO BIOTÉRIO CENTRAL DA UNIOESTE E DE UM ABRIGO PARA IDOSOS, CASCAVEL, PR

Helena Teru Takahashi Mizuta  
Fabiana André Falconi  
Sara Cristina Sagae Schneider  
Rodrigo Hinojosa Valdez  
Leanna Camila Macarini

**DOI 10.22533/at.ed.58319270526**

<b>CAPÍTULO 27</b> .....	<b>309</b>
ELEIÇÃO DE SISTEMAS MICROEMULSIONADOS PARA INCORPORAÇÃO DE CAFEÍNA PARA TRATAMENTO DE LIPODISTROFIA GINÓIDE	
Julia Vila Verde Brunelli Maria Virgínia Scarpa Flavia Lima Ribeiro Maccari Tayara Luísa Paranhos de Oliveira Ribeiro de Almeida	
<b>DOI 10.22533/at.ed.58319270527</b>	
<b>CAPÍTULO 28</b> .....	<b>316</b>
ESTATÍSTICA PARAMÉTRICA E NÃO PARAMÉTRICA NA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA NA FERMENTAÇÃO DO CAFÉ	
Deusélio Bassini Fioresi Wilton Soares Cardoso Weliton Barbosa de Aquino Luzia Elias Ferreira Vinícius Serafim Coelho	
<b>DOI 10.22533/at.ed.58319270528</b>	
<b>CAPÍTULO 29</b> .....	<b>326</b>
ENZYMATIC HYDROLYSIS OF SUGARCANE BAGASSE PRE-TREATED BY ALKALINE SOLUTION IN FLUIDIZED BED REACTOR	
Felipe A. F. Antunes Guilherme F. D. Peres Thaís. S. S. Milessi Letícia E. S. Ayabe Júlio C. dos Santos Silvio S. da Silva	
<b>DOI 10.22533/at.ed.58319270529</b>	
<b>CAPÍTULO 30</b> .....	<b>331</b>
ESTUDO DESCRITIVO SOBRE O USO DE FOLHAS DA BATATA-DOCE E POTENCIAL PARA REDUÇÃO DE EFEITOS OXIDATIVOS	
Thaís Cristina Coelho de Ornelas Salazar Roberta Cattaneo Horn Rodrigo Fernando dos Santos Salazar Diego Pascoal Golle Jana Koefender Andreia Quatrin Carolina Peraça Pereira Regis	
<b>DOI 10.22533/at.ed.58319270530</b>	
<b>CAPÍTULO 31</b> .....	<b>339</b>
FITOTOXICIDADE INDUZIDA PELA CO-EXPOSIÇÃO A NANOPARTÍCULAS DE DIÓXIDO DE TITÂNIO E ARSÊNIO NA GERMINAÇÃO DE SEMENTES DE ALFACE CRESPA ( <i>L. sativa</i> var. <i>crispa</i> )	
Flávio Manoel Rodrigues Da Silva Júnior Eduarda De Moura Garcia Rodrigo De Lima Brum Silvana Manske Nunes Mariana Vieira Coronas Juliane Ventura Lima	
<b>DOI 10.22533/at.ed.58319270531</b>	

<b>CAPÍTULO 32</b> .....	<b>345</b>
FOTOBIOREATOR DE MICROALGAS PARA O TRATAMENTO DE EMISSÕES GASOSAS UTILIZANDO MATERIAIS ALTERNATIVOS	
Ana Beatriz Medeiros Dantas	
Luana Valezi	
Vitória Luciana de Souza	
Roberto Shiniti Fujii	
<b>DOI 10.22533/at.ed.58319270532</b>	
<b>CAPÍTULO 33</b> .....	<b>355</b>
HIDRÓLISE ENANTIOSSELETIVA DE $\alpha$ - E $\beta$ -BUTIRILOXIFOSFONATOS MEDIADAS POR LIPASE DE CANDIDA RUGOSA	
Lucidio Cristovão Fardelone	
José Augusto Rosário Rodrigues	
Paulo José Samenho Moran	
<b>DOI 10.22533/at.ed.58319270533</b>	
<b>CAPÍTULO 34</b> .....	<b>365</b>
IDENTIFICAÇÃO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS NOS EXTRATOS DAS CASCAS E AMÊNDOAS DO TUCUMÃ POR MEIO DE PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E AVALIAÇÃO DA INIBIÇÃO POR BIOFILMES COM <i>C. ALBICANS</i>	
Luis Fhernando Mendonça da Silva	
Ana Cláudia Rodrigues de Melo	
<b>DOI 10.22533/at.ed.58319270534</b>	
<b>CAPÍTULO 35</b> .....	<b>376</b>
INFLUÊNCIA DE DIFERENTES FONTES DE CARBONO E NITROGÊNIO NA PRODUÇÃO DE TANASE POR FUNGO ISOLADO DE CACAU NO SUL DA BAHIA	
Priscilla Macedo Lima Andrade	
Julyana Stoffel Britto	
Camila Oliveira Bezerra	
Ana Paula Trovatti Uetanabaro	
Andrea Miura da Costa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.58319270535</b>	
<b>SOBRE O ORGANIZADOR</b> .....	<b>381</b>

## HIDRÓLISE ENANTIOSSELETIVA DE $\alpha$ - E $\beta$ -BUTIRILOXIFOSFONATOS MEDIADAS POR LIPASE DE *CANDIDA RUGOSA*

**Lucidio Cristovão Fardelone**

Instituto de Química da Unicamp  
Campinas – São Paulo

**José Augusto Rosário Rodrigues**

Instituto de Química da Unicamp  
Campinas – São Paulo

**Paulo José Samenho Moran**

Instituto de Química da Unicamp  
Campinas – São Paulo

respectively, in good yields, greater than 46.8%, and excellent enantiomeric excesses, 96.4 to >99% and demonstrates the importance of the developed methodology to obtain chiral *a*- and *b*-hydroxyphosphonates.

