

REDUÇÕES ENANTIOSELETIVAS DE CETONAS UTILIZANDO-SE FERMENTO DE PÃO

José Augusto R. Rodrigues e Paulo José S. Moran

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13083-970 Campinas – SP

Recebido em 10/11/00; aceito em 19/2/01

ENANTIOSELECTIVE REDUCTIONS OF KETONES USING BAKER'S YEAST. Baker's yeast has been successful employed to reduce carbonyl compounds carrying appropriated substituents at distances under the electronic influence of the keto group. High yields and enantiomeric excess (ee) were obtained with 1,2-alkanedione, 1,2-alkanedione (2-O-methyloxime) and 1,3-alkanedione. Potential chiral building blocks were obtained and applied for stereoselective synthesis of valuable compounds. Evidence for a free radical chain process was obtained with baker's yeast reduction of α -iodoacetophenone using radical inhibitors.

Keywords: Baker's yeast; biocatalyse; bioreduction.

INTRODUÇÃO

As transformações microbianas e em particular aquelas mediadas por fermento, tem sido largamente empregadas desde os primórdios da humanidade para a produção de pão, de laticínios e bebidas alcoólicas. Todas as aplicações deste início usavam culturas de microorganismos mistos, e dirigidas para operações biotecnológicas em áreas da agricultura e nutrição humana. Foi L. Pasteur em 1862¹ quem estabeleceu a base científica destas antigas aplicações, principalmente a oxidação do álcool a ácido acético usando uma cultura pura de *Bacterium xylinum*². Alguns anos mais tarde foram realizadas investigações sobre a oxidação de glucose a ácido glucônico³ por *Acetobacter aceti*, e de sorbitol a sorbose⁴ por *Acetobacter sp.* A ação redutora da levedura *Saccharomyces cerevisiae* foi observada pela primeira vez por Dumas em 1874⁵. Ele constatou, que a adição de enxofre finamente pulverizado a uma suspensão fresca de fermento biológico em uma solução de açúcar desprendia sulfeto de hidrogênio. A redução de furfural a álcool furfurílico em condições anaeróbicas de fermentação na presença de fermento vivo⁶, foi a primeira "redução fitoquímica"⁷ de uma molécula orgânica. Uma condensação aciloínica envolvendo benzaldeído realizada na década 1910-1920, teve aplicação industrial na síntese da (-)-efedrina, constituindo-se no primeiro processo industrial combinando síntese microbiológica e química⁸. Está muito bem documentado na literatura da última década que biocatalisadores (microorganismos e enzimas isoladas)⁹ tiveram ampla aplicação como reagentes 'seletivos' para a solução de problemas sintéticos da química orgânica. Apesar da extraordinária especificidade da catálise enzimática ter sido reconhecida há muito tempo, apenas recentemente tem sido aplicada na transformação seletiva de substratos não naturais, principalmente na produção de compostos quirais enantiomericamente puros. Atualmente é amplamente reconhecido que compostos biologicamente ativos usados como medicamentos não devem ser empregados como racematos¹⁰. Além disso, cada vez com mais intensidade, há uma absoluta necessidade de se desenvolver reagentes e processos ambientalmente compatíveis, uma das razões pelas quais os biocatalisadores tiveram este notável desenvolvimento nos últimos anos¹¹.

O mais popular biocatalisador utilizado pelos químicos orgânicos é o *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de pão, de padaria ou de padeiro). Vários são os motivos para este sucesso destacando-se a alta enantiosseletividade, rendimentos químicos compatíveis, a ampla disponibilidade, custo desprezível, não requer adição de dispendiosos cofatores, pois estão disponíveis nas células, e a facilidade de manuseio que não exige

