

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^a Dr^a 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^a Dr^a 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^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof^a Dr^a Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a 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^a Dr^a 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^a Dr^a 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.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof.^a Dr.^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof.^a Dr.^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof.^a Dr.^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.^a Dr.^a 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.^a Dr.^a 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.^a Dr.^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof.^a 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.^a Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
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
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
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

CAPÍTULO 1	1
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	
DOI 10.22533/at.ed.5831927051	
CAPÍTULO 2	10
FORMIGAS (Hymenoptera: Formicidae) ASSOCIADAS ÀS ÁREAS DE PRESERVAÇÃO PERMANENTE DE UMA HIDRELÉTRICA DO SUL DO BRASIL	
Junir Antonio Lutinski Cladis Juliana Lutinski	
DOI 10.22533/at.ed.5831927052	
CAPÍTULO 3	23
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	
DOI 10.22533/at.ed.5831927053	
CAPÍTULO 4	32
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	
DOI 10.22533/at.ed.5831927054	
CAPÍTULO 5	46
FISCALIZAÇÃO E CONSERVAÇÃO: AVIFAUNA RESGATADA PELO MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DA BAHIA	
Diego Silva Macedo Alanna Barreto dos Santos Lucas Gabriel Souza Santos	
DOI 10.22533/at.ed.5831927055	
CAPÍTULO 6	56
LEVANTAMENTO DA AVIFAUNA EM AMBIENTE URBANO E RURAL NO MUNICÍPIO DE NOVO HAMBURGO, RS, BRASIL	
Brenda Silveira de Souza Marcelo Pereira de Barros	
DOI 10.22533/at.ed.5831927056	

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

CAPÍTULO 27	309
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	
DOI 10.22533/at.ed.58319270527	
CAPÍTULO 28	316
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	
DOI 10.22533/at.ed.58319270528	
CAPÍTULO 29	326
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	
DOI 10.22533/at.ed.58319270529	
CAPÍTULO 30	331
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	
DOI 10.22533/at.ed.58319270530	
CAPÍTULO 31	339
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	
DOI 10.22533/at.ed.58319270531	

CAPÍTULO 32	345
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	
DOI 10.22533/at.ed.58319270532	
CAPÍTULO 33	355
HIDRÓLISE ENANTIOSSELETIVA DE α - E β -BUTIRILOXIFOSFONATOS MEDIADAS POR LIPASE DE CANDIDA RUGOSA	
Lucidio Cristovão Fardelone	
José Augusto Rosário Rodrigues	
Paulo José Samenho Moran	
DOI 10.22533/at.ed.58319270533	
CAPÍTULO 34	365
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	
DOI 10.22533/at.ed.58319270534	
CAPÍTULO 35	376
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	
DOI 10.22533/at.ed.58319270535	
SOBRE O ORGANIZADOR	381

HIDRÓLISE ENANTIOSSELETIVA DE α - E β -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 α - e β -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 α -, β - e γ -hidroxifosfonatos opticamente ativos

RESUMO: As hidrólises enantiosseletivas dos α -butiriloxifosfonatos (\pm)-**6a-c** e β -butiriloxifosfonatos (\pm)-**7a-b** mediadas por lipase de *Candida rugosa* forneceram α - e β -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 α - e β -hydroxyphosphonatos quirais.

PALAVRAS-CHAVE: *Candida rugosa*, hidrólise enzimática, síntese assimétrica, α -hidroxifosfonatos, β -hidroxifosfonatos.

ABSTRACT: Enantioselective hydrolysis of α -butyryloxy phosphonates (\pm)-**6a-c** and β -butyryloxy phosphonates (\pm)-**7a-c** by *Candida rugosa* lipase furnishing α - and β -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 α - e β -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 α - e β -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 α - e β -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 α -hidroxifosfonatos (\pm)-2a-c

Os α -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 α -hidroxifosfonatos (\pm)-**2a-c**, Figura 1.

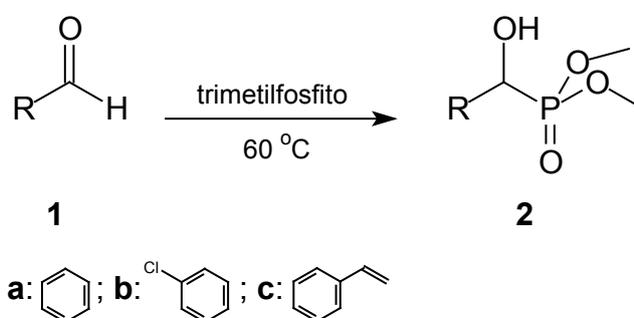


Figura 1 - Síntese de α -hidroxifosfonatos (\pm)-2a-c.

(\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

α -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, CDCl_3), δ (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 α -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, CDCl_3), δ (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 α -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 ^1H (499,87 MHz, CDCl_3), δ (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 β -hidroxifosfonatos (\pm)-**5a-b**

Os compostos β -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 (NaBH_4), fornecendo rendimentos isolados superiores a 98,8% após purificação em sistema de cromatografia Biotage, utilizando acetona como eluente.

