

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL  
PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dartagnan de Sá Pires Ferreira

**DERIVADOS DE FURANO E TIOFENO 2-SUBSTITUÍDOS: SÍNTESE,  
RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA E APLICAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE  
LACTONAS BIOATIVAS.**

Dissertação de Mestrado

Recife

2013

Dartagnan de Sá Pires Ferreira

**DERIVADOS DE FURANO E TIOFENO 2-SUBSTITUÍDOS: SÍNTESE,  
RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA E APLICAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE  
LACTONAS BIOATIVAS.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Química  
da Universidade Federal de Pernambuco  
como requisito parcial para obtenção do  
título de Mestre em Química na área de  
concentração Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz  
Princival.

Co-orientador: Prof<sup>a</sup> Dra. Ivani Malvestiti.

Recife

2013

Catalogação na fonte

Bibliotecária Joana D'Arc Leão Salvador CRB4-532

F383d Ferreira, Dartagnan de Sá Pires.

Derivados de furano e tiofeno 2-substituídos: síntese, resolução cinética enzimática e aplicação na síntese de lactonas bioativas / Dartagnan de Sá Pires Ferreira. – Recife: O Autor, 2013.

105 f.: il., fig., tab.

Orientador: Jefferson Luiz Princival.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2013.

Inclui referências e anexo.

1. Química orgânica. 2. Catálise. 3. Cinética enzimática. 4. Síntese orgânica. I. Princival, Jefferson Luiz (Orientador). II. Título.

547

CDD (22.ed.)

UFPE-FQ 2014-46

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

Aprovada:

---

**Prof<sup>a</sup> Ivani Malvestiti**  
(Co-orientadora)  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

---

**Prof. Antônio Rodolfo de Faria**  
Departamento de Farmácia  
Universidade Federal de Pernambuco

---

**Prof. Jorge Luiz Neves**  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

## **Derivados de Furano e Tiofeno 2-Substituídos: Síntese, Resolução Cinética Enzimática e Aplicação na Síntese de Lactonas Bioativas**

**Por**

### **Dartagnan de Sá Pires Ferreira**

Departamento de Química Fundamental  
Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife-PE-Brasil  
13 de Dezembro de 2013

*Dedico este trabalho à minha mãe,  
Ana Maria de Sá Pires.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Departamento de Química Fundamental (DQF – UFPE) pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

À todos que de alguma forma contribuíram com o andamento deste trabalho, sobretudo aos Professores Jefferson Princival, Jorge Neves, Ricardo Oliveira e Ivani Malvestiti, aos integrantes do Laboratório de Catálise Orgânica (LCO) e Central Analítica, em especial à Eliete de Fátima Vasconcelos Barros.

Ao INCT/INAMI, FACEPE e CNPq pelo apoio financeiro e à bolsa concedida.

## RESUMO

Derivados de furano e tiofeno 2-substituídos são compostos bastante difundidos no meio ambiente e desempenham papel importante em processos bioquímicos. Além disso, estes compostos podem ser utilizados como *building blocks* na preparação de diversas moléculas bioativas. No entanto, reagentes prejudiciais ao meio ambiente e muitas etapas reacionais, são geralmente atribuídos às metodologias sintéticas que empregam estes derivados. Atualmente, poucos trabalhos têm reportado a utilização de enzimas para este tipo de sistema. Dessa forma, nosso grupo demonstrou interesse em propor uma metodologia quimioenzimática para preparação de derivados de furano e tiofeno 2-substituídos em suas formas enantiomericamente pura, e aplicá-los na preparação de moléculas bioativas enantiodependentes. A metodologia proposta emprega um número reduzido de etapas sintéticas e utiliza a enzima CAL-B na etapa chave para obtenção dos respectivos enantiômeros separadamente. Inicialmente, uma série de alcoóis secundários racêmicos contendo grupos heterocíclicos foi sintetizada em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (40-98%) e submetidos à resolução cinética enzimática catalisada por lipase (RCE). Adicionalmente, um derivado dibromo vinilfurano 2-substituído foi empregado em estudos visando à síntese total da modiolida A, uma macrolactona de origem natural contendo 10 membros em seu anel. Este fragmento foi utilizado em uma reação do tipo Corey-Fuchs para obtenção de um intermediário avançado na síntese desta molécula.

**Palavras-chave:** Resolução cinética enzimática (RCE). *Candida antactica* lipase B (CAL-B). Biocatálise.

## ABSTRACT

Furan and Tiophene derivatives are widespread compounds in the environment and they also play important role on biochemical process. In addition these compounds can be employed as building blocks in the synthesis of bioactive molecules. However, environmentally harmful reagents and many reaction steps are generally assigned to synthetic methodologies that employ it. Nowadays, few works have been reported enzyme applications in this type of system. Here, we propose a chemoenzymatic methodology to prepare enantioenriched secondary alcohols containing furan and tiophene heterocyclic group and apply them in the preparation of bioactive enantiodependent molecules. The proposed methodology employs a reduced number of synthetic steps and CAL-B enzyme at the key step of deracemization. Initially, the racemic secundary alcohols containing heterocyclic groups were synthesized from moderate to good yields (40-98%) and each of them was submitted to lipase-catalyzed enzymatic kinetic resolution (EKR). Furthermore, a dibromovinylfuran 2-substituted has been employed in studies forward the total synthesis of Modiolide A, a 10-membered ring of natural lactone. This fragment has been used on Corey-Fuchs reaction in order to prepare an advanced intermediate to obtain the Modiolida A.

**Keyword:** Kinetic enzymatic resolution (EKR). *Candida antartica* lipase B (CAL-B). Biocatalysis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de compostos heterocíclicos aromáticos com anéis de cinco membros .....	15
Figura 2 - Derivados de furano como equivalentes sintéticos de compostos 1,4-Dico, $\alpha,\beta$ -insaturados .....	17
Figura 3 - Estrutura da Clonostacdinona .....	17
Figura 4 - Estrutura da Modiolida A .....	18
Figura 5 - Estruturas das Macrosfelidas A e B .....	20
Figura 6 - Estrutura da CAL-B. (PDB: 1TCA) .....	22
Figura 7 - Sítio ativo da CAL-B. (PDB: 1TCA) .....	24
Figura 8 - (a) Regra de Kazlauzkas. (b) Possíveis conformações álcool/enzima.....	26
Figura 9 - Estrutura dos álcoois (R/S)-2(a-j) .....	27
Figura 10 - Álcoois (R/S)-2(a-j) .....	28
Figura 11 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do álcool 2a (100 Mz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	29
Figura 12 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do álcool 2c (400 Mz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	30
Figura 13 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do álcool 2c (100 Mz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	30
Figura 14 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do álcool 2f (100 Mz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	32
Figura 15 - Espectros de IV dos álcoois 2d e 2g .....	34
Figura 16 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ da enona 54 (400 Mz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	36
Figura 17 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do álcool 2e (400 Mz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	38
Figura 18 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do álcool 2i (100 Mz. $\text{CDCl}_3$ ).....	39
Figura 19 - Espectro de IV da cetona 55, álcool 2h e álcool 2j.....	40
Figura 20 - (a) (R/S)-2a. (b) (R/S)-3a.....	42
Figura 21 - Cromatograma da RCE em escala analítica do álcool (S)-2a em 60 minutos .....	42
Figura 22 - (a) (R/S)-2c. (b) (R/S)-3c. (c) Cromatograma da RCE em escala analítica do álcool (S)-2c em 45 minutos.....	43
Figura 23 - (a) (R/S)-2g. (b) Cromatograma da RCE em escala preparativa do álcool(+) -2g .....	46
Figura 24 - (a) (R/S)-3g. (b) Cromatograma da RCE em escala preparativa do éster (+)-3g .....	46
Figura 25 - Espectro de IV do éster acetilênico (+)-3g .....	47
Figura 26 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do éster (+)-3g (400 Mz. $\text{CDCl}_3$ ).....	47
Figura 27 - Cromatograma comparativo entre (R/S)-3i e (S)-3i .....	49
Figura 28 - Espectro de IV do composto 62 .....	51
Figura 29 - Espectro de IV dos compostos 63 e 64 .....	52
Figura 30 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 63 (400 Mz. $\text{CDCl}_3$ ) .....	52
Figura 31 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 64 (400 Mz. $\text{CDCl}_3$ ) .....	53
Figura 32 - Espectros de IV dos compostos 63, 64 e 65 .....	54
Figura 33 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do aldeído 66 (400 Mz. $\text{CDCl}_3$ ).....	56
Figura 34 - Espectro de IV do furaldeído (1c).....	58
Figura 35 - Espectro de IV do composto 71 .....	58
Figura 36 - Espectro de IV comparativo entre o álcool 71 e o éster 72 .....	59
Figura 37 - Fragmentação do composto 72 .....	59
Figura 38 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 76 (400 Mz. $\text{CDCl}_3$ ) .....	62
Figura 39 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 77 (100 Mz. $\text{CDCl}_3$ ) .....	65

Figura 40 - Espectro de IV do composto 82.....	66
Figura 41 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ da dibromo-olefina 88 (400 Mz. $\text{CDCl}_3$ ).....	68

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Metodologia semi-sintética para obtenção da Clonostacdinona.....	18
Esquema 2 - Síntese total da Modiolida A (Matsuda e col., 2007) .....	19
Esquema 3 - Síntese formal da Modiolida A (Debrenda e col., 2009).....	19
Esquema 4 - Síntese total da (+)-Aspicilina.....	20
Esquema 5 - Síntese formal da (+)-Patulolida A.....	21
Esquema 6 - Síntese formal da (-)-Pirenoforina .....	21
Esquema 7 - RCE de alcoóis secundários utilizando CAL-B. ....	24
Esquema 8- Esquema detalhado de uma RCE de álcoois utilizando CAL-B. (a) Intermediário tetraédrico I. (b) Complexo acil-enzima. (c) Intermediário tetraédrico II. (d) Tríade catalítica Asp <sub>187</sub> -His <sub>224</sub> -Ser <sub>105</sub> . ....	25
Esquema 9 - RCE dos álcoois (R/S)-2(a-j).....	27
Esquema 10 - Metodologia proposta para síntese da Modiolida A.....	27
Esquema 11- Preparação do álcool 2a .....	29
Esquema 12 - Preparação do álcool 2c .....	29
Esquema 13- Preparação do álcool 2b.....	31
Esquema 14 - Formação de cupratos de ordem superior.....	31
Esquema 15 - Preparação do álcool 2f .....	32
Esquema16 - Sistema empregado na preparação do álcool 2g.....	32
Esquema17 - Formação do diol propargílico 53 .....	33
Esquema 18 - Preparação do álcool 2g.....	33
Esquema19 - Preparação do álcool 2d.....	34
Esquema 20 - Preparação dos álcoois 2e e 2i .....	35
Esquema 21- Preparação da cetona 54 .....	35
Esquema 22- Obtenção da cetona 54 via mecanismo E1 <sub>CB</sub> .....	35
Esquema 23 - Preparação do álcool 2e .....	37
Esquema 24- Redução do composto 54 catalizada por MeOH .....	37
Esquema 25 - Preparação do álcool 2i.....	38
Esquema 26 - Mecanismo de redução da enona 54 utilizando excesso de LiAlH <sub>4</sub> .....	39
Esquema 27 - Preparação da cetona 55, álcool 2h e álcool 2j.....	40
Esquema 28 - Resolução cinética enzimática do álcool 2a (escala analítica) .....	41
Esquema 29 - Irreversibilidade da RCE .....	41
Esquema 30 - Derivatização do álcool (R/S)-2a .....	42
Esquema 31 - RCE dos álcoois (R/S)-2(a-j).....	44
Esquema 32 - Resolução cinética enzimática de (R/S)-2g (escala preparativa).....	45
Esquema 33 - Retrossíntese para preparação da Modiolida A .....	50
Esquema 34 - Reação de cetalização do composto 62 .....	53
Esquema 35 - Redução dos compostos 63 e 64 ao álcool 65 .....	54
Esquema 36 - Síntese do fragmento 66 a partir da reação de oxidação do álcool 65.....	54
Esquema 37 - Redução quimiosseletiva utilizando DIBAL-H como agente redutor.....	55
Esquema 38 - Síntese do aldeído 66 a partir da reação de redução dos ésteres 63 e 64.....	55
Esquema 39 - Preparação do intermediário 77 .....	56

Esquema 40 - Inserção de carbeno em ligações C-O, C=C e C-H .....	57
Esquema 41 - Formação de carbeno a partir da reação entre CHCl <sub>3</sub> e DBU .....	57
Esquema 42 -Mecanismo de reação proposto para formação do álcool 71.....	58
Esquema 43 - Preparação do éster 72 a partir da reação de acetilação do álcool 71.....	59
Esquema 44 - Formação do íon acílio a partir de uma fragmentação $\alpha$ do éster 72.....	60
Esquema 45 - Formação dos fragmentos 74 e 75 a partir da fragmentação do éster 72 .....	60
Esquema 46 - Redução do éster 72 à dicloro-olefina 76 .....	61
Esquema 47 - Formação de enolatos de Zinco .....	61
Esquema 48 - Formação do composto 76.....	61
Esquema 49 - Obtenção do fragmento 77 a partir da reação de eliminação do composto 76.....	63
Esquema 50 - Reação de eliminação de 76 utilizando reagentes alquil lítio como base.....	63
Esquema 51 - Possíveis reações paralelas .....	63
Esquema 52 - Formação de 77 a partir da reação de eliminação de 76 utilizando terc-BuOK como base .....	64
Esquema 53 - Síntese da dicloro-olefina 81 .....	65
Esquema 54 - Formação de 82 a partir da reação de eliminação do composto 81 .....	66
Esquema 55 - Esquema geral do trabalho de Patrick e colaboradores .....	67
Esquema 56 -Reação de Corey-Fuchs na preparação da dicloro-olefina 76 a partir de furaldeído.....	67
Esquema 57 - Reação de Corey-Fuchs na preparação do composto 88 a partir de furaldeído .....	68
Esquema 58 - Formação de 89 a partir da reação de eliminação de 88.....	69
Esquema 59 - Síntese do fragmento avançado 91 a partir dos building blocks89 e 66.....	69
Esquema 60 - Formação do acetileto 92 e adição à carbonila do aldeído 66 .....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS

RMN $^1\text{H}$	- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN $^{13}\text{C}$	- Ressonância magnética nuclear de carbono
$\delta$	- Deslocamento químico em ppm
Hz	- Hertz
s	- Simpleto
$d$	- Dupletos
$dd$	- Duplo dupletos
$t$	- Tripleto
$qt$	- Quadrupletos
$ddt$	- Duplo duplo tripleto
<i>quint.</i>	- Quintupletos
<i>sext.</i>	- Sextupletos
$m$	- Multipletos
$J$	- Constante de acoplamento
ppm	- Parte por milhão
<i>e.e.</i>	- Excesso enantiomérico
$c$	- Conversão
$E$	- Razão enantiomérica
RCE	- Resolução cinética enzimática
CAL-B	- <i>Candida antarctica</i> lipase-B
MIC	- Concentração mínima inibitória
$[\alpha]_D$	- Rotação específica
IV	- Infravermelho
PHB	- (R)-3-poliidroxibutirato
THF	- Tetraidrofurano
PCC	- Clorocromato de piridínio
CCD	- Cromatografia em camada delgada

# Sumário

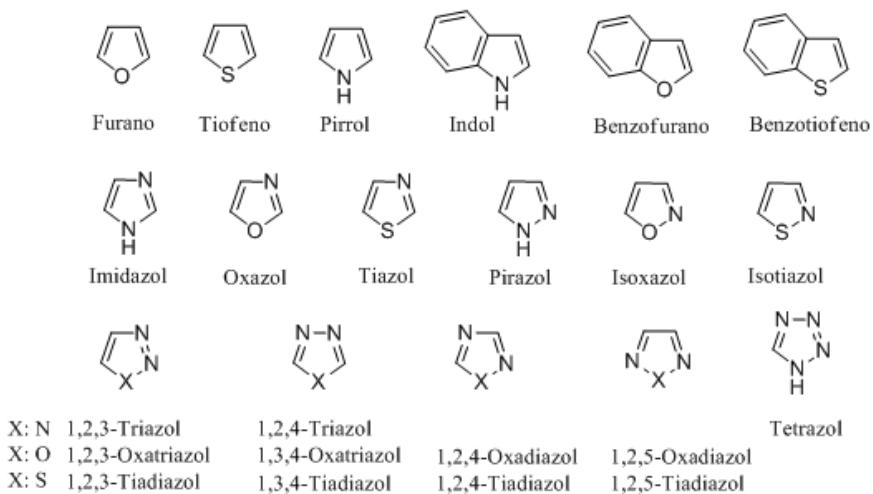
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>28</b>
3.1 Preparação dos álcoois (R/S)-2(a-j).....	28
3.2 Resolução cinética enzimática dos álcoois (R/S)-2(a-j) .....	41
3.3 Estudos visando à síntese da Modiolida A .....	50
3.3.1 Síntese do 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) (66) .....	50
3.3.2 Síntese do 2-etinilfurano (90) .....	56
<b>4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>70</b>
<b>5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>71</b>
5.1 Solventes e reagentes.....	71
5.2 Caracterização .....	72
5.3 Preparação dos compostos e dados analíticos .....	73
5.3.1. Preparação do 1-(furan-2-il)etanol (2a).....	73
5.3.2 Preparação do 1-(tiofeno-2-il)etanol (2c) .....	74
5.3.3 Preparação do 1-(tiofeno-2-il)propan-2-ol (2f) .....	74
5.3.4 Preparação do 1-(furan-2-il)propan-2-ol (2b).....	75
5.3.5 Preparação do (E)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-one (54) .....	75
5.3.6 Preparação do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-one (55).....	76
5.3.7 Preparação do (E)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ol (2e) .....	76
5.3.8 Preparação do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-ol (2h) .....	77
5.3.9 Preparação do 4-(furan-2-yl)butan-2-ol (2i).....	77
5.3.10 Preparação do 4-(thiophen-2-yl)butan-2-ol (2j) .....	78
5.3.11 Preparação do 1-(tiofeno-2-il)prop-2-il-1-ol (2g) .....	78
5.3.12 Preparação do 1-(furan-2-yl)prop-2-yn-1-ol (2d).....	79
5.3.13 Preparação do methyl 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate (63).....	79

5.3.14 Preparação do ethane-1,2-diyl bis(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate) (64) .....	80
5.3.15 Preparação do 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etanol (65).....	80
5.3.16 Preparação do acetaldeído 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) (66) .....	80
5.3.17 Preparação do 2,2,2-tricloro-1-(Furan-2-il)etanol (71) .....	81
5.3.18 Preparação do 2,2,2-trichloro-1-(furan-2-yl)ethyl acetate (72) .....	81
5.3.19.1 Preparação do 2-(2,2-diclorovinil)furan (76) - Procedimento A .....	82
5.3.19.2 Preparação do 2-(2,2-diclorovinil)furan (76) - Procedimento B .....	82
5.3.20 Preparação do 2,2,2-trichloro-1-phenylethyl acetate (80) .....	83
5.3.21 Preparação do (2,2-diclorovinil)benzeno (81).....	83
5.3.22 Preparação do 2-(2,2-dibromovinyl)furan (88) .....	83
5.4 Resolução cinética enzimática.....	84
5.4.1 RCE em escala analítica .....	84
5.4.2 Procedimento geral para RCE em escala preparativa.....	84
<b>6 ANEXOS .....</b>	<b>85</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A obtenção de novos compostos com propriedades biológicas, seja por via natural ou sintética, tem sido um objetivo frequente de pesquisadores do mundo inteiro.<sup>1</sup> Diversas classes de compostos orgânicos foram reportadas como substratos que apresentam potente atividade biológica a exemplo de macrolactonas e compostos heterocíclicos aromáticos.

Por serem bastante difundidos na natureza e desempenharem um papel importante em processos bioquímicos, os compostos heterocíclicos aromáticos tem sido bastante estudados, principalmente os que possuem anéis de cinco membros. Esta classe de compostos é caracterizada pela presença de anéis aromáticos contendo um ou mais heteroátomos. Nitrogênio, oxigênio e enxofre são os heteroátomos mais comuns que compõem as estruturas destes compostos (Figura 1).<sup>2</sup>



**Figura 1** - Exemplos de compostos heterocíclicos aromáticos com anéis de cinco membros

Inúmeras publicações são atribuídas a esta classe de compostos, sobretudo a respeito dos derivados de furano e tiofeno. Síntese, reatividade, farmacologia e toxicologia são apenas alguns dos aspectos abordados nas mais variadas revistas.

<sup>1</sup> David, J. N.; Gordon, M. C.; Kenneth, M. S. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.

<sup>2</sup> John, J. A.; Keith, M. *Heterocyclic chemistry at a glance*. Wiley, **2012**.

Neste contexto, diversos trabalhos podem ser encontrados em áreas que vão desde as ciências dos Materiais<sup>3</sup> e Polímeros<sup>4</sup> até a Toxicologia,<sup>5</sup> Bioquímica<sup>6</sup> e Química Orgânica.<sup>7,8</sup>

Não é por acaso que estes compostos são alvos de tantos estudos. Além de serem importantes intermediários em síntese orgânica e bastante utilizados na indústria química,<sup>9</sup> furano e seus derivados estão amplamente distribuídos no meio ambiente. Produtos de combustão incompleta destes compostos podem ser detectados em exaustão de automóveis, fumaça de madeira e cigarros. Além disso, estão também presentes no solo, alimentos, bebidas alcoólicas, café e até mesmo podem ser detectados na respiração de fumantes, incluindo os passivos. Derivados de furano, em sua grande maioria, apresentam potente atividade biológica. Embora sejam descritos diversos estudos a respeito de atividades biológicas destes compostos, um número alto de publicações está relacionado com atividades citotóxicas. Esta característica permite que estes derivados possam atuar como inibidores do crescimento de bactérias, vírus, insetos, fungos e nematóides.<sup>10</sup> Atividade antioxidante e anti-inflamatória também foram reportadas, de maneira separada, em 2001 por Malmstrom<sup>11</sup> e Zeni respectivamente.<sup>12,13</sup>

Sendo assim, fica evidente a importância destes compostos e, por conseguinte a necessidade do desenvolvimento de metodologias sintéticas para sua obtenção. Neste sentido, diversos trabalhos reportando sínteses de derivados de furano e tiofeno vem sendo descritos desde o final do século XIX.<sup>14,15</sup> Reações como nitração, halogenação, abertura oxidativa de anel, C-alquilação e acilação são apenas algumas das várias reações que esta classe de compostos pode

<sup>3</sup> González-Tejera, M. J.; Carrillo, I.; Sanches, E. B. *Synth. Met.* **2008**, 158, 165.

<sup>4</sup> Anca, D. B.; Georgina, F.; Luminita, C.; Francese, E.; Luis, J.; Loan, C.; Carlos, A. *Polym. Chem.* **2013**, 4, 2709.

<sup>5</sup> Ding, W.; Petibone, D. M.; Latendresse, J. R.; Pearce, M. G.; Muskhelishvili, L.; White, G. A.; Chang, C. W.; Mittelstaedt, R. A.; Shaddock, J. G.; McDaniel, L. P.; Doerge, D. R.; Morris, S. M.; Bishop, M. E.; Manjanatha, M. G.; Aidoo, A.; Heflich, R. H. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2012**, 261, 164.

<sup>6</sup> Lisa, A. P.; Meredith, E. C.; Choua, C. V.; Brock, A. M. *Drug. Metab. Dispos.* **2005**, 33, 1453.

<sup>7</sup> Soren, K.; Julie, L. H. M.; Mario, R.; Troels, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2758.

<sup>8</sup> Zhengwang, C.; Gao, H.; Huanfeng, J.; Huawen, H.; Xiaoyan, P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1134.

<sup>9</sup> International Agency for Research on Cancer. *Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals.* **1995**, 63, 431.

<sup>10</sup> Lisa, A. P.; *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, 26, 6.

<sup>11</sup> Malmstrom, J.; Jonsson, M.; Cotgreave, I. A.; Hammarström, L.; Sjödin, M.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3434.

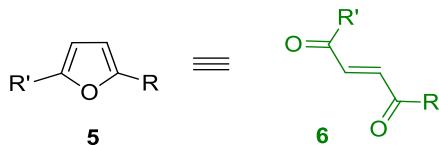
<sup>12</sup> Zeni, G.; Diogo, S. L.; Cristina, W. N.; Rodrigo, B. P.; Braga, A. L.; Claudio C. S.; Stefani, H. A.; Joao, B. T. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8927.

<sup>13</sup> Zeni, G.; Cristina, W. N.; Rodrigo, B. Panatieri.; Dagoberto, O. S. Menezes, P, H.; Braga, A, L.; Claudio, C. S.; Stefani, H, A.; Joao, B. T. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7921.

<sup>14</sup> Gronowitz, S. ed. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Thiophene and its Derivates*, 152. Wiley-Interscience, **2009**.

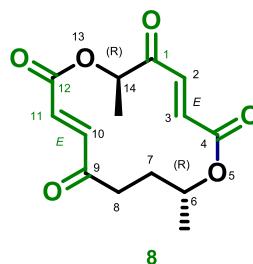
<sup>15</sup> Limpricht, H. Ueber das Tetraphenol, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1870**, 3, 90. doi: 10.1002/cber.18700030129.

realizar.<sup>16</sup> Outras características importantes são a aromaticidade presentes nesses derivados e a boa estabilidade química frente a meios básicos, ácidos e brandamente oxidativos.<sup>2</sup> Além disso, a reação de abertura oxidativa de anel furano pode fornecer como produto um composto di-carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (Figura 2).



**Figura 2** - Derivados de furano como equivalentes sintéticos de compostos 1,4-Dico,  $\alpha,\beta$ -insaturados

Subunidades 1,4-dicarbonílicas conjugadas estão presentes em diversas moléculas bioativas como, por exemplo, a Clonostacdina (8) (Figura 3). Esta macrolactona possui como principais características estruturais, dois centros estereogênicos de configuração (R) nos carbonos C<sub>6</sub> e C<sub>14</sub> e duas ligações duplas com estereoquímica *E* entre os carbonos C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>, e C<sub>10</sub> e C<sub>11</sub>.



**Figura 3** - Estrutura da Clonostacdina

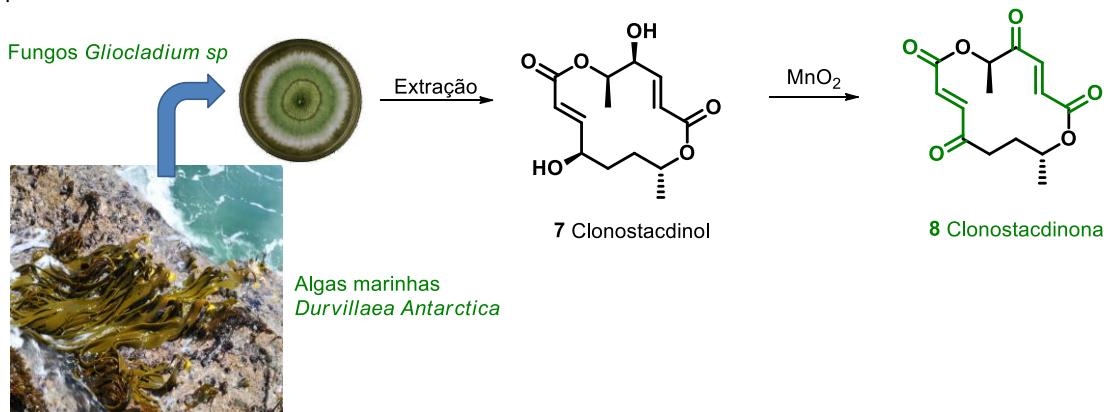
Gerhard Lang e colaboradores obtiveram esta macrolactona de 14 membros em 2006, a partir da oxidação do clonostacdino, uma macrolactona obtida a partir da extração de fungos (*Gliocladium sp.*) de origem marinha. Estes fungos são provenientes de algas marinhas da espécie *Durvillaea Antarctica*, estudadas em ilhas situadas ao sul da Nova Zelândia.<sup>17</sup>

Utilizando uma metodologia semi-sintética, este grupo obteve esta lactona através de uma extração, seguida de oxidação do clonostacdino, utilizando MnO<sub>2</sub>. Este agente oxidante realiza reações de oxidação de álcoois alílicos de maneira eficiente (Esquema 1).

<sup>16</sup> Mishra, R.; Kumar, S.; Tomer, I. *Der Pharma Chemica*. **2011**, 3, 38.

<sup>17</sup> Gerhard, L.; Maya, I. M.; Gill, E.; Sonia, S.; Richard, K. P.; John, W. B.; Nicholas, J. C.; Anthony, L. J. C.; Murray, H. G. M. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 621.

Desde então, nenhuma metodologia associada à preparação desta molécula foi descrita na literatura.



Esquema 1 - Metodologia semi-sintética para obtenção da Clonostacdinona

Estudos realizados por este grupo mostraram que esta molécula apresenta potente atividade citotóxica contra células P-308 ( $\text{IC}_{50} = 3,9 \mu\text{M}$ ), antimicrobiana contra *Bacillus subtilis* e antifúngica contra fungo *Trichophyton mentagrophytes*.

Um exemplo de molécula que contém o fragmento dicarbonílico **6** é a Modiolida A (**9**), uma macrolactona com propriedade biológica de inibição fúngica e bacteriana.

Tsuda *et al.* realizaram o isolamento da Modiolida A (2003), a partir de fungos da espécie *Paraphaeosphaeria* sp.<sup>18</sup> Este fungo é proveniente de mexilhões da espécie *Modiolus auriculatus* oriundos do arquipélago de Okinawa, uma província situada ao sul do Japão. Esta molécula possui como características estruturais, dois grupos hidroxilas ligados aos carbonos C<sub>7</sub> e C<sub>4</sub> com configuração (S) e (R) respectivamente. Além disso, possui um grupo -CH<sub>3</sub> ligado ao carbono C<sub>9</sub> com configuração (R) e duas ligações duplas: Uma de configuração *E* entre os carbonos C<sub>5</sub> e C<sub>6</sub> e uma ligação dupla de configuração *Z* entre os carbonos C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub> (Figura 4).

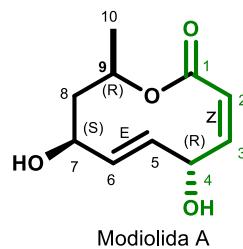
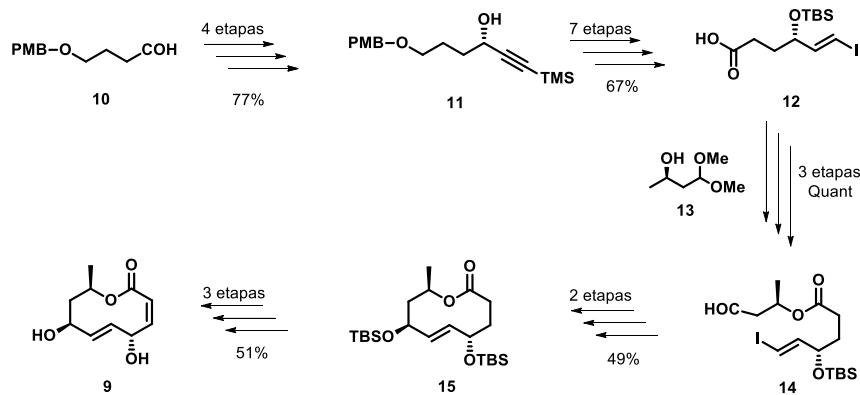


Figura 4 - Estrutura da Modiolida A

<sup>18</sup> Tsuda, M.; Mugishima, T.; Komatsu, K.; Sone, T.; Tanaka, M.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *J. J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 412.

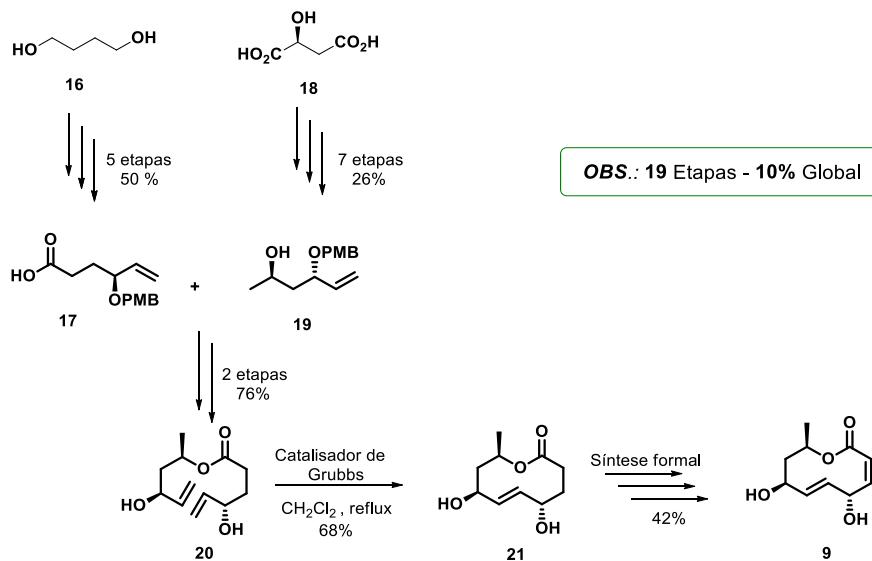
Em 2007, Matsuda e colaboradores sintetizaram a Modiolida A pela primeira vez, de forma diastereosseletiva.<sup>19</sup> Neste trabalho uma metodologia sintética linear foi empregada utilizando vinte e três etapas reacionais e esta lactona foi obtida em rendimento global de 12,8% (Esquema 2).



OBS.: 23 etapas - 12,8% Global

Esquema 2 - Síntese total da Modiolida A (Matsuda e col., 2007)

Em 2009, Debrenda *et al.* realizaram a síntese formal da Modiolida A. Desta vez uma metodologia sintética convergente composta por dezenove etapas sintéticas foi empregada. Neste trabalho, **9** foi obtido em rendimento global de 10% (Esquema 3).<sup>20</sup>



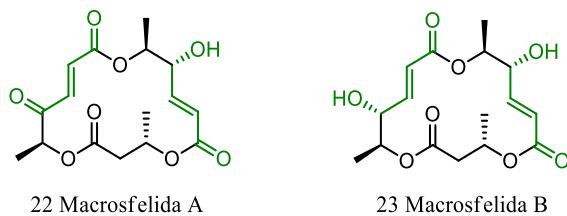
Esquema 3 - Síntese formal da Modiolida A (Debrenda e col., 2009)

<sup>19</sup> Masaaki, M.; Takahiro, Y.; Ken-ichi, F.; Takeshi, S. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 8752.

<sup>20</sup> Debrenda, K. M.; Uttam, D. P.; Ramesh, N.; Yadav, J. S. *Synlett*. **2009**, *13*, 2129.

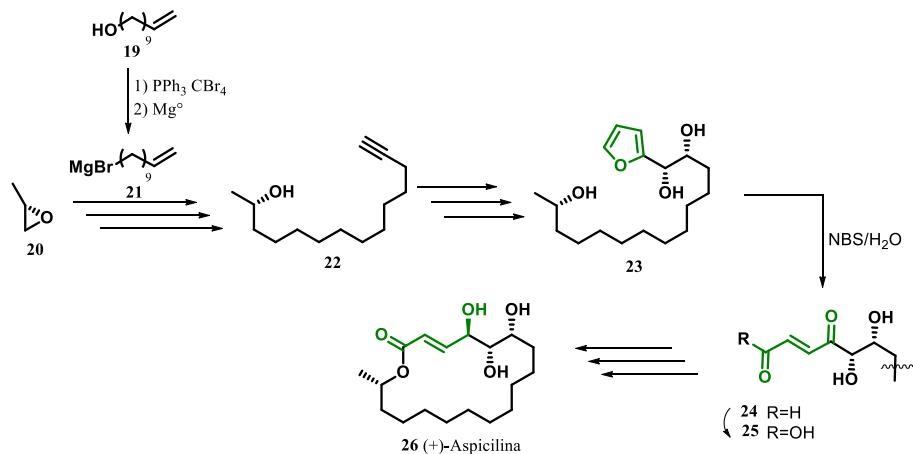
Cabe destacar que ensaios biológicos mostraram que esta decanolida apresenta potente atividade biológica contra fungos de espécie *Micrococcus luteus* (MIC de 16,6  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ ) e bactérias da espécie *Neurospora crassa* (MIC de 33,3  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ ).<sup>19</sup>

Outras moléculas contendo a subunidade **6** são as Macrosfélidas A e B (Figura 5).<sup>21</sup>



**Figura 5** - Estruturas das Macrosfelidas A e B

Neste contexto, Kobayashi e colaboradores utilizaram um derivado furânico para sintetizar a (+)-Aspicilina.<sup>22</sup> Esta macrolactona (**31**) foi preparada a partir de uma metodologia sintética linear que empregou dezenas etapas reacionais, fornecendo a lactona em um rendimento global de 7% (Esquema 4).



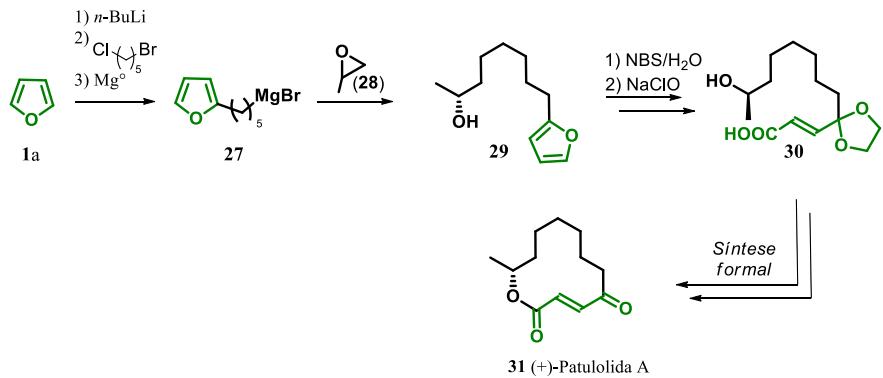
#### **Esquema 4 - Síntese total da (+)-Aspicilina**

Neste mesmo trabalho também foram reportadas as sínteses formais da (+)-Patulolida A e (-)-Pirenoforina. No primeiro caso, empregou-se uma metodologia sintética composta por oito

<sup>21</sup> Seung-Mann, P.; Hwayoung, Y.; Nam-Jung, K.; Jong-Wha, J.; Dong-Jo, C.; Sujin, L.; Jackyung, Y.; Hyun-Ju, P.; Young-Ger, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 554.