**KEYWORDS:** *Candida rugosa*, enzymatic hydrolysis, asymmetric synthesis, *a*-hydroxy phosphonates, *b*-hydroxy phosphonates.

### 1 | INTRODUÇÃO

Os compostos  $\alpha$ - e  $\beta$ -hidroxifosfonatos são de extrema importância devido ao potencial de atividade biológica, como inibidores de renina, 5-enolpiruvilshikimate-3-fosfato sintase - EPSP sintase, HIV protease, além de serem intermediários quirais em síntese de produtos de química fina, farmacêutica e agroquímica (ZOU *et al.*, 2015; SOBHANI e TASHRIFI, 2010).

Na literatura estão descritas biotransformações de compostos organofosforados, as quais utilizam células íntegras de *Saccharomyces cerevisiae*, *Cladosporium sp.*, *Geotrichum candidum* e *Rodothorula glutinis*, bem como o uso de resolução enzimática com lipases de *Candida antartica*, *Candida rugosa*, *Mucor michei*, entre outras, para a obtenção de  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -hidroxifosfonatos opticamente ativos

**RESUMO:** As hidrólises enantiosseletivas dos  $\alpha$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**6a-c** e  $\beta$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**7a-b** mediadas por lipase de *Candida rugosa* forneceram  $\alpha$ - e  $\beta$ -hidroxifosfonatos (*R*)-(+)-**2a-c** e (*R*)-(+)-**5a-b**, respectivamente, com rendimentos químicos superiores a 46,8% e excessos enantioméricos de 96,4 a >99%, demonstrando a importância da metodologia desenvolvida para a obtenção de  $\alpha$ - e  $\beta$ -hydroxyphosphonatos quirais.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Candida rugosa*, hidrólise enzimática, síntese assimétrica,  $\alpha$ -hidroxifosfonatos,  $\beta$ -hidroxifosfonatos.

**ABSTRACT:** Enantioselective hydrolysis of  $\alpha$ -butyryloxy phosphonates ( $\pm$ )-**6a-c** and  $\beta$ -butyryloxy phosphonates ( $\pm$ )-**7a-c** by *Candida rugosa* lipase furnishing  $\alpha$ - and  $\beta$ -hydroxy phosphonates (*R*)-(+)-**2a-c** e (*R*)-(+)-**5a-b**,



(ŻYMAŃCZYK-DUDA *et al.*, 2011; YAMAGISHI *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 2003; YUAN *et al.*, 2001).

No entanto, a redução enantiosseletiva de cetofosfonatos, bem como a resolução de  $\alpha$ - e  $\beta$ -hidroxifosfonatos (BRZEZIŃSKA-RODAK *et al.*, 2011; KAFARSKI e LEJCZAK, 2004) por células íntegras e enzimas apresentam dificuldades de síntese, pois a seletividade depende da natureza dos grupos substituintes e da posição do grupo carbonila ou hidroxila, além de certos compostos cetofosfonatos serem degradados em meio aquoso, diminuindo o rendimento e o excesso enantiomérico (ee).

Neste trabalho relatamos importantes resultados obtidos na síntese de  $\alpha$ - e  $\beta$ -hidroxifosfonatos mediadas pela enzima lipase de *Candida rugosa*, com rendimentos químicos, superiores a 78%, quando considerado 30% de conversão e rendimento máximo de 50% para a obtenção dos  $\alpha$ - e  $\beta$ -hidroxifosfonatos com ee 96,4 a >99%.

## 2 | METODOLOGIA

Os compostos benzaldeído, 3-clorobenzaldeído, cinamaldeído, cloroacetona, 2-cloro-1-feniletanona, anidrido butírico, dimetilaminopiridina (DMAP) e ácido oxálico foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co e a lipase de *Candida rugosa* foi cedida pela Amano Enzyme Inc. - Japão. Os demais solventes e reagentes são comerciais.

### 2.1 Processos de obtenção dos substratos

#### Processo para a obtenção dos $\alpha$ -hidroxifosfonatos ( $\pm$ )-**2a-c**

Os  $\alpha$ -hidroxifosfonatos ( $\pm$ )-**2a-c** foram sintetizados, com pequenas mudanças para otimização, segundo a metodologia de Vahdat *et al.* (2008) a partir de benzaldeído **1a**, 3-clorobenzaldeído **1b**, e cinamaldeído **1c** reagindo com 1,1 equivalente de trimetilfosfito, na ausência de solvente e à temperatura de 60 °C, sob agitação magnética por uma hora, fornecendo os  $\alpha$ -hidroxifosfonatos ( $\pm$ )-**2a-c**, Figura 1.

