



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

LUCAS RODRIGUES FERREIRA GUIMARÃES TAVARES

**SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE FRAGMENTOS DO SESELIDIOL A PARTIR
DA RESOLUÇÃO CINÉTICA-ENZIMÁTICA DE BROMO-ALQUINÓIS**

Recife
2025

Lucas Rodrigues Ferreira Guimarães Tavares

**SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE FRAGMENTOS DO SESELIDIOL A PARTIR
DA RESOLUÇÃO CINÉTICA-ENZIMÁTICA DE BROMO-ALQUINÓIS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Química da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Química.

Orientadores: Paulo Henrique Menezes
Jorge de Lima Neto

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Tavares, Lucas Rodrigues Ferreira Guimarães.

Síntese Estereosseletiva de fragmentos do Seselidiol a partir da Resolução Cinética-Enzimática de Bromo-Alquinóis / Lucas Rodrigues Ferreira Guimarães Tavares. - Recife, 2025.

47 p. : il., tab.

Orientador(a): Paulo Henrique Menezes da Silva

Coorientador(a): Jorge de Lima Neto

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Química - Bacharelado, 2025.

Inclui referências, apêndices.

1. Poliacetilênicos. 2. Seselidiol. 3. CAL-B. 4. Resolução Enzimática. I. Silva, Paulo Henrique Menezes da. (Orientação). II. Lima Neto, Jorge de. (Coorientação). IV. Título.

540 CDD (22.ed.)

Trabalho de Conclusão de Curso
Curso de Bacharelado em Química
2024.2 – Prof^a. Dr^a. Giovannia Araújo de Lima Pereira

Título do trabalho:

"SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE FRAGMENTOS DO SESELIDIOL A PARTIR DA RESOLUÇÃO CINÉTICA-ENZIMÁTICA DE BROMO-ALQUINÓIS"

Defendida por: Lucas Rodrigues Ferreira Guimarães Tavares

Data da defesa: 11 de abril de 2025.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva
Departamento de Química Fundamental - CCEN/UFPE

BANCA AVALIADORA:

 Documento assinado digitalmente
IVANI MALVESTITI
Data: 11/04/2025 17:31:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Ivani Malvestiti
Departamento de Química Fundamental - CCEN/UFPE

 Documento assinado digitalmente
DENILSON DE VASCONCELOS FREITAS
Data: 11/04/2025 21:00:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Denílson Vasconcelos de Freitas
Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste - CETENE/UFPE

Nota: **9,4 (nove vírgula quatro)**

Observação:

À Heloísa, Jorge e Myriam, por terem acompanhado e apoiado minha trajetória,
cada um à sua maneira.

AGRADECIMENTOS

Desde o começo da escrita, essa, curiosamente, foi a sessão que mais revisitei em minha cabeça. Agradecer para mim é um ato de suma importância, ao mesmo tempo que encontro muita dificuldade em fazê-lo. Por isso quero aproveitar esse trabalho para exaltar todos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu chegasse até aqui. Portanto,

Obrigado aos meus pais e irmã, os quais dediquei este trabalho e que, como mencionei, me apoiaram durante todo o percurso.

Obrigado a minha avó Adnilza (mainha), que celebra com orgulho todas as minhas conquistas, desde que aprendi as cores com as “panpinhas” até minha aprovação na federal.

Obrigado a Gabriela, minha parceira, que embora tenha surgido em minha vida na reta final do curso, me ajudou a atravessar momentos muito difíceis (“Afinal, o que é ser químico?”). Saiba que você torna tudo mais leve.

Obrigado a minha família, que ao mesmo tempo que me acolhe, sempre está me incentivando a ir mais longe. Vocês são incríveis.

Obrigado ao professor Paulo Menezes e a Jorge Neto por toda orientação, e a todos os professores que contribuíram para minha formação, muito do que sei hoje devo seus ensinamentos.

Não menos importante obrigado a todos os colegas e amigos, dentro e fora da universidade, que preencheram minha experiência com momentos alegres, caóticos e descontraídos.

Obrigado também ao CNPq pela concessão de bolsa durante o período de execução deste trabalho.

Obrigado a todos os colaboradores do Departamento de Química Fundamental, em especial aos membros da Central Analítica. Muitas pesquisas, inclusive essa, só conseguem avançar com as análises feitas por esse setor.

Aos que não foram citados aqui, obrigado também.

Era uma época em que a vontade e a obstinação de existir, de deixar marcas, de provocar atrito com tudo aquilo que existe, não era inteiramente usada, dado que muitos não faziam nada com isso - por miséria ou ignorância ou porque tudo dava certo para eles do mesmo jeito - e assim uma certa quantidade andava perdida no vazio.

(CALVINO, 1997, p. 31)

RESUMO

Produtos naturais acetilênicos ou poliacetilênicos são denominações utilizadas para compostos que contém uma ou mais ligações triplas em sua estrutura e encontram-se distribuídos em plantas, insetos, fungos e organismos marinhos. O Seselidiol é um composto poliacetilênico isolado de uma planta, *Seseli Mairei Wolff*, em um rendimento de apenas 0,0085% e possui atividade citotóxica e anti-inflamatória. A partir de uma análise retrossintética, o Seselidiol foi dividido em três fragmentos principais, sendo um destes um bromo-alquino quiral. Esse trabalho descreve o desenvolvimento de uma estratégia sintética para a preparação de um composto análogo a esse fragmento de modo estereosseletivo. A síntese foi iniciada a partir da preparação do ($\pm$)-1-fenil-2-propin-1-ol, ($\pm$)-**1**, um álcool acetilênico, obtido a partir da adição do acetileto de sódio ao benzaldeído. A subsequente reação de bromação utilizando N-Bromosuccinimida levou ao brometo correspondente, o 3-bromo-1-fenil-prop-2-in-1-ol, ($\pm$)-**2**, em um rendimento de 26% o qual foi submetido a um estudo para determinar a possibilidade de obtenção dos enantiômeros correspondentes a partir de uma etapa de resolução enzimática. Para isso, inicialmente foi necessário descobrir as melhores condições para a separação efetiva dos enantiômeros através de cromatografia gasosa utilizando uma coluna quiral contendo β -ciclodextrina como fase estacionária. Diversos parâmetros foram analisados na tentativa de separação dos sinais correspondentes aos enantiômeros obtidos e as melhores condições de separação foram determinadas. O composto ($\pm$)-**2** foi então submetido a uma reação de resolução enzimática empregando a enzima CAL-B (*Candida Antarctica Lipase B*) e a reação foi monitorada durante 6 h. Apesar da enzima promover a reação de acetilação, não foi observado excesso enantiomérico nos produtos obtidos. Na tentativa de explicar esse resultado, cálculos do volume e comprimento dos compostos sintetizados foram realizados e pôde-se observar que a presença do átomo de bromo no composto ($\pm$)-**2** diminuiu a especificidade da acetilação pela enzima por conta de tamanhos relativamente parecidos entre os grupos. Essa hipótese foi confirmada a partir da realização da etapa de resolução enzimática utilizando o 1-bromo-pent-1-in-3-ol, ($\pm$)-**4**, que levou a elevados excessos enantioméricos.

Palavras-chave: Poliacetilênicos; Seselidiol; CAL-B; Resolução enzimática.

ABSTRACT

Acetylenic or polyacetylenic natural products are names used for compounds that contain one or more triple bonds in their structure and are distributed in plants, insects, fungi, and marine organisms. Seselidiol is a polyacetylenic compound isolated from a plant, *Seseli Mairei Wolff*, in a yield of only 0.0085% and has cytotoxic and anti-inflammatory properties. From a retrosynthetic analysis, Seselidiol was divided into three main fragments, one of which is a chiral bromo-alkynol. This work describes the development of a synthetic strategy for preparing a compound analogous to this fragment in a stereoselective manner. The synthesis was initiated from the preparation of ($\pm$)-1-phenyl-2-propyn-1-ol, ($\pm$)-**1**, an acetylenic alcohol, obtained from the reaction of sodium acetylide and benzaldehyde. The subsequent bromination reaction using N-bromosuccinimide led to the corresponding bromide, 3-bromo-1-phenyl-prop-2-yn-1-ol, ($\pm$)-**2**, in 26% yield, which was subjected to a study to determine the possibility of obtaining the corresponding enantiomers from an enzymatic resolution step. To this end, it was initially necessary to find the best conditions for the effective separation of the enantiomers through gas chromatography using a chiral column containing β -cyclodextrin as the stationary phase. Several parameters were analyzed in an attempt to separate the signals corresponding to the enantiomers obtained, and the best separation conditions were determined. The compound ($\pm$)-**2** was then subjected to an enzymatic resolution reaction using the enzyme CAL-B (*Candida Antarctica Lipase B*), and the reaction was monitored for 6 h. Although the enzyme promotes the acetylation reaction, no enantiomeric excess was observed in the products obtained. In an attempt to explain this result, calculations of the volume and length of the synthesized compounds were performed, and it was observed that the presence of the bromine atom in compound ($\pm$)-**2** decreased the specificity of acetylation by the enzyme due to relatively similar sizes between the groups. This hypothesis was confirmed by performing the enzymatic resolution step using 1-bromo-pent-1-yn-3-ol, ($\pm$)-**4**, which led to high enantiomeric excesses.

