

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUIMICA FUNDAMENTAL
UNIVERSIDADE DE NANTES - IICIMED

DARTAGNAN DE SÁ PIRES FERREIRA

**PREPARAÇÃO QUIMIOENZIMÁTICA DE ÁLCOOIS γ -BIS-OXO- QUIRAIS
VISANDO A SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DOS MACROLÍDEOS
PIRENOFORINA E CLONOSTAQUIDINONA E ESTUDOS VISANDO A
OBTENÇÃO DE UM BIOISÓSTERO DA CERCOSPORAMIDA.**

Recife

2018

DARTAGNAN DE SÁ PIRES FERREIRA

**PREPARAÇÃO QUIMIOENZIMÁTICA DE ÁLCOOIS γ -BIS-OXO- QUIRAIS
VISANDO A SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DOS MACROLÍDEOS
PIRENOFORINA E CLONOSTAQUIDINONA E ESTUDOS VISANDO A
OBTENÇÃO DE UM BIOISÓSTERO DA CERCOSPORAMIDA.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco e à Universidade de Nantes como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Química na área de concentração Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz Princival.

Orientador: Prof. Dr. Pascal Marchand.

Co-orientador: Prof^a Dra. Ivani Malvestiti.

Recife

2018

Catálogo na fonte
Bibliotecária Arabelly Ascoli CRB4-2068

F383p Ferreira, Dartagnan de Sá Pires
Preparação quimioenzimática de álcoois γ -bis-oxo-quirais visando a síntese estereosseletiva dos macrolídeos pirenoforina e clonostaquidinona e estudos visando a obtenção de um bioisótero da cercosporamida / Dartagnan de Sá Pires Ferreira. – 2018
198 f.: fig., tab.

Orientadores: Jefferson Luiz Princival, Pascal Marchand
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química. Recife, 2018.
Inclui referências e anexos.

1. Biocatálise. 2. Lipase. 3. Abertura de anel furano. I. Princival, Jefferson Luiz (orientador). II. Marchand, Pascal (orientador). III. Título.

547

CDD (22. ed.)

UFPE-FQ 2019-46

DARTAGNAN DE SÁ PIRES FERREIRA

"Chemoenzymatic Preparation of Chiral d-oxo-Alcohols for the Stereoselective Synthesis of the Macrolides Pyrenophorine and Clonostachydinone and Studies Aiming at a Cercosporamide Bioisostere."

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovado em: 14/12/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Jefferson Luiz Princival (Orientador)

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Pascal Marchand

Universidade de Nantes

Prof. Marcelo Navarro

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dimas José Paz Lima

Instituto de Química e Biotecnologia
Universidade Federal de Alagoas

Prof. Giuliano Cesar Clososki

Instituto de Química de São Carlos
Universidade de São Paulo

Profa. Tânia Maria Cassol

Campus Francisco Beltrão
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

À minha mãe, Ana Maria de Sá Pires Ferreira. A quem tenho profunda admiração e gratidão. Amo-te.

Aos meus irmãos Jamille e Gladstoni.

Às minhas tias Socorro de Sá Pires e Graça Pires.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor/Orientador Jefferson Luiz Princival pela oportunidade concedida para desenvolver projetos de pesquisa em seu laboratório durante todos estes anos. Todo este tempo foi, sem dúvidas, bastante enriquecedor em diversos aspectos da minha vida. Tanto dentro quanto fora do laboratório. Muito Obrigado!

Gostaria de agradecer à todos os integrantes do Laboratório de Catálise Orgânica.

Gostaria de agradecer à Professora Teresinha Gonçalves pela colaboração científica.

Gostaria de agradecer ao Professor Pascal Marchand pela sua orientação e acolhimento em seu grupo de pesquisa IICiMed - UN.

Gostaria de agradecer a todos os integrantes do grupo de pesquisa IICiMed - UN.

Gostaria de agradecer ao Professor Rafael Ximenes.

Gostaria de agradecer aos Professores do Departamento de Química Fundamental da UFPE, em especial:

Ao Professor Arnóbio da Gama.

Ao Professor Ricardo Oliveira.

À Professora Ivani Malvestiti.

Ao Professor Jorge Neves.

Gostaria de agradecer aos integrantes da Central Analítica (DQF - UFPE), em especial:
À Eliete de Fátima Vasconcelos Barros.

Gostaria de agradecer ao Sr. Wellington.

Gostaria de agradecer à secretária do PPGq Patrícia Rosa.

Gostaria de agradecer aos amigos do DQF - UFPE.

Gostaria de agradecer ao funcionário Ademias Lima da Silva.

Gostaria de agradecer aos órgãos de formento INCT/INAMI, FACEPE, CNPq e CAPES pelo apoio financeiro e à bolsa de estudos concedida.

RESUMO

Neste trabalho, estudos visando a obtenção de compostos heterocíclicos para a preparação de intermediários avançados de síntese de duas classes distintas de produtos naturais foram realizados. Na primeira parte, serão apresentados resultados referentes ao desenvolvimento de uma plataforma quimioenzimática para obtenção de hidróxi-furanos e tiofenos quirais. Destes estudos, realizados na UFPE, compostos contendo a função orgânica furano foram empregados na obtenção de substâncias δ -bis-oxo insaturadas, obtidas em excelentes excessos enantioméricos. Neste contexto, a literatura dispõe de poucos métodos sustentáveis ou limpos, onde limitações como utilização de catalisadores metálicos, condições reacionais drásticas e uso de auxiliares quirais em quantidades esterquiométricas são observadas. Após otimização de condições experimentais, os compostos foram avaliados biologicamente frente a células de câncer e alguns destes intermediários sintéticos foram aplicados na tentativa de preparação enantiosseletiva de duas moléculas de interesse biológico: (*R,R*)-Pirenoforina e (*S,S*)-Clonostaquidinona. Nesta etapa, a síntese formal da (*R,R*)-Pirenoforina foi concluída em 7 etapas sintéticas. Por outro lado, um intermediário avançado na preparação enantiosseletiva da (*S,S*)-Clonostaquidinona foi sintetizado em 9 etapas. A segunda parte deste trabalho, realizado em um período em cotutela na Université de Nantes, consistiu no desenvolvimento de uma rota sintética inédita visando a preparação de um bioisótero da (-)-Cercosporamida, um produto natural com pronunciada atividade inibitória de enzimas quinase.

Palavras-chave: Biocatálise. Lipase. Furano. Abertura de anel furano. (*R,R*)-Pirenoforina. (*S,S*)-Clonostaquidinona. Cercosporamida.

ABSTRACT

In this work, studies aiming at the obtention of heterocyclic compounds as advanced synthetic intermediates and their use for the preparation of two distinct classes of natural products will be showed. In the first part, studies concerning the development of a chemo-enzymatic platform to obtain chiral hydroxy furans and thiophenes will be presented. From these studies, developed at UFPE, compounds containing the furan group were used to obtain δ -bis-oxo substances in its enantioenriched form. In this context, the literature has few sustainable or greener methods, where limitations such as the use of metallic catalysts, drastic reaction conditions and the use of chiral auxiliaries in stereometric quantities are observed. After optimizing experimental conditions, the compounds were biologically evaluated toward cancer cells and some of the synthetic intermediates applied in attempts of enantioselective preparation of two molecules of biological interest: (*R,R*)-Pyrenophorine and (*S,S*)-Clonostachyidinone. In this step, the formal synthesis of (*R,R*)-Pyrenophorine was concluded in 7 synthetic steps. Moreover, an advanced intermediate in the enantioselective preparation of (*S,S*)-Clonostachyidinone was synthesized in 9 steps. The second part of this work, which was carried out in the University of Nantes, consisted in the development of a new synthetic route for the preparation of a bioisoster of (–)-Cercosporamide, a natural product with pronounced kinase inhibitory activity.

Keywords: Biocatalysis. Lipase. Furan. Furan ring-opening. (*R,R*)-Pyrenophorine. (*S,S*)-Clonostachyidinone. Cercosporamide.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Obtenção de unidades γ -oxo- α,β -insaturadas a partir de furanos substituídos.	18
Esquema 2 – Alcoxilação do anel furano.	19
Esquema 3 – Mecanismo proposto	20
Esquema 4 – Reação de Achmatowicz e aplicações sintéticas.	20
Esquema 5 – Mecanismo proposto para abertura de anel furano empregando PCC.	21
Esquema 6 – Abertura de anel furano empregando peróxidos orgânicos.	22
Esquema 7 – Síntese total da Brefeldina A.	22
Esquema 8 – Mecanismo para abertura de anel furano empregando o sistema NBS/H ₂ O.	23
Esquema 9 – Síntese total da (+)-Aspicilina A.	24
Esquema 10 – Síntese da (+)-Patulolida (a), (-)-Pirenoforina (b), e (-)-A26771B (c).	24
Esquema 11 – Estrutura das macrosfelidas A, B, C, F, G, H e a Grahamamicina A.	25
Esquema 12 – Síntese da (+)-Palmerolida A, (-)-Ácido pinélico e (+)-Seimatopolida A.	25
Esquema 13 – Conversão de ATP em ADP mediada por enzima.	26
Esquema 14 – Exemplo de reação quimio-régio-estereosseletiva.	27
Esquema 15 – Síntese do ácido (R)-79.	28
Esquema 16 – Síntese de piperidinas e pirrolidinas quirais via cascata enzimática.	28
Esquema 17 – Mecanismo de acilação e hidrólise no sítio ativo de uma lipase	32
Esquema 18 – Preparação de ésteres, amidas e perácidos a partir do complexo acil-enzima.	33
Esquema 19 – Hidrólise assimétrica catalisada por lipase ABL.	35
Esquema 20 – Síntese do (S)-dibozano, (S)-piperoxano e (S)-prosimal.	36
Esquema 21 – Síntese do (S)-doxazosina.	36
Esquema 22 – Acilação assimétrica de hidróxi-piperazina catalisada por lipase.	37
Esquema 23 – Síntese total da (-)-Himbacina	37
Esquema 24 – Acetilação assimétrica do composto 112 .	39
Esquema 25 – RDE do álcool 114 .	41
Esquema 26 – Mecanismo simplificado de uma RDE.	42
Esquema 27 – Síntese do citreofurano via RCE do álcool 116 .	42
Esquema 28 – RCE de furanos 2,5-disubstituídos.	43
Esquema 29 – Preparação dos compostos 116 e 117 .	45
Esquema 30 – RCE do álcool racêmico 116 .	51
Esquema 31 – Atribuição de configuração absoluta do álcool (S)- 116 .	56

Esquema 32 – Preparação dos substratos 112-119	57
Esquema 33 – Preparação alternativa do substrato 112	57
Esquema 34 – Preparação dos substratos 114-121	58
Esquema 35 – Mecanismo de hidrólise.	59
Esquema 36 – Preparação do álcool (<i>R</i>)- 118	60
Esquema 37 – Atribuição de configuração absoluta do álcool (<i>S</i>)- 120	61
Esquema 38 – Regra de Kazlauskas e álcoois furanólicos.....	62
Esquema 39 – Preparação dos substratos 128-135	63
Esquema 40 – Preparação do álcool (<i>R</i>)- 130	65
Esquema 41 – Preparação do éster (<i>S</i>)- 135	65
Esquema 42 – Retrossíntese da (<i>S,S</i>)-Clonostaquidinona.	67
Esquema 43 – Preparação do intermediário (<i>S</i>)- 138	68
Esquema 44 – Mecanismo proposto para a formação do lactol (<i>S</i>)- 139	68
Esquema 45 – Preparação do fragmento 1.	69
Esquema 46 – Preparação do intermediário (<i>S</i>)- 149	72
Esquema 47 – Preparação do intermediário (<i>S</i>)- 151	72
Esquema 48 – Formação dos compostos 153 e 155	73
Esquema 49 – Síntese do intermediário avançado (<i>S,S</i>)- 156	74
Esquema 50 – Síntese do intermediário avançado (<i>S,S</i>)- 158	76
Esquema 51 – Desililação de 145	76
Esquema 52 – Síntese do sêco-ácido 159	78
Esquema 53 – Síntese de 136 a partir de 158	79
Esquema 54 – Síntese de 136 a partir de 158	79
Esquema 55 – Preparação do intermediário sintético (<i>S,S</i>)- 162	79
Esquema 56 – Desililação do intermediário (<i>S,S</i>)- 156	80
Esquema 57 – Desililação do intermediário 163	80
Esquema 58 – Retrossíntese da (<i>R,R</i>)-Pirenoforina.....	81
Esquema 59 – Síntese formal da (<i>R,R</i>)-Pirenoforina.....	82
Esquema 60 – Mecanismo de reação de FRP.....	85
Esquema 61 – Estudos visando a síntese de compostos tetrahidrodibenzofuranos.....	90
Esquema 62 – Retrossíntese da (–)-Cercosporamida.	90
Esquema 63 – Resolução enzimática de compostos tricíclicos.	91
Esquema 64 – Retrossíntese da (–)-Cercosporamida.	92

Esquema 65 – Preparação da amida tetraidrodibenzo[<i>b,d</i>]furano	93
Esquema 66 – Preparação da unidade tetraidrodibenzo[<i>b,d</i>]furano	93
Esquema 67 – Preparação do intermediário avançado 176	94
Esquema 68 – Monodebenzilação do composto 172	95
Esquema 69 – Preparação de benzofuranos.	95
Esquema 70 – Preparação do éter 174	96
Esquema 71 – Preparação do intermediário 176	97
Esquema 72 – Iodinação do composto 174	97
Esquema 73 – Iodinação do composto 187	98
Esquema 74 – Preparação do intermediário sintético 176 via éter 192	99
Esquema 75 – Confirmação da regioseletividade da reação de iodinação.	99
Esquema 76 – Produtos de deiodinação obtidos a partir do composto 191	100
Esquema 77 – Preparação do intermediário sintético 176 via éter 196	100
Esquema 78 – Preparação do intermediário sintético 198 via éter 197	101
Esquema 79 – Brominação do composto 197	102
Esquema 80 – Preparação do intermediário 214	102
Esquema 81 – Preparação do intermediário sintético 218	106
Esquema 82 – Preparação da lactona 219	107

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Moléculas contendo grupo furano (destacado em verde).	17
Figura 2 – Estrutura molecular da (-)-Pirenoforina, (+)-Macrosfelida B e Clonostacdiol.	18
Figura 3 – ΔG dos estados de transição [EnzA] [#] e [EnzB] [#]	29
Figura 4 – Estrutura genérica de uma lipase.	32
Figura 5 – Síntese de Macrosfelidas a partir de 1-(furan-2-il)etanol.	39
Figura 6 – Estrutura de β -ciclo-dextrinas.	46
Figura 7 – Cromatograma do álcool 116	47
Figura 8 – Resolução cromatográfica e tempos de retenção.	48
Figura 9 – Cromatograma do álcool 116 à 98 °C e 135 PKa.	49
Figura 10 – Cromatograma do éster 117 à 98 °C e 135 PKa.	50
Figura 11 – Triagem de temperatura.	52
Figura 12 – Monitoramento reacional. ⁷¹	53
Figura 13 – Determinação da configuração absoluta do álcool (S)- 118	61
Figura 14 – Atribuição de configuração absoluta do álcool (S)- 134	65
Figura 15 – Estrutura da (S,S)-clonostacdinona.	67
Figura 16 – RMN- ¹ H do ácido (S)- 146	70
Figura 17 – RMN- ¹³ C do ácido (S)- 146	71
Figura 18 – RMN- ¹ H do aldeído (S,S)- 157	74
Figura 19 – RMN- ¹³ C do aldeído (S,S)- 157	75
Figura 20 – Estrutura da (R,R)-Pirenoforina.	81
Figura 21 – (a) (-)-Cercosporamida. (b) mandioca. (c) M. esculenta. (d) C. henningsii.	87
Figura 22 – Estrutura da (-)-Cercosporamida.	88
Figura 23 – Espectro de RMN- ¹ H da mistura dos regioisômeros 188 e 189	98
Figura 24 – Acoplamento cruzado entre o iodeto vinílico 178 e 196	101
Figura 25 – Espectro de RMN- ¹ H do composto 214	104
Figura 26 – Espectro de RMN- ¹³ C do composto 214	105
Figura 27 – Espectro de RMN- ¹ H do composto 216	106
Figura 28 – Espectro de RMN- ¹³ C do composto 216	107

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina trifosfato
ADP	Adenosina difosfato
ACR	Acido carboxílico redutase
C	Conversão
CAL-B	<i>Candida antarctica</i> lipase-B
CCD	Cromatografia em camada delgada
CIM	Concentração inibitória mínima
δ	Deslocamento químico em ppm
DMDO	Dimetildioxirano
DIPE	Éter diisopropílico
DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddt	Duplo duplo tripleto
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
<i>E</i>	Razão enantiomérica
<i>ee</i> _s	Excesso enantiomérico do substrato
<i>ee</i> _p	Excesso enantiomérico do produto
FRP	Fosforilação reversível de proteína
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
(S)-IRED	Iminorredutase S
(R)-IRED	Iminorredutase R
<i>J</i>	Constante de acoplamento
Lipase CAL-B	Lipase B <i>from candida antarctica</i>
Lipase A12L-A	Lipase A amano 12
Lipase AE07	Lipase <i>from Pseudomonas stutzeri</i>
Lipase A2AE011	Lipase <i>from Alcaligenes spp</i>
Lipase PCL-G	Lipase G <i>from Penicillium camemberti</i>

Lipase ANL-A	Lipase A <i>from Aspergillus Niger</i>
Lipase MJL-M	Lipase M <i>from Mucor Javarocus</i>
Lipase CRL	Lipase <i>from Candida rugose</i>
Lipase A50L-G	Lipase G amano 50
Lipase PSMN	Lipase <i>Pseudomonas stutzeri from Mucor</i>
MeOH	Metanol
MEM	Metoxietilmetoximetil
MMPP	Hexahidrato de monoperoxiftalato de magnésio
m -	Multiplete
NAD	Dinocleótido de nicotinamida e adenina
NBS	N-Bromo succinimida
<i>N,N</i> -DMG	<i>N,N</i> -dimetilglicina
PCC	Clorocromato de piridínio
Py	piridina
ppm	Parte por milhão
qt	Quadruplete
quint.	Quintuplete
RCE	Resolução cinética enzimática
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
[α] _D	Rotação específica
s	Simpleto
sext.	Sextuplete
TBS	<i>t</i> -Butil-dimetilsilano
THF	Tetraidrofurano
t	Tripleto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	DERIVADOS DE FURANO NA PREPARAÇÃO DE MOLÉCULAS γ -OXO- α,β -INSATURADAS	19
1.2	APLICAÇÃO DE MOLÉCULAS CONTENDO A SUBUNIDADE γ -OXO- α,β -INSATURADAS NA SÍNTESE TOTAL DE PRODUTOS NATURAIS	24
1.3	ENZIMAS	26
1.4	LIPASES	31
1.5	SÍNTESE ASSIMÉTRICA DE COMPOSTOS FURANÍLICOS CATALISADA POR LIPASE: APLICAÇÃO SINTÉTICA VISANDO A PREPARAÇÃO DE MOLÉCULAS DE INTERESSE BIOLÓGICO.....	39
2	OBJETIVOS	44
2.1	OBJETIVOS GERAIS	44
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
3.1	INVESTIGAÇÃO DE PARÂMETROS REACIONAIS REFERENTES A ACETILAÇÃO ASSIMÉTRICA CATALISADA POR LIPASE DO ÁLCOOL 4-(FURAN-2-IL)BUTAN-2-OL	45
3.1.1	Preparo de amostra e determinação de condições cromatográficas para o monitoramento da rce do álcool 4-(furan-2-il)butan-2-ol.....	47
3.1.2	Investigação de parâmetros reacionais na rce do álcool 4-(furan-2-il)butan-2-ol	50
3.1.2.1	Triagem de lipases	50
3.1.2.2	Triagem de temperatura.....	52
3.1.2.3	Efeito do co-solvente e reciclo de catalisador	54
3.1.2.4	Concentração de doador de acila	55
3.1.2.5	Determinação da configuração absoluta do álcool 4-(furan-2-il)butan-2-ol.....	56
3.2	SCALE UP E OTIMIZAÇÃO	56

3.2.1	Preparação dos substratos racêmicos contendo grupo furano.....	57
3.2.2	RCE dos álcoois racêmicos 112-120	58
3.2.3	Atribuição de configuração absoluta dos álcoois 112-120	60
3.2.4	Determinação de enantiopreferência	62
3.2.5	Avaliação citotóxica dos compostos 112-121	63
3.3	SÍNTESE, RCE E AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DE COMPOSTOS CONTENDO GRUPO TIOFENO	63
3.4	ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DA (S,S)-CLONOSTACDINONA.....	67
3.4.1	Preparação do fragmento (S)-138	68
3.4.2	Preparação do fragmento (S)-149	72
3.5	ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE FORMAL DA (R,R)-PIRENOFORINA.....	81
4	CONCLUSÃO.....	83
PARTE II		84
5	INTRODUÇÃO	85
5.1	RETROSSÍNTESE.....	90
6	OBJETIVOS	93
6.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	93
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	94
8	CONCLUSÃO.....	108
9	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	109
9.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	109
9.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E DADOS ANALÍTICOS	111
9.2.1	Procedimento geral para a preparação dos álcoois 112-118, 128-130	111
9.2.2	Preparação do álcool 120	111
9.2.3	Procedimento geral para a preparação dos álcoois 114 e 132	112

9.2.4	Procedimento geral para a preparação dos álcoois 116-134.....	112
9.2.5	Procedimento geral para a preparação dos álcoois 113-135.....	113
9.2.6	Procedimento geral para a acilação assimétrica dos álcoois (S)-112-134.....	113
9.2.7	Acilação assimétrica do álcool 116 catalisada por lipase - escala analítica.....	114
9.2.8	Acilação assimétrica dos álcoois (S)-112-134 catalisada por lipase - escala preparativa.....	114
9.2.9	Procedimento geral para a preparação das enonas 72-177	118
REFERÊNCIAS		132
ANEXOS.....		145

1 INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos formam o maior e mais variado grupo de compostos orgânicos conhecido, com milhares de moléculas heterocíclicas identificadas até o fim do século passado. Além de desempenharem um importante papel em sistemas bioquímicos, estes são também de grande importância na área farmacêutica, agroquímica e industrial.¹

Dentre os compostos heterocíclicos, podemos destacar o grupo furano. Este composto heterocíclico tem sido alvo frequente de estudos em áreas da ciência, que vão desde a física à biologia. Por definição, furano é um grupo funcional heterocíclico aromático de cinco membros composto por quatro átomos de carbono e um átomo de oxigênio. De forma geral, moléculas contendo esta subunidade podem ser amplamente encontradas em alimentos, remédios naturais ou sintéticos e no meio ambiente (Figura 1).²

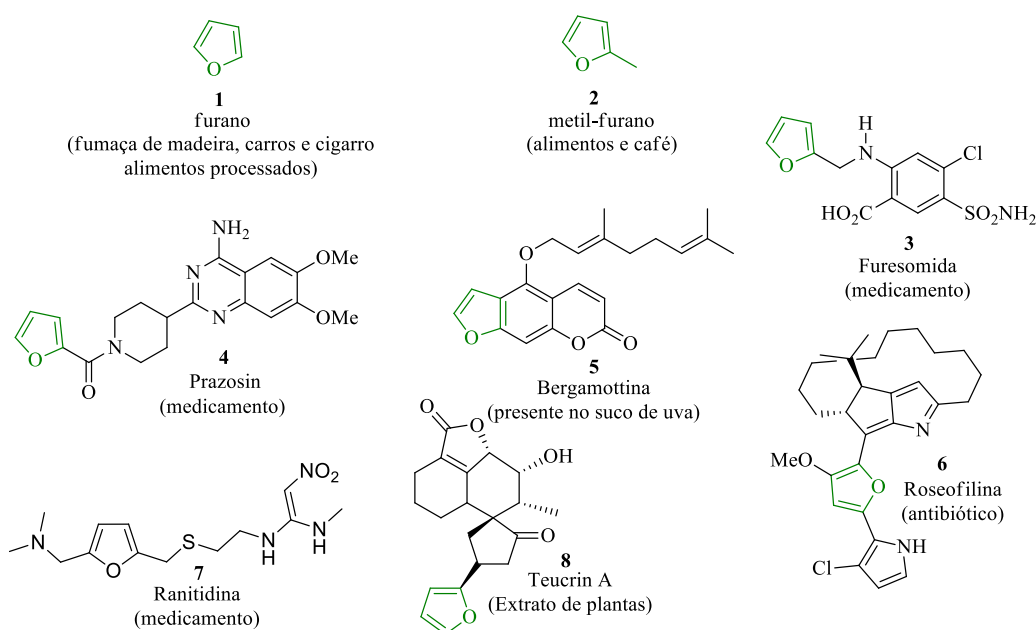


Figura 1 – Moléculas contendo grupo furano (destacado em verde).

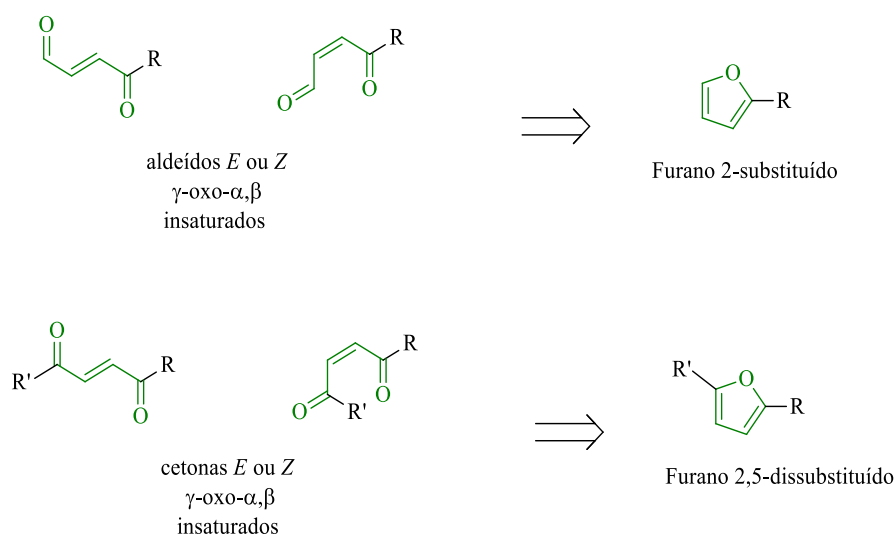
Além disso, moléculas contendo grupo furano são empregadas na indústria química e podem ser utilizadas como intermediários sintéticos versáteis em síntese orgânica. Diversas são as reações químicas que podem ser realizadas a partir deste grupo, dentre elas a reação de abertura de anel furano.³

¹ Dua, R. *et al. Advan. Biol. Res.* **2011**, 5, 120-144.

² Peterson, Lisa. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, 26, 6-25.

³ Dean, F. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1982**, 30, 167-238.

Esta reação pode ser empregada na preparação de cetonas ou aldeídos γ -oxo- α,β -insaturados, obtidos a partir de derivados de furano 2-substituídos ou 2,5-dissubstituídos, respectivamente. Vale destacar que dependendo da metodologia empregada, esta reação pode levar à obtenção de isômeros. Sendo assim, cetonas ou aldeídos γ -oxo- α,β -insaturados podem ser obtidos na configuração *E* ou *Z* (Esquema 1).⁴



Esquema 1 – Obtenção de unidades γ -oxo- α,β -insaturadas a partir de furanos substituídos.

A porção γ -oxo- α,β -insaturada (destacada em verde) pode ser comumente encontrada na estrutura molecular de diversos produtos naturais de interesse biológico como, por exemplo, (-)-Pirenoforina (**9**),⁵ (+)-Macrosfelida B (**10**)⁶ e Clonostacdiol (**11**)⁷ (Figura 2).

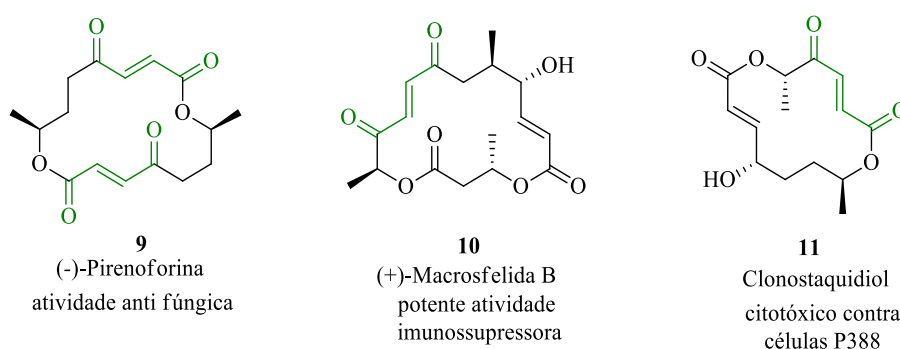


Figura 2 – Estrutura molecular da (-)-Pirenoforina, (+)-Macrosfelida B e Clonostacdiol.

⁴ Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795-819.

⁵ Nozoe, S. *et al. Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4675-4677.

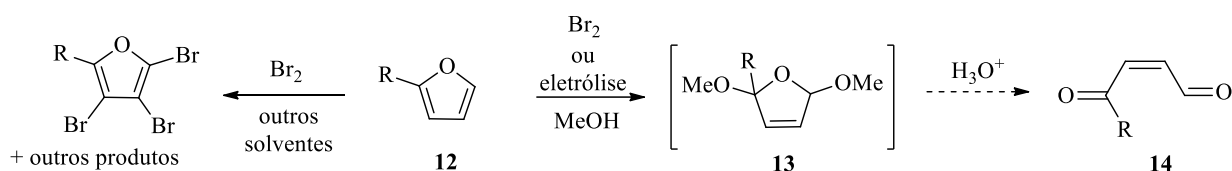
⁶ Sunazuka, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10247-10248.

⁷ Lang, G. *et al. J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 621-624.

Devido sua ampla aplicabilidade, a abertura de anel furano passou a ser alvo de estudo entre pesquisadores e sua aplicação como ferramenta sintética está presente em diversos trabalhos na literatura como será visto adiante.

1.1 DERIVADOS DE FURANO NA PREPARAÇÃO DE MOLÉCULAS γ -OXO- α,β -INSATURADAS

Embora a descoberta da abertura oxidativa do anel furano seja atribuída ao químico Clauson-Kaas, os primeiros estudos referentes à esta reação tiveram sua origem nos experimentos relacionados à reação de metoxilação do álcool furfurílico realizada por Meinel.⁸ Estes estudos, publicados entre 1934 e 1935, consistiram na utilização do álcool furfurílico como substrato frente a bromo molecular como eletrófilo e MeOH como solvente. Uma década mais tarde, o protocolo descrito por Meinel foi empregado pelo químico dinamarquês Clauson-Kaas e seus colaboradores no desenvolvimento de diversos trabalhos como, por exemplo, à metoxilação de moléculas como furano, 2-metil-furano, acetato furfurílico, furfural e furfural diacetato.⁹ Quatro anos mais tarde, Clauson-Kaas desenvolveu uma rota de alcoxilação alternativa empregando métodos eletroquímicos¹⁰ e investigou o efeito de diferentes solventes na reação de brominação de moléculas contendo o anel furano (Esquema 2).¹¹



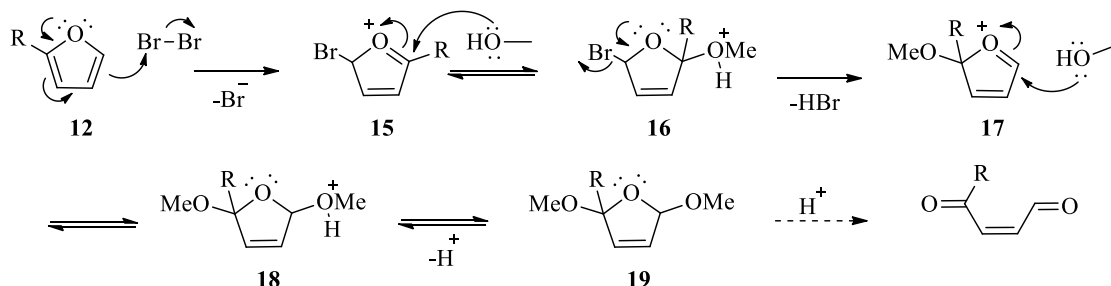
⁸ (a) Meinel, K. *Ann.* **1934**, 510, 129. (b) Meinel, K. *Ann.* **1935**, 516, 231. Ambos trabalhos são citados como referência para os experimentos do pesquisador Clauson-Kaas em: (c) Clauson-Kaas, N. *et al. Acta Chem. Scand.* **1947**, 1, 415-421.

⁹ Clauson-Kaas, N. *et al. Acta Chem. Scand.* **1948**, 2, 109-115.

¹⁰ Clauson-Kaas, N. *et al. Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 531-534.

¹¹ Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* **1947**, 1, 379-381.

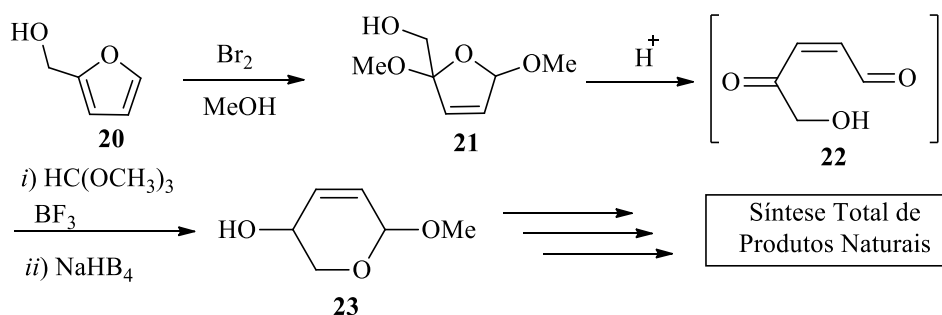
Do ponto de vista de mecanismo reacional, a alcoxilação de anel furano 2-substituído inicia-se com um ataque nucleofílico entre o grupo furano e bromo molecular formando o intermediário oxônio **15** (Esquema 3).



Esquema 3 – Mecanismo proposto

Em seguida, este intermediário atua como eletrófilo frente a uma reação de adição com uma molécula de MeOH. Após a primeira reação de adição, uma molécula de HBr é liberada para o meio reacional formando o segundo intermediário oxônio (**17**). Este último, por sua vez, sofre uma segunda reação de adição levando à formação do intermediário **19**, após liberação de um próton para o meio reacional. Vale destacar que a hidrólise ácida leva à conversão do intermediário **19** em sua respectiva unidade 1,4-dicarbonílica.

Este protocolo se destacou por ser o primeiro meio eficiente na obtenção de aldeídos γ -oxo- α,β -insaturados e impulsionou o desenvolvimento de metodologias sintéticas utilizadas até hoje. Um exemplo é a reação de Achmatowicz (Esquema 4).¹²



Esquema 4 – Reação de Achmatowicz e aplicações sintéticas.¹³

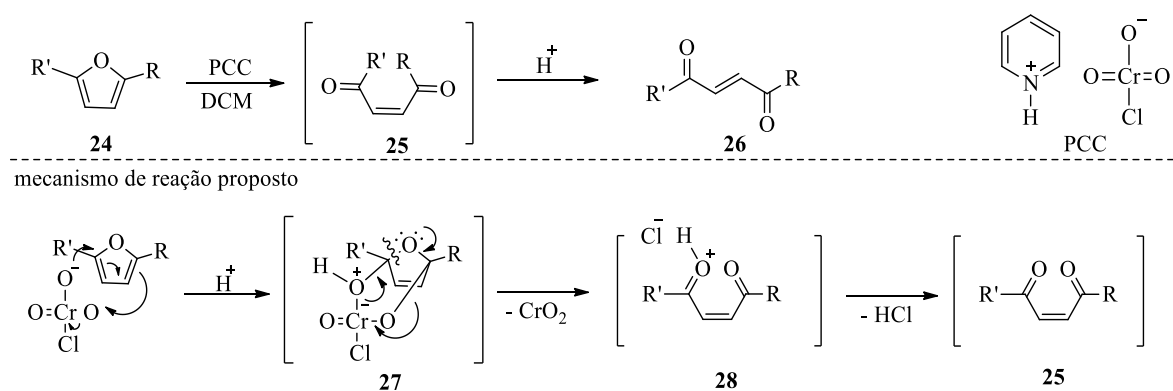
¹² Achmatowicz, O. J. *et al. Tetrahedron*. **1971**, 27, 1973-1996.

¹³ Ghosh, A. K. *et al. RSC Adv*. **2016**, 6, 111564-111598.

Também conhecida como rearranjo de Achmatowicz, esta reação foi desenvolvida em 1971 e leva o nome de seu autor, o químico polonês Osman Achmatowicz. Esta transformação química consiste na conversão de um álcool furfurílico (**20**) em seu dihidropirano (**23**), passando por um intermediário 1,4-di-carbonílico (**22**).

A partir dos trabalhos de Clauson-Kaas e seus colaboradores, a reação de abertura de anel furano passou a ser bastante estudada na década de 1950 e 1960.¹⁴ Metodologias empregando ácidos minerais, cloreto de tionila, irradiação com ultrassom, pentacloreto de fósforo, peróxidos e oxidação eletrolítica foram descritas. No entanto, baixos rendimentos, obtenção de misturas complexas e dimerização/polimerização eram relatados como unanimidade nos trabalhos da época. Somente a partir da década de 1980 é que avanços significativos foram feitos em relação à abertura de anel furano.

Neste contexto, Piancatelli e colaboradores desenvolveram uma metodologia sintética que fornece cetonas e aldeídos γ -oxo- α,β -insaturados de configuração *E* a partir de derivados de furano.¹⁵ Para isso, derivados de furano 2- e 2,5-dissubstituídos foram submetidos a reação de oxidação frente PCC como agente oxidante (Esquema 5).



Esquema 5 – Mecanismo proposto para abertura de anel furano empregando PCC.

O mecanismo proposto para esta reação sugere a formação do intermediário bicíclico (**27**) a partir de uma adição eletrofílica 1,4-dipolar entre um derivado de furano e PCC.¹⁶ Após liberação de CrO_2 e HCl o produto 1,4-dicarbonílico é obtido com dupla ligação de configuração *Z* (intermediário **25**). No entanto, rápida isomerização é observada levando a uma

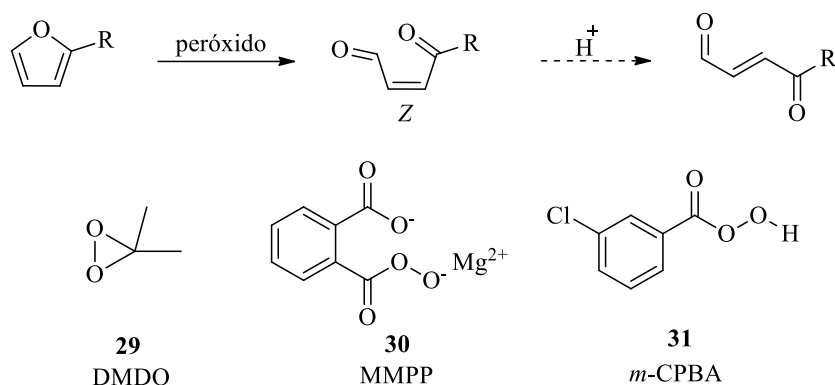
¹⁴ Bosshar, P. *et al. Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, 7, 378-490.