conhecimentos de microbiologia¹², que tanto amedrontam os químicos e os afastam na hora da escolha entre um reagente químico e um microorganismo. Vários e abrangentes artigos de revisão estão disponíveis na literatura mostrando a utilização do fermento de pão como biocatalisador em síntese orgânica¹³. O uso de enzimas isoladas pode ter muito sucesso quando o catalisador for inexpensivo, facilmente purificado, e não requerer uso de cofatores. Como apenas um único catalisador está presente, dificuldades com reações competitivas são evitadas e as condições de reação podem ser facilmente controladas. Por outro lado, células inteiras de microorganismos podem produzir enzima(s) de interesse, e são mais apropriadas do que enzimas que exigem adição de cofatores, em particular aquelas que catalisam reações redox¹⁴. Uma solução para estes problemas de existência de mais de uma enzima competitiva foi proposta por Stewart e colaboradores empregando fermento de pão recombinante¹⁵. A enantiosseletividade na redução de grupos carbonílicos por fermentos é também fortemente influenciada pela concentração do substrato e do produto formado¹⁶. Essa monitoração do meio é particularmente importante nas reações mediadas com fermento de pão, principalmente quando o problema de rendimentos limitados (químicos e óticos) é decorrente da inibição pelo produto e substrato. Algumas alternativas para controle da concentração do substrato/produto foram introduzidas recentemente permitindo sensível melhora na seletividade¹⁷.

REDUÇÕES DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS

Reduções de cetonas alifáticas com fermento de pão na ausência de qualquer outra funcionalidade ocorrem lentamente. Cicloalcanonas fornecem em geral rendimentos abaixo de 50%, após alguns dias de reação. A acetofenona deu após 3 dias de reação com fermento, 15-23% de rendimento químico e um rendimento ótico de 69%¹⁸. Com a finalidade de aumentar o rendimento químico e ótico, e preparar haloidrinas quirais que são importantes intermediários sintéticos, foi introduzido um halogênio no carbono α da acetofenona. O α -cloroacetofenona **1** foi reduzida em condições fermentativas na presença de sacarose durante 48 h, e forneceu (-)-(R)-2-cloro-1-feniletanol **2** com 37% de rendimento isolado e 90% de rendimento ótico (Tabela 1)¹⁹. Alterando-se as condições reacionais, a reação foi repetida sem adição de sacarose (condições não fermentativas) e a cloridrina **2** foi isolada com 74% de rendimento, mostrando leve decréscimo do rendimento ótico, 82%. Num terceiro procedimento, a cetona **1** foi dissolvida em etanol e a solução foi adicionada lentamente num meio fermentativo com

sacarose, e a cloridrina foi obtida com 84% de rendimento e grande decréscimo no rendimento ótico, 44%. Com a α -fluoroacetofenona houve um leve aumento em ambos rendimentos, químico e ótico, enquanto que com o bromo derivado, o rendimento químico caiu para 10% em contraste com o ótico que ficou entre 90-97%, dependendo das condições experimentais utilizadas. Foi concluído que além do efeito indutivo do halogênio no carbono α da acetofenona, há também a influência de adição de açúcar no meio reacional. Esta última observação ficou bastante evidente nos estudos da redução da acetofenona mediada pelo fermento de pão, onde tanto o rendimento químico quanto o ótico variaram significativamente com a quantidade de açúcar adicionada ao meio reacional (Figura 1)²⁰.

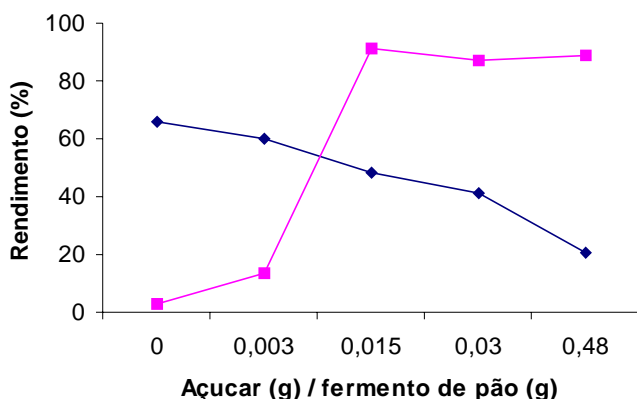
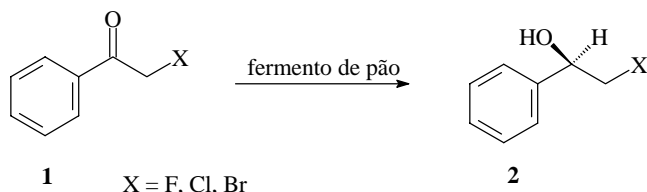
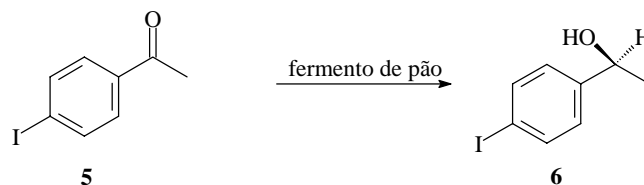