Keywords: Polyacetylenic; Seselidiol; CAL-B; Enzymatic resolution.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Exemplos de compostos poliacetilênicos isolados de plantas.....	14
Figura 2 –	Estrutura do Seselidiol.....	16
Figura 3 –	Ibuprofeno.....	17
Figura 4 –	Estrutura do 1-fenil-2-propin-1-ol, (±)- 1	27
Figura 5 –	Preço de 100 mL de uma solução 0,5M do brometo de etinilmagnésio em THF.....	27
Figura 6 –	Espectro de massas (<i>m/z</i>) obtido para o bromo-alquinol, (±)- 2	29
Figura 7 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do bromo-alquinol, (±)- 2	30
Figura 8 –	Cromatogramas obtidos nos testes de melhor rampa cromatográfica do (a) Método 4; (b) Método 7.....	32
Figura 9 –	Cromatograma obtido no GC quiral após 1 h de resolução enzimática.....	33
Figura 10 –	Representação esquemática da Regra de Kazlauskas.....	34
Figura 11 –	(a) Distâncias entre o carbono central e as extremidades dos grupos; (b) Volume dos grupos ligados; (c) Estrutura dos compostos (±)- 1 e (±)- 2	35
Figura 12 –	Cromatograma da reação de resolução cinética do composto (±)- 4 utilizando CAL-B: (a) após 1 h e (b) após 24 h.....	37

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 –	Resolução enzimática de álcoois propargílicos.....	18
Esquema 2 –	Resolução cinética enzimática de α -alenóis.....	19
Esquema 3 –	Resolução cinética enzimática de álcoois propargílicos arílicos.....	19
Esquema 4 –	Alguns métodos para síntese de diínos não- simétricos.....	20
Esquema 5 –	Reação de Cadiot–Chodkiewicz.....	20
Esquema 6 –	Mecanismo da reação de Cadiot–Chodkiewicz.....	21
Esquema 7 –	Retrossíntese proposta para o Seselidiol.....	22
Esquema 8 –	Estratégia retrossintética para obtenção do fragmento C.....	26
Esquema 9 –	Síntese do 1-fenil-2-propin-1-ol, ($\pm$)- 1	28
Esquema 10 –	Síntese de ($\pm$)- 2 a partir da bromação de ($\pm$)- 1	29
Esquema 11 –	Resolução enzimática de ($\pm$)- 2	32
Esquema 12 –	Comparação entre os resultados deste trabalho e do estudo de Raminelli et al.....	33
Esquema 13 –	Resolução enzimática de ($\pm$)- 4	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Condições aplicadas para separação de $(\pm)$ - 2	31
------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAL-B	Enzima Lipase B
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
EtOAc	Acetato de Etila
GC	Cromatografia a Gás
GC-MS	Cromatografia a Gás Acoplada à Espectrometria de Massas
NBS	N-Bromosuccinimida
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
THF	Tetrahidrofurano

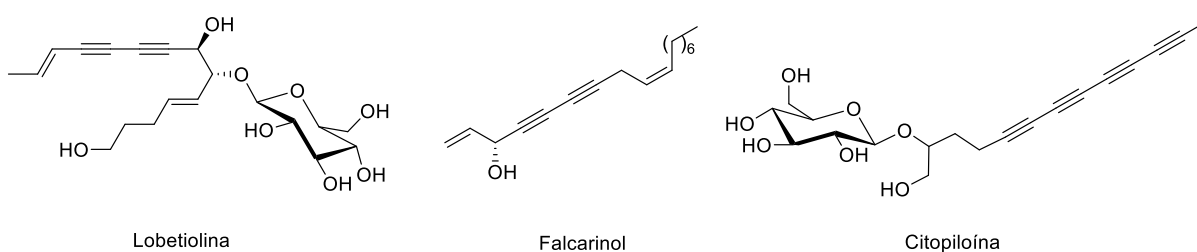
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
2.1	Seselidiol.....	16
2.2	Resolução Enzimática.....	17
2.3	Síntese de Diínos.....	19
2.4	Retrossíntese.....	21
3	OBJETIVOS.....	23
3.1	Objetivo Geral.....	23
3.2	Objetivos Específicos.....	23
4	METODOLOGIA.....	24
4.1	Generalidades.....	24
4.2	Síntese do 1-fenil-2-propin-1-ol, ($\pm$)-1.....	25
4.3	Síntese do 3-bromo-1-fenil-prop-2-in-1-ol, ($\pm$)-2.....	25
4.4	Resolução Enzimática.....	25
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
5.1	Síntese de Alquinóis.....	26
5.2	Síntese de Bromo-Alquinóis.....	28
5.3	Estudos de Resolução Enzimática.....	30
6	CONCLUSÃO.....	38
7	PERSPECTIVAS.....	39
8	BIBLIOGRAFIA.....	40
	APÊNDICE A.....	46

1. INTRODUÇÃO

Produtos naturais acetilênicos ou poliacetilênicos são denominações utilizadas para compostos que contêm uma ou mais ligações triplas em sua estrutura. Os compostos poliacetilênicos são moléculas geralmente instáveis e estão distribuídos por diversos grupos da natureza, dentre eles: plantas (WAT; JOHNS; TOWERS, 1980), insetos (HARITOS et al., 2012) e fungos (NEGRI, 2015). Adicionalmente, essas substâncias são comumente encontradas em organismos marinhos (JUAN et al., 2014), e podem compreender eninos e enediínos. Mais de 2000 compostos poliacetilênicos já foram descritos, dos quais mais da metade são originários de plantas da família *Asteraceae* (MINTO; BLACKLOCK, 2008). Por conta de suas insaturações, esses compostos costumam apresentar diferentes atividades biológicas como antitumoral (BAILLY, 2021), antimicrobiana (WIDODO et al., 2024), antibacteriana (TOBINAGA et al., 2009) e/ou antifúngica (ZHAO et al., 2023). É comum observar na medicina popular o uso desses compostos através de extratos de plantas e raízes locais. Alguns exemplos de compostos poliacetilênicos isolados de plantas são mostrados na Figura 1.

Figura 1 – Exemplos de compostos poliacetilênicos isolados de plantas



Fonte: O autor (2025).

A Lobetiolina e seus derivados são encontrados em plantas dos gêneros *Codonopsis* e *Lobelia*, e dentre outras propriedades, apresentou atividade contra células cancerígenas do tipo PC-3 (câncer de próstata; $IC_{50} = 5,7 \mu M$) e efeito cardioprotetor (BAILLY, 2021). O Falcarinol é um composto também encontrado em plantas (família *Asteraceae*) e apresentou efeito antineoplásico contra câncer colorretal (*in vivo*) e efeito anti-inflamatório (KOBÆK-LARSEN et al., 2019). A citopiloína foi isolada de cepas de *Bidens Pilosa* (UBILLAS et al., 2000) e reduziu os

níveis de glicose no sangue, também aumentando os níveis de insulina de forma mais eficaz do que a glimepirida, um antidiabético tradicional.

É comum compostos poliacetilênicos possuírem centros quirais em sua estrutura, o que faz essas substâncias possuírem enantiômeros, isômeros ópticos que têm propriedades químicas idênticas, mas podem interagir com o meio biológico de forma distinta. Desse modo, faz-se necessário obter compostos de maneira estereosseletiva, para que as suas propriedades farmacológicas sejam determinadas separadamente.

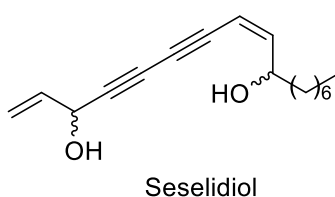
Assim, esse trabalho visa a síntese de um composto poliacetilênico para posterior atribuição da sua estereoquímica absoluta e estudo de suas possíveis atividades farmacológicas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Seselidiol

O Seselidiol é um composto poliacetilênico isolado a partir das raízes de *Seseli mairei* Wolff (Umbelliferae), uma planta utilizada na medicina popular chinesa e que exibiu atividade citotóxica e anti-inflamatória. No entanto, o rendimento do isolamento deste produto natural a partir de 2 Kg das raízes foi de apenas 0,0085% (HU; LEE; CHANG, 1990). Esse fato impossibilitou novos estudos e a atribuição da estereoquímica absoluta do produto natural e compostos análogos isolados. O Seselidiol é um composto poliacetilênico natural que possui dois centros quirais e, portanto, quatro isômeros ópticos ativos ($IOA = 2^n$; n = número de centros quirais) (Figura 2).

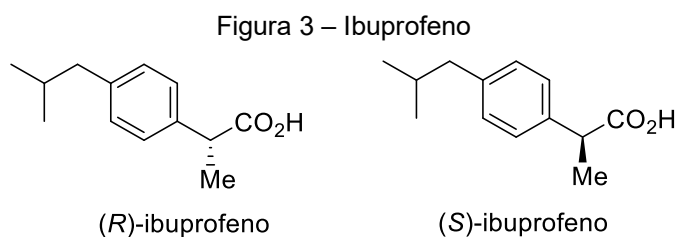
Figura 2 – Estrutura do Seselidiol



Fonte: O autor (2025).

Estudos recentes envolvendo o gênero de plantas *Seseli* investigaram a composição química dos extratos dessas plantas através de análise por GC-MS e avaliaram a atividade biológica dos seus respectivos óleos essenciais (ÖZTÜRK et al., 2024; SHI et al., 2023; VAGLICA et al., 2023, 2024), porém na literatura, não há estudos recentes envolvendo a síntese total do Seselidiol ou estruturas análogas além da preparação de um fragmento desse composto descrito por nosso grupo de pesquisa (OLIVEIRA et al., 2010).

No contexto farmacológico, a conformação espacial de um composto químico pode influenciar diretamente na sua interação com uma estrutura biológica, ou seja, os isômeros de uma molécula podem apresentar diferentes níveis de atividade (CERAMELLA et al., 2022). Como é o caso do Ibuprofeno, fármaco muito bem estabelecido no mercado e que possui o seu isômero (S) muito menos ativo biologicamente do que o isômero (R) (BORAH et al., 2024) (Figura 3)



Por falta de material publicado sobre o Seselidiol, não há entendimento sobre sua estereoquímica absoluta e, por consequência, a compreensão plena sobre sua atividade farmacológica. Ainda assim, esse composto apresentou atividade citotóxica ($ED_{50} < 20 \mu\text{g.mL}^{-1}$) contra células tumorais KB (carcinoma nasofaríngeo humano), HCT-8 (carcinoma do cólon humano), P-388 e L-1210 (ambas de leucemia linfocítica de camundongos) em testes *in vitro*, como comprovou o trabalho de Hu e colaboradores. Contudo, não se sabe qual ou quais isômeros do Seselidiol possuem os melhores valores de atividade. Esses fatos demonstram a importância da preparação estereosseletiva dos isômeros desse composto.