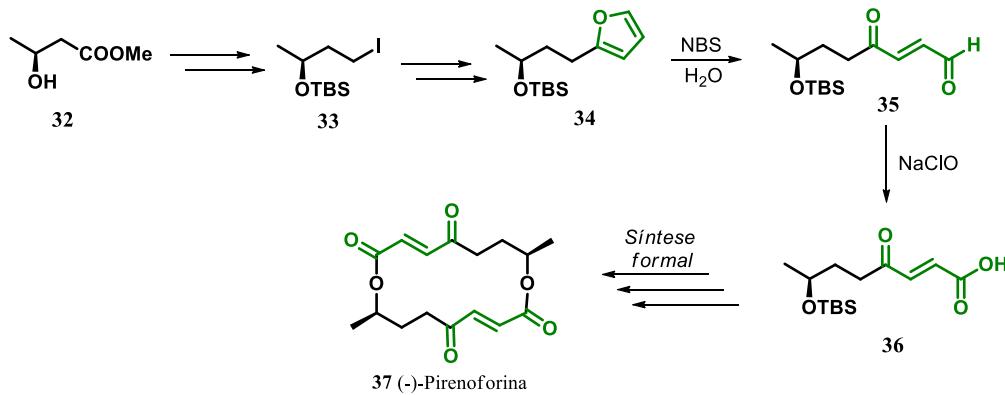
<sup>22</sup> Kobayashi, Y.; Miwa, N. G.; Biju, K.; Kiyonobu, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7505.

etapas reacionais que levaram a formação do intermediário avançado **34** em rendimentos de 29% (Esquema 5).



Esquema 5 - Síntese formal da (+)-Patulolida A

Adicionalmente, empregou-se uma metodologia sintética linear na preparação de um intermediário avançado na síntese da (-)-Pirenoforina, utilizando sete etapas reacionais. Dessa forma, o intermediário **40** foi obtido em rendimento total de 28% (Esquema 6).



Esquema 6 - Síntese formal da (-)-Pirenoforina

Outros trabalhos nesta direção podem ser encontrados na literatura. No entanto, a grande maioria apresenta rotas sintéticas com alto número de etapas reacionais, compostos em sua forma racêmica, uso de reagentes tóxicos ao meio ambiente e baixos rendimentos globais.<sup>22</sup> Este fato se deve, na maioria das vezes, às exigências sintéticas conferidas às sínteses enantioseletivas.

<sup>23</sup> Gerlach, H.; Oertle, K.; Thalmann, A. *Helv. Chim. Acta*. **1977**, *60*, 2860.

<sup>24</sup> Machinaga, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 841.

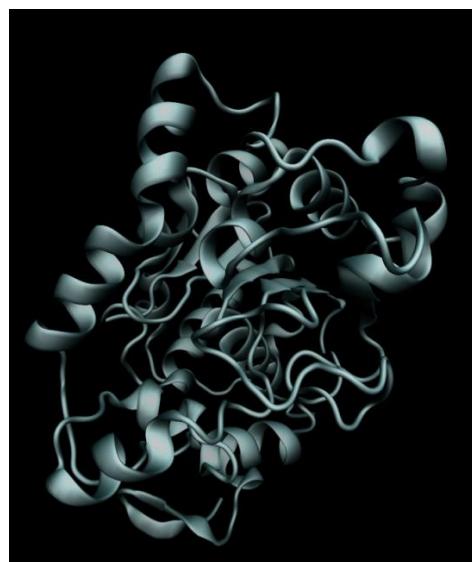
<sup>25</sup> Matsushita, Y.; Furusawa, H.; Matsui, T.; Nakayama, M. *Chem. Lett.* **1994**, 1083.

Muitas vezes é necessário uso de reações contendo metais pesados, indutores de quiralidade sintéticos e condições drásticas para uso de reagentes organometálicos.

Nesse sentido, diversas metodologias sintéticas vêm sendo desenvolvidas para obtenção de macrolídeos bioativos, e cada vez mais a utilização de sistemas bioquímicos vem sendo empregada para esta finalidade. Alta seletividade, condições brandas e meios reacionais ambientalmente amigáveis são umas das vantagens que estes sistemas conferem às metodologias sintéticas.<sup>26</sup>

Além disso, existe o interesse em se preparar substâncias com alta pureza enantiomérica, sem o emprego de metais tóxicos. Hoje em dia, as leis no âmbito da saúde caminham no sentido de cada vez mais, exigir da indústria farmacêutica o lançamento de medicamentos na forma de enantiômeros puros, fazendo com que haja uma necessidade por desenvolvimento de metodologias que forneçam os compostos alvos com alto excesso enantiomérico e alta viabilidade industrial.<sup>27</sup> Com isso, a utilização de sistemas bioquímicos vem se destacando na síntese assimétrica de diversos compostos de relevância biológica, sobretudo com a utilização de enzimas ou micro-organismo em vez de reagentes químicos usuais.

Enzimas são proteínas naturais capazes de transformar quimicamente diversos tipos de substratos, através de ação catalítica, utilizando cavidades situadas na própria enzima denominadas de sítio ativo (figura 6).



**Figura 6** - Estrutura da CAL-B. (PDB: 1TCA)

---

<sup>26</sup> Faber, K. *Biotransformations in organic chemistry*. Springer, 6<sup>th</sup> edition, 2011.

<sup>27</sup> Rentsc, K. M. *J. Biochem. Biophys. Methods*. 2002, 54, 1.

De uma maneira geral, sítios ativos são cavidades enzimáticas que possuem determinadas espécies químicas, resíduos de aminoácidos, dispostas de uma maneira bem definida.

Diante da variedade de reações químicas que estes sistemas são capazes de realizar é comum encontrar na literatura classificações associadas às suas respectivas transformações químicas, como por exemplo, oxidases (oxidação), redutases (redução) e transferases (transferências de grupamentos químicos).<sup>26</sup>

Devido às vantagens que as enzimas conferem às sínteses enantioseletivas, estas têm sido cada vez mais empregadas em reações químicas em laboratórios e indústrias.<sup>28,29</sup> No entanto, para que a utilização destas enzimas viabilize um determinado processo químico é importante que estas possuam algumas características como amplo *range* de temperatura de trabalho, estabilidade, seletividade e baixo custo. Uma das enzimas que satisfaz estas características é a *Candida Antarctica Lipase B* (CAL-B), uma lipase proveniente de fungos da espécie *Candida antarctica*.<sup>30</sup> Esta enzima é disponível comercialmente em sua forma imobilizada, o que propicia maior estabilidade enzimática assim como sua reutilização.<sup>31</sup> Além disso, a CAL-B dispensa o uso de cofatores, e sua pronunciada ação catalítica a torna um excelente biocatalisador heterogêneo que apresenta em geral alta seletividade e atividade, em um amplo *range* de temperaturas e solventes orgânicos.<sup>32</sup> Adicionalmente, esta enzima é capaz de realizar reações de acilação<sup>33</sup>, hidrólise,<sup>34</sup> e até adições de Michael<sup>35</sup> de maneira assimétrica, ou seja, de forma preferencial em um dos enantiômeros. O controle cinético destas reações, conhecido como Resolução Cinética Enzimática (RCE) constitui um meio eficiente na discriminação, e separação, de um determinado enantiômero a partir de uma mistura racêmica. A resolução cinética enzimática utilizando CAL-B é bastante empregada na literatura, por exemplo, para obtenção de álcoois secundários enantiomericamente enriquecidos.<sup>36</sup> Neste tipo de reação, esta lipase realiza uma acilação preferencial em um dos enantiômeros através de uma tríade catalítica constituída

---

<sup>28</sup> Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 1.

<sup>29</sup> (a) Hieber, G.; Ditrich, K. *Chimica Oggi*. **2001**, 19, 16. (b) Nugent, T. *Chiral Amine Synthesis*. Wiley. **2010**.

<sup>30</sup> (a) Wiktelius, D. *Synlett*, **2005**, 13, 2113.

<sup>31</sup> Pilkington, P. H.; Margaritis, A.; Mensour, N. A.; Russel, I. *Journal of the institute of Brewing*. **1998**, 104, 19.

<sup>32</sup> Kumar, A.; Gross, R. A. *Biomacromolecules*. **2000**, 1, 133.

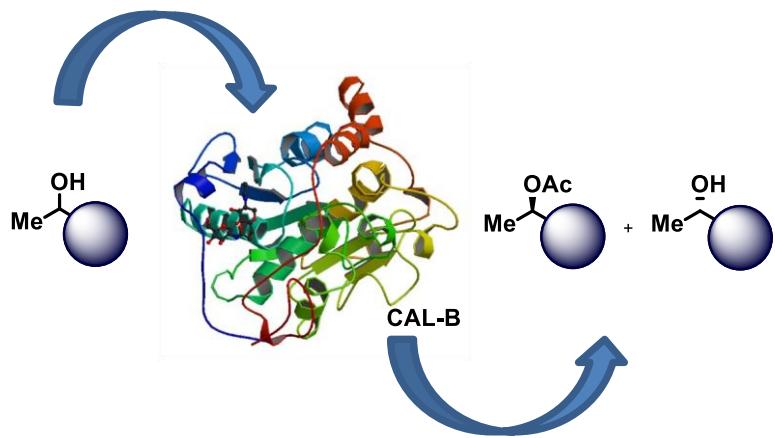
<sup>33</sup>(a) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 321. (b) Haraa, P.; Turcua, M-C.; Sundell, R.; Tosa, M.; Paizs, C.; Irimie, F-D.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2013**, 24, 142.

<sup>34</sup> Lou, W-Y.; Zong, M-H.; Liu, Y-Y.; Wang, J-F. *J. Biotec.* **2006**, 125, 64.

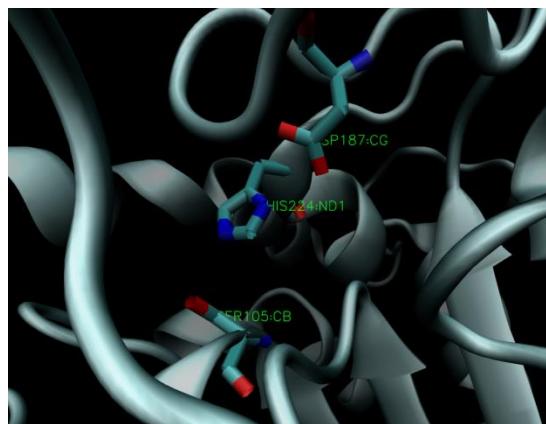
<sup>35</sup> Monsalve, L.; Gillandres, F.; Baldessari, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 1164.

<sup>36</sup> Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Chirality* **2005**, 17, 1.

por resíduos de três aminoácidos: Aspartato (Asp<sub>187</sub>), Histidina (Hist<sub>224</sub>) e Serina (Ser<sub>105</sub>) (Esquema 7, Figura 7).



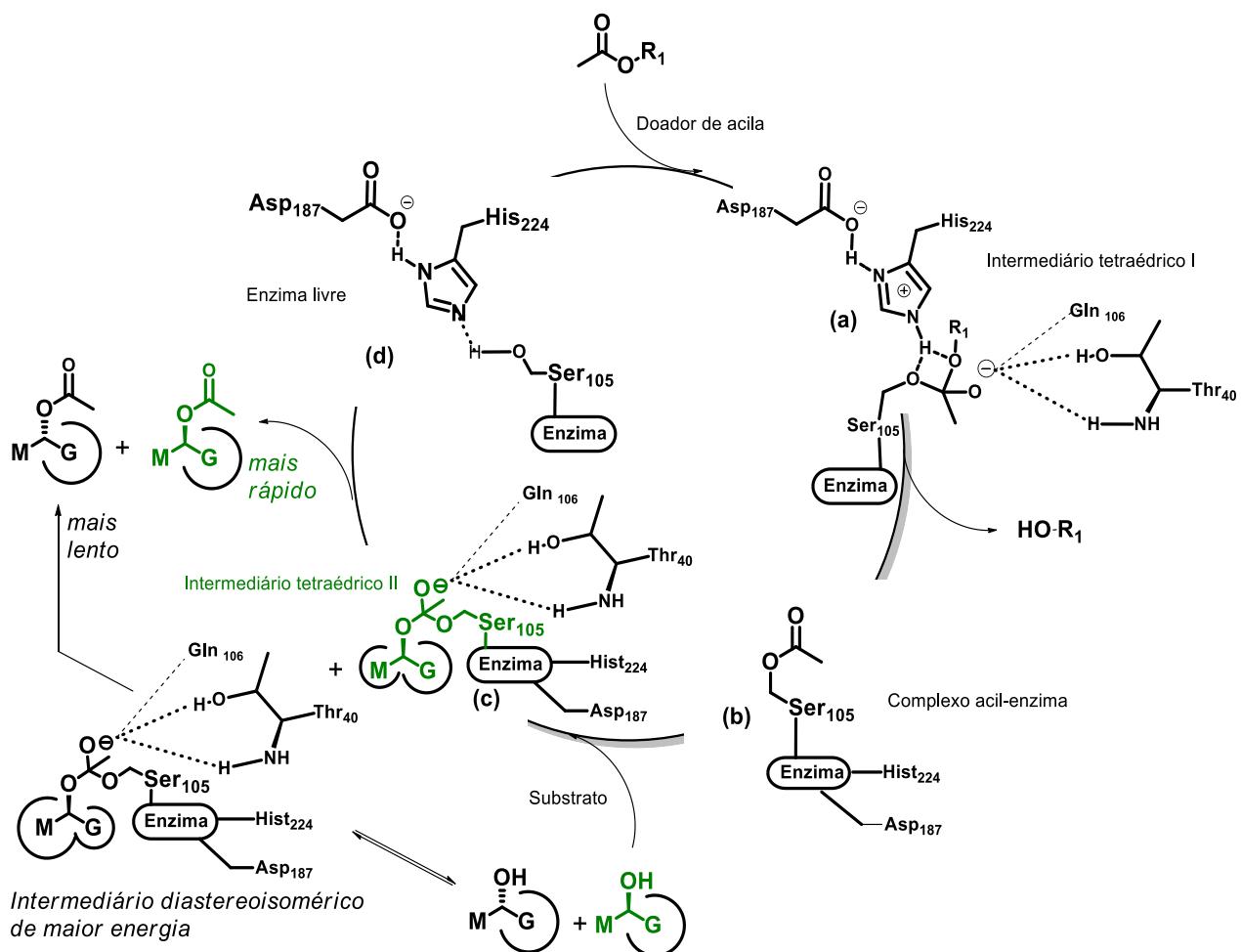
**Esquema 7** - RCE de alcoóis secundários utilizando CAL-B.



**Figura 7** - Sítio ativo da CAL-B. (PDB: 1TCA)

Como se pode observar na Figura 7, os três resíduos de aminoácidos encontram-se dispostos de maneira aproximada, fazendo com que haja um decréscimo no valor de pKa do hidrogênio do grupamento hidroxila do resíduo serina (Ser<sub>105</sub>) e do grupo imidazólico do resíduo histidina (His<sub>224</sub>). Dessa forma, o ciclo catalítico inicia-se com uma reação ácido-base entre o grupo carboxilato do resíduo aspartato (Asp<sub>187</sub>) e o grupo imidazólico da histidina (Hist<sub>224</sub>). Em seguida, o amideto formado atua como base desprotonando o grupo hidroxila do resíduo serina (Ser<sub>105</sub>), gerando um alcóxido. Este por sua vez age como nucleófilo em uma reação de adição 1,2- à carbonila do éster utilizado como doador de grupo acila, dando origem ao intermediário tetraédrico I estabilizado pelos resíduos de aminoácidos treonina (Thr<sub>40</sub>) e glutamina (Gln<sub>106</sub>). Ao liberar uma molécula de álcool o intermediário tetraédrico I dá origem ao complexo acil-enzima,

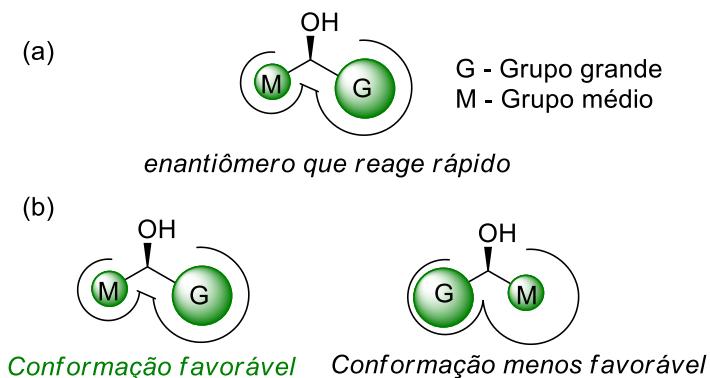
que posteriormente sofre um ataque nucleofílico por uma molécula de álcool, gerando assim o intermediário tetraédrico II. Nesta etapa, ambos enantiômeros podem dar origem aos respectivos intermediários tetraédricos II, no entanto, estes intermediários (dois intermediários diastereoisoméricos) diferem em energia, sendo aquele que possui a menor energia o intermediário formado pelo enantiômero preferencial. A partir daí, com a regeneração da enzima no ciclo catalítico, ocorre a formação do produto de resolução cinética enzimática. Um esquema detalhado deste processo está ilustrado em seguida (Esquema 8).<sup>37</sup>



**Esquema 8-** Esquema detalhado de uma RCE de álcoois utilizando CAL-B. (a) Intermediário tetraédrico I. (b) Complexo acil-enzima. (c) Intermediário tetraédrico II. (d) Tríade catalítica Asp<sub>187</sub>-His<sub>224</sub>-Ser<sub>105</sub>.

<sup>37</sup>Bommarius, A. S.; Riebel, B. R. *Biocatalysis*, WILEY-VCH, Weinheim, 2004.

Recentemente, um artigo de revisão publicado por Jing e Kazlauskas descreveu uma regra simples para determinação de configuração absoluta de alcoóis secundários empregando RCE catalisada por lipase.<sup>38</sup> Embora esta regra tenha sido publicada em 1991 por Kazlauskas e col.,<sup>39</sup> naquele momento aplicava-se apenas às RCE's de alcoóis secundários que empregavam colesterol esterase (CE), *Pseudomonas cepacia* lipase (PCL) e *Candida rugosa* lipase (CRL). Hoje em dia, esta regra é válida para as RCE's de alcoóis secundários que empregam lipases em geral (desde que seus sítios ativos sejam previamente conhecidos) e prevê qual enantiômero reage mais rapidamente, tendo como base a disposição e tamanho de seus substituintes (Figura 8).<sup>38</sup>



**Figura 8** - (a) Regra de Kazlauskas. (b) Possíveis conformações álcool/enzima.

Como abordado, nosso grupo tem interesse em empregar metodologias bioassintéticas na preparação de compostos heteroaromáticos em suas formas enantiomericamente enriquecidas. Para isso, substratos na forma racêmica serão preparados e uma enzima será empregada na etapa chave para obtenção dos respectivos enantiômeros. Como aplicação sintética, um derivado de furano 2-substituído será empregado como intermediário chave na síntese total da Modiolida A.

<sup>38</sup> Jing, Q.; Kazlauskas, R. J. *J. Chirality*. **2008**, *20*, 724.

<sup>39</sup> Kazlauskas, R. J.; Weissflock, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656.

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho consiste no desenvolvimento de uma metodologia químico-enzimática para obtenção de álcoois secundários contendo furano e tiofeno como grupos heterocíclicos em sua forma enantiomericamente pura. Estes estudos foram iniciados com a preparação dos substratos (R/S)-2(a-j) (Figura 9).

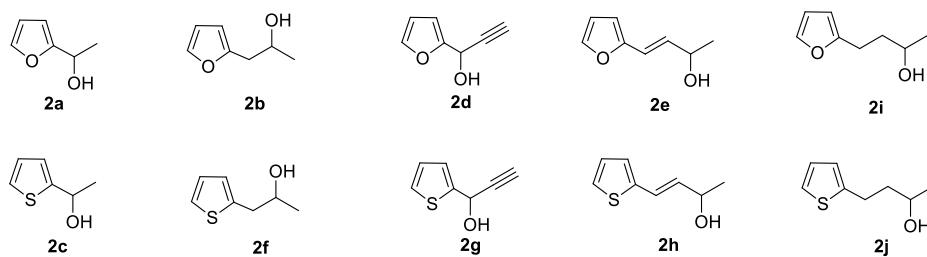
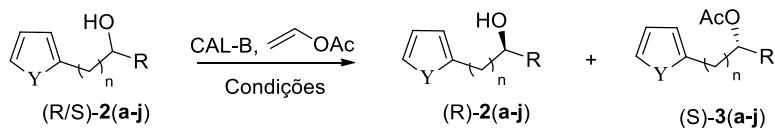


Figura 9 - Estrutura dos álcoois (R/S)-2(a-j)

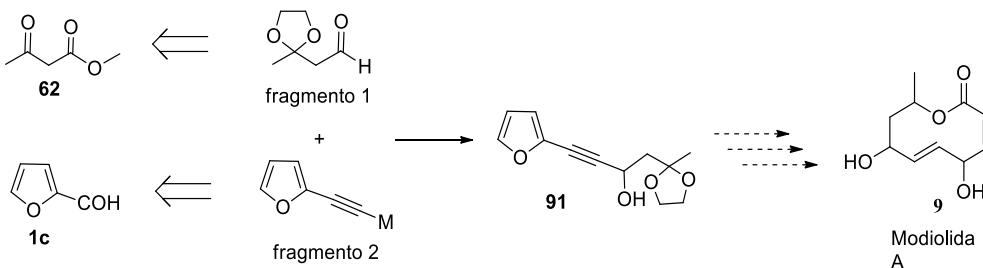
Estes álcoois serão submetidos à resolução cinética enzimática catalisada por lipase. CAL-B será empregada como enzima e acetato de vinila como doador de acila (Esquema 9).



Esquema 9 - RCE dos álcoois (R/S)-2(a-j)

Apresentamos também uma proposta sintética para obtenção da Modiolida A (9).

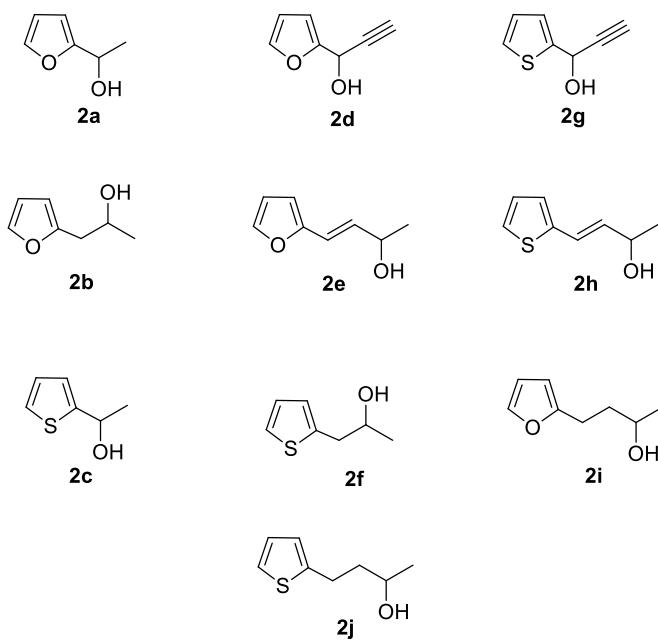
Tendo em vista que esta decanolida atua como inibidor fúngico e bacteriano, foi isolada pela primeira vez recentemente (2003)<sup>18</sup> e sintetizada apenas duas vezes (2007 e 2009),<sup>19,20</sup> nosso grupo demonstrou interesse em propor uma nova metodologia sintética para obtenção da lactona 9, em sua forma racêmica, empregando 2-furaldeído (1c) e o acetato acetato de metila (62) como material de partida. Assim a mesma poderá ser obtida em um número reduzido de etapas sintéticas (Esquema 10).



Esquema 10 - Metodologia proposta para síntese da Modiolida A

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os experimentos iniciais foram conduzidos com o objetivo de obter uma série de álcoois furanílicos e tiofenílicos em sua forma racêmica constituída pelos compostos (R/S)-**2(a-j)**. Para isso, procedimentos já descritos na literatura foram empregados na preparação destes compostos (Figura 10).



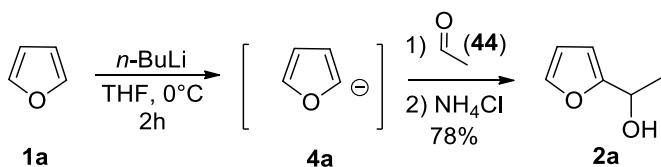
**Figura 10** - Álcoois (R/S)-**2(a-j)**

Visando melhor entendimento, esta seção foi dividida em três subseções: Preparação dos álcoois (R/S)-**2(a-j)**, resolução cinética enzimática dos álcoois (R/S)-**2(a-j)** e estudos visando a síntese da Modiolida A.

#### 3.1 Preparação dos álcoois (R/S)-**2(a-j)**

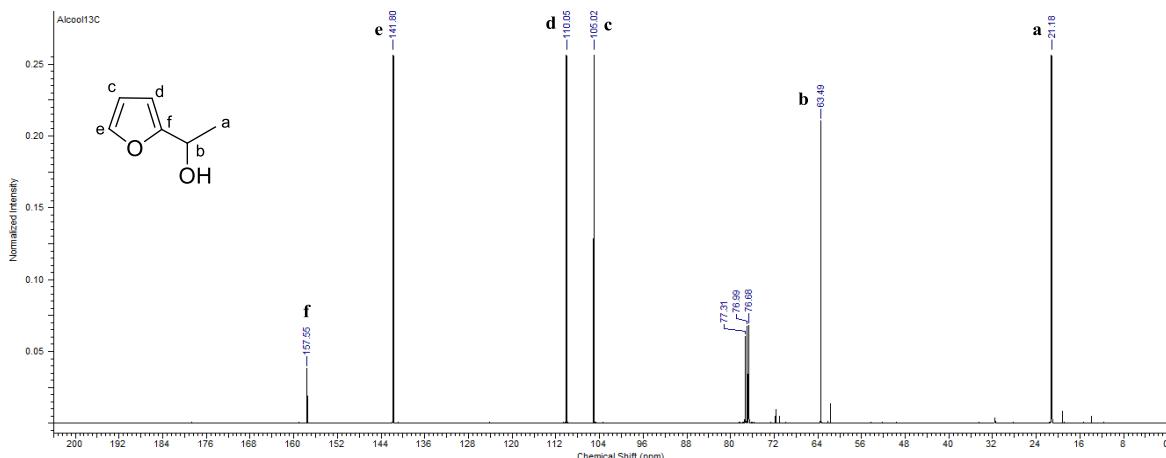
Inicialmente, o álcool **2a** foi preparado a partir da reação de adição 1,2- do ânion de lítio do furano, à carbonila do acetaldeído (**44**). Nesta metodologia, o ânion **4a** (gerado *in situ* a partir da reação entre **1a** e *n*-BuLi à 0°C) foi adicionado à solução contendo o aldeído **44**. Após finalização da reação com solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl, tratamento reacional e purificação em

coluna contendo sílica gel como fase estacionária, pôde-se obter o composto **2a** em rendimento de 78% (Esquema 11).



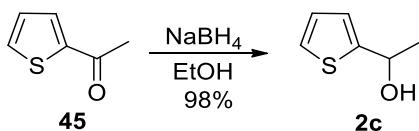
**Esquema 11- Preparação do álcool 2a**

O álcool **2a** foi submetido às análises espectroscópicas e a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  foi possível observar os sinais referentes aos carbonos metílico e carbinólico com deslocamentos em  $\delta$  21 e  $\delta$  63,5 respectivamente. Além disso, observaram-se os sinais referentes aos quatro carbonos aromáticos, na região entre  $\delta$  157 e 105 (Figura 11).



**Figura 11** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do álcool **2a** (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )

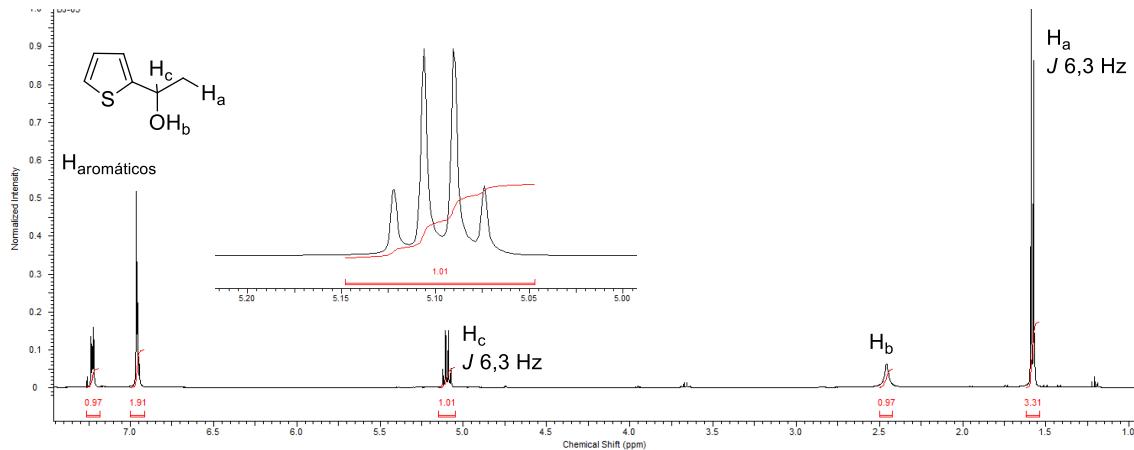
Embora esta metodologia seja eficiente na preparação do álcool **2a**, seu análogo contendo enxofre foi obtido a partir da reação de redução da carbonila do composto **45** utilizando uma solução alcoólica de NaBH<sub>4</sub>. Esta metodologia forneceu o álcool **2c** em excelente rendimento (98%) (Esquema 12).



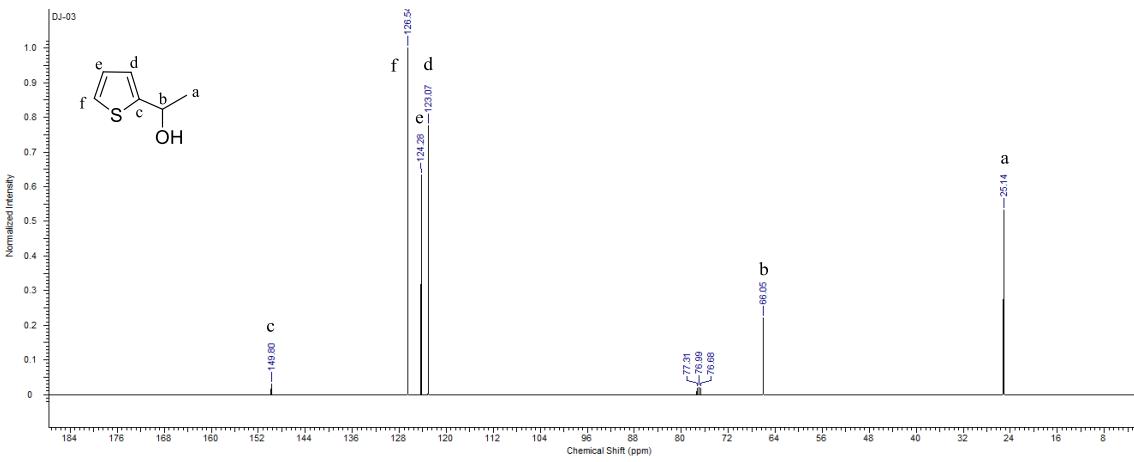
**Esquema 12 - Preparação do álcool 2c**

Analizando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do álcool **2c** na figura 10, pôde-se observar a presença de um dupletô (3H) em  $\delta$  1,58 ( $J$  6,3 Hz) referente aos hidrogênios  $\text{H}_a$  do grupo metila. Além disso, observa-se um simpleto alargado (1H) em  $\delta$  2,5 atribuído ao hidrogênio  $\text{H}_b$  do grupo

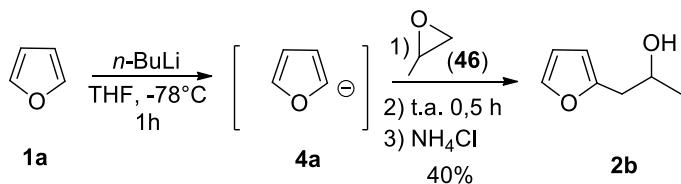
hidroxila e um quadruploto (1H) em  $\delta$  5,1 ( $J$  6,3 Hz) referente ao hidrogênio  $H_c$  ligado ao carbono carbinólico (Figura 12).



A partir da análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do álcool **2c**, foi possível observar sinais na região entre  $\delta$  123-149 atribuídos aos carbonos aromáticos  $\text{C}_c\text{-}\text{C}_f$  do anel tiofênico. Observam-se também os sinais referentes aos carbonos do grupo metila ( $\text{C}_a$ ) e o carbono carbinólico ( $\text{C}_b$ ) em  $\delta$  25 e  $\delta$  66 respectivamente (Figura 13).

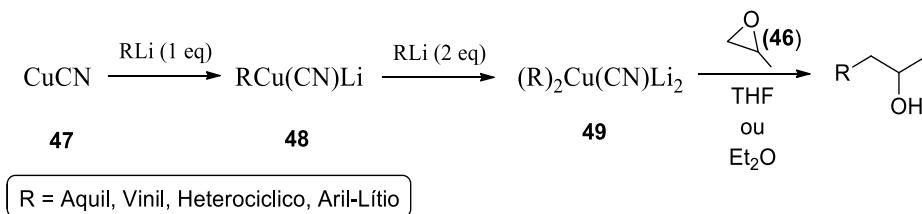


Procedimento similar ao empregado na preparação do álcool **2a** foi utilizado na síntese do álcool **2b**. No entanto o eletrófilo empregado nesta etapa foi o óxido de propileno (**46**) em uma reação de  $SN_2$  (Esquema 13).



Esquema 13- Preparação do álcool **2b**

Neste sistema reacional o intermediário **4a**, gerado *in situ* à uma temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , promoveu uma reação de substituição nucleofílica do tipo  $SN_2$  na porção menos impedida do epóxido **46**. Dessa forma, foi possível obter o álcool **2b** em rendimentos de 40% após purificação por cromatografia em sílica gel. Rendimentos similares foram relatados na literatura,<sup>40</sup> no entanto, um trabalho descrito por Priestley<sup>41</sup> e col. apresentou rendimentos de 66% para esta reação. Embora estes rendimentos sejam considerados moderados, Lipshutz *et al.* demonstraram que rendimentos excelentes podem ser obtidos empregando CuCN como catalisador em reações de abertura de epóxidos. Na presença de uma espécie organometálica de lítio, em meio polar aprótico (comumente  $\text{Et}_2\text{O}$  ou THF), este sal forma espécies denominadas de cupratos de ordem superior (Esquema 14).<sup>42</sup>



Esquema 14 - Formação de cupratos de ordem superior

Estes reagentes organometálicos contendo cobre atuam como nucleófilos moles, e geram os produtos de abertura de epóxido sob condições brandas.<sup>42</sup>

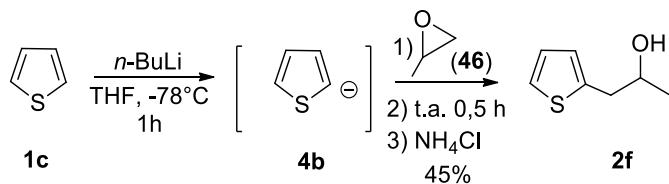
A etapa referente à preparação do álcool **2b** encontra-se em otimização, e a utilização de cupratos se mostra um meio alternativo e interessante na tentativa de obter este substrato em melhores rendimentos.

<sup>40</sup>Wolfle, M. Hashmi , A. S. K. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 9021.

<sup>41</sup>Kusche, B. R.; Phillips, J. B.; Priestley, N. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1233.

<sup>42</sup>Lipshutz, B. H. Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. J. *Org. Chem.* **1984**, 49, 3928.

A mesma metodologia empregada na obtenção de **2b** foi utilizada na preparação de **2f** e rendimentos similares foram obtidos para esta reação (Esquema 15).



Esquema 15 - Preparação do álcool **2f**

A partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do álcool **2f** foi possível observar os sinais dos carbonos tiofênicos  $\text{C}_d$ - $\text{C}_g$  na região entre  $\delta$  124-140. Além disso, foram observados os sinais referentes aos carbonos  $\text{C}_a$  do grupo metila em  $\delta$  22, e o carbono carbinólico  $\text{C}_c$  em  $\delta$  68,5. Adicionalmente, o sinal referente ao carbono diastereotópico  $\text{C}_b$  pode ser observado através de um sinal em  $\delta$  39,5 (Figura 14).

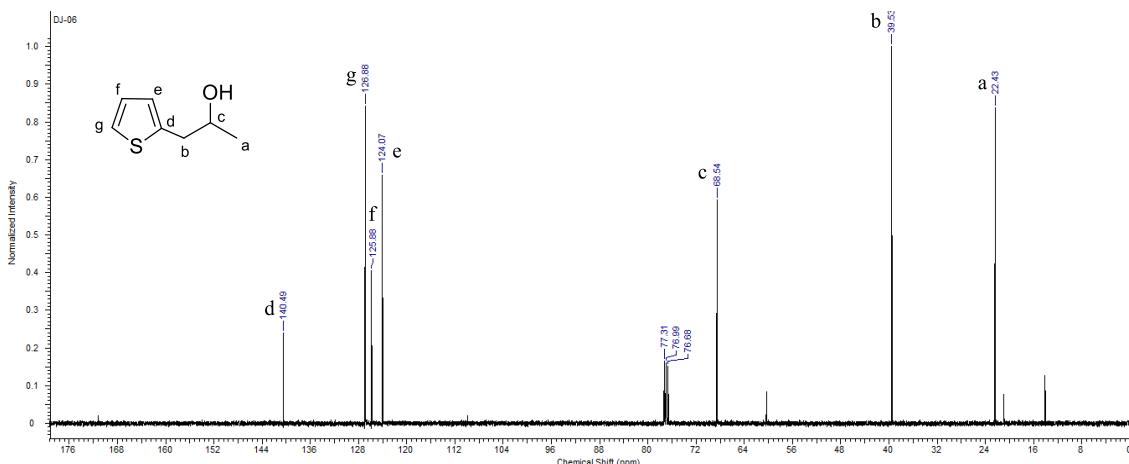
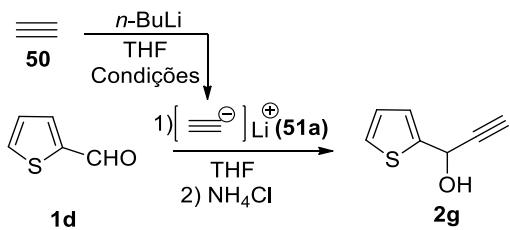


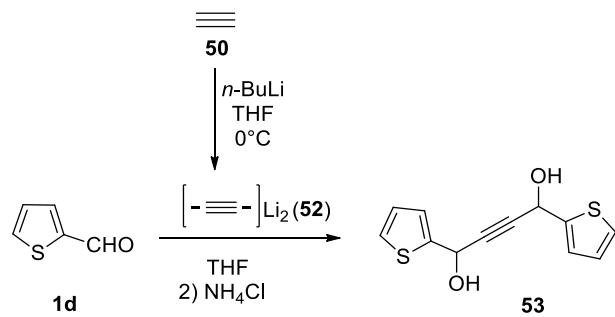
Figura 14 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do álcool **2f** (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )

Com estes resultados, nossos esforços foram concentrados na obtenção dos álcoois propargílicos **2d** e **2g**. Experimentos iniciais foram realizados de acordo com o esquema 16, empregando acetileno com fonte de íons acetileto.