¹⁵ Piancatelli, G. *et al. Tetrahedron.* **1979**, 36, 661-663.

¹⁶ Piancatelli, G. *et al. Synthesis.* **1982**, 4, 245-258.

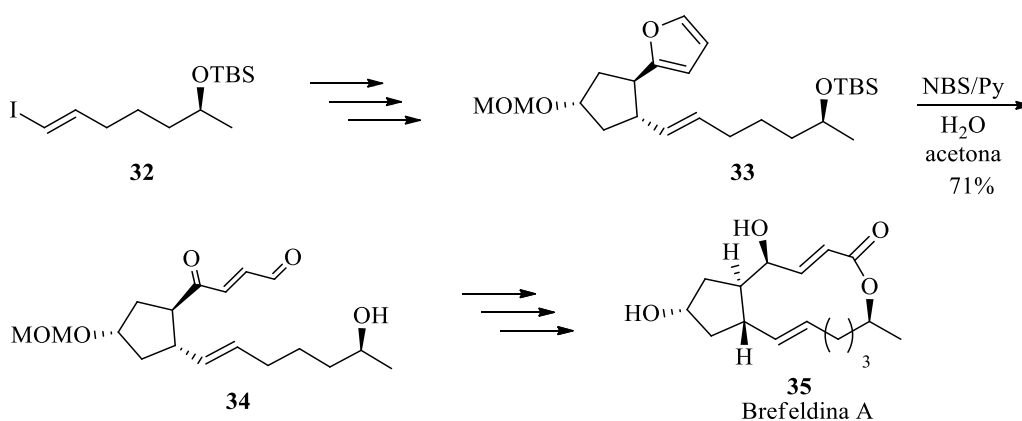
mistura de isômeros *E/Z*. Dessa forma, tempos de reação superiores a 2h foram necessários para a obtenção de compostos 1,4-dicarbonílicos insaturados de configuração *E*.

Pouco depois, metodologias empregando diferentes peróxidos orgânicos foram descritas. Assim, DMDO (**29**)¹⁷, MMPP (**30**)¹⁸ e *m*-CPBA (**31**)¹⁹ foram empregados na conversão de derivados de furano às respectivas unidades δ -bis-oxo- α,β insaturadas, com configuração *Z* (Esquema 6).



Esquema 6 – Abertura de anel furano empregando peróxidos orgânicos.

A partir da década de 1990, aldeídos γ -oxo- α,β -insaturados obtidos a partir de furanos 2-substituídos passaram a ser empregados na sínteses de produtos naturais. Um exemplo é a síntese total da Brefeldina A (**35**), realizada por Kobayashi e colaboradores (Esquema 7).²⁰



Esquema 7 – Síntese total da Brefeldina A.

¹⁷ Murray, R. W. *et al. J. Chem. Soc. Commun.* **1991**, 21, 1553-1554.

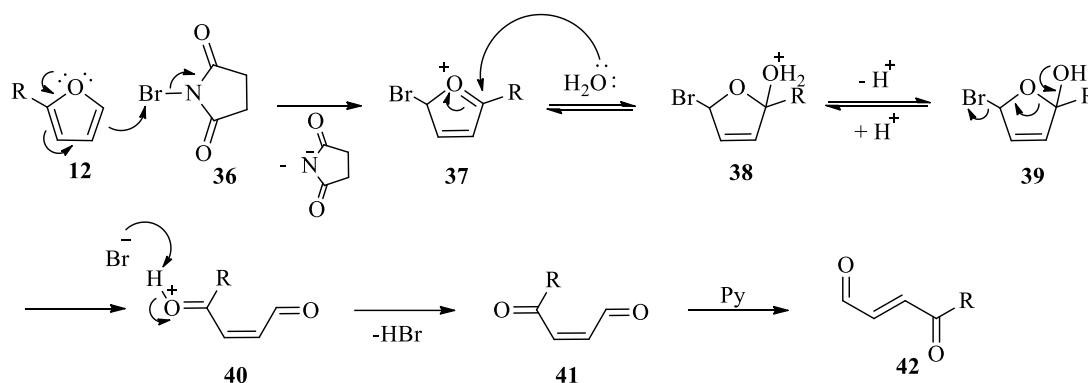
¹⁸ Plumet, J. *et al. Tetrahedron Lett.* **1990**, 52, 7669-7670.

¹⁹ Legooof, E. *et al. J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4143-4147.

²⁰ Kobayashi, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6125-6128.

Neste trabalho, Kobayashi empregou a abertura oxidativa de anel furano como etapa chave na obtenção da unidade γ -oxo- α,β -insaturada presente em um intermediário avançado (**34**) na síntese total da Brefeldina A (**35**). Cabe destacar que, nesta etapa, tentativas empregando metodologias previamente publicadas na literatura não foram eficazes na obtenção deste intermediário sintético (**34**). Baseado nos trabalhos de Georgiadis²¹ e Perron,²² Kobayashi e colaboradores empregaram NBS como fonte de bromo e H₂O/acetona como solvente e obtiveram o intermediário 1,4-dicarbonílico **34** em 71% de rendimento.

O mecanismo proposto para esta reação inicia-se com uma reação de S_N² entre o grupo furano e NBS, formando o primeiro intermediário oxônio **37**. Em seguida, H₂O atua como nucleófilo realizando uma reação de adição à ligação C=O presente no oxônio **37** e, dessa forma, um equilíbrio químico entre os intermediários **38** e **39** é estabelecido. Então, após liberação de uma molécula de HBr, o composto 1,4-dicarbonílico **40** é formado. Por último, piridina realiza a conversão da unidade 1,4-dicarbonílica de configuração *Z* **41** para seu isômero correspondente de configuração *E* **42** (Esquema 8).



Esquema 8 – Mecanismo para abertura de anel furano empregando o sistema NBS/H₂O.

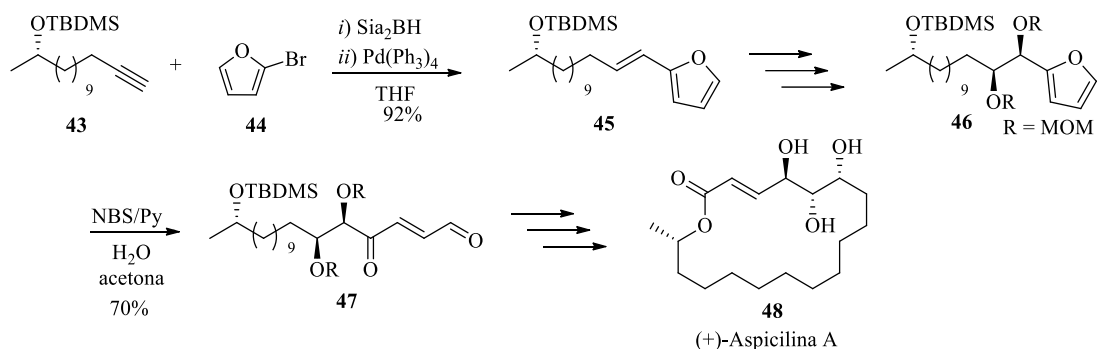
A partir deste trabalho, esta metodologia passou a ser empregada na síntese total de produtos naturais mais complexos como uma forma eficiente de obtenção de intermediários sintéticos contendo a unidades δ -bis-oxo- α,β -insaturadas.

²¹ Georgiadis, M. P. *et al. J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2725-2727.

²² Perron, F. *et al. J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2044-2047.

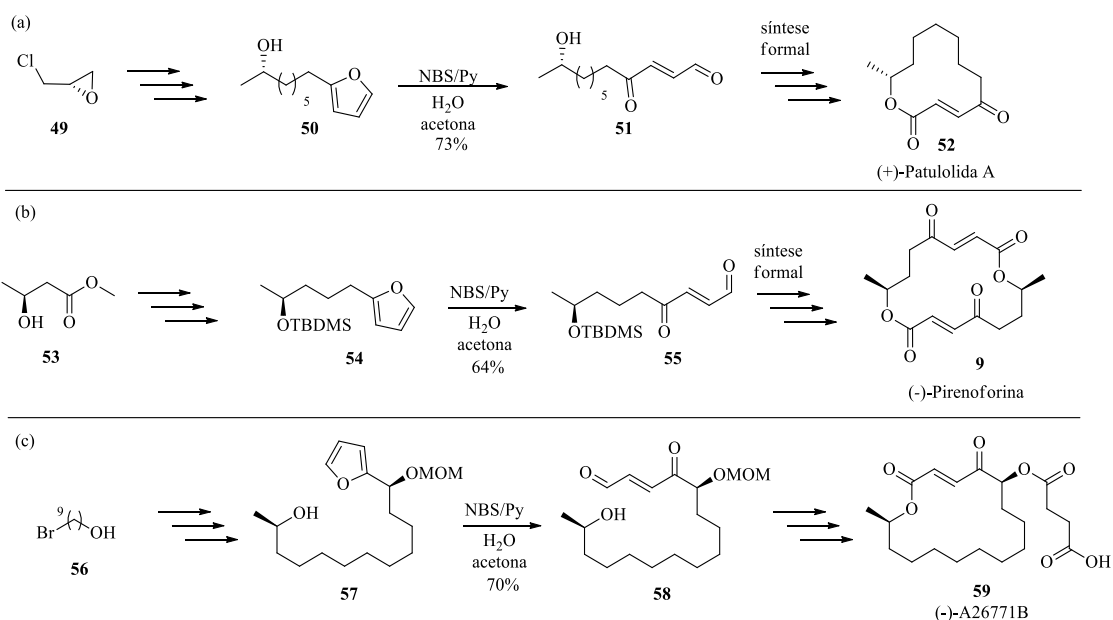
1.2 APLICAÇÃO DE MOLÉCULAS CONTENDO A SUBUNIDADE γ -OXO- α,β -INSATURADAS NA SÍNTESE TOTAL DE PRODUTOS NATURAIS

Após a conclusão da síntese total da Brefeldina A, o grupo de Kobayashi utilizou a reação de abertura de anel furano como etapa chave na síntese total da (+)-Aspicilina A, um produto natural de origem fúngica (Esquema 9).²³



Esquema 9 – Síntese total da (+)-Aspicilina A.

Em seguida, esta mesma metodologia foi empregada por Kobayashi *et al.* nas sínteses formais da (+)-Patulolida e (-)-Pirenoforina, bem como a síntese total da (-)-A26771B (Esquema 10).^{24a-b}

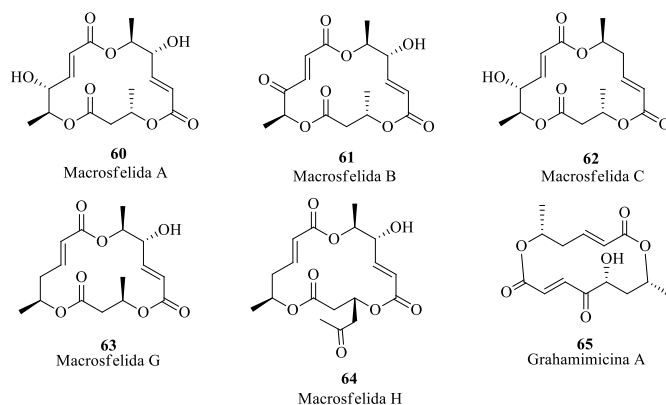


Esquema 10 – Síntese da (+)-Patulolida (a), (-)-Pirenoforina (b) e (-)-A26771B (c).

²³ Kobayashi, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8883-8886.

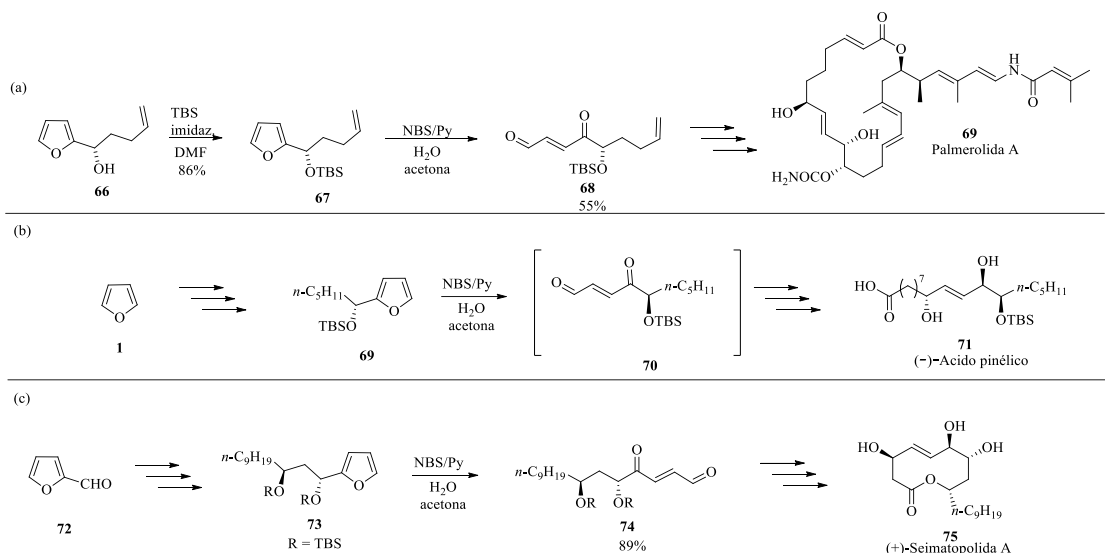
²⁴ (a) Kobayashi, Y. *et al. J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7505-7515. (b) Kobayashi, Y. *et al. J. Org. Chem.* **2000**, 65, 612-615.

Em todos estes estudos, a metodologia de abertura oxidativa de anel furano empregada por Kobayashi forneceu intermediários sintéticos avançados em rendimentos que vão de moderados a bons. A partir destas pesquisas, foi também possível o desenvolvimento de rotas sintéticas visando à preparação das Macrofelidas A, B, C, G, H e a Grahamamicina A.^{25(a-d)}



Esquema 11 – Estrutura das macrofelidas A, B, C, F, G, H e a Grahamamicina A.

Recentemente, Prasad e colaboradores empregaram a abertura de anel furano no desenvolvimento de metodologias sintéticas visando a preparação de três produtos naturais: Palmeirolida A (69), (-)-Ácido pinélico (71) e (+)-Seimatopolida A (75) (Esquema 12).²⁶



Esquema 12 – Síntese da (+)-Palmerolida A, (-)-Ácido pinélico e (+)-Seimatopolida A.

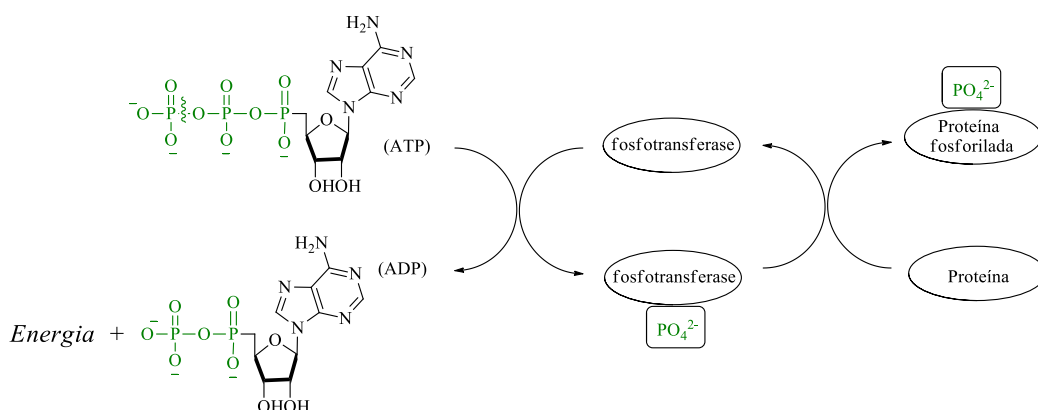
²⁵ (a) Kobayashi, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2817-2820. (b) Kobayashi, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4381-4384. (c) Kobayashi, Y. *et al. J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7221-7224. (d) Kobayashi, Y. *et al. J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2011-2018.

²⁶ (a) Prasad, K. R. *et al. Org. Lett.* **2011**, 13, 4252-4255. (b) Prasad, K. R. *et al. Synthesis.* **2013**, 45, 1991-1996. (c) Prasad, K. R. *et al. J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1461-1466.

De acordo com o que foi apresentado, fica evidente a importância da utilização da abertura oxidativa de anel furano na preparação de produtos de interesse biológico. Sendo assim, o desenvolvimento de metodologias sintéticas atuais vem cada vez mais visando a obtenção de blocos moleculares contendo o grupo furano, onde estes se apresentam em sua forma enantiomericamente pura. Assim, estes compostos podem ser empregados como ponto de partida na preparação de moléculas orgânicas contendo a porção γ -oxo- α,β -insaturada quiral. Embora a síntese de blocos de construção quirais contendo grupo furano seja bem estabelecida na literatura, os métodos assimétricos usuais para obtenção de derivados de furano quirais empregam o uso de catalisadores contendo metais pesados ou auxiliares quirais.²⁷ Neste contexto, a biocatálise surge como alternativa na preparação destas moléculas de forma estereosseletiva, empregando a utilização de enzimas como catalisadores em vez de reagentes químicos usuais.

1.3 ENZIMAS

Por definição, enzimas são macromoléculas orgânicas de natureza predominantemente proteica, formadas a partir do enovelamento de longas cadeias de *L*-aminoácidos. Este grupo de macromoléculas possui como característica principal a capacidade de catalisar uma ampla variedade de reações químicas, sobretudo, reações químicas em meio fisiológico.²⁸ Um exemplo que pode ser citado é a conversão de ATP em ADP mediada por enzima (fosfotransferase), um processo bioquímico fundamental em diversas rotas metabólicas presentes em seres vivos (Esquema 13).²⁹



Esquema 13 – Conversão de ATP em ADP mediada por enzima.

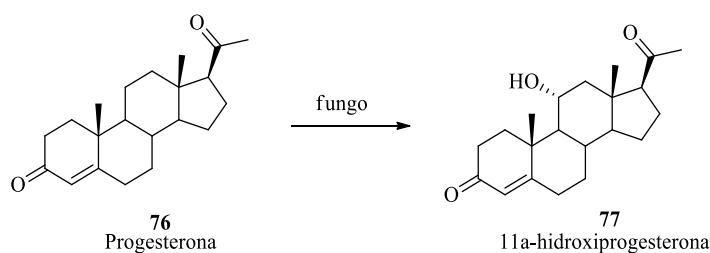
²⁷ Moran, W. J. et al. *Organic Preparations and Procedures International*. **2012**, 44, 103-130.

²⁸ Nelson, D. L. et al. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Worth Published, 3rd Ed. New York, USA, **2000**.

²⁹ Taylor, S. S. et al. *Trends in Biochemical Sciences*. **2011**, 36, 65-77.

Além de possuírem alta eficiência catalítica, as enzimas são capazes de promover transformações químicas em condições brandas de temperatura, pH (em torno de neutro) e pressão (1 atm). Outro fator importante, é que enzimas são capazes de catalisar reações orgânicas em meio aquoso, dispensando assim a utilização de grandes quantidades de solventes nocivos ao meio ambiente. Outra característica conferida às enzimas é o alto grau de quimio-, régio- e/ou estereosseletividade que estes biocatalisadores apresentam frente a um determinado substrato.³⁰

Neste contexto, as enzimas vêm sendo cada vez mais empregadas tanto na indústria química quanto em laboratórios de síntese orgânica, seja na forma isolada, como microorganismos ou como enzimas obtidas artificialmente (evolução direta).³¹ Um exemplo é a conversão da progesterona (**76**) em seu álcool 11 α -hidroxiprogesterona (**77**). Nesta reação, os fungos *Rhizopus arrhizus* ou *Aspergillus niger* foram empregados como fonte de enzimas e o produto final **77** obtido como único diastereoisômero através de uma hidroxilação quimio-régio-estereosseletiva (Esquema 14).³²



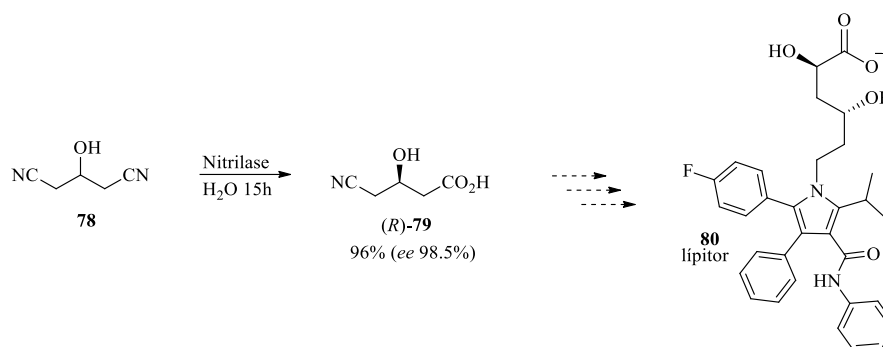
Esquema 14 – Exemplo de reação quimio-régio-estereosseletiva.

³⁰ Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*. Springer-Verlag. 5th Ed. Berlin, Alemanha, **2004**.

³¹ Reetz, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12480-12496.

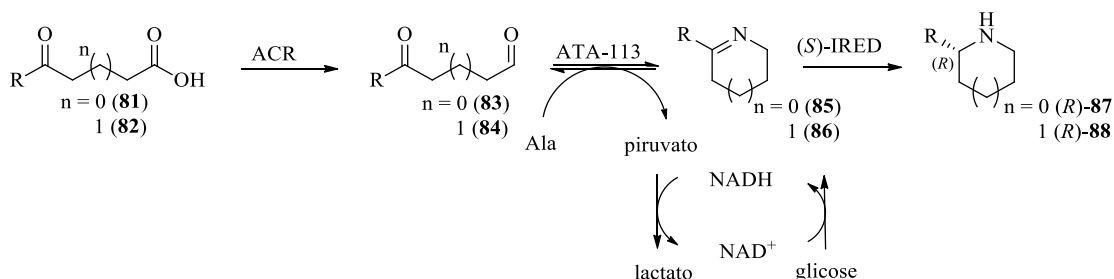
³² Guengerich, F. P. *et al. J. Biol. Chem.* **2013**, 288, 17065-17077.

Em 2003, DeSantis *et al.* descreveram a preparação enantiosseletiva do ácido (*R*)- **79**, um intermediário sintético chave na síntese total do lípitor (**80**).³³ Neste trabalho, o ácido (*R*)- **79** foi obtido em rendimento de 96% em 98.5% de excesso enantiomérico. O lípitor atua como agente redutor dos níveis de colesterol, sendo o fármaco mais vendido no mundo no ano de 2011, um ano após a quebra de sua patente (> 12 bilhões/ano). Neste trabalho, o ácido (*R*)-**79** foi obtido em rendimento de 96% em 98.5% de excesso enantiomérico (Esquema 15).



Esquema 15 – Síntese do ácido (*R*)-**79**.

Outro exemplo de aplicação de processo quimioenzimático foi a síntese de compostos aza-heterocíclicos quirais (piperidinas ou pirrolidinas) via cascata enzimática desenvolvida por Turner e colaboradores (Esquema 16).³⁴



Esquema 16 – Síntese de piperidinas e pirrolidinas quirais via cascata enzimática.

Como pôde ser observado (Esquema 16), a enzima ácido carboxílico redutase (ACR) foi empregada na redução dos oxo-ácidos de partida (**81** e **82**) gerando *in situ* seus oxo-aldeídos correspondentes **83** e **84**. Na presença de uma transaminase (ATA-113), estes intermediários formados (**83** e **84**) são biotransformados em suas respectivas imínias cíclicas **85** e **86**. Estas então são reduzidas aos compostos (*R*)-**87** (*n*=0) e (*R*)-**88** (*n*=1), na presença de uma iminorredutase apropriada [(*S*)-IRED]. Por outro lado, quando (*R*)-IRED é empregada,

³³ DeSantis, G. *et al.* *J. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11476-11477.

³⁴ Turner, N. J. *et al.* *ACS Catal.* **2016**, 6, 3753-3759.

produtos de configuração absoluta (S) são obtidos. Vale destacar que estas classes de compostos, piperidinas e pirrolidinas, são de grande interesse em química medicinal.³⁵

Desta forma, é possível observar alta enantiosseletividade em reações empregando enzimas (Esquemas 14 a 16). Este fato está relacionado com a capacidade de reconhecimento quiral destas biomoléculas. Em particular, no caso de uma reação enantiosseletiva biocatalisada (Figura 3), os enantiômeros A e B competem inicialmente pelo sítio ativo da respectiva enzima. Devido à estrutura tridimensional bem definida do sítio ativo, os estados de transição formados entre a enzima e os enantiômeros A ou B, $[\text{EnzA}]^\ddagger$ ou $[\text{EnzB}]^\ddagger$, possuem potenciais químicos distintos. Como consequência, a energia livre correspondente aos respectivos estados de transição, $\Delta G[\text{EnzA}]^\ddagger$ e $\Delta G[\text{EnzB}]^\ddagger$, possuem amplitude diferentes. A partir da diferença destes valores ($\Delta\Delta G^\ddagger$) é possível ter uma idéia do quão seletiva pode ser uma enzima frente a um determinado substrato. Assim, quanto maior for o valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$, maior será a enantiosseletividade. Por outro lado, quanto menor é o valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$, menor é a enantiosseletividade (Figura 3).³⁰

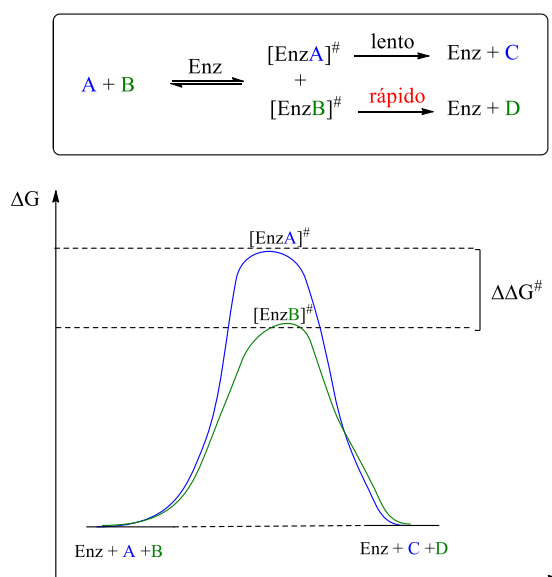


Figura 3 – ΔG dos estados de transição $[\text{EnzA}]^\ddagger$ e $[\text{EnzB}]^\ddagger$.

³⁵ Lovering, F. *et al. J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752-6756.

A relação $\Delta\Delta G^\ddagger$ /seletividade passa a ser evidente ao se observar a relação entre os valores de $\Delta\Delta G^\ddagger$ e a razão v_a/v_b , com seus respectivos excessos enantioméricos (Tabela 1).³⁵

Tabela 1. Valores de $\Delta\Delta G^\ddagger$ com seus respectivos *ee* e razão enantiomérica v_a/v_b .

Entrada	$\Delta\Delta G^\ddagger$ [Kcal/mol]	v_a/v_b	<i>ee</i> [%]
1	1.74	19	90
2	2.17	39	95
3	3.14	199	99
4	4.5	1999	99.9

A razão das velocidades de reação v_a/v_b é definida como sendo aproximadamente igual a razão enantiomérica ($E \sim v_a/v_b$).³⁰ Com isso, temos:

$$\Delta\Delta G^\ddagger_{(E)} = -RT \ln (v_a/v_b) = -RT \ln (E) \quad \text{Eq. 1}$$

A partir da Equação 1, é possível observar que os valores apresentados na Tabela 1 estão em acordo com a relação de dependência estabelecida entre o $\Delta\Delta G^\ddagger$ de reação e a razão enantiomérica *E*. Em particular, o parâmetro *E* (razão enantiomérica) é bastante empregado em biocatálise com o objetivo de quantificar a enantiosseletividade de uma determinada reação química catalisada por enzima.³⁶ Dessa forma, para que uma determinada reação mediada por uma enzima seja considerada seletiva, determina-se que o valor mínimo de *E* para esta reação seja igual ou maior que 20 (Tabela 1 - Entrada 2). Embora valores de razão enantiomérica superiores a 50 sejam considerados bons, os valores desejáveis para uma determinada reação biocatalizada são considerados como sendo superiores a 200. Adicionalmente, o parâmetro *E* pode ser escrito como função do excesso enantiomérico do substrato (*ees*) e excesso enantiomérico do produto (*ee_p*). Estes valores podem ser obtidos por integração a partir de uma análise cromatográfica adequada (Equação 2).³⁶

$$E_{(ees, ee_p)} = \{ \ln [(1-ees)/ 1 + (ees/ee_p)] / \ln [(1+ ees)/ 1+ (ees/ee_p)] \} \quad \text{Eq. 2}$$

³⁶ Chen, C-S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7294-7299.

Outro fator importante em biocatálise é a conversão enantiomérica (C). Este parâmetro é frequentemente utilizado em reações químicas catalisadas por enzimas e indica o quanto eficiente é uma determinada conversão (Equação 3).³⁷

$$C_{(ees, eep)} = ee_s / (ee_s + ee_p) \quad \text{Eq. 3}$$

A combinação das Equações 2 e 3 permite escrever o parâmetro E como função do excesso enantiomérico do substrato (ee_s) e sua respectiva conversão (C), de acordo como apresentado na Equação 4.

$$E_{(C, ees)} = \{ \ln [(1-C) / (1 - ee_s)] / \ln [(1-C)/(1+ ee_s)] \} \quad \text{Eq. 4}$$

Quando combinados, E e C quantificam com precisão o grau de seletividade de uma determinada reação química mediada por enzima.

1.4 LIPASES

Lipases são reconhecidas como os biocatalizadores mais eficientes.³⁸ Além de desempenharem importante papel bioquímico no metabolismo de seres vivos, essas enzimas são amplamente empregadas na indústria química de alimentos, bebidas, farmacêutica, biocombustível e cosméticos.³⁹

Lipases são proteínas capazes de catalisar reações de esterificação, transesterificação, aminólise e hidrólise, de forma assimétrica, na ausência de cofatores. Adicionalmente, a promiscuidade enzimática observada nesta classe de enzimas permite que estas realizem reações do tipo aldol, Michael, Hantzsch (multi-componente), Knoevenagel descarboxilativa, polimerização e oxidação.^{40(a-e)}

Do ponto de vista estrutural, as lipases estão predominantemente contidas na superfamília denominada α/β -hidrolases. As enzimas pertencentes a esta superfamília possuem como características estruturais principais a presença de folhas β rodeadas de α -hélices de acordo com a Figura 4 e uma tríade catalítica composta por um resíduo de aminoácido

³⁷ Rakels, J. L. L. *et al. Enzyme and Microbial Technology*. **1993**, 15, 1051-1056.

³⁸ Hasan, F. *et al. Enzyme Microb Technol*. **2006**, 39, 235-251.

³⁹ Houde, A. *et al. Appl. Biochem. Biotechnol*. **2004**, 118, 155-170.

⁴⁰ (a) Steunenbergh, P. *et al. J. Org. Chem*. **2013**, 78, 3802-3813. (b) Wang, J-L. *et al. Tetrahedron*. **2011**, 67, 2689-2692. (c) Feng, X-W. *et al. Green. Chem*. **2009**, 11, 1933-1936. (d) Muthusamy, K. *et al. ChemSusChem*. **2018**, 14, 2453-2463. (e) Sharma, U. K. *et al. Org. Lett*. **2009**, 11, 4846-4848.

nucleofílico, um resíduo ácido e histidina.⁴¹ No caso das lipases, esta sequência de resíduos de aminoácidos corresponde a sequência dada pelos resíduos serina-histidina-aspartato ou glutamato (Ser-His-Asp/Glu – Figura 4).⁴²

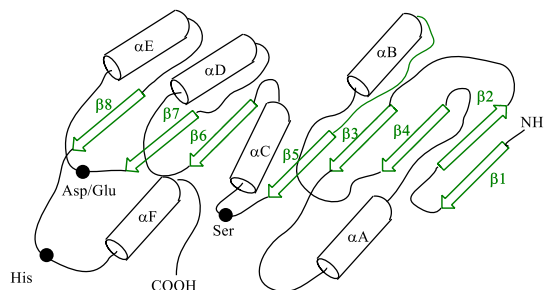
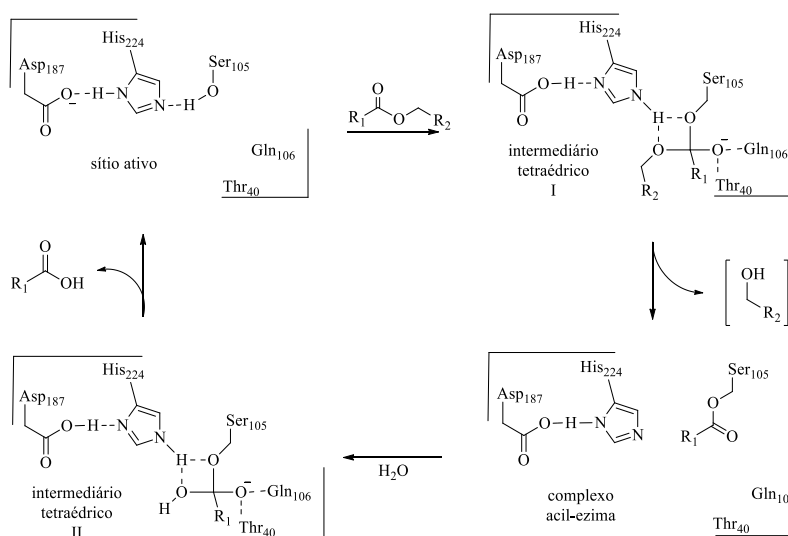


Figura 4 – Estrutura genérica de uma lipase.

Como parte da família das α/β -hidrolases, as lipases apresentam mecanismo reacional idêntico quando submetidas, por exemplo, às reações de acilação e hidrólise na presença de um doador de acila e água, respectivamente. O Esquema 17 apresenta ambos mecanismos de reação em maiores detalhes, utilizando como referência o sítio ativo da CAL-B, uma lipase proveniente de fungos *Candida antarctica*.⁴³



Esquema 17 – Mecanismo de acilação e hidrólise no sítio ativo de uma lipase (e. g. CAL-B).

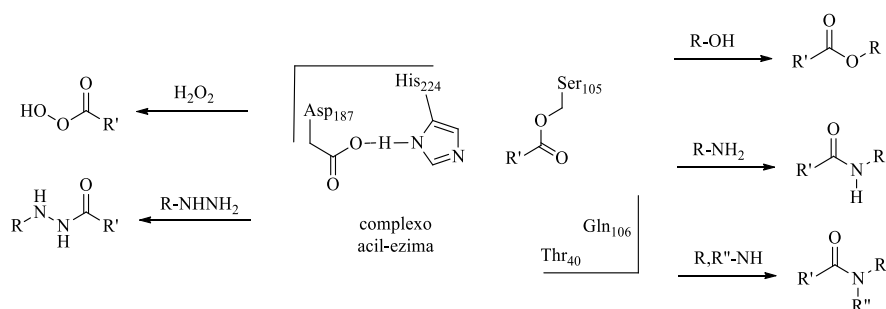
⁴¹ Holmquist, M. *Current Protein and Peptide Science*. **2000**, 1, 209-235.

⁴² (a) Jaeger, K. E. *et al. Biochem. J.* **1999**, 343, 177-351. (b) Kourist, R. *et al. Chembiochem*. **2010**, 11, 1635-1643.

⁴³ Cianci, O. *et al. J. Lipd. Res.* **2015**, 56, 2348-2358.

Inicialmente, o grupamento carboxilato presente no resíduo de aminoácido 187 (aspartato - Asp₁₈₇) atua como base, abstraindo o hidrogênio da ligação H-N presente no anel imidazólico do resíduo 224 (histidina - His₂₂₄). Esta reação ácido-base ocorre devido ao abaixamento do valor de pK_a correspondente a este hidrogênio em particular.⁴⁴ Em seguida, o amideto gerado como intermediário atua como base abstraindo o próton do grupamento hidroxila, presente no resíduo de aminoácido 105 (serina - Ser₁₀₅). Dessa forma, um alcóxido é gerado no sítio ativo da respectiva lipase.

Na presença de um doador de acila, o intermediário tetraédrico I é formado a partir da reação de adição ao grupo carboxila, promovida pelo alcóxido formado pela desprotonação do resíduo 105 (Ser₁₀₅). Assim, inicialmente estabilizado pelos resíduos de aminoácidos 40 (triptofano - Thr₄₀) e 106 (glicina - Gln₁₀₆), o intermediário tetraédrico I é convertido no complexo acil-enzima após liberação de uma molécula de álcool para o meio reacional. Este intermediário quando na presença de um nucleófilo ou agente oxidante apropriados, pode levar à formação de ésteres, amidas, hidrazinas e perácidos correspondentes (Esquema 18).⁴⁵



Esquema 18 – Preparação de ésteres, amidas e perácidos a partir do complexo acil-enzima.

Na presença de uma molécula de H₂O, o complexo acil-enzima é convertido ao intermediário tetraédrico II e estabilizado pelos resíduos de aminoácidos 40 e 106. Ao liberar uma molécula de ácido carboxílico para o meio reacional, o intermediário tetraédrico II é convertido à configuração enzimática inicial, composta pelos resíduos de aminoácidos Asp₁₈₇-His₂₂₄-Ser₁₀₅ (Esquema 17).

Outra característica estrutural importante relacionada ao sítio ativo desta enzima é a presença dos resíduos de aminoácidos 42 (Thr₄₂), 47 (Ser₄₇) e 104 (Thr₁₀₄), situados na proximidade da tríade catalítica apresentada no Esquema 17. Esta sequência de aminoácidos (Thr₄₂-Ser₄₇-Thr₁₀₄) atua como parte de uma cavidade responsável pela orientação espacial dos

⁴⁴ Edgcomb, S. P. et al. *Proteins: Structure, Function and Genetics*. **2002**, 49, 1-6.

⁴⁵ Gotor-Fernández, V. et al. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic*. **2006**, 40, 111-120.

intermediários tetraédricos I e II, formados durante o ciclo catalítico desta enzima na presença de um doador de acila. Nesta etapa, a orientação espacial dos intermediários tetraédricos induz quiralidade no substrato submetido a uma reação catalisada por lipase. Apesar da baixa eficiência em reações de hidrólise de ésteres contendo longas cadeias orgânicas, estas características estruturais permitem que as lipases apresentem alto reconhecimento quiral, mediando reações orgânicas com alta enantiosseletividade e enantiopreferência.⁴⁶

Recentemente, Khan e colaboradores investigaram a relação entre α -hélices e atividade enzimática de lipases. Estas estruturas (α -hélices) podem atuar como “tampas” do sítio ativo, dependendo da polaridade do meio em que estão submersas. Dessa forma, quando imersas em solvente de baixa polaridade, as lipases tendem a apresentar uma configuração estrutural do tipo “tampa aberta” ou parcialmente aberta, permitindo que substratos possam interagir com o respectivo sítio ativo. Por outro lado, quando lipases encontram-se imersas em meio aquoso, este domínio tende a permanecer em uma configuração predominantemente fechada.⁴⁷ Essas características estruturais observadas por Khan *et al.* corroboram com a utilização de lipases em sistemas quimioenzimáticos que empregam solventes orgânicos. Em particular, a utilização de solventes orgânicos em metodologias quimioenzimáticas tem apresentado diversas vantagens a este tipo de sistema como, por exemplo:⁴⁸

- Aumento de solubilidade de substratos orgânicos em meio reacional.
- Controle de quimio- ou enantiosseletividade de acordo com solvente utilizado.
- Fácil remoção de lipases do meio reacional (sobretudo quando imobilizadas).
- Catálise de reações que não são factíveis em meio aquoso.