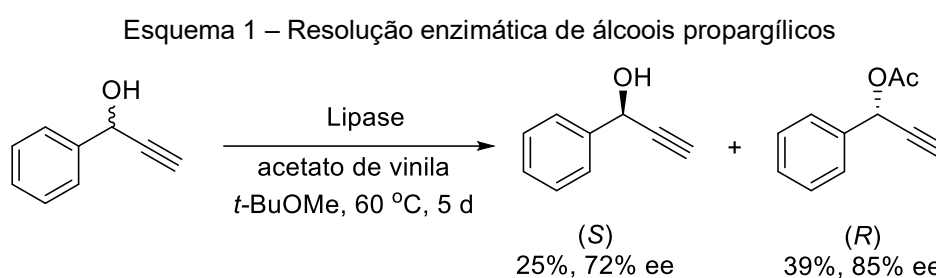
2.2 Resolução Enzimática

A resolução enzimática é uma estratégia bastante empregada para a separação de enantiômeros e consiste no princípio de que enantiômeros, que possuem propriedades físico-químicas semelhantes, podem reagir de forma distinta na presença de uma enzima (BERRY; JONES, 2021). O método de resolução enzimática costuma ser indicado para a separação de isômeros ópticos uma vez que a maioria dos métodos de separação de substâncias se baseia na diferença entre as propriedades químicas das substâncias, o que não ocorre nessa classe de compostos. A especificidade da resolução se dá pela interação entre os diferentes grupos ligados (ligantes) ao carbono quiral presente na molécula em estudo e o sítio ativo da enzima em questão. Quanto mais distintos os ligantes entre si, mais eficiente será a resolução. As reações catalisadas por enzimas são saturáveis, e a sua velocidade de catálise não indica uma resposta linear frente ao aumento da concentração de substrato. Portanto, é necessário que a quantidade de enzima empregada aumente de acordo com a quantidade de substrato utilizado, caso seja de interesse escalonar a resolução. Se a velocidade inicial da reação é medida sobre uma escala de concentrações de substrato $[S]$, a velocidade de reação (v) aumenta com o acréscimo de $[S]$. Todavia, à medida que $[S]$ aumenta, a enzima satura-se e a velocidade atinge o valor máximo

$V_{\text{máx}}$. No modelo da cinética de Michaelis-Menten de uma reação envolvendo um único substrato inicialmente ocorre a reação bimolecular entre a enzima E e o substrato S para formar o complexo ES. Embora o mecanismo enzimático para a reação unimolecular $ES \rightarrow E + P$ possa ser bastante complexo, há tipicamente um passo na determinação da velocidade que permite que se modele o mecanismo como uma etapa catalítica simples de velocidade constante k_2 , também designado como k_{cat} ou *turnover*, o valor máximo de reações enzimáticas catalisadas por segundo $v = k_2[ES]$.

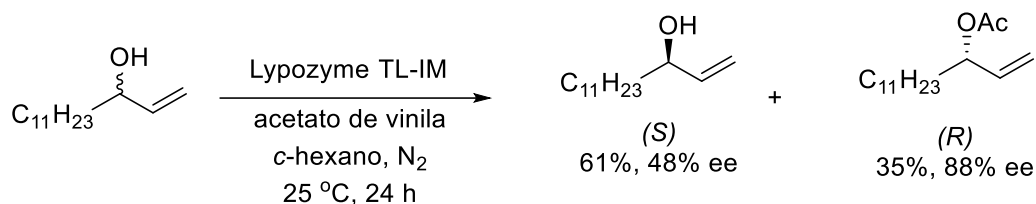
A resolução cinética enzimática (EKR) é uma das ferramentas mais práticas para produzir álcoois secundários quirais e o uso de solventes menos tóxicos e enzimas se apresenta como uma abordagem ambientalmente amigável e econômica para produzir compostos opticamente ativos (YANG et al., 2016). A seguir serão mostrados alguns exemplos dessas transformações.

A resolução cinética enzimática (EKR) de álcoois propargílicos já é descrita na literatura. Em 1996, Schneider e colaboradores (Schneider et al., 1996) descreveram um estudo precursor onde diversas lipases foram utilizadas na reação de esterificação dessa classe de compostos. Das lipases estudadas, apenas duas derivadas da espécie *Pseudomonas* foram capazes de catalisar essas reações, embora em enantiosseletividades e rendimentos moderados e em longos tempos reacionais (Esquema 1).



Fonte: Schneider et al. (1996).

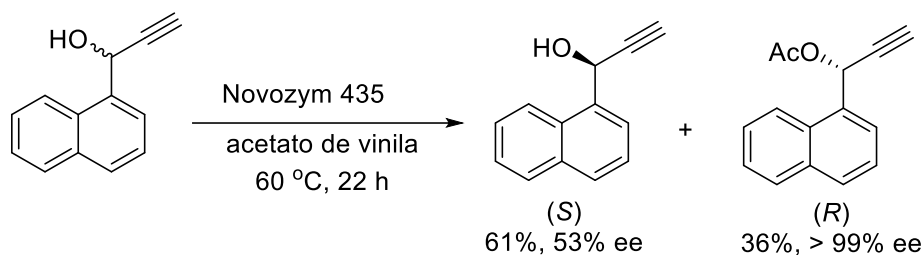
α -alenóis quirais têm sido amplamente utilizados como blocos de construção em química sintética e também podem ser facilmente convertidos em compostos cíclicos quirais de elevado valor agregado (ADAMS et al., 2014). Zhu e colaboradores (ZHANG; ZHU, 2024) desenvolveram um método EKR eficiente para a preparação de α -alenóis quirais utilizando uma lipase imobilizada disponível comercialmente, Lipozyme TL-IM. Os compostos desejados foram obtidos em excelentes excessos enantioméricos (Esquema 2).

Esquema 2 – Resolução cinética enzimática de α -alenóis

Fonte: Zhu et al. (2024).

Ma e colaboradores (XU; LI; MA, 2003) descreveram a utilização de Novozym-435 (uma forma imobilizada da enzima *Candida antarctica* lipase B - CALB) como um biocatalisador eficaz para a resolução cinética de uma variedade de álcoois propargílicos arílicos terminais. Os autores descreveram como vantagem do método a fácil disponibilidade dos materiais de partida e do biocatalisador, condições de reação simples, fácil operação e elevada estereosseletividade (Esquema 3).

Esquema 3 – Resolução cinética enzimática de álcoois propargílicos arílicos



Fonte: Ma et al. (2003).

2.3 Síntese de Diínos

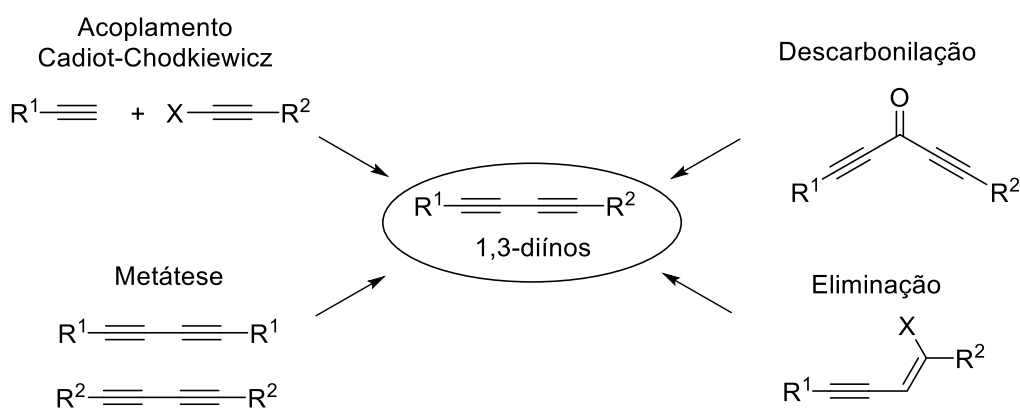
Os 1,3-diínos são compostos conjugados com estruturas únicas pois possuem um formato molecular semelhante a uma haste com elevada rigidez (SHI; LEI, 2014). Os quatro átomos de carbono nessas estruturas são arranjados linearmente, embora cadeias mais longas contendo 8 ou mais átomos de carbono hibridizados *sp* ligados possam ser ligeiramente curvadas (BOCK; LOW, 2018).

Os diínos podem ser divididos em dois tipos: simétricos ou não-simétricos, de acordo com os grupos substituintes ligados a ambos os lados da estrutura. Estudos iniciais foram dedicados para a síntese de diínos simétricos, no entanto, os diínos não-simétricos são os mais comuns na natureza.

Exemplos de estratégias sintéticas para a preparação de diínos simétricos são o acoplamento de Glaser–Eglinton–Hay (SIEMSEN; LIVINGSTON; DIEDERICH, 2000), a dimerização de alquinos utilizando CuCl em DMF (NISHIHARA et al., 2000), a dimerização de estananas acetilênicas (ZHU; JIN; TONG, 2008), e a dimerização de compostos de boro acetilênicos (GHOSH; KUMAR CHATTOPADHYAY, 2022).

A preparação de diínos não-simétricos é um tópico mais importante e desafiador uma vez que a mistura de dois alquinos terminais diferentes em uma atmosfera oxidativa leva a uma mistura de diínos. Esse fato, fez com que diversos métodos para a síntese de diínos não-simétricos fossem desenvolvidos. Exemplos são as reações de metátese (LI et al., 2013), descarbonilação (DERMENCI; WHITTAKER; DONG, 2013) e eliminação de halo-eninos (NEGISHI et al., 1984) (Esquema 4).

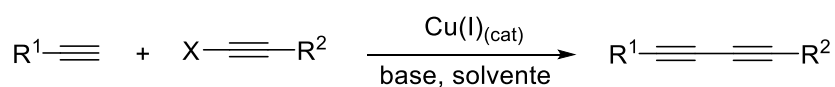
Esquema 4 – Alguns métodos para síntese de diínos não-simétricos



Fonte: O autor (2025).

O procedimento mais comumente utilizado para a preparação de diínos não-simétricos é a reação de Cadiot–Chodkiewicz (SINDHU et al., 2015). A reação é baseada no acoplamento cruzado entre alquinos terminais e halo-alquinos catalisada por cobre e é conhecida desde meados da década de 1950 (LI, 2006) (Esquema 5).

Esquema 5 – Reação de Cadiot–Chodkiewicz



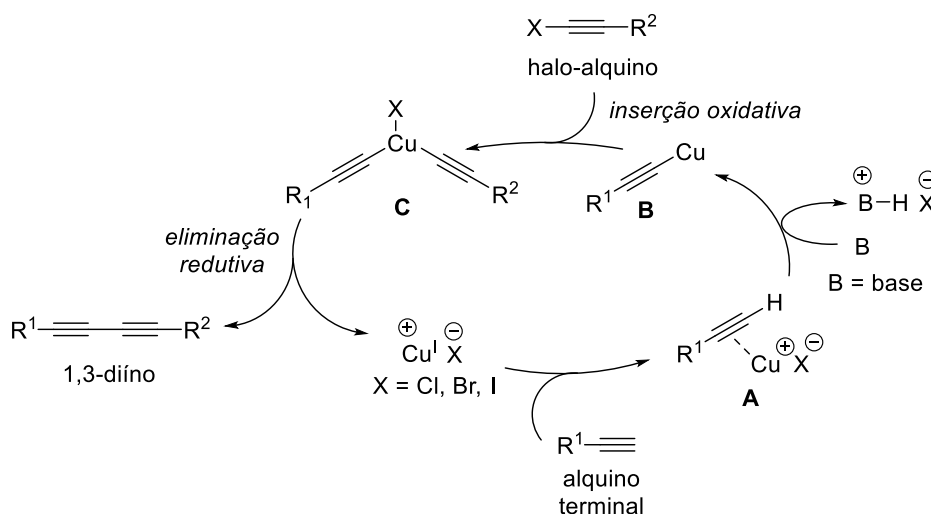
R^1, R^2 = alquila, arila

$\text{X} = \text{Cl, Br, I}$

Fonte: Adaptado de Li (2006).