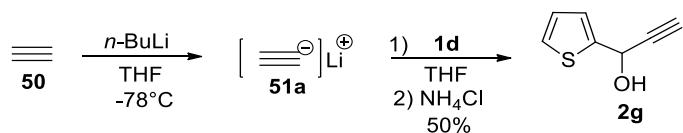


Esquema 16 - Sistema empregado na preparação do álcool **2g**

O acetileto de lítio (**51a**), gerado *in situ* a partir da reação entre **50** e *n*-BuLi, atua como nucleófilo em uma reação de adição 1,2- à carbonila do aldeído **1d**. Em seguida, o alcolato gerado pode ser convertido ao álcool desejado após tratamento reacional em meio ácido. No entanto, um sólido cristalino amarelado foi obtido como produto puro por recristalização em *n*-hexano. Esta característica física não está de acordo com a do produto desejado e, dessa forma, trabalhamos com a hipótese de obtenção de um diol propargílico (**53**). Ao adicionar *n*-BuLi à solução composta por acetileno em THF, à 0°C, um sólido branco foi observado no meio reacional. Tendo em vista que acetiletos de lítio são solúveis em THF à baixas temperaturas, este fato possivelmente está associado com a formação de di-ânions acetilênicos (**52**) no meio reacional (Esquema 17).<sup>43</sup>

Esquema 17 - Formação do diol propargílico **53**

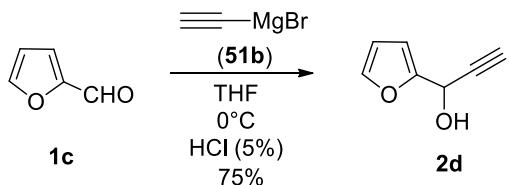
A presença do intermediário **52** em meio reacional faz com que ocorram adições múltiplas à carbonila do aldeído **1d**, gerando assim o diol propargílico **53**. Cabe salientar que a formação deste produto é favorecida em temperaturas não tão baixas (maiores que -10°).<sup>43</sup> Sendo assim, temperatura de -78°C foi empregada utilizando este sistema e dessa forma pôde-se isolar um óleo amarelado como produto puro em rendimentos moderados de 50%, após purificação por cromatografia em sílica gel (Esquema 18).

Esquema 18 - Preparação do álcool **2g**

Diante destes resultados, empregou-se uma metodologia alternativa na preparação do álcool **2d** com intuito de obtê-lo em melhor rendimento. Dessa forma, em vez de gerar *in situ* o acetileto de lítio **51a**, empregou-se como fonte de íons acetileto, o brometo de etinilmagnésio

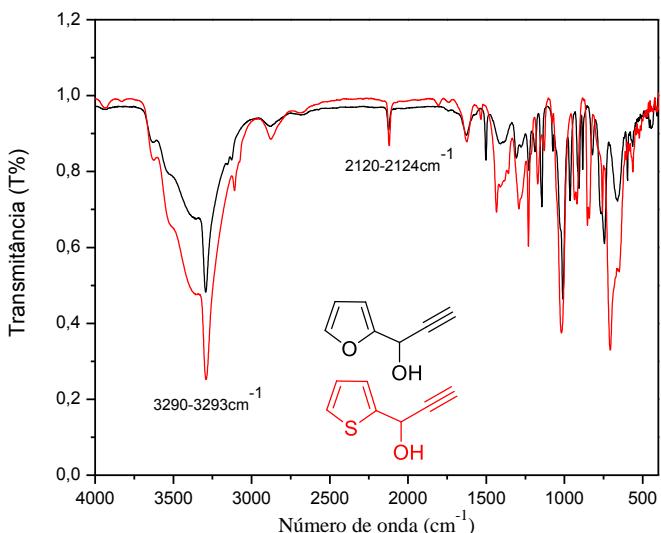
<sup>43</sup>Brandsman, L. *Preparative acetylenic chemistry*. Elsevier 2<sup>nd</sup> edition, 1988.

(**51b**), um acetileto disponível comercialmente em solução de *n*-hexano (0,5 M). Esta reação foi realizada à temperatura de 0 °C e se mostrou eficiente, fornecendo um óleo amarelo como produto puro em rendimentos de 75% após purificação. Vale destacar que o tempo de 30 minutos foi suficiente para obter este álcool neste rendimento (Esquema 19).



**Esquema 19** - Preparação do álcool **2d**

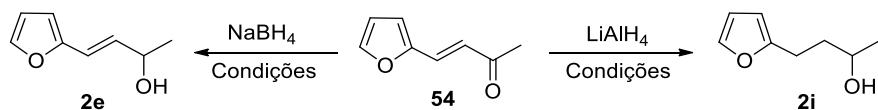
A partir da comparação dos espectros de IV dos álcoois **2d** e **2g**, pôde-se observar uma banda alargada característica de estiramentos -OH em 3293 cm<sup>-1</sup> e 3290 cm<sup>-1</sup>, atribuídas à função álcool destes compostos. Além disso, ambos os espectros de IV apresentam picos discretos em 2124 cm<sup>-1</sup> e 2120 cm<sup>-1</sup>. Sinais nesta região indicam estiramentos C≡C o que sugere a estrutura dos álcoois acetilênicos (Figura 15).



**Figura 15** - Espectros de IV dos álcoois **2d** e **2g**

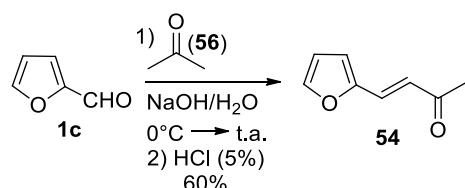
Após a síntese dos álcoois propargílicos **2d** e **2g**, direcionamos nossos esforços na preparação dos álcoois racêmicos **2e** e **2i**. Estes foram obtidos a partir da cetona **54**, empregando diferentes agentes redutores (Esquema 20).<sup>44</sup>

<sup>44</sup> Petrini, M. Ballini, R.. *Tetrahedron*. **1986**, *1*, 151.



Esquema 20 - Preparação dos álcoois **2e** e **2i**

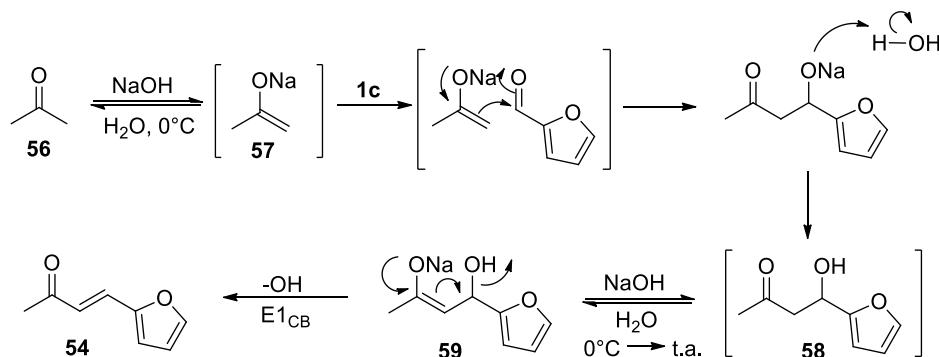
Para obtenção do material de partida **54**, empregado na preparação de **2e** e **2i**, realizou-se uma reação de condensação aldólica entre furaldeído (**1c**) e a acetona (**56**), em meio básico, visando a obtenção da enona **54** (Esquema 21).



Esquema 21- Preparação da cetona **54**

Inicialmente, furaldeído (**1c**) foi adicionado à uma solução aquosa de acetona sob temperatura de 0°C. Em seguida, uma solução 10% m/m de NaOH<sub>(aq)</sub> foi adicionada ao sistema. A adição desta solução básica causou uma mudança instantânea na coloração do sistema reacional, o que deve possivelmente estar relacionado com a formação de enolatos em solução. Estes nucleófilos reagem rapidamente com a carbonila do aldeído gerando uma β-hidroxacetona, um produto aldol como intermediário de reação. A formação deste intermediário (**58**) pode ser acompanhada por CCD, onde verificou-se que este persiste no meio reacional enquanto a temperatura se manteve à 0°C. Dessa forma, retirou-se o banho de gelo do sistema permitindo que a temperatura do sistema aumentasse até a temperatura ambiente.

Assim, foi possível observar por CCD o consumo do intermediário **58**, bem como a sua completa conversão à enona **54** (Esquema 22).



Esquema 22- Obtenção da cetona **54** via mecanismo E1<sub>CB</sub>

O intermediário **58** possui hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos de baixo valor de  $pK_a$  ( $\sim 13$ ),<sup>45</sup> o que permite que o composto **58** sofra uma reação do tipo ácido-base gerando o enolato **59**. Este por sua vez, após uma reação de eliminação do tipo E1<sub>CB</sub>, dá origem a enona (**54**).<sup>45</sup>

O material bruto foi então destilado sob vácuo e, no primeiro experimento, observou-se a formação de cristais no interior do sistema de destilação, o que impediu a continuação do processo. Dessa forma, um destilador de maior diâmetro foi utilizado e mais uma vez, não foi possível continuar a destilação devido ao entupimento do sistema. Uma terceira tentativa foi utilizar um destilador de maior diâmetro com a circulação de água desativada, evitando assim o resfriamento do sistema. Com isso foi possível destilar boa parte do produto desejado embora a cristalização ainda fosse observada no interior do sistema de destilação. Para solucionar este problema, uma pistola de ar quente foi empregada para evitar a cristalização e assim obteve-se a enona desejada pura em rendimentos de 60%. Vale destacar que ao resfriar o balão de recolhimento, o destilado adquiriu forma sólida quase que instantaneamente, e dessa forma observou-se que o produto desejado se tratava de um sólido cristalino branco à temperatura ambiente.

Analizando o espectro de RMN  $^1H$  da enona **54**, observa-se um simpleto (3H) em  $\delta$  2,28, atribuído aos hidrogênios  $H_a$  pertencentes ao grupo metila. Além disso, foi possível observar os dupletos (1H) em  $\delta$  6,57 e  $\delta$  7,23 referentes aos hidrogênios  $H_b$  e  $H_c$  respectivamente (Figura 16).

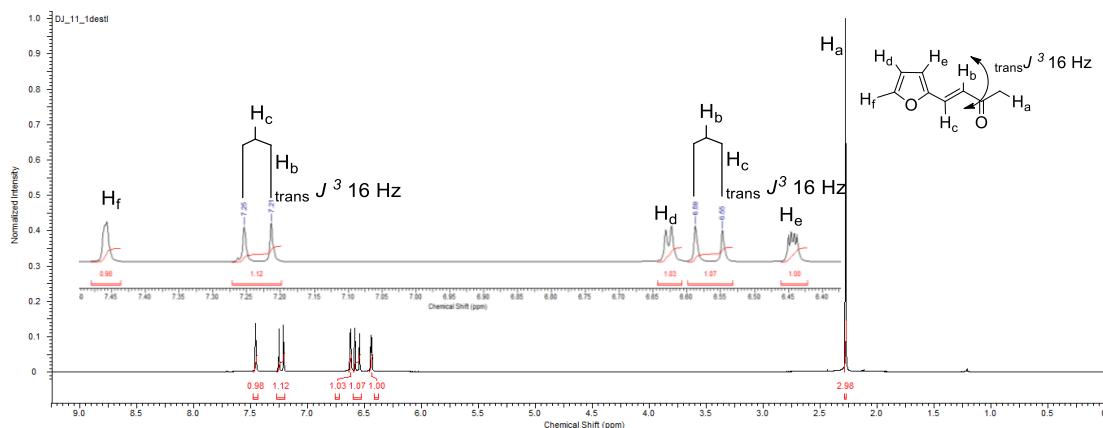
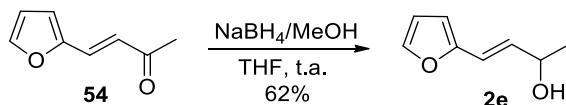


Figura 16 - Espectro de RMN  $^1H$  da enona **54** (400 Mz,  $CDCl_3$ )

<sup>45</sup>Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*, Oxford: New York, 2007.

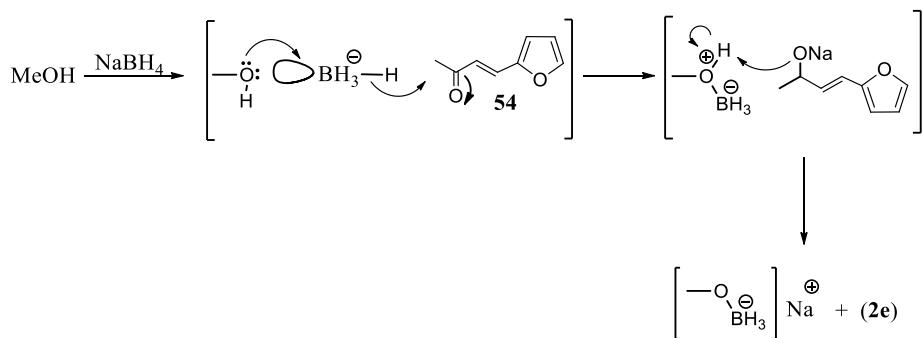
Estes dupletos possuem a mesma constante de acoplamento ( $J$  16 Hz) confirmado que ambos os hidrogênios acoplam entre si em valores característicos de constante de acoplamento de hidrogênios em posição relativa *trans*.

A partir da enona **54**, empregou-se um sistema de redução branda na obtenção do álcool alílico **2e**. Nesta reação utilizou  $\text{NaBH}_4$  como agente redutor em THF como solvente. Embora este sistema tenha se mostrado eficiente na redução do composto **54**, tempos reacionais acima de 1,5 h foram necessários. No intuito de diminuir o tempo de reação, metanol foi empregado como catalisador, e adicionando apenas 2 mL no meio reacional foi possível observar o consumo de todo material de partida em apenas 15 minutos com formação de um único produto por CCD (Esquema 23).



Esquema 23 - Preparação do álcool **2e**

O mecanismo de redução catalisada por metanol é apresentado no esquema 24.



Esquema 24- Redução do composto **54** catalizada por MeOH

A partir do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do álcool alílico **2e**, foi possível observar um dupletos (3H) em  $\delta$  1,27 ( $J$  6,3 Hz) atribuído aos hidrogênios  $\text{H}_a$  do grupo metila. Este mesmo valor de constante de acoplamento foi detectado no duplo quarteto (1H) em  $\delta$  4,38 referente aos hidrogênio  $\text{H}_c$ , ligado ao carbono carbinólico. Além disso, um dupletos e um duplo dupletos integrando para um hidrogênio cada, foram observados em  $\delta$  6,13 e  $\delta$  6,32. Estes sinais apresentaram constante de acoplamento igual a 15,6 Hz, indicando acoplamento entre os hidrogênios correspondentes a estes sinais. Assim, os hidrogênios  $\text{H}_d$  e  $\text{H}_e$  foram atribuídos a estes deslocamentos químicos e seus respectivos valores para constante de acoplamento são

típicos para acoplamento entre hidrogênios em posição *trans*. Adicionalmente, pôde-se observar um simpleto (1H) alargado em deslocamento químico de  $\delta$  1,79, característico de hidrogênio de grupo hidroxila, confirmando assim a estrutura do produto desejado (Figura 17).

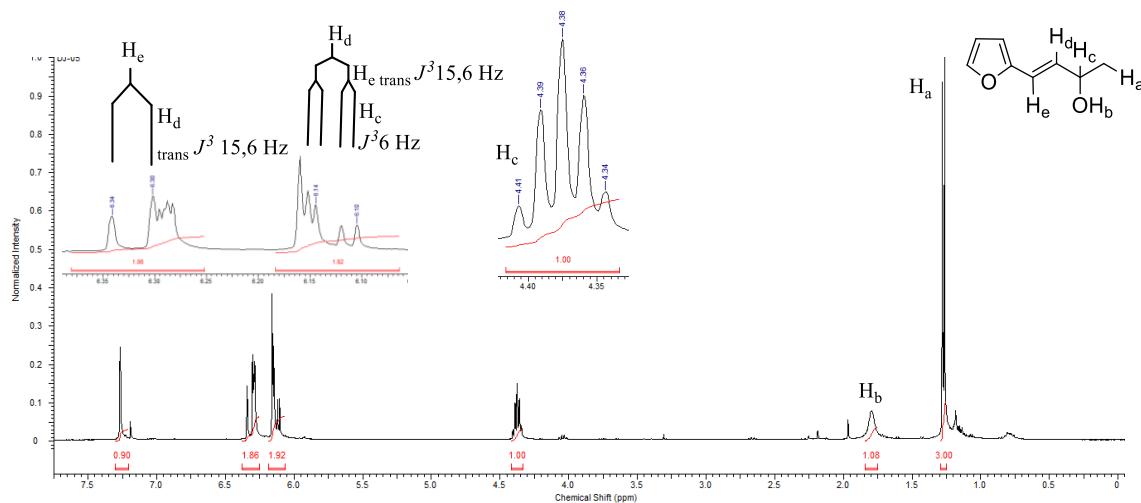
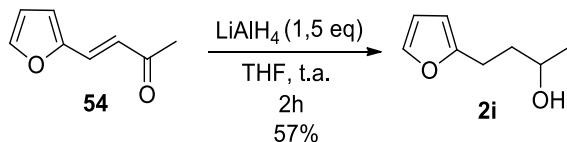


Figura 17 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do álcool **2e** (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )

Visando a obtenção do álcool **2i**,  $\text{LiAlH}_4$  foi empregado como agente redutor em THF como solvente. Este reagente é capaz de reduzir ligações duplas conjugadas à grupos polares<sup>46</sup> quando utilizado em leve excesso (Esquema 25).

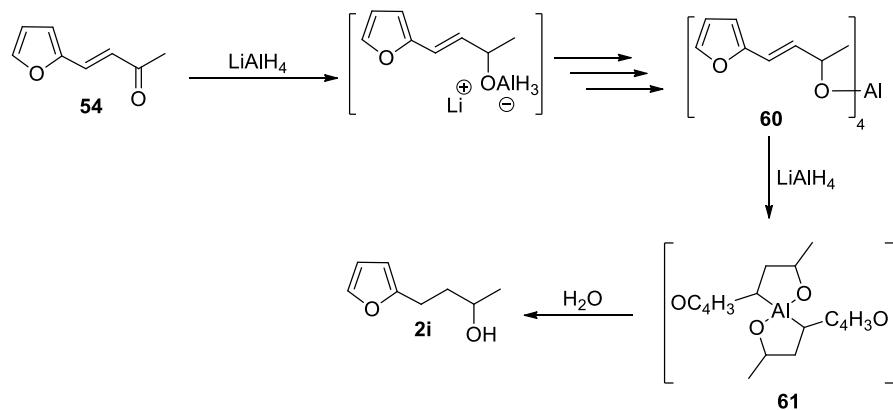


Esquema 25 - Preparação do álcool **2i**

Devido a alta reatividade do  $\text{LiAlH}_4$ , este agente redutor converte a enona **54** ao álcool **2i** após formação de um complexo de alumínio (**60**). Após formação deste intermediário, a segunda porção de hidreto atua na ligação dupla de **60**, reduzindo a insaturação deste intermediário. Brown e col.<sup>47</sup> reportaram em seu trabalho, intitulado por *Addition of Lithium Aluminum Hydride to Double Bonds*, evidências de que um intermediário bicíclico contendo alumínio é formado após adição de excesso de  $\text{LiAlH}_4$ . Após hidrólise, um álcool saturado é obtido como produto de reação. Cabe destacar que nenhum produto de redução do anel furfurílico foi observado (Esquema 26).

<sup>46</sup> Brow, W. G. et.al. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1197.

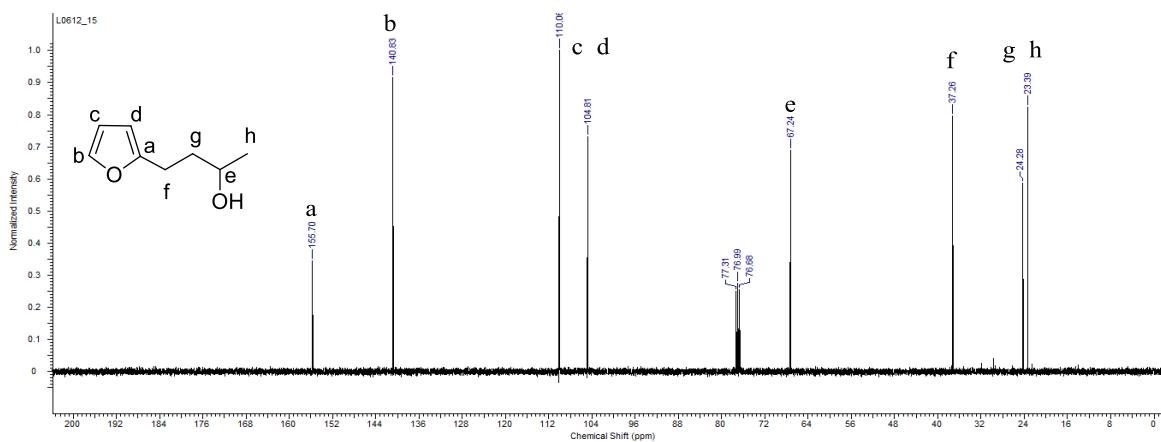
<sup>47</sup> Hochsteinan, F. A; Brow, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3484.



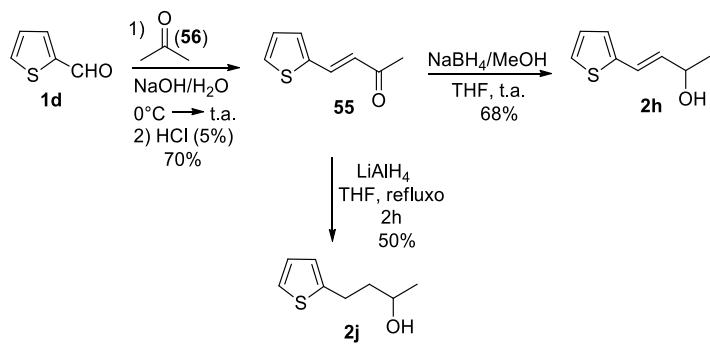
**Esquema 26** - Mecanismo de redução da enona **54** utilizando excesso de  $\text{LiAlH}_4$

Embora a literatura reporte esta reação em bons rendimentos, neste trabalho o álcool **2i** foi obtido em rendimento de 57%. Uma possível causa para este resultado é que maiores tempos na etapa de hidrólise devem ser empregados para garantir que todo o complexo de alumínio seja hidrolisado.

O produto obtido foi analisado pelos métodos espectroscópicos convencionais e a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  foi possível observar os sinais referentes aos carbonos do anel furânico na região entre  $\delta$  104-155. Além disso, observa-se em  $\delta$  67 o sinal referente ao carbono carbinólico, o que comprova a transformação do grupo funcional cetona ao álcool correspondente. Os demais sinais na região entre  $\delta$  23-38 foram atribuídos aos carbonos na porção alquílica da molécula (Figura 18).



Procedimentos similares utilizados na preparação dos compostos **54**, **2e** e **2i** foram empregados na síntese dos seus análogos (**55**, **2j** e **2h**) contendo um grupo tiofeno vez de furano (Esquema 27).



Esquema 27 - Preparação da cetona **55**, álcool **2h** e álcool **2j**

Rendimentos similares foram obtidos, e após isolamento, os três produtos foram submetidos a análise por IV. A partir da comparação dos espectros obtidos foi possível observar bandas alargadas características de estiramento –OH em 3333 cm<sup>-1</sup> e 3412,9 cm<sup>-1</sup>, atribuídas às hidroxilas dos álcoois **2h** e **2j**. Além disso, observou-se um pico intenso em 1620 cm<sup>-1</sup> que foi atribuído ao estiramento carbonílico conjugado à ligação dupla.

De maneira geral, estiramentos carbonílicos de grupos cetona saturada são observados em aproximadamente 1715 cm<sup>-1</sup>, no entanto, valores menores são obtidos quando há uma dupla ligação conjugada (Figura 19).

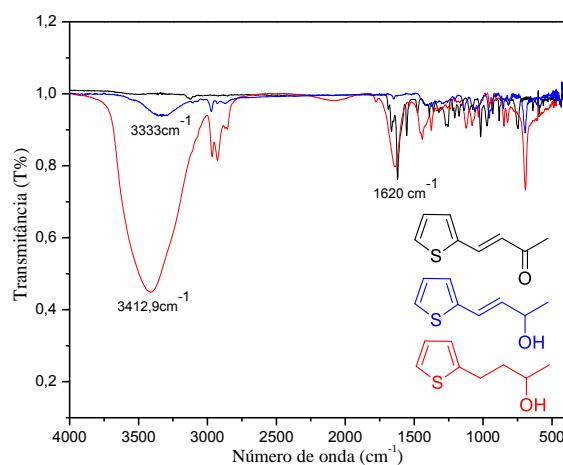
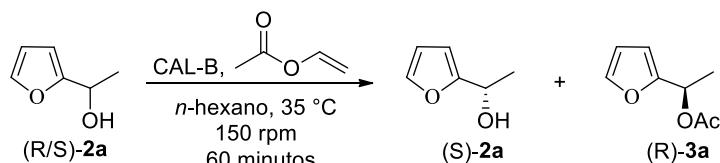


Figura 19 - Espectro de IV da cetona **55**, álcool **2h** e álcool **2j**

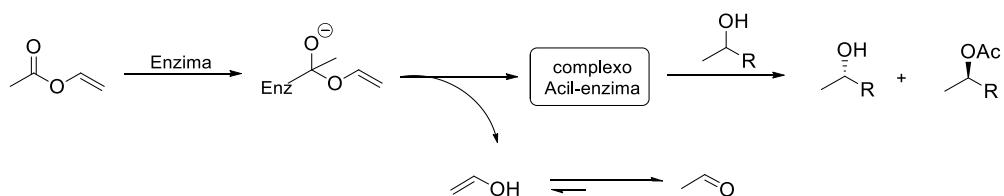
### 3.2 Resolução cinética enzimática dos álcoois (R/S)-2(a-j)

Após a preparação dos compostos **2(a-j)** em suas formas racêmicas, iniciaram-se os estudos referentes à etapa de resolução cinética enzimática. Os primeiros resultados do trabalho foram obtidos empregando como substrato, a mistura racêmica do composto **2a**. A reação foi feita em escala analítica, empregando a CAL-B como lipase e acetato de vinila como grupo doador de acila. As condições de RCE foram determinadas baseando-se em trabalhos já reportados na literatura.<sup>48</sup> Dessa forma, *n*-hexano foi empregado como solvente em temperatura de 35°C e rotação de 150 rpm (Esquema 28).



Esquema 28 - Resolução cinética enzimática do álcool **2a** (escala analítica)

Vale ressaltar a importância do acetato de vinila como grupo doador de acila. Diversos trabalhos na literatura reportam a utilização deste éster em RCE, e seu uso consiste em uma estratégia sintética com objetivo de promover a irreversibilidade da resolução cinética enzimática (Esquema 29).<sup>27</sup>



Esquema 29 - Irreversibilidade da RCE

Note que a utilização de um éster não vinílico leva a formação de um álcool no meio reacional. Com isso, passa a existir uma competição entre o álcool liberado e o substrato a ser acetilado.

Sendo assim, alíquotas foram retiradas em intervalos de tempo de uma hora (durante a primeira hora, alíquotas foram retiradas a cada 15 minutos) e analisadas por GC equipado com

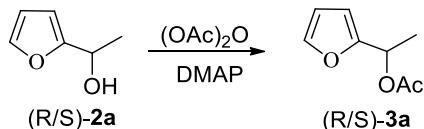
<sup>48</sup> (a) Melgar, G. Z.; Wendler E. P.; Dos Santos, A. A.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2010**, *21*, 2271. (b) Costa, C. E.; Clososki, G. C.; Barchesi, H. B.; Zanotto, S. A.; Nascimento, M. G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Asymmetry*. **2004**, *15*, 3945.

coluna quiral ( $\beta$ -Ciclodextrina). Os cromatogramas obtidos foram comparados com os cromatogramas das misturas racêmicas dos compostos **2a** e **3a** (Figura 20).



Figura 20 - (a) (R/S)-2a. (b) (R/S)-3a

O éster (R/S)-**3a** foi preparado por derivatização do álcool (R/S)-**2a** utilizando DMAP e anidrido acético (Esquema 30).



Esquema 30 - Derivatização do álcool (R/S)-2a

A partir das análises cromatográficas utilizando fase estacionária quiral, verificou-se que o tempo ideal para a RCE foi de 60 minutos. Neste tempo foi possível detectar o álcool (S)-**2a** e o éster (R)-**3a** em excessos enantioméricos acima de 99% (Figura 21).<sup>49</sup>

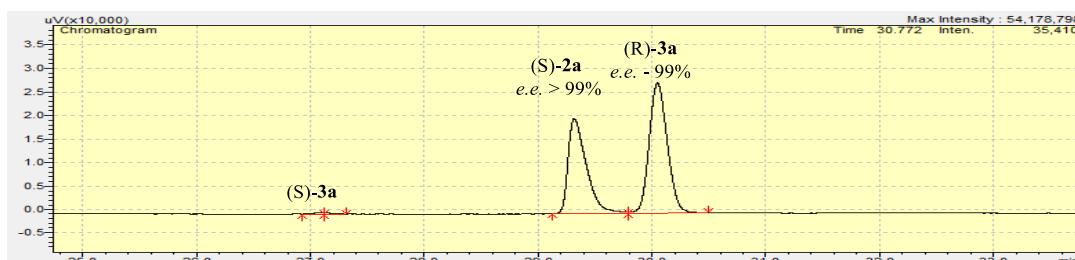
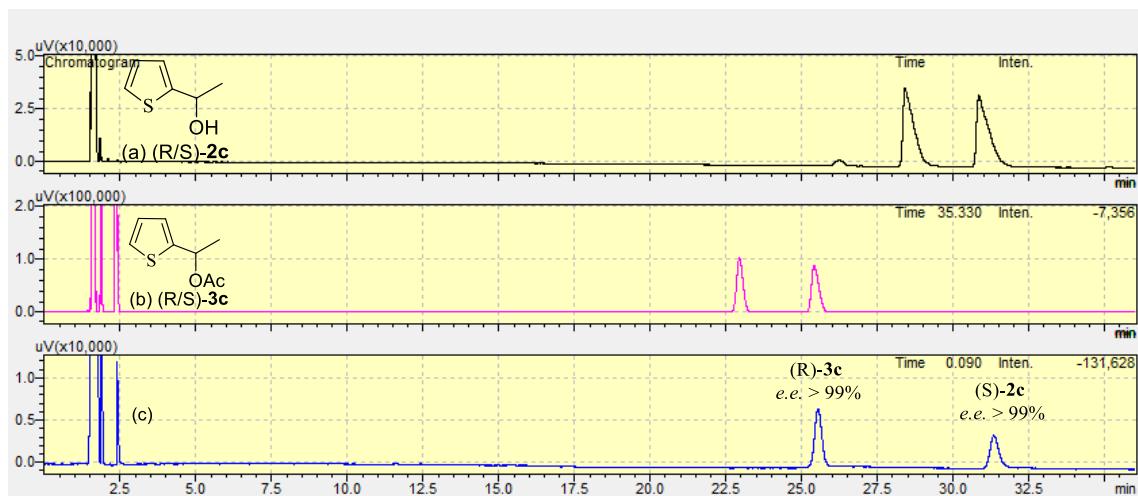


Figura 21 - Cromatograma da RCE em escala analítica do álcool (S)-2a em 60 minutos

O mesmo procedimento foi realizado para o álcool análogo contendo enxofre (**2c**). Desta vez um tempo de 45 minutos foi necessário para obtenção de excessos enantioméricos acima de 99% tanto para o álcool (S)-**2a** quanto para o éster (R)-**3a** (Figura 22).

<sup>49</sup>As configurações absolutas de ambos enantiômeros foram determinadas após isolamento na etapa de RCE em escala preparativa. Os valores de rotação ótica específica foram então comparados com os valores disponíveis na literatura.



**Figura 22** - (a) (R/S)-2c. (b) (R/S)-3c. (c) Cromatograma da RCE em escala analítica do álcool (S)-2c em 45 minutos

Um valor de conversão de 50% foi observado para esta resolução enzimática. Esta grandeza indica o andamento da RCE e é comumente utilizada na literatura como um parâmetro importante na determinação do tempo ideal de uma resolução. Um valor ideal de conversão é de 50% e pode ser calculado de acordo com a equação 1.<sup>37</sup>

$$C = \frac{ee_s}{ee_s + ee_p}$$

**Equação 1**- Cálculo de conversão

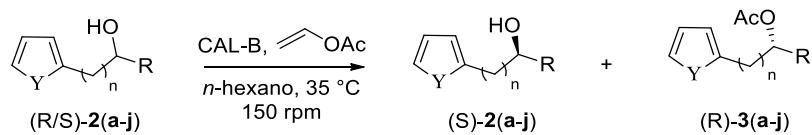
Estes resultados mostram que a enzima possui grande atividade catalítica e enantiopreferência, mesmo utilizando substratos sintéticos de anéis heterocíclicos contendo enxofre e oxigênio como heteroátomos. Outra característica importante foi a alta seletividade observada nas reações testadas. O parâmetro de seletividade (E), leva em consideração a *razão enantiomérica*. Isso permite quantificar a enantiopreferência de uma determinada enzima frente a qualquer substrato. Na literatura, podem ser considerados bons valores de E (razão enantiomérica) valores acima de 20,<sup>37</sup> no entanto, alguns trabalhos reportam um valor de E ideal acima de 50.<sup>50</sup> Valores de razão enantiomérica são frequentemente calculados de acordo com a equação 2.<sup>37</sup>

<sup>50</sup>Ghanem, A. *Tetrahedron*. **2007**, *62*, 1721.

$$E = \frac{\ln \left[ \frac{1 - ee_s}{1 + \frac{ee_s}{ee_p}} \right]}{\ln \left[ \frac{1 + ee_s}{1 + \frac{ee_s}{ee_p}} \right]}$$

**Equação 2** - Cálculo da razão enantiomérica

Valores de E acima de 200 foram obtidos para RCE dos álcoois racêmicos **2a** e **2c**, o que demonstrou alta enantiosseletividade da enzima frente a estes substratos. Com isso, a CAL-B foi empregada na resolução cinética enzimática de uma série de álcoois racêmicos contendo grupos heterocíclicos furano e tiofeno (Esquema 31). O mesmo procedimento foi empregado na RCE destes compostos e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1.

**Esquema 31** - RCE dos álcoois (R/S)-2(a-j)**Tabela 1** – RCE em escala analítica dos álcoois (R/S)-2(a-j) (0,1 mmol) com acetato de vinila (10 equiv) catalisada por CAL-B (0,01 g) em 1,5 mL de *n*-hexano

Entrada	Substrato	R	N	Y	Tempo (min)	Conversão (%)	(S)-2(a-j) <sup>c</sup> (e.e.- %)	(R)-3(a-j) <sup>c</sup> (e.e.- %)	E
1	(R/S)-2a	-CH <sub>3</sub>	0	O	60	50	> 99	99	>200
2	(R/S)-2b <sup>d</sup>	-CH <sub>3</sub>	1	O	300	50	> 99	> 99	>200
3	(R/S)-2c	-CH <sub>3</sub>	0	S	45	50	> 99	> 99	>200
4	(R/S)-2d <sup>d</sup>	-CCH	0	O	30	50	> 99	> 99	>200
5	(R/S)-2e	-CH <sub>3</sub>	2 <sup>a</sup>	O	60	50	> 99	> 99	>200
6	(R/S)-2f <sup>d</sup>	-CH <sub>3</sub>	1	S	270	50	> 99	> 99	>200
7	(R/S)-2g <sup>d</sup>	-CCH	0	S	120	51	> 99	95	>200
8	(R/S)-2h <sup>d</sup>	-CH <sub>3</sub>	2 <sup>a</sup>	S	30	50	> 99	> 99	>200
9	(R/S)-2i	-CH <sub>3</sub>	2	O	10	50	> 99 <sup>b</sup>	> 99	>200
10	(R/S)-2j <sup>d</sup>	-CH <sub>3</sub>	2	S	10	50	> 99 <sup>b</sup>	> 99	>200

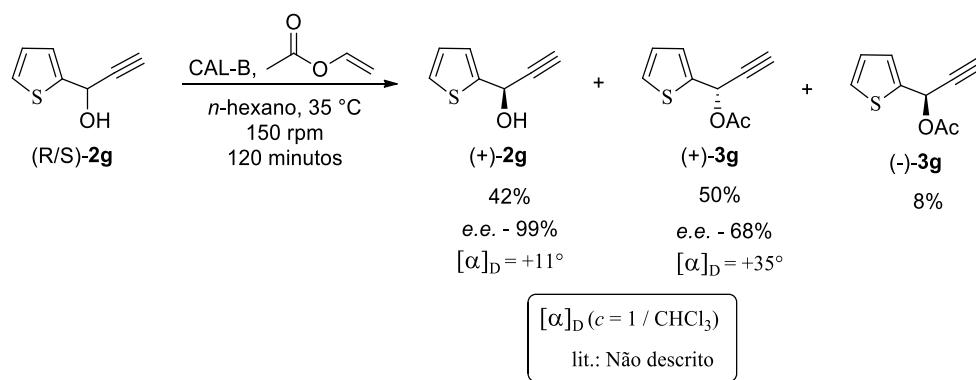
<sup>a</sup>Cadeia contendo insaturação. <sup>b</sup> Resolução acompanhada pelo excesso enantiomérico do éster **(R)-3i** e **(R)-3j**.<sup>c</sup> Configuração absoluta determinada após etapa de RCE em escala preparativa.<sup>d</sup> Não foi possível atribuir configuração absoluta por comparação de valores de rotação ótica específica da literatura.

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostraram que a enzima CAL-B comportou-se de forma seletiva na resolução cinética enzimática, em escala analítica, dos álcoois racêmicos (R/S)-2(a-j) apresentando valores de razão enantiomérica acima de 200 (E > 200, entradas **1-10**).

Dessa forma, foi possível obter excelentes excessos enantioméricos para os álcoois e ésteres quirais, em tempos reacionais que variaram de 10 a 300 minutos. Valores de *e.e.* acima de 99% foram observados tanto para os álcoois (*S*)-**2(a-j)** quanto para os ésteres (*R*)-**3(a-j)** exceto para o éster **3g** (*e.e.* - 95%, entrada 7).