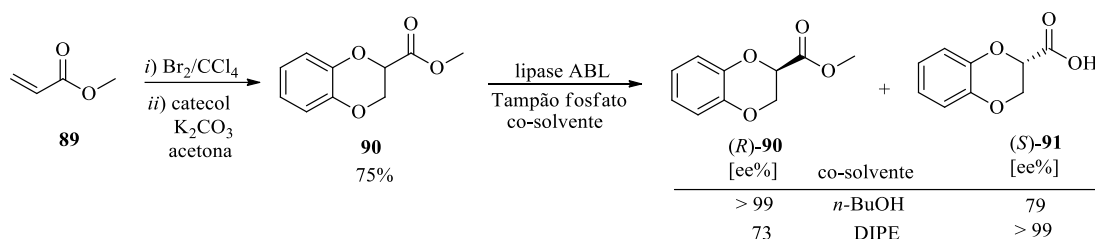
Em síntese, as lipases possuem a capacidade de transformar quimicamente uma ampla variedade de substratos não naturais. Esta característica é conhecida como promiscuidade enzimática e está intrinsicamente relacionada com a estrutura tridimensional da respectiva enzima. Além de serem catalisadores biodegradáveis, as lipases são capazes de mediar reações orgânicas com quimio-, régio- e enantiosseletividade, na ausência cofatores. É neste contexto que as lipases se apresentam como alternativa eficiente na preparação de diversas moléculas de interesse biológico.⁴⁶

⁴⁶ Orrenius, C. *et al.* *Biocatalysis and Biotransformations*. **1997**, 16, 1-15.

⁴⁷ Khan, F. I. *et al.* *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2017**, 5, 1-13.

⁴⁸ Kumar, A. *et al.* *Biological Procedures Online*. **2016**, 18, 1-11.

Em 2012, Rouf e colaboradores desenvolveram uma metodologia quimioenzimática visando a obtenção de dihidrobenzo-[1,4]-dioxanos enantioenriquecidos, importantes intermediários sintéticos na preparação de moléculas de interesse comercial. Neste contexto, um éster metílico contendo a unidade dihidrobenzo-[1,4]-dioxano foi preparado em 2 etapas sintéticas a partir de metil-acrilato (**89**) e submetido à reação de hidrólise assimétrica catalisada por lipase ABL, em tampão fosfato na presença de um co-solvente (Esquema 19).⁴⁹

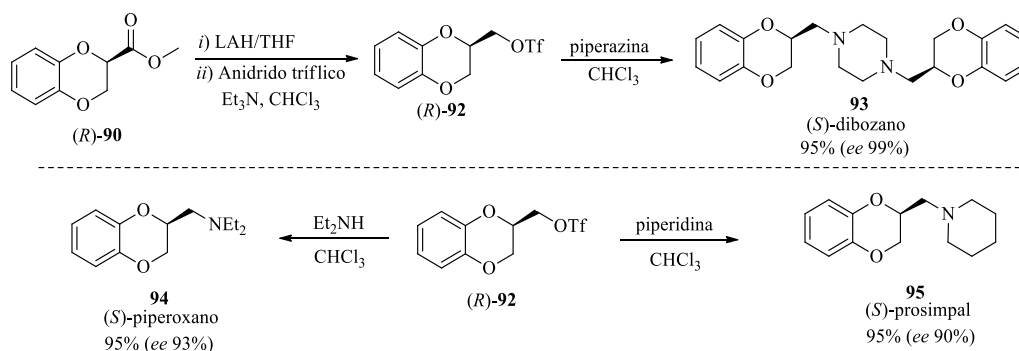


Esquema 19 – Hidrólise assimétrica catalisada por lipase ABL.

Como observado no Esquema 19, a lipase ABL apresentou enantiopreferência pelo éster de configuração absoluta *S*. Nesta etapa reacional, diferença na enantiosseletividade foi observada quando co-solventes distintos foram empregados. Empregando-se *n*-BuOH como co-solvente, foi possível observar de excessos enantioméricos de 99.9% para o **(R)-90** e 79% para o **(S)-91**, respectivamente. Por outro lado, excessos enantioméricos iguais a 73% [**(R)-90**] e 99.9% [**(S)-91**] foram observados quando DIPE foi utilizado como co-solvente.

⁴⁹ Rouf, A. *et al. Tetrahedron: Asymmetry*. **2012**, 23, 1615-1623.

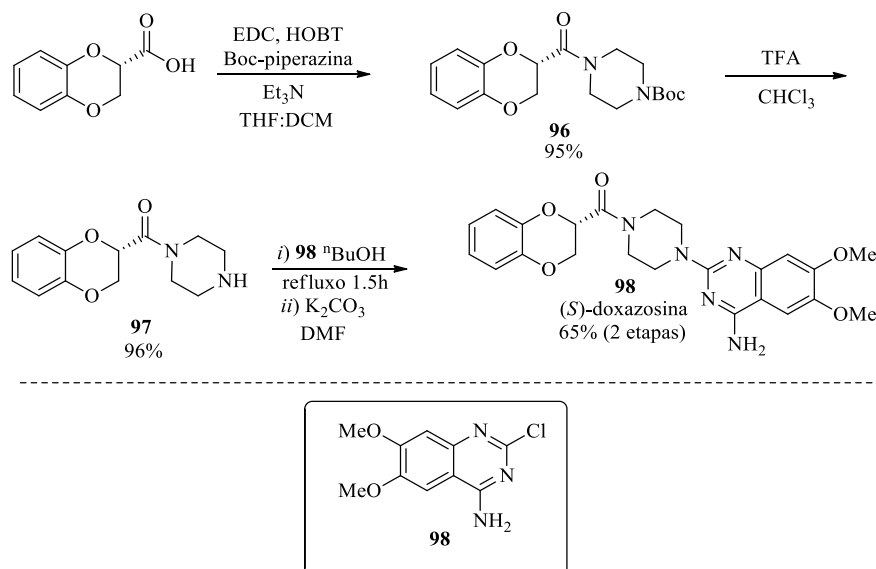
A partir destes resultados, Rouf e colaboradores empregaram o composto (*R*)-**90** na preparação de moléculas de interesse biológico. Com isso, foi possível a síntese enantiosseletiva de dihidrobenzo-[1,4]-dioxanos quirais tais como, (*S*)-dibozano (**93**), (*S*)-piperoxano (**94**) e (*S*)-prosimpal (**95**) (Esquema 20).



Esquema 20 – Síntese do (*S*)-dibozano, (*S*)-piperoxano e (*S*)-prosimpal.

Vale destacar que estas moléculas atuam como antagonistas dos receptores α -adrenérgicos.⁵⁰

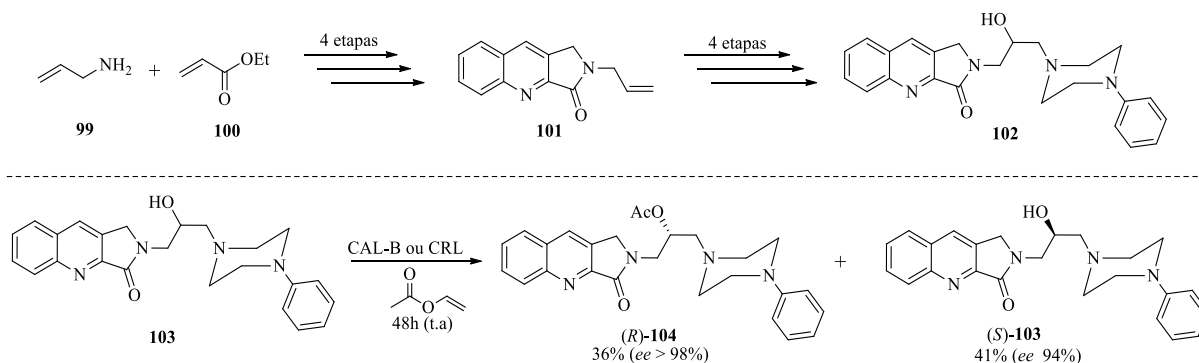
Paralelamente, (*S*)-**90** foi empregado como reagente de partida na preparação da (*S*)-doxazosina (**98**), uma droga utilizada no tratamento da hipertensão (Esquema 21).⁴⁸



Esquema 21 – Síntese do (*S*)-doxazosina.

⁵⁰ Nelson, W. L. *et al. J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 880-885.

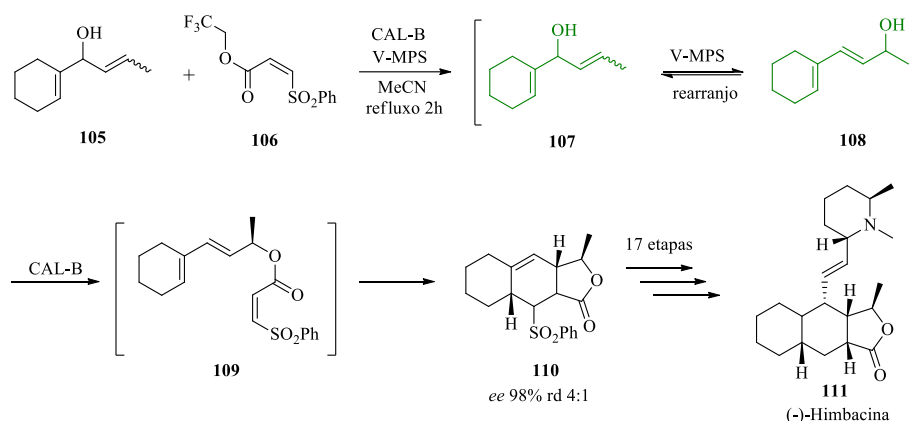
Outro exemplo da aplicação de lipase na preparação de moléculas de interesse biológico é a acilação assimétrica de hidróxi-fenilpiperazina (**103**) catalisada por CAL-B ou CRL (Esquema 22).⁵¹



Esquema 22 – Acilação assimétrica de hidróxi-piperazina catalisada por lipase.

Neste trabalho, um derivado de hidróxi-fenilpiperazina foi preparado em 8 etapas sintéticas e submetido à reação de acilação assimétrica catalisada por lipase, na presença de acetato de vinila como solvente e doador de acila. Como resultado, foi possível obter (*R*)-**104** em rendimento de 36% (*ee* 96%) e (*S*)-**103** em 41% de rendimento (*ee* 94%). Ambas moléculas apresentaram atividade citotóxica significativa contra as células SK-N-SH (neuroblastoma humano) e células A549 (adenocarcinoma de pulmão humano).

Mais recentemente, Sugiyama e colaboradores empregaram a resolução dinâmica (RD) catalisada por lipase visando a síntese total da (-)-Himbacina (**111**), um alcalóide natural de aplicação medicinal no tratamento do Alzheimer (Esquema 23).⁵²



Esquema 23 – Síntese total da (-)-Himbacina

⁵¹ Nagarapu, L. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2152-2156.

⁵² Sugiyama, K. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 1378-1386.

Neste artigo, o material de partida **105** inicialmente sofre um rearranjo na presença de um catalisador metálico de vanádio (V-MPS – $O=V=OSiPh_3$), estabelecendo um equilíbrio químico entre os intermediários **107** e **108** (Esquema 23). Na presença de lipase e fenilsulfonil-acrilato como doador de acila, uma esterificação regio- e enantiosseletiva leva a formação do intermediário **109**. Este, por sua vez, é ciclizado *in situ* ao intermediário avançado tricíclico **110** em 98% de excesso enantiomérico (rd 4:1), através de uma reação de Diels-Alder.⁵³

De forma geral, a literatura dispõem de diversos trabalhos relacionados à resolução enzimática de compostos contendo unidades heteroaromáticas. Gotor-Fernández, V. e colaboradores descrevem em seu artigo de revisão “*Lipases: Useful biocatalysts for the preparation of pharmaceuticals*” uma ampla lista de reações catalisadas por lipase, bem como suas aplicações sintéticas/industriais. Além disso, este trabalho apresenta em detalhes, aspectos reacionais importantes como, por exemplo, regiosseletividade e performance enzimática em solventes orgânicos. Recentemente, Carvalho, A. C. L. M. e colaboradores publicaram um artigo de revisão intitulado como “*Recent Advances in Lipase-Mediated Preparation of Pharmaceuticals and Their Intermediates*”. Este artigo cobre as principais aplicações de lipases no desenvolvimento de metodologias quimioenzimáticas publicados entre os anos de 2007 e 2015.⁵⁴

Embora a literatura apresente diversos trabalhos empregando a resolução enzimática de compostos heteroaromáticos, poucos estudos foram descritos na literatura empregando a resolução enzimática de compostos contendo o grupamento furano.

⁵³ Sobre a reação de Diels-Alder: Gregoritz, M. *et al. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **2015**, 97, 438–453.

⁵⁴ Carvalho, A. C. L. M. *et al. Int. J. Mol. Sci.* **2015**, 16, 29682–29716.

1.5 SÍNTESE ASSIMÉTRICA DE COMPOSTOS FURANÍLICOS CATALISADA POR LIPASE: APLICAÇÃO SINTÉTICA VISANDO A PREPARAÇÃO DE MOLÉCULAS DE INTERESSE BIOLÓGICO

Como visto na sessão 1.2, compostos furanólicos enantiomericamente enriquecidos possuem alta aplicabilidade na síntese de moléculas bioativas. Um exemplo é o álcool 1-(furan-2-il)etanol (**112**), um precursor sintético das Macrofelidas A, B, C, H, G (Figura 5).⁵⁵

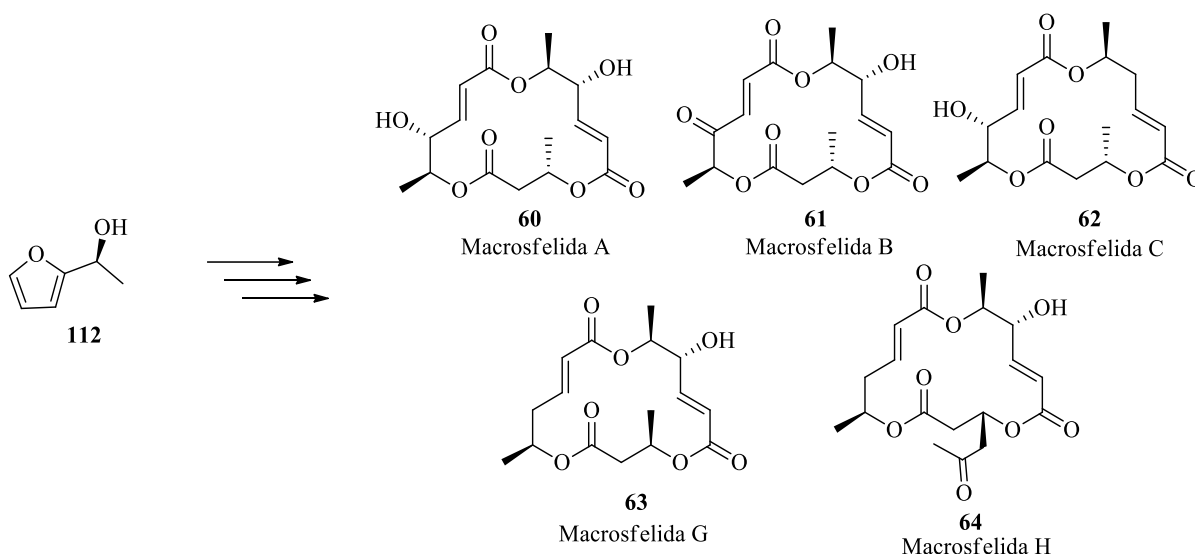
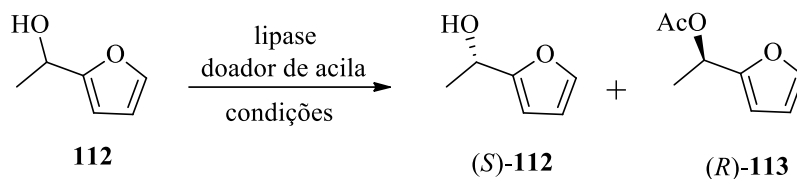


Figura 5 – Síntese de Macrofelidas a partir de 1-(furan-2-il)etanol.

Atualmente, a literatura apresenta 5 trabalhos descrevendo a reação de acetilação assimétrica de **112** catalisada por lipase. No entanto, limitações como utilização de solventes nocivos ao meio ambiente e altas temperaturas tem sido observadas (Esquema 24).



Esquema 24 – Acetilação assimétrica do composto **112**.

Sendo assim, a performance de diversas lipases foram investigadas durante os experimentos de resolução cinética enzimática frente ao álcool racêmico **112**, na presença de um doador de acila.

⁵⁵ Paek, S-M. *et al. Molecules*. **2014**, 19, 15982-16000.

Os resultados destes estudos estão dispostos de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2. Acetilação assimétrica do álcool **112** - literatura.

Entrada	Lipase	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	<i>ee_s</i> (%)	<i>ee_p</i> (%)	C	<i>E</i>	ref
1	lipozima IM	CCl ₄	ta	24	> 99	87	53	64	⁵⁶
2	PSL	<i>i</i> -octano	40 °C	21	96	99.9	48	> 200	⁵⁷
3	PPL	-	38 °C	16	98	95	51	> 200	⁵⁸
4	CAL-B	DIPE	ta	2	98	92	51	> 200	⁵⁹
5	CAL-B	<i>n</i> -heptano	60	2	88	> 99	47	> 200	⁶⁰

As lipases listadas na Tabela 2 (Entradas 1-5) representam as enzimas selecionadas a partir de *screening* enzimático partindo de um total de 22 lipases. Como pode ser observado nesta tabela, excelente razão enantiomérica (*E* > 200) e conversão (C ~ 50) foram obtidos quando as lipases PSL (Tabela 2 - Entrada 2), PPL (Tabela 2 - Entrada 3) e CAL-B (Tabela 2 - Entradas 4 e 5) foram empregadas na presença de um doador de acila apropriado. Embora a Entrada 1 apresente a menor razão enantiomérica da Tabela 2, vale destacar que este trabalho consistiu em um importante ponto de partida na aplicação da reação de acetilação assimétrica catalisada por lipase visando a obtenção de moléculas enantioenriquecidas contendo o grupamento furano.

Em relação ao tempo reacional, observa-se que quando CAL-B é utilizada como catalisador (Entradas 4 e 5), apenas 2h de reação são necessárias para obtenção dos produtos de RCE em razão enantiomérica superior a 200. Por outro lado, longos tempos reacionais (> 16h) (Entradas 1-3) são observados quando as demais lipases são empregadas.

Como pode ser observado a partir da Tabela 2, o melhor resultado apresentado foi obtido quando PSL foi utilizada como lipase em *iso*-octano como solvente, à temperatura de 40 °C (Entrada 2). Neste caso, ambos substrato e produto de reação foram obtidos em excelentes excessos enantioméricos (96% e 99.9%, respectivamente). Vale destacar que, em termos de

⁵⁶ Kaminska, J. *et al. Tetrahedron Asymm.* **1996**, 7, 907-910.

⁵⁷ Ghanem, A. *et al. Chirality.* **2001**, 13, 118-123.

⁵⁸ Mamaghani, M. *et al. J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, 5, 238-243.

⁵⁹ Hara, P. *et al. Tetrahedron: Asymmetry.* **2013**, 24, 142-150.

⁶⁰ Devendra, S. *et al. Chirality.* **2014**, 26, 286-292.

enantiosseletividade, foi possível observar que todas as lipases apresentaram enantiopreferência pelo enantiômero de configuração absoluta *R*.

Outro exemplo é a resolução dinâmica enzimática (RDE) do álcool (*E*)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ol. Nesta reação, o álcool **114** é submetido à acetilação assimétrica catalisada por uma lipase, na presença de um doador de acila e um catalisador metálico $[M_{(cat)}]$ apropriado (Esquema 25 - Tabela 3).

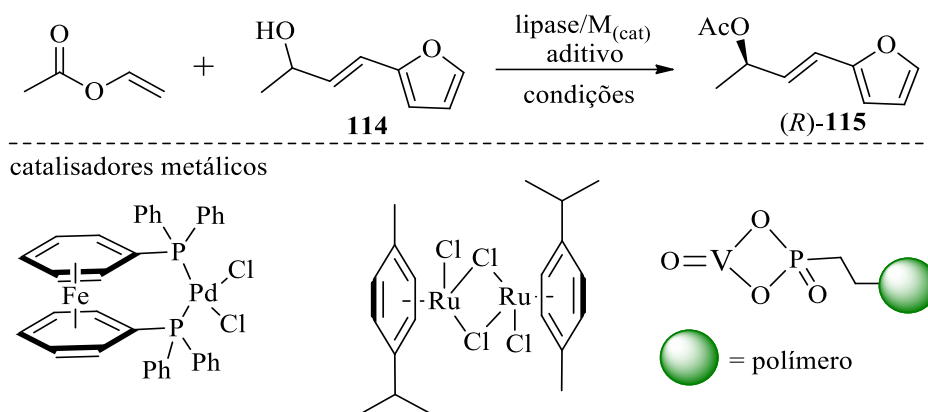


Tabela 3. RDE do álcool (*E*)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ol - literatura.

Entrada	Lipase	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	$M_{(cat)}$	Aditivo	ee_p (%)	C	ref
1	CAL	THF	ta	1.5	Pd^{II}	dppf	98	> 99	61*
2	PCL	DCM	ta	NI	Ru^{II}	AcOPh-p-Cl	> 99	> 99	62
3	CAL-B	MeCN	35 °C	24	V^V	-	> 99	> 99	63

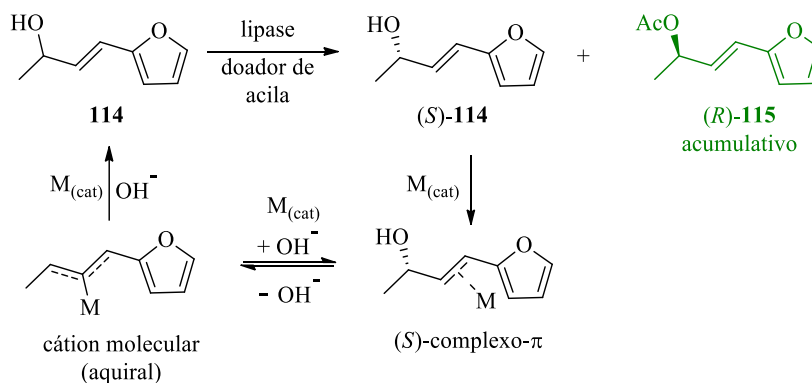
* Reação de hidrólise foi realizada em vez de acetilação.

⁶¹ Kyung, Y. *et al.* *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8423-8424.

⁶² Lee, D. *et al.* *Org. Lett.* **2000**, 2, 2377-2379.

⁶³ Akai, S. *et al.* *Org. Lett.* **2010**, 12, 4900-4903.

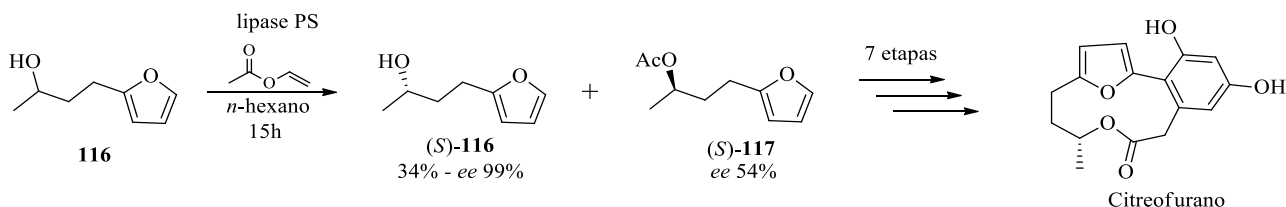
Inicialmente, **114** é acetilado de forma assimétrica na presença de lipase e um doador de acila, levando à formação do produto (*R*)-**115** e seu (*S*)-**114**. À medida que (*R*)-**115** é formado, o enantiômero menos reativo é racemizado na presença de um catalisador metálico (Esquema 26).



Esquema 26 – Mecanismo simplificado de uma RDE.

A etapa de racemização inicia-se com a formação de um complexo- π composto pelo álcool **114** e um cátion metálico. Este complexo é formado devido ao efeito de retrodoação que ocorre entre os orbitais envolvidos na ligação dupla do álcool **114** com os orbitais presentes no cátion metálico.⁶⁴ A partir daí, um equilíbrio químico é estabelecido entre o complexo- π gerado *in situ* e um cátion molecular planar (aquiral), levando à racemização do álcool (*S*)-**114**, após liberação de íon hidróxido. Dessa forma, o racemato volta a ser resolvido pela respectiva lipase. Este ciclo se repete até o consumo total do material de partida, levando a formação do éster (*R*)-**115** como único produto de reação (Esquema 26).

Em 2003, Bracher e colaboradores empregaram a RCE do álcool **116** na síntese total do Citreofurano, um produto natural de origem fúngica. (Esquema 27).⁶⁵



Esquema 27 – Síntese do citreofurano via RCE do álcool **116**.

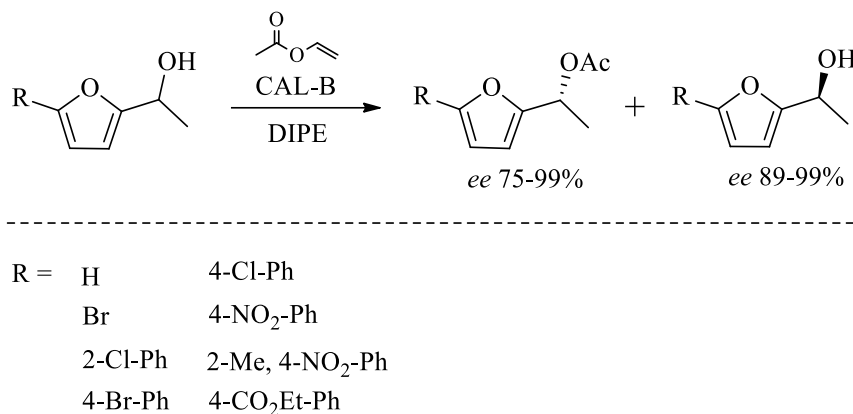
Neste trabalho, o álcool racêmico **116** foi submetido à resolução cinética enzimática catalisada por lipase PS em *n*-hexano como solvente na presença de acetato de vinila como

⁶⁴ Crabtree, R. H. *et al. The Organometallic Chemistry Of The Transition Metal*. 4th Ed. New Jersey, USA, **2005**.

⁶⁵ Bracher, F. *et al. Nat. Prod. Res.* **2003**, 17, 293-299.

doador de acila. Dessa forma, foi possível a obtenção do composto (*S*)-**116** correspondente em *ee* 99%. Por outro lado, baixo excesso enantiomérico foi obtido para o éster (*R*)-**117**.

Recentemente, Hara, P. e colaboradores publicaram um estudo sistemático referente a resolução cinética enzimática de derivados de furano 2,5-dissubstituídos (Esquema 28).⁵⁹



Esquema 28 – RCE de furanos 2,5-dissubstituídos.

Dessa forma, a performance de diferentes lipases foi investigada frente a uma série de derivados de furanos contendo variados substituintes na posição 5-. Para isso, 8 álcoois furanólicos foram submetidos a RCE catalisada por lipase, na presença de acetato de vinila e DIPE como solvente. Como resultado, excessos enantioméricos variando de 75-99% e 89-99% foram obtidos para os (*R*)-ésteres e (*S*)-álcoois, respectivamente.

Na mesma época, nosso grupo de pesquisa observou que a CAL-B catalisou a reação de acetilação de furanos 2-substituídos de cadeia estendida, de forma assimétrica. Estes resultados preliminares mostraram que embora excelentes excessos enantioméricos tenham sido obtidos para os álcoois de configuração absoluta *S*, excessos enantioméricos não satisfatórios foram obtidos para os produtos de acetilação assimétrica.⁶⁶

Neste contexto, nosso grupo de pesquisa demonstrou interesse na investigação de parâmetros reacionais visando a obtenção de condições ideais na RCE de derivados de furanos.

⁶⁶ Pires, D. S. F. *et al.* Derivados de Furano e Tiofeno 2-substituídos: Síntese, RCE e Aplicação Na Preparação De Lactonas Bioativas. Dissertação (Dissertação em Química) - UFPE. Recife, **2013**.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de um método quimioenzimático eficiente visando a obtenção de compostos enantioenriquecidos contendo grupos heteroaromáticos. Adicionalmente, realizar avaliação citotóxica de compostos heteroaromáticos (quirais e racêmicos) frente a células de câncer. Por último, a aplicação estratégica de alguns dos intermediários enantioenriquecidos sintetizados na preparação de compostos γ -oxo- α,β -insaturados, visando a síntese de moléculas quirais biologicamente ativas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

i) Investigação de parâmetros reacionais referentes a acetilação assimétrica catalisada por lipase do álcool 4-(furan-2-il)butan-2-ol (**116**).

- Determinação de condições cromatográficas para monitoramento da RCE.
- Triagem de lipases.
- Triagem de temperatura.
- Efeito do solvente.
- Reutilização de catalisador.
- Concentração de doador de acila.
- Determinação de configuração absoluta.
- *Scale up*.

ii) *Scale up* e otimização:

- Síntese e otimização da RCE dos álcoois **112-134**.
- Determinação de configuração absoluta.
- Determinação de enantiopreferência.

iii) Aplicação da metodologia desenvolvida visando a preparação de moléculas de interesse biológico:

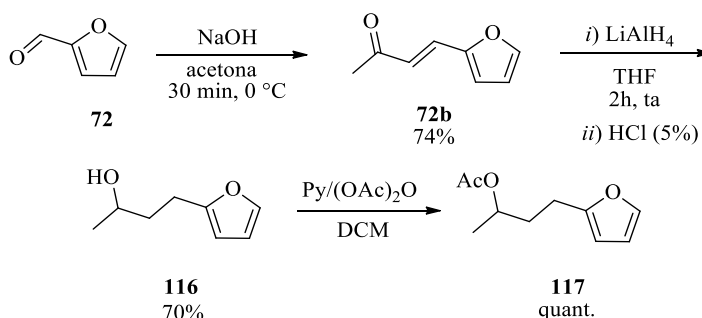
- Estudos visando a síntese total da (S,S)-Clonostacdinona.
- Síntese formal da (R,R)-Pirenoforina.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente o álcool racêmico **116** foi empregado como substrato modelo na resolução cinética catalisada por lipase, na presença de acetato de vinila e um solvente orgânico. Parâmetros reacionais como tipos de enzimas, temperatura e solvente foram estudados visando selecionar a condição reacional mais adequada para a resolução cinética deste álcool. Neste contexto, esta seção será dividida em quatro subseções: **3.1** Investigação de parâmetros reacionais referentes a acetilação assimétrica catalisada por lipase do álcool 4-(furan-2-il)butan-2-ol. **3.2** *Scale up* e otimização. **3.3** Avaliação citotóxica de derivados de furano e tiofeno frente a células de câncer e **3.4** Aplicação sintética de derivados de furano na preparação de moléculas quirais de interesse biológico.

3.1 INVESTIGAÇÃO DE PARÂMETROS REACIONAIS REFERENTES A ACETILAÇÃO ASSIMÉTRICA CATALISADA POR LIPASE DO ÁLCOOL 4-(FURAN-2-IL)BUTAN-2-OL

Inicialmente, o álcool racêmico **116** e seu acetato correspondente **117** foram preparados em sua forma racêmica de acordo com o Esquema 29.



Esquema 29 – Preparação dos compostos **116** e **117**.

Dessa forma, furfuraldeído (**72**) foi submetido à reação de condensação aldólica na presença de NaOH, e acetona como solvente/reagente. Desta forma, o produto de condensação (**72b**) foi obtido em rendimento de 74%. Em seguida, este foi reduzido na presença de 1.5 equivalentes de LiAlH₄. Após 2h de reação, o meio reacional foi neutralizado levando ao produto desejado **116** em 70% de rendimento. Por fim, o éster **117** foi preparado por acetilação do álcool **116**, utilizando o sistema piridina/(OAc)₂O em rendimento quantitativo.

Após obtenção dos compostos **116** e **117** em sua forma racêmica, deu-se início aos experimentos de resolução cinética enzimática, primeiramente em escala analítica, visando a investigação de parâmetros que fornecessem as condições reacionais ideais para a RCE deste

composto. Desta forma, parâmetros como temperatura, enzimas, efeito de solvente, concentração de doador de grupo acila e reciclo de catalisador foram estudados.

Do ponto de vista analítico, a técnica de cromatografia é frequentemente empregada no monitoramento de experimentos envolvendo resolução cinética enzimática. Em particular, esta técnica permite a quantificação de excessos enantioméricos dos produtos de RCE com alta precisão, através da integração dos picos correspondentes presentes em um determinado cromatograma.⁶⁷

Para que uma determinada separação cromatográfica de enantiômeros seja possível, é necessário que estes possuam diferentes interações frente a uma determinada fase estacionária. É neste contexto que diversas fases estacionárias tem sido desenvolvidas e aplicadas na resolução cromatográfica enantiomérica.⁶⁸ Neste trabalho, a β -ciclo-dextrina foi empregada como fase estacionária quiral padrão em todas as análises cromatográficas quirais (ver material suplementar). De forma geral, ciclo-dextrinas são polissacarídeos cíclicos cuja a estrutura molecular assemelha-se a um tronco (Figura 6).

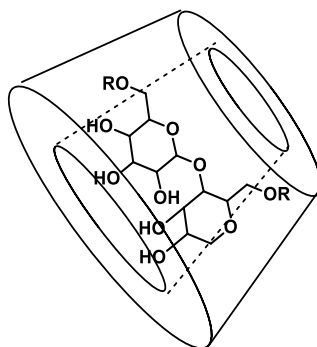


Figura 6 – Estrutura de β -ciclo-dextrinas.

Em particular, as β -ciclo-dextrinas possuem alta capacidade de reconhecimento quiral. Esta característica faz com que esta substância seja amplamente utilizada como fase estacionária em cromatografia. Em uma análise cromatográfica de uma determinada mistura racêmica, complexos diastereoisoméricos são formados a partir da interação entre β -ciclo-dextrina (fase estacionária) e os respectivos enantiômeros de uma dada mistura.⁶⁹

⁶⁷ (a) Porte, A. *et al. Quim. Nova*, **2014**, 37, 1670-1679. (b) Singh, A. K. *et al. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2006**, 42, 553-566.

⁶⁸ Lourenço, T. C. *et al. Quim. Nova*, **2010**, 33, 2155-2164.

⁶⁹ Hinze, W. L. *et al. Analytical Chemistry*. **1985**, 57, 237-242.

Com estes parâmetros previamente estudados, deu-se início à investigação das condições cromatográficas visando a separação enantiomérica dos compostos **116** e **117**, os padrões a serem utilizados no monitoramento dos experimentos de RCE. Para isto, a técnica escolhida foi a cromatografia gasosa utilizando β -ciclo-dextrina como fase estacionária e detecção por ionização em chamas (GC - FID).

3.1.1 Preparo de amostra e determinação de condições cromatográficas para o monitoramento da rce do álcool 4-(furan-2-il)butan-2-ol

Inicialmente, uma solução 0.2 M contendo o álcool **116** em *n*-hexano foi preparada. Em seguida, uma alíquota contendo 0.1 mL foi retirada da respectiva solução e diluída em EtOAc até volume final de 0.5 mL. A partir daí, uma alíquota de volume correspondente a 1 μ L da solução resultante foi injetada em um cromatógrafo à gás equipado com coluna quiral (β -ciclo-dextrina) a uma razão de split de 1:35, empregando condições padrões de análise (Figura 7).

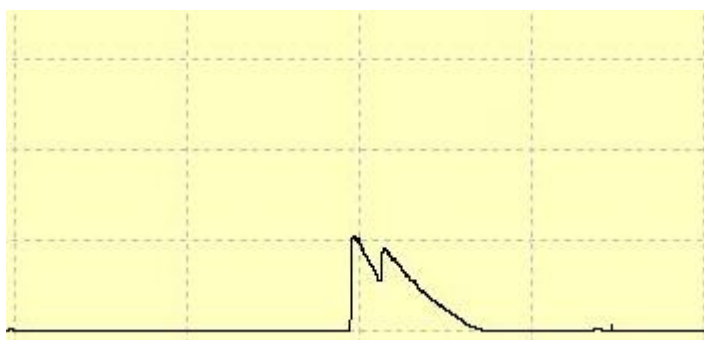


Figura 7 – Cromatograma do álcool **116**.

Como pode ser observado a partir da figura 7, sobreposição de dois picos alargados foi obtida como resultado de análise. Dessa forma, não foi possível obter inicialmente resolução cromatográfica satisfatória para este álcool. Por definição, resolução cromatográfica (*R*) é um parâmetro empregado em cromatografia que quantifica a separação de uma determinada mistura de compostos em um dado cromatograma. Este parâmetro cromatográfico *R* é escrito como:

$$R = \left(\frac{\sqrt{N}}{4} \right) \left(\frac{k}{k+1} \right) \left(\frac{\alpha-1}{\alpha} \right) \quad \text{Eq. 5}$$

onde *N* = Número de pratos teóricos

α = fator de seletividade

k = fator de retenção

Estes fatores estão relacionados diretamente com a coluna empregada como fase estacionária. Enquanto que N depende principalmente do comprimento da coluna e de seu diâmetro, as variáveis α e k dependem da estrutura química e da espessura de filme da fase estacionária.

Do ponto de vista prático, o parâmetro R associado a uma mistura de dois enantiômeros pode ser escrito em termos das medidas de seus tempos de retenção $t_{(r2)}$ e $t_{(r1)}$ e suas larguras de base W_2 e W_1 (Equação 6).

$$R = 2 \times [t_{(r2)} - t_{(r1)}] / W_2 + W_1 \quad \text{Eq. 6}$$

Equivalentemente, esta equação pode ser reescrita em termos de larguras de base à meia altura Wh_2 e Wh_1 , de acordo com a Equação 7.

$$R = 1.18 \times [t_{(r2)} - t_{(r1)}] / Wh_2 + Wh_1 \quad \text{Eq. 7}$$

Para melhor compreensão desta relação, a Figura 8 apresenta o perfil cromatográfico genérico para picos em diferentes resoluções cromatográficas: (a) $R < 1.5$. (b) $R = 1.5$. (c) $R > 1.5$.⁷⁰

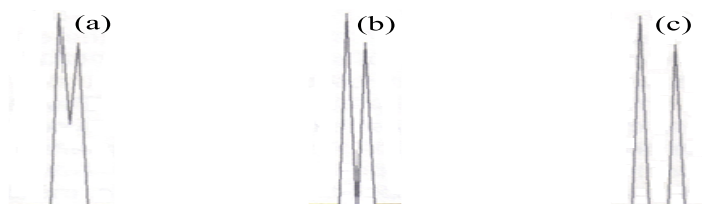


Figura 8 – Resolução cromatográfica e tempos de retenção.