O mecanismo da reação é baseado na formação inicial de um complexo do sal de cobre com o alquino terminal **A**, seguido da remoção do próton acetilênico por uma base para levar à formação do acetileto de cobre correspondente, **B**. A adição oxidativa do acetileto de cobre ao halo-alquino leva a uma espécie de cobre bis-alquinílica **C** que sofre eliminação redutiva a partir da formação de uma nova ligação C–C para levar ao 1,3-diíno, regenerando a espécie Cu(I) (Esquema 6).

Esquema 6 – Mecanismo da reação de Cadiot–Chodkiewicz



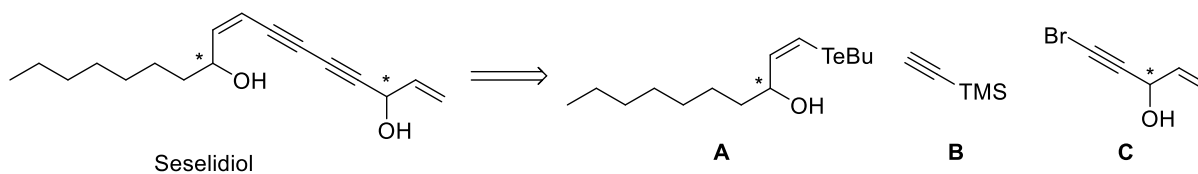
Fonte: Adaptado de Li (2006).

2.4 Retrossíntese

A análise retrossintética de um composto é uma estratégia muito comum em química orgânica quando se trabalha com moléculas grandes e deseja-se sintetizá-las. Durante essa análise, pode ser buscado na literatura a síntese de estruturas semelhantes ao composto alvo, para formular sua retrossíntese. Por definição, a retrossíntese nada mais é do que a procura pelos fragmentos iniciais, necessários para formar o produto desejado (CLAYDEN et al., 2012).

A estratégia retrossintética para a preparação do Seselidiol e compostos análogos foi baseada na obtenção de três fragmentos principais: **A**, **B** e **C**. O fragmento **A**, um telureto vinílico, poderia ser obtido a partir de uma reação de hidroteluração estereosseletiva (OLIVEIRA et al., 2010). O fragmento **B**, o trimetilsililacetileno, é comercialmente disponível, e o fragmento **C** (um bromo-alquínol) poderia ser preparado a partir da acroleína (Esquema 7).

Esquema 7 – Retrossíntese proposta para o Seselidiol



Fonte: O autor (2025).

O Seselidiol possui ainda dois centros quirais (*) e, nesse plano de trabalho, espera-se a obtenção do fragmento **C** do produto natural de maneira assimétrica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Esse trabalho teve como objetivo geral a síntese total do Seselidiol a partir do desenvolvimento de uma nova metodologia para a obtenção de bromo-alquinóis de maneira assimétrica.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar um bromo-alquinol análogo ao fragmento necessário para a síntese total do Seselidiol;
- Utilizar reações de resolução cinética enzimática a partir da utilização de diferentes enzimas comerciais para a obtenção dos fragmentos de modo estereosseletivo;
- Desenvolver um método analítico através de cromatografia gasosa para a separação dos enantiômeros obtidos e determinação os possíveis excessos enantioméricos;
- Determinar a configuração absoluta dos produtos obtidos após a etapa de resolução enzimática.

4. METODOLOGIA

4.1 Generalidades

Todos os reagentes foram utilizados sem purificação adicional, conforme recebidos. O acetileto de sódio foi obtido comercialmente na forma de uma suspensão 11 – 15% em xileno. Os solventes, com exceção da acetona, foram destilados antes do uso. As reações foram monitoradas através de CCD (ALUGRAM® Xtra SIL G UV₂₅₄) e para visualização utilizou-se luz ultravioleta ou solução reveladora de vanilina. Os demais reagentes foram adquiridos da empresa Aldrich Chemical Co.

As purificações em coluna cromatográfica foram realizadas utilizando sílica-gel Merck (230-400 *mesh*) de acordo com o procedimento descrito por Still e colaboradores. (STILL, et al, 1978). Os espectros de RMN ¹H (400 MHz) foram obtidos em CDCl₃ utilizando o pico residual do solvente como referência interna (δ 7,258). As constantes de acoplamento (*J*) estão descritas em Hertz (Hz).

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás Agilent Technologies 7820 com detector de ionização por chama equipado com uma coluna capilar Chrompack CP-SPL5CB (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m) utilizando nitrogênio como gás de arraste.

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro modelo Agilent Trace 1300 acoplado à um detector de massas single quadrupole equipado com coluna TG-5MS (3 m x 0,25 mm x 0,25 μ m) utilizando hélio como gás de arraste.

4.2 Síntese do 1-fenil-2-propin-1-ol, ($\pm$)-1

Um balão de fundo redondo com uma barra de agitação magnética sob atmosfera de argônio contendo uma solução do benzaldeído (1 mL, 10 mmol, 1 equiv) em THF anidro (60 mL) foi resfriado a -78 °C. Em seguida, acetileto de sódio (suspensão 11 – 15 % em xileno) [8,3 g (0,9 – 1,2 g de acetileto), 19 – 26 mmol; 1,9 – 2,6 equiv]] foi adicionada em pequenas porções. Após 25 min a reação foi conduzida a temperatura ambiente e monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) até o consumo total do aldeído (12h de reação). Ao final da reação, o balão foi resfriado com um banho de gelo e a reação foi interrompida a partir da adição lenta de uma solução saturada de NH₄Cl (30 mL). A mistura foi extraída com Et₂O (3 x 20 mL) e a fase

orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. O xileno foi destilado sob pressão reduzida (100 °C/ 10 mmHg) para levar a 1,0 g (82 %) do produto desejado na forma de um óleo amarelado. A obtenção de ($\pm$)-1 foi comprovada através da comparação com um padrão comercial existente no laboratório através de análise de GC.

4.3 Síntese do 3-bromo-1-fenil-prop-2-in-1-ol, ($\pm$)-2

Um balão de fundo redondo com uma barra de agitação magnética contendo uma solução de ($\pm$)-1 (2,4 g, 18 mmol, 1 equiv.) e NBS (3,2 g, 18,3 mmol, 1 equiv.) em acetona (30 mL) resfriado à 0 °C foi adicionado AgNO_3 (680 mg; 4 mmol; 0,2 equiv.) O balão foi coberto com uma folha de alumínio e a mistura reacional foi agitada à 0 °C por 10 minutos. Após esse período, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi monitorada por CCD e revelada com vanilina, e após a total conversão do reagente de partida, a mistura reacional foi diluída com acetona (20 mL) e filtrada em um plug de celite/sílica. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio (30 mL), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano:EtOAc (9:1 até 6:4) como eluente. Após a purificação na coluna foram obtidos 0,98 g (26%) na forma de um óleo alaranjado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 – 7,32 (m, 5H); 5,48 (s, 1H); 2,31 (s, 1H). Os dados estão de acordo com o composto descrito na literatura (BOWLING, 2010).

4.4 Resolução Enzimática

Em um tubo de ensaio contendo uma solução do composto ($\pm$)-2 (106 mg, 0,5 mmol), acetato de vinila (0,125 mL, 1,5 mmol) em hexano (5 mL) foi adicionada a enzima lipase CAL-B (44 mg). A reação foi mantida sob agitação durante 6 h sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente. Alíquotas do meio reacional foram retiradas em intervalos de 1 h e analisadas através de cromatografia gasosa para a determinação de possíveis excessos enantioméricos.

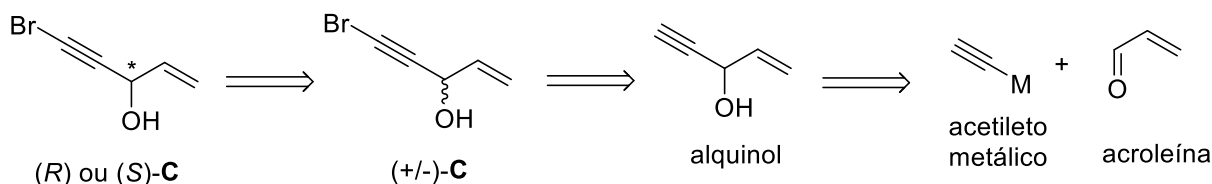
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese de Alquinóis

Como citado anteriormente, o Seselidiol pode ser obtido através de três fragmentos principais. O fragmento A já sintetizado e caracterizado em nosso grupo de pesquisa (SILVA, 2020). O fragmento B é um produto comercial, descartando a necessidade de etapas adicionais de síntese e purificação. Portanto, o fragmento em foco neste trabalho foi o **C**.

A estratégia retrosintética para a preparação do fragmento **C** de maneira estereosseletiva é mostrada no Esquema 8. O fragmento desejado poderia ser obtido a partir da resolução enzimática do racemato correspondente ($\pm$)-**C** o qual poderia ser obtido a partir da bromação do precursor alquinol, obtido a partir da adição de um acetileto metálico a acroleína.

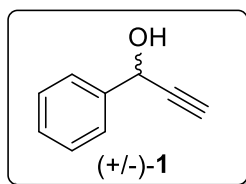
Esquema 8 – Estratégia retrosintética para obtenção do fragmento C



Fonte: O autor (2025).

Apesar de aparentar ser de fácil execução, a estratégia não se mostrou viável uma vez que a acroleína não é mais disponível comercialmente e a sua preparação requer um aparato bastante complexo (ADKINS; HARTUNG, 1926).

No entanto, a partir de uma pesquisa na literatura, foi observado que não existem metodologias para a resolução enzimática de 1-bromo-alquinóis descritas na literatura. Nesse sentido, uma vez que espera-se com o desenvolvimento de uma estratégia sintética a preparação do Seselidiol e compostos análogos para o estudo de suas possíveis atividade farmacológicas, optou-se pela preparação do 1-fenil-2-propin-1-ol, ($\pm$)-**1** escolhido como composto-modelo (Figura 4).

Figura 4 – Estrutura do 1-fenil-2-propin-1-ol, ($\pm$)-1

Fonte: O autor (2025).

Como citado anteriormente, existem diversas estratégias sintéticas para a preparação de alquinoís, sendo a mais comum baseada na adição de um acetileto metálico a um aldeído (ou cetona) correspondente; nesse caso, o benzaldeído, uma vez que a resolução enzimática de diversos alquinoís aromáticos já foram descritos na literatura. Um exemplo de acetileto metálico é o brometo de etinilmagnésio, disponível comercialmente, no entanto com um custo elevado: 100 mL de uma solução 0,5 M corresponde somente a 50 mmol do reagente (Figura 5).