Curiosamente, observou-se grande diferença no tempo de RCE dos álcoois e ésteres acetilênicos quirais. Enquanto (*R/S*)-**2d** foi resolvido em 30 minutos, seu análogo contendo enxofre (*R/S*)-**2g** foi obtido em *e.e.* similares em um tempo de 120 minutos. Este fato possivelmente se deve a capacidade da enzima de se ligar de forma não construtiva com substratos do tipo acetilênico contendo enxofre (entrada **4** e **7**). Cabe ressaltar que as resoluções cromatográficas dos álcoois racêmicos **2i** e **2j** não foram satisfatórias, dessa forma o acompanhamento reacional foi realizado a partir dos cromatogramas dos ésteres **3i** e **3j**. As alíquotas padrão escolhidas foram aquelas que apresentaram melhores tempos reacionais e excessos enantioméricos, em relação ao éster. Com isso, foi possível estabelecer o tempo ideal no qual apenas um dos enantiômeros foi acetilado.

De posse destes resultados, iniciaram-se as resoluções enzimáticas em escala preparativa utilizando a mistura racêmica do álcool **2g** como substrato nos experimentos iniciais. Para isso, empregou-se acetato de vinila (10 eq), CAL-B (0,3 g) e *n*-hexano como solvente (30 mL). O tempo reacional utilizado foi aquele determinado na RCE em escala analítica, de acordo com a Tabela 1 (Esquema 32).



**Esquema 32** - Resolução cinética enzimática de (*R/S*)-**2g** (escala preparativa)

O álcool (+)-**2g** e o éster (+)-**3g** foram separados por cromatografia e dessa forma foi possível isolá-los em rendimentos superiores à 40%. Vale destacar que o rendimento máximo de um enantiômero em uma RCE é de 50%. Após isolamento, cada um dos enantiômeros foi analisado por cromatografia gasosa em fase estacionária quiral a fim de obter informações a

respeito dos respectivos excessos enantioméricos. A análise foi realizada comparando os cromatogramas dos enantiômeros obtidos na RCE em escala preparativa com os padrões das misturas racêmica do álcool **2g** e éster **3g** (Figuras 23 e 24).

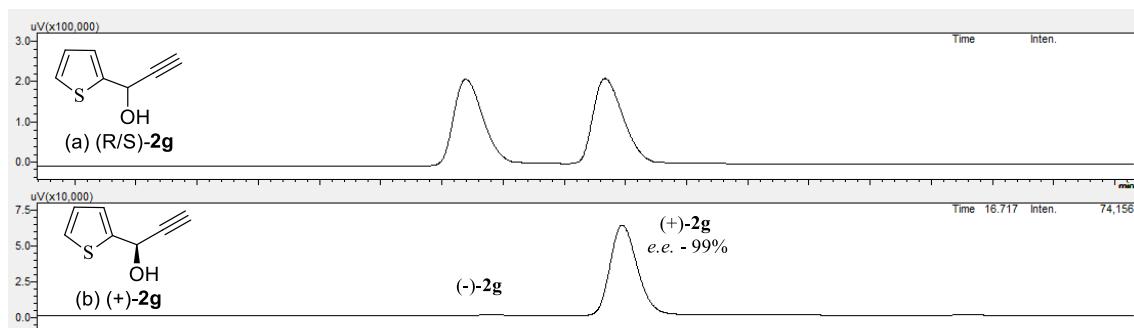


Figura 23 - (a) (R/S)-2g. (b) Cromatograma da RCE em escala preparativa do álcool(+) -2g

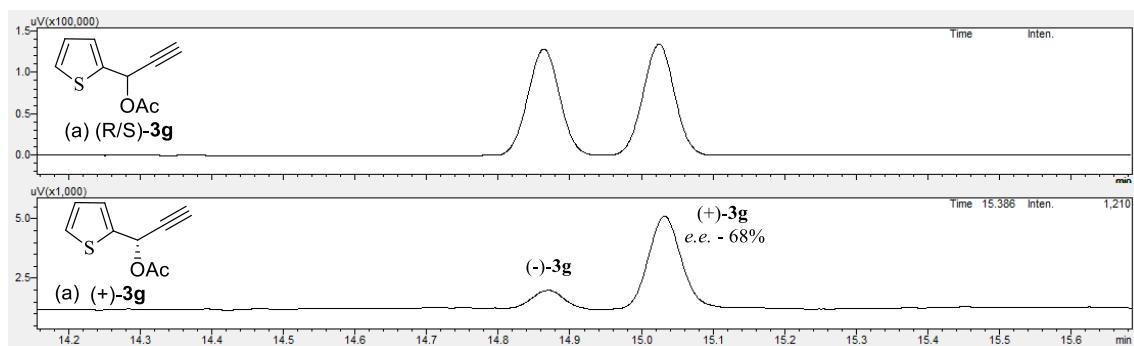
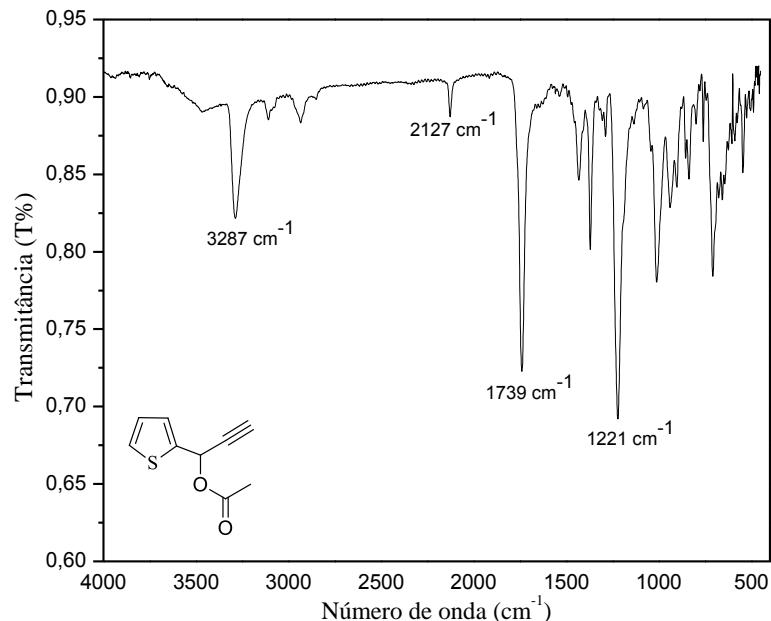


Figura24 - (a) (R/S)-3g. (b) Cromatograma da RCE em escala preparativa do éster (+)-3g

À partir das análises cromatográficas foi possível calcular os excessos enantioméricos de **(+)-2g** e **(+)-3g**. O software GC solution 2.41 foi empregado na obtenção destes valores, correspondentes a 99% e 68% para o álcool e éster respectivamente. O aumento na escala da RCE forneceu diferentes valores de *e.e.* daqueles obtidos nas análises iniciais, embora o álcool **(+)-2g** ainda tenha sido obtido em excelentes excessos enantioméricos. No entanto, houve uma queda brusca nos valores de *e.e.* para o éster **(+)-3g**. Após consumo do enantiômero preferencial, a enzima passa a realizar a reação de acetilação no enantiômero não preferencial **(-)-2g**, causando diminuição no *e.e.* do éster **(+)-3g**. No momento, a RCE do álcool (R/S)-**2g** encontra-se em otimização.

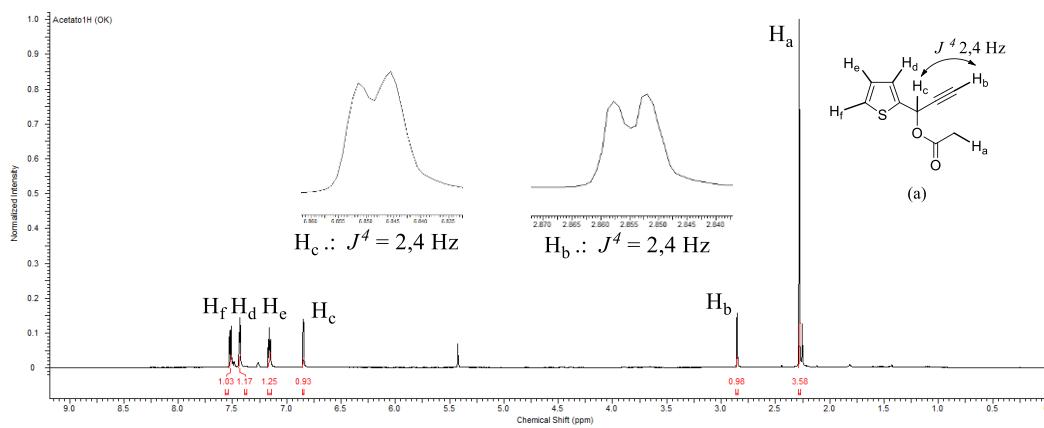
Analizando o espectro de IV de **(+)-3g**, a conversão do álcool **(+)-2g** ao éster **(+)-3g** foi confirmada pelo desaparecimento da banda larga característica de grupo -OH situada em 3420  $\text{cm}^{-1}$  e pelo surgimento de um pico intenso em 1739  $\text{cm}^{-1}$ , atribuído ao estiramento C=O da carboxila da função éster. Além disso, foi possível observar, na região característica de estiramentos C≡C, um pico em 2127  $\text{cm}^{-1}$  indicando que não houve transformação química da

ligação tripla da molécula. Esses resultados apontam para a estrutura de um éster acetilênico (Figura 25).



**Figura 25** - Espectro de IV do éster acetilênico (+)-3g

Adicionalmente, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster (+)-3g apresentou um simpleto (3H) em  $\delta$  2,28 atribuído aos hidrogênios  $\text{H}_a$  da metila do grupamento acila. Além disso, foram observados em  $\delta$  2,85 e  $\delta$  6,85 dois dupletos (1H) com valores de constante de acoplamento iguais a 2,4 Hz. Estes sinais foram atribuídos aos hidrogênios acetilênico  $\text{H}_b$  e carbinólico  $\text{H}_c$  respectivamente, através de um acoplamento propargílico (Figura 26).



**Figura 26** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster (+)-3g (400 Mz.  $\text{CDCl}_3$ )

A partir destes resultados, o mesmo procedimento empregado na RCE da mistura racêmica do álcool **3g** foi empregado nas demais resoluções. Todos os substratos e produtos, em suas formas enantiomericamente enriquecidas, foram isolados e seus respectivos rendimentos e *e.e.* foram calculados e apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2-** RCE em escala preparativa dos álcoois (R/S)-**2(a-j)** (3 mmol) com acetato de vinila (10 equiv) catalisada por CAL-B (0,3 g) em 45 mL de *n*-hexano.

Entrada	Produto	Rend. (%)	<i>e.e.</i> (%)	$[\alpha]_D$ (c 1, CHCl <sub>3</sub> )
1	(S)- <b>2a</b>	35	> 99	-11 <sup>51a,b</sup>
2	(R)- <b>3a</b>	40	79	+40
3	(+)- <b>2b</b>	49	> 99	+0.7 <sup>b,c</sup>
4	(+)- <b>3b</b>	49	79	+11 <sup>b,c</sup>
5	(S)- <b>2c</b>	48	> 99	-57 <sup>51b,52</sup>
6	(R)- <b>3c</b>	40	> 99	+114 <sup>53</sup>
7	(+)- <b>2d</b>	49	> 99	+21 <sup>b</sup>
8	(+)- <b>3d</b>	30	> 99	+16 <sup>b</sup>
9	(S)- <b>2e</b>	32	> 99	+19
10	(R)- <b>3e</b>	37	80	+68 <sup>54</sup>
11	(+)- <b>2f</b>	46	> 99	+20 <sup>b,c</sup>
12	(+)- <b>3f</b>	45	> 99	+7 <sup>b,c</sup>
13	(+)- <b>2g</b>	42	99	+11 <sup>b</sup>
14	(+)- <b>3g</b>	50	68	+35 <sup>b</sup>
15	(S)- <b>2h</b>	42	> 99	-86 <sup>51b</sup>
16	(R)- <b>3h</b>	43	59	+86 <sup>54</sup>
17	(S)- <b>2i</b>	45	> 99 <sup>a</sup>	+15 <sup>55</sup>
18	(R)- <b>3i</b>	49	96	-3.4
19	(+)- <b>2j</b>	48	> 99 <sup>a</sup>	+0.2 <sup>b</sup>
20	(+)- <b>3j</b>	39	> 99	+5 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Esses valores foram obtidos a partir da acetilação destes substratos comparando com os cromatogramas dos ésteres (R/S)-**3(i-j)**. <sup>b</sup>Valores de  $[\alpha]_D$  não descritos na literatura. <sup>c</sup>Valores obtidos em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Além disso, estes compostos foram submetidos à análise polarimétrica. Estas análises foram realizadas no intuito de determinar a configuração absoluta destes enantiômeros. Sendo

<sup>51</sup> (a) Fernandez-Mateor, E.; Maciá, B.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 20, 3732. (b) Takeshi, O.; Masatoshi, K.; Makoto, Y.; Ryoji, N. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1749.

<sup>52</sup>Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P.; Poli, S.; Gardini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1607.

<sup>53</sup> Paivio, M.; Mavrynsky, D.; Leino, R.; Kanerva, L. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 8, 1542.

<sup>54</sup> Shuji, A.; Ryosuke, H.; Noboru, F.; Yasuyuki, K.; Masahiro, E. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4900.

<sup>55</sup> Bracher, F.; Schulte, B. *Nat. Prod. Res.* **2003**, 17, 293.

assim, os compostos obtidos por resolução enzimática foram representados em função de seus respectivos desvios ópticos, e suas configurações absolutas determinadas por comparação com dados da literatura, sempre que possível.

A partir dos resultados apresentados na Tabela 2, observou-se que a resolução cinética enzimática dos substratos racêmicos **2(a-j)**, em escala preparativa, forneceram os álcoois em suas formas enantiomericamente enriquecida com excessos enantioméricos acima de 99%. Resultados semelhantes foram obtidos para os ésteres **3c**, **3d**, **3f** e **3j** (entradas 6, 8, 12, 20). No entanto, para os demais ésteres quirais, excessos enantioméricos entre 59% e 80% foram obtidos. Após acetilar totalmente um dos enantiômeros a enzima passa a reagir, de maneira mais lenta, com o enantiômero de configuração não preferencial e como consequência ocorre uma diminuição do *e.e.* referentes a estes ésteres. Esta observação indica uma necessidade de alterar alguns parâmetros reacionais como temperatura, quantidade de doador de grupo acila e diluição. É importante salientar que o substrato (R/S)-**2i** apresentou baixa resolução cromatográfica. Dessa forma, o álcool (S)-**2i**, obtido por RCE em escala preparativa, foi acetilado e seu respectivo cromatograma comparado com o da mistura racêmica do éster (R/S)-**3i** (Figura 27).

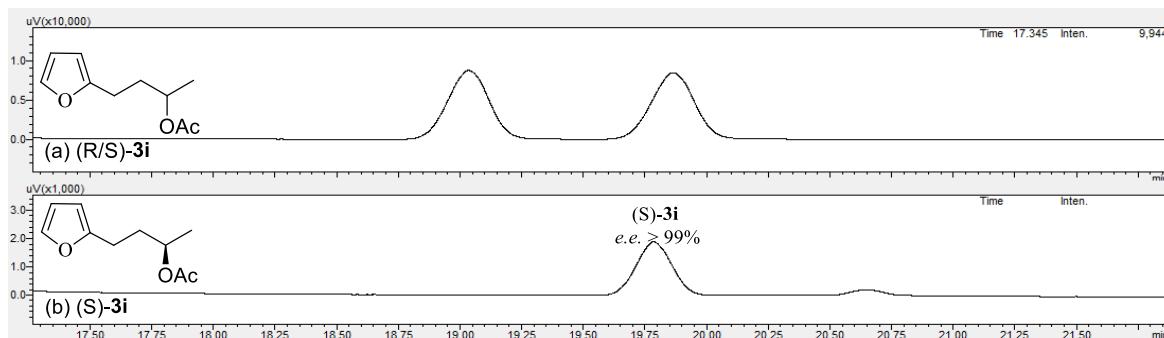
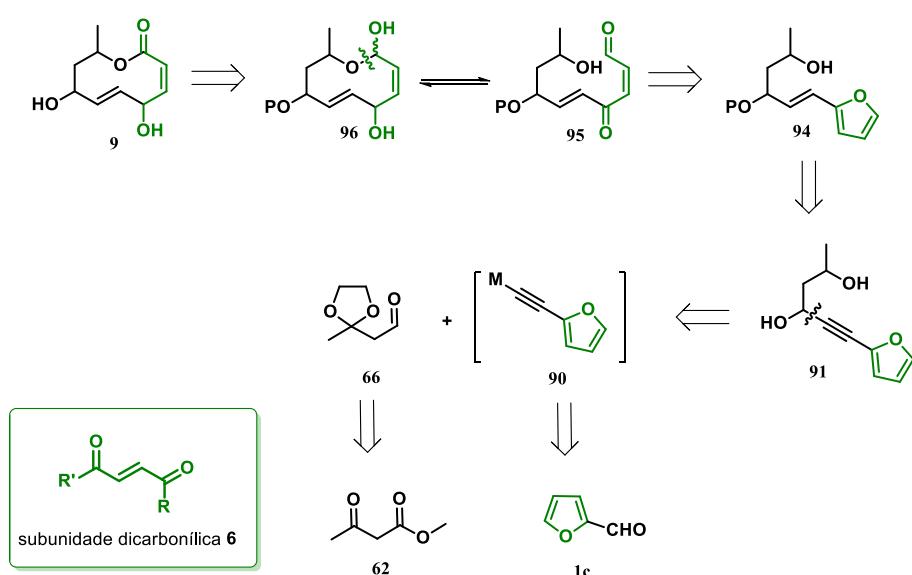


Figura 27 - Cromatograma comparativo entre (R/S)-**3i** e (S)-**3i**

Mesmo procedimento foi empregado na determinação do excesso enantiomérico do álcool (+)-**2j**, obtido em excesso enantiomérico acima de 99% e rendimento de 48%.

### 3.3 Estudos visando à síntese da Modiolida A

Como mencionado na introdução, a modiolida A possui atividade anti fúngica e anti bacteriana, e tem como característica estrutural a subunidade dicarbonílica **6**, um fragmento contido em diversas moléculas bioativas. Uma análise retrossintética para obtenção desta decanolida foi idealizada por nosso grupo, e está ilustrada no esquema 33.



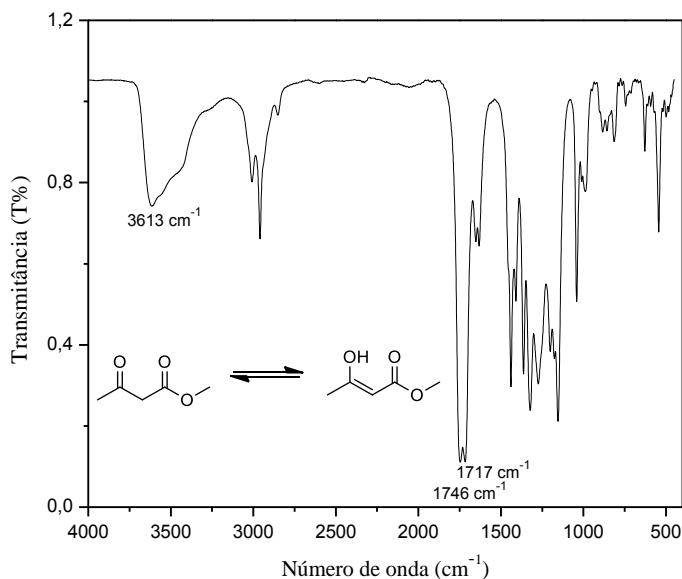
Esquema 33 - Retrossíntese para preparação da Modiolida A

A partir da análise retrossintética proposta, é possível preparar a Modiolida A (**9**) a partir de uma reação de oxidação do lactol **96**, hemicetal oriundo de **95**. Este intermediário (**95**) por sua vez, pode ser preparado através da reação entre **90** e o aldeído **66**, seguida de duas reações: Redução da ligação tripla de **91** e abertura oxidativa de anel furano de **94**. Dessa forma, o furaldeído (**1c**) e acetato acetato de metila (**62**), podem ser empregados como materiais de partida após reações de Corey-Fuchs e cetalização.

#### 3.3.1 Síntese do 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) (66)

Os estudos referentes à preparação da modiolida A (**9**) foram iniciados utilizando o acetato acetato de metila (**62**). A partir do espectro de IV do reagente de partida, pôde-se observar a presença de dois sinais intensos em  $1746$  e  $1717$   $\text{cm}^{-1}$ . Sinais de alta intensidade nesta região são característicos de estiramento  $\text{C}=\text{O}$  e podem ser atribuídos às funções éster ( $1746$   $\text{cm}^{-1}$ ) e cetona

(1717  $\text{cm}^{-1}$ ) do aceto acetato de metila. Além disso, compostos  $\beta$ -dicarbonílicos podem exibir forma enólica, e este fato pode ser observado por IV através de uma banda alargada em 3613  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento -OH da função enol (Figura 28).



**Figura 28** - Espectro de IV do composto **62**

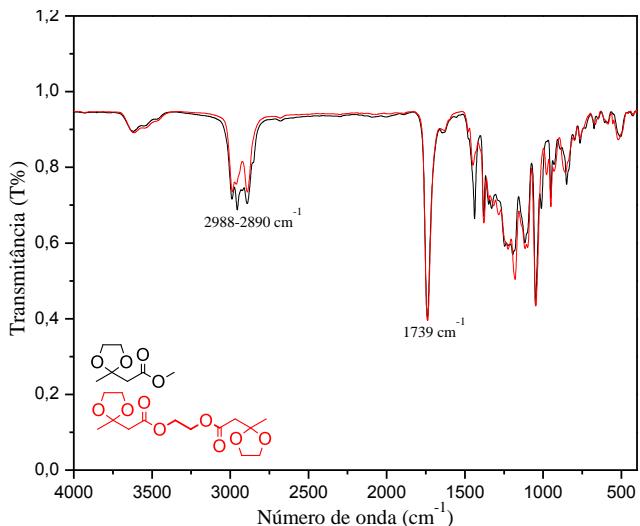
O éster **62** foi adicionado à uma solução de etilenoglicol e PTSA (em quantidades catalíticas) em tolueno e a mistura reacional foi mantida sob refluxo por seis horas. Durante este tempo utilizou-se um *Dream stark* para remoção de água formada no intuito de favorecer a formação do produto desejado. Procedimentos descritos na literatura reportam esta reação em bons rendimentos e exibem a formação do produto de proteção **63** sem a necessidade de posterior purificação.<sup>56,57</sup> No entanto, após consumo de todo material de partida, verificou-se a formação de dois produtos com  $Rf_1 = 0,8$  e  $Rf_2 = 0,6$  em sistema AcOEt:Hex na proporção 1:1. Dessa forma foi realizado o isolamento de ambos os produtos, e estes foram submetidos a análises espectroscópicas convencionais.

Os espectros de IV dos produtos obtidos apresentaram sinais intensos em torno de 1739  $\text{cm}^{-1}$  (faixa de estiramentos C=O de função éster) e pode ser observado desaparecimento de um sinal intenso em 1717  $\text{cm}^{-1}$ , que pode ser atribuído ao estiramento C=O da função cetona. Adicionalmente, observou-se o desaparecimento de uma banda alargada em 3613  $\text{cm}^{-1}$ . Estas observações sugerem que ambos os produtos apresentam a função éster, confirmando total conversão dos grupos cetona à cetal. Com esses dados, foi proposto que o etilenoglicol poderia

<sup>56</sup> Sutter, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5417.

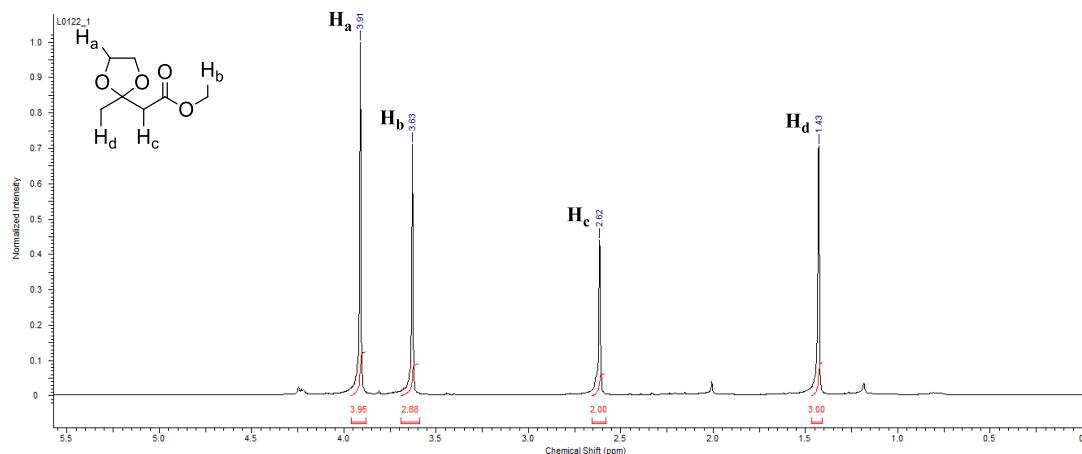
<sup>57</sup> Ueda, Y.; Abe, H.; Iguchi, K.; Ito, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3379.

estar formando o produto desejado e seu dímero, contendo etilenoglicol como espaçador (Figura 29).



**Figura 29** - Espectro de IV dos compostos **63** e **64**

A ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de um destes compostos, apresentou quatro simpletos com deslocamentos químico em  $\delta$  3,9 (4H),  $\delta$  3,6 (3H),  $\delta$  2,6 (2H) e  $\delta$  1,4 (3H). Este espectro foi atribuído ao produto de cetalização **63** (Figura 30).



**Figura 30** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **63** (400 Mz.  $\text{CDCl}_3$ )

Os quatro hidrogênios  $\text{H}_a$  do grupamento cetal e os dois hidrogênios  $\text{H}_c$  ( $\alpha$ -carbonílicos) podem ser atribuídos aos simpletos de integral quatro ( $\delta$  3,9) e dois ( $\delta$  2,6) respectivamente. Além disso, estes deslocamentos químicos estão em concordância com valores encontrados na literatura para este tipo de estrutura. Observam-se também, dois simpletos de integral três, atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila. Por possuírem um ambiente químico mais desblindado, os hidrogênios  $\text{H}_b$  do grupo metila ligados ao átomo de oxigênio devem ser

atribuídos ao sinal de maior deslocamento químico,  $\delta$  3,6. Dessa forma, atribuiu-se o simpleto em  $\delta$  1,4 aos hidrogênios do grupamento metila  $H_d$ .

A partir do espectro de RMN  $^1H$  do outro produto (**64**), observou-se a ausência de um simpleto em  $\delta$  3,6 (3H) e o aparecimento de um simpleto deslocado em  $\delta$  4,2 (2H). Esta observação indicou que houve uma diferença nas partes álcool dos ésteres e isto sugere a estrutura de um produto de dimerização (Figura 31).

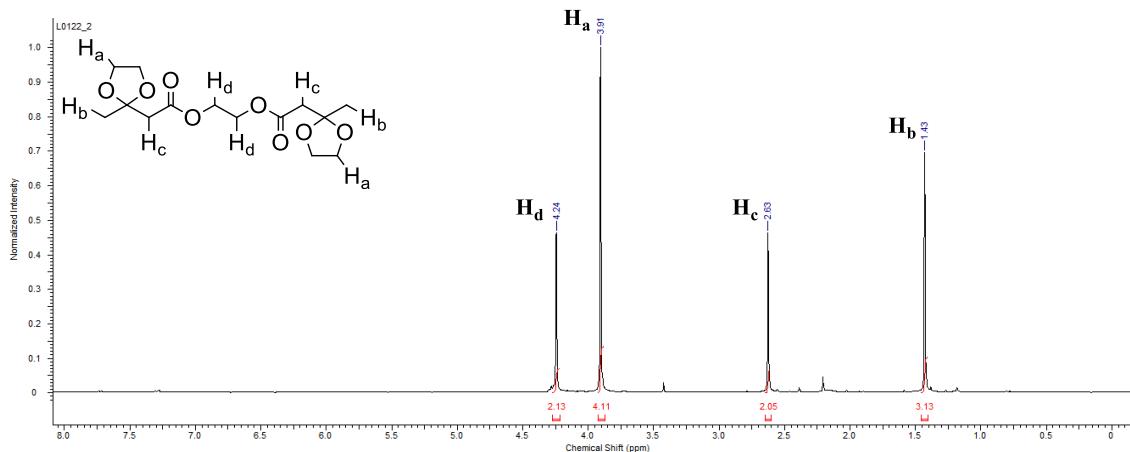
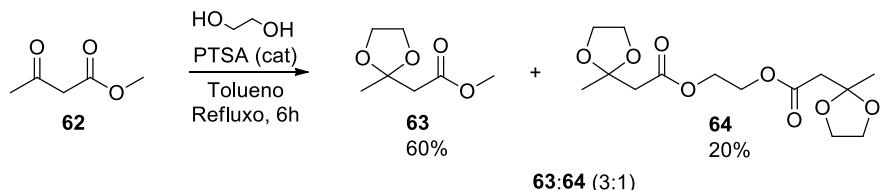


Figura 31 - Espectro de RMN  $^1H$  do composto **64** (400 Mz.  $CDCl_3$ )

Os produtos **63** e **64** foram obtidos em uma proporção de 3:1, de acordo com os rendimentos obtidos (Esquema 34).



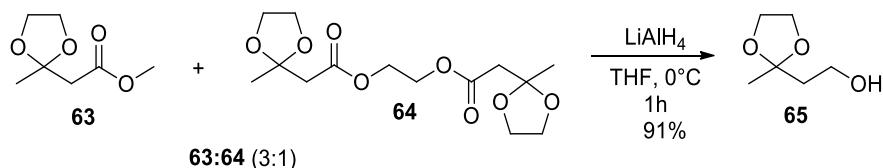
Esquema 34 - Reação de cetalização do composto **62**

De acordo com a literatura, longos tempos reacionais podem levar a formação do dímero **64**.<sup>58</sup> Embora no procedimento descrito neste trabalho tenha levado apenas 6h, as condições de concentração podem ter sido os principais motivos para obtenção de **64** na proporção apresentada.

Desse modo, a mistura dos ésteres **63** e **64** obtida, foi submetida a uma reação de redução empregando  $LiAlH_4$ , em THF seco como solvente. O consumo de ambos os reagentes com concomitante formação de um único produto foi observado em 1 hora de reação. Após finalizar

<sup>58</sup> Boisse, T.; Rigo, B.; Millet, R.; Hénichart, J. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 10511.

reação, o material bruto foi destilado à vácuo, e um óleo incolor foi obtido como produto puro (Esquema 35).



Esquema 35 - Redução dos compostos **63** e **64** ao álcool **65**

A comparação dos espectros de IV dos produtos obtidos indica o consumo total dos materiais de partida, visto que houve o desaparecimento do sinal intenso correspondente ao estiramento C=O em  $1739\text{ cm}^{-1}$ , atribuído às funções éster dos compostos **63** e **64**. Além disso, o aparecimento de uma banda alargada em  $3624\text{ cm}^{-1}$ , característico de estiramento -OH, sugeriu a formação do álcool desejado **65** (Figura 32).

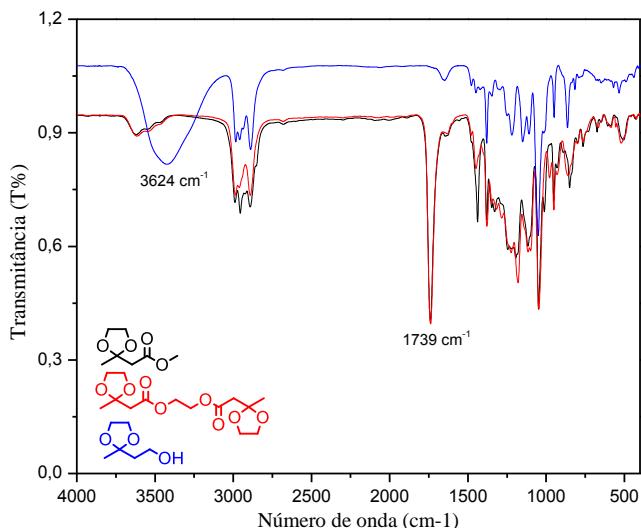
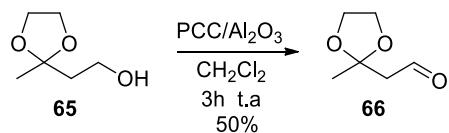


Figura 32 - Espectros de IV dos compostos **63**, **64** e **65**

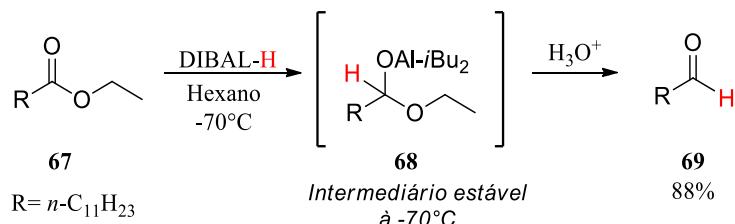
Com a obtenção do composto **65**, o mesmo foi submetido a uma reação de oxidação, utilizando PCC suportado em  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Dessa forma, o aldeído **66** foi obtido em rendimento de 50%, após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 36).



Esquema 36 - Síntese do fragmento **66** a partir da reação de oxidação do álcool **65**

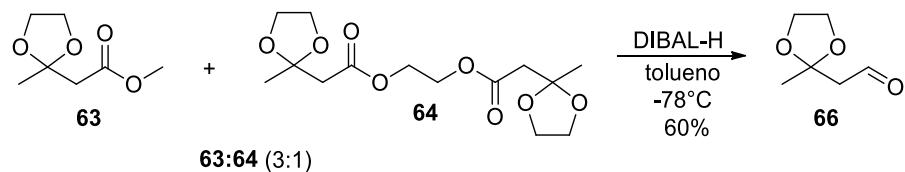
No intuito de diminuir o número de etapas sintéticas para a preparação do aldeído **66**, a mistura dos ésteres **63** e **64** foi submetida à uma reação de redução quimiosseletiva, utilizando

DIBAL-H como agente redutor. Este reagente é amplamente utilizado para transformações químicas de ésteres à aldeídos. A alta quimiosseletividade desta reação é uma consequência da formação de um intermediário tetraédrico estável à temperatura abaixo de -70°C. Este intermediário de alumínio é formado após a adição de um equivalente de DIBAL-H, evitando a adição de um segundo equivalente de hidreto à carbonila. Como consequência apenas aldeído é obtido após hidrólise (Esquema 37).<sup>47</sup>



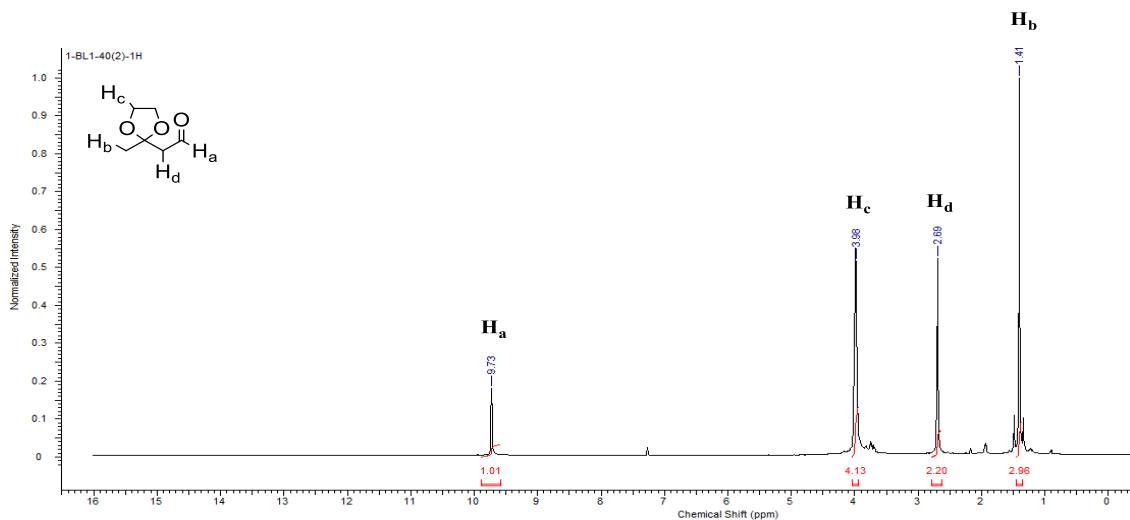
Esquema 37 - Redução quimiosseletiva utilizando DIBAL-H como agente redutor

Dessa forma, DIBAL-H foi empregado na redução da mistura de ésteres **63** e **64** em tolueno como solvente à -78 °C. Ambos os reagentes de partida foram consumidos em 40 minutos de reação e um único produto foi observado por CCD. Após tratamento reacional, o bruto reacional foi destilado a vácuo e um óleo incolor foi obtido como produto final em rendimentos de 60% (Esquema 38).



Esquema 38 - Síntese do aldeído **66** a partir da reação de redução dos ésteres **63** e **64**

O espectro de RMN <sup>1</sup>H do aldeído **66** apresentou um simpleto em δ 9,7 atribuído ao hidrogênio H<sub>a</sub> da função aldeído. Além disso, três simpletos de integral 2 (δ 2,6), 3 (δ 1,4) e 4 (δ 3,9) puderam ser atribuídos aos dois hidrogênios H<sub>b</sub> (α-carbonílicos), três hidrogênios do grupo metila (H<sub>c</sub>) e aos quatro hidrogênios H<sub>d</sub> do grupo cetal, respectivamente (Figura 33).

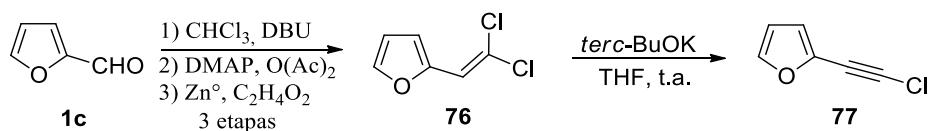


**Figura 33** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aldeído **66** (400 Mz.  $\text{CDCl}_3$ )

Cabe salientar que esta reação é descrita na literatura em rendimentos quantitativo utilizando THF como solvente. Este fator pode ter influenciado no rendimento da reação que utilizou tolueno como solvente. Uma possível explicação para esta observação é a de que mesmo a uma temperatura muito baixa o tolueno não deve propiciar alta estabilização do intermediário tetraédrico de forma tão eficaz como o THF. Esta hipótese pode ser confirmada pela a formação do álcool **65**, em pequena quantidade.

### 3.3.2 Síntese do 2-ethinylfurano (90)

A síntese do alquinil furano **90** foi idealizada empregando o composto **77** como intermediário chave. Este reagente pode ser obtido através de uma reação de adição 1,2- do ânion do  $\text{CHCl}_3$  à carbonila do furaldeído seguida de uma reação de desalo-olefinação e eliminação. Não há relatos na literatura reportando a preparação deste composto especificamente. Sendo assim, foi proposta uma metodologia sintética na tentativa de obter este intermediário (Esquema 39).