⁷⁰ Collins, C. H. *et al. Fundamentos de cromatografia*. Campinas: Editora da UNICAMP, 2006.

Com o objetivo de obter resolução cromatográfica superior a $R = 1.5$ para o caso do álcool **116**, diferentes condições de análise foram investigadas, de acordo como apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Otimização das condições cromatográficas para o substrato modelo **116**.

Entrada	Temperatura (°C)	$\Delta T/\text{tempo}$ (°Cmin ⁻¹)	fluxo (mLmin ⁻¹)	Pressão (KPa)	R
1	60-180	3	1	87	< 1.5
2	60-220	5	1	87	< 1.5
3	100-180	2.5	1	100	< 1.5
4	90	2.5	1	90	< 1.5
5	100	2.5	1.5	80	< 1.5
6	160	2.5	1	80	< 1.5
7	140	2.5	1	100	< 1.5
8	95	2.5	1.5	100	1.5
9	98	2.5	1.5	135	> 1.5

Como pode ser observado a partir da Tabela 4, as condições cromatográficas correspondentes às Entradas 1-7 não permitiram total separação enantiomérica do substrato modelo ($R < 1.5$). Por outro lado, resolução de 1.5 foi obtida quando o álcool **116** foi analisado empregando uma isoterma com temperatura de 95 °C à 100 PKa de pressão (Tabela 4 - Entrada 8). Adicionalmente, foi possível obter resolução cromatográfica acima de 1.5 para o álcool **116** quando este foi analisado à 98 °C (135 PKa) (Tabela 4 - Entrada 9). Dessa forma, as condições cromatográficas obtidas na Entrada 9 foram definidas como padrão e empregadas em todos os estudos envolvendo a RCE do álcool **116** (Figura 9).



Figura 9 – Cromatograma do álcool **116** à 98 °C e 135 PKa.

Empregando as mesmas condições cromatográficas, o padrão racêmico correspondente ao éster **117** foi submetido às mesmas análises, onde seu cromatograma obtido está apresentado na Figura 10.

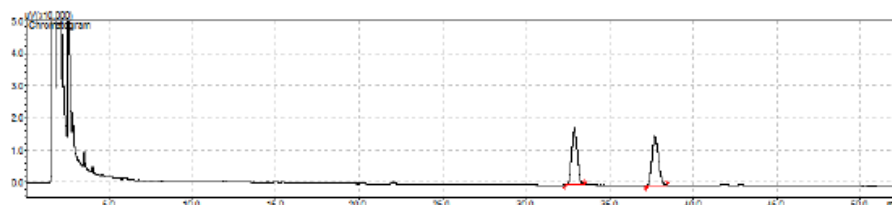


Figura 10 – Cromatograma do éster **117** à 98 °C e 135 PKa.

Ambos cromatogramas permitiram o monitoramento das RCE's referentes ao álcool **116**, em diferentes condições reacionais. Todos os detalhes referentes a estes estudos estão detalhados na próxima sessão (3.1.2).

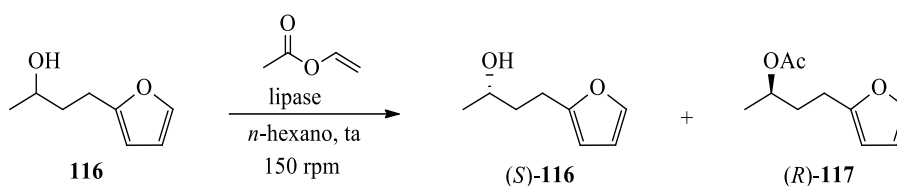
3.1.2 Investigação de parâmetros reacionais na rce do álcool 4-(furan-2-il)butan-2-ol

Após determinar as condições cromatográfica de análises para o álcool **116** e seu acetato correspondente (**117**), o álcool racêmico **116** foi tomado como substrato modelo em experimentos de resolução cinética enzimática, em escala analítica, visando a investigação de parâmetros reacionais que forneçam as condições ideais na RCE do álcool racêmico **116**.

3.1.2.1 Triagem de lipases

Para os estudos preliminares, experimentos em escala analítica empregando 10 diferentes lipases foram conduzidos usando o álcool **116** (0.1 mmol) como substrato modelo, acetato de vinila como doador de acila e *n*-hexano como solvente orgânico. O progresso da resolução enzimática foi acompanhado via CG-FID (β -ciclo-dextrina) para o monitoramento do consumo do enantiômero mais reativo no racemato. Durante estes experimentos, alíquotas contendo 0.1 mL foram retiradas do meio reacional a cada 15 minutos, durante a primeira hora de reação. A partir de então, alíquotas de mesmo volume foram retiradas de hora em hora, num total de 12 horas de análise. Todas as amostras de 0.1 mL retiradas foram diluídas em acetato de etila até um volume final de 0.5 mL e então comparadas com os padrões racêmicos previamente injetados (**116** e **117**). Os picos observados referentes a cada amostra retirada foram integrados para o cálculo do excesso enantiomérico (*ee*) ao longo do tempo.

Desta forma, foi possível calcular o *ee* para o álcool **116** em todos os instantes da reação (Esquema 30).



Esquema 30 – RCE do álcool racêmico **116**.

Para estes experimentos, as CAL-B imobilizada em resina e lipases não imobilizadas como PCL-G, A12L-A, AE07 e A2AE011 foram investigadas (Tabela 5).

Tabela 5. Triagem de lipases. Condições: **116** (0.1 mmol), lipase (10 mg) [5 mg/mL], acetato de vinila (0.1 mL), *n*-hexano (2.0 mL), 150 rpm, 25 °C.

Entrada	Lipase	(S)- 116 (ee%) ^b	(R)- 117 (ee%) ^b	Tempo (min)	C (%)	<i>E</i>
1	CALB	> 99	> 99	15	50	> 200
2	A12L-A	48	73	15	40	10
3	AE07	> 99	> 99	60	50	> 200
4	A2AE011	96	97	120	50	> 200
5	PCL-G	7	> 99	15	6,5	< 5

^a CAL-B.: lipase B from *Candida antarctica*; A12L-A.: Lipase A amano 12; AE07.: lipase from *Pseudomonas stutzeri*; A2AE011.: lipase from *Alcaligenes spp.* PCL-G.: lipase G from *Penicillium camemberti*. ^b A determinação da configuração absoluta será discutida na sessão 3.1.2.5.

A partir da Tabela 5, é possível observar que dentre todas as lipases testadas, três delas mostraram ser eficientes catalisadores frente ao álcool racêmico **116**, apresentando conversão (C = 50%) e razão enantiomérica (*E* > 200) excelentes (Tabela 5 - Entradas 1, 3 e 4).

Em relação ao excesso enantiomérico e o tempo dos experimentos de resolução enzimática, os resultados apresentados na Tabela 5 mostram que as lipases CAL-B (Tabela 5 - Entrada 1) e AE07 (Tabela 5 - Entrada 3) apresentaram melhores resultados frente ao substrato racêmico **116** quando comparado com a lipase A2AE011 (Tabela 5 - Entrada 4). Embora as reações empregando ambas lipases CAL-B e AE07 tenham mostrado mesma conversão e razão enantiomérica frente ao álcool **116**, a velocidade de conversão se mostrou 4 vezes maior quando CAL-B foi usada como catalisador (Tabela 5, Entradas 1 e 3). Neste caso, a esterificação estereosseletiva catalisada por CAL-B precisou de 15 minutos para ser finalizada, à temperatura ambiente. Vale destacar que enzimas como lipase A from *Aspergillus Niger* (ANL-A), lipase M from *Mucor Javavocus* (MJL-M), lipase from *Candida rugose* (CRL), lipase G amano 50 (A50L-G), e lipase *Pseudomonas stutzeri* from *Mucor* (PSM) apresentaram baixa enantiopreferência e desta forma foram dispensadas na triagem inicial. Sendo assim, a lipase

CAL-B foi escolhida como catalisador padrão nos estudos seguintes frente às triagens de temperatura e solvente.

3.1.2.2 Triagem de temperatura

Sabendo que a temperatura pode influenciar na velocidade de uma reação química catalisada por enzimas, uma triagem de temperatura foi realizada com o objetivo de refinar as condições dos experimentos de resolução cinética enzimática. Nesse sentido, as reações catalisadas por lipase empregando CAL-B frente ao álcool racêmico **116** foram realizadas variando a temperatura de 25 °C até 50 °C. Como pode ser visto na Figura 11, o efeito da temperatura na velocidade da reação de acilação catalisada por CAL-B apresentou comportamento similar em diferentes temperaturas acima de 15 minutos de reação.

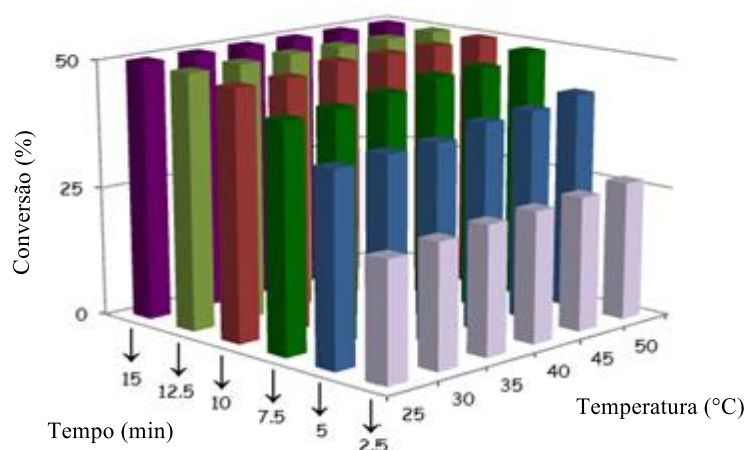


Figura 11 – Triagem de temperatura.⁷¹

Os resultados deste estudo mostraram que quando a temperatura é aumentada a partir de 25 °C para 35 °C, a conversão torna-se 33% mais rápida levando à formação do éster (*R*)-**117** com excesso enantiomérico de 99%, em apenas 10 min de reação.

⁷¹ Figura tirada do trabalho: Ferreira, D. S. P. *et al. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. **2016**, 126, 37-45.

A Figura 12 apresenta o monitoramento cromatográfico da esterificação do álcool racêmico **116** catalisada por CAL-B, à temperatura de 35 °C.

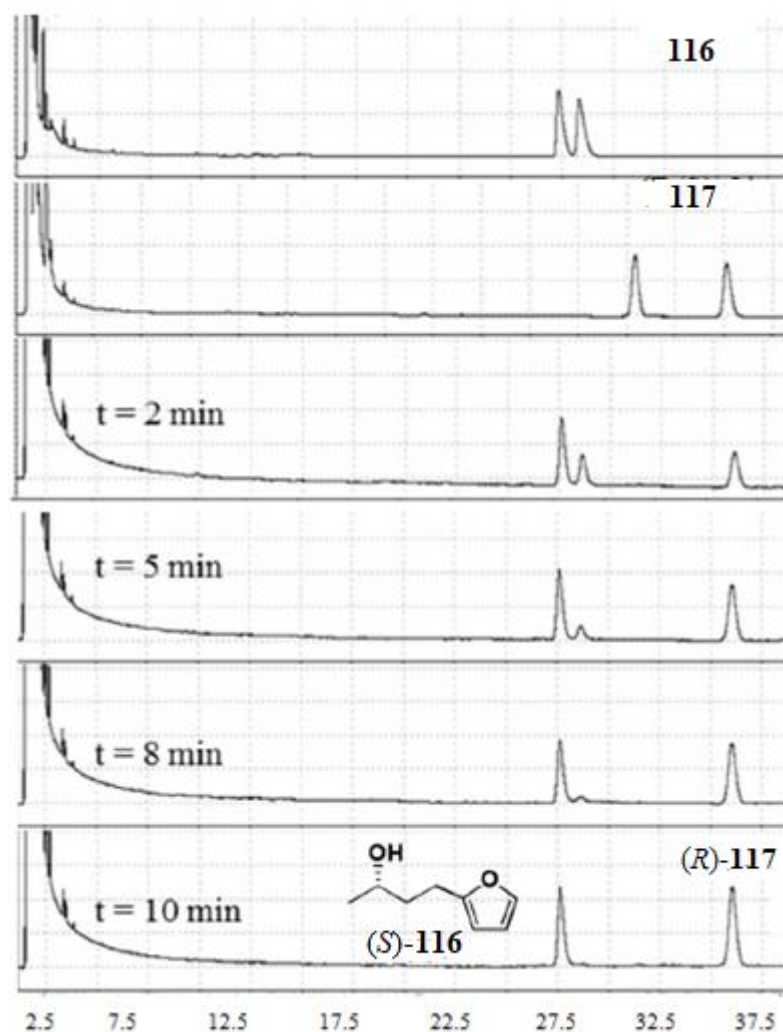


Figura 12 – Monitoramento reacional.⁷¹

Após otimização das condições de análise e resolução cinética enzimática, os compostos **(S)-116** e **(R)-117** foram obtidos em excessos enantioméricos acima de 99.9%.

3.1.2.3 Efeito do co-solvente e reciclo de catalisador

Recentemente nosso grupo estudou o efeito do co-solvente na atividade da CAL-B usando *n*-hexano como solvente.⁷² Baseados neste trabalho, um estudo da resolução enzimática foi realizado em escala analítica para avaliar a habilidade da CAL-B em catalisar uma reação de acilação assimétrica frente ao álcool racêmico **116**, na presença de THF como co-solvente, em diferentes proporções (Tabela 6).

Tabela 6. Efeito do co-solvente. Condições: **116** (0.1 mmol), lipase (10 mg) [5 mg/mL], acetato de vinila (0.1 mL), *n*-hexano (2.0 mL), 150 rpm, 35 °C.

Entrada	Solvente	(S)- 116 (ee)	(R)- 117 (ee)	Tempo (min)	C (%)
1	<i>n</i> -hexano	99%	99%	15	50
2	<i>n</i> -hexano/THF*	99%	99%	60	50
3	THF	98%	99%	120	49

* *n*-hexano/THF em proporção de 1:1.

Analisando os resultados da Tabela 6, foi possível observar que aumentando a quantidade de THF a reação torna-se mais lenta, embora ainda mantenha excelentes excessos enantioméricos. Quando a proporção de *n*-hexano/THF são iguais, a CAL-B levou 1h para converter o substrato (Tabela 6 - Entrada 2). No caso em que se empregou THF puro como solvente, 2h de reação foram necessárias para obter a mesma conversão (Tabela 6 - Entrada 3). Dessa forma, o tempo de reação para ambos os casos foi 4 e 8 vezes maior, respectivamente, se comparado quando *n*-hexano foi utilizado como único solvente de reação. Estas observações mostram que a atividade enzimática diminui à medida que a proporção de THF aumenta. Devido sua alta polaridade (quando comparado com *n*-hexano), a presença de THF no sistema diminui o efeito hidrofóbico sobre a enzima. Dessa forma, a configuração inicial enzimática do tipo “tampa aberta” deve sofrer alterações na presença de THF como co-solvente, fazendo com que o sítio ativo passe a ser menos disponível para o substrato (configuração do tipo “tampa fechada”).⁴⁷

⁷² Ferreira, J. G. *et al. Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 6458-6462.

Como a CAL-B apresentou alta eficiência nos experimentos anteriores, investigou-se o efeito de rotatividade enzimática, tendo em vista que o efeito catalítico da enzima poderia ser modificado de acordo com sua reutilização. Dessa forma, a conversão e seletividade enzimática frente ao substrato racêmico **116** foram analisadas (Gráfico 1).

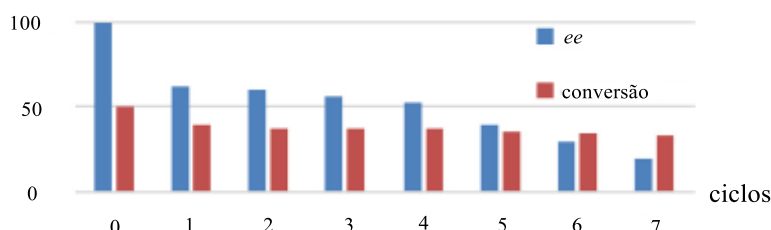


Gráfico 1 – Estudo de rotatividade enzimática.

Os resultados deste estudo mostraram significativa perda de atividade enzimática após 7 ciclos.

3.1.2.4 Concentração de doador de acila

De forma a ajustar todos os parâmetros reacionais, verificou-se a influência da quantidade de doador de acila na resolução enzimática do substrato modelo, em escala preparativa. Nesse sentido, experimentos utilizando 1.25, 5 e 10 equivalentes de acetato de vinila foram realizados de acordo com a Tabela 7.

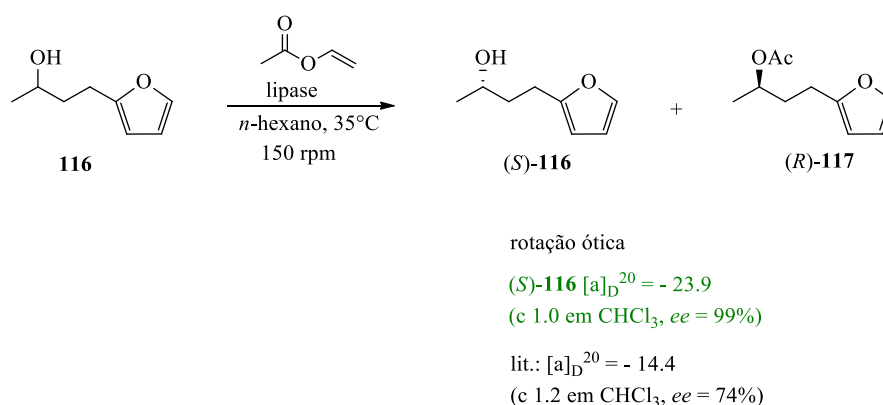
Tabela 7. Variação de acetato de vinila. Condições: **116** (1 mmol), lipase [5 mg/mL], acetato de vinila, *n*-hexano (20 mL), 150 rpm, 35 °C.

Entrada	Acetato de vinila (eq)	(S)- 116 (ee)	(R)- 117 (ee)	Tempo (min)	C (%)
1	1.25	99%	99%	10	50
2	5	99%	99%	10	50
3	10	99%	99%	10	50

Como pode ser observado a partir da Tabela 7, excelente conversão (C = 50%) foi obtida para todos os casos (Tabela 7 - Entradas 1, 2 e 3). Nesta escala, a variação da concentração de doador de acila no intervalo dado não exerceu influência no tempo reacional. Com isso, definiu-se como a quantidade de acetato de vinila a ser utilizada nos experimentos de resolução enzimática catalisada por CAL-B como sendo de 1.25 equivalentes.

3.1.2.5 Determinação da configuração absoluta do álcool 4-(furan-2-il)butan-2-ol

Para determinar a enantiopreferência da CAL-B frente ao álcool racêmico **116**, esta reação teve a escala aumentada de 0.1 mmol para 1 mmol. Assim, após a resolução cinética enzimática os compostos **116** e **117** foram isolados por cromatografia em sílica gel como fase estacionária e ambos foram caracterizados. Dessa forma determinou-se a enantiopreferência da CAL-B através da comparação dos valores de rotação ótica obtidos para cada um destes compostos com os valores correspondentes descritos na literatura. Para o enantiômero não reativo (*S*)-**116**, foi obtido uma rotação ótica de $[\alpha]_D^{20} = -23.9$ (c 1.0 in CHCl_3), correspondente a um excesso enantiomérico de 99%. Por outro lado, rotação ótica de $[\alpha]_D^{20} = -14.4$ (c 1.2 em CHCl_3) correspondente a *ee* 74% é descrita na literatura para o álcool (*S*)-**116** (Esquema 31).



Esquema 31 – Atribuição de configuração absoluta do álcool (*S*)-**116**.

3.2 SCALE UP E OTIMIZAÇÃO

Após os estudos preliminares, foi realizado o aumento de escala da RCE do álcool **116**, partindo de 3 para 20 mmol de material de partida (Tabela 8).

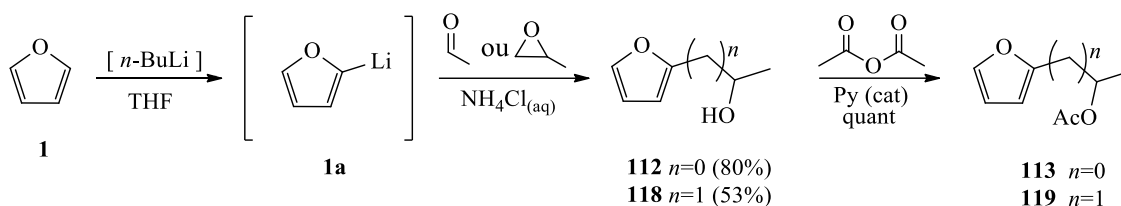
Tabela 8. Resolução cinética enzimática do álcool racêmico **116** catalisada por CAL-B. Condições: **116** (0.2 M), CAL-B [5 mg/mL], acetato de vinila (1.25 eq.), *n*-hexano, 150 rpm, à temperatura de 35 °C.

Entrada	116 (mmol)	(<i>S</i>)- 116 [<i>ee</i> %]	(<i>R</i>)- 117 [<i>ee</i> %]	C (%)	<i>E</i>
1	3	> 99	> 99	50	> 200
2	20	96	99	50	> 200

Os resultados da Tabela 8 mostram que a lipase apresentou alta seletividade (*E* > 200 e *C* = 50) na preparação do éster (*R*)-**117**, quando o álcool racêmico **116** foi submetido aos experimentos de resolução enzimática em escalas maiores (3 ou 20 mmol). A partir destes resultados, a mesma condição reacional foi estendida para compostos análogos contendo grupo furano.

3.2.1 Preparação dos substratos racêmicos contendo grupo furano

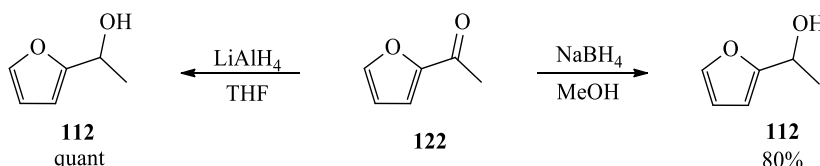
Furano (**1**) foi inicialmente empregado como reagente de partida na preparação dos álcoois e ésteres racêmicos **112-121**. Para isso, foi realizada primeiramente a litiação de **1** utilizando *n*-BuLi como base em THF anidro como solvente, gerando *in situ* o ânion de lítio correspondente **1a**. Após adição de eletrófilos (acetaldeído e óxido de propileno) os respectivos álcoois foram obtidos em rendimentos variando de moderados a bons (Esquema 32).



Esquema 32 – Preparação dos substratos **112-119**.

Os ésteres racêmicos **113** e **119** foram preparados via acetilação dos respectivos álcoois racêmicos **112** e **118** empregando anidrido acético como solvente/reagente na presença de piridina (ou DMAP), em quantidades catalíticas. Dessa forma, foi possível obter os ésteres **113** e **119** em rendimentos quantitativos.

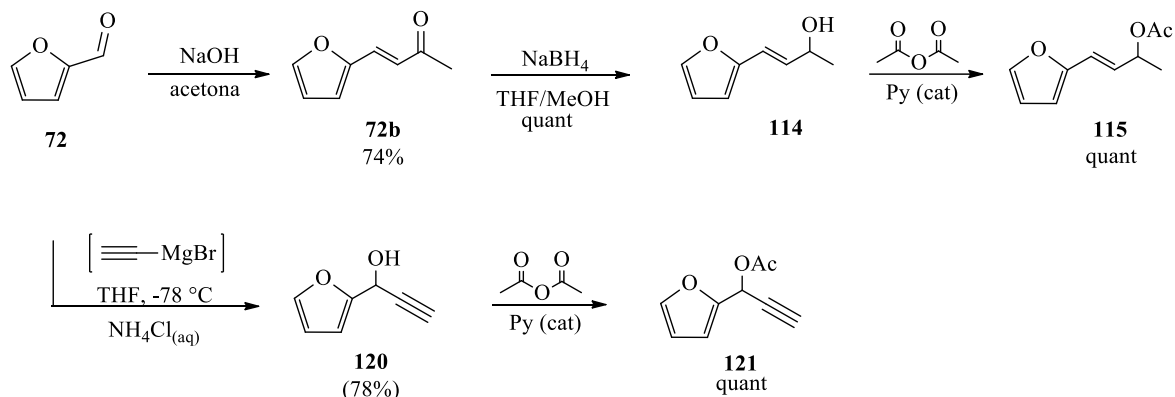
Vale destacar que o álcool **112** pode ser sintetizado via redução da cetona correspondente **122**, utilizando o sistema NaBH₄/MeOH ou LiAlH₄/THF, em rendimentos excelentes (Esquema 33).



Esquema 33 – Preparação alternativa do substrato **112**.

Visando a preparação do análogo de cadeia estendida **114**, a reação aldol entre propanona e furfuraldeído na presença de NaOH como catalisador foi empregada na obtenção da enona **72b**, em 74% de rendimento.

Dessa forma, a partir da redução de **72b** utilizando NaBH₄ como agente redutor em THF/MeOH como solvente, foi possível a preparação de **114** em rendimentos quantitativos (Esquema 34).



Esquema 34 – Preparação dos substratos **114-121**.

Adicionalmente, brometo de etinilmagnésio foi empregado na preparação do álcool propargílico **120**, em 78% de rendimento. Anidrido acético e piridina em quantidades catalíticas foram utilizados na conversão dos álcoois **114** e **120** em seus ésteres correspondentes **115** e **121**, em rendimentos quantitativos.

3.2.2 RCE dos álcoois racêmicos **112-120**

Após otimização das condições reacionais para o substrato modelo **116**, estas condições foram expandidas para os demais álcoois da série utilizando *n*-hexano como solvente, CAL-B e temperatura de 35 °C (Tabela 9).

Tabela 9. Resolução cinética enzimática dos álcoois racêmicos **112-120** catalisada por CAL-B. Condições: álcool (3 mmol), CAL-B [5 mg/mL], acetato de vinila (1,25 eq), *n*-hexano (15 mL), 150 rpm à temperatura de 35 °C.

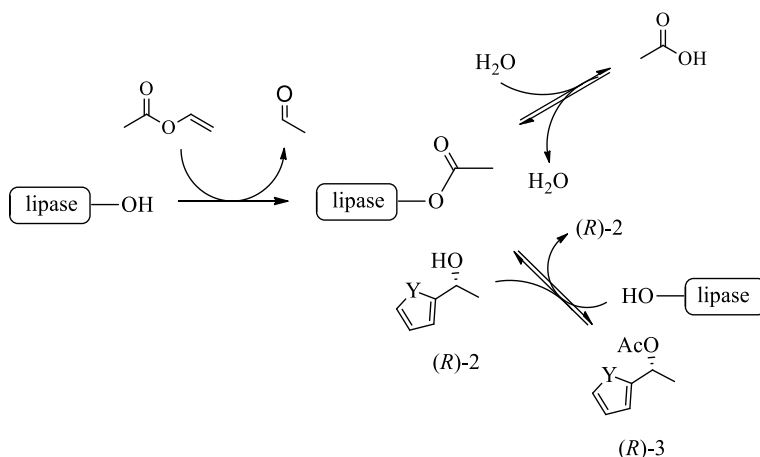
Entrada	Substrato	(S)-álcool	Tempo (min)	C (%) [*]	R.O (ee) ^{**}	(R)-éster	R.O (ee) ^{**}	E ^{***}
1	112		60	50	[α] _D = - 20° (ee > 99%)		[α] _D = + 154° (ee > 99%)	> 200
2	114		120	50	[α] _D = - 28° (ee > 99%)		[α] _D = + 139° (ee > 99%)	> 200
3	116		10	50	[α] _D = - 23.9° (ee 99%)		[α] _D = - 3.4° (ee > 99%)	> 200
4	118		45	50	[α] _D = + 20.8° (ee 94%)		[α] _D = + 6° (ee 91%)	> 200

5	120		60	50	$[\alpha]_D = +19^\circ$ (<i>ee</i> 95%)		$[\alpha]_D = +34^\circ$ (<i>ee</i> 98%)	> 200
---	-----	---	----	----	--	---	--	-------

* Análise cromatográfica em fase quiral forneceu os excessos enantioméricos dos substratos e produtos o qual o grau de conversão foi determinado pela **Equação 3**. ** Rotação ótica obtida experimentalmente medida a partir dos compostos isolados após purificação por cromatografia em sílica gel. *** A razão enantiomérica foi calculada a partir da **Equação 4**.

A partir da Tabela 9 pode ser observado que a CAL-B apresentou alta seletividade na preparação dos ésteres (*R*)-**113-121**, quando os álcoois racêmicos **112-120** foram submetidos à resolução cinética enzimática. Vale destacar que quando estas reações foram realizadas em escala preparativa, alguns dos compostos da série acetilados em alta seletividade, sofreram hidrólise aos seus respectivos álcoois (Tabela 9 - Entradas 2 e 4).

Este comportamento pode ser atribuído a presença de água residual no sistema reacional como observado por Hara, P. e colaboradores (Esquema 35).⁵⁹



Esquema 35 – Mecanismo de hidrólise.

Mesmo assim a enzima CAL-B mostrou-se ser um catalisador eficiente na acetilação estereosseletiva de álcoois contendo o grupo furano, ainda que com variações no tamanho da cadeia carbônica lateral, em excelentes conversões e seletividades ($E > 200$). Todos os exemplos da Tabela 9 apresentaram tempo de conversão ideal de no máximo 2h de reação. Embora o álcool (*S*)-**114** tenha sido resolvido em maior tempo reacional, este pôde ser preparado em excessos enantioméricos excelentes (Tabela 9 - Entrada 3).

3.2.3 Atribuição de configuração absoluta dos álcoois 112-120

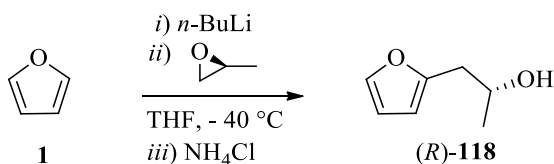
Para determinar as configurações absolutas dos compostos resolvidos, e que já eram descritos na literatura, as atribuições foram diretamente realizadas comparando os valores obtidos experimentalmente com os valores descritos na literatura.

A atribuição de estereoquímica para o enantiômero menos reativo na resolução cinética do álcool racêmico **112** foi determinada da seguinte forma: Rotação ótica obtida experimentalmente para o enantiômero (*S*)-**112** (*ee* > 99%) foi de $[\alpha]_D^{25} = -20$ (c 1, CHCl₃) enquanto que na literatura o valor encontrado para (*S*)-(-)-**112** (*ee* = 98%) foi de $[\alpha]_D^{25} = -20.1$ (c 1, CHCl₃).⁷³

Por outro lado, a estereoquímica do éster (*R*)-**114** foi determinada da seguinte forma: A rotação ótica obtida experimentalmente para o éster (*R*)-**114** (*ee* = 96%) foi de $[\alpha]_D^{25} = +139$ (c 1, CHCl₃) onde o valor correspondente encontrado na literatura é de $[\alpha]_D^{25} = +166$ (c 1.17, CHCl₃) para o enantiômero (*R*)-(+)-**114** (*ee* = 99%).⁶³

Para determinar a configuração absoluta para os compostos que ainda não haviam sido descritos na literatura ou no caso de alguns destes compostos que não possuem análise de rotação ótica em detalhes, reações químicas estratégicas foram realizadas preparando padrões enantiopuros e comparando suas rotações óticas obtidas experimentalmente com as moléculas preparadas a partir de RCE.

Com o objetivo de atribuir a configuração absoluta do álcool (*S*)-**118**, o álcool (*R*)-**118** foi sintetizado a partir da reação entre furano e *n*-BuLi, seguido de adição de (*S*)-óxido de propileno, disponível comercialmente (Esquema 36).



Esquema 36 – Preparação do álcool (*R*)-**118**.

⁷³ König, C. M. *et al. Org. Lett.* **2007**, 9, 4777-4779.

A figura 13 apresenta os cromatogramas empregados na determinação da configuração absoluta do álcool (S)-**118**.

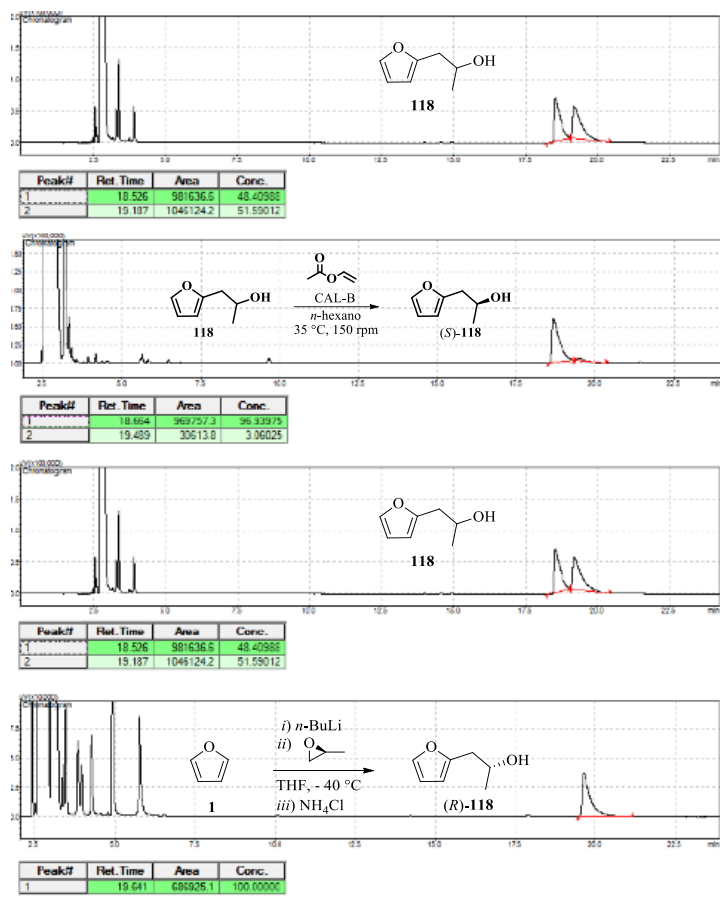
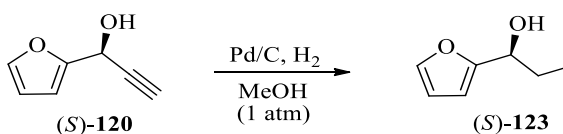


Figura 13 – Determinação da configuração absoluta do álcool (S)-**118**

No caso do álcool (S)-**120**, obtido a partir da resolução cinética enzimática de **120**, foi necessária a preparação de seu álcool correspondente saturado (S)-**123** já descrito na literatura.⁷⁴ Para isso, foi realizada uma reação de hidrogenação do álcool (S)-**120** empregando paládio elementar adsorvido em carvão ativado em metanol previamente seco como solvente (Esquema 37).

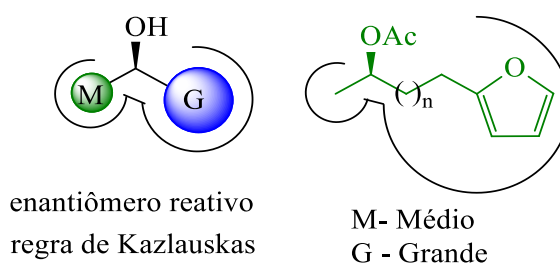


Esquema 37 – Atribuição de configuração absoluta do álcool (S)-**120**.

⁷⁴ Slagbrand, T. *et al. Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1-6.

3.2.4 Determinação de enantiopreferência

A partir da Tabela 9, é possível observar que a CAL-B apresentou preferência pelo álcool de estereoquímica *R* em todos os casos (Tabela 9 - Entradas 1-5). Este fato está de acordo com o modelo empírico de previsão de enantiopreferência enzimática, desenvolvido por Kazlauskas e seus colaboradores. Este modelo é conhecido na literatura como regra de Kazlauskas e foi inicialmente observado na década de 90, em experimentos de resolução cinética enzimática de álcoois catalisada por Colesterol Esterase e as lipases PCL e PCR.⁷⁵ A ideia deste modelo é de que o enantiômero mais reativo é aquele que possui a distribuição de seus substituintes de acordo com a estrutura apresentada no Esquema 38.⁷⁶



Esquema 38 – Regra de Kazlauskas e álcoois furanílicos.

Como pôde ser observado, a estereoquímica obtida para todos os compostos contendo o grupo furano está de acordo com a regra de Kazlauskas. Embora existam exceções à esta regra, a resolução cinética enzimática catalisada por lipases ocorrem majoritariamente com enantiopreferência de acordo com este modelo.

Após a preparação da série composta pelos álcoois e ésteres racêmicos 2a-i e 3a-i e seus enantiômeros obtidos a partir da resolução cinética enzimática (Tabela 9), sugeriu-se a possibilidade de dar início aos ensaios biológicos destes compostos frente a células de câncer visando a avaliação da atividade citotóxica de moléculas contendo o grupo furano. É importante salientar que apesar de muitos compostos contendo a função furano terem sido encontrados na natureza ou sintetizados, até o momento poucos estudos de citotoxicidade dessas substâncias têm sido descritos. Assim, este trabalho foi realizado em colaboração com o grupo da professora Teresinha Gonçalves (Departamento de Antibióticos - UFPE).

⁷⁵ Kazlauskas, R. J. *et al. J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656-2665.

⁷⁶ Kazlauskas, R. *et al. J. Chirality.* **2008**, 20, 724-735.

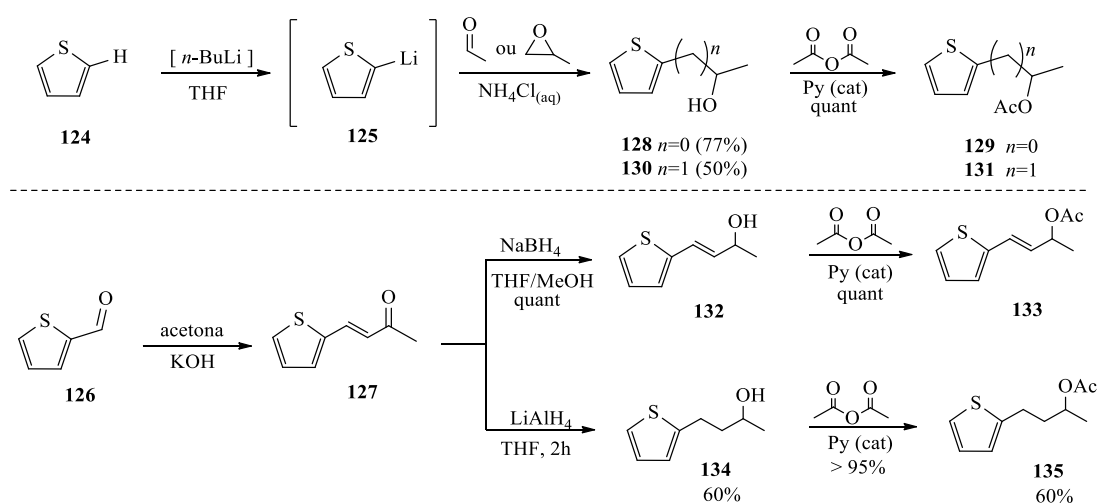
3.2.5 Avaliação citotóxica dos compostos 112-121

Inicialmente, os álcoois racêmicos **112-120** foram submetidos à avaliação citotóxica frente a 7 diferentes linhagens de célula de câncer. Para isso, os tipo de células utilizadas nestes ensaios foram: NCI-H292 (carcinoma pulmonar humano), HT-29 (adenocarcinoma de cólon humano), MCF-7 (adenocarcinoma de mama humana), HEp-2 (carcinoma de laringe humano), MOLT (leucemia linfoblástica humana), HL-60 (leucemia promielocítica humana) and K562 (leucemia mielóide humana), todas foram obtidas a partir do banco de células do Rio de Janeiro, Brasil. Para todos os experimentos, doxorrubicina (0.04 à 5 µg/mL) foi empregada como controle positivo enquanto que os álcoois racêmicos **112-120** foram diluídos em DMSO como solvente em concentração de 25 µg/mL.