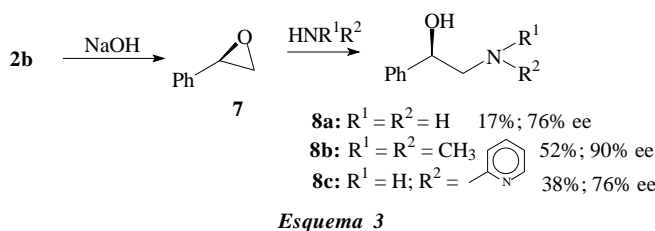
Figura 1. Influência da quantidade de sacarose adicionada nos rendimentos químicos (◆) e óticos (■) na redução da acetofenona mediada por fermento de pão.

Um comportamento diferenciado ocorreu com o α -iodoacetofenona **1d**, fornecendo acetofenona **3** com 67% de rendimento acompanhado de 32% de (-)-(*S*)-1-feniletanol **4**, sendo esta proveniente provavelmente da redução do intermediário da reação, a acetofenona. Sabe-se que grupos substituintes retiradores de elétrons localizados em *para* no anel aronático da acetofenona, aumenta a velocidade da reação de redução mediada por fermento de pão²³. Nakamura e colab. estudaram na década de 80

a redução da 4-iodoacetofenona **5**, e isolaram o (*S*)-1-(4-iodofenil)-1-etanol **6** com 30% de rendimento e 96% de ee (50% do material de partida foi recuperado após 2 dias de reação)²⁴. Conclui-se portanto, que grupos retiradores de elétrons posicionados tanto no anel, quanto na parte alifática das acetofenonas melhoram levemente o rendimento e provocam um importante incremento no ee, atingindo valores superiores a 90%.



Como aplicação sintética das halohidrininas obtidas com alto ee, utilizou-se a (-)-(*R*)-2-cloro-1-feniletanol **2** para gerar o epóxido **7** que foi empregado como intermediário para a obtenção de (*R*)-(-)-feniletanolaminas (Esquema 1)²⁵. Sabe-se que a amonólise de **7** ocorre com baixos rendimentos²⁶. A etanolamina **8b** foi obtida com um rendimento global de 52% (a partir de **2b**) e 90% de ee, cuja estrutura corresponde à (-)-ubina isolada na forma de cloridrato do cactus mexicano *Dolichothile uberiformis*²⁷.

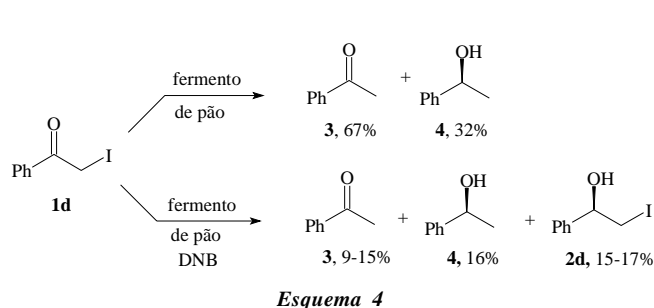


A ausência de formação de 2-iodo-1-feniletanol **2d**, indica uma provável mudança de mecanismo na redução de fermento de pão, quando passou-se de α -fluoro-, α -cloro-, α -bromoacetofenona para α -iodoacetofenona **1d**. Quando foi adicionado *m*-dinitrobenzeno ao meio racional, um reagente frequentemente usado como inibidor de radicais, na redução de **1d**, foram isolados a acetofenona **3** e o 1-feniletanol **4** com rendimentos de 9-15% e 16% respectivamente. Além disso, obteve-se também a (-)-(*R*)-2-iodo-1-feniletanol **2d**²⁸. A racionalização efetuada, foi que a formação do 2-iodo-1-feniletanol **2d** deve ocorrer por um mecanismo de transferência de hidreto controlada pelas enzimas do fermento, enquanto que a reação realizada na presença de DNB inibe um processo de radicais livres levando à formação

Tabela 1. Redução de α -haloacetofenonas por fermento de pão.