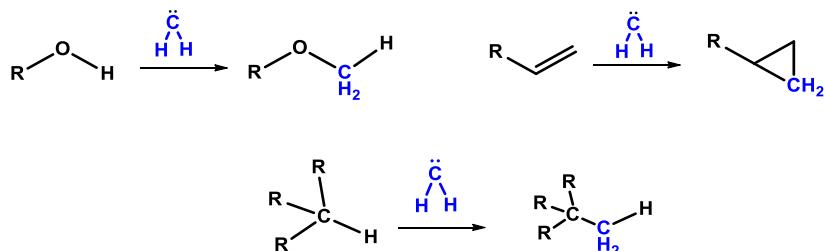


**Esquema 39** - Preparação do intermediário **77**

Com isso, o furaldeído (**1c**) foi adicionado a uma solução contendo  $\text{CHCl}_3$  e DBU, uma base nitrogenada. Ao fazer esta reação, verificou-se liberação de calor, a formação de vários

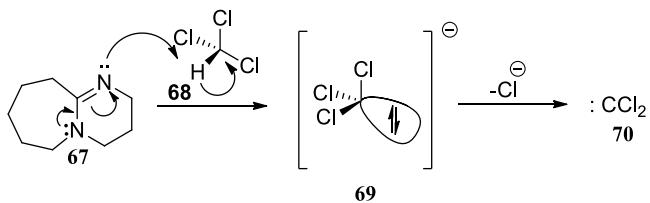
produtos e escurecimento do meio reacional. É conhecido na literatura que reações entre  $\text{CHCl}_3$  e uma base, tal como  $\text{NaOH}$ , produzem espécies reativas denominadas carbenos.<sup>47</sup>

Carbenos são espécies que contém carbonos com seis elétrons em sua camada de valência. Devido a sua alta reatividade, esses eletrófilos são capazes de realizar reações de inserção em ligações O-H, C=C e C-H, para suprir a deficiência eletrônica (Esquema 40).<sup>59</sup>



Esquema 40 - Inserção de carbeno em ligações C-O, C=C e C-H

Dessa maneira, o fato desta reação liberar calor, à temperatura ambiente, pode ser atribuído à formação de espécies carbeno no meio reacional, proveniente da reação entre  $\text{CHCl}_3$  e DBU (67) (Esquema 41).



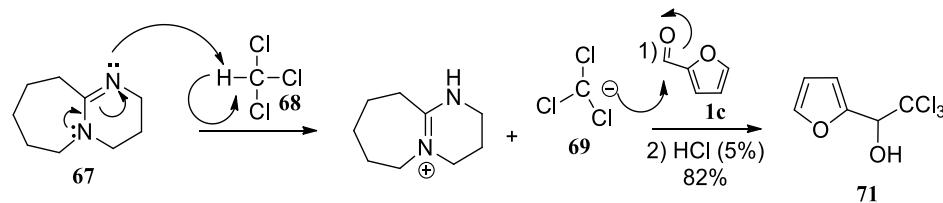
Esquema 41 - Formação de carbeno a partir da reação entre  $\text{CHCl}_3$  e DBU

Inicialmente o tri-halocarbânion **69** é formado a partir de uma reação do tipo ácido-base entre DBU e  $\text{CHCl}_3$ . Este intermediário libera um íon cloreto para dar origem a espécies carbeno (**70**), que pode reagir de forma não controlada com o furaldeído.

Com isso, os baixos rendimentos obtidos inicialmente se devem, provavelmente, a formação de produtos indesejáveis obtidos via reações paralelas. Dessa forma, esta reação foi idealizada em temperaturas próximas de  $0^\circ\text{C}$ . Assim foi observado que a esta temperatura o sistema reacional se processou de forma mais suave, adquirindo uma coloração amarelada em vez da mistura escura obtida inicialmente. Com o abaixamento de temperatura, é possível que o intermediário **69** tenha sido formado de maneira majoritária, e dessa forma o composto **71** pode ser obtido em melhores rendimentos (Esquema 42).<sup>60</sup>

<sup>59</sup> Bourissou, D.; Gueret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

<sup>60</sup> Wen-Chung, S.; Steven, D.; Oljan, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2188.



Esquema 42 - Mecanismo de reação proposto para formação do álcool 71

O álcool **71** foi submetido à análise IV, e a partir dos dados espectrais obtidos, e comparados com o material de partida, foi possível observar o desaparecimento do sinal intenso em 1673 cm<sup>-1</sup>. Este sinal foi atribuído ao estiramento C=O característico, de carbonila conjugada à ligações duplas, indicando assim o consumo do material de partida. Adicionalmente, observou-se o aparecimento de uma banda larga característica de estiramento -O-H em torno de 3309 cm<sup>-1</sup> e sinais intensos abaixo de 900 cm<sup>-1</sup>, referentes à estiramentos -C-Cl, sugerindo a formação da tri-halo-hidrina desejada (Figura 34 e 35).

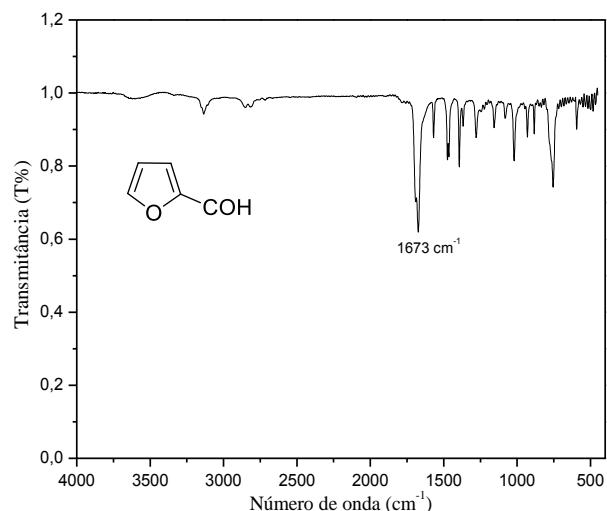


Figura 34 - Espectro de IV do furaldeído (1c)

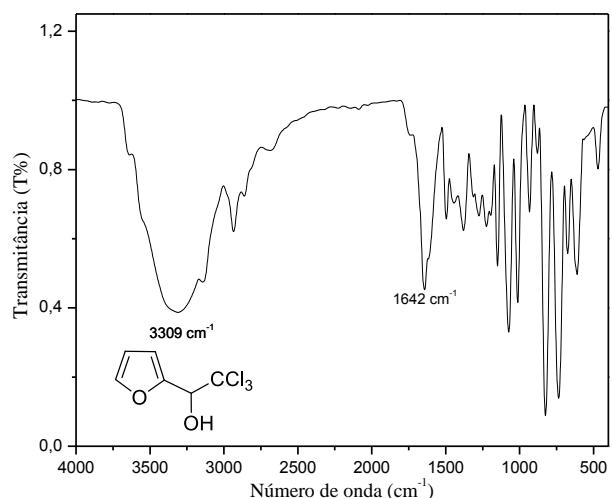
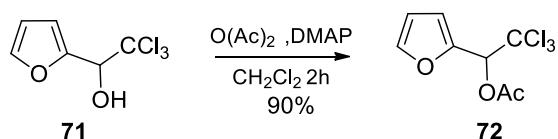


Figura 35 - Espectro de IV do composto 71

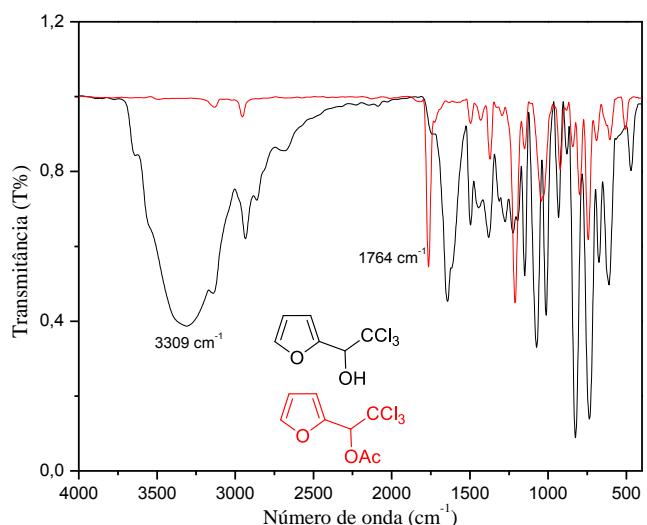
Em seguida, foi realizada uma reação de acetilação do composto **71**, submetendo-o a uma reação com DMAP e anidrido acético. A reação foi acompanhada até total consumo do reagente

de partida, e um óleo amarelo foi obtido como produto puro após coluna em sílica, em um rendimento de 90% (Esquema 43).



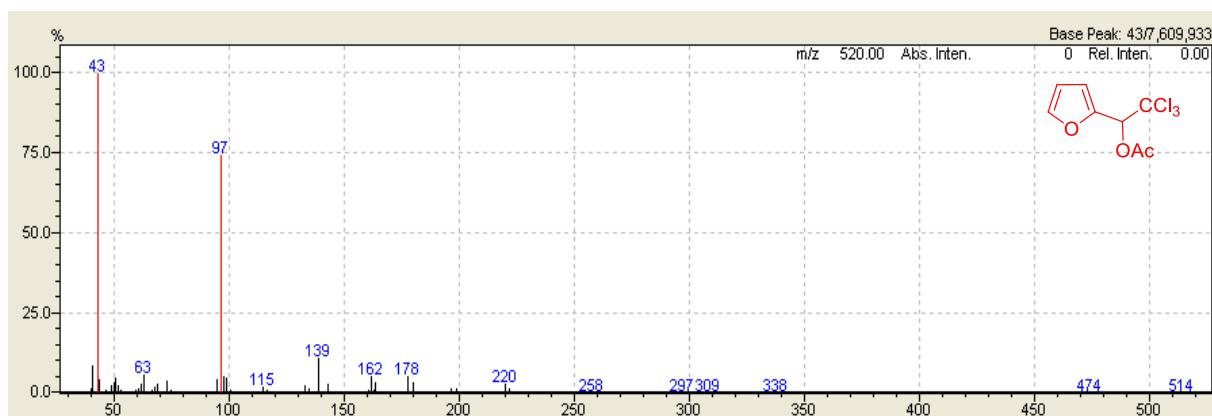
**Esquema 43** - Preparação do éster **72** a partir da reação de acetilação do álcool **71**

Por espectroscopia de IV, foi possível observar o desaparecimento da banda alargada, em  $3309\text{cm}^{-1}$  característica do grupamento álcool do material de partida, e o aparecimento de um sinal intenso em  $1764\text{ cm}^{-1}$ , atribuído ao estiramento C=O da função éster (Figura 36).



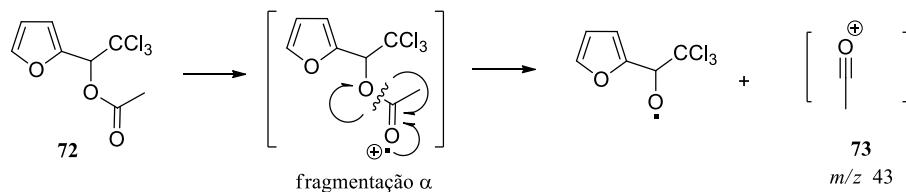
**Figura 36** - Espectro de IV comparativo entre o álcool **71** e o éster **72**

Além disso, o composto **72** foi submetido à cromatografia a gás acoplada a um detector de massas. Dessa forma foi possível obter dados a respeito de seu padrão de fragmentação (Figura 37).



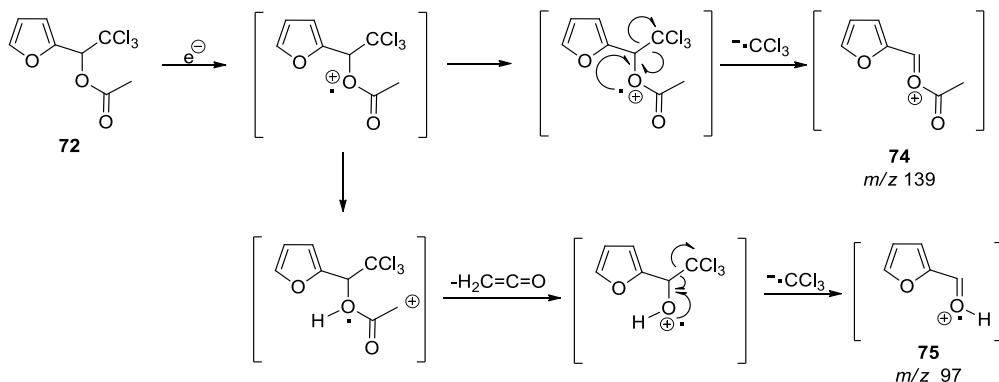
**Figura 37** - Fragmentação do composto **72**

A partir dos dados espectrométricos obtidos, é possível observar o pico base de  $m/z$  43. Este pico pode ser atribuído ao íon acílio ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$ ), proveniente de uma fragmentação do tipo  $\alpha$  que ocorre no grupamento éster (Esquema 44).



**Esquema 44** - Formação do íon acílio a partir de uma fragmentação  $\alpha$  do éster 72

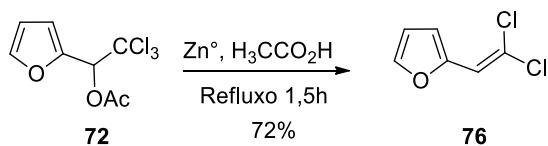
Além disso, observam-se também os picos de  $m/z$  139 (intensidade relativa de 15%) e  $m/z$  97 (intensidade relativa de 75%) conferidos aos fragmentos 74 e 75 respectivamente (Esquema 45).



**Esquema 45** - Formação dos fragmentos 74 e 75 a partir da fragmentação do éster 72

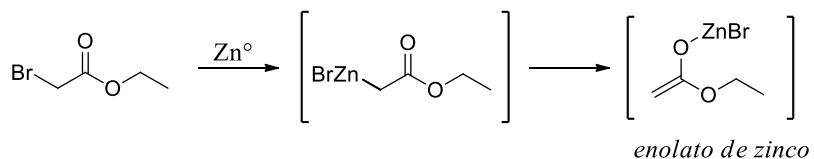
Inicialmente, a molécula perde o radical  $\cdot\text{CCl}_3$  formando a espécie catiônica 74, de  $m/z$  139. É possível também que ocorra migração de um hidrogênio do grupo metila para oxigênio, liberando uma molécula de  $\text{H}_2\text{C}=\text{CO}$ . O intermediário formado por sua vez deve liberar o radical  $\cdot\text{CCl}_3$  gerando a espécie catiônica 75, de razão  $m/z$  97.

A partir do éster 72, uma reação de desalo-olefinação foi realizada, submetendo 72 à uma reação com  $\text{Zn}^\circ$  em ácido acético. Após tratamento reacional, o material bruto foi submetido à purificação em coluna cromatográfica, onde um óleo amarelo esverdeado foi obtido como produto isolado (Esquema 46).



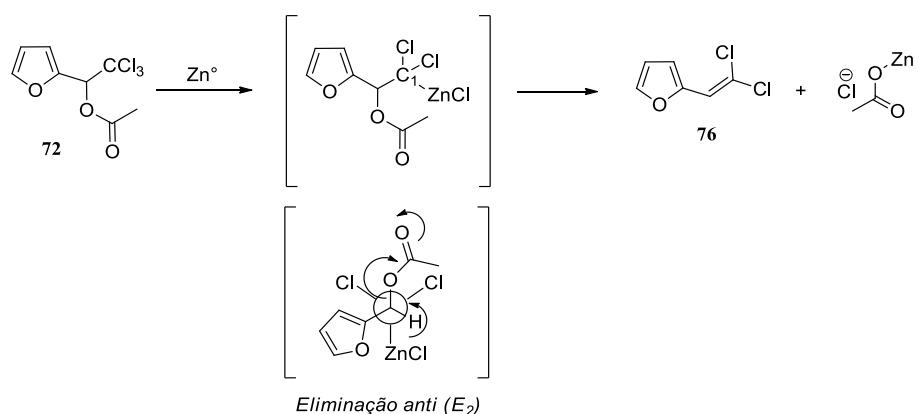
**Esquema 46 - Redução do éster **72** à dicloro-olefina **76****

Um possível mecanismo para esta reação pode ser explicado baseado na reação de Reformatsky. Esta reação consiste em um meio eficiente na preparação de enolalatos de zinco a partir de compostos  $\alpha$ -halo-carbonílicos (Esquema 47).<sup>61</sup>



**Esquema 47 - Formação de enolatos de Zinco**

Dessa forma, ao submeter o éster **72** à uma suspensão de Zn<sup>°</sup> em ácido acético é possível que a reação se processe através de uma reação de eliminação. Assim, após a etapa de inserção oxidativa, o par de elétrons localizado no carbono C<sub>1</sub> é repelido para o eixo de ligação dos carbonos em destaque na projeção de Newman. Como existe um grupo carboxila em posição anti-periplanar em relação ao eixo de ligação C-ZnCl, a formação da ligação dupla entre os carbonos em destaque é acompanhada por liberação do ânion (Esquema 48).



**Esquema 48 - Formação do composto 76**

Cabe salientar que a dicloro-olefina **76** degrada rapidamente quando armazenado à temperatura ambiente e na presença de luz. Esta observação é reportada em alguns trabalhos na literatura.

<sup>61</sup> Ocampo, R.; Dolbier, W. R. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 9325.

A partir dos dados espectrais obtidos na análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto **76**, foi possível observar um duplo duplo (1H) em  $\delta$  6,47 com constantes de acoplamento iguais a 1,96 Hz e 3,52 Hz. Esta multiplicidade sugere a presença de dois ambientes químicos vizinhos distintos em relação ao núcleo em questão. De acordo com a estrutura do composto **76**, atribuiu-se a este sinal o hidrogênio  $\text{H}_\text{b}$  (Figura 38).

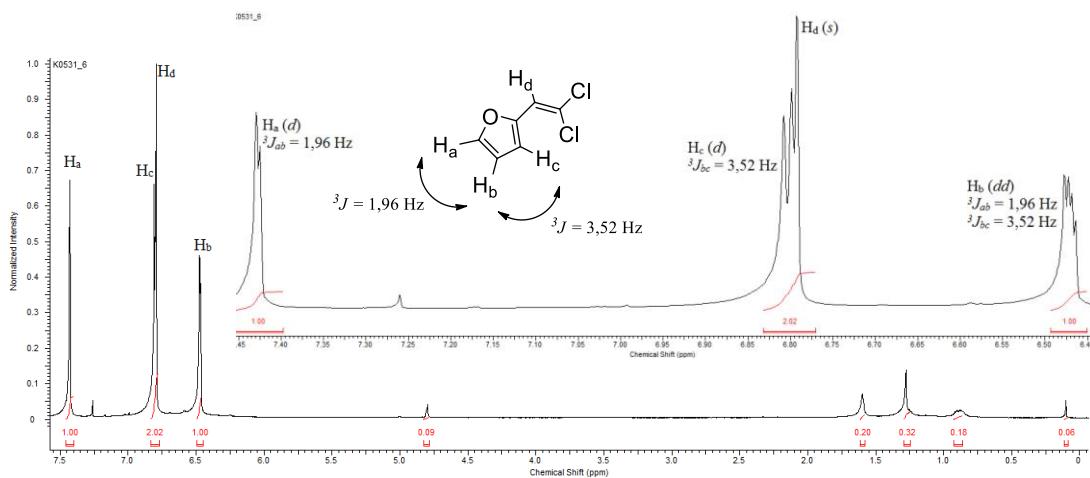
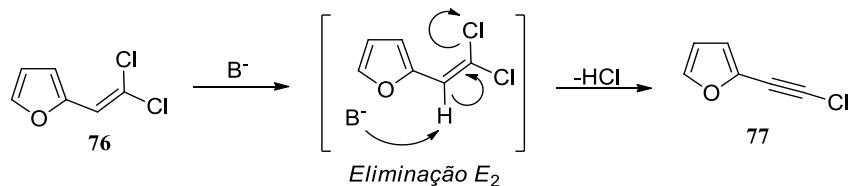


Figura 38 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **76** (400 Mz.  $\text{CDCl}_3$ )

Pode-se observar também um duplo (1H) em  $\delta$  7,4 com constante de acoplamento igual a 1,96 Hz. Este valor é exatamente o mesmo encontrado no duplo duplo atribuído ao hidrogênio  $\text{H}_\text{b}$ , o que indica um acoplamento entre ambos os hidrogênios. Como este duplo é o sinal mais deslocado no espectro, é sugerido que o ambiente químico para este hidrogênio seja o mais desblindado da molécula. Sendo assim, o hidrogênio que acopla com  $\text{H}_\text{b}$  e está ligado ao carbono mais desblindado da molécula, o carbono carbinólico, corresponde ao hidrogênio  $\text{H}_\text{a}$ .

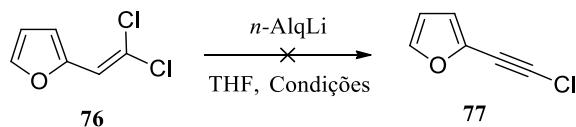
A partir da integração do sinal observado em torno de  $\delta$  6,8 foi possível atribuir a presença de mais dois hidrogênios na molécula. Um olhar mais detalhado deste sinal mostra um duplo (1H) de constante de acoplamento igual 3,52 Hz, indicando que o hidrogênio correspondente a este duplo, acopla com o hidrogênio  $\text{H}_\text{b}$ . Sendo assim, pôde-se atribuir a este sinal o hidrogênio  $\text{H}_\text{c}$ . Por último atribuiu-se o simpleto (1H) em  $\delta$  6,79 ao hidrogênio vinílico  $\text{H}_\text{d}$ .

Visando a obtenção do intermediário **77**, o composto **76** foi submetido a uma reação com uma base de Browsted no intuito de promover uma reação de eliminação, e fornecer o fragmento desejado (Esquema 49).



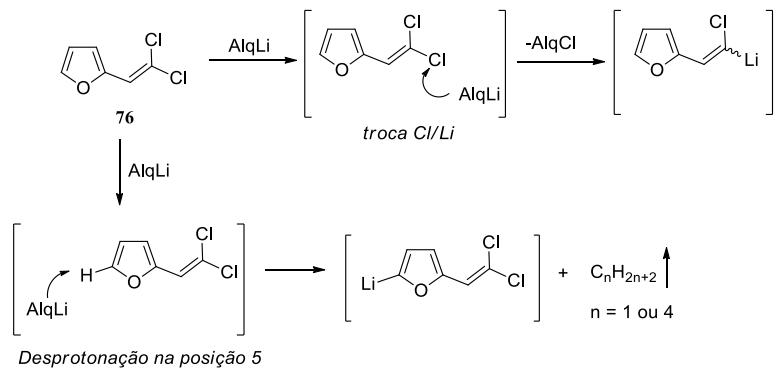
**Esquema 49** - Obtenção do fragmento **77** a partir da reação de eliminação do composto **76**

Dessa forma, usou-se inicialmente espécies alquil litiadas, MeLi e *n*-BuLi, para promover a reação de eliminação no composto **76**. Reações à temperatura ambiente e à 0°C foram realizadas utilizando THF como solvente. Em todos os casos foi verificado o consumo do reagente de partida por monitoramento reacional via CCD. Inicialmente observou-se que o meio reacional adquire coloração escura e, além disso, foi possível observar a formação de um produto lacrimogênio. No entanto, o produto **77**, não foi isolado a partir das investigações realizadas (Esquema 50).



**Esquema 50** - Reação de eliminação de **76** utilizando reagentes alquil lítio como base

Uma possível explicação para este fato é a forte reatividade das espécies litiadas utilizadas frente às condições descritas anteriormente. É possível a formação de misturas complexas de produtos via reações paralelas como, por exemplo, trocas halogêneo/lítio e desprotonação do hidrogênio aromático na posição 5 (Esquema 51).



**Esquema 51** - Possíveis reações paralelas

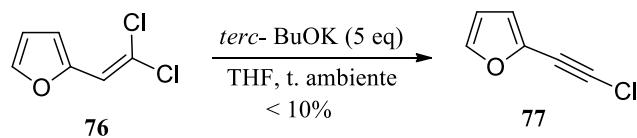
Uma possível solução para este problema é a condução desta reação em meio reacional com temperatura mais baixa. Isto poderia permitir maior quimio- e regiosseletividade, fazendo

com que apenas o produto de eliminação seja observado. Outra forma de contornar este problema é a utilização de uma base de Browsted menos reativa.

Com isso, as bases empregadas anteriormente foram substituídas por *terc*-BuOK. Além de menos reativa, esta base não realiza reações de troca e, por isso, deve promover esta reação de forma mais seletiva.

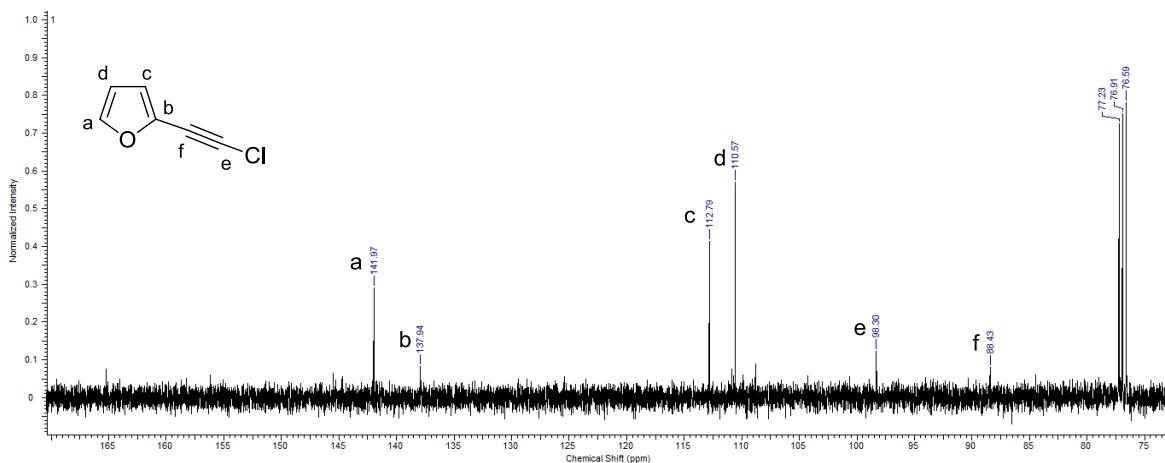
Dessa forma, *terc*-BuOK foi adicionado porção por porção à uma solução do composto **76** em THF como solvente. Com a adição de 1 eq. de base, observou-se a formação de um novo produto por análise de CCD. No entanto, nesta estequiometria o reagente de partida não reagiu completamente. É importante salientar que imediatamente após adição de base é possível observar formação de um produto lacrimogênio. Com adição de largo excesso de *terc*-BuOK (5 eq), o reagente de partida é consumido rapidamente e apenas um produto é detectado por CCD. Como a reação de eliminação em questão é de segunda ordem, E<sub>2</sub>, existe uma dependência entre a velocidade de reação e as concentrações dos reagentes de partida. Neste caso o aumento da concentração de base aumentou a velocidade de reação.

Sendo assim, foi realizado isolamento de reação e um óleo incolor lacrimogênio foi isolado após cromatografia em sílica gel em rendimentos abaixo de 10% (Esquema 52).



**Esquema 52** - Formação de **77** a partir da reação de eliminação de **76** utilizando *terc*-BuOK como base

É conhecido na literatura que a região entre  $\delta$  80-100 ppm, em espectros de RMN <sup>13</sup>C, tem como característica região de carbonos hibridizados em sp. A partir do espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **77**, é possível observar a presença de dois sinais de intensidades similares nesta região (Figura 39).

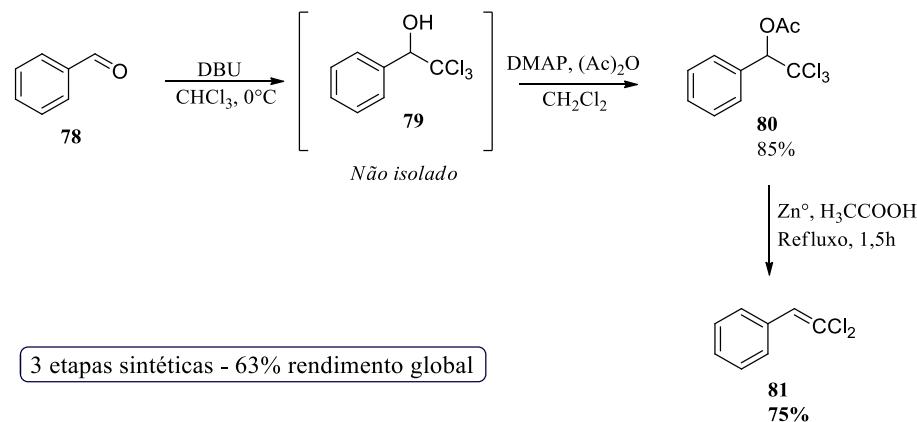


**Figura 39** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **77** (100 Mz.  $\text{CDCl}_3$ )

Tendo em vista que átomos eletronegativos desblindam núcleos vizinhos, pôde-se atribuir o sinal em  $\delta$  98,3 ao átomo de carbono hibridizado em sp e ligado diretamente ao átomo de cloro,  $\text{C}_e$ . Da mesma forma, o sinal em  $\delta$  88,43 deve ser atribuído ao carbono sp  $\text{C}_f$ .

Para estudar melhor o comportamento deste tipo de reação, uma dicloro-olefina análoga foi preparada no intuito de obter um reagente estável, que pudesse ser armazenado sem degradação.

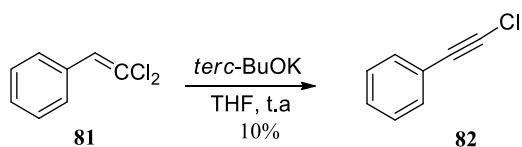
Este análogo foi sintetizado utilizando a mesma metodologia sintética empregada na obtenção do composto **76** e obtido em rendimentos similares (Esquema 53).



**Esquema 53** - Síntese da dicloro-olefina **81**

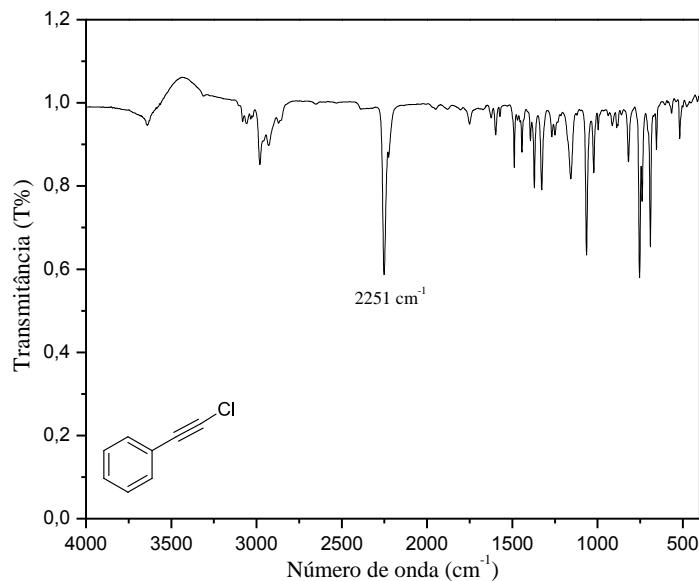
Com isso, submeteu-se o composto **81** a uma reação de eliminação utilizando *terc*-BuOK como base. Mais uma vez foi observado consumo de reagente de partida quando excesso de base

foi utilizado e, após tratamento reacional, um óleo incolor lacrimogênio foi isolado como produto puro em rendimentos de 10 % (Esquema 54)



**Esquema 54** - Formação de **82** a partir da reação de eliminação do composto **81**

A partir dos dados de IV do composto **82** foi possível observar o aparecimento de um sinal intenso em  $2251\text{ cm}^{-1}$ . Esta região é característica de estiramentos  $\text{C}\equiv\text{C}$ , o que indica a formação deste tipo de ligação (Figura 40).

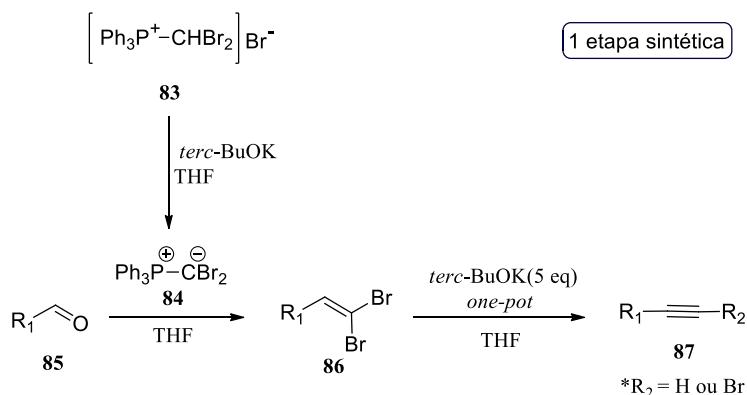


**Figura 40** - Espectro de IV do composto **82**

Embora este seja um método prático para obtenção do cloroalquino **82**, bons rendimentos não foram alcançados. Este fato ainda não ficou claro para o grupo, no entanto, algumas explicações podem ser sugeridas a partir de um trabalho publicado por Michel e colaboradores.<sup>62</sup>

Este trabalho reporta um procedimento *one-pot* na preparação de alquinos e bromoalquinos a partir de aldeídos. A reação de Corey-Fuchs modificada, reportada por este grupo, se baseia na transformação química de um aldeído ao seu alquino correspondente utilizando *terc*-BuOK e uma ilida de fósforo gerada *in-situ* a partir do composto **83** (Esquema 55).

<sup>62</sup> Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8575.

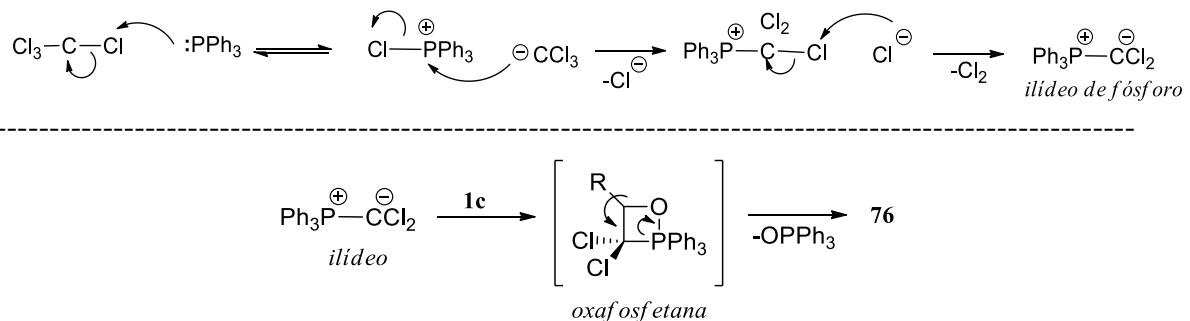


\* Este resultado varia de acordo com o aldeído utilizado

**Esquema 55** - Esquema geral do trabalho de Patrick e colaboradores

Na etapa referente à reação de eliminação no composto **86**, levando à formação do alquino correspondente, obtém-se o produto em rendimentos variados e com a possibilidade de obtenção de hidrogênio ou bromo como átomo terminal. Neste trabalho, os autores sugerem que este fato esteja associado com a natureza do aldeído utilizado. Embora esta justificativa não seja tão clara no nosso caso, o fato das dicloro-olefinas terem sido utilizadas em vez de dibromo-olefinas pode ter influenciado nos rendimentos finais.

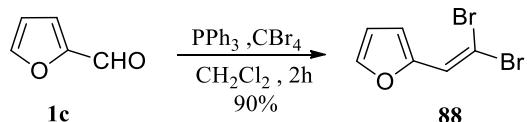
No intuito de diminuir o número de etapas sintéticas empregou-se a reação de Wittig na preparação do composto **76**. Nesta reação, uma ilida é gerada *in situ* a partir de  $\text{PPh}_3$  e  $\text{CCl}_4$  e age como nucleófilo na reação de adição 1,2- à carbonila do furaldeído. Após adição deste nucleófilo, ocorre formação do intermediário oxafosfetana que rearranja rapidamente para a dicloro-olefina **76** e óxido de trifenilfosfina (Esquema 56).



**Esquema 56** - Reação de Corey-Fuchs na preparação da dicloro-olefina **76** a partir de furaldeído

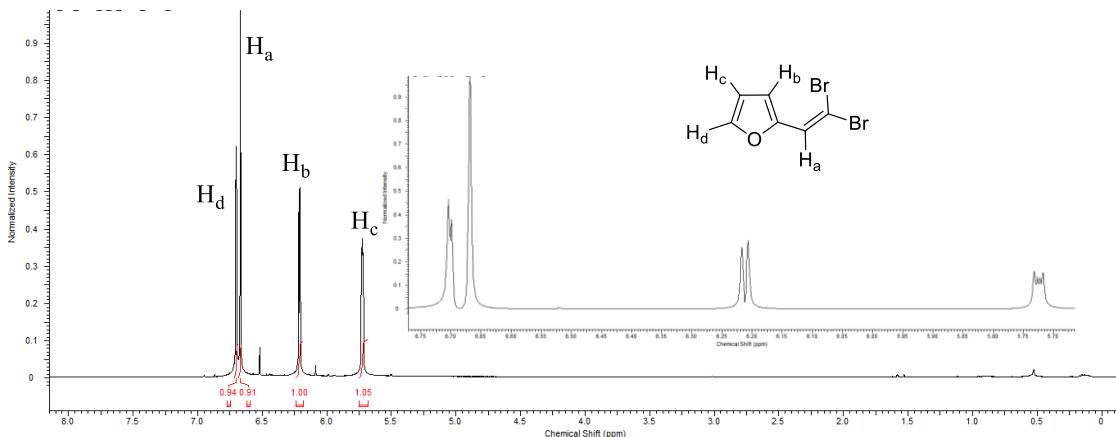
Esta é uma metodologia não usual na preparação do composto **76**. Baixo rendimento e tratamento reacional complicado foram obtidos quando se empregou esta metodologia na preparação deste composto. No entanto, a literatura reporta a utilização deste procedimento na

síntese do seu análogo dibromo-olefínico em bons rendimentos. Dessa forma, substituiu-se o reagente  $\text{CCl}_4$  por  $\text{CBr}_4$  e obteve-se a dibromo-olefina em rendimentos de 90%. Esta metodologia dispensou o uso de refluxo e, além disso, forneceu o composto **88** como único produto de reação (Esquema 57).