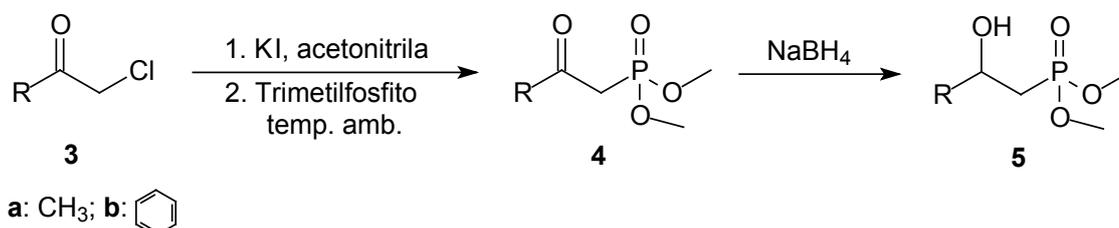


Figura 2 - Síntese de β -hidroxifosfonatos (\pm)-**5a-b**.

(±)-(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 ^1H (400,18 MHz, CDCl_3), δ (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 α -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 ^1H (400,18 MHz, CDCl_3), δ (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 α -hidroxifosfonatos (±)-**5a** e (±)-**5b** foram sintetizados por redução dos β -cetofosfonatos (±)-**4a** e (±)-**4b** com 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 NaBH_4 forneceu (±)-**5a** com rendimento de 0,50 g, 98,8%. RMN ^1H (400,18 MHz, CDCl_3), δ (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 NaBH_4 forneceu (±)-**5b** com rendimento de 0,45 g, 99,1%, como um óleo amarelo claro. RMN ^1H (400,18 MHz, CDCl_3), δ (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 α -butiriloxifosfonatos (±)-6a-c e β -butiriloxifosfonatos (±)-7a-b

Os α -hidroxifosfonatos (±)-**6a-c** e β -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.

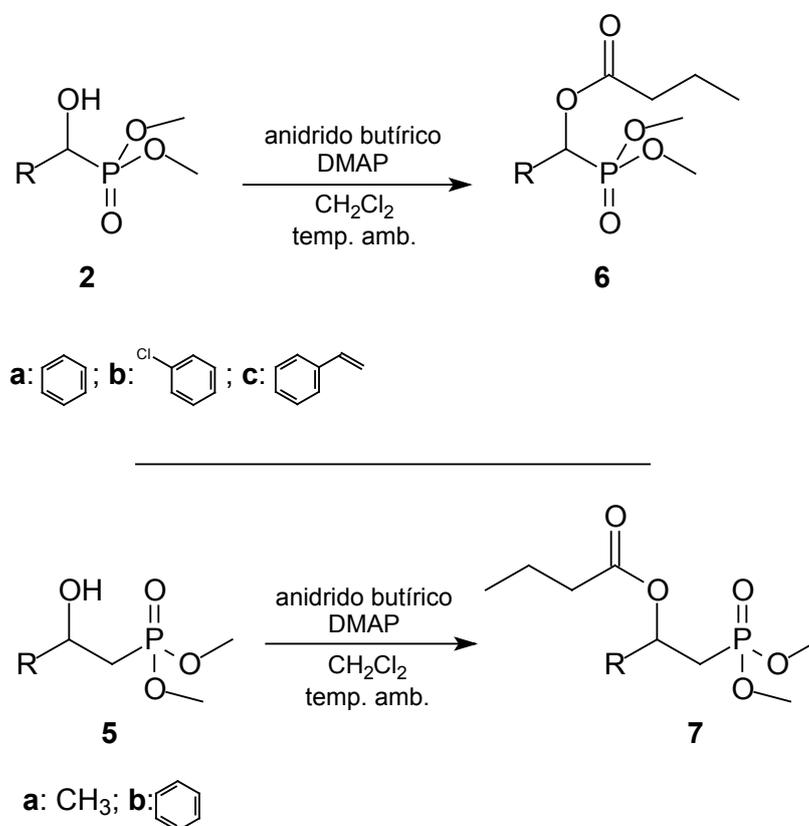


Figura 3 - Síntese de de α -butiriloxifosfonatos (±)-**6a-c** e β -butiriloxifosfonatos (±)-**7a-b**.

(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 g, 89,5%. Sendo caracterizado por Infravermelho - IV (filme), ν_{max} : 3039, 3007, 2957, 2850, 1730, 1490, 1352, 1254, 1207, 1193, 1085, 1053, 1027, 861, 790, 776, 700, 653, 553, 518, 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), ν_{max} : 3065, 3020, 2968, 1735, 1465, 1442, 1210, 1188, 1074, 859, 842, 789, 778, 756, , 623, 573, 537 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), ν_{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⁻¹

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), ν_{max} : 2982, 1735, 1460, 1382, 1254, 1184, 1054, 1025, 963 cm⁻¹.