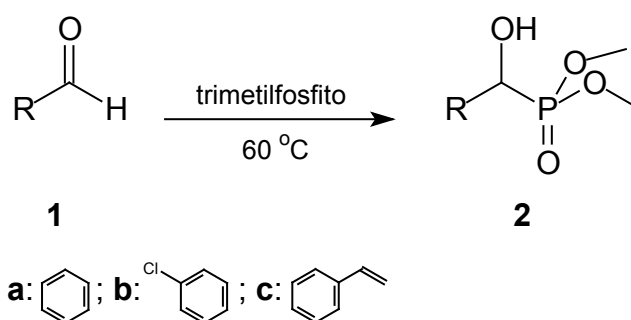


Figura 1 - Síntese de  $\alpha$ -hidroxifosfonatos ( $\pm$ )-**2a-c**.

( $\pm$ )-(hidroxy(fenil)metil)fosfonato de dimetila ( $\pm$ )-**2a**: quando 2,5 g (23,56 mmol) de benzaldeído **1a** reagiu com trimetilfosfito utilizando o método de obtenção de

$\alpha$ -hidroxifosfonatos, forneceu 4,9 g de ( $\pm$ )-**2a**, 96,1% de rendimento, de um sólido cristalino com ponto de fusão de 92,6-93,5 °C (p.f. 92,6-93,9 °C, lit. 21).  $^1\text{H NMR}$  (400,18 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,66 (d,  $J = 10,5$  Hz, 3H), 3,68 (d,  $J = 10,5$  Hz, 3 H), 5,02 (dd,  $J = 5,8$  e 10,5 Hz, OH), 5,42 (dd,  $J = 5,8$  e 10,5 Hz, 1 H), 7,30-7,41 (m, 5 H). HPLC, com coluna quiral OJ-H, utilizando como fase móvel hexano/2-propanol 95:05, com fluxo de 0,8 mL/minuto, com tempo de retenção de 27,1 (*R*) e 33,5 (*S*) minutos.

( $\pm$ )-(3-clorofenil(hidroxi)metil)fosfonato de dimetila ( $\pm$ )-**2b**: quando 2,5 g (17,78 mmol) de 3-clorobenzaldeído **1b** reagiu com trimetilfosfito utilizando o método de obtenção de  $\alpha$ -hidroxifosfonatos, forneceu 4,19 g de ( $\pm$ )-**2b**, 94% de rendimento, de um sólido cristalino, com ponto de fusão de 133,4-134,8 °C.  $^1\text{H NMR}$  (499,87 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,67 (d,  $J = 10,5$  Hz), 3,80 (d,  $J = 10,5$  Hz), 4,31 (sl, OH), 5,59-5,61 (m, 1 H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 1H). HPLC, com coluna quiral OJ-H, utilizando como fase móvel hexano/2-propanol 97:03, com fluxo de 0,5 mL/minuto, com tempo de retenção de 46,7 (*R*) e 52,4 (*S*) minutos.

( $\pm$ )-Dimetil (1-hidroxi-3-fenil-2-propenil)fosfonato ( $\pm$ )-**2c**: quando 3 mL g (3,15g, 23,83 mmol) de cinamaldeído **1c** reagiu com trimetilfosfito utilizando o método de obtenção de  $\alpha$ -hidroxifosfonatos, forneceu 5,4 g ( $\pm$ )-**2c**, 93,5% de rendimento, de um óleo amarelo claro, sendo que o produto se cristaliza após 2 dias à temperatura ambiente, p.f. 98,6-101,6 °C. RMN  $^1\text{H}$  (499,87 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,80 (d,  $J = 10,4$  Hz, 3H); 3,82 (d,  $J = 10,4$  Hz, 3H); 4,72 (m 1 H); 4,8 (s, OH); 6,34 (ddd,  $J = 16,6$  e 6,15 Hz,  $J = 5,4$  H, 1H); 6,78 (ddd,  $J = 16,6$  e 1,5 Hz,  $J = 5,4$  Hz, 1 H); 7,22-7,28 (m, 3H); 7,30-7,40 (m, 2 H). HPLC, com coluna quiral IA, utilizando como fase móvel hexano/2-propanol 99,7:0,3, com fluxo de 0,3 mL/minuto, com tempo de retenção de 19,1 (*R*) e 22,3 (*S*) minutos.

### Processo para a obtenção dos $\beta$ -hidroxifosfonatos ( $\pm$ )-**5a-b**

Os compostos  $\beta$ -hidroxifosfonatos ( $\pm$ )-**5a-b** foram sintetizados a partir de cloroacetona **3a** e 2-cloro-1-feniletanona **3b**, respectivamente, em reação com iodeto de potássio em acetonitrila e trimetilfosfito, à temperatura ambiente, conforme descrito por Pietruszka e Wittinstitut (2006), Figura 2, seguido de redução com borihidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ), fornecendo rendimentos isolados superiores a 98,8% após purificação em sistema de cromatografia Biotage, utilizando acetona como eluente.