Figura 5 – Preço de 100 mL de uma solução 0,5M do brometo de etinilmagnésio em THF

346152 ▶ Sigma-Aldrich. [Compartilhar](#)

Ethynylmagnesium bromide solution

★★★★★ (0) [Write a review](#) [Ask a question](#)

0.5 M in THF

Sinônimo(s): Acetylenemagnesium bromide, Bromoethynylmagnesium, Ethynylmagnesium bromide

[Faça login para ver os preços organizacionais e de contrato](#)

Documentos Principais

[SDS](#) [COO/COA](#)

[Folha de especificação](#)

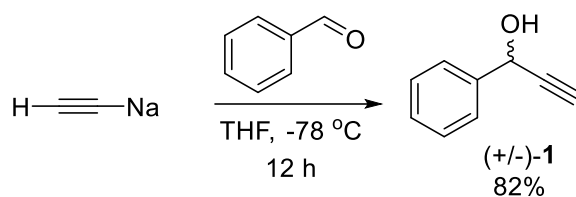
Selecione um tamanho

100 ML R\$ 529,00	800 ML R\$ 2.018,00
-----------------------------	-------------------------------

Alterar visualização

Fonte: Sigma-Aldrich® (2025).

Uma vez que esse reagente não se encontrava disponível no laboratório, optou-se pela utilização do acetileto de sódio. Esse composto é disponível na forma de uma suspensão 11–15% em xileno. Desse modo, a adição do benzaldeído a esse composto em THF levou ao produto desejado ($\pm$)-1 em um rendimento de 82% (Esquema 9).

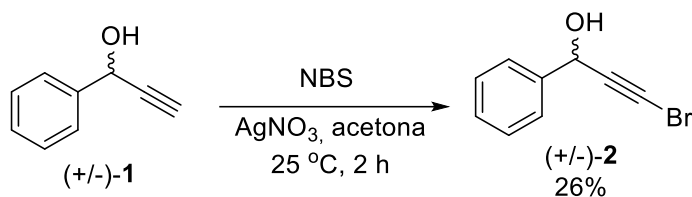
Esquema 9 – Síntese do 1-fenil-2-propin-1-ol, ($\pm$)-**1**

Fonte: O autor (2025).

A reação mostrou-se de fácil execução, no entanto, a remoção do xileno do produto final mostrou-se problemática. O composto ($\pm$)-**1** foi obtido a partir da remoção do xileno através de destilação sob pressão reduzida, seguido de purificação através de coluna cromatográfica.

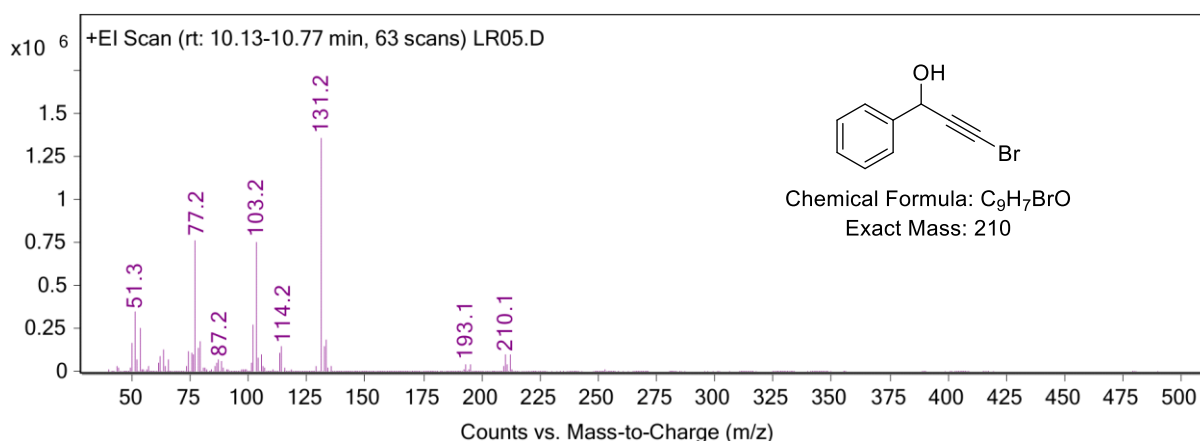
5.2 Síntese de Bromo-Alquinóis

Com a obtenção do alquinoxol ($\pm$)-**1**, a próxima etapa consistiu na bromação deste para a obtenção do 1-bromo-alquinoxol correspondente, o 3-bromo-1-fenil-prop-2-ino-1-ol ($\pm$)-**2**. Existem diversos métodos descritos na literatura para a preparação de 1-halo-alquinoxos. Alguns exemplos são a utilização de cloramina B e NaBr (LIU GUOJUN; LI CHENGLONG; LIU PEIJUN, 2018), NBS e ácidos cinâmicos (DAS; ROY, 2002), I_2 em NH_3 (VAUGHN; NIEUWLAND, 1933), ou morfolina (SOUTHWICK; KIRCHNER, 1962), $\text{BrCCl}_3/\text{DBU}$ (HORI et al., 1978), $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ (WAGNER; HEITZ; MIOSKOWSKI, 1990), NaI /oxidação anódica (CASARINI et al., 1991), entre outros. No entanto, a utilização de NBS e uma quantidade catalítica de AgNO_3 em acetona (HOFMEISTER et al., 1986) foi a estratégia escolhida devido a simplicidade e facilidade de execução (Esquema 10).

Esquema 10 – Síntese de ($\pm$)-**2** a partir da bromação de ($\pm$)-**1**

Fonte: O autor (2025).

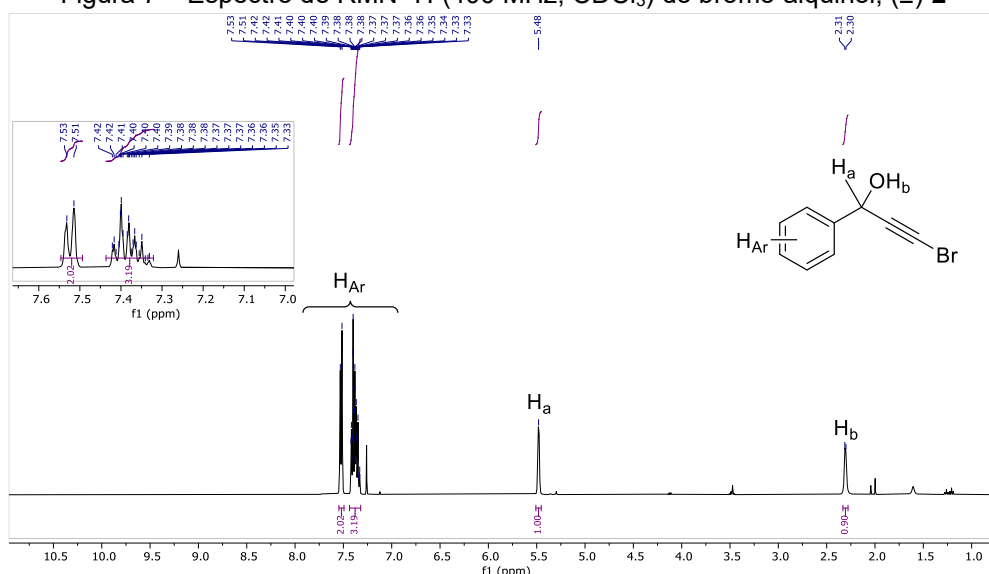
O composto desejado foi purificado através de coluna cromatográfica e teve a sua estrutura determinada inicialmente através de GC-MS onde pode-se observar que a massa obtida corresponde a estrutura proposta (Figura 6).

Figura 6 – Espectro de massas (m/z) obtido para o bromo-alquino, ($\pm$)-**2**

Fonte: O autor (2025).

O bromo possui dois isótopos: ^{79}Br e ^{81}Br em uma proporção de aproximadamente 1:1 (50,5: 49,5). Desse modo, o composto ($\pm$)-**2**, que contém um átomo de bromo, apresenta dois picos semelhantes em altura na região do íon molecular. O composto ($\pm$)-**2** também foi analisado através de RMN ^1H e os sinais estão de acordo com a estrutura proposta (BOWLING et al., 2010) (Figura 7).

Figura 7 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do bromo-alquínol, ($\pm$)-**2**



Fonte: O autor (2025).

De acordo com o espectro pode-se observar entre δ 7,52 – 7,32, um multipeto com integração para 5 H correspondente aos hidrogênios do anel aromático. O sinal correspondente ao hidrogênio carbinólico, H_{a} pode ser observado δ 5,48 na forma de um simpleto com integração para 1 H. Finalmente, em δ 2,31 pode-se observar um simpleto largo correspondente a H_{b} .

5.3 Estudos de Resolução Enzimática

Com a obtenção do composto ($\pm$)-**2**, foram iniciados estudos para determinar a possibilidade de obtenção dos enantiômeros do mesmo a partir de uma etapa de resolução enzimática. Para isso, inicialmente foi necessário um estudo das rampas cromatográficas para descobrir as melhores condições para uma separação efetiva dos enantiômeros obtidos. Para isso, uma alíquota do composto ($\pm$)-**2** foi analisada através de CG utilizando uma coluna quiral HP contendo β -ciclodextrina como fase estacionária (20% Permethylated β -cyclodextrin 30 m x 0,32 mm x 0,25 μm) na tentativa de separação dos enantiômeros obtidos após a etapa de resolução enzimática. Desse modo, diversos parâmetros foram analisados na tentativa de separação dos sinais correspondentes aos enantiômeros obtidos. As condições aplicadas no cromatógrafo encontram-se descritos na Tabela 1 (Apêndice A).