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), ν_{max} : 3030, 3009, 2972, 1730, 1490, 1380, 1252, 1054, 860, 1025, 963 cm⁻¹.

Processo de resolução dos α -(\pm)-**6a-c** e β -(\pm)-**7a-b** butiriloxifosfonatos

As hidrólises enantiosseletivas dos (\pm)- α -**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 MgCl₂ (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 ($[\alpha]_D^{25}$) 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)- α -**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, $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$, *c* 1, CHCl₃ ($[\alpha]_D^{25} = -44,3^\circ$ (*c* 1, CHCl₃)) para o isômero (*S*). O espectro de RMN de ¹H 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)- α -**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, $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$, *c* 1, CHCl₃ ($[\alpha]_D^{25} = +21,5^\circ$ (*c* 2, CDCl₃)) para o isômero (*R*). O espectro de RMN de ¹H 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)- α -**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, CHCl₃ ($[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$, c 2, CDCl₃, para o isômero (*R*)). O espectro de RMN de ¹H 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)- β -**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, CHCl₃ ($[\alpha]_D^{20} = -1,4^\circ$, c 0,46, acetona, para o isômero (*R*)-**5a**). O espectro de RMN de ¹H 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)- β -**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, CHCl₃ ($[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$, c 0,5, CDCl₃, para o isômero (*R*)-**5b**). O espectro de RMN de ¹H é similar ao do composto racêmico (\pm)-**5b**.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

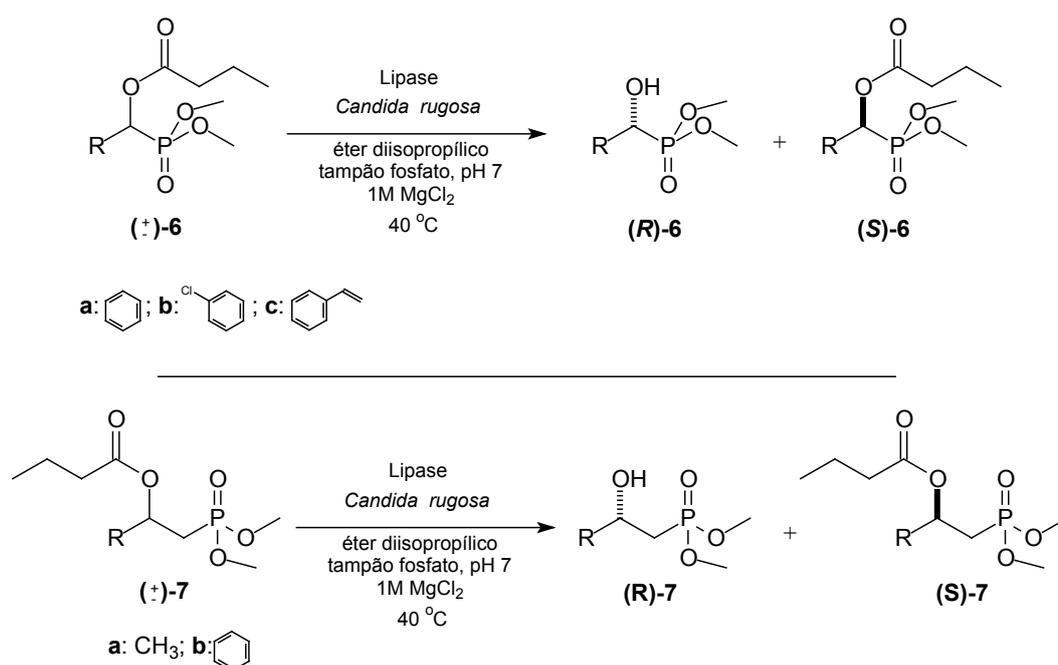


Figura 4 - Hidrólise enantiosseletiva de α -butiriloxifosfonatos (\pm)-**6a-c** e β -butiriloxifosfonatos (\pm)-**7a-b**.

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

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

Tabela 1 - Hidrólise enantiosseletiva de α -butiriloxifosfonatos (\pm)-**6a-c** e β -butiriloxifosfonatos (\pm)-**7a-b** mediada por lipase de *Candida rugosa*.^a

^a 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 MgCl₂, mantendo a mistura reacional sob agitação magnética e à temperatura de 40 °C. As reações foram monitoradas por CGMS até conversão de 30%.^b 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 MgCl₂, 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 α - e β -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 α - e β -hidroxifosfonatos opticamente ativos, bem como aumento do número de compostos com diferentes substituintes e serão reportados futuramente.

É importante ressaltar que estes compostos α - e β -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 α -butiriloxifosfonatos (\pm)-**6a-c** e β -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 α -functionalized phosphonates from α -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 α -hydroxy and α -aminophosphonates. *Tetrahedron Lett.*, v. 49, p. 6501-6504, 2008.

YAMAGISHI, T.; MIYAME, T.; YOKOMATSU, T.; SHIBUYA, S. Lipase-catalyzed kinetic resolution of α -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