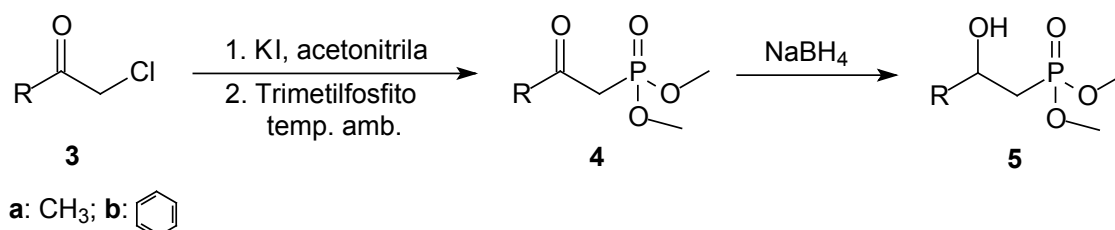


Figura 2 - Síntese de  $\beta$ -hidroxifosfonatos ( $\pm$ )-**5a-b**.

(±)-(2-oxopropil)fosfonato de dimetila (±)-**4a**: quando 2,0 g (21,74 mmol) de cloroacetona **3a** 5,8 g de KI, em 100 mL de diclorometano, e em seguida, foi adicionado 2,8 mL (22,58 mmol) de trimetilfosfito. Após 2 horas de agitação o produto foi filtrado e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e água. Após rotaevaporação e purificação do produto através do sistema Biotage, foi obtido 2,8 g de (±)-**4a**, 95,4% de rendimento. RMN de  $^1\text{H}$  (400,18 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2,33 (s, 3 H), 3,12 (d,  $J = 22,8$  Hz, 2 H), 3,39 (d,  $J = 11,2$  Hz), 3,81 (d,  $J = 11,2$  Hz, 6H).

(±)-(2-oxo-2-feniletil)fosfonato de dimetila (±)-**4b**: quando 2,0 g (12,98 mmol) de  $\alpha$ -cloroacetofenona **3b** 3,7 g de KI, em 100 mL de diclorometano, e em seguida, foi adicionado 1,6 mL (13,1 mmol) de trimetilfosfito. Após 2 horas de reação o produto foi filtrado e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e água. Após rotaevaporação e purificação do produto através do sistema Biotage, foi obtido 2,7 g de (±)-**4b**, 91,1% de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400,18 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,65 (d,  $J = 22,6$  Hz, 2H), 3,78 (d,  $J = 11,2$  Hz, 6H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,99-8,01 (m, 2 H).

Os  $\alpha$ -hidroxifosfonatos (±)-**5a** e (±)-**5b** foram sintetizados por redução dos  $\beta$ -cetofosfonatos (±)-**4a** e (±)-**4b** com  $\text{NaBH}_4$ , em metanol, onde a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 30 minutos. O produto bruto foi extraído com éter-etílico e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e água, seco com sulfato de sódio anidro, rotaevaporado e purificado através de sistema de cromatografia Isolera One da Biotage utilizando gradiente de solvente éter-etílico/acetona.

(2-hidroxi-2-propil)fosfonato de dimetila (±)-**5a**: quando 0,5 g (3,01 mmol) de **4b** foi reduzido com  $\text{NaBH}_4$  forneceu (±)-**5a** com rendimento de 0,50 g, 98,8%. RMN  $^1\text{H}$  (400,18 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,98-2,20 (m, 2H); 3,50 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,57 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,01 (t,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 7,10-7,30 (m, 5H). HPLC, com coluna quiral OJ-H, utilizando como fase móvel hexano/2-propanol 95:05, com fluxo de 0,5 mL/minuto, com tempo de retenção de 8,7 (*R*) e 9,8 (*S*) minutos.

(2-hidroxi-2-feniletil)fosfonato de dimetila (±)-**5b**: quando 0,5 g (2,19 mmol) de **4b** foi reduzido com  $\text{NaBH}_4$  forneceu (±)-**5b** com rendimento de 0,45 g, 99,1%, como um óleo amarelo claro. RMN  $^1\text{H}$  (400,18 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2,20-2,30 (m, 2H). 3,70 (d,  $J = 11,0$  Hz, 3H), 3,80 (d,  $J = 11,0$  Hz, 3H), 5,10-5,16 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H). HPLC, com coluna quiral OJ-H, utilizando como fase móvel hexano/2-propanol 95:05, com fluxo de 0,5 mL/minuto, com tempo de retenção de 11,7 (*R*) e 14,8 (*S*) minutos.

### *Processo para a obtenção dos $\alpha$ -butiriloxifosfonatos (±)-6a-c e $\beta$ -butiriloxifosfonatos (±)-7a-b*

Os  $\alpha$ -hidroxifosfonatos (±)-**6a-c** e  $\beta$ -hidroxifosfonatos (±)-**7a-b** foram esterificados

utilizando anidrido butírico e 0,5 mol% de dimetilaminopiridina - DMAP, como catalizador, em diclorometano à temperatura ambiente, fornecendo os compostos (±)-**6a-c** e (±)-**7a-b** com rendimentos superiores a 85% após purificação em sistema de cromatografia Biotage, utilizando gradiente acetona/metanol, Figura 3.