Tabela 1 – Condições aplicadas para separação de (±)-2

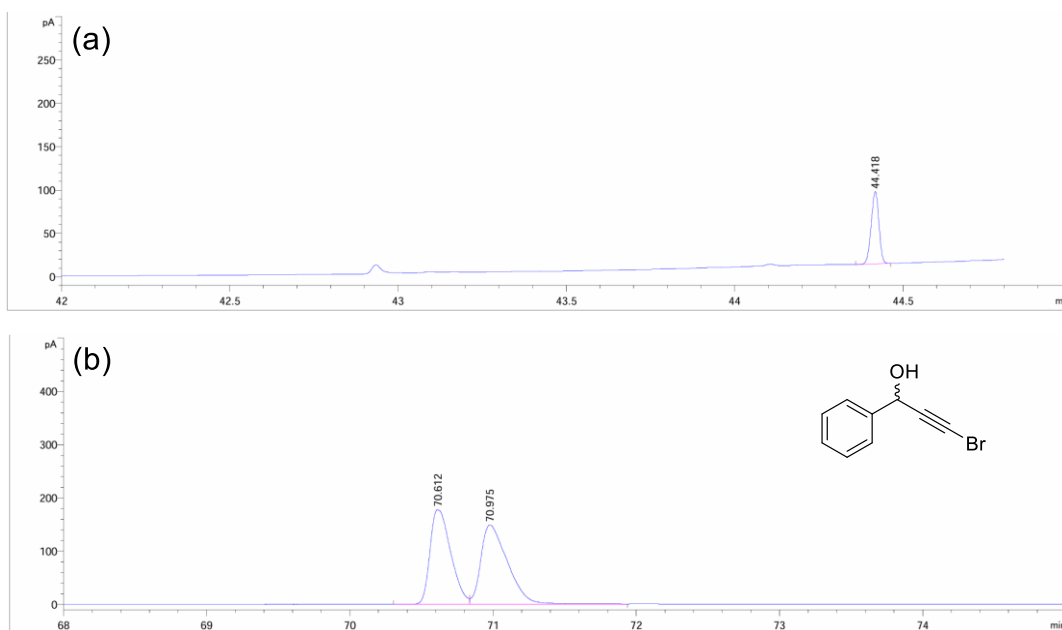
Método	Temp Injetor (°C)	Temp Inicial (°C)	Hold (min)	°C/min	Temp. 2 (°C)	Hold (min)	°C/min	Temp 3 (°C)	hold (min)	Total (min)	Temp Detector (°C)
1	275	100	40	-	-	-	-	-	-	40	290
2	275	180	40	-	-	-	-	-	-	40	290
4	275	100	40	25	220	-	-	-	-	44,8	290
5	275	60	30	10	220	4	-	-	-	50	290
6	275	100	40	5	160	4	5	180	0	60	290
7	275	100	40	2	160	4	2	180	0	84	290
8	275	60	40	2	160	4	-	-	-	94	290

Fonte: O autor (2025)

O critério utilizado para determinar uma boa separação da rampa foi observar os dois sinais equivalentes aos enantiômeros com uma boa separação na linha de base. As temperaturas do injetor e detector foram mantidas constantes para todos os métodos estudados. Para explicar os parâmetros que foram variados, será utilizado o método 7 como referência. Para este método, a *Temperatura Inicial* do forno foi de 100 °C e foi mantida constante (“Hold”) durante 40 min. Após esse período, foi realizada uma taxa de aquecimento de 2 °C.min⁻¹, até atingir *Temperatura 2* (160 °C). Essa temperatura foi mantida constante durante 4 minutos e depois aumentada mais uma vez a uma taxa de 2 °C.min⁻¹ até atingir a *Temperatura 3* (180 °C), totalizando um tempo total de 84 minutos da amostra dentro da coluna.

Na Figura 8 dois cromatogramas são apresentados para fins comparativos, a Figura 8a se refere ao resultado obtido quando foi utilizado o método 4 (Tabela 1) onde não foi observada a separação, e a Figura 8b se refere ao resultado obtido quando foi utilizado o método 7 (Tabela 1), onde foi observada a melhor separação dos sinais correspondentes aos enantiômeros.

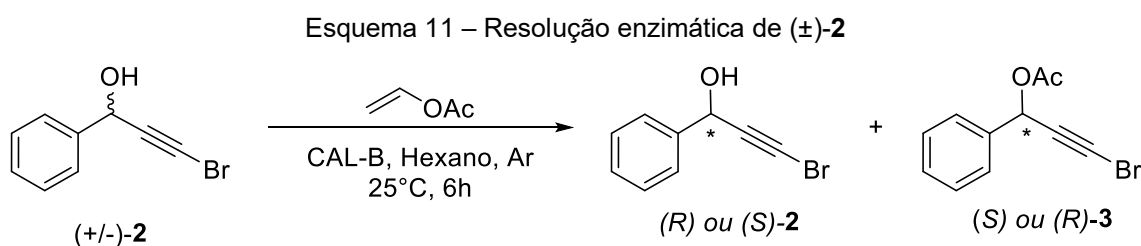
Figura 8 – Cromatogramas obtidos nos testes de melhor rampa cromatográfica do (a) Método 4; (b) Método 7



Fonte: O autor (2025).

Vale salientar que a separação dos enantiômeros foi eficiente, no entanto, não foi possível atribuir a configuração absoluta de cada enantiômero ao sinal correspondente.

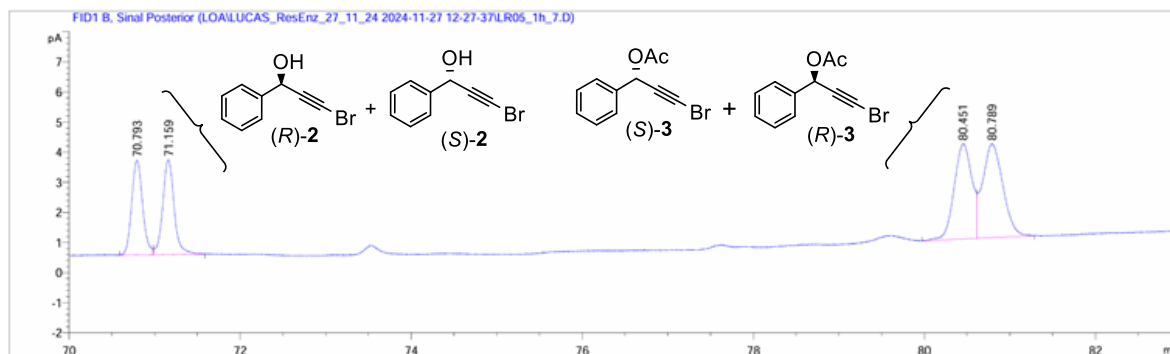
Após determinar a rampa cromatográfica adequada para a separação, o composto (±)-**2** foi submetido a uma reação de resolução enzimática. Para isso, foi utilizada a CAL-B e a reação foi monitorada durante 6 h (Esquema 11).



Fonte: O autor (2025).

Alíquotas da reação foram analisadas a cada hora. No entanto, não foi observada especificidade da enzima para o composto (±)-**2** uma vez que excessos enantioméricos não foram observados. A Figura 9 mostra o a análise através de GC empregando a coluna quiral da alíquota retirada após 1 h de reação.

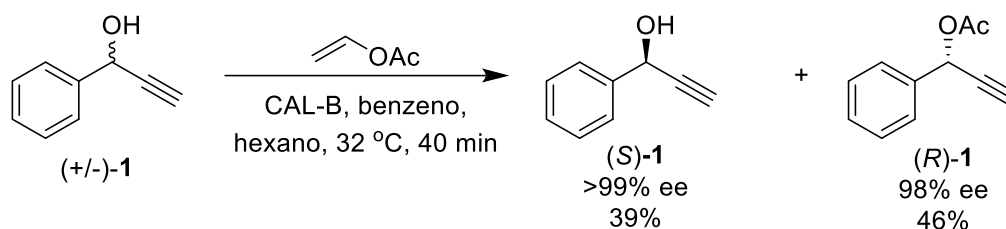
Figura 9 – Cromatograma obtido no GC quiral após 1 h de resolução enzimática



Fonte: O autor (2025).

De acordo com a Figura 9, pode-se observar a presença de 4 sinais de mesma intensidade evidenciando que a enzima promoveu a reação de acetilação, no entanto sem excesso enantiomérico. Vale salientar que os quatro sinais correspondem aos quatro possíveis compostos presentes na mistura, no entanto, ainda não foi possível realizar a atribuição da configuração absoluta. Mesmo após 6 h de reação não houve progresso. Este é um resultado interessante, visto que na literatura uma estrutura muito similar já foi resolvida enzimaticamente com alto excesso enantiomérico (RAMINELLI et al., 2004) (Esquema 12).

Esquema 12 – Comparação entre os resultados deste trabalho e do estudo de Raminelli et al.



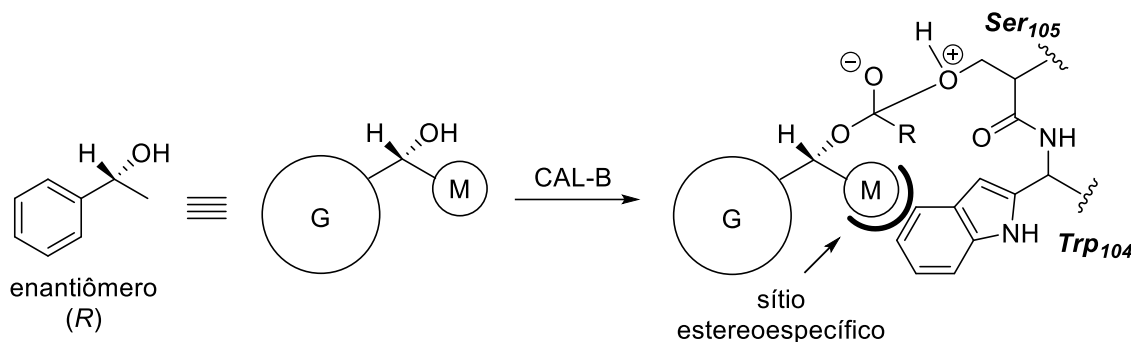
Fonte: Adaptado de Raminelli et al. (2004).

O fato de não ter havido resolução levantou a hipótese de que o átomo de bromo é grande o suficiente para diminuir a especificidade da enzima, uma vez que o anel aromático também é considerado um ligante volumoso.

Uma questão importante na discussão sobre a seletividade da enzima CAL-B é a natureza dos modos de ligação dos álcoois secundários (FERRARIO et al., 2015). A regra de Kazlauskas (KAZLAUSKAS, 2011) é uma ferramenta bastante utilizada na tentativa de avaliar o modo de ligação mais provável do enantiômero de reação rápida.

A regra, também confirmada por experimentos (KWON et al., 2007) sugere que a CAL-B possui uma preferência pelo enantiômero (*R*) de álcoois secundários quirais volumosos. Em geral, o modo de ligação mais estável tem o substituinte de tamanho grande apontando para a entrada do sítio ativo, enquanto o substituinte de tamanho médio está localizado dentro do bolso de estereoespecificidade (Figura 10).