PhCO ₂ CH ₂ X	Método ^a	Tempo de reação, h	PhCO(OH)CH ₂ X		ee (%) ^b
			Rend. (%)	[α] _D ²⁵	
F	B	24	67	-51,7	97 ²¹
F	A	48	44	-50,6	95 ²¹
F	B	24	67	-51,7	97 ²¹
Cl	A	48	37	-43,3	90 ²²
Cl	B	24	74	-39,3	82 ²²
Cl	C	4	84	-21,1	44 ²²
Br	A	96	9	-38,2	93 ²²
Br	B	24	9	-39,7	97 ²²
Br	C	4	11	-36,9	90 ²²
I	B	24 ^c	—	—	—

de acetofenona **3**, que será reduzida posteriormente (por transferência de hidreto) para 1-feniletanol **4**. Os resultados sugerem que a reação pelo mecanismo radicalar consome a α -iodoacetofenona **1d** preferencialmente na ausência de DNB, não deixando reagente para formar **2d** pelo mecanismo de transferência de hidreto. A desalogenação de α - e β -halocetonas mediadas por microorganismos tem sido frequentemente observadas²⁹.

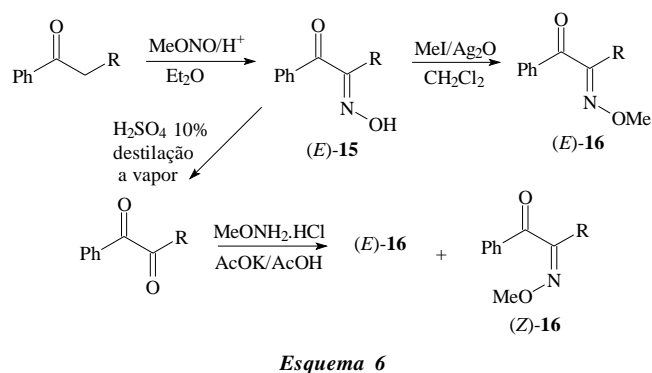
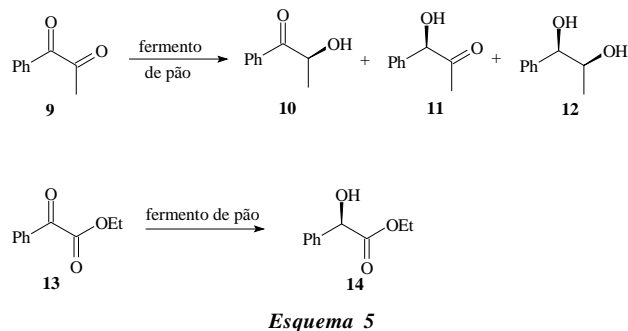


A redução dos racematos de α -halo e α -azidopropiofenonas mediadas por fermento de pão produzem uma mistura dos diastereoisômeros *syn* e *anti* de halodrinas oticamente ativas como mostrado na Tabela 2²⁰. É interessante notar que a redução da ligação C=O originou um centro quiral de configuração *R* independentemente da configuração do carbono vizinho. A redução microbiológica das α -halo e α -bromopropiofenonas também foi estudada utilizando-se vários microorganismos³⁰.

Acrescentando uma carbonila no esqueleto das acetofenonas, como por exemplo a 1-fenil-1,2-propanodiona **9**, observou-se um significativo aumento no rendimento da redução com fermento de pão (67-88% dependendo das condições reacionais: controle de pH, adição de aditivos e temperatura) e um ee superior a 95%³². As condições da reação afetam não apenas o rendimento mas também a regioseletividade, alterando a proporção dos produtos **10**, **11** e **12**. Trocando uma cetona por grupo éster, como por exemplo o benzoilformiato de etila **13**, foi observado um bom rendimento químico na redução com fermento de pão para formar o correspondente α -hidroéster **14** (cerca de 70%) e um excelente ee (100%)³³. Esta redução efetuada como fermento imobilizado e empacotado em um reator tipo coluna e operando em processo contínuo, proporcionou um rendimento de 50%, constante durante 30 dias de operação e >90% de ee³⁴. Observa-se portanto, que o acréscimo de uma carbonila ou de grupamento éster como o benzoilformiato na posição α do esqueleto das alquilbenzofenonas, proporciona um significativo aumento tanto no rendimento, como na pureza ótica dos produtos formados.