Dentre todos os compostos sintetizados, o éster racêmico **121** e o seu enantiômero correspondente de configuração *R* [(*R*)-**121**] apresentaram inibição superior a 90% em todas as linhas de células estudadas, em concentração de 150 µmol/L. Estes resultados mostram que estes ésteres propargílicos contendo o grupo fruano atuam como ótimos inibidores das células de câncer estudadas.

3.3 SÍNTESE, RCE E AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DE COMPOSTOS CONTENDO GRUPO TIOFENO

Inicialmente, os álcoois racêmicos contendo o grupo tiofeno foram sintetizados de acordo com o Esquema 39, em rendimentos que variaram de moderados a excelentes.



Esquema 39 – Preparação dos substratos **128-135**.

Após otimização das condições reacionais para os substratos **112-120**, estas condições foram expandidas para os compostos **128-134** utilizando CAL-B como catalisador na presença

de acetato de vinila em *n*-hexano como solvente, à 35 °C. Os resultados destes experimentos estão agrupados de acordo com a Tabela 14.

Tabela 10. Resolução cinética enzimática dos álcoois racêmicos **128-134** catalisada por CAL-B. Condições: álcool (3 mmol), CAL-B [5 mg/mL], acetato de vinila (1.2 eq), *n*-hexano (15 mL), 150 rpm à 35 °C.

Entrada	Substrato	(S)-álcool	Tempo (min)	C (%)	R.O (ee)	(R)-éster	R.O (ee)	E
1	128	 (S)- 128	300	50	$[\alpha]_D = -21^\circ$ (ee 97%)	 (R)- 129	$[\alpha]_D = +14^\circ$ (ee > 99%)	> 200
2	130	 (S)- 130	30	50	$[\alpha]_D = +20^\circ$ (ee > 99%)	 (R)- 131	$[\alpha]_D = +7^\circ$ (ee > 99%)	> 200
3	132	 (S)- 132	30	51	$[\alpha]_D = -29^\circ$ (ee 92%)	 (R)- 133	$[\alpha]_D = +140^\circ$ (ee 93%)	> 200
4	134	 (S)- 134	10	50	$[\alpha]_D = +14.5^\circ$ (ee 99%)	 (R)- 135	$[\alpha]_D = +7.5^\circ$ (ee > 99%)	> 200

* Análise cromatográfica em fase quiral forneceu os excessos enantioméricos dos substratos e produtos o qual o grau de conversão foi determinado pela **Equação 1**. ** Rotação ótica obtida experimentalmente medida a partir dos compostos isolados após purificação por cromatografia em sílica gel. *** A razão enantiomérica foi calculada a partir da **Equação 3**.

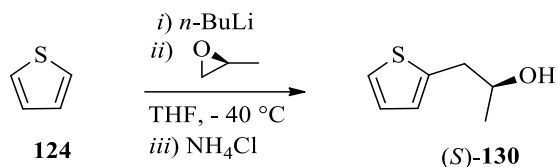
A partir da Tabela 14 é possível observar que a lipase apresentou alta seletividade na preparação dos ésteres (R)-**129-135**, com enantiopreferência pelo enantiômero de estereoquímica *R*.

A atribuição de configuração absoluta para o álcool (S)-**128** foi feita por comparação com valores obtidos na literatura. Neste sentido, a rotação ótica obtida para o enantiômero (S)-**128** (ee = 97%) foi de $[\alpha]_D^{25} = -21$ (c 2.6, CHCl₃) (Tabela 14 - Entrada 1) enquanto que na literatura o valor descrito é igual a $[\alpha]_D^{24} = -26$ (c 1.02, CHCl₃) para o enantiômero correspondente (S)-(-)-**128** (ee = 99%).⁷⁷ Para o éster (R)-**129** (ee = 93%), a rotação ótica obtida experimentalmente foi de $[\alpha]_D^{20} = +140$ (c 9.35, CHCl₃) (Tabela 14 - Entrada 3) enquanto na literatura o valor encontrado para o éster correspondente (R)-(+)-**129** (ee = 97%) é de $[\alpha]_D^{20} = +179$ (c 1.17, CHCl₃).⁷⁸

Além disso, foi determinada a atribuição de configuração absoluta para o álcool (S)-**130** a partir da preparação de seu enantiômero (R)-**130**, por comparação de valores de rotação ótica (Esquema 40).

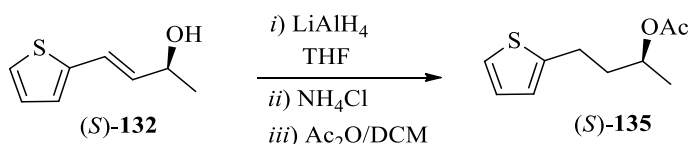
⁷⁷ T. Ohkuma, M. et al. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1749-1751.

⁷⁸ Akai, S. et al. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4900-4903.



Esquema 40 – Preparação do álcool (S)-130.

Por último, determinou-se a configuração absoluta do álcool (S)-134 a partir da derivatização deste álcool em seu análogo (S)-132, empregando duas etapas reacionais. A primeira etapa corresponde à redução quimiosseletiva do álcool (S)-132 utilizando LiAlH_4 em THF como solvente. Após tratamento reacional, foi possível obter o produto de reação (S)-134. Em seguida, foi realizada a acetilação de (S)-134 em seu éster correspondente (S)-135 (Esquema 41).



Esquema 41 – Preparação do éster (S)-135.

A Figura 14 apresenta os cromatogramas empregados na determinação de configuração absoluta do álcool (S)-134.

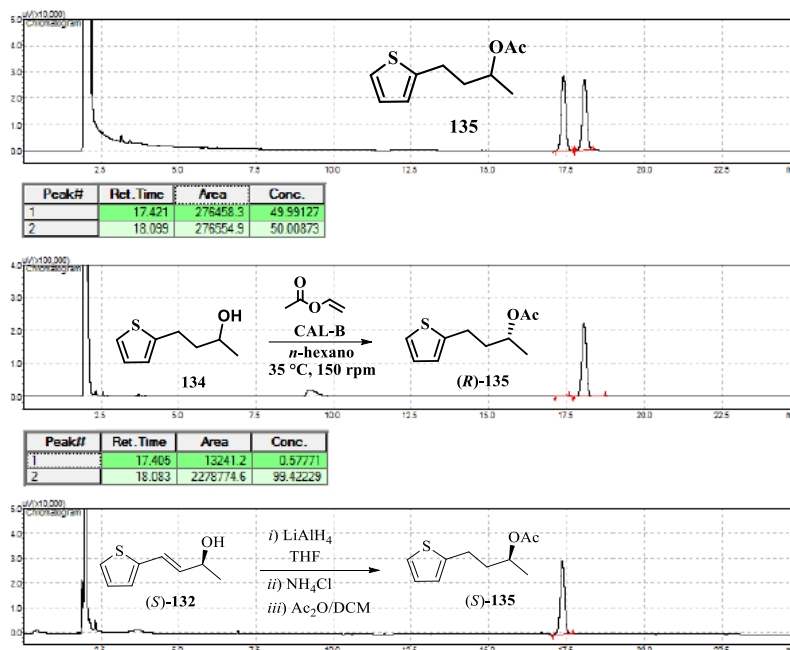


Figura 14 – Atribuição de configuração absoluta do álcool (S)-134.

Após obtenção dos compostos **129-135**, estes compostos foram submetidos a avaliação de citotoxicidade frente as mesmas células de estudo.

Dentre os ésteres racêmicos, o único que apresentou atividade foi o composto **133**. Além de seletivo, este éster apresentou alta citotoxicidade contra células K-562 (IC > 90%) em concentração de 160 µmol/L. A partir deste resultado, o enantiômero (*R*)-**133** foi também avaliado, na mesma concentração. Este enantiômero apresentou inibição acima de 90% para as células NCI-H292, MOLT-4 e HL-60.

3.4 ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DA (S,S)-CLONOSTACDINONA

Clonostacdinona (**136**) é uma macrolactona de 14 membros caracterizada pela presença de dois centros assimétricos de configuração absoluta *S* e duas ligações duplas de configuração *E* (Figura 15).

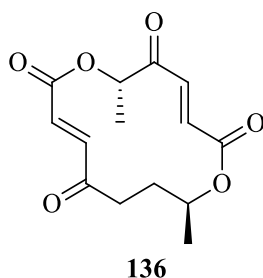
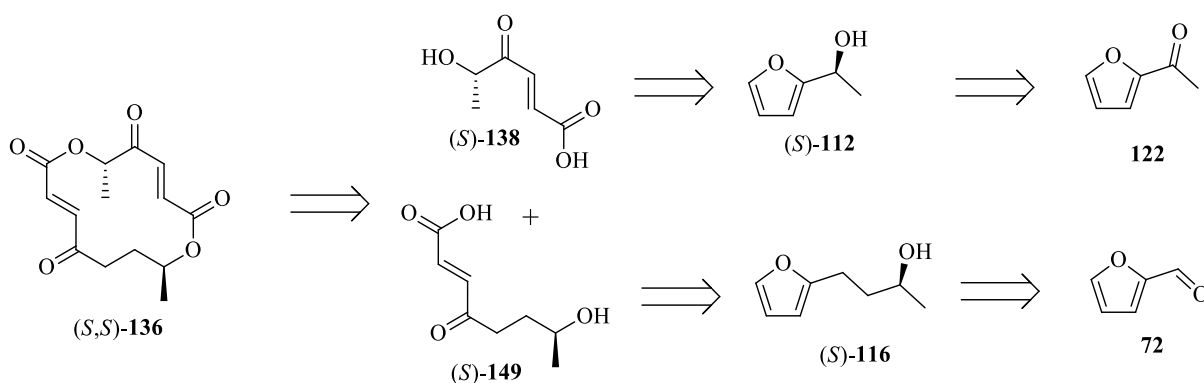


Figura 15 – Estrutura da (S,S)-clonostacdinona.

Gerhard Lang e colaboradores obtiveram esta molécula através de uma semissíntese a partir do clonostacdiol, um macrolídio obtido a partir do fungo *Gliocadium sp.*, presente em algas marinhas *Durvillaea antarctica*. Neste trabalho, clonostacdinona apresentou citotoxicidade contra células P388 e atividade micromolar contra *Bacillus subtilis* e fungos *Trichophyton mentagrophytes*.⁷⁹

Visando a obtenção deste macrolídio, os estudos iniciais referentes a síntese de (S,S)-**136** foram realizados de acordo com o seguinte esquema retrosintético (Esquema 42).



Esquema 42 – Retrossíntese da (S,S)-Clonostaquidinona.

Como pode ser observado no Esquema 42, (S,S)-**136** poderia ser obtida a partir da lactonização controlada de dois principais blocos de construção quirais: Os hidróxi-ácidos (S)-**138** e (S)-**149**. O primeiro fragmento (S)-**138**, pode ser preparado partindo do álcool (S)-**112**,

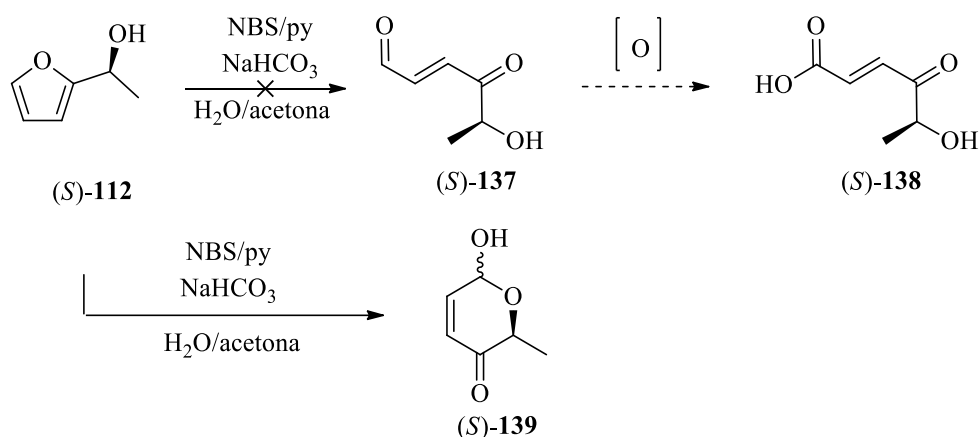
⁷⁹ Lang, G. et al. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 621-624.

previamente sintetizado a partir de **122**. Por outro lado, o fragmento 2 [(*S*)-**149**] pode ser obtido a partir do bloco de construção enantiopuro (*S*)-**116**, preparado a partir de furfuraldeído (**72**).

Dessa forma, a preparação do hidróxi-ácido (*S*)-**138** foi definida como ponto de partida nos estudos referentes à síntese de (*S,S*)-**136**.

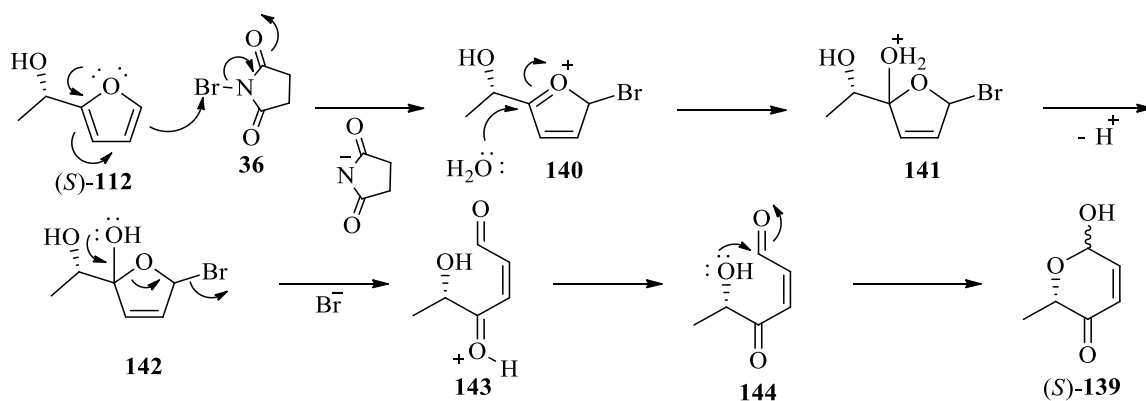
3.4.1 Preparação do fragmento (*s*)-138

Inicialmente o álcool quiral (*S*)-**112** foi empregado como reagente de partida na preparação do hidróxi-aldeído (*S*)-**137**, através da metodologia de abertura de furano. Dessa forma, o sistema NBS em H₂O/acetona como solvente foi empregado visando a conversão de (*S*)-**112** em seu equivalente sintético γ -oxo- α,β -insaturado (*S*)-**137**. No entanto, o produto desejado não foi obtido a partir desta metodologia. Em vez disso, lactol (*S*)-**139** foi obtido em rendimento quantitativo (Esquema 43).



Esquema 43 – Preparação do intermediário (*S*)-**138**.

Do ponto de vista de mecanismo reacional, a obtenção do lactol (*S*)-**139** pode ser explicada de acordo com o Esquema 44.



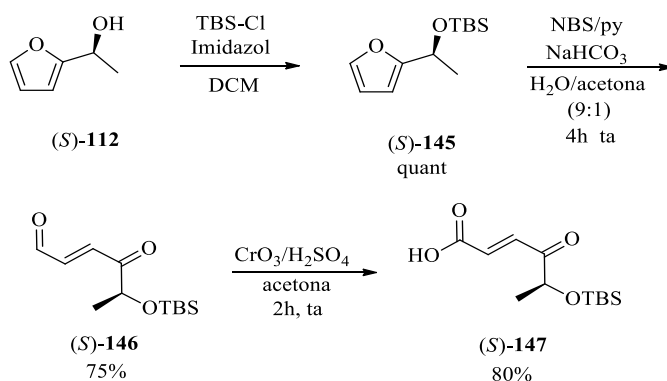
Esquema 44 – Mecanismo proposto para a formação do lactol (*S*)-**139**.

Inicialmente, o grupo furano reage com NBS através de uma SN^2 levando a formação do intermediário de reação 2,5-dissubstituído **140**. Em seguida, este intermediário atua como eletrófilo, sofrendo uma reação de adição frente a uma molécula de H_2O , formando o intermediário de reação **141**. Após a liberação de um próton para o meio reacional a partir de **141**, o intermediário **142** é convertido ao intermediário **143** através da liberação de ânion brometo para o meio reacional. Dessa forma, (S)-**139** é formado através de uma ciclização intramolecular a partir do intermediário **144**.

A partir destes resultados, a utilização de um grupo protetor foi proposta como uma forma de evitar a ciclização de (S)-**112** em seu lactol correspondente (S)-**139**.

Atualmente, a literatura dispõe de vários protocolos que utilizam os mais variados grupos protetores.⁸⁰ Dentre estes, destacam-se os grupos protetores de silíciosililados.⁸¹ Altos rendimentos, fácil manipulação, fácil proteção, remoção e *work up*'s simples são algumas das vantagens atribuídas à utilização de grupos protetores de silício em química orgânica sintética. Dessa forma, *terc*-butil-dimetil-silano (TBDMS) foi escolhido como grupo protetor. Neste trabalho, este grupo será identificado como TBS.

Sendo assim, o álcool (S)-**112** foi submetido à reação de proteção empregando TBS-Cl como grupo protetor em DCM como solvente, na presença de imidazol. Nesta etapa, o silil-éter (S)-**145** foi obtido em rendimento quantitativo. Em seguida, (S)-**145** foi submetido à abertura de anel furano visando a preparação do aldeído (S)-**146**. Dessa forma, (S)-**145** reagiu com NBS e piridina em H_2O /acetona como solvente levando à formação do produto desejado (S)-**146** em 75% de rendimento (Esquema 45).



Esquema 45 – Preparação do fragmento 1.

⁸⁰ Jarowicki, K. *et al. Contemp. Org. Synth.* **1995**, 2, 315-336.

⁸¹ E. J. Corey. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190-6191.

A partir do espectro de RMN- ^1H da figura 16, pode ser observado o acoplamento entre os hidrogênios da ligação dupla (H_b e H_c) característico de ligações duplas de configuração *E* [$J_{(\text{H}_b-\text{H}_c)} = 16 \text{ Hz}$]. Além disso, a conversão do grupo furano no aldeído γ -oxo- α,β -insaturado (*S*)-**146** pode ser confirmada devido à presença de um duplete na região de δ 9.7 ppm (1 H), característica da função orgânica aldeído. A presença do hidrogênio H_b em (*S*)-**146**, como um hidrogênio do tipo alfa (H_α), é observada através da constante de acoplamento entre os hidrogênios H_a e H_b dada por $J_{(\text{H}_a-\text{H}_b)} = 7.8 \text{ Hz}$. Adicionalmente, é possível também observar o acoplamento entre o hidrogênio carbinólico H_e e o hidrogênio presente no grupo metil (H_d), em um valor de $J_{(\text{H}_d-\text{H}_e)} = 6.6 \text{ Hz}$.

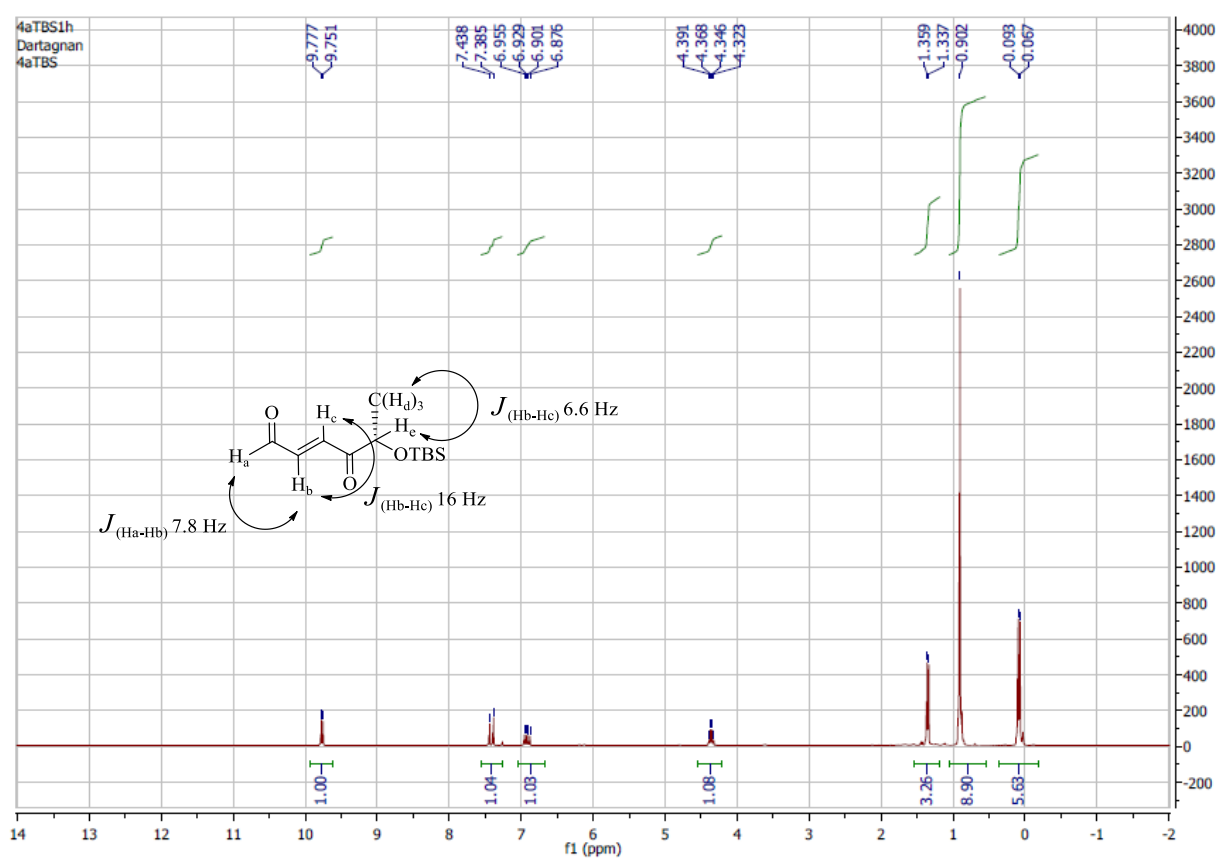


Figura 16 – RMN- ^1H do ácido (*S*)-**146**.

Por outro lado, o espectro de RMN- ^{13}C (Figura 17) apresenta dois sinais característicos de carbonos carbonílicos na região próxima a δ 190 ppm e δ 200 ppm: O primeiro (δ 201.2 ppm) pode ser atribuído ao grupamento cetona enquanto que o segundo (δ 192.9 ppm) ao grupo orgânico aldeído.

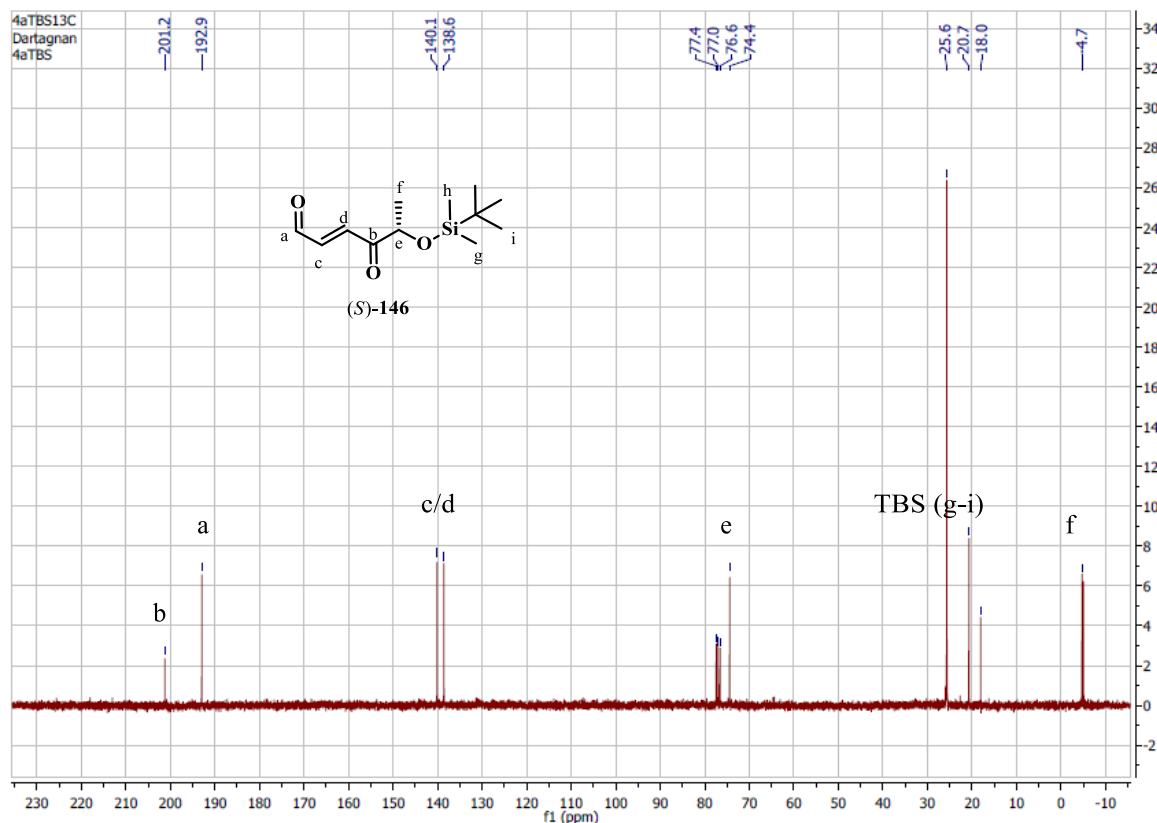


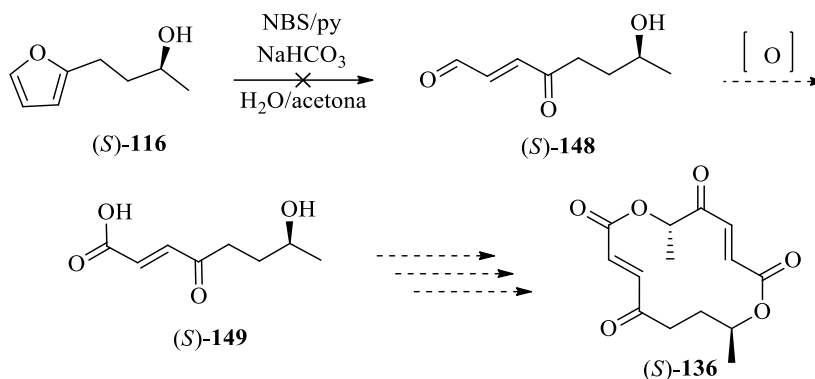
Figura 17 – RMN- ^{13}C do ácido (S)-146.

Já os sinais observados em δ 138.6 ppm e δ 140.1 ppm podem ser atribuídos aos carbonos presentes na ligação dupla, caracterizando a presença da porção γ -oxo- α,β -insaturada.

Visando a obtenção do ácido carboxílico (S)-147, o aldeído (S)-146 foi submetido à uma reação de oxidação frente ao reagente de Jones (anidrido crômico em H_2SO_4) em acetona como solvente. Dessa forma, foi possível a obtenção do ácido carboxílico desejado (S)-147 em rendimento de 80%.

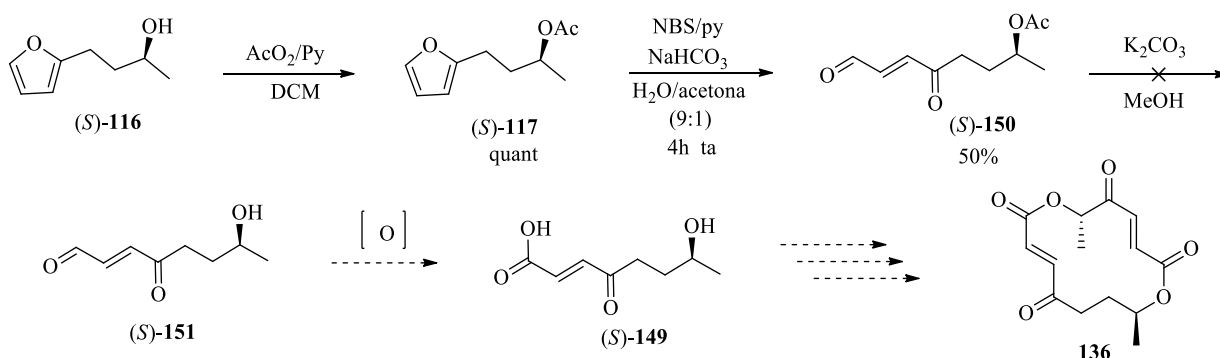
3.4.2 Preparação do fragmento (s)-149

Como apresentado no Esquema 46, os estudos referentes à preparação do fragmento (S)-149 foram inicialmente conduzidos submetendo o álcool (S)-116 à reação de abertura de anel furano frente ao sistema NBS/piridina em H₂O/acetona (9:1) como solvente (Esquema 46).



Esquema 46 – Preparação do intermediário (S)-149.

No entanto, as condições empregadas na obtenção do aldeído (S)-148 não levaram a formação do produto desejado. Em vez disso, uma mistura complexa foi obtida após a reação. Com este resultado, realizou-se a acetilação do álcool (S)-116 com o objetivo de proteger o grupamento hidroxila frente às condições da reação de abertura de anel furano (Esquema 47).

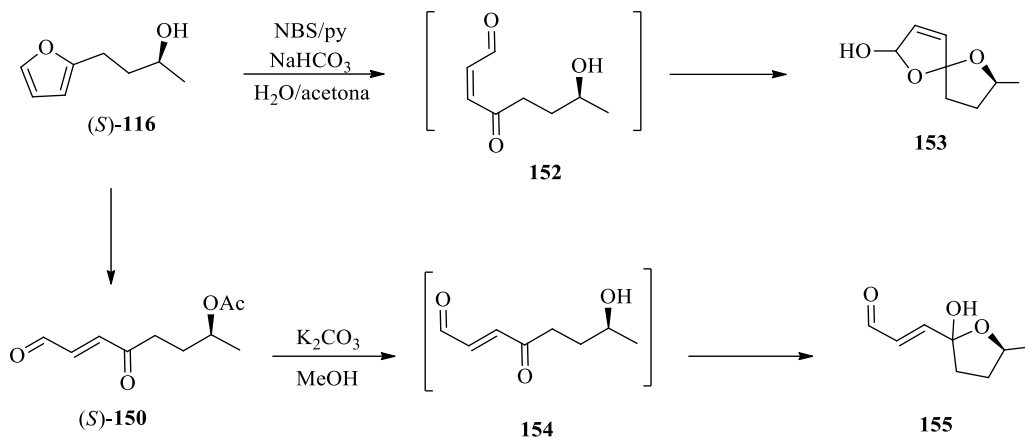


Esquema 47 – Preparação do intermediário (S)-151.

Dessa forma, (S)-116 foi submetido à reação de acetilação utilizando anidrido acético e piridina em quantidades catalíticas em DCM como solvente, levando à formação do éster (S)-117 em rendimento quantitativo. Em seguida, a reação de abertura de anel furano foi empregada na conversão de (S)-117 em seu respectivo aldeído δ -oxo- α,β -insaturado (S)-150. Nesta etapa, (S)-150 foi obtido em um rendimento de 50%.

Com o objetivo de preparar o fragmento (S)-149, realizou-se a remoção do grupo acetato presente em (S)-150 empregando o sistema K₂CO₃/MeOH. Novamente, uma mistura complexa foi obtida após tratamento reacional.

Para todas as tentativas de obtenção do composto (S)-**149**, levantou-se a hipótese de formação dos compostos heterocíclicos **153** e **155**, como produtos secundários de reação (Esquema 48).

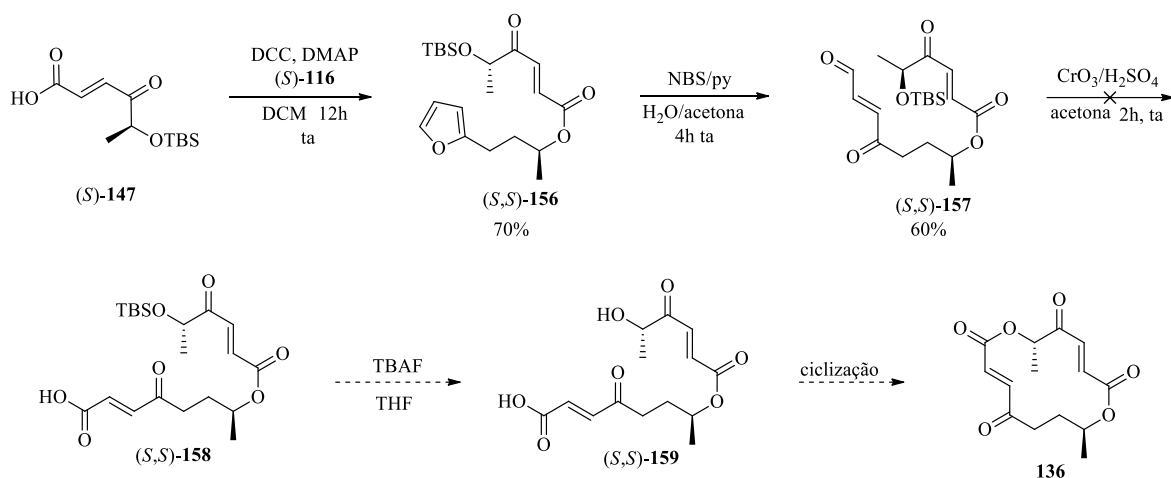


Esquema 48 – Formação dos compostos **153** e **155**.

A partir destes resultados, o planejamento sintético visando a preparação da (S,S)-clonostacdinona (**136**) foi modificado. Neste contexto, o álcool (S)-**116** foi empregado como equivalente sintético do fragmento (S)-**149** e, dessa forma, (S)-**116** passou a ser utilizado como o segundo bloco de construção quiral na síntese de **136**. Sendo assim, o álcool (S)-**116** foi submetido à reação de esterificação frente ao ácido carboxílico (S)-**147**, empregando as condições estabelecidas por Steglich.⁸² Dessa forma, foi possível obter o éster (S,S)-**156** em rendimentos de 70% a partir da esterificação entre o ácido carboxílico (S)-**147** e o álcool (S)-**116**, empregando DDC e DMAP em quantidades catalíticas, em DCM seco como solvente. A partir do intermediário (S,S)-**156** foi empregada a abertura de anel furano na conversão deste intermediário em seu aldeído δ -oxo- α,β -insaturado correspondente (S,S)-**157**.

⁸² Steglich, W. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, 17, 522-524.

O sistema reacional composto por NBS e piridina em H₂O/acetona (9:1) como solvente forneceu (*S,S*)-**157** em rendimentos de 60% (Esquema 49).



Esquema 49 – Síntese do intermediário avançado (*S,S*)-**156**.

A obtenção de (*S,S*)-**157** como único diastereoisômero foi confirmada por RMN-¹H (Figura 18) e RMN-¹³C (Figura 19).

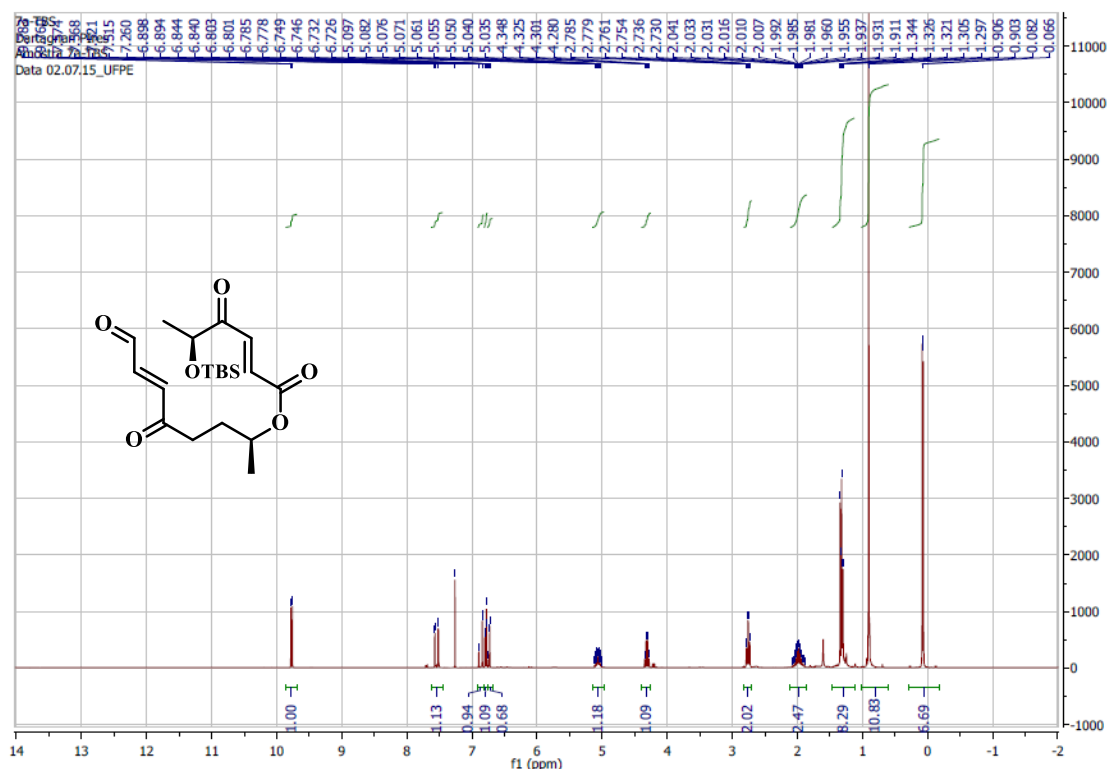


Figura 18 – RMN-¹H do aldeído (*S,S*)-**157**.

A partir do espectro de RMN-¹H apresentado na Figura 18, pode ser observado um duplete em δ 9.77 ppm com constante de acoplamento $J = 6.9$ Hz, atribuído ao hidrogênio H_a do grupamento aldeído. Esta multiplicidade é observada devido a presença do hidrogênio α -

carbonílico H_b . Adicionalmente, é observado um duplete na região de δ 7.54 ppm atribuído ao hidrogênio H_c , presente na dupla ligação em destaque. O valor encontrado para a constante de acoplamento H_b - H_c foi de $J = 15.9$ Hz, valor característico de hidrogênios presentes em ligação dupla C=C de configuração *E*. Além disso, é possível observar um duplo duplete referente ao hidrogênio α -carbonílico H_b , com as respectivas constantes de acoplamento $J = 6.9$ Hz e $J = 15.9$ Hz, confirmando a presença da unidade δ -oxo- α,β -insaturada obtida a partir do grupo furano.