Figura 10 – Representação esquemática da Regra de Kazlauskas

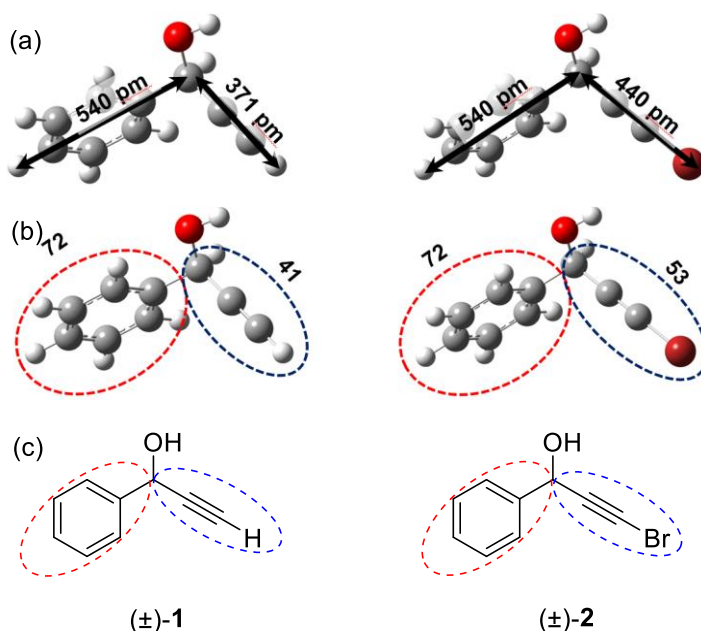


Fonte: Adaptado de Ferrario et al. (2015).

A enantiosseletividade ocorre devido a um encaixe preferencial de um dos enantiômeros no bolsão hidrofóbico da enzima (modo favorável), enquanto o outro enantiômero não terá um encaixe perfeito (modo desfavorável).

Para avaliar o tamanho dos grupos ligados ao ($\pm$)-**2**, foram realizados cálculos no Gaussian para calcular volumes das moléculas e distâncias específicas. O método considerou a densidade eletrônica da molécula e aplicou uma abordagem estatística para estimar o volume. Além disso, foram feitas correções para simular efeitos do solvente. Os cálculos foram feitos em colaboração com o Prof. Ricardo Longo, do Departamento de Química Fundamental. Foram calculados tanto o volume ($\text{\AA}^3$) quanto a extensão máxima (pm) dos grupos presentes nos compostos ($\pm$)-**1** e ($\pm$)-**2** (Figura 11).

Figura 11 – (a) Distâncias entre o carbono central e as extremidades dos grupos; (b) Volume dos grupos ligados; (c) Estrutura dos compostos (±)-1 e (±)-2.

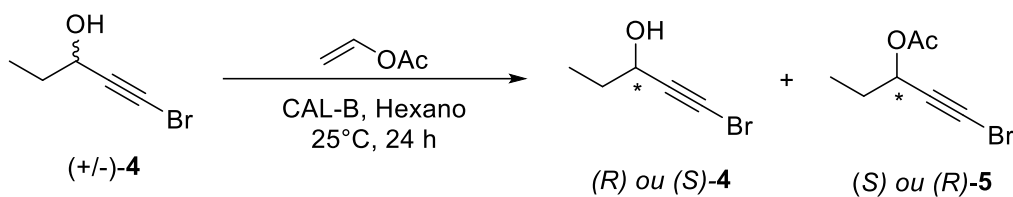


Fonte: O autor (2025).

De acordo com a Figura 11a, pode-se observar que a presença do átomo de bromo no composto (±)-2 altera o comprimento do grupo em relação ao carbono central para 440 pm, fazendo com que este fique com um comprimento mais próximo ao do anel aromático (540 nm). No caso do composto (±)-1, a extensão do grupo à direita, correspondia a 69% de extensão em relação ao anel aromático. Já no composto (±)-2, aumenta ainda mais, passando a equivaler a 81%.

Ao avaliar o volume do composto (±)-2 (Figura 11b) observa-se um incremento de 12 unidades, tornando o grupo que possuía 57% de volume relativo ao anel aromático com um volume relativo de 74%. Esses dados deixam ainda mais robusta a hipótese de que a presença do bromo diminui a especificidade da acetilação pela enzima por conta de tamanhos relativamente parecidos entre os grupos.

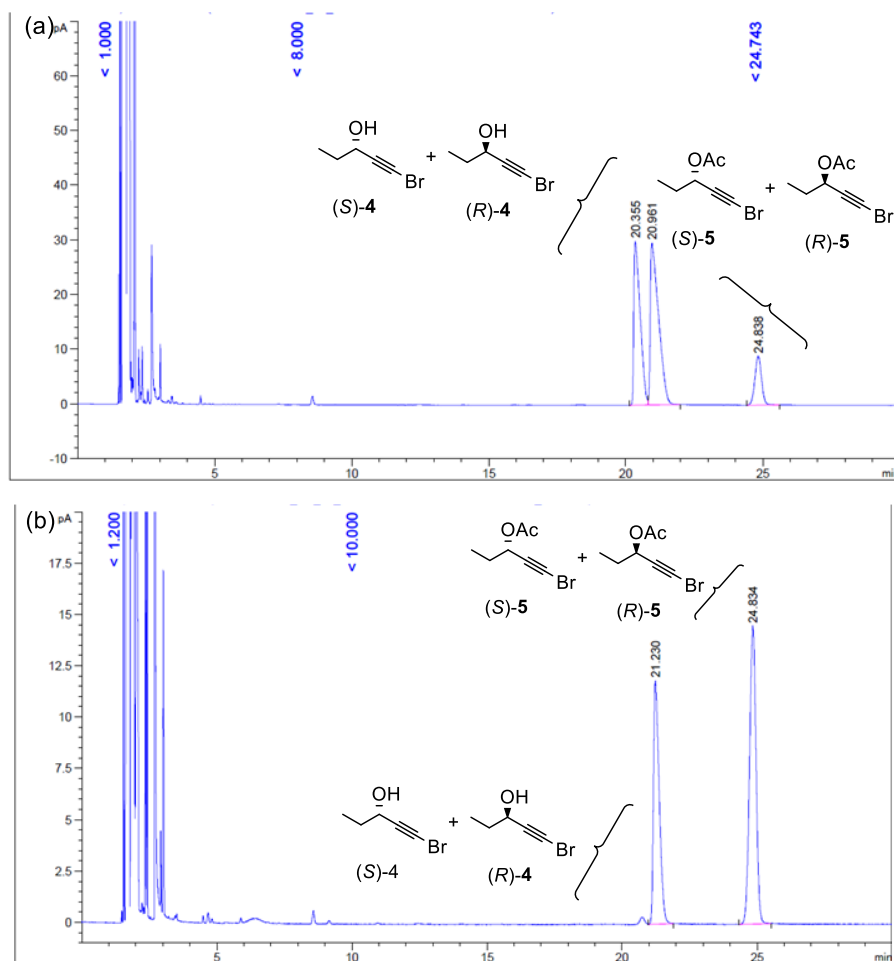
Essa hipótese foi confirmada a partir da repetição de uma reação realizada por outro membro do grupo onde foi realizada a resolução enzimática utilizando o bromoalquino, (±)-4, contendo o grupo etila ao invés do fenila (Esquema 13).

Esquema 13 – Resolução enzimática de ($\pm$)-**4**.

Fonte: O autor (2025).

Pela regra de Kazlauskas, o álcool acetilado **5** possuiria configuração absoluta (*S*), porém, preferiu-se manter a estereoquímica dos produtos em aberto, uma vez que não foram feitos testes para identificar qual dos enantiômeros foi de fato acetilado. Assim, o álcool desejado, (*R*) ou (*S*)-**4**, foi obtido em uma conversão de 49%, e com 99% ee. Já o acetato correspondente, (*S*) ou (*R*)-**5** foi obtido com 84% ee. Esses resultados podem ser visualizados na Figura 12a onde é mostrado o cromatograma obtido após 1 h de reação e na Figura 12b onde é mostrado o cromatograma obtido após 24 h onde pode-se observar a separação dos enantiômeros (*R*) e (*S*)-**4**, no entanto, ainda não foi possível realizar a atribuição da configuração absoluta.

Figura 12 – Cromatograma da reação de resolução cinética do composto ($\pm$)-4 utilizando CAL-B: (a) após 1 h e (b) após 24 h.



Fonte: O autor (2025).

6. CONCLUSÃO

- Não foi possível executar a síntese do fragmento **C**, necessário para obtenção do Seselidiol devido a indisponibilidade comercial da acroleína;
- A preparação do composto análogo ($\pm$)-**1** e do brometo correspondente, ($\pm$)-**2** foram realizadas com sucesso e os compostos caracterizados;
- A tentativa de resolução enzimática da mistura racêmica de ($\pm$)-**2** não foi bem sucedida, provavelmente devido à similaridade entre o tamanho dos grupo, o que não permitiu a enantio-diferenciação;
- Esse fato foi comprovado a partir de cálculos teóricos de algumas propriedades da molécula onde foi evidenciado um aumento no volume e no comprimento da porção alquílica quando o átomo de bromo foi inserido;
- A resolução enzimática da mistura racêmica de ($\pm$)-**4** levou ao álcool desejado (*R*) ou (*S*)-**4** em uma conversão de 49% e em um excesso enantiomérico de 99%.

7. PERSPECTIVAS

- Realizar a síntese da acroleína para a obtenção do fragmento C, necessário para a síntese total do Seselidiol;
- Realizar a etapa de resolução enzimática do fragmento C após sua obtenção;
- Encontrar alternativas para obtenção de bromo-alquinóis com excesso enantiomérico, quando não for possível aplicar a etapa de resolução enzimática;
- Realizar testes farmacológicos com os compostos finais sintetizados.

8. BIBLIOGRAFIA

ADAMS, C. S. et al. The conversion of allenes to strained three-membered heterocycles. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 9, p. 3136–3163, 2014.

ADKINS, H.; HARTUNG, W. H. ACROLEIN. **Organic Syntheses**, v. 6, p. 1, 1926.

BAILLY, C. Anticancer Properties of Lobetyolin, an Essential Component of Radix Codonopsis (Dangshen). **Natural Products and Bioprospecting**, v. 11, n. 2, p. 143–153, 7 abr. 2021.

BERRY, S. S.; JONES, S. Current applications of kinetic resolution in the asymmetric synthesis of substituted pyrrolidines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 19, n. 48, p. 10493–10515, 2021.

BOCK, S.; LOW, P. J. A Safe and Simple Synthesis of 1,4-Bis(trimethylsilyl)buta-1,3-diyne*. **Australian Journal of Chemistry**, v. 71, n. 4, p. 307–310, 2018.

BORAH, A. R. et al. Integrating amine functionalized chiral graphene oxide nanosheet onto cellulose acetate electrospun nanofiber membrane for enantioselective separation of ibuprofen. **Journal of Membrane Science**, v. 693, p. 122329, 2024.

BOWLING, N. P. et al. Synthesis of Simple Diynals, Diynones, Their Hydrazones, and Diazo Compounds: Precursors to a Family of Dialkynyl Carbenes ($R_1-C\equiv C-\dot{C}-C\equiv C-R_2$). **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 19, p. 6382–6390, 1 out. 2010.