Uma alteração importante no esqueleto de **9**, envolve a preparação da correspondente 2-oxima que foi metilada com uma modificação no método de Buehler³⁵. As alquil fenil cetonas foram preparadas pelo método de Slater³⁶ para formar (*E*)-1-fenil-1,2-alcanodiona 2-oximas. Enquanto que a nitrosação de

alquil fenil cetonas geram (*E*)-1-fenil-1,2-alcanodiona 2-oxima, foi obtida uma mistura de isômeros-*E* e *Z*- com a reação da apropriada 1-fenil-1,2-alcanodiona com cloridrato de metoxilamina. A evidência para o isômero-*E* foi baseada na comparação do espectro de ¹³C NMR da mistura de isômeros-*Z* e *E*, com uma amostra pura do isômero-*E*³⁷.



A função cetona da fenilgloxal *O*-metilalcoxima **16a** e (*E*)-1-fenil-1,2-alcanodiona 2-(*O*-metiloxima) **16b-e**, foi reduzida com fermento de pão formando os correspondentes álcoois **17a-e**, oticamente ativos. Na Tabela 3, são apresentados os resultados com o tempo reacional otimizado, medido por cromatografia gasosa. O tamanho da parte alifática tem muita influência tanto na reatividade quanto na enantiosseletividade: enquanto as reatividades de **16a-e** diminuem, os ee aumentam consideravelmente com o aumento do tamanho do substituinte R.

Enquanto que *O*-metiloximas **17c-e** são estáveis no meio de bioredução, **17a** e **17b** sofrem reações subsequentes. Deste modo, a *O*-metiloxima **17b** foi convertida após 120h para (-)-(*R*)-1-fenil-1,2-propanodiol, **18** (R = Me)³⁸. É razoável supor que a transformação de **15** em **16** deva envolver duas etapas: uma hidrólise da função *O*-metiloxima formando a cetona correspondente, seguido da redução estereosseletiva desta cetona formando o diol óticamente ativo. O diol **18** (R = Me) é geralmente

Tabela 2. Redução de racematos de α -halo e α -azidopropiofenonas por fermento de pão.

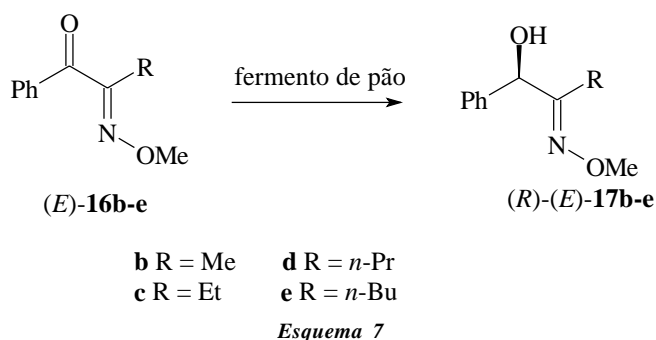
PhCO ₂ CHXCH ₃	Método ^a	Rend. (%)	<i>syn/anti</i>	e.e. (%) <i>syn</i>	e.e. (%) <i>anti</i>
Cl	A	19	1		
Cl	B	40	1	63 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	40 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
Br	B	4	2	66	6
I	B	0			
N ₃	B	8,4	1,2	80 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	72 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
N ₃	C	66-89 ^b	1	91-93 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	85-94 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
N ₃	D	32-74 ^b	1	87-96 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	81-93 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)

a - Método A: fermento de pão com sacarose; Método B: fermento de pão sem adição de sacarose; Método C: fermento de pão imobilizado em montmorilonita K10; Método D: fermento de pão imobilizado em crisotila; b- Rendimentos obtidos nos vários ciclos de reutilizações³¹

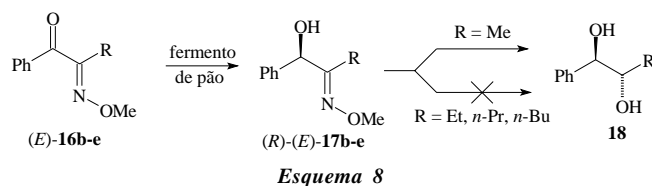
Tabela 3. Redução de (*E*)-1-fenil-1,2-alcanodiona 2-(*O*-metiloxima) com fermento de pão