O Espectro de RMN- ^{13}C (Figura 19) apresenta sinais na região de δ 190-205 ppm, atribuídos aos carbonos carbonílicos C_a , C_b e C_d . Além disso, em δ 164.9 ppm, é possível observar a presença do carbono carboxílico C_d , em conformidade com os sinais observados na região característica de grupamentos ésteres.

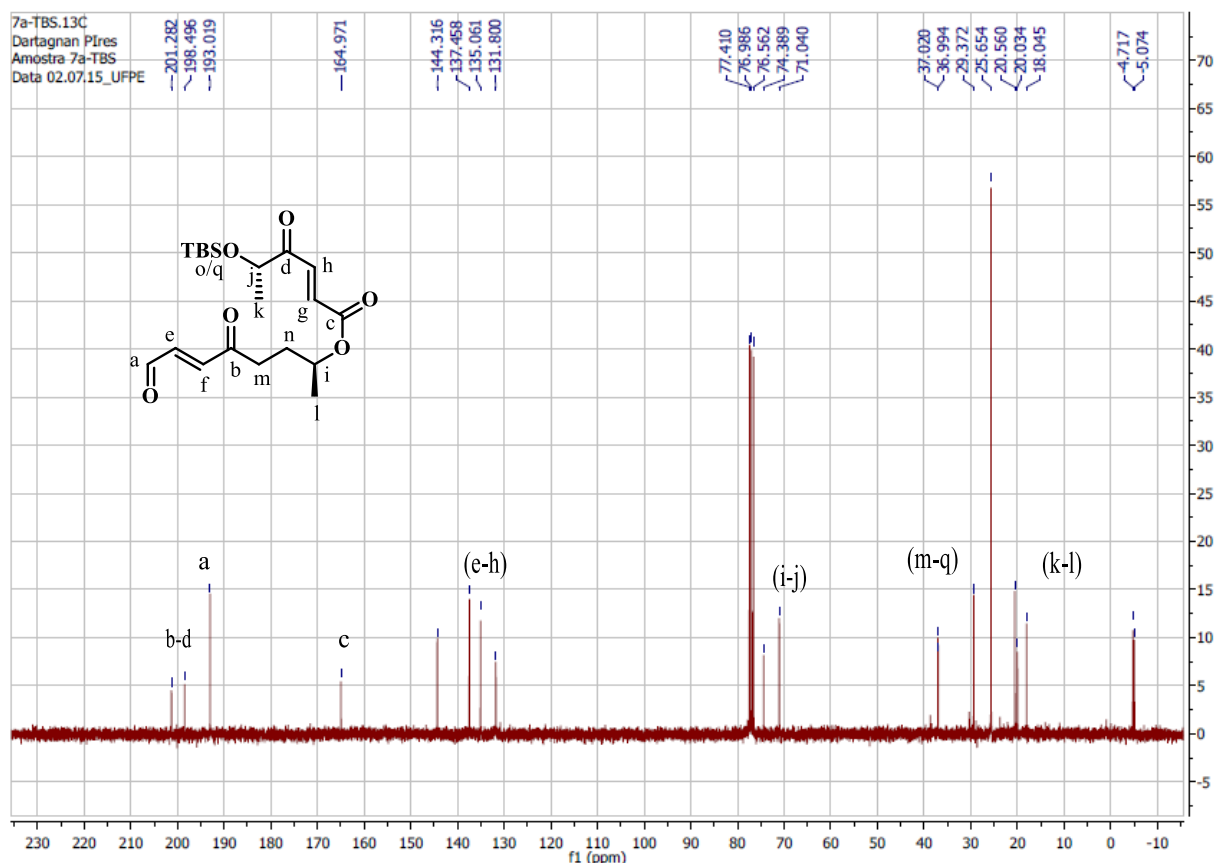
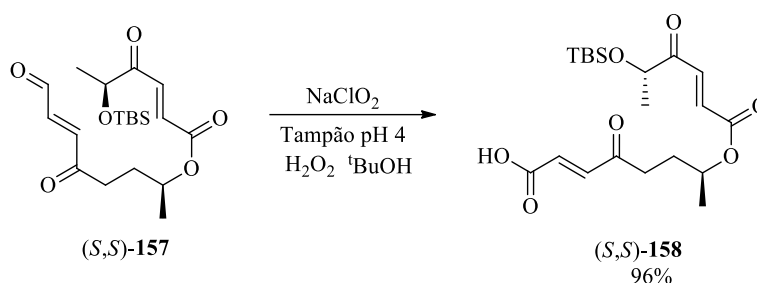


Figura 19 – RMN- ^{13}C do aldeído (S,S)-157

Adicionalmente, os carbonos presentes nas ligações duplas de configuração *E* foram atribuídos aos sinais observados na faixa de δ 131-144 ppm. Com estes resultados, foi possível confirmar a presença de ambas porções δ -oxo- α,β -insaturadas no intermediário sintetizado. A partir do mesmo espectro de RMN- ^{13}C é possível também observar os carbonos carbinólicos

C_{i-j} (δ 71 ppm e δ 74 ppm), metílicos C_{k-l} (δ 4 ppm e δ 5 ppm) e os carbonos presentes no grupo protetor de silício C_{m-q} (δ 18-37 ppm).

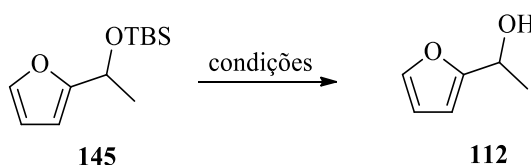
A partir da preparação de (S,S)-**157**, reagente de Jones foi empregado na conversão deste intermediário sintético em seu ácido carboxílico (S,S)-**158**. No entanto, em todas as tentativas, o produto desejado não foi obtido. Em vez disso, uma mistura foi observada, indicando a hidrólise do reagente de partida. Dessa forma, a metodologia de oxidação quimiosseletiva de aldeídos a seus ácidos carboxílicos correspondentes desenvolvida por Pinnick e colaboradores⁸³ foi empregada visando a obtenção do intermediário (S,S)-**158**. Neste sentido, foi possível a obtenção de (S,S)-**158** em rendimentos excelentes, empregando NaClO_2 em tampão fosfato pH 4 na presença de água oxigenada (Esquema 50).



Esquema 50 – Síntese do intermediário avançado (S,S)-**158**.

Visando a obtenção do intermediário sintético (S,S)-**159** a partir de (S,S)-**158**, realizou-se a etapa de desililação do ácido carboxílico (S,S)-**158**, empregando TBAF como fonte de íons fluoreto, em THF como solvente. No entanto, uma mistura complexa foi obtida quando a desililação foi realizada à temperatura ambiente.

Com o objetivo de determinar a condição ideal para remoção do grupo protetor de silício presente no intermediário avançado (S,S)-**158**, o composto **145** foi inicialmente empregado como substrato modelo, em escala analítica, na reação de remoção do grupo TBS, utilizando diferentes fontes de ânions fluoreto. Além disso, parâmetros reacionais como solvente de reação, uso de catalisador e tempo reacional foram investigados (Esquema 51 - Tabela 11).



Esquema 51 – Desililação de **145**.

⁸³ Pinnick, H. W. *et al. Tetrahedron*. **1981**, 37, 2091-2096.

Tabela 11. Condições: Silil-éter **145** (0.1 mmol), fluoreto (3eq), catalisador e solvente (1 mL) à temperatura ambiente.

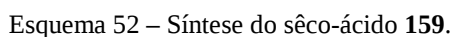
Entrada	Fluoreto	Catalisador	Solvente	Tempo (h)	Conversão
1	TBAF (1.5 eq)	-	THF	24	100%
2	KF	-	DCM	96	-
3	KF	-	H ₂ O	96	-
4	KF	-	THF/H ₂ O	96	-
5	KF	-	THF	96	-
6	KF	-	DCM/H ₂ O	96	-
7	KF	18-C6	THF/H ₂ O	96	-
8	KF	18-C6/TBAI	DCM/H ₂ O	96	-
9	KHF ₂	-	THF/H ₂ O	96	-
10	HF.py	-	-	96	traço

Como pode ser visto na Tabela 11, conversão total do sili-éter **145** em **112** foi observada quando 1.5 equivalente de TBAF foi utilizado como fonte de ânion fluoreto, em THF como solvente (Tabela 11 - Entrada 1). Por outro lado, as Entradas 2-6 (Tabela 11) apresentam os estudos referentes à utilização de KF (3 eq) como fontes de ânions fluoreto, na ausência de catalisadores. Nestes experimentos, solventes como DCM, THF, H₂O e as combinações THF/H₂O e DCM/H₂O foram estudados. No entanto, em todos os casos, a conversão do silil-éter **145** em **112** não foi observada, mesmo em tempos reacionais acima de 96h. Com o objetivo de ativar a fonte de íons fluoreto, o éter coroa 18-C6 foi utilizado para aprisionamento de cátions K⁺ em solução composta por THF/H₂O (Tabela 11 - Entrada 7) bem como na presença de um catalisador de transferência de fase (Tabela 11 - Entrada 8) em DCM/H₂O. Com isso, ambos experimentos não apresentaram conversão do reagente de partida **145**. Resultado similar foi observado quando KH₂F foi usado como fonte de ânions fluoreto, em THF/H₂O (Tabela 11 - Entrada 9). Por último, foi realizado em experimento utilizando o sistema composto por HF.py em THF como solvente. Embora este sistema seja comumente empregado na literatura na remoção de grupos protetores de silício, neste estudo específico, o produto **112** foi obtido em baixa conversão (Tabela 11 - Entrada 10).

A partir destes resultados, tentativas de obtenção do sêco-ácido (S,S)-**159** a partir de (S,S)-**158** foram realizadas inicialmente empregando TBAF em THF como solvente orgânico.⁸⁴ No entanto, todas as tentativas empregando este sistema levaram a formação de uma mistura complexa, de difícil caracterização.

Com este resultado, foram iniciados estudos referentes à remoção do grupo TBS a partir do intermediário avançado **158**, em sua forma racêmica (Esquema 52 - Tabela 12).

⁸⁴ Robins, M. J. *et al. Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1177-1180.



T

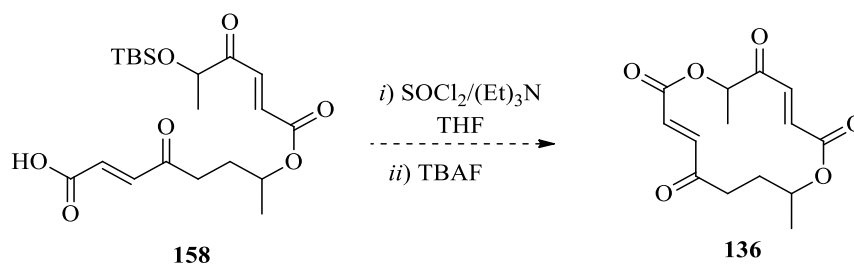
— 25 —

—

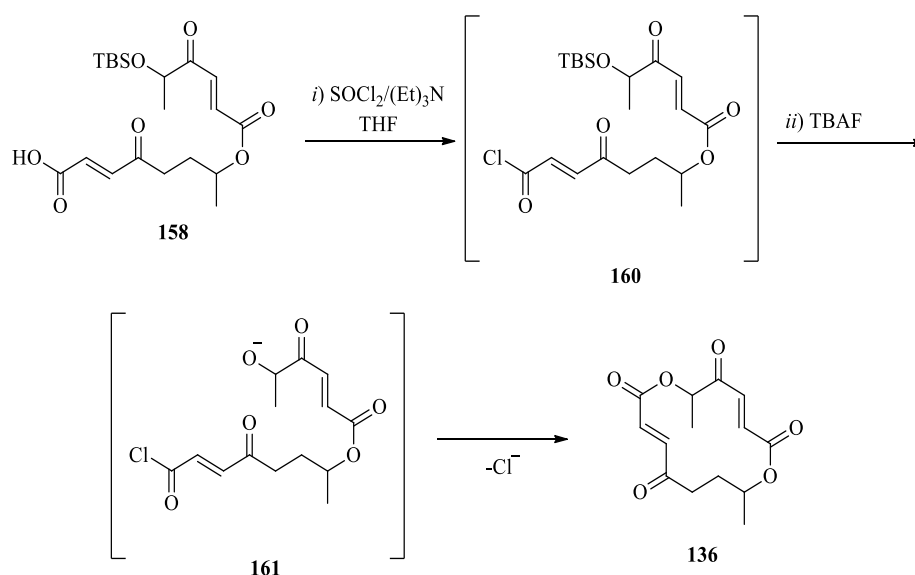
(1) The case of a

C
T

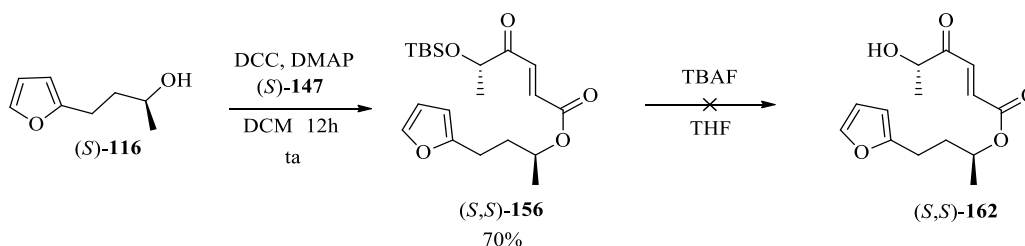
85

Esquema 53 – Síntese de **136** a partir de **158**.

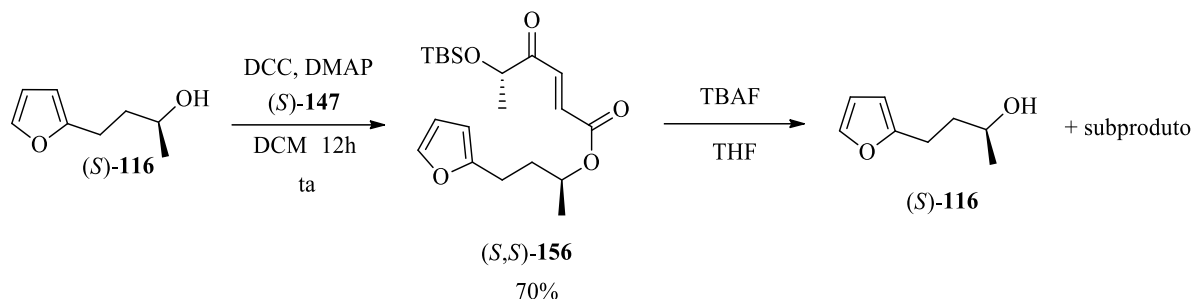
Nesta reação, o sistema composto por $\text{SOCl}_2/(\text{Et})_3\text{N}$ foi utilizado na preparação do cloreto de ácido **160**, gerado *in situ*. Este intermediário ao ser gerado, deve reagir com TBAF (segunda etapa) para gerar o alcóxido correspondente **161**, visando a ciclização deste intermediário no produto final (Esquema 54).

Esquema 54 – Síntese de **136** a partir de **158**.

No entanto, uma mistura complexa de difícil caracterização foi obtida. Com isso, planejou-se realizar a remoção do grupo protetor de silício partindo do intermediário (S,S)-**156**. Para isso, TBAF foi empregado na remoção do grupo TBS, em THF como solvente de reação (Esquema 55).

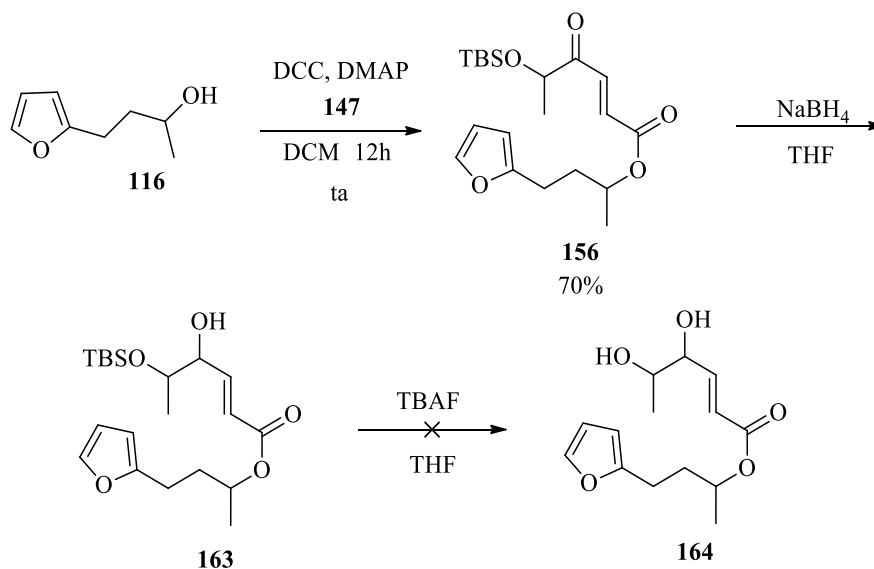
Esquema 55 – Preparação do intermediário sintético (S,S)-**162**.

No entanto, a desililação do composto **(S,S)-156** forneceu dois produtos em vez do intermediário sintético desejado **(S,S)-162**. Assim, o álcool **(S)-116** e um subproduto não identificado foram obtidos (Esquema 56).



Esquema 56 – Desililação do intermediário **(S,S)-156**.

Resultados semelhantes foram obtidos a partir da desililação do intermediário **163**, obtido a partir da redução do éster racêmico **156** (Esquema 57).



Esquema 57 – Desililação do intermediário **163**.

Após variar tentativas de se formar o produto final desejado, até o presente momento não obtivemos sucesso na última etapa da rota sintética. Atualmente, estamos realizando estudos empregando outros grupo protetores além do TBS.

3.5 ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE FORMAL DA (R,R)-PIRENOFORINA

Pirenoforina é um macrolídeo natural cuja estrutura molecular foi pela primeira vez eluciada por Sugai e colaboradores, em 1965.⁸⁶ Esta macrolactona apresenta propriedade antifúngica e herbicida e pode ser isolada a partir de fungos *Pyrenophora avenae*,⁸⁷ *Stemphylium radicinum*,⁸⁸ and *Drechslera avenae*.⁸⁹ Como características estruturais, este macrodiolídeo apresenta um anel de 16 membros contendo duas porções γ -oxo- α,β -insaturadas (destacadas em verde) e dois carbonos assimétricos de configuração absoluta *R* (Figura 22).

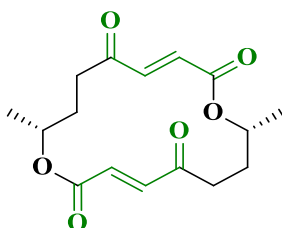
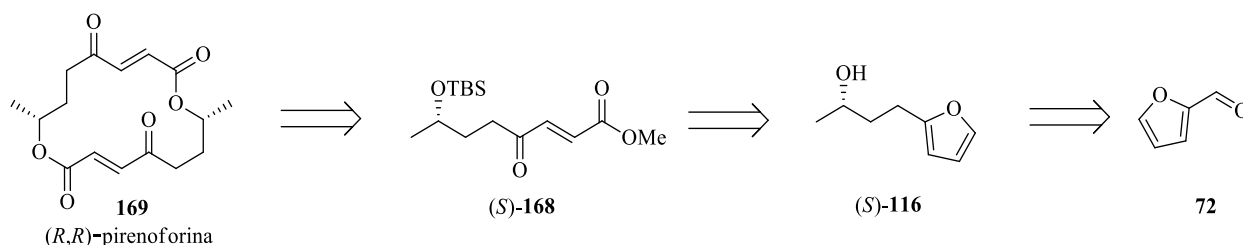


Figura 20 – Estrutura da (R,R)-Pirenoforina.

Visando a obtenção deste macrolídeo natural, os estudos iniciais referentes a síntese da (R,R)-Pirenoforina foram realizados de acordo com o seguinte esquema retrosintético (Esquema 58).



Esquema 58 – Retrossíntese da (R,R)-Pirenoforina.

A partir do Esquema 58 é possível observar que a (R,R)-Pirenoforina (**169**) poderia ser obtida a partir do intermediário sintético (S)-**168**. Por sua vez, este intermediário sintético pode ser obtido estereosseletivamente a partir do álcool (S)-**116**, em quatro etapas sintéticas: A primeira etapa reacional consiste na proteção do grupamento hidroxila presente no álcool (S)-**116** empregando grupo protetor de silício. Em seguida, a sequência reacional composta por abertura de anel furano/oxidação/esterificação levam a formação do intermediário (S)-**168**, já

⁸⁶ Nozoe, S. *et al. Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4675-4677.

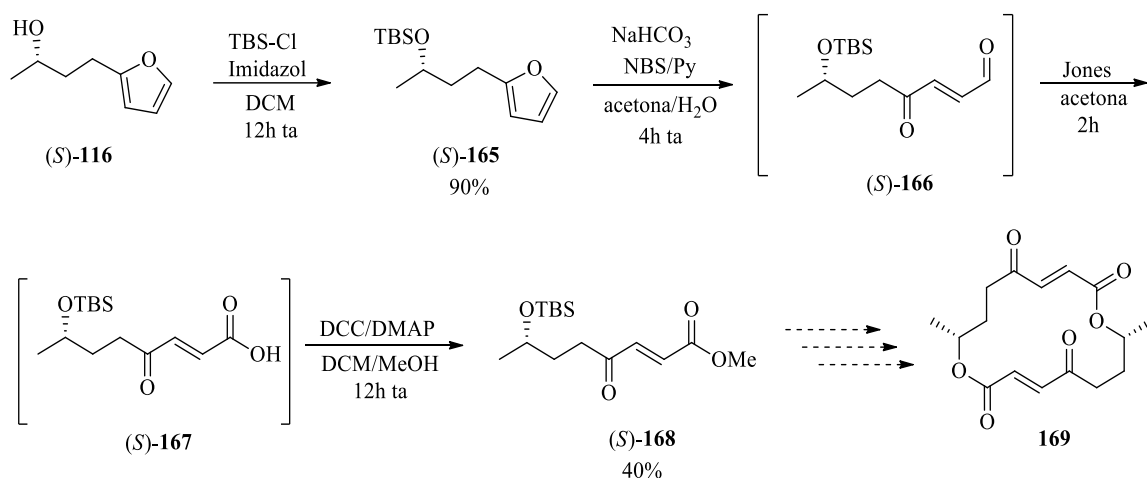
⁸⁷ Ishibashi, K. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 35, 257-262.

⁸⁸ (a) Grove, J. F. *J. Chem. Soc.* **1964**, 0, 3234-3239. (b) Hase, T. A. *et al. J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3137-3139.

⁸⁹ Kastanias, M. A. *et al. J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 5943- 5947.

descrito na literatura. Vale destacar que (S)-**116** foi preparado em excelente *ee* a partir de furfuraldeído, na sessão 3.2.

Sendo assim, inicialmente preparou-se o éter de silício (S)-**165** partindo do álcool correspondente (S)-**116** empregando TBS-Cl em DCM como solvente, na presença de imidazol. Desta forma, o produto desejado foi obtido em 90% de rendimento. Em seguida, o intermediário (S)-**165** foi submetido a abertura de anel furano frente a NBS em H₂O/acetona como solvente. Embora o consumo de (S)-**165** seja observado na primeira hora de reação, a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente na presença de piridina visando a obtenção do aldeído correspondente como único diastereoisômero. A etapa seguinte consistiu na obtenção do ácido carboxílico sililado (S)-**167** a partir de uma reação de oxidação empregando reagente de Jones em acetona como solvente. Após preparação, este intermediário foi prontamente esterificado utilizando DCC em DCM/MeOH como solvente, na presença de DMAP como catalisador. Desta forma, foi possível obter este intermediário sintético (S)-**168** em 40% de rendimento (3 etapas) (Esquema 59).



Esquema 59 – Síntese formal da (R,R)-Pirenoforina.⁹⁰

⁹⁰ (a) Trost, B. M. *et al. J. Org. Chem.* **1979**, *44*, , 2052-2054. (b) Krief, A. *et al. Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2883-2886. (c) Derguini, F. *et al. Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5763-5766.

4 CONCLUSÃO

De acordo com o que foi apresentado, foi desenvolvida uma metodologia quimioenzimática eficiente e prática na obtenção de álcoois contendo a subunidade δ -bis-oxo- α,β -insaturada. As condições reacionais otimizadas foram alcançadas empregando CAL-B como lipase em *n*-hexano como solvente na presença de acetato de vinila como doador de grupamento acila. Sendo assim, todos os compostos foram obtidos em excelente seletividade e conversão enantiomérica. Estes resultados fazem desta metodologia uma alternativa eficiente e verde na obtenção de derivados de furano enantioenriquecidos bem como derivados contendo o grupo tiofeno. Além disso, a partir deste trabalho, é possível a obtenção de blocos moleculares enantioenriquecidos visando a síntese total de moléculas mais complexas.

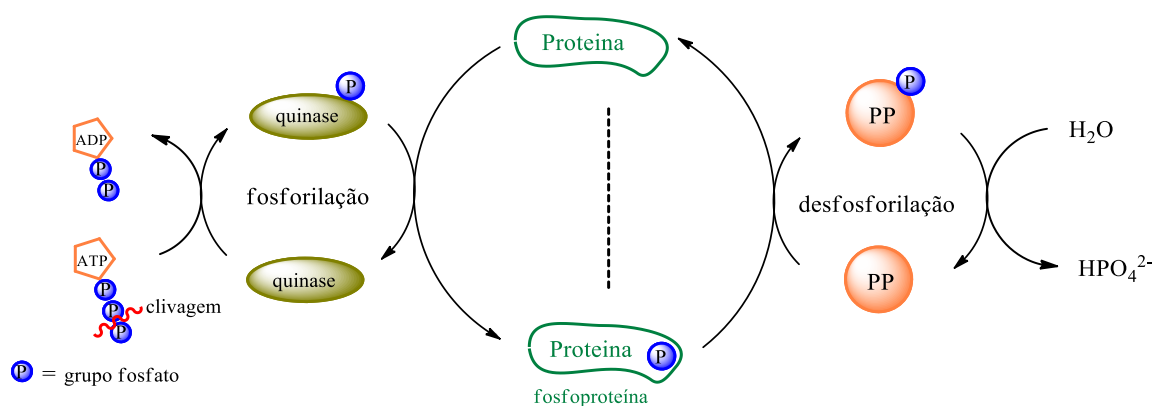
Adicionalmente, alguns destes compostos apresentaram alta citotoxicidade frente a células de câncer. Em particular, os ésteres **121** e (*R*)-**121** apresentaram citotoxicidade acima de 90% contra todas as células em estudo.

Por último, alguns dos compostos obtidos contendo grupo furano como substituinte foram empregados em estudos visando a preparação de moléculas de interesse biológico. Neste trabalho, intermediários sintéticos avançados na síntese da (*R,R*)-Pirenoforina e (*S,S*)-Clonostaquidinona foram obtidos. Dessa forma foi possível concluir a síntese formal da (*R,R*)-Pirenoforina através da síntese do intermediário avançado (*S*)-**168**, em um total de 7 etapas sintéticas. Por outro lado, os compostos (*S*)-**116** e (*S*)-**112** foram empregados na obtenção do intermediário avançado (*S,S*)-**158**, visando a síntese da (*S,S*)-Clonostaquidinona. No entanto, a utilização do álcool (*S*)-**112** associada ao grupo protetor TBS se mostrou ineficiente na obtenção de **136**. Como perspectiva, a associação destes blocos de construções quirais contendo um grupo protetor adequado deve levar à formação da macrolactona desejada.

PARTE II

5 INTRODUÇÃO

Processos celulares eucarióticos e sinalização celular constituem um maquinário preciso responsável pela manutenção do funcionamento celular em organismos complexos. Como ponto chave na continuação da vida, funções celulares como detecção, estoque e transmissão de informações devem ser realizadas como respostas imediatas a estímulos internos e externos em organismos vivos.⁹¹ Neste sentido, uma rede cooperativa de biomoléculas regula os processos biocatalizados no interior das células através de uma variedade de reações químicas orgânicas. Dentre estas reações, a fosforilação reversível de proteínas (FRP) desempenha um papel fundamental como um regulador de mecanismos biológicos. A FRP é caracterizada pelo deslocamento reversível de um grupo fosfato por um grupo específico de enzimas denominadas de fosfotransferases. Sendo assim, a reação de fosforilação é realizada pela transferência de um grupo fosfato a partir de uma molécula de ATP para um substrato (e.g. proteína), mediada por uma enzima chamada quinase. Nesta reação química, uma molécula de ADP é liberada através da clivagem da ligação C-O entre o grupo fosfato da molécula de ATP. A reação inversa correspondente (desfosforilação) remove um grupo fosfato a partir de uma fosfoproteína, através de uma reação química catalisada por uma enzima denominada de fosfatase, na presença de água (Esquema 60).⁹²



⁹¹ Albert V. *et al.* *Curr. Opin. Cell Biol.* **2015**, 33, 55-66.

⁹² Humphrey, S. J. *et al.* *TEM.* **2015**, 26, 676-687.

A fosforilação de proteínas é um processo que ocorre em quase todas as células vivas. De forma geral, FRP é a modificação química mais comum que regula as estruturas/funções proteicas em um amplo espectro de processos celulares, mediando controle de destino celular a regulação de metabolismo.⁹³ Sua reversibilidade permite modular (através das fosfotransferases) processos celulares específicos por ativação/desativação de proteínas essenciais envolvidas de forma muito semelhante a verdadeiros circuitos onde as quinases atuam como interruptores. Estas características fazem das quinases indispensáveis à manutenção celular.

O primeiro processo biológico mediado por quinase foi descoberto por Edmond Fischer e Edwin Krebs em 1955.⁹⁴ Estes pesquisadores observaram que glicogênio fosforilase b (Gpb) era convertida em glicogênio fosforilase a (Gpa) quando na presença de ATP e uma quinase, em extratos de músculos. Essa descoberta levou Edmond Fischer e Edwin Krebs ao prêmio Nobel de fisiologia e medicina em 1992 pelas suas observações em relação a fosforilação reversível de proteínas como um mecanismo biológico regulatório. Em 1968, glicogênio sintase foi observada ser controlada por uma quinase, a PKA [Protein Data Bank (PDB) código 1ATP], também conhecida como proteína quinase cAMP-dependente.⁹⁵ Até então, a fosforilação proteica estava limitada aos amino-ácidos serina e histidina. No entanto, fosfotirosina foi observada por Hunter e colaboradores em 1979, durante experimentos com oncoproteínas virais, levando à descoberta da fosforilação de tirosina catalisada por quinase.⁹⁶ Até 1980, menos de 10 proteínas kinases de mamíferos foram descritas desde a descoberta de Fischer-Krebs. Com o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular, este número aumentou para 70 trabalhos descritos até 1990.⁹⁷ Atualmente, 518 proteínas quinases humanas são conhecidas e estima-se que estas correspondam a aproximadamente 1.7% do genoma humano, sendo mais de 30% de proteínas humanas modificadas por fosforilação catalisada por quinase.⁹⁸ Adicionalmente, quinases estão também envolvidas em uma variedade de processos

⁹³ (a) Johnson, L. N. *et al. Biochem. Soc. Trans.* **2009**, 37, 627-641. (b) Cohen, P. *Nat. Cell Biol.* **2002**, 4, E127-E130. (c) Cohen, P. *Eur. J. Biochem.* **2001**, 19, 5001-5010.

⁹⁴ Fischer, E. H.; Krebs, E. G. *J. Biol. Chem.* **1955**, 216, 121-132.

⁹⁵ Walsh, D. A. *et al. J. Biol. Chem.* **1968**, 243, 3763-3765. Para detalhes estruturais ver: (b) De Bondt, H. *et al. Nature.* **1993**, 363, 595-602.

⁹⁶ Eckhart, W. *et al. Cell.* **1979**, 18, 925-933.

⁹⁷ Hunter, T. *Cell.* **1987**, 50, 823-829.

⁹⁸ Eswaran, J. *et al. Biochim. Biophys. Acta.* **2010**, 1804, 429-432.

fisiológicos como, por exemplo, metabolismo, apoptose e comunicação celular e inflamação.⁹⁹ Uma variedade de doenças como hematopatologias,¹⁰⁰ câncer (mama,¹⁰¹ pulmão,¹⁰² próstata,¹⁰³ pâncreas¹⁰⁴) e tumores¹⁰⁵ também estão relacionada com estas malfunções. Além disso, quinases tem sido recentemente descritas como alvos chave na inibição do processo de infecção fúngica.¹⁰⁶ Neste contexto, inibidores de quinase (IQ) tem emergido como uma alternativa atraente na modulação de quinases em condições fisiológicas. Por volta dos anos 1990, inibidores de quinase passaram a ser desenvolvidos pela indústria farmacêutica e após alguns anos os inibidores de quinase passaram a ser conduzidos às fronteiras das pesquisas científicas, sobretudo na área de terapia auto-imune e câncer.¹⁰⁷

Apesar da busca por inibidores de quinase sintéticos no mercado farmacêutico, inibidores de quinase naturais são também candidatos desejáveis à pesquisa e desenvolvimento de IQ's. Um exemplo é a (–)-Cercosporamida, uma substância natural conhecida por apresentar potente atividade inibitória de quinases (Figura 21).¹⁰⁸

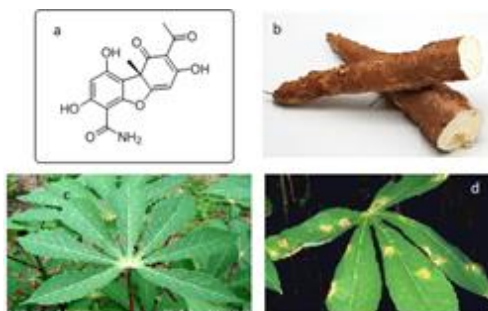


Figura 21 – (a) (–)-Cercosporamida. (b) mandioca. (c) *M. esculenta*. (d) *C. henningsii*.

⁹⁹ Ardito, F. *et al. Int. J. Mol. Med.* **2017**, 40, 271-280.

¹⁰⁰ (a) Kraus, J. *et al. Cancer Chemother. Pharmacol.* **2015**, 76, 383-396. (b) Zhu, N. *et al. Future Medicine.* **2015**, 11, 659-673.

¹⁰¹ (a) Shawver, L. K. *et al. Cancer Cell.* **2002**, 1, 117-123. (b) Slamon, D. J. *et al. Science.* **1987**, 235, 177-182.

¹⁰² (a) Rikova, K. *et al. Cell.* **2007**, 131, 1190-1203. (b) Sharma, S. V. *et al. Nat. Rev. Cancer.* **2007**, 7, 169-181.

¹⁰³ (a) Jagarlamudi, K. K. *et al. BMC Cancer.* **2015**, 15, 1-12. (b) Mehraein-Ghomi, F. *et al. Genes Cancer.* **2015**, 6, 428-444.

¹⁰⁴ (a) Paladino, D. *et al. Oncotarget.* **2016**, 7, 7253-7267. (b) Li, Z. *et al. Tumour Biol.* **2017**, 37, 5117-5131.

¹⁰⁵ (a) Corless, C. L. *et al. J. Clin. Oncol.* **2004**, 22, 3813-3825. (b) Javidi-Sharifi, N. *et al. J. Cancer Res.* **2015**, 75, 880-891.

¹⁰⁶ Baxter, B. K. *et al. ACS Chem. Biol.* **2011**, 6, 502-510.

¹⁰⁷ Dar, A. C. *et al. Annu. Rev. Biochem.* **2011**, 80, 769-795.

¹⁰⁸ Sugawara, F. *et al. J. Org. Chem.* **1991**, 56, 909-910.

Cercosporamida é um produto natural que pode ser isolado a partir do fungo patógeno *Cercosporidium henningsii*, comumente encontrados no cultivo de plantas *Manihote sculenta* destinadas ao consumo doméstico de tapioca em regiões tropicais e subtropicais espalhadas pelo mundo (Figura 21). Além disso, esta substância pode ser encontrada em culturas de fungos *Phoma* isoladas a partir de plantas *Sauraniascaber* (uma planta da guinéa),¹⁰⁹ e produzida por fungos pertencentes ao genes *Lachnum* e *Pseudaegerita*.¹¹⁰ Como características estruturais principais, a Cercosporamida apresenta uma unidade tricíclica contendo um carbono quaternário assimétrico de configuração absoluta S (Figura 22).

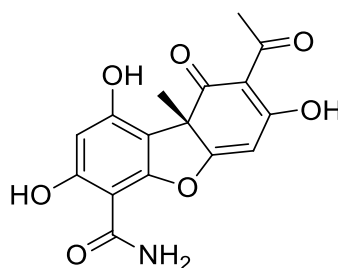


Figura 22 – Estrutura da (-)-Cercosporamida.

Sugawara e colaboradores estudaram primeiramente esta substância em 1991, a partir de cepas africanas de *C. henningsii*. Neste trabalho, a Cercosporamida foi caracterizada como mistura tautomérica (ambas em solução e no estado sólido) através de difração de raio-X de monocristal e pelas técnicas espectroscópicas convencionais.¹¹⁰ Além disso, a mesma apresentou propriedade biológica pronunciada. Esta substância causou lesões em plantas de mandioca (*Manihote sculenta*), milho (*Zea mays*) e beldroega (*Portulacaceae*). No entanto, nenhuma lesão foi evidenciada em plantas dente-de-leão (*Taraxacum officinale*), tomate (*Lycopersicon esculentum*) e pepino (*Cucumis sativus*) quando estas foram expostas à Cercosporamida. Estas observações mostram que a Cercosporamida atua como uma toxina hospedeiro-seletiva. Desde sua descoberta, importantes observações referentes à sua atividade biológica têm sido reportadas.

¹⁰⁹ Hoffman, A. M. et al. *Phytochemistry*. **2008**, 69, 1049-1056.

¹¹⁰ Hosoya, T. et al. US 20100152467 A1. **2010**.

Em 2004, Sussman *et al.*¹¹¹ reportaram a cercosporamida como um potente inibidor seletivo de Pkc1,¹¹² uma proteína quinase obtida a partir de *Candida albicans* (CaPkc1). Além disso, de acordo com a literatura,¹¹³ a Cercosporamida mostrou ser um inibidor ATP-competitivo com IC = 44 nM. Recentemente, inibição de MnK1 e MnK2 por Cercosporamida mostrou ser uma alternativa eficiente no bloqueio da ativação translacional do fator eIF4G. Sua superexpressão está frequentemente relacionada com a formação de câncer e tumores. Dessa forma, inibição de câncer de pulmão,¹¹⁴ leucemia aguda¹¹⁵ e carcinoma hepatocelular¹¹⁶ tem sido alcançados empregando a Cercosporamida como inibidor de quinase MAP.