CALVINO, Ítalo. O cavaleiro inexistente. In: Os nossos antepassados. São Paulo: Cia. Das Letras, 1997.

CASARINI, A. et al. Terminal 1-halo- 1 and 1-pseudohalo-1-alkynes via bis(trimethylsilyl)peroxide (BTMSPO) promoted Umpolung transfer of Halides and pseudohalides. **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 19, p. 2169–2170, 1991.

CERAMELLA, J. et al. A Look at the Importance of Chirality in Drug Activity: Some Significant Examples. **Applied Sciences**, v. 12, n. 21, 2022.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N. J.; WARREN, S. Organic chemistry. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press, 2012

DAS, J. P.; ROY, S. Catalytic Hunsdiecker Reaction of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids: How Efficient Is the Catalyst? **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 22, p. 7861–7864, 1 nov. 2002.

da Silva, Wilson Paulo, Síntese Total do Seselidiol, Universidade Federal de Pernambuco, 2020 (tese de doutorado em andamento).

DERMENCI, A.; WHITTAKER, R. E.; DONG, G. Rh(I)-Catalyzed Decarbonylation of Diynones via C–C Activation: Orthogonal Synthesis of Conjugated Diynes. **Organic Letters**, v. 15, n. 9, p. 2242–2245, 3 maio 2013.

FERRARIO, V. et al. Modelling and Predicting Enzyme Enantioselectivity: the Aid of Computational Methods for the Rational use of Lipase B from *Candida antarctica*. **Current Biotechnology**, v. 4, n. 2, p. 87–99, 2015.

GHOSH, S.; KUMAR CHATTOPADHYAY, S. Transition-Metal-Free Synthesis of Symmetrical 1,4-Diarylsubstituted 1,3-Diynes by Iodine-Mediated Decarboxylative Homocoupling of Arylpropionic Acids. **Tetrahedron Letters**, v. 102, art. n. 153908, 2022.

HARITOS, V. S. et al. The convergent evolution of defensive polyacetylenic fatty acid biosynthesis genes in soldier beetles. **Nature Communications**, v. 3, art. n. 1150, 2012.

HOFMEISTER, H. et al. Synthesis of 17 α -bromovinyl- and 17 α -iodovinylnortestosterone derivatives. **Tetrahedron**, v. 42, n. 13, p. 3575–3578, 1986.

HORI, Y. et al. BROMINATION OF ACTIVE HYDROGEN COMPOUNDS BY BROMOTRICHLOROMETHANE AND 1,8-DIAZABICYCLO[5.4.0]UNDECENE-7. A CONVENIENT SYNTHESIS FOR BROMIDES AND OLEFINS. **Chemistry Letters**, v. 7, p. 73–76, 1978.

HU, C. Q.; LEE, K. H.; CHANG, J. J. Antitumor agents, 115.1 seselidiol, a new cytotoxic polyacetylene from seseli mairei. **Journal of Natural Products**, v. 53, n. 4, p. 932–935, 1990.

JUAN, Y. S. et al. Structure elucidation and cytotoxic evaluation of new polyacetylenes from a marine sponge *Petrosia* sp. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 9, p. 16511–16521, 18 set. 2014.

KAZLAUSKAS, R. Engineering Enantioselectivity in Enzyme-Catalyzed Reactions. Em: **Protein Engineering Handbook, Volume 1 & Volume 2**. v. 1p. 15–46, 2011.

KOBAEK-LARSEN, M. et al. Dietary polyacetylenic oxylipins falcarinol and falcarindiol prevent inflammation and colorectal neoplastic transformation: A mechanistic and dose-response study in a rat model. **Nutrients**, v. 11, n. 9, art. n. 2223, 1 set. 2019.

KWON, C. H. et al. Molecular modeling and its experimental verification for the catalytic mechanism of *Candida antarctica* lipase B. **Journal of microbiology and biotechnology**, v. 17, p. 1098–1105, 1 ago. 2007.

LI, J. J. (ED.). Cadiot-Chodkiewicz coupling. Em: **Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p. 102–103, 2006.

LI, S. T. et al. Synthesis of unsymmetrical 1,3-diynes via alkyne cross-metathesis. **Chem. Commun.**, v. 49, n. 65, p. 7189–7191, 2013.

LIU GUOJUN; LI CHENGLONG; LIU PEIJUN, X. C. Chloramine Salt Mediated Oxidative Halogenation of Terminal Alkynes with KI or NaBr: Practical Synthesis of 1-Bromoalkynes and 1-Iodoalkynes. **Synlett**, v. 29, n. 15, p. 2051–2055, 2018.

MINTO, R. E.; BLACKLOCK, B. J. Biosynthesis and Function of Polyacetylenes and Allied Natural Products. **Progress in lipid research**, v. 47, n.4, p. 233–306, 2008.

NEGISHI, E. et al. A method for the preparation of terminal and internal conjugated diynes via palladium-catalyzed cross-coupling. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 49, n. 14, p. 2629–2632, 1 jul. 1984.

NEGRI, R. Polyacetylenes from terrestrial plants and fungi: Recent phytochemical and biological advances. **Fitoterapia**, v. 106, p. 92–109, 2015.

NISHIHARA, Y. et al. Coupling Reactions of Alkynylsilanes Mediated by a Cu(I) Salt: Novel Syntheses of Conjugate Diynes and Disubstituted Ethynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 6, p. 1780–1787, 1 mar. 2000.

OLIVEIRA, J. M. et al. Influence of Different Protecting Groups on the Regioselectivity of the Hydrotelluration Reaction of Hydroxy Alkynes. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, p. 362 - 366 2010.

ÖZTÜRK, G. et al. Investigation of the Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Endemic Seseli salsugineum A. Duran and Lyskov Essential Oil. **Bezmialem Science**, v. 12, n. 4, p. 401–405, 4 nov. 2024.

RAMINELLI, C. et al. Kinetic resolution of propargylic and allylic alcohols by Candida antarctica lipase (Novozyme 435). **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 15, n. 19, p. 3117–3122, 2004.

SHI, S. et al. GC-MS Analysis of the Essential Oil from Seseli mairei H. Wolff (Apiaceae) Roots and Their Nematicidal Activity. **Molecules**, v. 28, n. 5, art. n. 2205, 1 mar. 2023.

SHI, W.; LEI, A. 1,3-Diyne chemistry: synthesis and derivations. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 17, p. 2763–2772, 2014.

SIEMSEN, P.; LIVINGSTON, R. C.; DIEDERICH, F. Acetylenic Coupling: A Powerful Tool in Molecular Construction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 15, p. 2632–2657, 2000.

SINDHU, K. S. et al. Recent developments and applications of the Cadiot–Chodkiewicz reaction. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 25, p. 6891–6905, 2015.

SOUTHWICK, P. L.; KIRCHNER, J. R. The Morpholine-Iodophenylacetylene Adduct or Charge-Transfer Complex. Formation and Conversion to N-Styrylmorpholine¹. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 27, n. 9, p. 3305–3308, 1 set. 1962.

STILL, W. Clark; KAHN, Michael; MITRA, Abhijit. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 43, n. 14, p. 2923–2925, 1978.

TOBINAGA, S. et al. Isolation and identification of a potent antimalarial and antibacterial polyacetylene from *Bidens pilosa*. **Planta Medica**, v. 75, n. 6, p. 624–628, maio 2009.

UBILLAS, D.; et al. M. Antihyperglycemic Acetylenic Glucosides from *Bidens pilosa*. **Planta Medica**, v. 66, n. 01, p. 82–83, 2000.

VAGLICA, A. et al. *Seseli bocconeii* Guss. and *S. tortuosum* subsp. *maritimum* Guss. essential oils inhibit colon cancer cell viability. **Fitoterapia**, v. 170, art. n.105672, 1 out. 2023.

VAGLICA, A. et al. *Seseli tortuosum* L. subsp. *tortuosum* Essential Oils and Their Principal Constituents as Anticancer Agents. **Plants**, v. 13, n. 5, art. n. 678 1 mar. 2024.

VAUGHN, T. H.; NIEUWLAND, J. A. The Direct Iodination of Monosubstituted Acetylenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 55, n. 5, p. 2150–2153, 1 maio 1933.

WAGNER, A.; HEITZ, M. P.; MIOSKOWSKI, C. Convenient preparation of bromoalkynes from primary alkynes and PPh₃ / CBr₄. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 22, p. 3141–3144, 1990.

WALDINGER, C. et al. Aryl propargylic alcohols of high enantiomeric purity via lipase catalyzed resolutions. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 7, n. 5, p. 1485–1488, 1996.

WAT, C.-K.; JOHNS, T.; TOWERS, G. H. N. Phototoxic and antibiotic activities of plants of the asteraceae used in folk medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 2, n. 3, p. 279–290, 1980.

WIDODO, A. et al. Comparative Effects of Crude Extracts and Bioactive Compounds from *Bidens pilosa* and *Bidens alba* on Nonspecific Immune Responses and Antibacterial Activity Against *Vibrio* sp. in Coculture with Lactic Acid Bacteria in Hybrid Grouper (*Epinephelus fuscoguttatus* ♀ × *Epinephelus lanceolatus* ♂). **Animals**, v. 14, n. 20, art. n. 2990, 1 out. 2024.

XU, D.; LI, Z.; MA, S. Novozym-435-catalyzed enzymatic separation of racemic propargylic alcohols. A facile route to optically active terminal aryl propargylic alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 33, p. 6343–6346, 2003.

YANG, B. et al. Enzyme-and Ruthenium-Catalyzed Enantioselective Transformation of α -Allenic Alcohols into 2, 3-Dihydrofurans. **Angewandte Chemie**, v. 128, n. 18, p. 5658–5662, 2016.

ZHANG, T.; ZHU, C. Enzymatic Kinetic Resolution (EKR) of α -Allenols Enabled by a Commercially Available Immobilized Lipase. **Synlett**, v. 35, n. 10, p. 1170–1174, 2024.

ZHAO, L. et al. Design, Synthesis, and Antifungal Activity of Polyacetylenic Alcohol Derivatives and Stereoisomers against Phytopathogenic Fungi. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 25, p. 9753–9761, 28 jun. 2023.

ZHU, M.; JIN, J. C.; TONG, J. Y. A Fast and Convenient Coupling Reaction of Terminal Alkynes. **Journal of Chemical Research**, v. 2008, n. 4, p. 218–219, 2008.

APÊNDICE A – Cromatogramas das metodologias aplicadas às rampas cromatográficas

Cromatogramas respectivos à Tabela 1. A) Método 1; B) Método 2; C) Método 4; D) Método 5; E) Método 6; F) Método 7; G) Método 8.