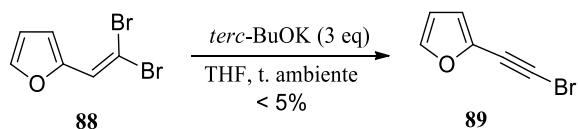
**Esquema 57** - Reação de Corey-Fuchs na preparação do composto **88** a partir de furaldeído

A partir do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **88** observou-se um simpleto de integral igual a um em  $\delta$  6,67. Este sinal foi atribuído ao hidrogênio  $\text{H}_\text{a}$ . Além disso, foi possível observar um duplo dupletos (1H) em  $\delta$  5,72 referente ao hidrogênio  $\text{H}_\text{c}$  com valores de constante de acoplamento iguais a 1,7 Hz e 3,3 Hz. Este valores são exatamente iguais aos encontrados no dupletos (1H) em  $\delta$  6,7 e  $\delta$  6,2, atribuídos aos hidrogênios  $\text{H}_\text{d}$  e  $\text{H}_\text{b}$  respectivamente (Figura 39).

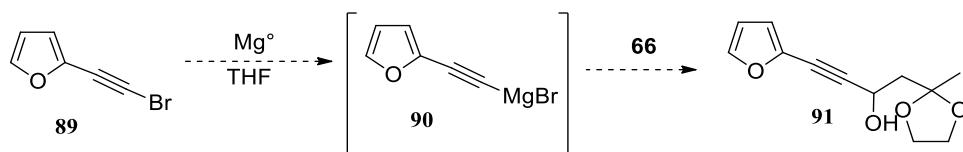


**Figura 41** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da dibromo-olefina **88** (400 Mz.  $\text{CDCl}_3$ )

Visando à obtenção do intermediário **89**, o composto **88** foi submetido a uma reação de eliminação empregando *terc*-BuOK como base. Nesta reação, observou-se que a adição de *terc*-BuOK causou novamente a formação de um produto lacrimogêneo. Foi observado também que três equivalentes desta base foram utilizados para promover total consumo de **88**. Um novo produto foi observado por CCD em um mesmo *Rf* do reagente de partida, no entanto, esta observação foi possível devido ao diferente comportamento destes compostos frente ao sistema revelador de iodo. Após *work up*, um óleo marrom lacrimogêneo foi obtido como produto puro, via análise por CCD, em baixos rendimentos (Esquema 58).

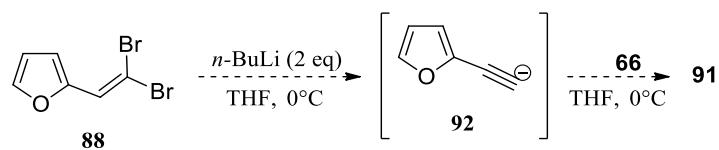
Esquema 58 - Formação de **89** a partir da reação de eliminação de **88**

O bromoalquino obtido pode ser utilizado para gerar o acetileto **90**, após a formação do reagente de Grignard **90**. Dessa forma, este intermediário poderá fornecer o fragmento avançado **91** através de uma reação de adição -1,2 à carbonila do aldeído **66**. Esta etapa encontra-se em estudo em nosso laboratório e os resultados ainda são preliminares (Esquema 59).

Esquema 59 - Síntese do fragmento avançado **91** a partir dos *building blocks* **89** e **66**

Um acetileto análogo ao organometálico **90** pode ser obtido a partir do composto **88** utilizando uma reação do tipo Corey-Fuchs.<sup>63</sup> Esta reação consiste na transformação química de um grupamento aldeído para um acetileto, passando por um produto di-halo-olefínico.

Dessa forma, atualmente o composto **88** está sendo submetido à uma reação com dois equivalentes de *n*-BuLi, utilizando THF como solvente, à 0°C. O primeiro equivalente de *n*-BuLi age como base, e é adicionado à baixa temperatura para gerar o produto de eliminação **89**. Em seguida o segundo equivalente de *n*-BuLi age como nucleófilo, realizando uma reação de troca Br/Li. Dessa forma, após adição do aldeído **66**, espera-se obter o intermediário **91** (Esquema 60).

Esquema 60 - Formação do acetileto **92** e adição à carbonila do aldeído **66**

Uma reação teste empregando **88** e **66** foi realizada. Embora o aldeído não tenha sido totalmente consumido, um produto de baixo RF, em relação ao aldeído **66**, foi identificado por CCD. Atualmente, este produto encontra-se em análise na central analítica.

<sup>63</sup>Corey, E. J.; Fuchs, P. L.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769.

## 4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os álcoois (R/S)-**2(a-j)** foram sintetizados em bons rendimentos, e a metodologia proposta para obtenção desses em suas formas enantiomericamente pura ou enriquecidas, se mostrou eficiente.

Os experimentos relacionados à resolução cinética enzimática permitiu concluir que a enzima CAL-B foi capaz de diferenciar os enantiômeros dos alcóois e através da análise polarimétrica dos compostos, comparadas com a literatura, foi possível determinar a enantiopreferência da enzima pelo isômero (*R*), de acordo com a regra de Kazlauskas.

Excessos enantioméricos acima de 99% foram obtidos para os álcoois quirais **2(a-j)**. Além disso, rendimentos similares foram obtidos para os ésteres **3(a-j)**.

Como perspectiva, novos experimentos serão conduzidos para elevar os valores de *e.e.* dos ésteres **3a,b,e,g** e **h**. Além disso, estes compostos em sua forma enantiomericamente enriquecida assim como na forma racêmica serão empregados na síntese total de macrolactonas bioativas.

Com relação à síntese da Modiolida A, o aldeído **66** foi obtido em um rendimento total de 54% em apenas duas etapas sintéticas.

A dicloro-olefina **76**, precursor sintético do fragmento **2**, foi sintetizada em rendimento de 54%, em três etapas reacionais.

Alternativamente, a dibromo-olefina (**88**) foi obtida em rendimento de 90%.

Como perspectiva, será realizada a otimização da reação de eliminação das dihalo-olefinas **76** e **88** visando à preparação das espécies organometálicas **77** e **90** e a investigação nos parâmetros reacionais a fim de obter o intermediário **91**.

## 5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Este trabalho foi realizado no laboratório de catálise orgânica (LCO), situado no Departamento de Química Fundamental da UFPE.

### 5.1 Solventes e reagentes

Os solventes foram destilados de acordo com métodos convencionais descritos na literatura<sup>64</sup>.

*n*-hexano para resolução cinética enzimática foi deixado sob agitação em ácido sulfúrico concentrado durante vinte e quatro horas e então hidróxido de sódio foi adicionado de modo equimolar. A partir daí este solvente foi então filtrado e destilado. Para outros fins, este solvente foi apenas destilado com uma coluna de *vigret*. Tolueno foi previamente destilado e armazenado com peneira molecular. Diclorometano foi purificado por destilação utilizando hidreto de cálcio como agente secante. Tetraidrofurano foi destilado sob atmosfera de nitrogênio, utilizando sódio metálico como agente secante e benzofenona como indicador de secagem. Benzaldeído, furaldeído e tiofeno caboxaldeído foram destilados sob baixa pressão e armazenados em dessecador e refrigerador, respectivamente. Anidrido acético foi destilado sob baixa pressão. Pó de zinco foi ativado em solução aquosa de ácido clorídrico em concentração de cinco por cento e lavado com água destilada.

Os compostos sintetizados foram purificados pelos métodos convencionais<sup>65</sup> de cromatografia em coluna, utilizando sílica-gel Macherey-Nagel (70-230 mesh ASTM) como fase estacionária e o sistema AcOEt/hexano em diferentes proporções, como fase móvel.

O sistema de titulação fenantrolina/iso-propanol foi empregado na determinação da concentração molar dos reagentes organometálicos *n*-BuLi e MeLi.

PCC e PCC suportado em alumina foram preparados de acordo com os procedimentos usuais descrito em *Volgel's textbook of practical organic chemistry*.<sup>66</sup>

---

<sup>64</sup> Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press: Oxford, 2009.

<sup>65</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra., *Journal of Organic Chemistry*. 1978, 43, 2923.

<sup>66</sup> Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R.. *Volgel's textbook of practical organic chemistry*. Longman Scientific & Technical, 1989.

Os reagentes purificados por destilação à vácuo foram obtidos com uma bomba de auto-vácuo munida de um monômetro com faixa de vácuo utilizada entre 1.5-0.5 mmHg.

## 5.2 Caracterização

As aquisições dos FIDS dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram realizadas à temperatura ambiente em um espetrômetro de ressonância magnética nuclear modelo VNMRS 400 MHz (DQF-UFPE). O software ACD/NMR Processor Academic Edition versão 12.1 foi utilizado para conversão destes em seus respectivos espectros.

Os espectros de IV foram adquiridos em um espetrômetro de IV modelo Bruker IFS66 (DQF – UFPE). As amostras foram analisadas na forma de pastilhas ou janelas de KBr dependendo da natureza da amostra. O software Origin Pro 8.0 foi utilizado na formatação dos espectros obtidos.

As análises por espectrometria de massas dos compostos **71,72** e **76** foram realizadas em um aparelho Shimadzu QP-5050A (DQF-UFPE) acoplado a um GC operando com energia de ionização de 70 eV e uma coluna DB-5 (5% - fenil-metilpolisiloxano) de espessura de filme 30 m x 0,25  $\mu\text{m}$ . Hélio 4.5 foi utilizado como gás de arraste.

As resoluções cinéticas enzimáticas foram acompanhadas por um cromatógrafo a gás GC-2010 Plus da Shimadzu (LCO – DQF – UFPE) equipado com coluna revestida por fase estacionária quiral Beta Dex<sup>TM</sup> 120 ( $\beta$ -Ciclodextrina) de dimensões 30 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu\text{m}$ . A detecção das amostras foi realizada por ionização em chamas (FID). Condições de análise - Modo de injeção, split; razão de split: 35.0. Volume de injeção; 1.0  $\mu\text{L}$ . Temperatura de injeção: 250 °C; Temperatura da coluna: 100 °C (60 min); Temperatura do detector: 250 °C. O software GCsolution versão 2.41 foi utilizado para o tratamento das análises obtidas.

Os valores de rotação específica foram obtidos em um polarímetro P-2000 (DQF-UFPE) com fonte de luz de sódio em comprimento de onda 589 nm. Cinco ciclos foram utilizados em intervalos de 1 segundo para cada medida. As amostras foram analisadas como soluções em concentração de 1 w/v % (em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) em uma cubeta de 1 mL.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando placas de alumínio (20 cm x 20 cm) com matriz de sílica gel de espessura 0,20 mm, DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>.

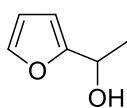
Câmara de iodo, suportado em sílica, e vanilina foram empregados como sistemas de revelação. 1g de vanilima, 1 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e 100 mL de etanol foram utilizados na preparação da solução reveladora de vanilina.

### 5.3 Preparação dos compostos e dados analíticos

O software ChemBioDraw versão 12.0.2 foi utilizado para gerar as estruturas dos compostos sintetizados bem como as suas respectivas nomenclaturas.

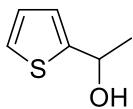
Os procedimentos experimentais relatados a seguir referem-se aos melhores resultados obtidos.

#### 5.3.1. Preparação do 1-(furan-2-il)etanol (**2a**)



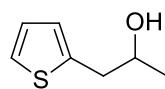
Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL, sob atmosfera de nitrogênio, *n*-BuLi 2M (10 mmol – 5 mL) foi adicionado gota a gota à uma solução contendo furano (10 mmol – 0,66g) em THF (20 mL) à 0 °C. Após adição do organometálico, a reação foi deixada sob agitação por 1 hora e então adicionou-se acetaldeído (10 mmol – 0,55 mL) lentamente. Após mais 1 hora de agitação, a reação foi neutralizada com solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl e a fase orgânica bruta foi separada logo em seguida. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL) e o combinado orgânico obtido foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado, fornecendo assim um óleo amarelado. O material bruto foi filtrado em sílica e um óleo amarelado foi obtido como produto puro em rendimentos de 78%. **FM** - C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. **CAS** - 4208-64-4. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,56 (*d*, *J* <sup>3</sup> 6,5 Hz, 3H); δ 2,19 (*s*, 1H); δ 4,9 (*q*, *J* <sup>3</sup> 6,5 Hz, 1H); δ 6,25 (*d*, *J* <sup>3</sup> 3 Hz, 1H); δ 6,35 (*dd*, <sub>1</sub>*J* <sup>3</sup> 1,2 Hz; <sub>2</sub>*J* <sup>3</sup> 3 Hz, 1H); δ 7,39 (*d*, *J* <sup>3</sup> 1,2 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 21; 63; 104; 110; 141; 157. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 699; 1069; 2929; 2976; 3357.

### 5.3.2 Preparação do 1-(tiofeno-2-il)etanol (**2c**)



Em um balão contendo uma solução composta por **45** (10 mmol - 1,26 g) em EtOH (15 mL) sob banho de gelo, adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (15 mmol - 0,6 g). Após adição do agente redutor, permitiu-se o aquecimento da reação à temperatura ambiente e então, o sistema foi deixado sob agitação por um tempo de 30 minutos. Após consumo de todo material de partida, água destilada (10 mL) foi adicionada à reação, e a solução resultante submetida a concentração com auxílio de um evaporador rotatório. A solução aquosa resultante foi então extraída com AcOEt (3 x 10 mL) e o combinado orgânico seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado, fornecendo um óleo amarelo pálido como produto puro em um rendimento de 98%. **FM** - C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>OS. **CAS** - 2309-47-9. **RMN**<sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,58 (*d*, *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 3H); δ 2,46 (*s*, 1H); δ 5,1 (*q*, *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 1H); δ 6,96 (*m*, 2H); δ 7,23 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 2 Hz; *J*<sup>3</sup> 4,3 Hz, 1H). **RMN**<sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 25; 66; 123; 124; 126; 149. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 699; 1069; 2929; 2976; 3357.

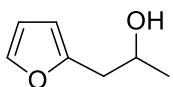
### 5.3.3 Preparação do 1-(tiofeno-2-il)propan-2-ol (**2f**)



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 150 mL, sob atmosfera de nitrogênio, *n*-BuLi 2,3M (30 mmol – 13,04 mL) foi adicionado gota a gota à uma solução contendo tiofeno (30 mmol – 2,4 mL) em THF seco (50 mL) à uma temperatura de -78 °C. Após adição do alquil lítio, a reação foi deixada sob agitação por 1 hora e então adicionou-se óxido de estireno (30 mmol – 2,1 mL) gota a gota. Em seguida, o sistema de resfriamento gelo seco/acetona foi removido e a temperatura reacional elevou-se à ambiente, onde a agitação permaneceu por mais 30 minutos. Então a mistura foi neutralizada com solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl e a fase orgânica bruta separada. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL) e o combinado orgânico resultante foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por cromatografia utilizando sílica gel como fase estacionária e um sistema de eluição composto por *n*-hexano/AcOEt em proporção 6:1 como fase móvel. Um óleo de cor amarelo claro foi obtido como produto puro em rendimentos de 45%. **FM** - C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>OS. **CAS** - 62119-81-7. **RMN**<sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 0,88 (*d*, *J*<sup>3</sup> 5,8 Hz, 3H); δ 1,68 (*s*, 1H); δ 3,6-3,69 (*m*, 1H); δ 2,58 (*ddd*, *J*<sup>3</sup> 4,7 Hz; *J*<sup>3</sup> 7,8 Hz, 2 H); δ 6,49 (*d*, *J*<sup>3</sup> 3,1 Hz, 1H); δ 6,59 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 3,5 Hz; *J*<sup>3</sup> 4,7

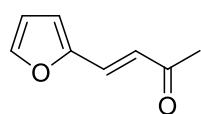
Hz, 1H);  $\delta$  6,8 (*d*,  $J^3$  5,1 Hz, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 22; 39; 68; 124; 125; 126; 140. **IV** (Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 694; 1120; 1375; 1439; 2930; 2970; 3365.

### 5.3.4 Preparação do 1-(furan-2-il)propan-2-ol (**2b**)



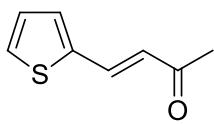
Procedimento similar ao descrito em **5.3.3** foi utilizado na síntese do 1-(furan-2-il)propan-2-ol. Óleo amarelo pálido, 40%. **FM** -  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ . **CAS** - 66040-54-8. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1,21 (*d*,  $J^3$  6,2 Hz, 3H);  $\delta$  2,23 (*s*, 1H);  $\delta$  2,7 – 2,8 (*m*, 2H);  $\delta$  4,1 (*sext*,  $J^3$  6,2 Hz, 1H);  $\delta$  6,09 (*d*,  $J^3$  3,1 Hz, 1H);  $\delta$  6,29 (*dd*,  $J^3$  2,9 Hz;  $J^3$  1,8 Hz, 1H);  $\delta$  7,32 (*d*,  $J^3$  0,8 Hz, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 22; 37; 66; 106; 110; 141; 152. **IV** (Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 728; 1147; 2931; 2972; 3372.

### 5.3.5 Preparação do (E)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-one (**54**)



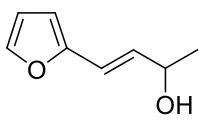
À uma solução composta por furaldeído (100 mmol – 8,27 mL) em acetona (275 mmol - 20 mL), foi adicionado  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). A mistura foi resfriada em banho de gelo e então solução aquosa de  $\text{NaOH}$  (10% m/m - 2,5 mL) foi adicionada dentro de 30 minutos. O meio reacional foi deixado sob agitação à temperatura ambiente até consumo total do reagente e em seguida, solução de  $\text{HCl}$  (5%) foi adicionada. O pH da mistura foi ajustado para 4 e assim, realizou-se a extração utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O combinado orgânico foi lavado com  $\text{NaHCO}_3$  e salmoura, seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrado e concentrado. O material bruto obtido foi destilado à vácuo (b.p.:60 °C - 0.5 mmHg) e um sólido branco obtido em rendimento de 60% após resfriamento à temperatura ambiente. Durante a destilação, não foi necessária a circulação de água e quando preciso, utilizou-se pistola de ar quente para evitar cristalização no interior do sistema de destilação. **FM** -  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$ . **CAS** - 623-15-4. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  2,28 (*s*, 3H);  $\delta$  6,44 (*dd*,  $J^3$  3,1 Hz;  $J^3$  1,8 Hz, 1H);  $\delta$  6,57 (*d*,  $J^3$  16 Hz, 1H);  $\delta$  6,63 (*d*,  $J^3$  3,1 Hz, 1H);  $\delta$  7,23 (*d*,  $J^3$  16 Hz, 1H);  $\delta$  7,46 (*s*, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 27; 112; 115; 124; 129; 144; 150; 197. **IV** (Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1255; 1663; 3105; 3501.

### 5.3.6 Preparação do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-one (**55**)



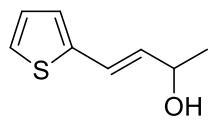
Procedimento similar ao descrito em **5.3.5** foi utilizado na síntese do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-one. Sólido cristalino de cor amarelo pálido, 70%. **FM** - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>OS. **CAS** - 874-839. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2,48 (s, 3H); δ 6,67 (*d*, *J*<sup>3</sup> *trans* 16 Hz, 1H); δ 7,21 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 3,5 Hz; *J*<sup>3</sup> 4,7, 1H); δ 7,44 (*d*, *J*<sup>3</sup> 3,5 Hz, 1H); δ 7,55 (*d*, *J*<sup>3</sup> 4,7 Hz, 1H); δ 7,78 (*d*, *J*<sup>3</sup> *trans* 16 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 27; 125; 128,2; 128,9; 131; 135; 139; 197. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 1620; 1254; 1017.

### 5.3.7 Preparação do (E)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ol (**2e**)



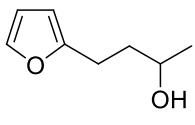
Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo a enona **54** (10 mmol - 1,36 g) em THF (50 mL), NaBH<sub>4</sub> (15 mmol - 0,6 g) foi adicionado lentamente ao sistema, previamente resfriado em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se metanol (2 mL) para catalisar a reação. O consumo total do reagente de partida foi observado em 15 minutos e então adicionou-se mais 2,5 mL de metanol, seguido de água, para remoção de borana do meio reacional. A solução resultante foi concentrada e a fase aquosa resultante extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em sílica gel utilizando um sistema de eluição composto por hex/AcOEt na proporção 6:1. Um óleo incolor foi obtido em rendimentos de 62%. **FM** - C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. **CAS** - 4229-85-0. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,27 (*d*, *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 3H); δ 1,79 (s, 1H); δ 4,38 (*quint.*, *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 1H); δ 6,13 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 15,6 Hz; *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 1H); δ 6,15 (*d*, *J*<sup>3</sup> 3,1 Hz, 1H); δ 6,29 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 3,1 Hz; *J*<sup>3</sup> 2 Hz, 1H); δ 6,32 (*d*, *J*<sup>3</sup> 15,6 Hz, 1H); δ 7,26 (s, 1H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 23; 68; 107; 111; 117; 132; 141; 152. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 734; 1013; 2973; 3357.

5.3.8 Preparação do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-ol (**2h**)



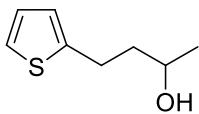
Procedimento similar ao descrito em **5.3.7** foi utilizado na síntese do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-ol. Óleo incolor, 68%. **FM** - C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>OS. **CAS** - 97602-76-1. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,35 (*d*, *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 3H); δ 2,23 (*s*, 1H); δ 4,43 (*dqt*, *J*<sup>3</sup> 6,6 Hz; *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 1H); δ 6,1 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 15,6 Hz; *J*<sup>3</sup> 6,5 Hz, 1H); δ 6,68 (*d*, *J*<sup>3</sup> 15,6 Hz, 1H); δ 6,95 (*d*, *J*<sup>3</sup> 5,1 Hz, 1H); δ 6,95 (*d*, *J*<sup>3</sup> 3,5 Hz, 1H); δ 7,14 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 5,1 Hz; *J*<sup>3</sup> 3,5 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 23; 68; 122; 124; 125; 127; 133; 141. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 694; 1369; 2972; 3333.

5.3.9 Preparação do 4-(furan-2-yl)butan-2-ol (**2i**)



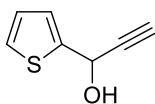
À uma suspensão composta por LiAlH<sub>4</sub> (30 mmol - 1,14 g) em THF (35 mL), sob banho de gelo, foi adicionado a enona **54** (20 mmol - 2,72g) em uma única porção. O sistema foi deixado sob agitação e o monitoramento reacional realizado utilizando uma amostra padrão do álcool (R/S)-**2e**. Como a enona reage imediatamente, o consumo deste álcool intermediário indica formação do álcool desejado (R/S)-**2i**. Após o tempo reacional de 2 horas, o sistema foi novamente resfriado em banho de gelo e uma solução 20% m/m de NaOH<sub>(aq)</sub> foi adicionada lentamente à solução. A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e então o sólido branco formado foi filtrado. O filtrado foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel utilizando uma mistura de hexano e AcOEt na proporção 6:1 como fase móvel. Um óleo incolor foi obtido como produto puro em rendimentos de 57%. Cabe salientar que ambos os álcoois **2e** e **2i** possuem o mesmo R<sub>f</sub> quando analisados por cromatografia em camada delgada. O que permitiu o acompanhamento reacional foi a forma com que estes compostos reagiram frente ao sistema de revelação. **FM** - C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. **CAS** - 6963-39-9. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,2 (*d*, *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 3H); δ 1,75 – 1,81 (*m*, 2H); δ 2,0 (*s*, 1H); δ 2,73 (*ddt*, *J*<sup>3</sup> 7,4 Hz; *J*<sup>3</sup> 7,8 Hz; *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 2H); δ 3,82 (*sext.*, *J*<sup>3</sup> 6,3 Hz, 1H); δ 6,0 (*d*, *J*<sup>3</sup> 2,7 Hz, 1H); δ 6,29 (*m*, 1H); δ 7,29 (*s*, 1H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 23; 24; 37; 67; 104; 110; 140; 155. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 730; 1007; 1638; 1598; 2928; 2967; 3404.

### 5.3.10 Preparação do 4-(thiophen-2-yl)butan-2-ol (**2j**)



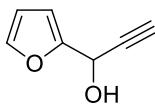
Procedimento similar ao descrito em **5.3.9** foi utilizado na síntese do 4-(thiophen-2-yl)butan-2-ol. Óleo incolor, 50%. Neste procedimento refluxo foi utilizado em vez de agitação à temperatura ambiente. **FM** - C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>OS. **CAS** - 88961-81-3. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,24 (*d*, *J*<sup>3</sup> 5,9 Hz, 3H); δ 1,55 (*s*, 2H); δ 1,83 (*q*, *J*<sup>3</sup> 7,3, 2H); δ 2,87-2,93 (*m*, 2H); δ 3,87 (*sext.*, *J*<sup>3</sup> 5,9 Hz, 1H); δ 6,8 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 3,6; *J*<sup>4</sup> 0,8 Hz, 1H); δ 6,91 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 4,8; *J*<sup>3</sup> 3,6 Hz, 1H); δ 7,1 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 4,8; *J*<sup>4</sup> 0,8 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 23; 26; 40; 67; 123; 124; 126; 144. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 693; 1639; 2927; 2966; 3412.

### 5.3.11 Preparação do 1-(tiofeno-2-il)prop-2-il-1-ol (**2g**)



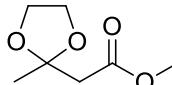
Em um balão de fundo redondo com capacidade para 250 mL, sob atmosfera de nitrogênio, THF seco (50 mL) foi adicionado e resfriado a -78° C com auxílio de um sistema gelo seco/acetona. Então, gás acetileno foi borbulhado por 30 minutos a esta temperatura e em seguida *n*-BuLi 2M (25 mmol – 12,5 mL) foi adicionado gota a gota. Após adição, o meio reacional continuou sob agitação por mais 30 minutos e então adicionou-se furaldeído (25 mmol - 2,1 mL) lentamente até consumo total do material de partida. Concomitantemente, a temperatura reacional foi aquecida à ambiente e após consumo dos reagentes, solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl foi adicionada lentamente ao meio reacional. A fase orgânica bruta foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 15 mL). O combinado orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O material bruto foi então purificado por cromatografia em sílica gel utilizando como fase móvel uma mistura hex/AcOEt em proporção de 4:1. Um óleo amarelo foi isolado como produto puro em rendimento de 50%. **FM** - C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>OS. **CAS** - 19212-35-2. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2,69 (*d*, *J*<sup>4</sup> 2,4 Hz, 1H); δ 2,69 (*s*, 1H); δ 5,65 (*s*, 1H); δ 6,98 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 5,1 Hz; *J*<sup>3</sup> 3,5 Hz, 1H); δ 6,2 (*d*, *J*<sup>3</sup> 3,5 Hz, 1H); δ 7,32 (*dd*, *J*<sup>3</sup> 5,1 Hz; *J*<sup>4</sup> 0,8 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 59; 74; 82; 125; 126; 126; 143. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 707; 1019; 2120; 3109; 3290.

### 5.3.12 Preparação do 1-(furan-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**2d**)



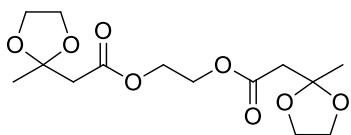
Em um balão de fundo redondo de 250 mL sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado furaldeído (50 mmol - 4,1 mL) e THF (100 mL) seco. O sistema foi resfriado em banho de gelo e então uma solução de brometo de etinilmagnésio em hexano foi adicionada lentamente ( 0,5 M - 50 mmol - 100 mL). O sistema foi deixado sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente e então após consumo do material de partida foi realizada a neutralização do meio reacional com solução 5% de HCl<sub>(aq)</sub>. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt (3x20 mL). O combinado orgânico obtido foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel em sistema de eluição composto por hex/AcOEt em proporção de 6:1. Um óleo amarelo foi obtido em rendimento de 75%. **FM** - C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. **CAS** - 695-82-9. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,62 (d, *J* <sup>4</sup> 2 Hz, 1H); δ 1,62 (*s*, 1H); δ 5,4 (d, *J* <sup>4</sup> 2 Hz, 1H); δ 6,34 (*dd*, *J* <sup>3</sup> 2,7 Hz, *J* <sup>3</sup> 2 Hz, 1H); δ 6,46 (*m*, 1H); δ 7,41 (*d*, *J* <sup>3</sup> 0,8 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 57; 74; 80; 107; 110; 143; 152. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 744; 1010; 2124; 2884; 3293.

### 5.3.13 Preparação do methyl 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate (**63**)



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 500 mL, devidamente equipado com *Deam stark* e condensador para refluxo, foi adicionado acetato de metila (300 mmol – 34,8 g), tolueno (100 mL), etilenoglicol (310 mmol – 19 g) e PTSA, em quantidades catalíticas (2,5 mol%). A solução transparente foi deixada sob refluxo por 6 horas e em seguida resfriada à temperatura ambiente. Após resfriamento, a mistura reacional foi lavada com NaHCO<sub>3</sub>, e então seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material bruto foi destilado sob vácuo (b.p.:40 °C - 0.8 mmHg) e um óleo incolor foi obtido em 60% de rendimento. **FM**-C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>. **CAS** - 56446-60-7. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,4 (*s*,3H); δ 2,6 (*s*,2H); δ 3,6 (*s*, 3H); δ 3,9 (*s*, 4H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 24; 43; 51; 64; 107; 169. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 1048; 1194; 1739; 2955; 2988.

5.3.14 Preparação do ethane-1,2-diyl bis(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate) (**64**)



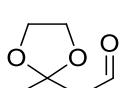
Procedimento similar ao descrito em **5.3.13** foi utilizado na síntese do ethane-1,2-diyl bis(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate). Óleo incolor, 30%. **FM-** C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>. **CAS** - sem registro . **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,4 (s, 3H); δ 2,6 (s, 2H); δ 3,8 (s, 4H); δ 4,2 (s, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 24; 43; 61; 64; 107; 168. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 1046; 1179; 1738; 2890; 2956.

5.3.15 Preparação do 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etanol (**65**)



Em um balão com capacidade para 250 mL sob atmosfera de nitrogênio, LiAlH<sub>4</sub> (51,7 mmol – 1,97g) foi adicionado em THF seco (80 mL) à 0 °C (banho de gelo). Em seguida, a mistura de ésteres **63** e **64** (51,7 mmol – 9,0g) em THF (20 mL) foi adicionada lentamente à suspensão de LiAlH<sub>4</sub> e então deixada sob agitação durante 1 hora, tempo no qual verificou-se consumo total do reagente de partida. Após este tempo, água (2 mL) foi adicionada lentamente à solução sob banho de gelo e depois adicionou-se solução aquosa de NaOH (2 mL - 15%). O meio reacional permaneceu sob agitação por mais 1 hora e então, o precipitado branco formado foi removido por filtração à vácuo. O filtrado foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado, fornecendo assim um óleo amarelo pálido. O bruto reacional foi destilado (b.p.; 40 °C - 0.8 mmHg) e um óleo incolor foi obtido em rendimento de 91%. **FM-** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. **CAS** - . **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,31 (s, 3H); δ 1,90 (t, J <sup>3</sup> 5,5 Hz, 2H); δ 2,93 (s, 1H); δ 3,71 (t, J <sup>3</sup> 5,5 Hz, 2H); δ 3,9 (s, 4H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 23; 40; 58; 64; 110. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 1050; 2958; 3424.

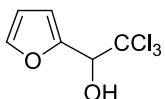
5.3.16 Preparação do acetaldeído 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) (**66**)



Em uma solução composta pela mistura de ésteres **63** e **64** (20 mmol – 3,2g) em tolueno (40 mL) à uma temperatura de -78 °C sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se DIBAL-H (20 mmol – 3,5 mL) gota a gota. A reação foi deixada sob agitação a esta temperatura por 40 minutos, e após formação do produto, elevou-se a temperatura à ambiente. Após aquecimento, a mistura reacional foi diluída em éter etílico e solução aquosa 1M de tartarato de sódio e potássio foi adicionada. O sólido branco formado foi filtrado à vácuo e então,

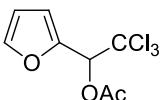
secou-se o filtrado com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  concentrando-o posteriormente. Um óleo amarelado foi obtido e imediatamente submetido a destilação sob vácuo (b.p.: 35 °C – 0.8 mmHg) fornecendo assim, um óleo incolor em 60% de rendimento. **FM** -  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ . **CAS**- 18871-63-1. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  1,41 (*s*, 3H);  $\delta$  2,69 (*s*, 2H);  $\delta$  3,98 (*d*,  $J$  3 4,9 Hz, 4H);  $\delta$  9,73 (*s*, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 24; 52; 64; 107; 200.

### 5.3.17 Preparação do 2,2,2-tricloro-1-(Furan-2-il)etanol (**71**)



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado furaldeído (0,827 ml - 10 mmol) e  $\text{CHCl}_3$  (1,57 ml - 20 mmol). Em seguida, o sistema foi resfriado à 0 °C e então, DBU (1,52 ml - 10 mmol) foi adicionada lentamente. O meio reacional adquiriu uma coloração avermelhada e então o sistema foi submetido à agitação por 2h sob banho de gelo. Após formação do produto, a reação foi neutralizada utilizando solução aquosa de  $\text{HCl}$  (5%) e a fase orgânica bruta separada. Então, a fase aquosa foi extraída utilizando  $\text{CHCl}_3$  (3 x 15 ml). Quando esta reação foi realizada em maior escala (>100 mmol) filtração em sílica pode ser necessária devido a possíveis dificuldades na etapa de extração. Após separação da fase orgânica, foi realizada a etapa de secagem utilizando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e em seguida, filtração e concentração sob vácuo. O material bruto obtido foi submetido à cromatografia em sílica gel, utilizando sistema de eluição hex/AcOEt em proporção 10:1 respectivamente. Um óleo de cor amarelo foi obtido como produto e isolado em 82% de rendimento após purificação. **FM** -  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_3\text{O}_2$ . **CAS**- 70033-16-8. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  3,48 (*s*, 1H);  $\delta$  5,25 (*s*, 1H);  $\delta$  6,44 (*dd*,  $J$  3 3,3 Hz, 1H);  $\delta$  6,63 (*d*,  $J$  3 3,3 Hz, 1H);  $\delta$  7,48 (*dd*,  $J$  3 1,9 Hz, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  79; 101; 110; 110; 143; 148. **IV** (Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3309; 1642; 1379.

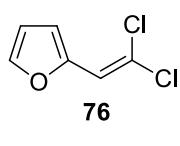
### 5.3.18 Preparação do 2,2,2-trichloro-1-(furan-2-yl)ethyl acetate (**72**)



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL, foi adicionado o álcool **71** (10 mmol 2,15g) em  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) como solvente. A mistura reacional foi resfriada com banho de gelo e então, anidrido acético previamente destilado (0,95 ml - 15 mmol) foi adicionado gota a gota. Após adição do anidrido, adicionou-se DMAP em quantidades catalíticas. Dessa forma, a mistura reacional foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente e

após formação do produto, o material bruto foi filtrado em sílica, concentrado e purificado através de cromatografia em sílica gel, em um sistema de eluição hex/AcOEt em proporção 8:1. Um óleo amarelo foi obtido como produto isolado em rendimento de 90%. **FM** - C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. **CAS** - 98554-38-2. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2,14 (s, 3H); δ 6,36 (dd, *J* <sup>3</sup> 3,1 Hz, 1H); δ 6,41 (s, 1H); δ 6,60 (d, *J* <sup>3</sup> 3,1 Hz, 1H); δ 7,42 (d, *J* <sup>3</sup> 1,2 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 20; 77; 97; 110; 112; 143; 146; 168. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 1764; 1211; 743.

### 5.3.19.1 Preparação do 2-(2,2-diclorovinil)furano (**76**) - Procedimento A

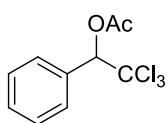


À uma solução do éster **72** em ácido acético (1 mL) à 0°C, pó de zinco previamente ativado (2 mmol – 0,131 g) foi adicionado lentamente de porção em porção. Então, a reação foi deixada sob refluxo por 1 hora e 30 minutos à 60°C. Após refluxo, a solução esverdeada contendo suspensão de zinco foi resfriada e neutralizada com solução 2M de NaOH<sub>(aq)</sub>. Sendo assim, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O combinado orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando como sistema de eluição, hex/AcOEt em uma proporção de 10:1. Um óleo de cor verde amarelado foi obtido em 72% de rendimento e imediatamente utilizado em outras etapas sintéticas posteriores.

### 5.3.19.2 Preparação do 2-(2,2-diclorovinil)furano (**76**) - Procedimento B

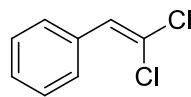
Em um balão de fundo redondo com capacidade para 250 mL, furaldeído (10 mmol - 0,83 mL) e PPh<sub>3</sub> (40mmol – 10,48g) foram dissolvidos em THF seco (100 mL). Então, a mistura reacional foi deixada sob refluxo e CCl<sub>4</sub> (240 mmol - 3,6g) foi concomitantemente adicionado, num período de 2 horas. Após este período, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e então, água foi adicionada. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Em seguida o combinado orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, em um sistema de eluição hex/AcOEt em uma proporção de 10:1. O composto desejado foi obtido em rendimento de 10%. **FM** - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>O. **CAS** - 65085-98-5. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 6,47 (dd, *J* <sup>3</sup> 3,5 Hz, 1H); δ 6,79 (s, 1H); δ 6,80 (d, *J* <sup>3</sup> 3,5 Hz, 1H); δ 7,43 (d, *J* <sup>3</sup> 2,3 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1112; 111,6; 118; 119; 142; 148. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 2923; 2855; 1796; 1618; 740.

### 5.3.20 Preparação do 2,2,2-trichloro-1-phenylethyl acetate (**80**)



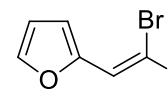
Procedimento similar ao descrito em **5.3.17** seguido de **5.3.18** foi utilizado na síntese do acetato de 2,2,2-tricloro-1-(fenil)etila. Sólido branco obtido por cristalização, 85%. **FM** - C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. **CAS**- 90-17-5. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2,23 (s, 3H); δ 6,48 (s, 1H); δ 7,4 (m, 3H); δ 7,7 (m, 2H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 21; 82; 99; 128; 130; 130; 133; 168. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 3059; 2952; 1755; 1224; 786.

### 5.3.21 Preparação do (2,2-diclorovinil)benzeno (**81**)



Procedimento similar ao descrito em **5.3.19** foi utilizado na síntese do (2,2-diclorovinil)benzeno. Óleo incolor, 75%. **FM** - C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>. **CAS**- 698-88-4. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 6,91 (s, 1H); δ 7,33 - 7,45 (m, 4H); δ 7,57 - 7,60 (m, 2H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 120; 128; 128; 128; 133. **IV** (Neat, cm<sup>-1</sup>): 3027; 1608; 902; 691.