PhC(O)C(NOMe)R	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$	ee ^b (%)
(<i>E</i>)- 17a (R = H)	6	14	+3,8 ^c	65
(<i>E</i>)- 17b (R = Me)	24	75	-115 ^d	88-97 ^c
(<i>E</i>)- 17c (R = Et)	48	73	-105 ^d	92
(<i>E</i>)- 17d (R = <i>n</i> Pr)	72	52	-137 ^d	98
(<i>E</i>)- 17e (R = <i>n</i> Bu)	72	48	-144 ^d	>99

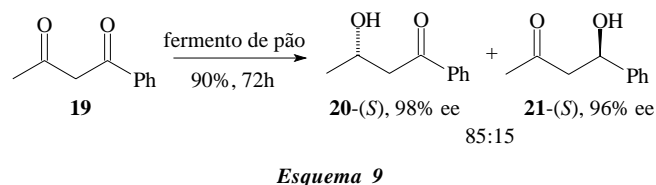
a) rendimento químico isolado; b) CG quiral (β -ciclodextrina); c) $c = 4,5 \text{ CHCl}_3$; d) $c = 1,3 \text{ =CHCl}_3$



obtido quando 1-fenil-1,2-propanodiona **9** é submetido a redução com fermento de pão sem controle de pH (vide discussão anterior). A hidrólise da função *O*-metiloxima é uma etapa crítica e parece ser dependente do tamanho do grupo R. Não houve sucesso na desoximação de **15b** usando as metodologias disponíveis para oximas³⁹.



A redução de 1,3-dicetonas proporciona um esqueleto muito favorável e por isso mesmo muito estudado, e de uma maneira geral acontece com elevado rendimento (>80%) e excelente ee (>99)^{13b}. Fauve e Veschambre estudaram a redução de 1-fenil-1,3-butanodiona **19** obtendo mistura de cetóis com 90% de rendimento⁴⁰. Após 72h de reação, obtiveram **20** e **21** numa proporção de 85:15 com ee de 98 e 96%, respectivamente.



Reduções de β -cetoésteres por fermento estão muito bem documentadas na literatura¹² e tem sido estabelecido que a configuração absoluta e a enantiosseletividade depende da natureza e do tamanho dos substituintes, tanto adjacentes ao grupo carbonila quanto ao éster¹². Além disso, dependem do meio reacional⁴¹: pH⁴², concentração do carbohidrato⁴³ e do substrato⁴⁴, solvente⁴⁵ (ausência de água ou pequena quantidade de solventes não aquosos), adição de aditivos⁴⁶ e condições de cultivo do fermento⁴⁷. O curso estereoquímico da redução de β -cetoésteres por fermento

de pão pode ser controlado, tratando o sistema reducional com álcool alílico⁴⁸ através da imobilização do biocatalisador⁴⁹ ou mesmo empregando alta pressão hidrostática⁵⁰. Através de modelagem molecular foi desenvolvido um modelo para prever a configuração de substratos não naturais em reações catalisadas por *S. cerevisiae*⁵¹. Vários autores aplicaram recentemente métodos quimioenzimáticos envolvendo fermento na síntese de fármacos (fluoxetina)⁵², na síntese assimétrica da (+)-sitofilure que é a forma natural do feromônio de agregação de *Sitophilus* sp.⁵³, na síntese do feromônio sexual da praga do fumo *Lasioderma serricornis* F.⁵⁴, na síntese enantiosseletiva de sesquiterpenos da família do bisaboleno⁵⁵, na síntese de juvabione⁵⁶, na preparação de derivados da vancomicina⁵⁷, na obtenção da cadeia lateral do paclitaxel⁵⁸, numa síntese altamente enantiosseletiva para obtenção de butenolidos empregados na preparação de etisolido, lactona whisky e (-)-avenaciolido⁵⁹, e na obtenção de β -hidroxipiperidinocarboxilatos usados na síntese de 3-quinuclidinol⁶⁰.