Neste contexto, compostos sintéticos inspirados na Cercosporamida têm sido descritos. Em 2009, Furukawa e colaboradores descreveram a preparação de novos agentes antihiperlipidêmicos a partir da Cercosporamida.¹¹⁷ Neste trabalho, um potente efeito de abaixamento de glicose plasmática foi observada em ratos hiperlipidêmicos. Além disso, derivados benzofuranos exibiram, de forma seletiva, potente citotoxicidade contra células de tumor e câncer, realizados pelo nosso grupo de pesquisa.¹¹⁸ Embora pesquisas relacionadas à atividade biológica da Cercosporamida tenha aumentado na última década, pouco tem sido feito no campo da síntese. Até agora, a síntese total da Cercosporamida ainda não foi descrita. Adicionalmente, não há informações disponíveis na literatura referente ao enantiômero (+)-Cercosporamida. Sendo assim, nosso grupo demonstrou interesse em estudar duas rotas sintéticas com o objetivo de alcançar intermediários avançados na síntese total deste produto natural. Ambas rotas apresentam novas estratégias sintéticas visando a síntese de anéis tetrahidrodibenzofuranos como ponto de partida.

¹¹¹ Sussman, A. *et al. Eukaryotic Cell.* **2004**, 3, 932-943.

¹¹² Newton, A. C. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2353-2364.

¹¹³ LaFayette, S. L. *PlosPathogens.* **2010**, 6, 1-23.

¹¹⁴ Konicek, B. W. *et al. AACR.* **2011**, 13, 1849-1857.

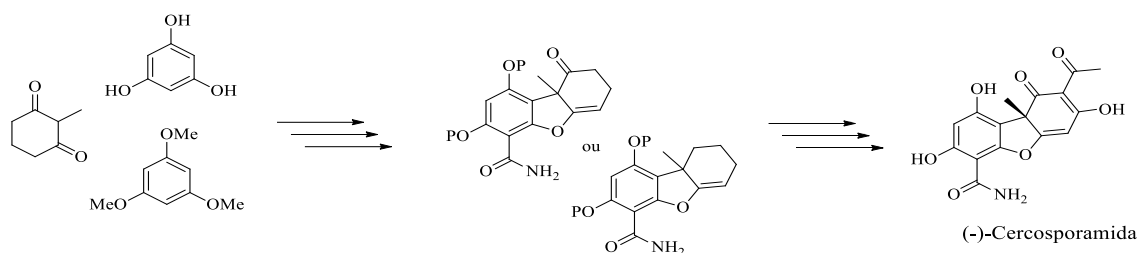
¹¹⁵ Altman, J. K. *Blood.* **2013**, 121, 3675-3681.

¹¹⁶ Liu, Y. *et al. Biomed. Pharmacother.* **2016**, 84, 237-243.

¹¹⁷ Furukawa, A. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 724-726.

¹¹⁸ (a) Hayakawa, I. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 455-458. (b) Bazin, M-A. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 823-832.

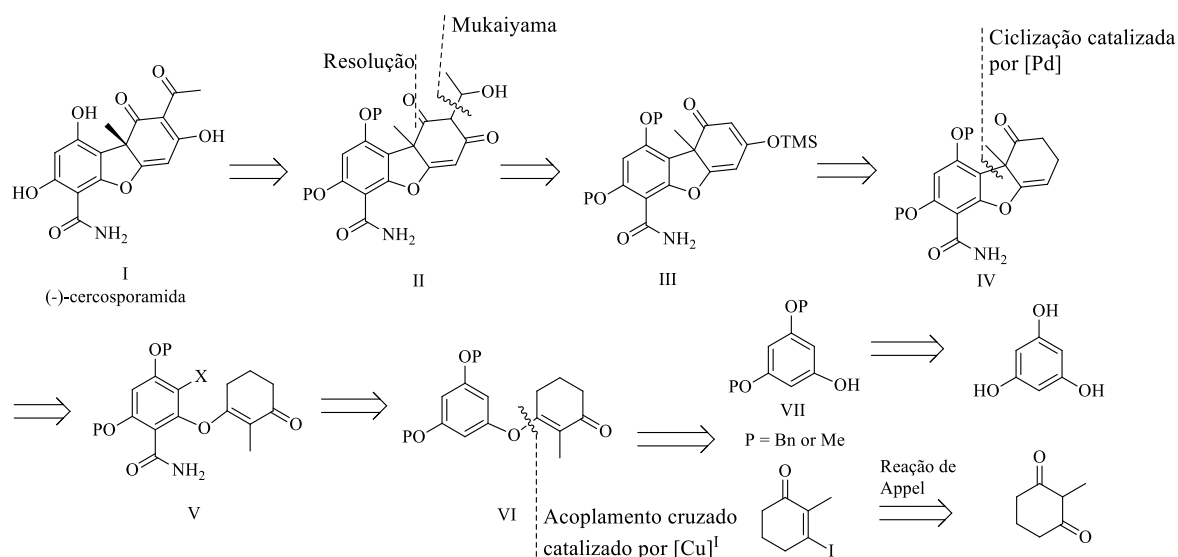
Vale destacar que, a partir destes intermediários, uma biblioteca de compostos inspirados na Cercosporamida pôde ser sintetizada (Esquema 61).



Esquema 61 – Estudos visando a síntese de compostos tetrahidrodibenzofuranos.

5.1 RETROSSÍNTESE

A primeira rota sintética consiste na preparação da (-)-Cercosporamida (I) a partir do intermediário tricíclico avançado II. A partir deste intermediário (II), pode ser observado que a resolução do centro assimétrico quaternário de II é essencial na síntese estereosseletiva da (-)-Cercosporamida e, dessa forma, pode ser conduzida após a formação de um segundo centro assimétrico via reação aldólica de Mukaiyama, partindo do enol-éter sililado III (Esquema 62).¹¹⁹

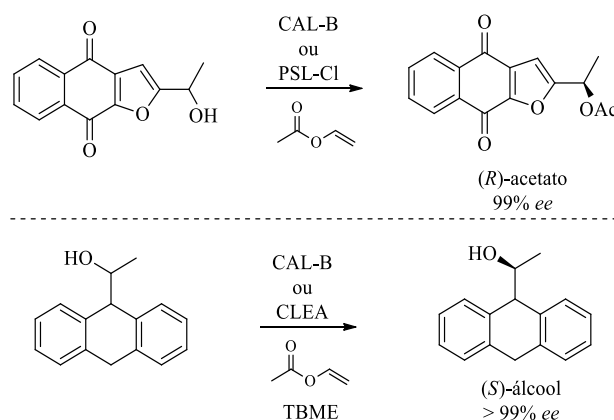


Esquema 62 – Retrossíntese da (-)-Cercosporamida.

Devido as limitações na enantiosseletividade referente à reação de Mukaiyama, a resolução enzimática surge como uma alternativa atraente na resolução do centro assimétrico da (-)-Cercosporamida.

¹¹⁹ Matsuo, J. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1-11.

Neste contexto, a literatura dispõe de exemplos de resolução enzimática de compostos tricíclicos, de acordo como apresentado no Esquema 63.



Esquema 63 – Resolução enzimática de compostos tricíclicos.¹²⁰

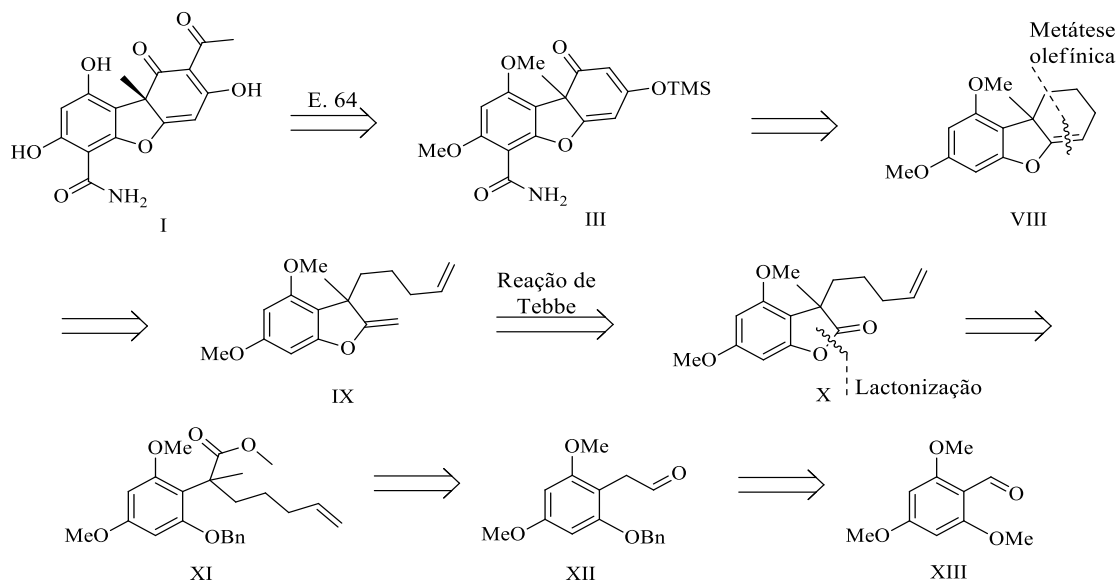
Adicionalmente, o intermediário tricíclico III pode ser preparado a partir de IV pela sequência de reações oxidação alílica/oxidação/O-sililação. Com o objetivo de sintetizar o intermediário IV, uma ciclização catalizada por [Pd] pode ser aplicada de forma similar à reação de Heck, para a formação da unidade tricíclica a partir do éter V.¹²¹ Funcionalização preliminar tal como introdução do grupo amida e um halogênio no anel aromático de VI deve fornecer o intermediário avançado V. Acoplamento cruzado catalizado por [Cu]^I será também empregado na preparação de VI a partir do fenol VII e um iodeto vinílico. Ambos podem ser sintetizados a partir de reagentes de partida disponíveis comercialmente metil- β -di-cetona e floroglucinol.

A segunda estratégia consiste na síntese da (-)-Cercosporamida a partir do intermediário avançado III (Esquema 64). No entanto, III pode ser obtido a partir do intermediário tricíclico VIII pela funcionalização do anel e introdução do grupamento amida. Neste esquema retrossintético, a sequência de reação olefinação de Tebbe/metátese olefínica deve fornecer o intermediário avançado VIII a partir da lactona X. A remoção do grupo benzila/lactonização é necessária para a preparação de X a partir de XI.

¹²⁰ (a) Borowiecki, P. *et al. Tetrahedron*. **2013**, 24, 1120-1126. (b) Araujo, D. M. F. *et al. J. Mol. Catal. B*. **2009**, 61, 279-283.

¹²¹ Sundén, H. *et al. ChemMedChem*. **2013**, 8, 1283-1294.

Por último, o éster XI será então preparado a partir do benzaldeído XIII em 8 etapas, após homologação da cadeia, oxidação e C-alkilação na posição α , a partir do aldeído XIII, todas as sequências estão ilustradas no Esquema 64.



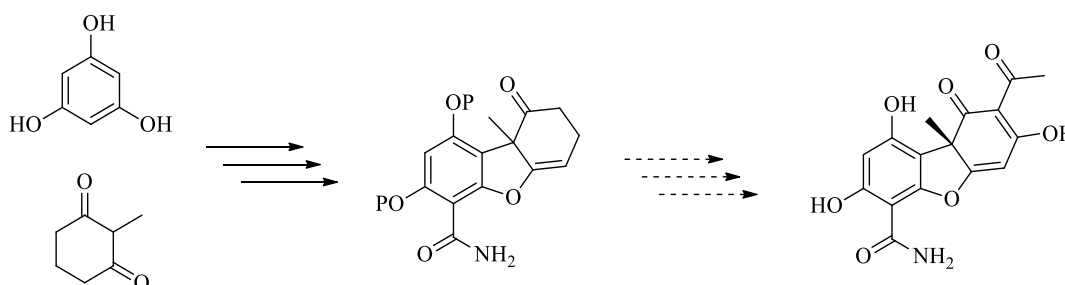
Esquema 64 – Retrossíntese da (-)-Cercosporamida.

6 OBJETIVOS

Desenvolver uma metodologia sintética visando a obtenção de um intermediário tricíclico e que este possa ser empregado como um precursor na síntese da (-)-Cercosporamida. Para isto, duas rotas sintéticas foram estudadas.

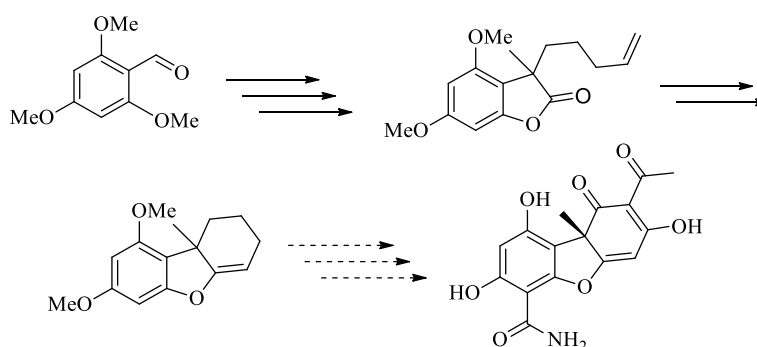
6.1 Objetivos específicos

A primeira parte consiste na obtenção de um intermediário avançado tricíclico via ciclização catalisada por [Pd]. Nesta metodologia fluoroglucinol e 2-metilciclohexano-1,3-diona serão empregados como reagentes de partida visando a preparação da unidade tetraidrodibenzo[*b,d*]furano (Esquema 65).



Esquema 65 – Preparação da amida tetraidrodibenzo[*b,d*]furano

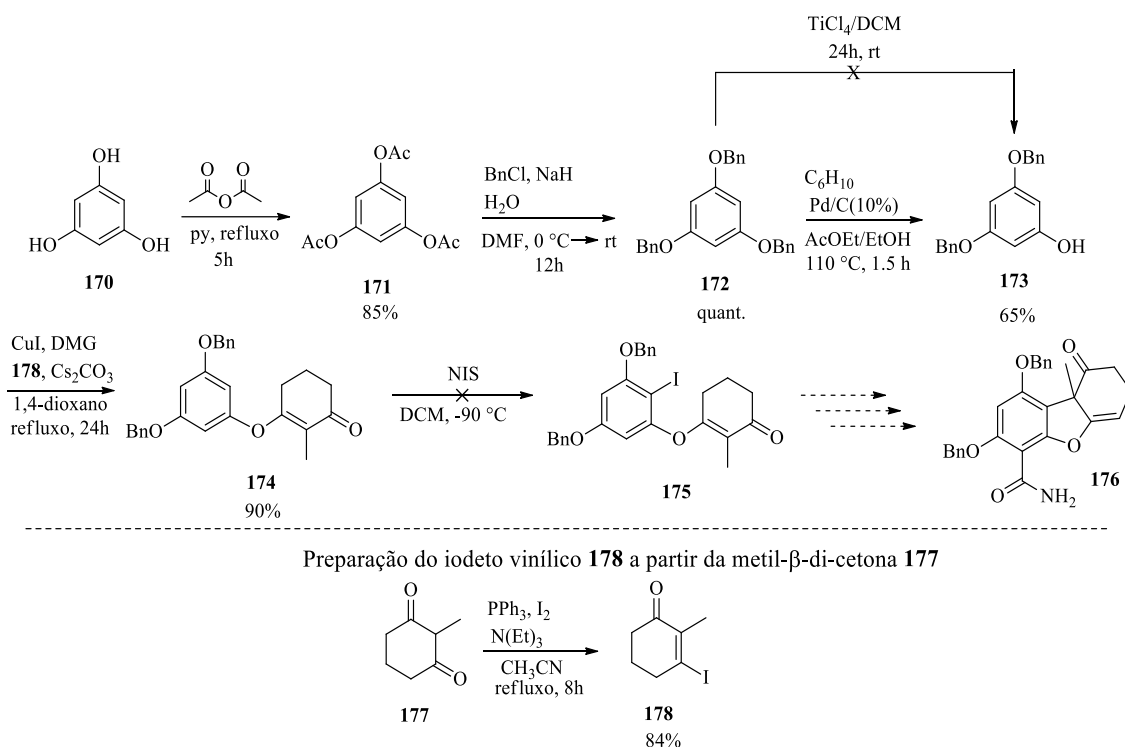
A segunda rota, por sua vez, visa o emprego da metátese olefínica como ferramenta sintética na obtenção de um intermediário avançado tricíclico tetraidrodibenzo[*b,d*]furano partindo de 2,4,6-trimetoxibenzaldeído como reagente de partida (Esquema 66).



Esquema 66 – Preparação da unidade tetraidrodibenzo[*b,d*]furano

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, nosso grupo definiu o intermediário avançado **176** como alvo sintético a ser obtido. Dessa forma, os estudos iniciais referentes a preparação deste intermediário foram realizados de acordo como apresentado no Esquema 67.



Esquema 67 – Preparação do intermediário avançado **176**.

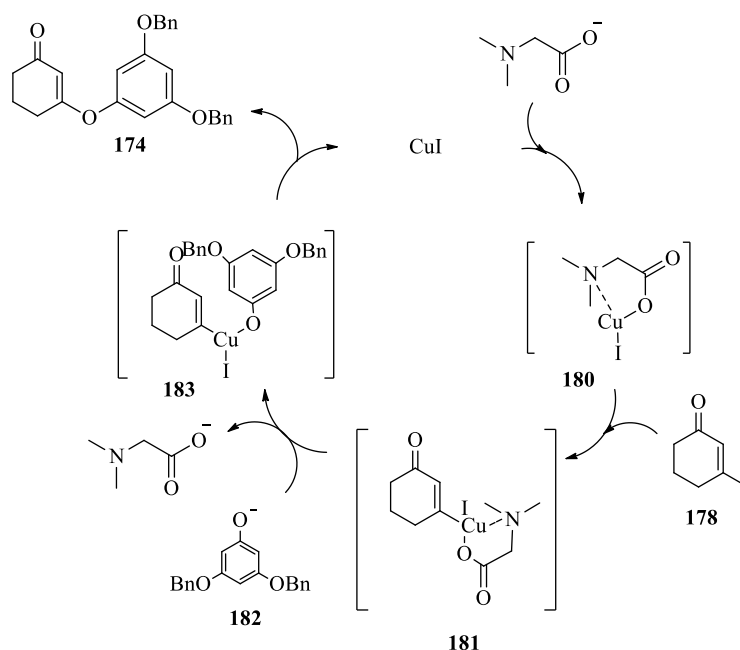
Inicialmente, floroglucinol (**170**) foi submetido a reação de acetilação utilizando anidrido acético em piridina como solvente/reagente sob refluxo, para fornecer o produto acetilado **171** em rendimento de 85%. Em seguida, o derivado tribenzilado **172** foi preparado a partir de **171** pela modificação o grupo protetor. Neste caso, cloreto de benzila e hidreto de sódio na presença de H₂O e DMF como solvente forneceu o produto desejado **172**, em rendimento quantitativo. Vale destacar que tentativas visando a preparação do derivado tribenzílico **172** a partir de floroglucinol empregando cloreto de benzila e K₂CO₃ como base, em DMF como solvente, foram realizadas.¹²² No entanto, em todos os casos, o produto desejado **172** não foi obtido. Em seu lugar, o produto de C-alquilação foi observado. Na etapa seguinte, monodebenzilação foi realizada em condições brandas com o objetivo de obter o dibenzofenol **173**. Tentativas empregando TiCl₄ em DCM como solvente à temperatura ambiente não

¹²² Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11102-11109.

fornece o produto desejado **173**.¹²³ Mesmo resultado foi obtido quando o sistema Pd/C em AcOEt/EtOH como solvente foi empregado. No entanto, quando a reação de *trans*-hidrogenação do composto **172** foi conduzida à temperatura de 110 °C, o produto desejado **173** foi formado em boa quimiosseletividade. Dessa forma, o produto de monodebenzilação **173** foi obtido como uma mistura composta pelo material de partida **172**, difenol (**179**) e pequenas quantidades de floroglucinol (**170**), formado a partir da remoção de todos os grupos benzila (Esquema 68).

empregado como fonte de íons $[\text{Cu}^{\text{I}}]$ e Cs_2CO_3 como base fraca em 1,4-dioxano como solvente, sob refluxo durante 24h. Adicionalmente, *N,N*-DMG foi empregado como co-catalisador.

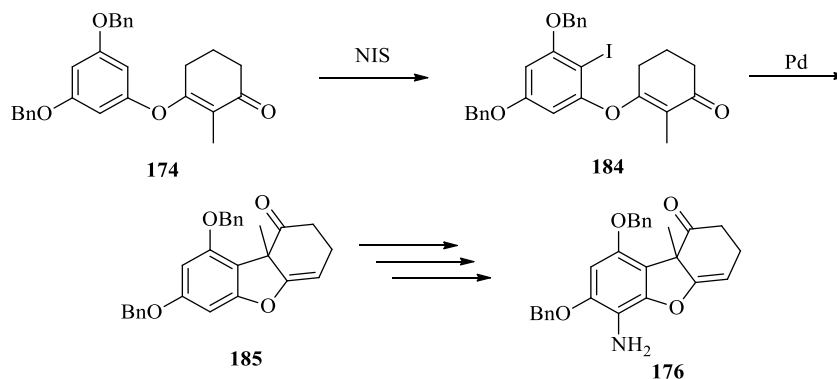
Nesta reação, o produto desejado **174** foi obtido com excelente conversão (100% por UPLC) e com um rendimento de 90%. A formação deste produto pode ser explicada de acordo com o mecanismo proposto apresentado no Esquema 70.



Esquema 70 – Preparação do éter **174**.

Inicialmente *N,N*-DMG coordena com CuI , gerando um complexo *sigma* de cobre **180**. Na presença do iodeto vinílico **178**, inserção oxidativa leva a formação do complexo de cobre **181**. Em seguida, o fenolato **182** desloca uma molécula de *N,N*-DMG, gerando o complexo de cobre **183**. Após uma etapa de eliminação redutiva, o produto desejado **174** é formado com regeneração de CuI para o sistema reacional.

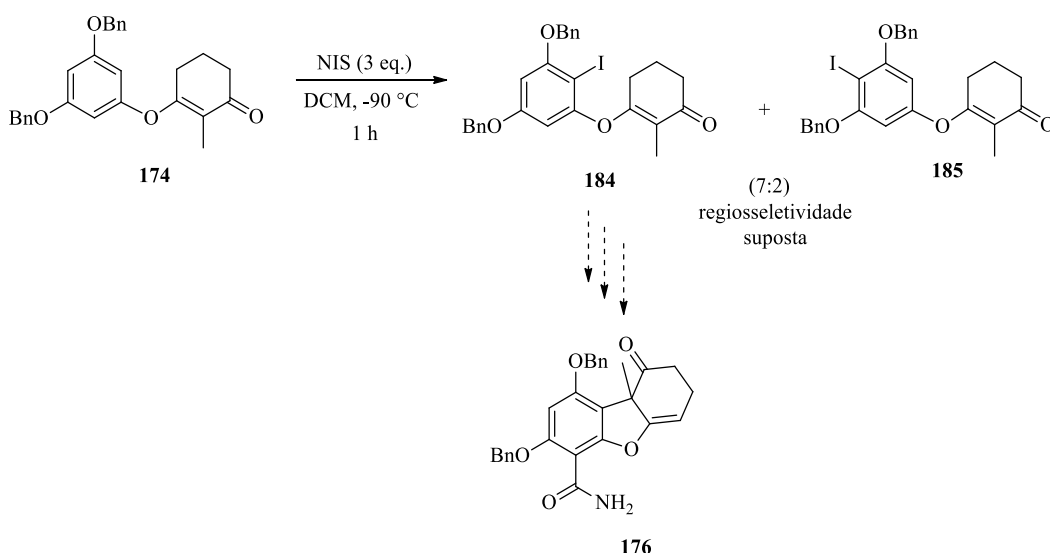
Posteriormente, decidiu-se introduzir um halogênio ao éter **174**, visando a obtenção do intermediário halogenado **29**. Esta estratégia foi escolhida com o objetivo de obter o intermediário dihidrodibenzofurano (intermediário **31**), via acoplamento cruzado intramolecular catalizado por [Pd] (Esquema 71).



Esquema 71 – Preparação do intermediário **176**.

Neste contexto, uma reação de iodinação foi realizada empregando NIS como fonte de iodo em DCM seco como solvente, à -90 °C durante um período de 1h.

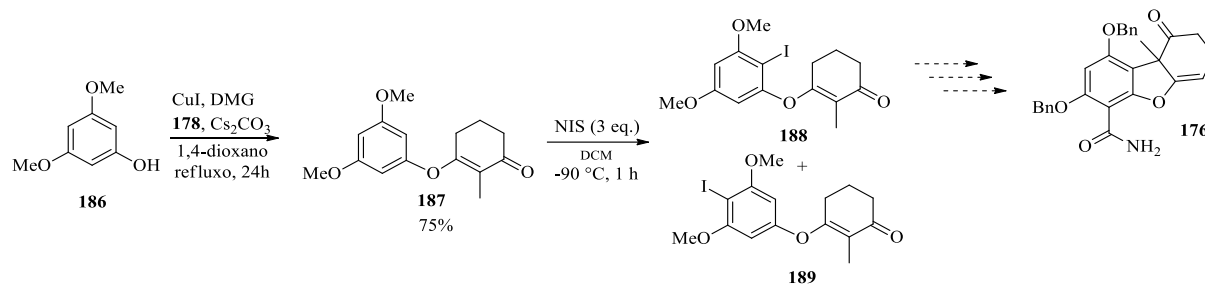
Contudo, todas as tentativas de preparar o produto de iodinação **184** a partir de **174** levaram a uma mistura de regioisômeros (**184** e **185**), em proporção de 7:2 (por UPLC) (Esquema 72).



Esquema 72 – Iodinação do composto **174**.

Embora alta conversão tenha sido observada na preparação do intermediário **184**, os regioisômeros **184** e **185** apresentaram mesmo fator de retenção quando analisados por cromatografia em camada delgada (CCD). Dessa forma, o isolamento de ambos regioisômeros

se mostrou impraticável. O mesmo foi observado na preparação do análogo sintético **188** (com grupo metoxila em vez de benzila). Com isso, não foi possível o isolamento deste mesmo intermediário (**188**) (Esquema 73).



Esquema 73 – Iodinação do composto **187**.

A proporção de regioisômeros **188/189** foi determinada por RMN-¹H, a partir da mistura de regioisômeros obtida (Figura 23).

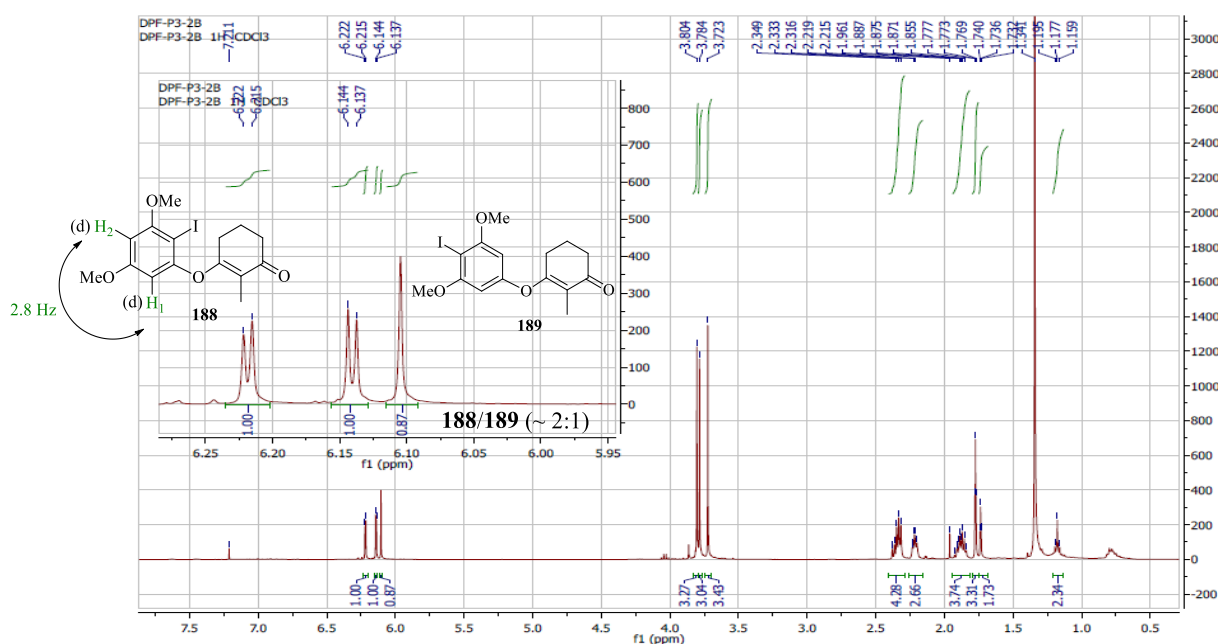
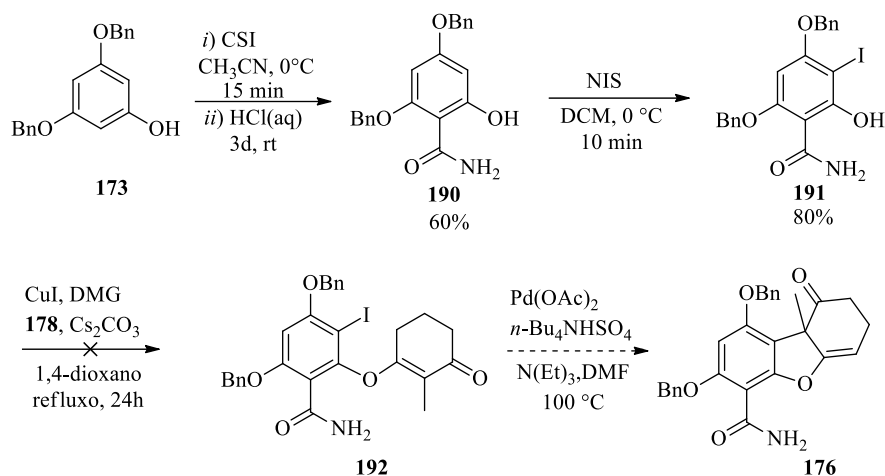


Figura 23 – Espectro de RMN-¹H da mistura dos regioisômeros **188** e **189**.

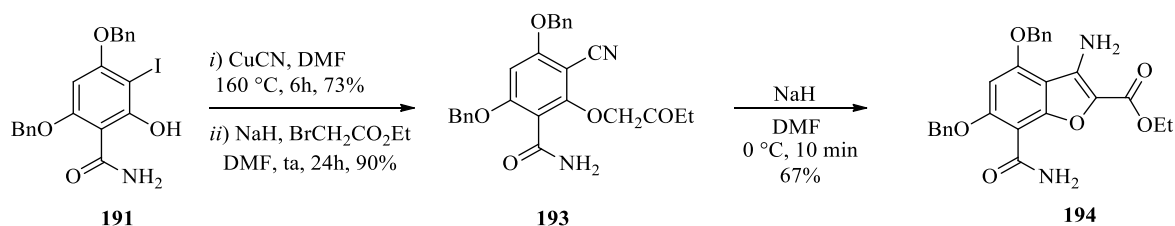
Devido a falta de seletividade nas reações de iodinação anteriores, decidiu-se modificar a estratégia. Visando aumentar a regioseletividade na reação de iodinação, a nova estratégia consistiu na introdução de um átomo de bromo antes do acoplamento catalizado por [Cu]^I.

Adicionalmente, o grupamento amida foi introduzido buscando a preparação do intermediário **176** (Esquema 74).



Esquema 74 – Preparação do intermediário sintético **176** via éter **192**.

Inicialmente, o grupo amida foi introduzido no material de partida **173** empregando CSI como fonte de iodo em CH_3CN como solvente, seguido de hidrólise ácida para fornecer a hidroxibenzamida **190**, em rendimentos moderados.¹²⁶ Com o objetivo de preparar o composto **191**, iodinação regioseletiva de **190** foi conduzida empregando NIS como fonte de iodo em DCM como solvente à 0 °C, em poucos minutos. Nesta reação, aumento de regioseletividade foi observada levando ao produto desejado **191** em rendimentos de 80%. Isto foi possível devido ao carbono menos impedido na posição 2 do anel aromático de **190** (Esquema 74). A regioseletividade observada para o produto de iodinação **191** foi confirmada pelo nosso grupo, de acordo com o Esquema 75.¹²⁷



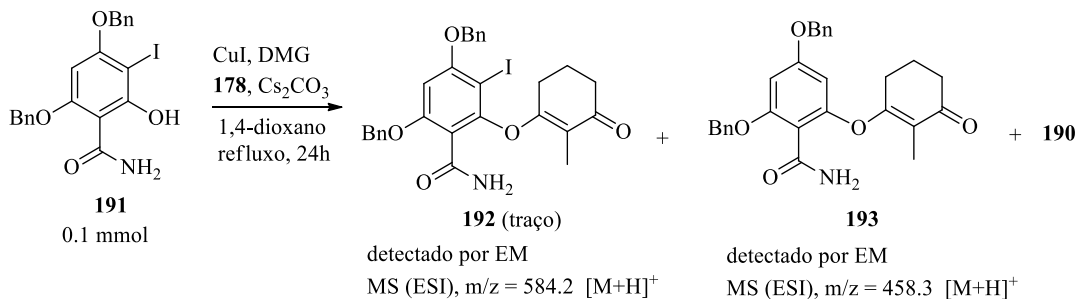
Esquema 75 – Confirmação da regioseletividade da reação de iodinação.

Contudo, todas as tentativas visando a preparação do éter **192** levaram aos produtos de deiodinação **190** e **193**, devido a alta labilidade do átomo de iodo frente as condições reacionais do acoplamento catalizado por $[\text{Cu}]^{\text{I}}$. Neste caso, o composto **192** foi observado em quantidades

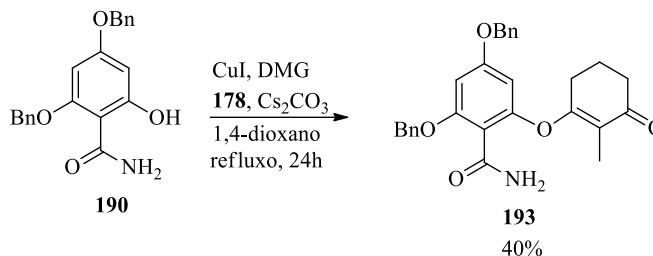
¹²⁶ Grant, S. W. *et al. Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3376-3378.

¹²⁷ Resultados não publicados.

traço (por UPLC/MS). A confirmação estrutural e isolamento de **193** foram realizados através da reação entre o intermediário **190** e o iodeto vinílico **178**, empregando as condições reacionais de acoplamento catalizado por $[\text{Cu}]^{\text{I}}$ (Esquema 76).

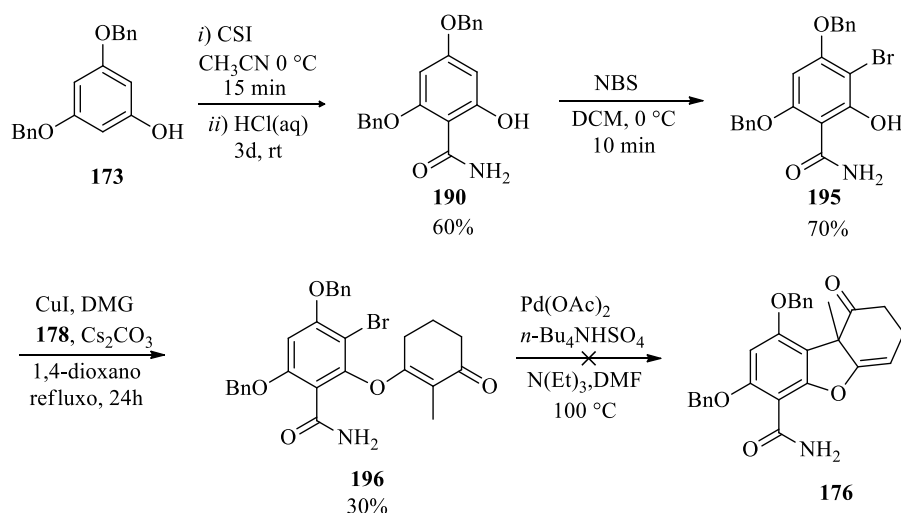


Isolamento e confirmação estrutural de **193**



Esquema 76 – Produtos de deiodinação obtidos a partir do composto **191**.

A partir destes resultados, estudos adicionais empregando bromo em vez de iodo foram então conduzidos com o objetivo de resolver o problema de labilidade. Dessa forma, melhores resultados referentes a reação de acoplamento cruzado foram obtidos (Esquema 77).



Esquema 77 – Preparação do intermediário sintético **176** via éter **196**.

Inicialmente, o produto de brominação **195** foi obtido a partir de **190** empregando NBS como fonte de bromo em DCM como solvente a 0°C . Desta forma, foi possível obter **195** em bons rendimentos. Sendo assim, o acoplamento cruzado entre o iodeto vinílico **178** e o fenol

195 foi conduzido nas mesmas condições como descrito no Esquema 77. Embora produtos de debrominação tenham sido observados, o éter **196** foi isolado em rendimento de 30% (Figura 24).

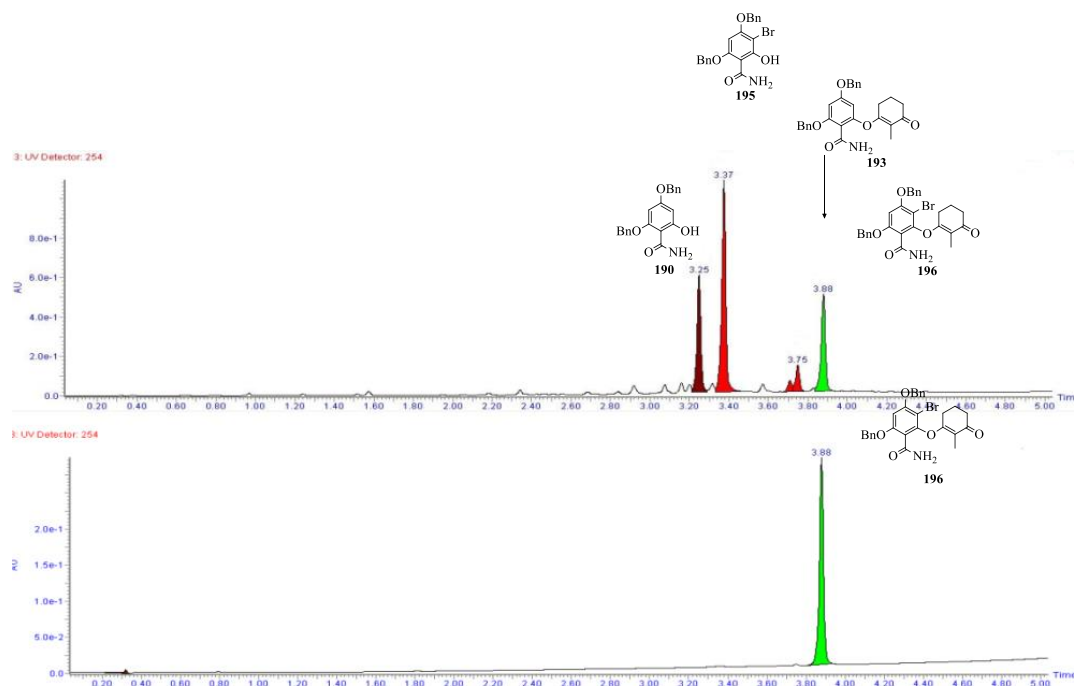
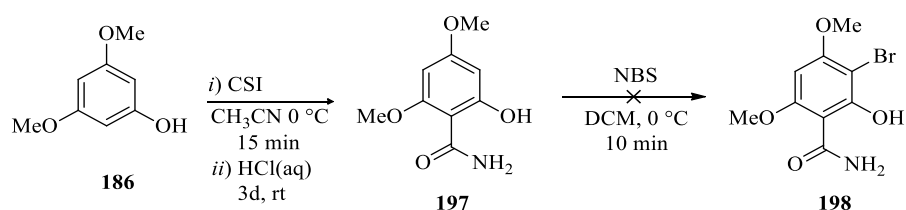


Figura 24 – Acoplamento cruzado entre o iodeto vinílico **178** e **196**.