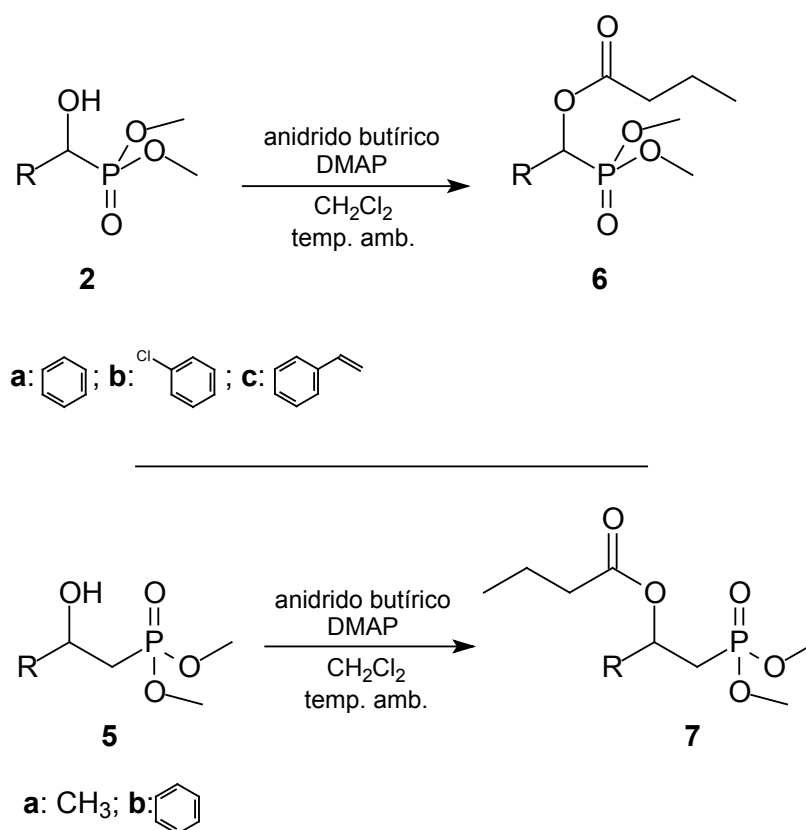


Figura 3 - Síntese de de  $\alpha$ -butiriloxifosfonatos (±)-**6a-c** e  $\beta$ -butiriloxifosfonatos (±)-**7a-b**.

(dimetoxifosforil)fenil)metil butirato (±)-**6a**: quando 0,50 g (2,31 mmol) de **2a** reagiu com 0,47 g (2,97 mmol) anidrido butírico e 0,5 mol% de DMAP, em 30 mL de diclorometano à temperatura ambiente, forneceu o composto (±)-**6a** com rendimento de 0,593, 89,5%. Sendo caracterizado por Infravermelho - IV (filme),  $\nu_{\text{max}}$ : 3039, 3007, 2957, 2850, 1730, 1490, 1352, 1254, 1207, 1193, 1085, 1053, 1027, 861, 790, 776, 700, 653, 553, 518,  $\text{cm}^{-1}$

(3-clorofenil)(dimetoxifosforil)metil butirato (±)-**6b**: quando 0,50 g (1,99 mmol) de **2b** reagiu com 0,47 g (2,97 mmol) anidrido butírico e 0,5 mol% de DMAP, em 30 mL de diclorometano à temperatura ambiente, forneceu o composto (±)-**6b** com rendimento de 0,55 g, 86%. Sendo caracterizado por Infravermelho - IV (filme),  $\nu_{\text{max}}$ : 3065, 3020, 2968, 1735, 1465, 1442, 1210, 1188, 1074, 859, 842, 789, 778, 756, , 623, 573, 537  $\text{cm}^{-1}$ .

(±)-1-Dimetoxifosforil)-3-fenilalil butirato (±)-**6c**: quando 0,50 g (2,06 mmol) de **2c** reagiu com 0,47 g (2,97 mmol) anidrido butírico e 0,5 mol% de DMAP, em 30 mL de diclorometano à temperatura ambiente, fornecendo o composto (±)-**6c** com rendimento de 0,55 g, 85,7%. Sendo caracterizado por Infravermelho - IV (filme),  $\nu_{\text{max}}$ :

3084, 3059, 3026, 2981, 2926, 2982, 2910, 2866, 1736, 1480, 1447, 1294, 1229, 1191, 1156, 1053, 1020, 971, 795, 732, 699, 566, 528 cm<sup>-1</sup>

1-(dimetoxifosforil)propano-2-il butirato ( $\pm$ )-**7a**: quando 0,50 g (2,97 mmol) de **5a** reagiu com 0,47 g (2,97 mmol) anidrido butírico e 0,5 mol% de DMAP, em 30 mL de diclorometano à temperatura ambiente, forneceu o composto ( $\pm$ )-**7a** com rendimento de 0,60 g, 85%. Sendo caracterizado por Infravermelho - IV (filme),  $\nu_{\text{max}}$ : 2982, 1735, 1460, 1382, 1254, 1184, 1054, 1025, 963 cm<sup>-1</sup>.

2-(dimetoxifosforil)1-feniletil butirato ( $\pm$ )-**7b**: quando 0,50 g (2,17 mmol) de **5b** reagiu com 0,47 g (2,97 mmol) anidrido butírico e 0,5 mol% de DMAP, em 30 mL de diclorometano à temperatura ambiente, forneceu o composto ( $\pm$ )-**7b** com rendimento de 0,567 g, 87%. Sendo caracterizado por Infravermelho - IV (filme),  $\nu_{\text{max}}$ : 3030, 3009, 2972, 1730, 1490, 1380, 1252, 1054, 860, 1025, 963 cm<sup>-1</sup>.