CONCLUSÃO

O fermento de pão é um excelente biocatalisador que foi utilizado com sucesso em substratos não naturais. O sucesso da redução de cetonas em relação ao rendimento e à enantiosseletividade, é dependente da eletrofilicidade da carbonila e da presença de substituintes ativantes posicionados em distâncias estratégicas do grupo carbonilo. Dois mecanismos competem simultaneamente: um por transferência de hidreto e outro radicalar, dependendo da estrutura do substrato. O meio reacional (caldo biológico) necessita de controle e de aditivos presentes que além de facilitar um dos mecanismos incrementarão o rendimento e o excesso enantiomérico.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem enfaticamente aos nossos co-autores dos trabalhos aqui apresentados. Somos gratos ao CNPq e à FAPESP pelo financiamento aos vários projetos e bolsas de estudos.

REFERÊNCIAS

- Pasteur, L.; *C. R., Hebd. Seances Acad. Sci.* **1862**, 55, 28.
- Brown, A. J.; *J. Chem. Soc.* **1886**, 49, 172.
- Boutroux, L.; *C. R., Hebd. Seances Acad. Sci.* **1880**, 91, 236.
- Bertrand, G.; *C. R., Hebd. Seances Acad. Sci.* **1896**, 122, 900.
- Dumas, J. B.; *Ann. Chim. Phys.* **1874**, 5, 3.
- a) Windisch, W.; *Chem. Centr.* **1898**, 1, 1214. b) Litner, C. J.; von Liebig, H. J. Z., *Physiol.* **1911**, 72, 449.
- Neuberg, C.; Welde, E.; *Biochem.* **1914**, 60, 472.
- Rose, A. H.; *Industrial Microbiology*; Butterworths: Washington, DC, 1961; p. 264.
- Duran, N.; Conti R. De; Rodrigues, J. A. R.; *Bol. Soc. Chil. Quim.* **2000**, 45, 109.
- Sheldon, R. A.; *Chirotechnology*; Marcel Dekker: New York, 1993.