### 5.3.22 Preparação do 2-(2,2-dibromovinyl)furan (**88**)



À uma solução de furaldeído (16,5 mmol – 1,32 mL) e CBr<sub>4</sub> (21,4 mmol – 7,1g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) à 0° C, foi adicionado lentamente uma solução de PPh<sub>3</sub> (41,2 mmol – 10,8 g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). A mistura reacional foi agitada até a conversão de todo aldeído de partida e então o bruto reacional foi filtrado em sílica. O filtrado amarelo obtido foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando hex/Aacetato em proporção 4:1 como fase móvel. Um óleo de cor marrom pálido foi isolado em de rendimento total de 90%. **FM** - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>O. **CAS** - 100074-10-0. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 5,72 (dd, *J* <sup>3</sup> 3,4 Hz; *J* <sup>3</sup> 1,7 Hz, 1H); δ 6,22 (d, *J* <sup>3</sup> 3,4 Hz, 1H); δ 6,67 (s, 1H); δ 6,7 (d, *J* <sup>3</sup> 1,7 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 87; 111; 111; 126; 142; 149.

## 5.4 Resolução cinética enzimática

As resoluções cinéticas enzimáticas foram realizadas em uma incubadora refrigerada com agitação modelo TE-424 da Tecnal operando à uma temperatura de 35 °C sob agitação de 150 rotações por minuto. O monitoramento das RCE foi realizado por GC equipado com coluna quiral (seção 5.2) e a enzima utilizada foi a enzima comercial CAL-B Novozyme-435. Os resultados obtidos foram comparados com as amostras padrão dos álcoois (R/S)-2(a-j) sintetizados (seção 5.3) e seus respectivos ésteres, obtidos por derivatização de (R/S)-2(a-j) utilizando DMAP e anidrido acético.

### 5.4.1 RCE em escala analítica

Em um erlenmeyer com capacidade para 10 mL, CAL-B imobilizada (0,01 g) foi adicionada a uma solução composta por (R/S)-2(a-j) (0,1 mmol), hexano (1,5 mL) previamente tratado (seção 5.1) e acetato de vinila (3 mmol - 0,3 mL). O sistema foi deixado sob agitação (35 °C - 150 RPM) e frações (12) de 0,1 mL foram coletadas a cada hora (na primeira hora de análise as amostras foram retiradas a cada 15 minutos), diluídas em diclorometano até um volume de 0,5 mL e analisadas por GC. Dessa forma foi possível acompanhar o progresso das reações assim como os valores dos *e.e.*

### 5.4.2 Procedimento geral para RCE em escala preparativa

Em um erlenmeyer com capacidade para 100 mL, CAL-B imobilizada (0,3 g) foi adicionada a uma solução composta por (R/S)-2(a-j) (3 mmol), hexano (30 mL) previamente tratado e acetato de vinila (30 mmol - 3 mL). O sistema foi deixado sob agitação (35 °C – 150 RPM) até os tempos reacionais obtidos em 5.4.1. A enzima foi filtrada e a mistura resultante concentrada por rota-evaporação. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel e um sistema de eluição composto por Hex/AcOEt na proporção de 8:1 foi utilizado como fase móvel.

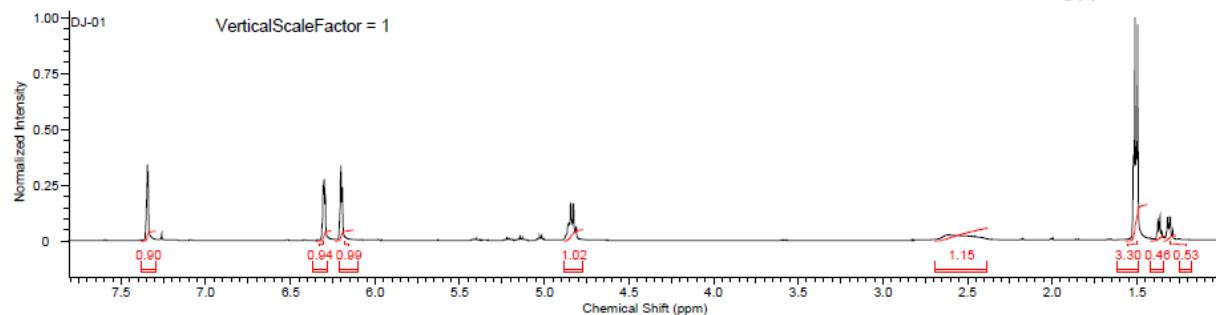
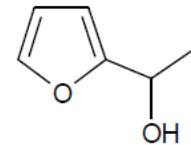
## **6 Anexos**

## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 1:RMN 1H do 1-(furan-2-il)etanol (R/S)-2a**

9/11/2013 8:31:44 AM  
Dartagnan Amostra DJ-01 Solicitacao N. L0527-4 29.05.2013 UFPE

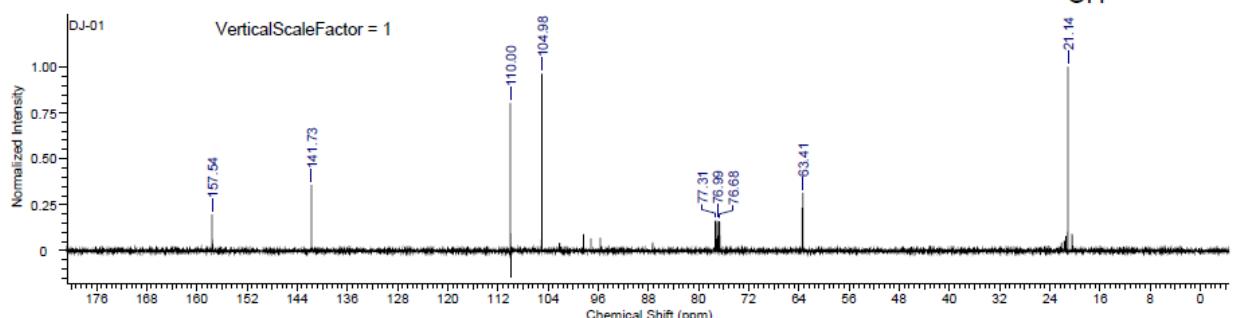
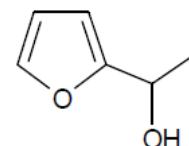
Formula	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	FW	112.1265
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DJ-01 Solicitacao N. L0527-4 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ_01\DJ-01.1Hfid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
			Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 2:RMN 13C do 1-(furan-2-il)etanol (R/S)-2a**

9/11/2013 8:32:59 AM  
Dartagnan Amostra DJ-01 Solicitacao N. L0527-4 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	FW	112.1265
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-01 Solicitacao N. L0527-4 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ_01\DJ-01.13Cfid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
			Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE

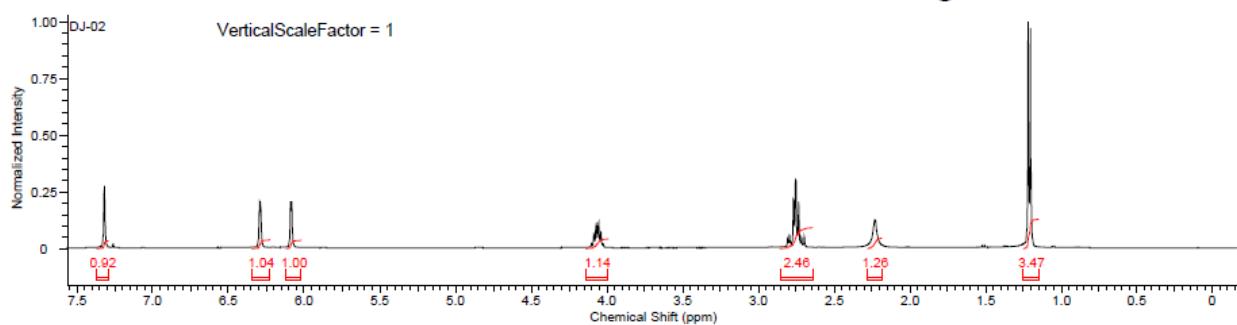
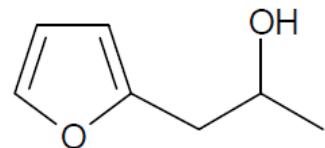


## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 3:RMN 1H do 1-(furan-2-il)propan-2-ol (R/S)-2B**

9/11/2013 8:27:14 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-02 Solicitacao N. L0527-5 29.05.2013 UFPE

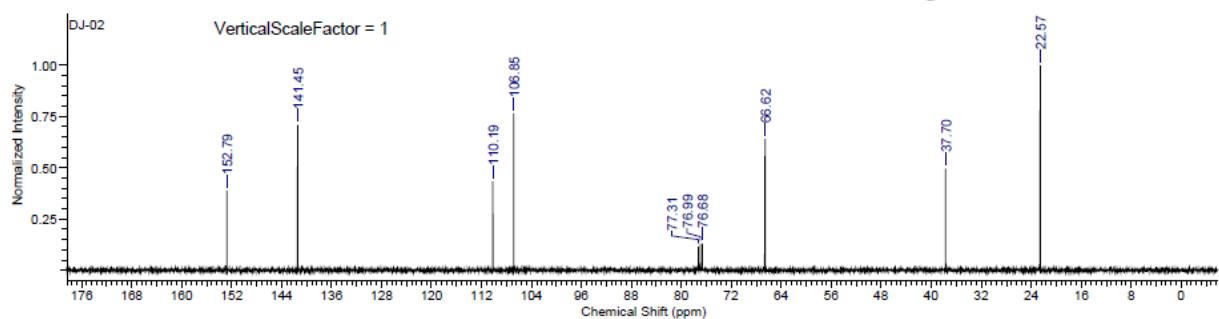
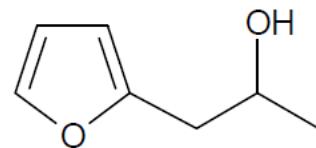
Formula	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	FW	126.1531
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DJ-02 Solicitacao N. L0527-5 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMN'S\DJ_02\DJ-02.1H\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 4:RMN 13C do 1-(furan-2-il)propan-2-ol (R/S)-2B**

9/11/2013 8:28:53 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-02 Solicitacao N. L0527-5 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	FW	126.1531
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-02 Solicitacao N. L0527-5 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMN'S\DJ_02\DJ-02.13C\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	26510.20
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



## Procedimento experimental

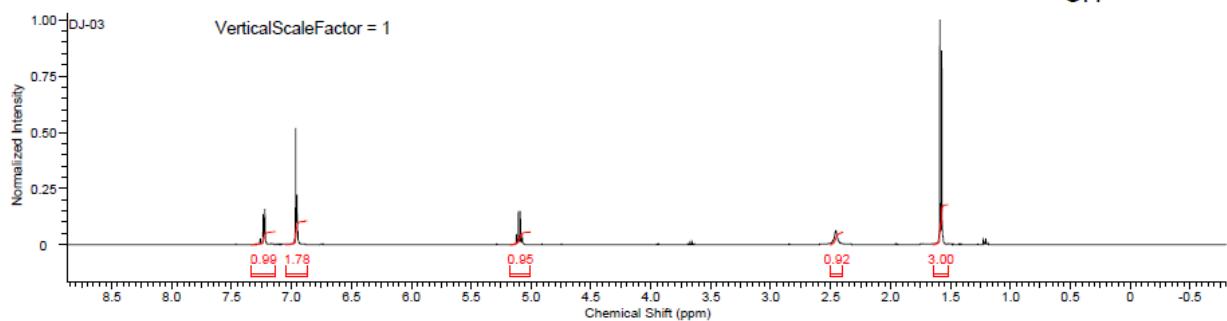
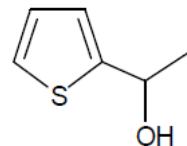
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

### Anexo 5:RMN 1H do 1-(tiofeno-2-il)etanol (R/S)-2c

9/11/2013 8:36:37 AM  
Dartagnan Amostra DJ-03 Solicitacao N. L0527-6 29.05.2013 UFPE

Formula C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>OS FW 128.1921

Acquisition Time (sec)	2.5659	Comment	Dartagnan Amostra DJ-03 Solicitacao N. L0527-6 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5.Experimental Procedure and FID'S\FID(RMN)2\RAC_2_RMNs\DJ_03\DJ-03.1Hfid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
		Pulse Sequence	s2pul
		Spectrum Offset (Hz)	2398.1873
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



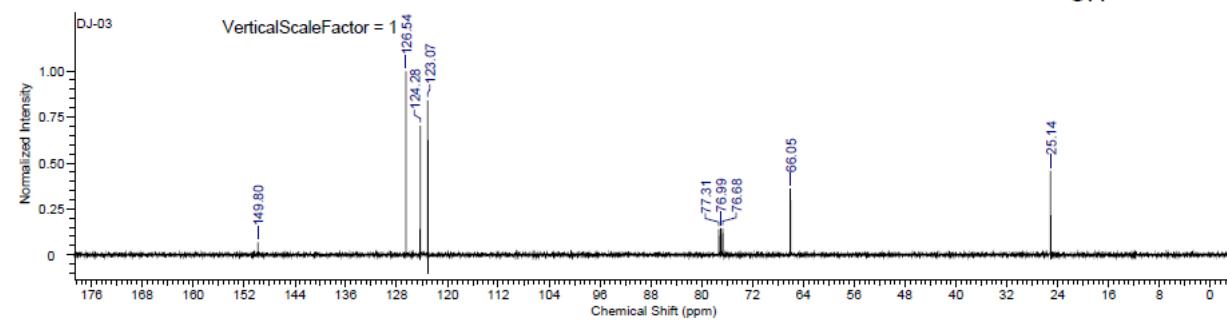
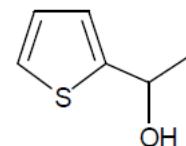
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

### Anexo 6:RMN 13C do 1-(tiofeno-2-il)etanol (R/S)-2c

9/11/2013 8:38:14 AM  
Dartagnan Amostra DJ-03 Solicitacao N. L0527-6 29.05.2013 UFPE

Formula C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>OS FW 128.1921

Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-03 Solicitacao N. L0527-6 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5.Experimental Procedure and FID'S\FID(RMN)2\RAC_2_RMNs\DJ_03\DJ-03.13Cfid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Pulse Sequence	s2pul
		Spectrum Offset (Hz)	11045.9805
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



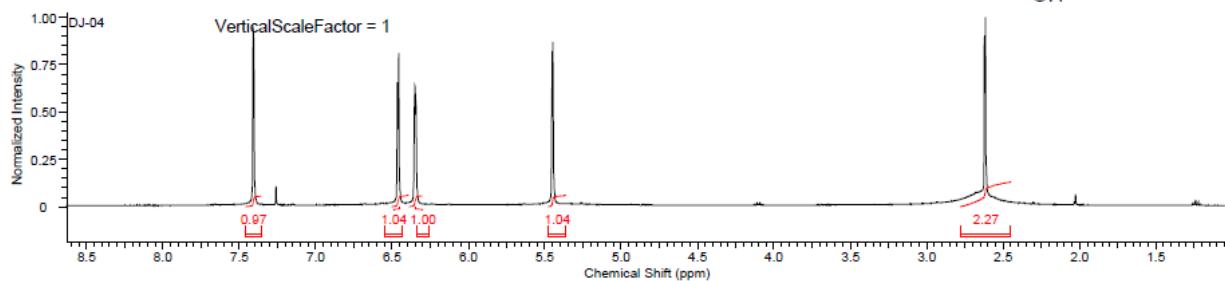
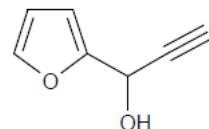
## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 7:RMN 1H do 1-(furan-2-yl)prop-2-yn-1-ol**

### (R/S)-2d

9/11/2013 8:40:53 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-04 Solicitacao N. L0527-7 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O	FW	122.1213
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DJ-04 Solicitacao N. L0527-7 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5_Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ_04\DJ-04.1H\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

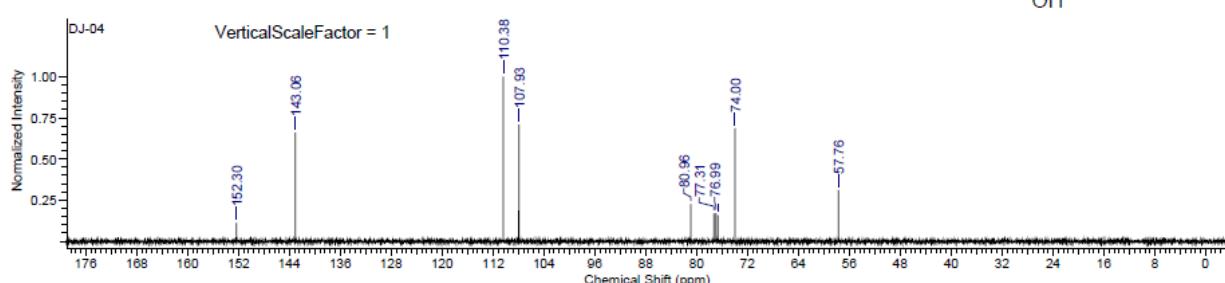
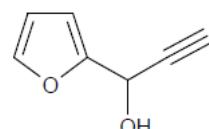


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 8:RMN 13C do 1-(furan-2-yl)prop-2-yn-1-ol**

### (R/S)-2d

9/11/2013 8:42:33 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-04 Solicitacao N. L0527-7 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O	FW	122.1213
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-04 Solicitacao N. L0527-7 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5_Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ_04\DJ-04.13C\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



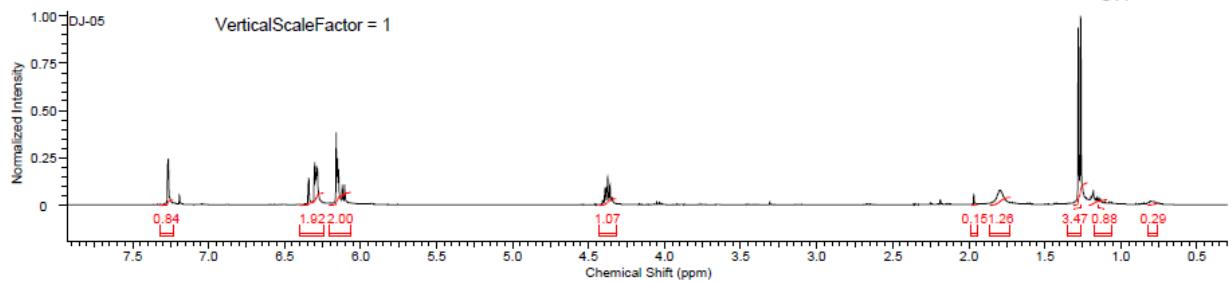
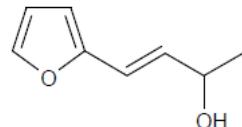
## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 9:RMN 1H do (E)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ol**

(R/S)-2e

9/11/2013 8:45:39 AM  
Dartagnan Amostra DJ-05 Solicitacao N. L0527-8 29.05.2013 UFPE

Formula	C	H	O	FW	138.1638
<i>Acquisition Time (sec)</i>	2.5559	<i>Comment</i>	Dartagnan Amostra DJ-05 Solicitacao N. L0527-8 29.05.2013 UFPE		
<i>Date</i>	May 29 2013	<i>Date Stamp</i>	May 29 2013		
<i>File Name</i>	C:\Users\ldartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO do exame de progressão 5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMN'S\DJ_05\DJ-05.1\fid				
<i>Frequency (MHz)</i>	399.74	<i>Nucleus</i>	1H	<i>Number of Transients</i>	16
<i>Original Points Count</i>	16384	<i>Points Count</i>	16384	<i>Pulse Sequence</i>	s2pul
<i>Receiver Gain</i>	30.00	<i>Solvent</i>	CHLOROFORM-d	<i>Spectrum Offset (Hz)</i>	2370.1985
<i>Spectrum Type</i>	STANDARD	<i>Sweep Width (Hz)</i>	6410.26	<i>Temperature (degree C)</i>	AMBIENT TEMPERATURE

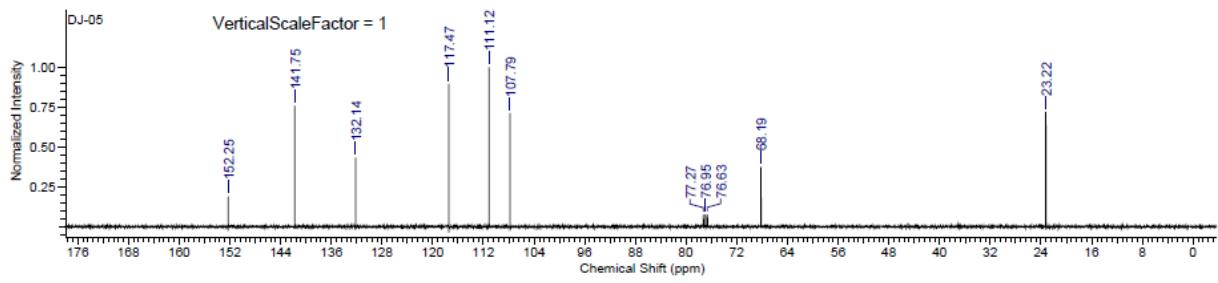
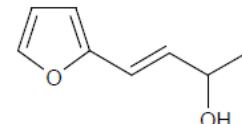


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 10:RMN 13C do (E)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ol**

(R/S)-2e

9/11/2013 8:46:48 AM  
Dartagnan Amostra DJ-05 Solicitudao N. L0527-8 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	FW	138.1638
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-05 Solicitacao N. L0527-8 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMN'S\DJ_05\DJ-05.13C\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	<sup>13</sup> C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	28510.20
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



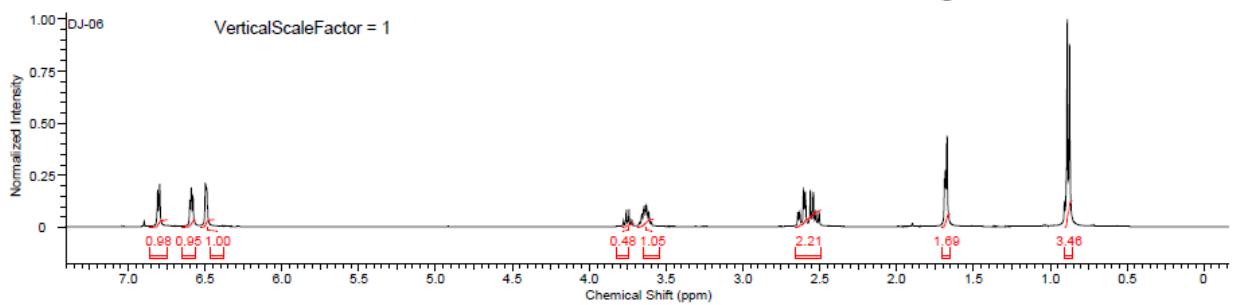
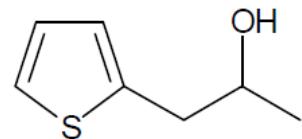
## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

### Anexo 11:RMN 1H do 1-(tiofeno-2-il)propan-2-ol (R/S)-2f

9/11/2013 8:50:09 AM  
Dartagnan Amostra DJ-06 Solicitacao N. L0527-9 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> OS	FW	142.2187
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DJ-06 Solicitacao N. L0527-9 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ_06\DJ-06.1H\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

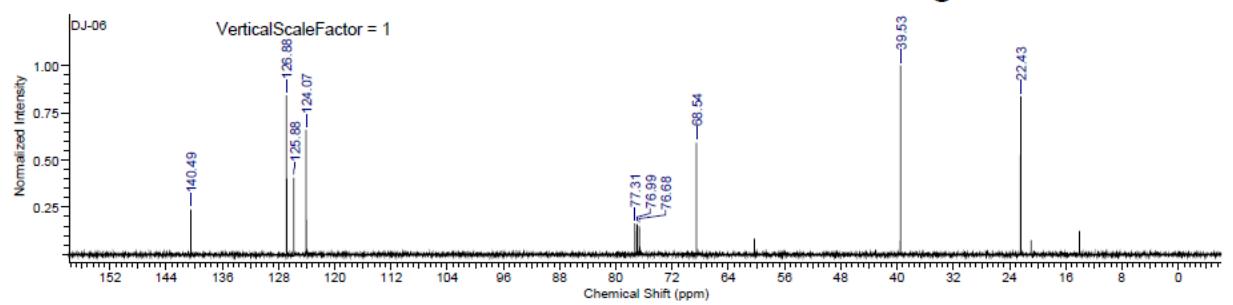
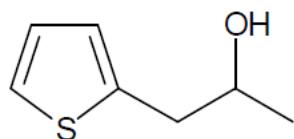


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

### Anexo 12:RMN 13C do 1-(tiofeno-2-il)propan-2-ol (R/S)-2f

9/11/2013 8:52:47 AM  
Dartagnan Amostra DJ-06 Solicitacao N. L0527-9 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> OS	FW	142.2187
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-06 Solicitacao N. L0527-9 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ_06\13C\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



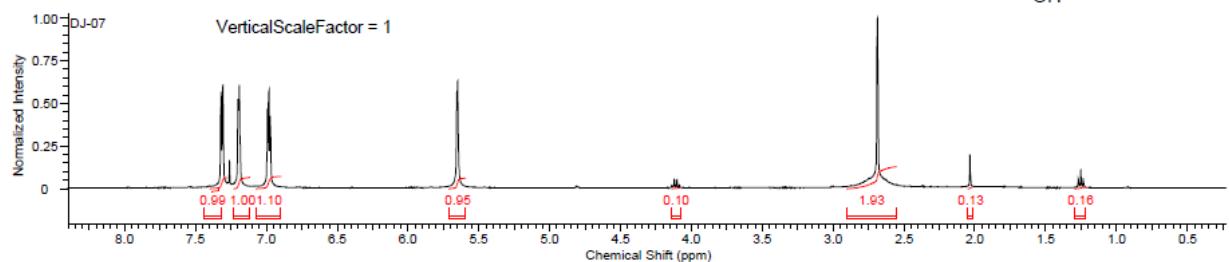
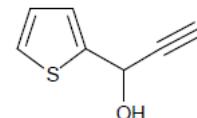
## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 13:RMN 1H do 1-(tiofeno-2-il)prop-2-il-1-ol**

### (R/S)-2g

9/11/2013 8:55:23 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-07 Solicitacao N. L0527-10 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> OS	FW	138.1869
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DJ-07 Solicitacao N. L0527-10 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMN'S\DJ_07\DJ-07.1H.fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8410.26
		Pulse Sequence	s2pul
		Spectrum Offset (Hz)	2397.7961
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

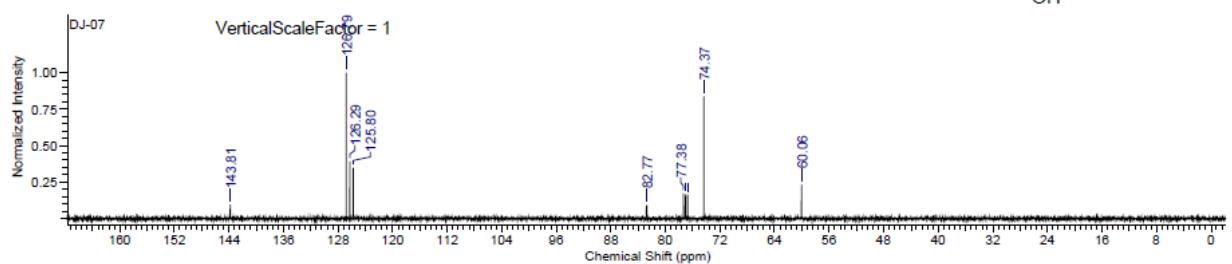
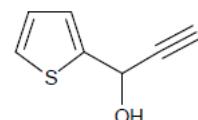


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 14:RMN 13C do 1-(tiofeno-2-il)prop-2-il-1-ol**

### (R/S)-2g

9/11/2013 8:56:37 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-07 Solicitacao N. L0527-10 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> OS	FW	138.1869
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-07 Solicitacao N. L0527-10 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMN'S\DJ_07\DJ-07.13C.fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Pulse Sequence	s2pul
		Spectrum Offset (Hz)	11056.6855
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



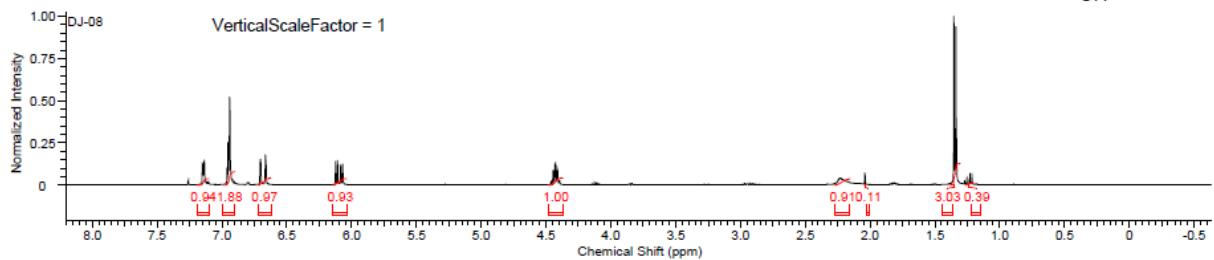
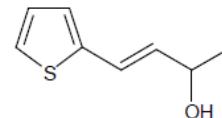
## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 15:RMN 1H do do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-ol**

### (R/S)-2h

9/11/2013 8:58:42 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-08 Solicitacao N. L0527-11 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> OS	FW	154.2294
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DJ-08 Solicitacao N. L0527-11 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ_O8\DJ-08.1Hfid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
		Pulse Sequence	s2pul
		Spectrum Offset (Hz)	2398.1873
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

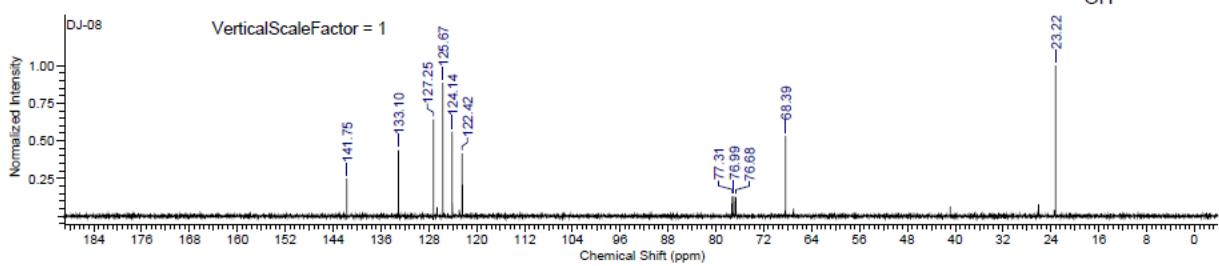
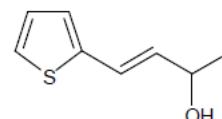


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 16:RMN 13C do do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-ol**

### (R/S)-2h

9/11/2013 8:59:52 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-08 Solicitacao N. L0527-11 29.05.2013 UFPE

Formula	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> OS	FW	154.2294
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-08 Solicitacao N. L0527-11 29.05.2013 UFPE
Date	May 29 2013	Date Stamp	May 29 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ_O8\DJ-08.13Cfid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Pulse Sequence	s2pul
		Spectrum Offset (Hz)	11044.4238
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



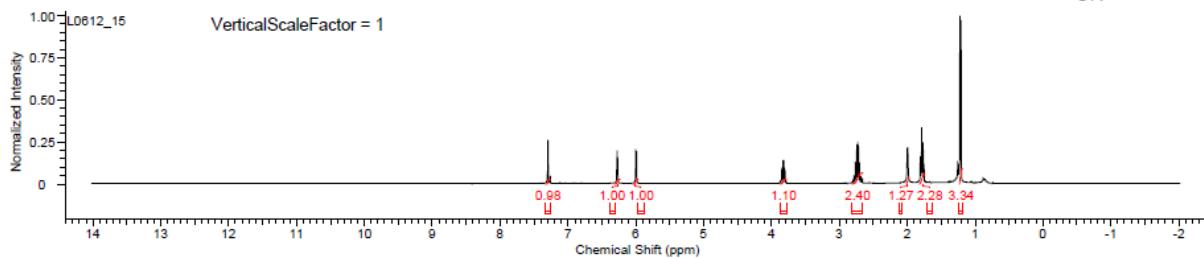
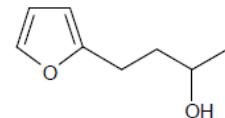
## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 17:RMN 1H do 4-(furan-2-yl)butan-2-ol**

### (R/S)-2i

9/11/2013 9:02:29 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-09 Solicitacao N. L0612-15 21.06.2013 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O	FW	140.1797
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DJ-09 Solicitacao N. L0612-15 21.06.2013 UFPE
Date	Jun 21 2013	Date Stamp	Jun 21 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5\Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMN'S\DJ09\L0612_15.1h.fid\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
			Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE

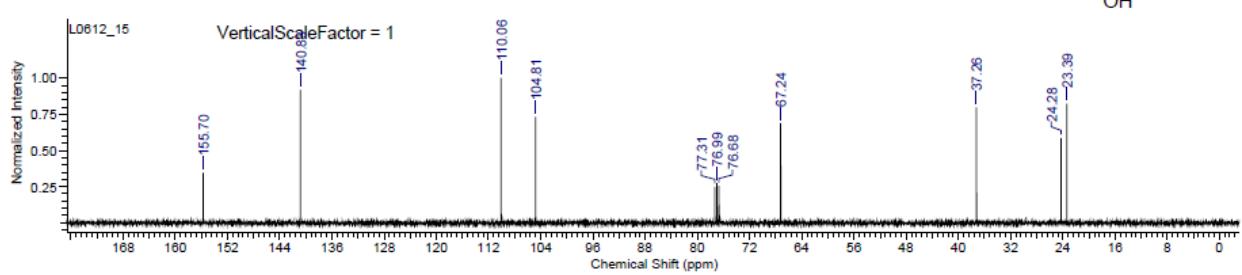
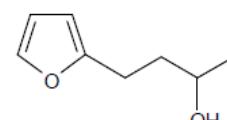


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 18:RMN 13C do 4-(furan-2-yl)butan-2-ol**

### (R/S)-2i

9/11/2013 9:04:07 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-09 Solicitacao N. L0612-15 21.06.2013 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O	FW	140.1797
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-09 Solicitacao N. L0612-15 21.06.2013 UFPE
Date	Jun 21 2013	Date Stamp	Jun 21 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5\Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMN'S\DJ09\L0612_15.13c.fid\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32788	Points Count	32788
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
			Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE



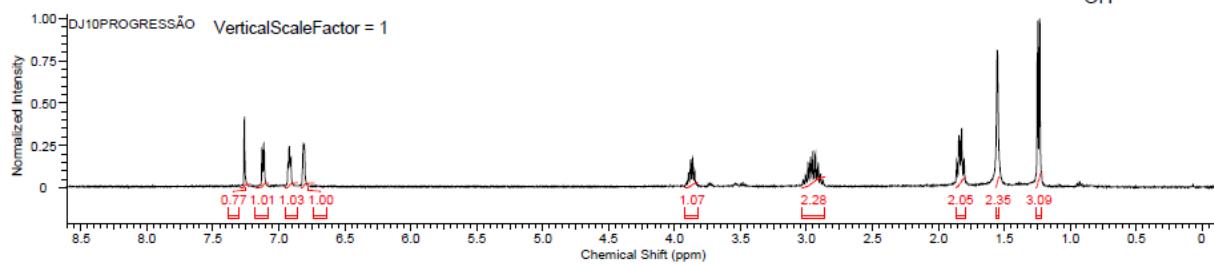
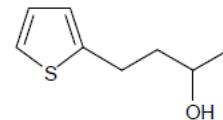
## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 19:RMN 1H do 4-(thiophen-2-yl)butan-2-ol**

### (R/S)-2j

9/11/2013 9:10:07 AM  
 Dartagnan Amostra DJ 10 Solicitacao N.L0719\_14 Data 18.07.13\_UFPE

Formula	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> OS	FW	156.2453
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DJ 10 Solicitacao N.L0719_14 Data 18.07.13_UFPE
Date	Jul 19 2013	Date Stamp	Jul 19 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\1FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ10\DJ10PROGRESSÃO\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	52.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

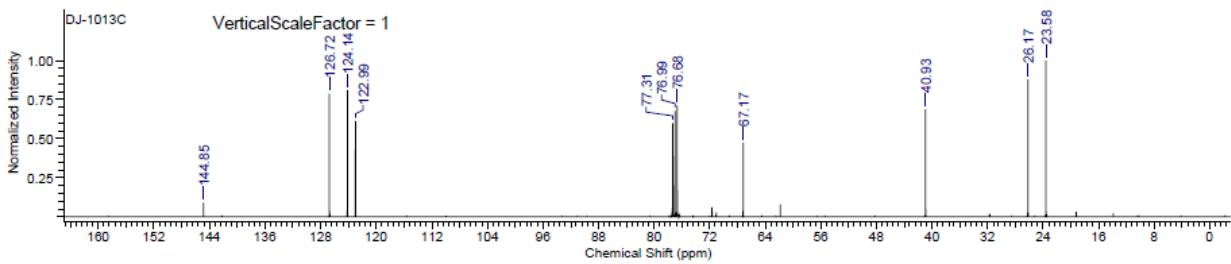
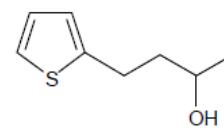


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 20:RMN 13C do 4-(thiophen-2-yl)butan-2-ol**

### (R/S)-2j

9/11/2013 9:12:46 AM  
 Dartagnan Amostra DJ-10 Solicitacao N. L0612-16 21.06.2013 UFPE

Formula	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> OS	FW	156.2453
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-10 Solicitacao N. L0612-16 21.06.2013 UFPE
Date	Jun 21 2013	Date Stamp	Jun 21 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\1FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ10\DJ-1013C\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

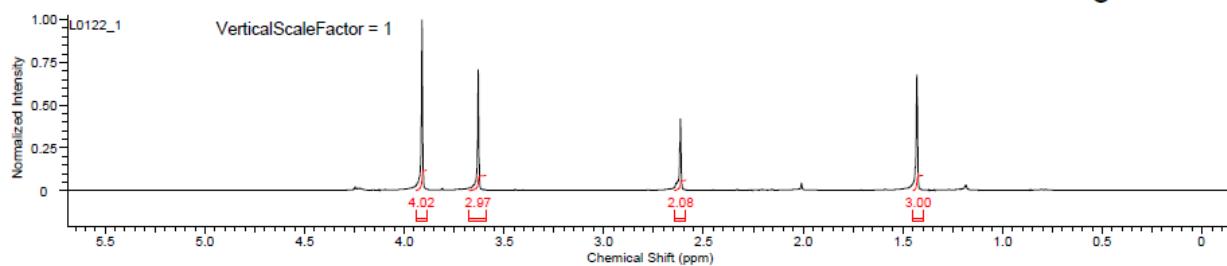
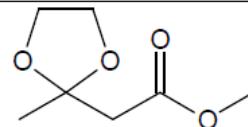


## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 21:RMN 1H do methyl 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate**