### Processo de resolução dos $\alpha$ -( $\pm$ )-**6a-c** e $\beta$ -( $\pm$ )-**7a-b** butiriloxifosfonatos

As hidrólises enantiosseletivas dos ( $\pm$ )- $\alpha$ -**6a-c** e ( $\pm$ )-**7a-c** utilizando lipase de *Candida rugosa* foram realizadas utilizando-se 1 mmol de substrato, mantido sob agitação magnética em sistema bifásico, com 2 mL de éter diisopropílico e 2 mL de tampão fosfato 0,1 M pH 7 contendo 1,2 M de MgCl<sub>2</sub> (240 mg),  $\diamond$  temperatura de 40 °C, por 4-24 h, com excelentes rendimentos químicos de 78-92%, considerando a conversão obtida de 30% nas reações de hidrólise e o rendimento isolado (%) foi calculado em relação a 50% de resolução enzimática. Após purificação em sistema de cromatografia Isolera One da Biotage, utilizando gradiente de hexano-acetona como fase móvel.

As configurações absolutas foram determinadas através da comparação das medidas de rotação óptica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ) dos compostos obtidos (*R*)-**2a-c** e (*R*)-**5a-b** com as descritas na literatura (SUN *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2003 e 2002; ROWE e SPILLING, 2001).

(*R*)-(+)-(hidroxy(fenil)metil)fosfonato de dimetila (*R*)-(+)-**2a**: quando 0,286 g (1 mmol) de ( $\pm$ )- $\alpha$ -**6a** foi submetido ao processo de hidrólise enantiosseletiva mediada por lipase de *Candida rugosa*, forneceu o (*R*)-(+)-**2a** com rendimento de 17,1 mg (52,8%), de um sólido branco com ponto de fusão de 92,6-93,5 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44^{\circ}$ , *c* 1, CHCl<sub>3</sub> ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -44,3^{\circ}$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>) para o isômero (*S*)). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H é similar ao do composto racêmico ( $\pm$ )-**2a**.

(*R*)-(+)-(3-clorofenil(hidroxi)metil)fosfonato de dimetila (*R*)-(+)-**2b**: quando 0,321 g (1 mmol) de ( $\pm$ )- $\alpha$ -**6b** foi submetido ao processo de hidrólise enantiosseletiva mediada por lipase de *Candida rugosa*, forneceu o (*R*)-(+)-**2b** com rendimento de 20 mg (50,4%), de um sólido branco com ponto de fusão de 133,4-134,8 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28^{\circ}$ , *c* 1, CHCl<sub>3</sub> ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21,5^{\circ}$  (*c* 2, CDCl<sub>3</sub>) para o isômero (*R*)). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H é similar ao do composto racêmico ( $\pm$ )-**2b**.



(*R*)-(+)-Dimetil (1-hidroxi-3-fenil-2-propenil)fosfonato (*R*)-(+)-**2c**: quando 0,312 g (1 mmol) de ( $\pm$ )- $\alpha$ -**6c** foi submetido ao processo de hidrólise enantiosseletiva mediada por lipase de *Candida rugosa*, forneceu o (*R*)-(+)-**2c** com rendimento de 18,6 mg (51,2%), de um sólido branco com ponto de fusão de 98,6-101,6 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +38,3^\circ$ ,  $c$  1, CHCl<sub>3</sub> ( $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ ,  $c$  2, CDCl<sub>3</sub>, para o isômero (*R*)). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H é similar ao do composto racêmico ( $\pm$ )-**2c**.

(*R*)-(-)-(2-hidroxi-2-feniletil)fosfonato de dimetila (*R*)-(-)-**5a**: quando 0,238 g (1 mmol) de ( $\pm$ )- $\beta$ -**7a** foi submetido ao processo de hidrólise enantiosseletiva mediada por lipase de *Candida rugosa*, forneceu o (*R*)-(-)-**5a** com rendimento de 11,8 mg (46,8%), de um líquido incolor,  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ ,  $c$  1, CHCl<sub>3</sub> ( $[\alpha]_D^{20} = -1,4^\circ$ ,  $c$  0,46, acetona, para o isômero (*R*)-**5a**). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H é similar ao do composto racêmico ( $\pm$ )-**5a**.

(*R*)-(-)-(2-hidroxi-2-feniletil)fosfonato de dimetila (*R*)-(-)-**5b**: quando 0,300 g (1 mmol) de ( $\pm$ )- $\beta$ -**7b** foi submetido ao processo de hidrólise enantiosseletiva mediada por lipase de *Candida rugosa*, forneceu o (*R*)-(-)-**5b** com rendimento de 17,40 mg (50,4%), de um sólido cristalino.  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ ,  $c$  1, CHCl<sub>3</sub> ( $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ ,  $c$  0,5, CDCl<sub>3</sub>, para o isômero (*R*)-**5b**). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H é similar ao do composto racêmico ( $\pm$ )-**5b**.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

As hidrólises enantiosseletivas de  $\alpha$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**6a-c** e  $\beta$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**7a-b** mediadas por lipase de *Candida rugosa* forneceram os  $\alpha$ -hidroxifosfonatos (*R*)-(+)-**2a-c** e  $\beta$ -hidroxifosfonatos (*R*)-(+)-**5a-b** e estão representados na Figura 4.