11. Wittcoff, H. A.; Reuben, B. G.; *Industrial Organic Chemicals*; John Wiley & Sons: New York, 1996.
12. Para uma excelente introdução em microbiologia veja Atlas, R. M.; *Principles of Microbiology*, McGraw-Hill, Boston, 2ª ed., 1996.
13. a) D'Arrigo, P.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Servi, S.; *Adv. Appl. Microbiol.* **1997**, *44*, 81. b) Czuk, R.; Glänzer, B. I.; *Chem Rev.* **1991**, *91*, 49. c) Servi, S.; *Synthesis* **1990**, 1. d) Uma breve revisão foi publicada no Brasil; Pereira, R. S.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 452.
14. a) Santaniello, E.; Ferrabochi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1071. b) Davies, H. G.; Green, R. H.; Kelly, D. R.; Roberts, S. M.; *Biotransformations in Preparative Organic Chemistry. The Use of Isolated Enzymes and Whole Cell Systems in Synthesis*; Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O. Rees, C. W., Eds.; Academic Press: New York, 1989.
15. Stewart, J. D.; Reed, K.W.; Martinez, C. A.; Zhu, J.; Chen, G.; Kayser, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3541.
16. Chen, C. S.; Zhou, B. N.; Girdaukas, G.; Shieh, W. R.; VanWMiddleworth, F.; Gopalan, A. S.; Sih, C. J.; *Bioorg. Chem.* **1984**, *12*, 98.
17. a) Anderson, B. A.; Hansen, M. M.; Harkness, A. R.; Henry, C. L.; Vicenzi, J. T.; Zmijewski, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *117*, 12358. b) D'Arrigo, P.; Fantoni, G. P.; Servi, S.; Strini, A.; *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 2375. c) D'Arrigo, P.; Fuganti, C.; Fantoni, G. P.; Servi, S.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15017.
18. MacLeod, R.; Prosser, H.; Fikentscher, L.; Lanyl, J.; Mosher, H.; *Biochemistry* **1964**, *3*, 838.
19. Carvalho, M. de; Okamoto, M. T.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2073.
20. Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; Carvalho, M. de; Brenelli, E. C. S.; *Some Mechanistic Considerations on the baker's yeast reduction of α -substituted acetophenones and propiophenones*. Em: Humeres, E. J. J.; Ed., *Atualidades de Físico-Química Orgânica*, UFSC, Florianópolis, p. 499, 1995.
21. Eichberger, G.; Faber, K.; Griengl, H.; *Monatsh. Chem.* **1985**, *116*, 1233.
22. Nakamura, K.; Ushio, K.; Shinzaburo, O.; Ohno, A.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3979.
23. Brenelli, E. C. S.; Carvalho, M. de; Okubo, M. T.; Marques, M.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; Sorrilha, A. E. P. M.; *Indian J. Chem.* **1992**, *31B*, 821.
24. Emerson, W. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 516.
25. Ranieri, R. L.; McLaughlin, J. L.; *Lloydia* **1977**, *67*, 173.
26. Aleixo, L. M.; Carvalho, M. de; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *BioOrg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1637.
27. a) Fronza, G.; Fuganti, C.; Grasselli P.; Mele, A.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6019. b) Cabon, O.; Larchevêque, M.; Buisson, D.; Azerad, R.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7337. c) Cabon, O.; Larchevêque, M.; Buisson, D.; Azerad, R.; *Tetrahedron Asymm.* **1995**, *6*, 2199.
28. Besse, P.; Renard, M. F.; Veschambre, H.; *Tetrahedron Asymm.* **1994**, *5*, 1249.
29. Brenelli, E. C. S.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 261.
30. a) Deol, B. S.; Ridley, D. D.; Simpson, G. W.; *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2459. b) Iriuchijima, S.; Ogawa, M.; *Synthesis* **1982**, 41.
31. Wendhausen Jr., R.; Moran, P. J. S.; Joekes, I.; Rodrigues, J. A. R.; *J. Mol. Cat. B; Enzymatic* **1998**, *5*, 69.
32. Buehler, E.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 261.
33. Slater, W. K.; *J. Chem. Soc.* **1920**, *116*, 587.
34. Kreutz, O. C.; Segura, R. C. M.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S.; *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 2107.
35. Kreutz, O. C.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 2649.
36. a) Pines, S. H.; Chemerda, J. M.; Kozlowski, M. A.; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3466. b) Corey, E. J.; Richman, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5276. c) Singh, L.; Ram, R. N.; *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 3139. d) Wali, A.; Ganeshpure, P. A.; Saish, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1847.
37. Fauve, A.; Veschambre, H.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5215.
38. Nakamura, K.; Inoue, K.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2589.
39. Fuganti, C.; Grasselli, P.; Casati, R.; Carmeno, M.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *107*, 101.
40. Nakamura, K.; Kawai, Y.; Oka, S.; Ohno, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 875.
41. Nakamura, K.; Higaki, M.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4213.
42. a) Cui, J.-N.; Ema, T.; Sakai, T.; Utaka, M.; *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 2681. b) Rotthaus O.; Kuger, D.; Demuth, M.; Schaffner, K.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 935. c) Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; da Silva, E. F.; dos Santos, A. R.; Ramos, I. D. K. V.; Neto, F. R. D.; *Chirality* **1997**, *9*, 321.
43. Braga, A. C. H.; Harris, M. I.; *Indian J. Chem.* **1993**, *32B*, 101.
44. Ushio, K.; Inoue, K.; Nakamura, K.; Oka, S.; Ohno, A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2657.
45. Nakamura, K.; Inoue, K.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A.; *Chem. Lett.* **1987**, 679.
46. Uma revisão do emprego de fermento de pão imobilizado está sendo preparado por nós para ser publicado em *Quim. Nova*.
47. Fantin, G.; Fogagnolo, Guerzoni, M. E.; Lanciotti, R.; Medici, A.; Pedrini, P.; Rossi, D.; *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 2879.
48. Pereira, R. S.; Pavão, F.; Oliva, G.; *Mol. Cell. Biochem.* **1998**, *178*, 27.
49. Chenevert, R.; Fortier, G.; *Chem. Lett.* **1991**, 1603.
50. Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 363.
51. Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 571.
52. Fuganti, C.; Serra, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 97.
53. Watanabe, H.; Shimizu, H.; Mori, K.; *Synthesis* **1994**, 1249.
54. Fadnavis, N. W.; Vadivel, S. K.; Sharfuddin, M.; Bhalerao, U. T.; *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 4003.
55. Kayser, M.; Mihovilovic, M. D.; Kearns, J.; Feicht, A.; Stewart, J. D.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6603.
56. Tsuboi, S.; Sakamoto, J.; Yamashita, H.; Sakai, T.; Utaka, M.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1102.
57. Knight, D. W.; Lewis, N.; Share, A. C.; Haigh, D.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 3673.