9/11/2013 9:20:35 AM  
 Dartagnan Amostra 1-BL1-23(1)-sbp1 Solicitacao N. L0122-1 23.01.2013 UFPE

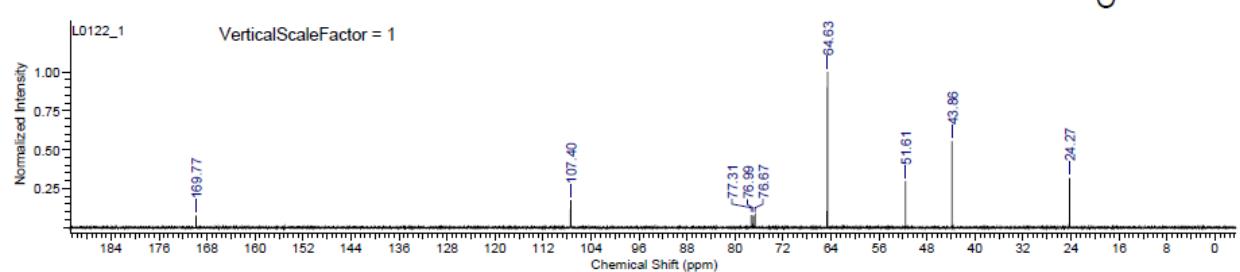
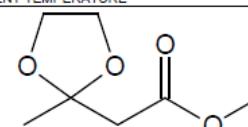
Formula	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	FW	160.1678
Acquisition Time (sec)	5.0000	Comment	Dartagnan Amostra 1-BL1-23(1)-sbp1 Solicitacao N. L0122-1 23.01.2013 UFPE
Date	Jan 23 2013	Date Stamp	Jan 23 2013
File Name	C:\Users\ldartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\1\1BL1-23-SBP 1 e 2\L0122_1.1h.fid\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	32051	Points Count	32768
Receiver Gain	34.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 22:RMN 13C do methyl 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate**

9/11/2013 9:22:22 AM  
 Dartagnan Amostra 1-BL1-23(1)-sbp1 Solicitacao N. L0122-1 22.01.2013 UFPE

Formula	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	FW	160.1678
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra 1-BL1-23(1)-sbp1 Solicitacao N. L0122-1 22.01.2013 UFPE
Date	Jan 23 2013	Date Stamp	Jan 23 2013
File Name	C:\Users\ldartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\1\1BL1-23-SBP 1 e 2\L0122_1.13c.fid\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32788	Points Count	32768
Receiver Gain	24.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

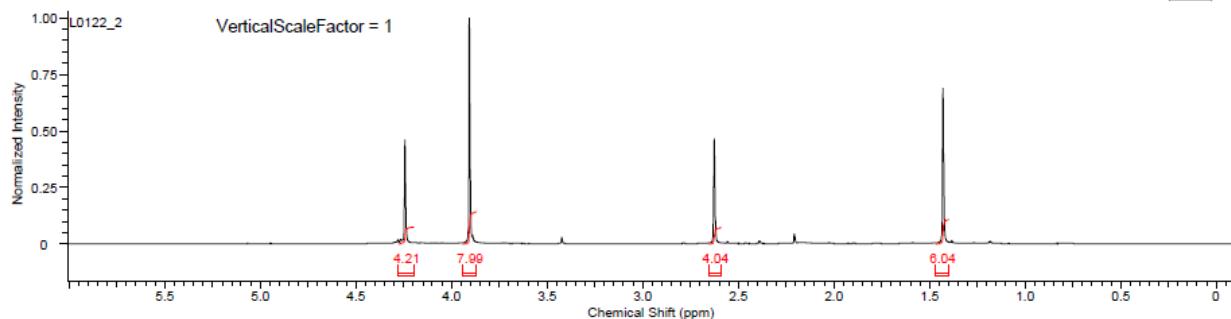
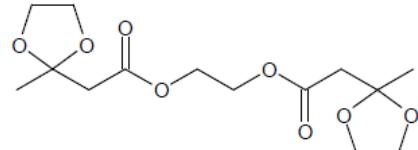


## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc](http://www.acdlabs.com/nmrproc)  
**Anexo 23:RMN 1H do ethane-1,2-diyl bis(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate)**

9/11/2013 9:25:18 AM  
Dartagnan Amostra 1-BL1-23(1)-sbp2 Solicitacao N. L0122-2 23.01.2013 UFPE

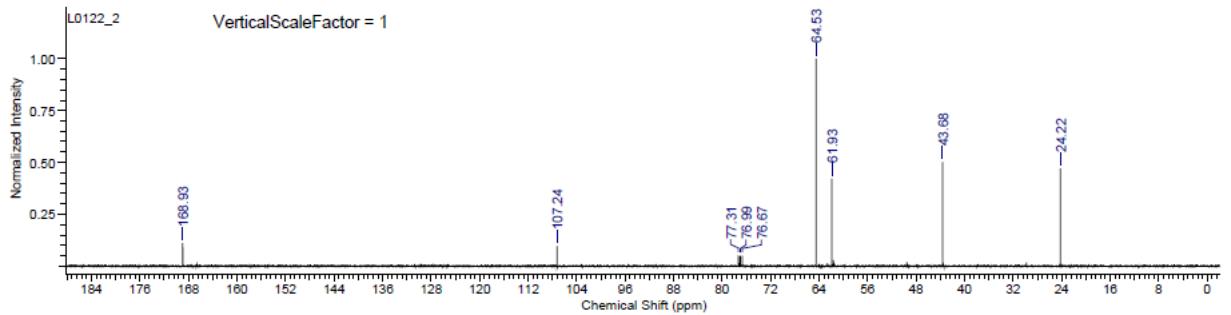
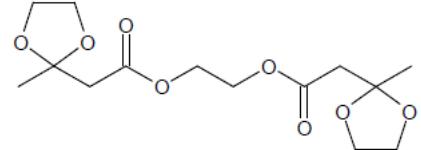
Formula	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	FW	318.3197
Acquisition Time (sec)	5.0000	Comment	Dartagnan Amostra 1-BL1-23(1)-sbp2 Solicitacao N. L0122-2 23.01.2013 UFPE
Date	Jan 23 2013	Date Stamp	Jan 23 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\11\BL1-23-SBP 1 e 2\L0122_2.1h.fid\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	32051	Points Count	32768
Receiver Gain	28.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc](http://www.acdlabs.com/nmrproc)  
**Anexo 24:RMN 13C do ethane-1,2-diyl bis(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate)**

9/11/2013 9:26:30 AM  
Dartagnan Amostra 1-BL1-23(1)-sbp2 Solicitacao N. L0122-2 23.01.2013 UFPE

Formula	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	FW	318.3197
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra 1-BL1-23(1)-sbp2 Solicitacao N. L0122-2 23.01.2013 UFPE
Date	Jan 23 2013	Date Stamp	Jan 23 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\11\BL1-23-SBP 1 e 2\L0122_2.13c.fid\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	24.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

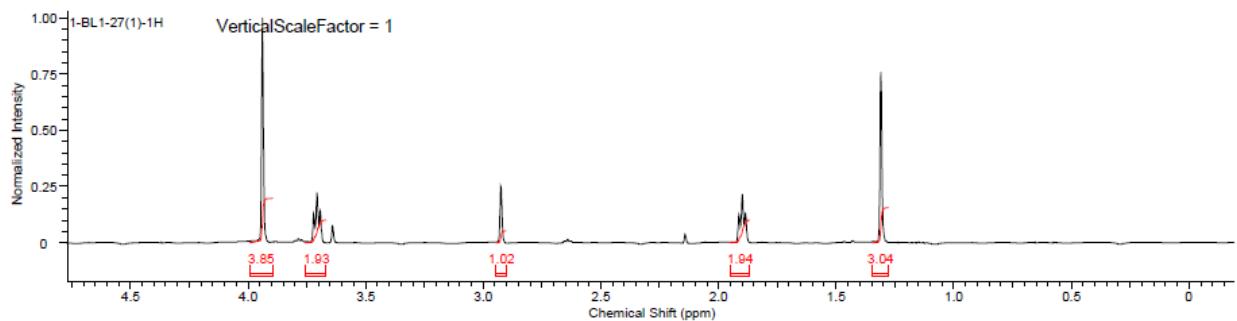
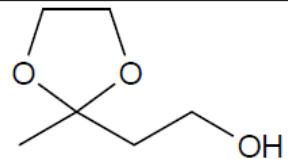


## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 25:RMN 1H do 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etanol**

9/11/2013 9:29:35 AM  
 Dartagnan Amostra 1-BL1-27(1) Solicitacao N. L0205-3 05.02.2013 UFPE

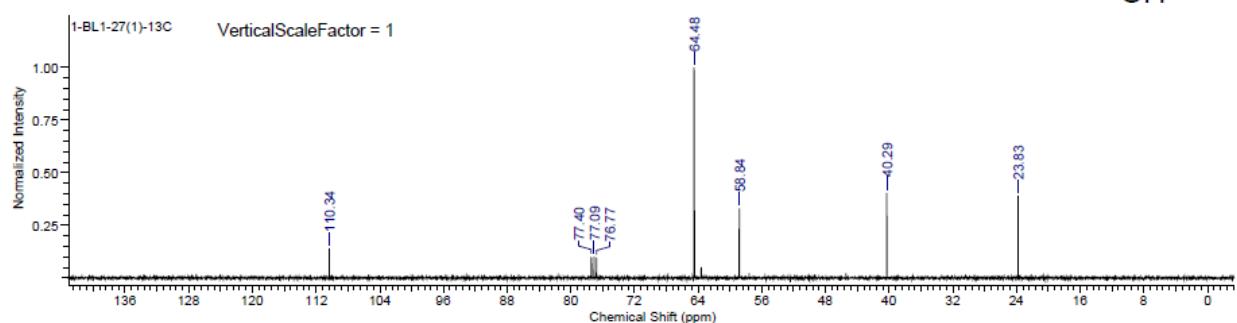
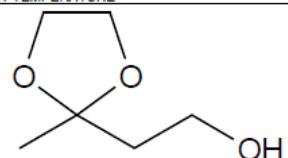
Formula	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	FW	132.1577
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra 1-BL1-27(1) Solicitacao N. L0205-3 05.02.2013 UFPE
Date	Feb 5 2013	Date Stamp	Feb 5 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\1\1-BL1-27(1)-1H\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	44.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6410.26
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 26:RMN 13C do 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etanol**

9/11/2013 9:30:41 AM  
 Dartagnan Amostra 1-BL1-27(1) Solicitacao N. L0205-3 05.02.2013 UFPE

Formula	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	FW	132.1577
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra 1-BL1-27(1) Solicitacao N. L0205-3 05.02.2013 UFPE
Date	Feb 5 2013	Date Stamp	Feb 5 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\1\1-BL1-27(1)-13C\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

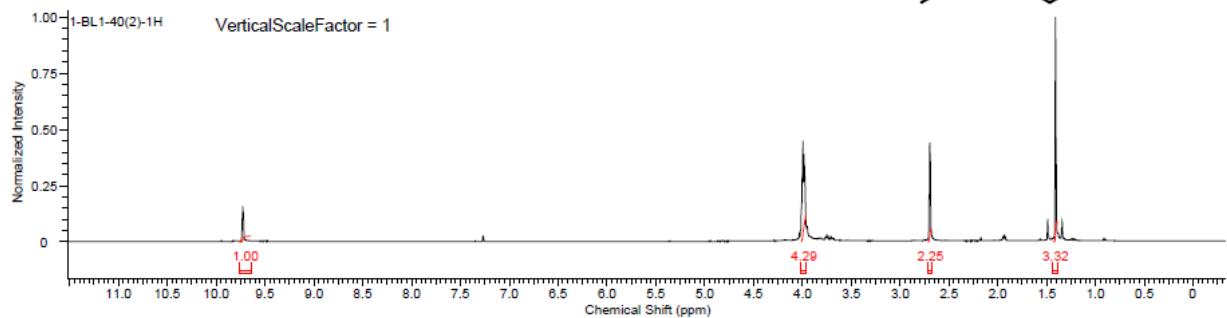
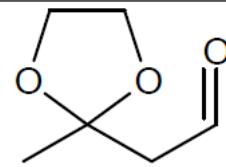


## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 27:RMN 1H do acetaldeído 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)**

9/11/2013 9:38:03 AM  
 Dartagnan Amostra 1-BL1-40(2) Solicitacao N. L0319-1 20.03.2013 UFPE

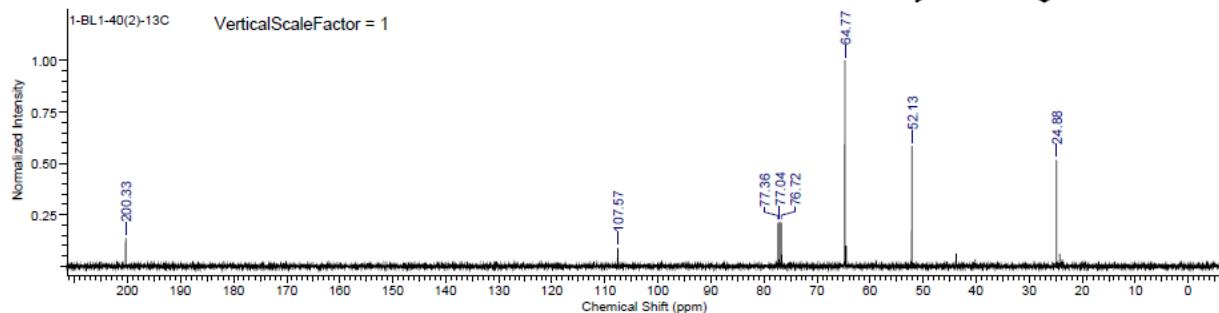
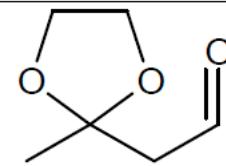
Formula	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	FW	130.1418
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra 1-BL1-40(2) Solicitacao N. L0319-1 20.03.2013 UFPE
Date	Mar 20 2013	Date Stamp	Mar 20 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\1\1-BL1-40(2)-1H\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	20480	Points Count	32768
Receiver Gain	10.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.82
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 28:RMN 13C do acetaldeído 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)**

9/11/2013 9:37:15 AM  
 Dartagnan Amostra 1-BL1-40(2) Solicitacao N. L0319-1 20.03.2013 UFPE

Formula	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	FW	130.1418
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra 1-BL1-40(2) Solicitacao N. L0319-1 20.03.2013 UFPE
Date	Mar 20 2013	Date Stamp	Mar 20 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\1\1-BL1-40(2)-13C\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

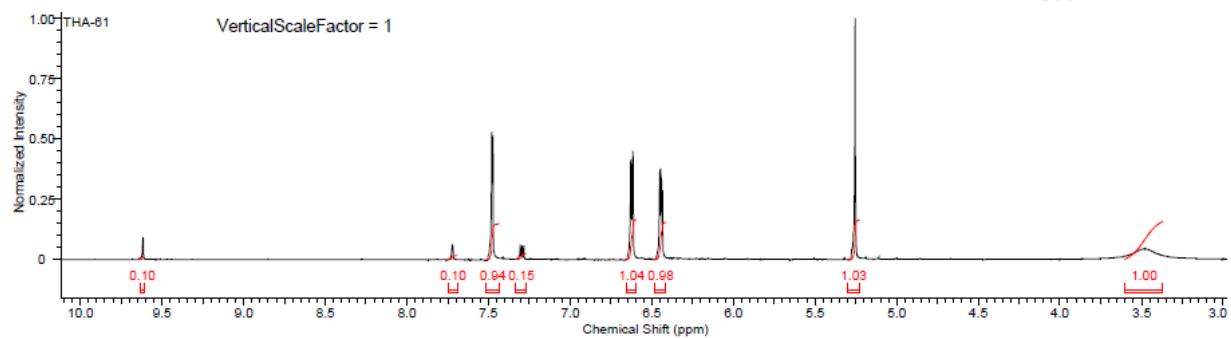
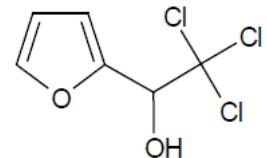


## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 29:RMN 1H do 2,2,2-tricloro-1-(Furan-2-il)etanol**

9/11/2013 2:58:05 PM  
 THA-61

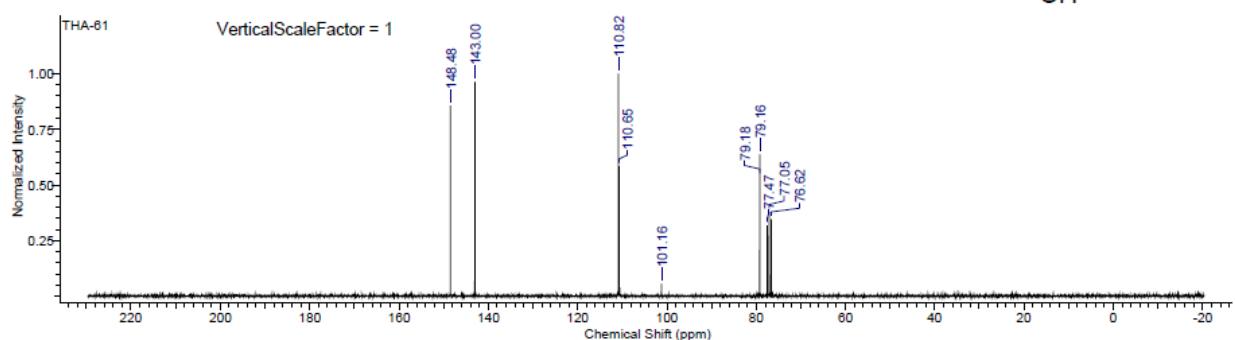
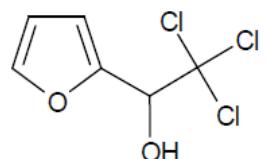
Formula	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> O	FW	215.4617
Acquisition Time (sec)	3.6413	Comment	THA-61
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\Darta-academ\grad\TDQ\FID's\THA-61.13C.fid\THA-61.1h.fid\fid	Date	May 29 2012
Nucleus	1H	Number of Transients	16
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00
Spectrum Offset (Hz)	1949.7410	Spectrum Type	STANDARD
		Sweep Width (Hz)	4499.44
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 30:RMN 13C do 2,2,2-tricloro-1-(Furan-2-il)etanol**

9/11/2013 3:05:11 PM  
 THA-61

Formula	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> O	FW	215.4617
Acquisition Time (sec)	1.7375	Comment	THA-61
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\Darta-academ\grad\TDQ\FID's\THA-61.13C.fid\fid	Date	May 29 2012
Nucleus	13C	Number of Transients	32
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00
Spectrum Offset (Hz)	7805.2813	Spectrum Type	STANDARD
		Sweep Width (Hz)	18859.03
		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

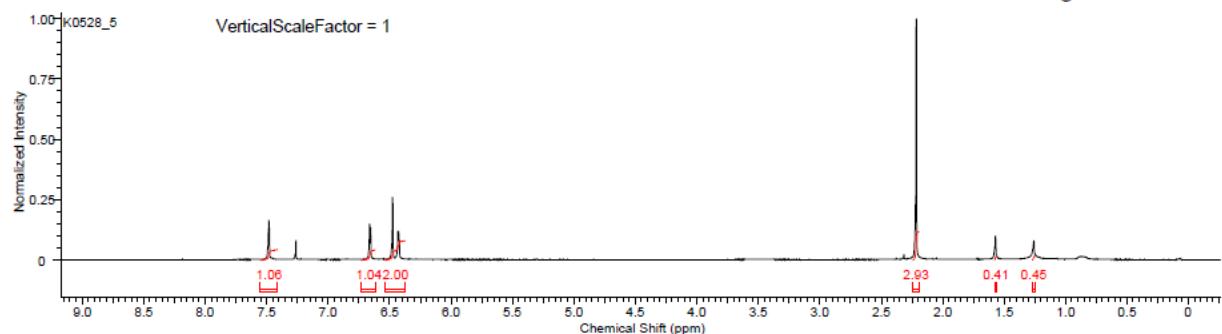
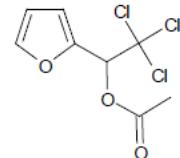


## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 31:RMN 1H do 2,2,2-trichloro-1-(furan-2-yl)ethyl acetate**

9/11/2013 3:08:20 PM  
Dartagnan Amostra ETHF-62 Solicitacao N. K0528-5 28.05.2012 UFPE

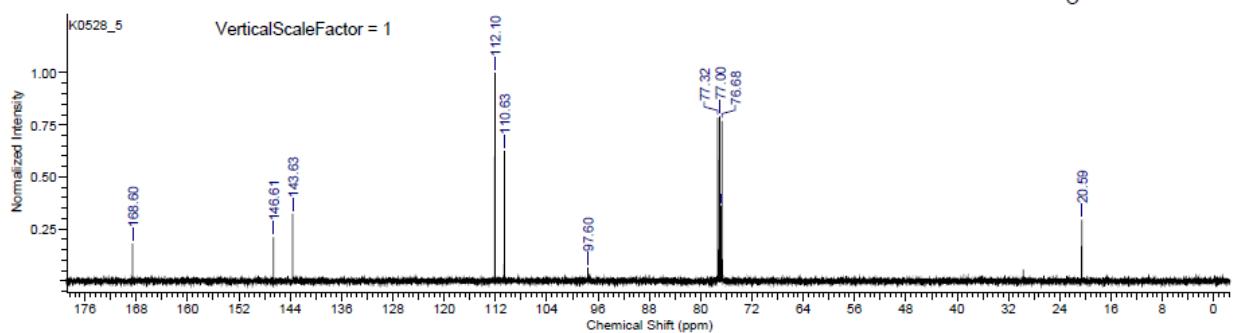
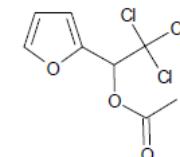
Formula	$C_7H_7Cl_3O_2$	FW	257.4984
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra ETHF-62 Solicitacao N. K0528-5 28.05.2012 UFPE
Date	May 28 2012	Date Stamp	May 28 2012
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Points Count	16384	Pulse Sequence	s2pul
Spectrum Offset (Hz)	2397.7961	Spectrum Type	STANDARD
		Number of Transients	16
		Receiver Gain	30.00
		Original Points Count	16384
		Solvent	CHLOROFORM-d
		Sweep Width (Hz)	6410.26
		Temperature (degree C)	27.000



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 32:RMN 13C do 2,2,2-trichloro-1-(furan-2-yl)ethyl acetate**

9/11/2013 3:12:00 PM  
Dartagnan Amostra ETHF-62 Solicitacao N. K0528-5 28.05.2012 UFPE

Formula	$C_7H_7Cl_3O_2$	FW	257.4984
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra ETHF-62 Solicitacao N. K0528-5 28.05.2012 UFPE
Date	May 28 2012	Date Stamp	May 28 2012
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Spectrum Offset (Hz)	11056.5859	Spectrum Type	STANDARD
		Number of Transients	1024
		Receiver Gain	30.00
		Original Points Count	32768
		Solvent	CHLOROFORM-d
		Sweep Width (Hz)	25510.20
		Temperature (degree C)	27.000



## Procedimento experimental

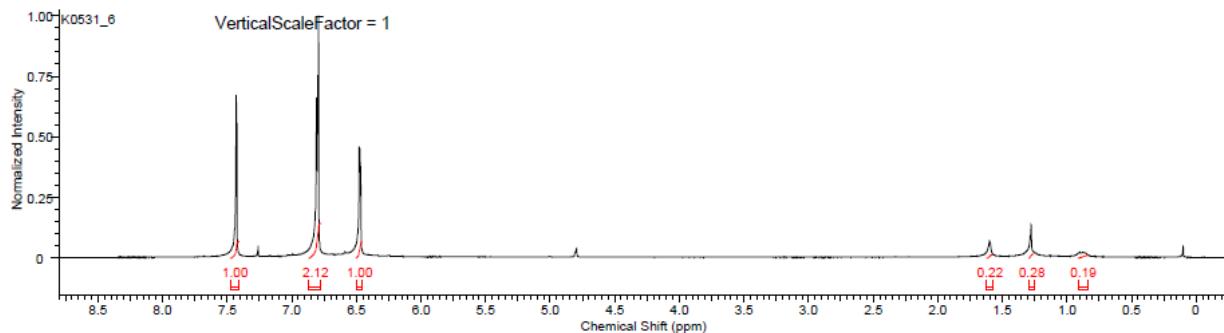
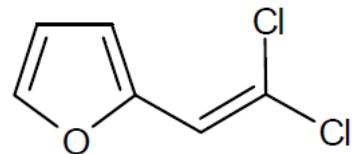
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

### Anexo 33:RMN 1H do 2-(2,2-diclorovinil)furano

9/11/2013 3:36:06 PM

Dartagnan Amostra DCF-63 Solicitacao N. K0331-6 31.05.2012 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O	FW	163.0014
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DCF-63 Solicitacao N. K0331-6 31.05.2012 UFPE
Date	May 31 2012	Date Stamp	May 31 2012
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Points Count	16384	Pulse Sequence	s2pul
Spectrum Offset (Hz)	2398.1873	Spectrum Type	STANDARD
		Number of Transients	16
		Original Points Count	16384
		Receiver Gain	38.00
		Solvent	CHLOROFORM-d
		Sweep Width (Hz)	6410.26
		Temperature (degree C)	27.000



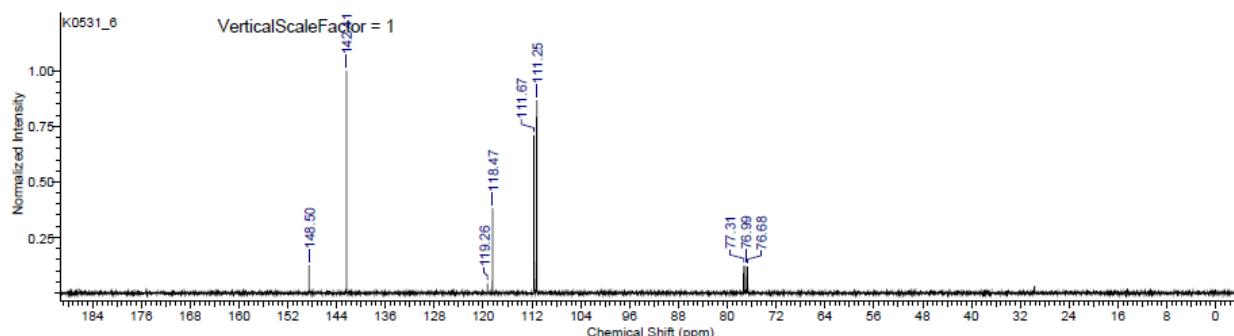
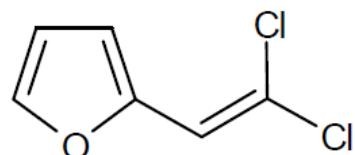
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

### Anexo 34:RMN 13C do 2-(2,2-diclorovinil)furano

9/11/2013 3:38:30 PM

Dartagnan Amostra DCF-63 Solicitacao N. K0331-6 31.05.2012 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O	FW	163.0014
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DCF-63 Solicitacao N. K0331-6 31.05.2012 UFPE
Date	May 31 2012	Date Stamp	May 31 2012
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Spectrum Offset (Hz)	11053.7646	Spectrum Type	STANDARD
		Number of Transients	1024
		Original Points Count	32768
		Receiver Gain	30.00
		Solvent	CHLOROFORM-d
		Sweep Width (Hz)	25510.20
		Temperature (degree C)	27.000



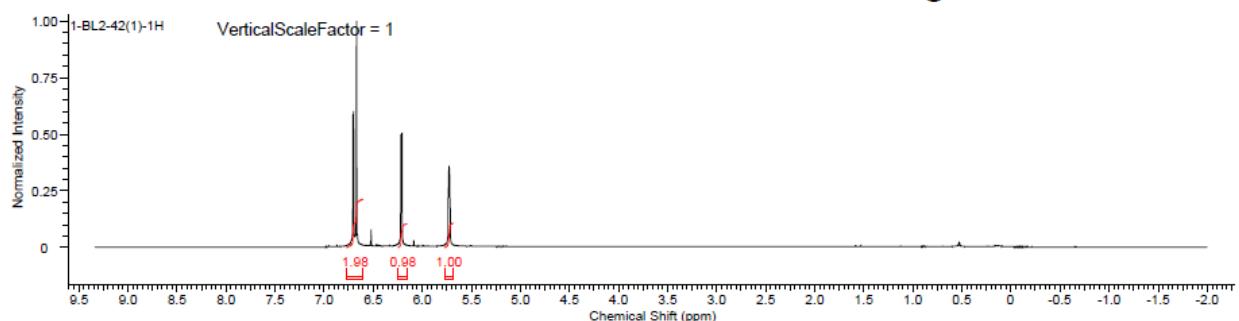
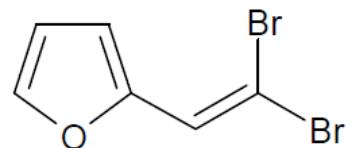
## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 35:RMN 1H do 2-(2,2-dibromovinyl)furan**

9/11/2013 9:46:09 AM  
 dartangnan+rubens amostra sem AlCl3 30.04.13

Formula C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>O FW 251.9034

Acquisition Time (sec)	3.4211	Comment	dartangnan+rubens amostra sem AlCl3 30.04.13
Date	Apr 30 2013	Date Stamp	Apr 30 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\111-BL2-42(1)-1Hfid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	15494	Points Count	16384
Receiver Gain	6.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	4528.99
			Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE

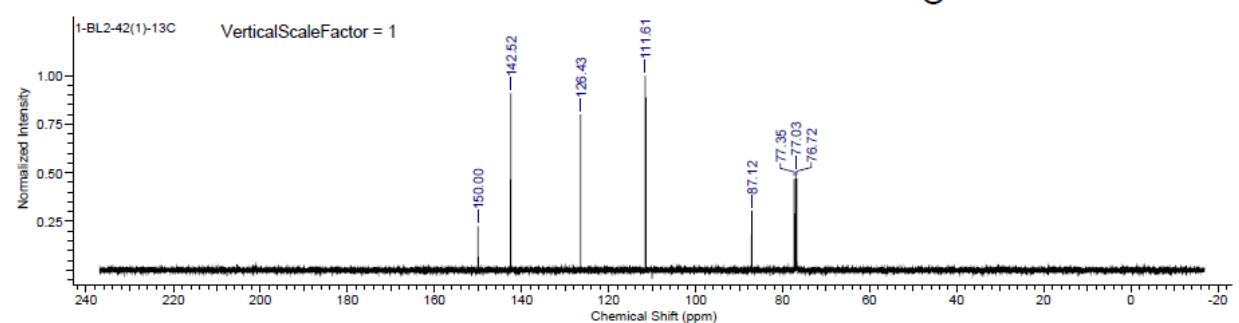
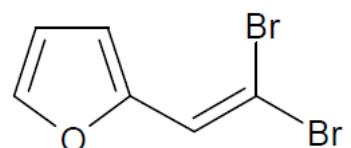


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 36:RMN 13C do 2-(2,2-dibromovinyl)furan**

9/11/2013 9:46:46 AM  
 Dartagnan Amostra 1-BL2-42(1) Solicitacao N. L0313\_13 20.03.2013 UFPE

Formula C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>O FW 251.9034

Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra 1-BL2-42(1) Solicitacao N. L0313_13 20.03.2013 UFPE
Date	Mar 20 2013	Date Stamp	Mar 20 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\111-BL2-42(1)-13Cfid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
			Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE

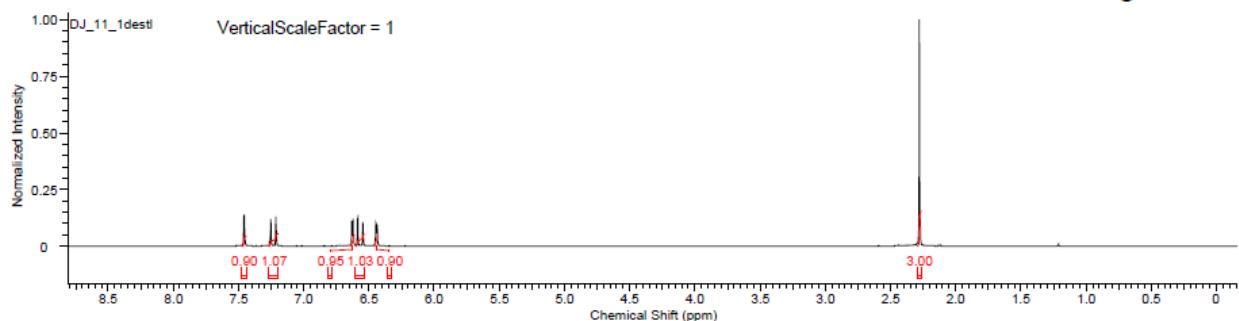
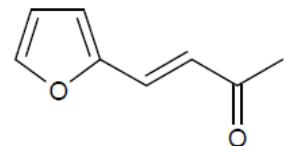


## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 37:RMN 1H do (E)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-one**

9/11/2013 2:13:08 PM  
Dartagnan Amostra DJ-11 Solicitud N. L0612-17 21.06.2013 UFPE

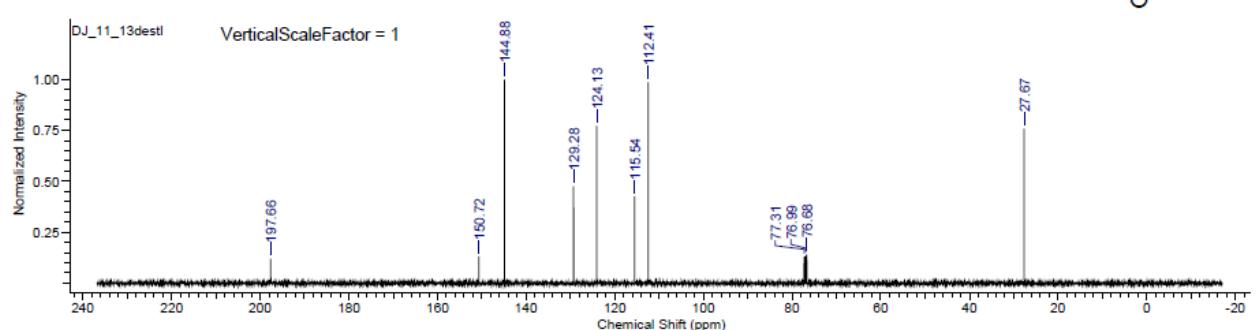
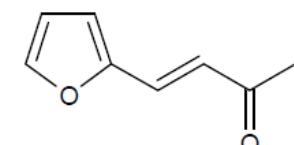
Formula	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O	FW	136.1479
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Dartagnan Amostra DJ-11 Solicitud N. L0612-17 21.06.2013 UFPE
Date	Jun 21 2013	Date Stamp	Jun 21 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ11\DJ_11_1dest\fid		
Frequency (MHz)	399.74	Nucleus	1H
Original Points Count	16384	Points Count	16384
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8410.26
			Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 38:RMN 13C do (E)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-one**

9/11/2013 2:17:02 PM  
Dartagnan Amostra DJ-11 Solicitud N. L0612-17 21.06.2013 UFPE

Formula	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O	FW	136.1479
Acquisition Time (sec)	1.2845	Comment	Dartagnan Amostra DJ-11 Solicitud N. L0612-17 21.06.2013 UFPE
Date	Jun 21 2013	Date Stamp	Jun 21 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID'S\FID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ11\DJ_11_13dest\fid		
Frequency (MHz)	100.53	Nucleus	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	30.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25510.20
			Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE

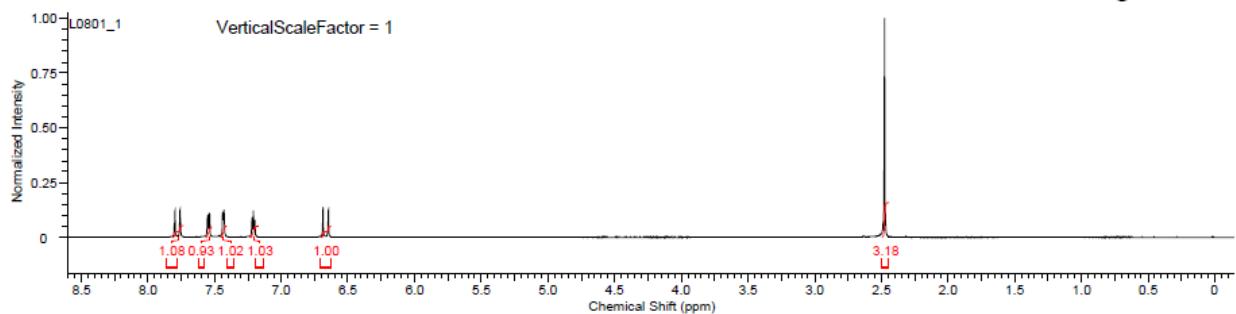
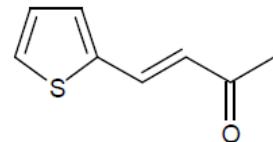


## Procedimento experimental

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 39:RMN 1H do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-one**

9/11/2013 2:43:24 PM  
 Dartagnan Amostra DJ-12 Solicitacao N.L0801-1 Data 01.08.13\_UFPE

Formula	C	H	OS	FW	152.2135
Acquisition Time (sec)	2.5559			Comment	Dartagnan Amostra DJ-12 Solicitacao N.L0801-1 Data 01.08.13_UFPE
Date	Aug 1 2013			Date Stamp	Aug 1 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID\SIFID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ12\di_12puro\L0801_1.1h.fid\fid				
Frequency (MHz)	399.74			Nucleus	1H
Original Points Count	16384			Number of Transients	16
Receiver Gain	30.00			Pulse Sequence	s2pul
Spectrum Type	STANDARD			Spectrum Offset (Hz)	2480.5313
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)  
**Anexo 40:RMN 13C do (E)-4-(thiophen-2-yl)but-3-en-2-one**

9/11/2013 2:41:52 PM  
 Saulo Miranda Amostra Reacao 4.2 Solicitacao N.L0726-5 Data 01.08.13\_UFPE

Formula	C	H	OS	FW	152.2135
Acquisition Time (sec)	1.2845			Comment	Saulo Miranda Amostra Reacao 4.2 Solicitacao N.L0726-5 Data 01.08.13_UFPE
Date	Aug 1 2013			Date Stamp	Aug 1 2013
File Name	C:\Users\dartagnan\Desktop\EXAME - PROGRESSÃO\exame de progressão\5.Experimental Procedure and FID\SIFID\RMN\2\RAC_2_RMNS\DJ12\di_12puro\L0801_1.13c.fid\fid				
Frequency (MHz)	100.53			Nucleus	13C
Original Points Count	32768			Number of Transients	256
Receiver Gain	30.00			Pulse Sequence	s2pul
Spectrum Type	STANDARD			Spectrum Offset (Hz)	11056.6855
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