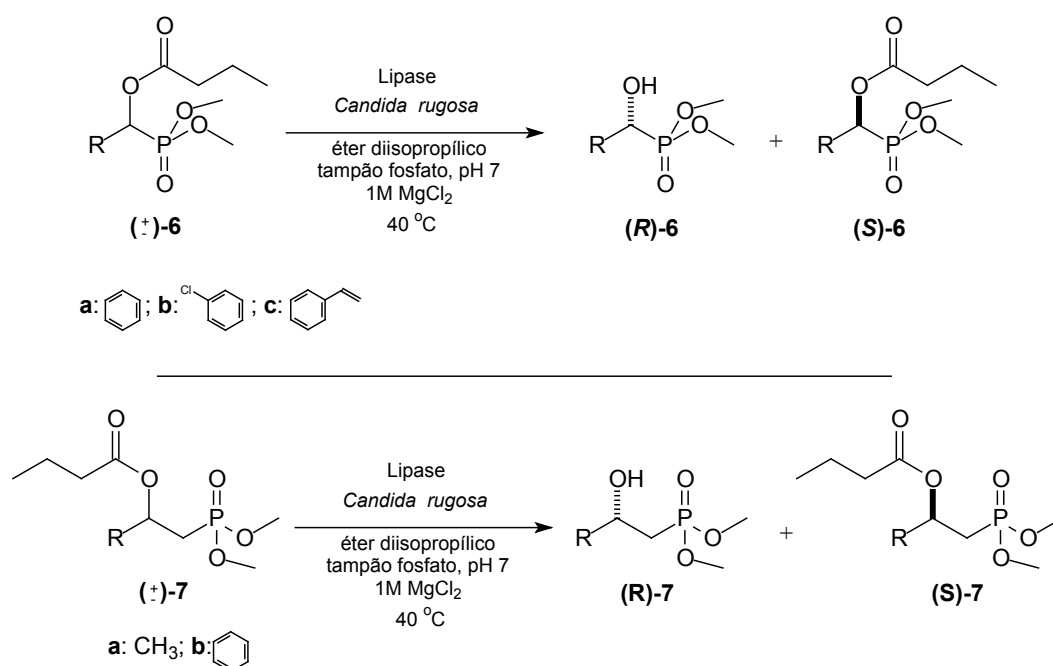


Figura 4 - Hidrólise enantiosseletiva de  $\alpha$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**6a-c** e  $\beta$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**7a-b**.

Na Tabela 1, estão reportados os rendimentos químicos, isolados, e os excessos enantioméricos dos compostos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos (*R*)-**2a-c**  $\beta$ -hidroxifosfonatos (*R*)-**5a-b** obtidos das reações de hidrólise enantiosseletiva de  $\alpha$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**6a-c** e  $\beta$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**7a-b**, respectivamente, mediadas por lipase de *Candida rugosa*.

Substrato	Produto	Tempo (h)	Rendimento isolado (%)	$[\alpha]_D^{25}$	ee (%)	E (%)
<b>6a</b>	( <i>R</i> )- <b>2a</b>	24	52,8	+39,1	>99	>200
<b>6b</b>	( <i>R</i> )- <b>2b</b>	24	51,2	+28,8	96,4	81
<b>6c</b>	( <i>R</i> )- <b>2c</b>	4	55,2	+38,3	>99	>200
<b>7a</b>	( <i>R</i> )- <b>5a</b>	24	46,8	+14	97,8	135
<b>7b</b>	( <i>R</i> )- <b>5b</b>	12	50,4	+28	98,5	>200

Tabela 1 - Hidrólise enantiosseletiva de  $\alpha$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**6a-c** e  $\beta$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**7a-b** mediada por lipase de *Candida rugosa*.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> 1 mmol de substrato foi dissolvido em 2 mL de éter diisopropílico e adicionados a uma suspensão de 80 mg de lipase de *Candida rugosa* em 2 mL de tampão fosfato de potássio 0,1 M, pH 7, e 240 mg de MgCl<sub>2</sub>, mantendo a mistura reacional sob agitação magnética e à temperatura de 40 °C. As reações foram monitoradas por CGMS até conversão de 30%.<sup>b</sup> Rendimento isolado (%) calculado em relação a 50% de resolução enzimática.

As reações de hidrólise enantiosseletivas foram conduzidas em sistema bifásico utilizando éter diisopropílico e tampão fosfato 0,1 M, pH 7, com adição de 1,2 M de MgCl<sub>2</sub>, que tem a função de diminuir a agregação da enzima no sistema bifásico, proporcionando uma melhor performance do processo biocatalítico (ZHANG et al., 2003; OKAMOTO, 2000; KVVITTINGEN *et al.*, 1992).

Desta maneira, as reações de hidrólise enantiosseletiva forneceram rendimentos químicos, isolados, superiores a 46,8%, ee 96,4 a >99% e valores de Enantiosseletividade (E) superiores a 81%, o que demonstra que o processo é uma excelente metodologia de síntese para a produção de  $\alpha$ - e  $\beta$ -hidroxifosfonatos opticamente ativos.

As configurações absolutas foram determinadas através da comparação das medidas de rotação óptica ( $[\alpha]_D^{25}$ ) com as descritas na literatura (SUN *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2003), e os valores E (%) foram calculados de acordo com Yuan *et al.* (2003) e Rowe e Spilling (2001).

Estudos complementares para maior compreensão do processo biocatalítico serão realizados para otimização do processo de obtenção dos  $\alpha$ - e  $\beta$ -hidroxifosfonatos opticamente ativos, bem como aumento do número de compostos com diferentes substituintes e serão reportados futuramente.

É importante ressaltar que estes compostos  $\alpha$ - e  $\beta$ -hidroxifosfonatos opticamente ativos podem ser utilizados em rotas sintéticas para a produção de intermediários para as indústrias de química fina, agroquímica e farmacêutica.

## 4 | CONCLUSÕES

Os resultados obtidos das reações de hidrólise enantiosseletivas de  $\alpha$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**6a-c** e  $\beta$ -butiriloxifosfonatos ( $\pm$ )-**7a-b** mediadas por lipase de *Candida rugosa* demonstraram que a metodologia empregada para obtenção de (*R*)-(+)-**2a-c** e (*R*)-(+)-**5a-b** é de extrema importância, pois forneceram rendimentos químicos superiores a 46,8% e ee 96,4 a  $\geq$  99%.

## 5 | AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a cessão da lipase *Candida rugosa* pela empresa Amano Enzyme Inc. e aos suportes financeiros da CAPES-PNPD, CNPq e FAPESP (2016/12074-7).

## REFERÊNCIAS

BRZEZIŃSKA-RODAK, M.; KLIMEK-OCHAB, M.; ŻYMAŃCZYK-DUDA, E.; KAFARSKI, P. Biocatalytic resolution of enantiomeric mixtures of 1-aminoethanephosphonic acid. *Mol.*, v. 16, p. 5896-5904, 2011.

KAFARSKI, P.; LEJCZAK, B. Application of bacteria and fungi as biocatalysts for the preparation of optically active hydroxy phosphonates. *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, v. 29, p. 99-104, 2004.

KVITTINGEN, L.; SJURSNES, B.; ANTHONSEN, T.; HAILING, P. Use of salt hydrates to buffer optimal water level during lipase catalysed synthesis in organic media: a practical procedure for organic chemists. *Tetrahedron* v. 48, p. 2793-2802, 1992.

OKAMOTO, T.; UEJI, S. A new method for improving the enantioselectivity of lipase-catalyzed hydrolysis in organic solvent containing a small amount of water in the presence of metal ions. *Biotechnol. Lett.*, v. 22, p. 1169-1171, 2000.

PIETRUSZKA, J.; WITTINSTITUT, A. Synthesis of the Bestmann-Ohira reagent. *Synthesis*, v. 24, p. 4266-4268, 2006.

ROWE, B. J.; SPILLING, C. D. The synthesis of 1-hydroxy phosphonates of high enantiomeric excess using sequential asymmetric reactions: titanium alkoxide-catalyzed P-C bond formation and kinetic resolution. *Tetrahedron Asymmetry* v. 12, p. 1701-1708, 2001.

SOBHANI, S.; TASHRIFI, Z. Synthesis of  $\alpha$ -functionalized phosphonates from  $\alpha$ -hydroxy phosphonates. *Tetrahedron* v. 66, p. 1429-1439, 2010.

SUN, L.; GUO, Q.-P.; LI, X.; ZHANG, L.; LI, Y.-Y.; DA, C.-S.  $C_2$ -Symmetric homobimetallic zinc complexes as chiral catalysts for the highly Enantioselective hydrophosphonylation of aldehydes. *Asian J. Org. Chem.*, v. 2, p. 1031-1035, 2013.

VAHDAT, S. M.; BAHARFAR, R.; TAJBAKSH, M.; HEYDARI, A.; BAGBANIAN, S. M.; KHAKSAR, S. Organocatalytic synthesis of  $\alpha$ -hydroxy and  $\alpha$ -aminophosphonates. *Tetrahedron Lett.*, v. 49, p. 6501-6504, 2008.

YAMAGISHI, T.; MIYAME, T.; YOKOMATSU, T.; SHIBUYA, S. Lipase-catalyzed kinetic resolution of  $\alpha$ -hydroxy-H-phosphinates. *Tetrahedron Lett.*, v. 45, p. 6713-6716, 2004.

YUAN, C.-Y.; WANG, K.; LI, Z.-Y. Enantioselective reduction of 2-keto-3-haloalkane phosphonates by baker's yeast. *Heteroatom Chem.*, v. 12, p. 551-556, 2001.

ZHANG, Y.-H.; XU, C.-F.; LI, J.-F.; YUAN, C.-Y. *Candida rugosa* lipase-catalyzed kinetic resolution of hydroxyalkanephosphonates. *Chin. J. Chem.*, v. 21, p. 883-892, 2003.

ZHANG, Y.; YUAN, C.; LI, Z. Kinetic resolution of hydroxyalkanephosphonates catalyzed by *Candida antartica* lipase B in organic media. *Tetrahedron*, v. 58, p. 2973-2978, 2002.

ZOU, J.; LI, D.; LIU, K.; ZHOU, S. Preparation method of beta-hydroxyphosphonate derivatives. Soochow University - China, patent CN104370960, 2015.

ŻYMAŃCZYK-DUDA, E.; BRZEZIŃSKA-RODAK, M.; KLIMEK-OCHAB, M.; LEJCZAK, B. Application of the *Beauveria bassiana* strain for the enantioselective oxidation of the diethyl 1-hydroxy-1-phenylmethanephosphonate. *Curr. Microbiol.*, v. 62, p. 1168-1172, 2011.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-358-3



9 788572 473583