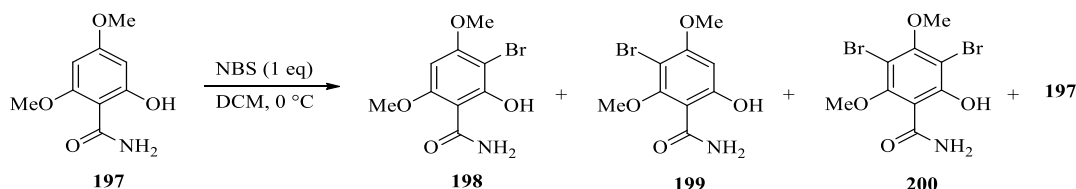
A partir da obtenção do composto **196** em mãos, a ciclização catalizada por [Pd] foi testada empregando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador em DMF como solvente. Além disso, $\text{N}(\text{Et})_3$ foi usada como base e $n\text{-Bu}_4\text{HSO}_4$ como aditivo.¹²⁸ É importante destacar que mesmo variando parâmetros reacionais (temperatura e tempo reacional) todas as tentativas de ciclizar **196** em seu composto tricíclico correspondente **176** forneceu o produto de debenzilação. Além disso, o material de partida **196** não foi totalmente consumido mesmo à temperaturas acima de 100 °C, durante 5 dias de reação. Com o objetivo de evitar a monodebenzilação de **196**, o grupo protetor benzila pode ser substituído por grupos metoxila frente à ciclização catalisada por [Pd], de acordo com o Esquema 78.



Esquema 78 – Preparação do intermediário sintético **198** via éter **197**.

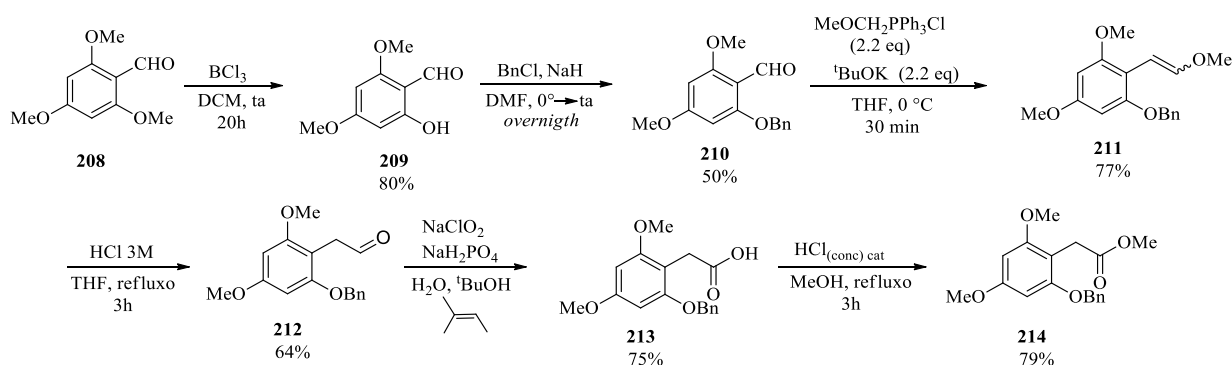
¹²⁸ Hong, L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006-4123.

O material de partida **186** foi submetido a reação com CSI em CH₃CN à 0 °C durante 15 minutos seguido de hidrólise ácida durante 24h.¹²⁸ Após este tempo, o produto **197** foi obtido em rendimentos de 44%. A reação seguinte consistiu em uma brominação empregando NBS como fonte de bromo em DCM como solvente. Todas as tentativas de preparação do composto **198** a partir da hidroxibenzamida **197** levaram à formação de uma mistura complexa. O produto de brominação **198**, seu regioisômero **199**, reagente de partida **197** e o produto de dibrominação **200** foram observados por UPLC/MS mesmo quando a reação de brominação foi conduzida à -80 °C. Ausência de seletividade nesta reação foi atribuída à presença de grupos metoxila em vez de grupo benzila. Tendo em vista que um grupo protetor menos volumoso foi substituído, a posição 5- do anel aromático do composto **197** passou a ser mais reativa, levando à formação do produto de brominação nesta posição (Esquema 79).



Esquema 79 – Brominação do composto **197**.

Em paralelo, nosso grupo estudou uma rota alternativa sintética visando a síntese total da (-)-Cercosporamida. Neste contexto, estes estudos foram divididos em duas partes. A primeira parte consiste na preparação do intermediário tricíclico **219**, em 11 etapas a partir do benzaldeído **208**. A segunda parte consiste na funcionalização do intermediário **219** visando a síntese total da (-)-Cercosporamida. Na primeira parte, metátese olefínica emerge como uma etapa chave na preparação do intermediário tricíclico **219**. Nossos resultados preliminares estão apresentados de acordo com o Esquema 80.



Esquema 80 – Preparação do intermediário **214**.

A primeira etapa reacional consistiu na remoção regioselectiva do grupamento metoxila presente na posição orto- do material de partida **208**¹²⁹ Esta reação foi realizada empregando BCl₃ como ácido de Lewis em DCM como solvente durante 20h à temperatura ambiente e forneceu o composto **209** em rendimento de 80%. É importante destacar que a substituição por outro grupo protetor permite ciclizar o intermediário avançado **217** em **218**, em condições específicas, sem perda dos demais grupos protetores. Portanto, considerou-se como essencial o uso de um grupo protetor de fácil manuseio na etapa posterior. Embora a literatura apresente algumas opções em relação aos grupos protetores de grupamentos hidroxilas, o grupo benzila foi escolhido devido suas vantagens na introdução e variedade de condições reacionais referentes à sua remoção. Adicionalmente, incompatibilidade de grupo protetores como MOM e TBDMS frente às condições reacionais referentes à etapa de homologação de cadeia (protocolo de Wittig/hidrólise ácida) foi observada por nosso grupo (resultados não publicados). Neste contexto, o 2-hidroxibenzaldeído **209** foi submetido à reação frente a cloreto de benzila e hidreto de sódio em DMF como solvente, para fornecer o benzaldeído **210** em 50% de rendimento. Mantendo em mente que a lactona de 5 membros será formada em etapas posteriores, a reação de homologação de cadeia é necessária na preparação do aldeído **212**. Para isso, excesso de cloro(metoximetil)trifenilfosforana (2.2 eq) reagiu com o intermediário **210** na presença de 2.2 eq. de ^tBuOK, em THF anidro como solvente.¹³⁰ Assim, o éter vinílico **211** foi obtido a partir de **210** como mistura de isômeros *E/Z* em bons rendimentos (7:3 *E/Z*). Na etapa seguinte, a mistura *E/Z*-**211** foi hidrolizada com HCl_(aq) 3N sob refluxo em THF como solvente, levando ao aldeído **212** em 64% de rendimento. Em seguida, reação de oxidação foi realizada a partir do aldeído **212** empregando as condições da reação de Pinnick.¹³¹ Nesta etapa, NaClO₂, NaH₂PO₄ e 2-metilbut-2-eno em H₂O/^tBuOH forneceu o ácido carboxílico **213**, em rendimentos de 75%. Adicionalmente, esterificação de **213** em MeOH sob refluxo, na presença de quantidades catalíticas de HCl concentrado, forneceu o éster **214** em bons rendimentos. O produto desejado **214** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas convencionais.

¹²⁹ Huang, G-J. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 48, 371-378.

¹³⁰ Beierlein, J. M. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 7532-7540.

¹³¹ Liu, Z. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 3165-3172.

A partir do espectro de RMN- ^1H do composto **214**, é possível observar o acoplamento entre os hidrogênio presentes no anel aromático H_a e H_b , através de dois dupletos de constante de acoplamento $J^4 = 2 \text{ Hz}$ (1H), na região de δ 6.2 ppm (Figura 25).

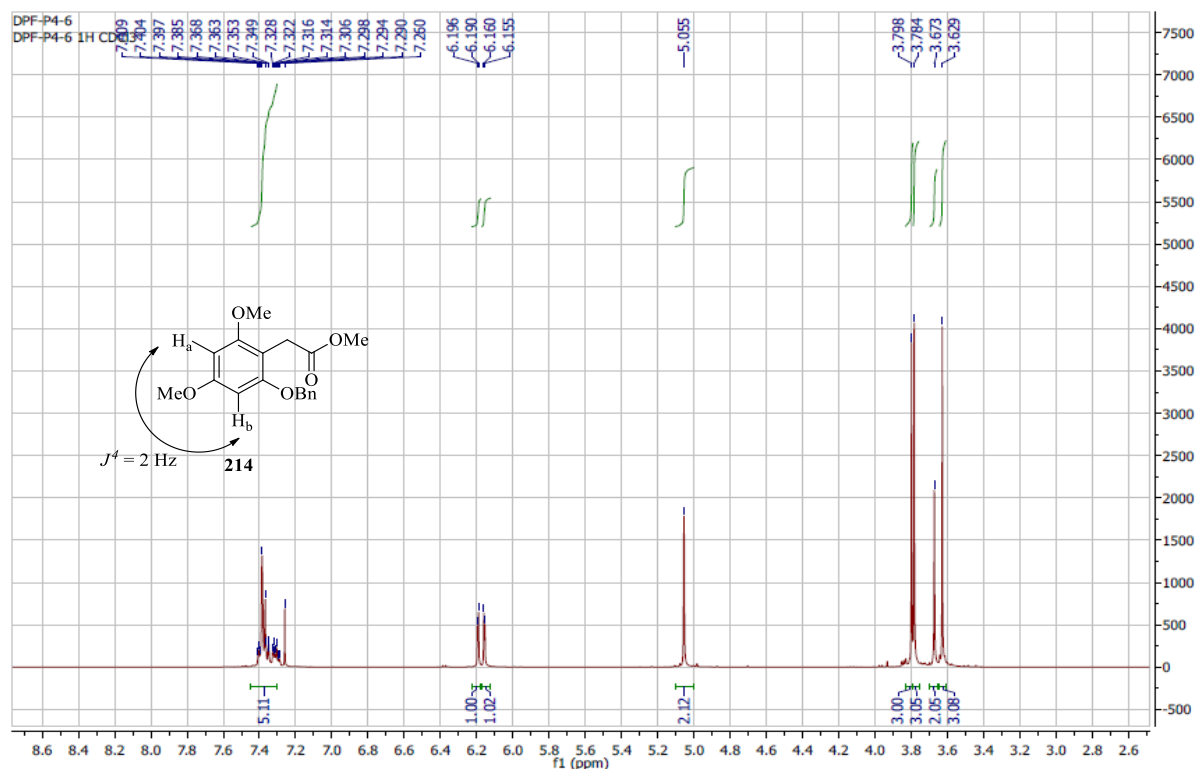


Figura 25 – Espectro de RMN- ^1H do composto **214**.

Os sinais característicos do grupamento benzila podem ser observados na região de δ 7.4 ppm (multiplete, 5H) e δ 5.0 ppm (simpleto, 2H). Na região de δ 3.6 ppm a δ 3.8 ppm, podem ser observados 3 simpletos (3H) referentes aos hidrogênios presentes nos grupos metila. Por último, os hidrogênios do tipo α -carboxílicos podem ser observados na forma de um simpleto em δ 3.67 ppm, integrando um total de 2 hidrogênios.

A partir do espectro de RMN- ^{13}C do composto **214**, pode ser observado o sinal referente ao carbono presente no grupamento carboxila, em δ 173 ppm (Figura 26).

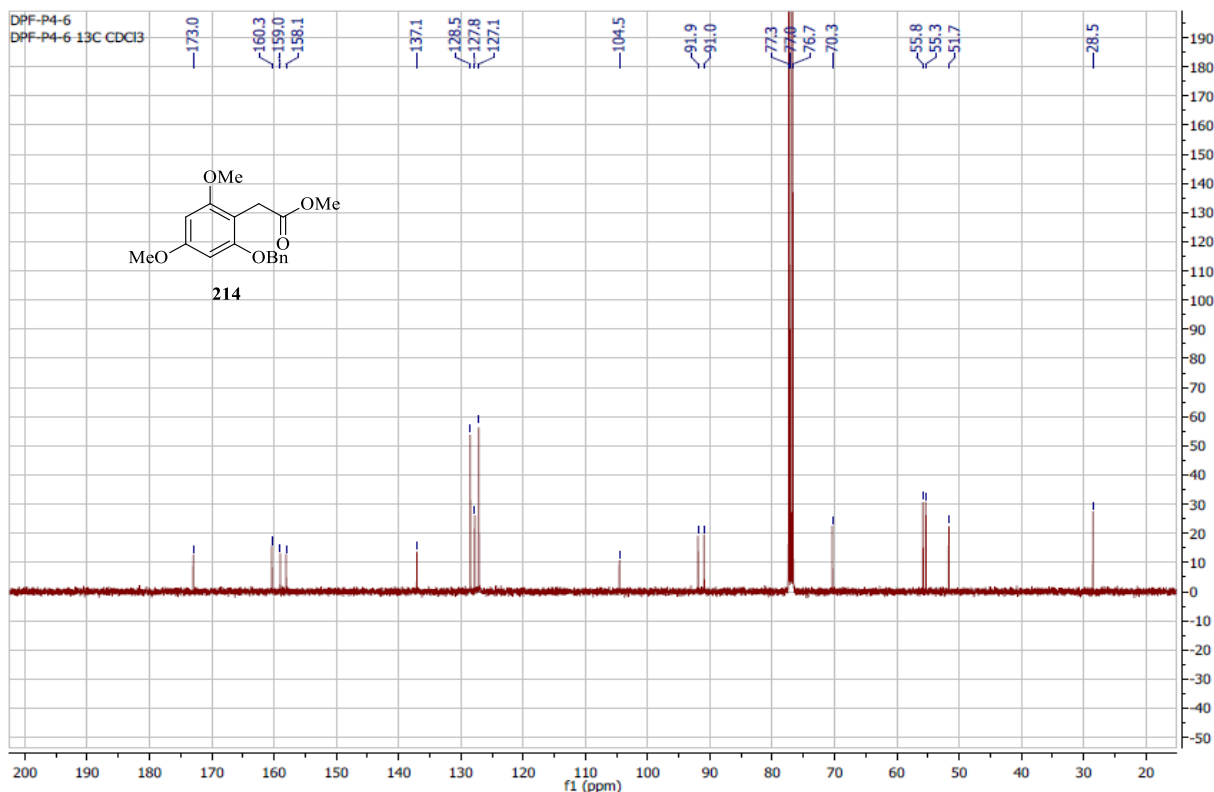
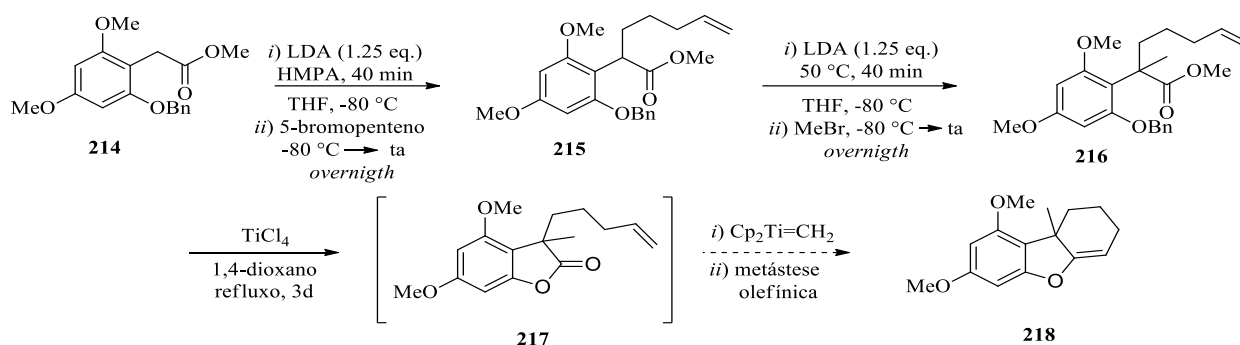


Figura 26 – Espectro de RMN- ^{13}C do composto **214**.

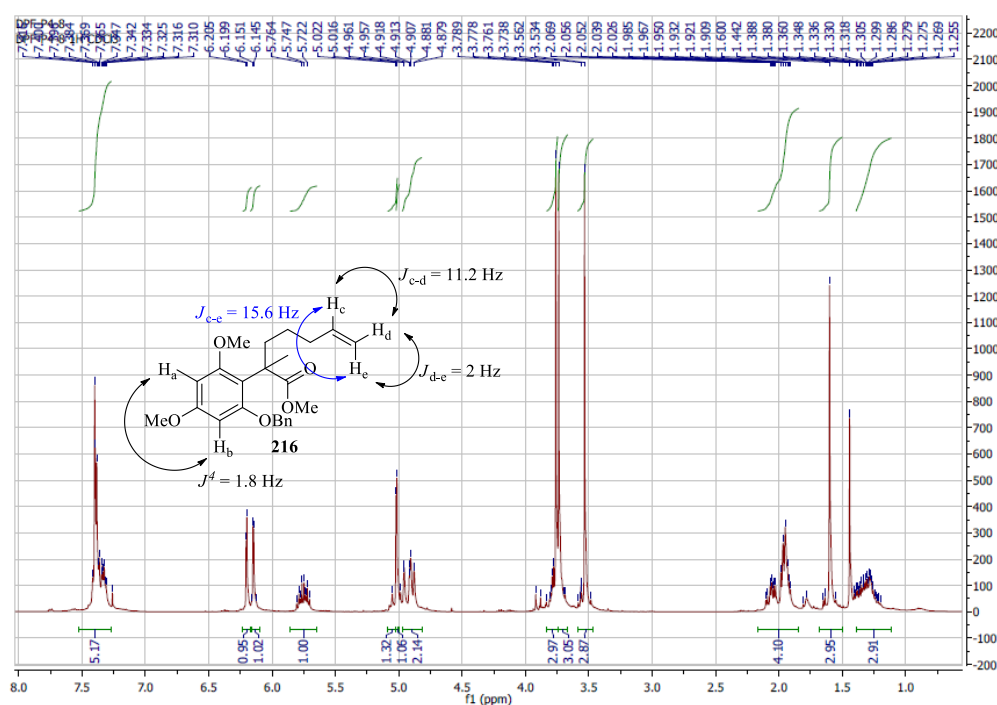
Adicionalmente, é possível observar os sinais referentes aos carbonos hidridizados em sp^3 , na região de δ 28.5 ppm à δ 70.3 ppm. Os sinais referentes aos demais carbonos podem ser observados na região de δ 91 ppm à δ 160 ppm.

Com o objetivo de introduzir os substituintes necessários na posição α do éster **214**, este foi submetido a reação de alquilação empregando LDA à -80°C em THF anidro como solvente, na presença de 5-bromopenteno como eletrófilo e HMPA, fornecendo o éster α -substituído **215**, em 50% de rendimento. Em seguida, o éster **215** foi novamente submetido à segunda reação de alquilação empregando desta vez MeBr como eletrófilo.

Dessa forma foi possível a obtenção do produto desejado **216** em rendimentos de 30% (Esquema 81).



A partir do espectro de RMN-¹H do composto **216**, é possível observar o acoplamento entre os hidrogênios presentes no anel aromático (H_a e H_b) através de dois dupletos de constante de acoplamento igual a 1.8 Hz, localizados na região de δ 6.1 ppm. Além disso, é possível observar um duplo duplete de triplete (1H) referente ao hidrogênio H_d localizado em δ 5.7 ppm, com constantes de acoplamento iguais a 6.6 Hz, 11.2 Hz (H_c-H_d) e 15.6 Hz (H_c-H_e). Na região de δ 4.89 ppm, encontram-se sobrepostos os sinais referentes aos acoplamentos H_c-H_e (15.6 Hz) e H_c-H_d (11.2 Hz) (Figura 27).



A partir do espectro de RMN- ^{13}C do composto **216**, pode ser observado o sinal referente ao carbono presente no grupamento carboxila, em δ 173 ppm (Figura 28).

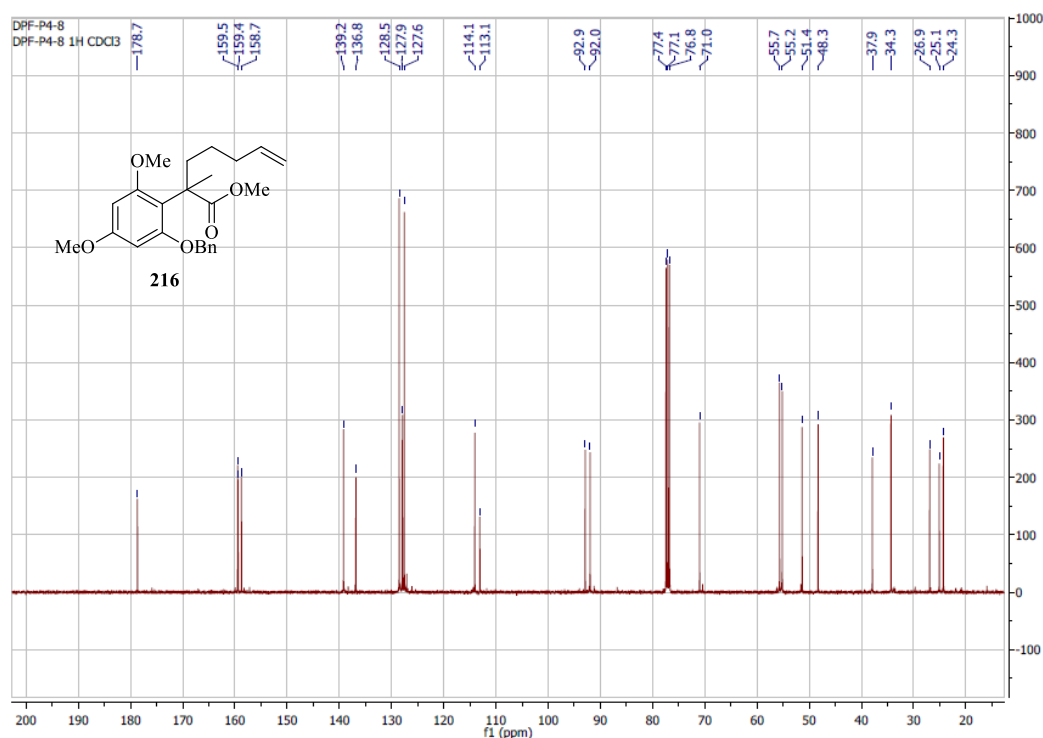
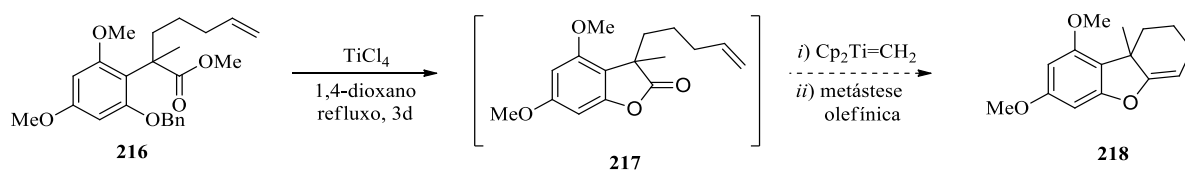


Figura 28 – Espectro de RMN- ^{13}C do composto **216**.

Com o objetivo de obter o produto **217**, debenzilação foi realizada empregando TiCl_4 como ácido de Lewis em 1,4-dioxano como solvente. Nesta etapa, o produto desejado **217** foi observado por UPLC/MS. Contudo, seu isolamento continua em progresso (Esquema 82).



Esquema 82 – Preparação da lactona **217**.

Para obtenção do intermediário tricíclico **218**, a sequência reacional Tebbe/metátese olefínica é necessária.

8 CONCLUSÃO

A partir do que foi apresentado, foi possível obter o intermediário **146** em 6 etapas sintéticas partindo de fluoroglucinol e 2-metilciclohexano-1,3-diona como reagentes de partida. No entanto, todas as tentativas de obtenção da unidade tricíclica **176** a partir de **146** não levaram ao intermediário tricíclico desejado. Em seu lugar, foi obtido o produto de monodebenzilação. Embora não tenha sido inicialmente possível a obtenção do composto tricíclico **176**, os estudos aqui apresentados representam um avanço em relação à preparação de intermediários tricíclicos via heterociclicização. Atualmente, poucos metodologias relacionadas à reação de heterociclicização estereosseletiva estão disponíveis na literatura.¹³²

Em relação à segunda rota sintética, foi possível a obtenção do intermediário **217** em 9 etapas sintéticas. Neste sentido, duas etapas reacionais adicionais são necessárias para alcançar o intermediário tricíclico tetraidrodibenzo[*b,d*]furano **218**. Estes resultados consistem no primeiro estudo de obtenção de compostos contendo a porção tetraidrodibenzo[*b,d*]furano via metátese olefínica.

¹³² (a) Bach, T. *et al. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1107– 1116. (b) Munster, N. *et al. Angew. Chem. Ed.* **2017**, 56, 9468-9472.

9 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

9.1 MATERIAIS E MÉTODOS. Todos os solventes foram previamente purificados por destilação (exceto quando mencionado). THF foi tratado sob refluxo na presença de sódio metálico e 1,10-fenantrolina como indicador. Brometo de etinilmagnésio, aldeídos e óxido de propileno foram obtidos comercialmente [Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI, USA)] e empregados sem prévia purificação enquanto que furano e tiofeno foram destilados sob vácuo. DCM foi seco na presença de CaCl_2 por 24h, destilado e utilizado como solvente nas reações de iodinação e brominação. As enzimas Amano lipase G *from Penicillium camemberti* (PCL-G), Novozym 435 (lipase B *from Candida antarctica*), lipase A amano12 (A12L-A), lipase *Pseudomonas stutzeri* (AE07) e *Alcaligenes spp* (A2AE011) foram doadas pelo MIB (Manchester Institute of Biotechnology - UK). Reações catalisadas por paládio ou cobre e a reação de Appel foram conduzidas em balões reacionais previamente flambados sob atmosfera de nitrogênio. Exceto quando mencionado, reagentes sólidos foram usados sem prévia purificação. NBS foi recristalizado em água destilada à 100 °C.¹³³ Todas as reações químicas foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) em placas de alumínio 20 cm x 20 cm contendo sílica gel como fase estacionária (Macherey-Nagel silicagel DC-Fertigfolien ALUGRAM®Xtra SIL G/UV₂₅₄ e MACHEREY-NAGEL®). As reações químicas descritas na **parte II** deste trabalho foram monitoradas por UPLC (Cromatografia líquida de alta performance). Ionização por Electrospray (IES) foi empregada como método de ionização e espectrometria de massas (EM) e um espectrômetro Waters ZQ foram utilizados como sistema de detecção em todas as análises por UPLC. Cromatografia por coluna foi realizada em sílica gel Merck 60 (70-230 mesh ASTM ou 230-400 mesh) como fase estacionária. As análises de RMN-¹H e RMN-¹³C foram conduzidas em espectrômetros VARIAN® Unity Plus-300 (300 MHz) e Bruker AVANCE (400 MHz) utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente de análise e Me_4Si como padrão interno. Deslocamentos químicos foram descritos como valores δ em parte por milhão (ppm) relativos ao sinal residual do CHCl_3 em δ 7.26 ppm nos espectros de ¹H e as constantes de acoplamento (*J*) dadas em Hertz (Hz). Os deslocamentos químicos das análises de RMN-¹³C foram descritos em termos do deslocamento químico do CDCl_3 . Espectros de Infravermelho (IV) foram adquiridos em um espectrômetro Paragon 1000 PC Perkin-Elmer. Rotação ótica foi medida usando um polarímetro JASCO® P-2000. Análises cromatográficas

¹³³ Vogel, A. I. *et al. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. London: Longman Scientific & Technical - 18thed - 1989.

foram realizadas em um cromatógrafo a gás SHIMADZU® 2010 Plus acoplado a um detector de ionização em chamas (FID) usando N₂ como gás de arraste. Para as análises dos experimentos de RCE, a fase estacionária quiral composta por β-ciclodextrina Supelco BetaDex™ 120 (30 m x 0.25 mm x 0.25 μm) foi utilizada. As resoluções cinéticas enzimáticas dos álcoois racêmicos 2a-i foram conduzidas em um shaker TECNAL® TE-424 com temperatura e agitação controlada. A determinação da razão enantiomérica *E* foi calculada como $E = \ln[(1 - c)(1 - ee_s)] / \ln[(1 - c)(1 + ee_s)]$ onde *ee_s* é o excesso enantiomérico do substrato na conversão *C*.

9.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E DADOS ANALÍTICOS

9.2.1 Procedimento geral para a preparação dos álcoois 112-118, 128-130

36 mL de *n*-BuLi em *n*-hexano (33 mmol - 0.92 mol/L) foi adicionado gota a gota à um balão de fundo redondo contendo uma solução composta por furano ou tiofeno (33 mmol) em THF anidro (150 mL) à -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. Após agitação à mesma temperatura por 30 minutos, o eletrófilo (30 mmol) foi adicionado em uma única porção (acetaldeído ou epóxido). O banho de gelo seco em acetona foi substituído por um banho de gelo comum permitindo o aumento da temperatura reacional até 0 °C. Nesta faixa de temperatura, realizou-se a neutralização do meio reacional utilizando solução saturada de NH₄Cl (50 mL) seguida de extração da fase aquosa utilizando acetato de etila (2 × 50 mL). O combinado orgânico foi lavado com salmoura e seco com Na₂SO₄. Em seguida, o sal foi filtrado e a solução resultante concentrada em um rotavapor sob vácuo. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica gel como fase estacionária e *n*-hexano/EtOAc como eluente em proporção de 4:1.

(*R/S*)-1-(2-furil)-etanol, **112**. Óleo incolor, 80%. CAS NR. 4208-64-4.1. *R_f* = 0.35 (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-1-(2-furil)-2-metil-propanol, **118**. Óleo incolor, 53%. CAS NR. 66040-54-8. *R_f* = 0.34 (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-1-(2-tienil)-etanol, **128**. Óleo incolor, 77%. CAS NR. 2309-47-9. *R_f* = 0.45 (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-1-(2-tienil)-2-metil-propanol, **130**. Óleo incolor, 50%. CAS NR. 62119-81-7. *R_f* = 0.45 (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

9.2.2 Preparação do álcool 120

Brometo de etinilmagnésio (22 mL de solução 0.5 mol/L em THF) foi adicionado gota a gota à um balão de fundo redondo contendo uma solução composta por 2-furano carboxaldeído (10 mmol) em THF anidro (20 mL) à -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. Após agitação por 45 minutos, o banho de gelo seco em acetona foi substituído por um banho de gelo comum permitindo o aumento da temperatura reacional até 0 °C. Nesta faixa de temperatura, realizou-se a neutralização do meio reacional utilizando solução saturada de NH₄Cl (25 mL) seguida de extração da fase aquosa utilizando acetato de etila (2 × 15 mL). O combinado orgânico foi lavado com salmoura e seco com Na₂SO₄. Em seguida, o sal foi filtrado e a solução resultante concentrada em um rotavapor sob vácuo. O resíduo final foi purificado por cromatografia em

coluna empregando sílica gel como fase estacionária e *n*-hexano/acetato de etila como eluente em proporção de 6:1.

(*R/S*)-1-(2-furil)-1-etinil-propinol, **120**. Óleo amarelo pálido, 78%. CAS NR. 695-82-9. *R_f* = 0.50 (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

9.2.3 procedimento geral para a preparação dos álcoois 114 e 132

NaBH₄ (15 mmol, 0.6 g) foi adicionado em um balão volumétrico equipado com tubo secante (CaCl₂) contendo solução composta pelas enonas **72** ou **117** (10 mmol) em EtOH (15 mL) à 0 °C. Após agitação por 10 minutos, a reação química foi deixada à temperatura ambiente para neutralização com solução saturada de NH₄Cl (20 mL). Após neutralização, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 30 mL). O combinado orgânico foi lavado com salmoura e seco com Na₂SO₄. Em seguida, o sal foi filtrado e a solução resultante foi concentrada em um rotavapor sob vácuo. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica gel como fase estacionária e *n*-hexano/acetato de etila como eluente em proporção de 4:1.

(*R/S*)-4-(2-furil)-3-buten-2-ol, **114**. Óleo amarelo pálido, quantitativo. CAS NR. 4229-85-0. *R_f* = 0.5 (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-4-(2-tienil)-3-buten-2-ol, **132**. Óleo amarelo pálido, quantitativo. CAS NR. 613684-31-4. *R_f* = 0.5 (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

9.2.4 Procedimento geral para a preparação dos álcoois 116-134

Em um balão contendo uma suspensão de LiAlH₄ (30 mmol, 1.14 g) em THF seco (30 mL) à 0 °C foi adicionado gota a gota a enona 5a ou 5b (15 mmol). Após agitação por 2h à temperatura ambiente, a mistura reacional resultante foi resfriada à 0 °C e 50 mL de éter etílico foram adicionados. Em seguida, solução aquosa de NaOH_(aq) (20% m/m) foi adicionada gota a gota. O sólido branco formado foi filtrado e a solução resultante seca com Na₂SO₄ e concentrada em um rotavapor sob vácuo. Os produtos foram purificados por destilação horizontal sob vácuo (Kugelrohr).

(*R/S*)-4-(2-furil)-2-butanol, **116**. Óleo incolor, 60%. CAS NR. 6963-39-9. *R_f* = 0.45 (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-4-(2-tienil)-2-butanol, **134**. Óleo incolor, 70%. CAS NR. 613684-31-4. *R_f* = 0.45 (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

9.2.5 Procedimento geral para a preparação dos álcoois 113-135

Em um balão contendo uma solução sob agitação composta pelo álcool (1 mmol) em DCM (2 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado anidrido acético (1.1 mmol) e DMAP em quantidades catalíticas. Após agitação por 30 minutos, a reação foi neutralizada com NaHCO_3 (1 mL). Após neutralização, a fase aquosa foi extraída com DCM (2×30 mL). O combinado orgânico foi lavado com salmoura e seco com Na_2SO_4 . Em seguida, o sal foi filtrado e a solução resultante concentrada em um rotavapor sob vácuo. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica gel como fase estacionária e *n*-hexano/acetato de etila como eluente em proporção de 10:1.

(*R/S*)-1-(2-furil)-etil-acetato, **113**. Óleo incolor, quantitativo. CAS NR. 22426-24-0. $R_f = 0.94$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-4-(2-furil)-3-buten-2-il-acetato, **115**. Óleo amarelo pálido, quantitativo. CAS NR. 97602-78-3. $R_f = 0.95$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-4-(2-furil)-butan-2-il-acetato, **117**. Óleo incolor, quantitativo. CAS NR. 105827-42-7. $R_f = 0.93$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-1-(2-furil)-propan-2-il-acetato, **119**. Óleo incolor, quantitativo. CAS NR. 102422-76-4. $R_f = 0.9$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-1-(2-furil)-2-propin-1-il-acetato, **121**. Óleo amarelo pálido, quantitativo. CAS NR. 19275-25-3. $R_f = 0.94$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-1-(2-tienil)-etil-acetato, **129**. Óleo incolor, quantitativo. CAS NR. 22426-23-9. $R_f = 0.89$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-1-(2-tienil)-propan-2-il-acetato, **131**. Óleo incolor, quantitativo. $R_f = 0.9$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-4-(2-tienil)-3-buten-2-il-acetato, **133**. Óleo incolor, quantitativo. CAS NR. 709655-12-9. $R_f = 0.95$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

(*R/S*)-4-1-(2-tienil)-butan-2-il-acetato, **135**. Óleo incolor, quantitativo. $R_f = 0.892$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc).

9.2.6 Procedimento geral para a acilação assimétrica dos álcoois (S)-112-134

Os experimentos de RCE foram conduzidos em um shaker TECNAL®orbital TE-424 com temperatura e agitação (150 rpm) controlados. Soluções contendo os substratos em

concentrações variando de 50 mM à 200 mM com acetato de vinila como doador de acila, em um frasco Erlenmeyer apropriado, foram utilizadas. O monitoramento reacional foi realizado removendo alíquotas de 0.1 mL em diferentes tempos reacionais, nos experimentos de RCE. Cada alíquota foi diluída em acetato de etila até volume final de 0.5 mL e então analisada por cromatografia à gás em fase quiral composta por β -ciclodextrina. Todos os experimentos foram feitos em triplicata.

9.2.7 Acilação assimétrica do álcool 116 catalisada por lipase - escala analítica

Em um erlenmeyer com capacidade para 10 mL contendo *n*-hexano (2 mL), substrato racêmico **116** (0.1 mmol) [50 mM] e acetato de vinila (1.25 eq) [5 mM] foi adicionada a respectiva enzima (10 mg). A mistura resultante foi agitada à 150 rpm em um shaker orbital (25 °C) até metade do consumo do substrato. O tempo para as resoluções (conversão de 50%) foram de 15 a 120 minutos dependendo de cada enzima.

9.2.8 Acilação assimétrica dos álcoois (S)-112-134 catalisada por lipase - escala preparativa

Em um erlenmeyer de 50 mL contendo *n*-hexano (15 mL), substrato racêmico (S)-**112-134** (3 mmol) [200 mM] e acetato de vinila (1.25 eq) foi adicionada a respectiva enzima (75 mg - 5 mg/mL). A mistura resultante foi agitada à 150 rpm em um shaker orbital (25 °C) obtenção de conversão de 50%. Em seguida, a suspensão foi filtrada e a solução resultante concentrada em um rotavapor. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel utilizando a mistura *n*-hexano/EtOAc como eluente em proporção de 10:1. A rotação óptica de (S)-**112-134** e (R)-**113-135** foram confirmadas por análise polarimétrica e a pureza enantiomérica determinada por cromatografia à gás em fase quiral, comparando os compostos enantioenriquecidos com os padrões racêmicos previamente injetados.

(S)-1-(2-furil)-etanol, (S)-**112**. Óleo incolor, 45%. $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *R_f* = 0.35 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300, CDCl₃)**: δ 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), δ 2.16 (s, 1H), δ 4.87 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), δ 6.22 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 6.32 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 7.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 21; 63; 105; 110; 141; 157. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 699; 1069; 2929; 2976; 3357. **MS (m/z)**: 112 [M⁺] (2), 95 (100), 81 (30), 67 (20), 55 (6), 43 (8), 41 (14).

(S)-4-(2-furil)-3-buten-2-ol, (S)-**114**. Óleo amarelo, 41%. $[\alpha]_D^{25} = -28^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *R_f* = 0.5 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), δ 1.85 (s, 1H), δ 4.38 (quint., *J* = 6.6 Hz, 1H), δ 6.20 (dd, *J* = 15 Hz; *J* = 6.6 Hz, 1H), δ 6.23 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), δ 6.3 (m, 1H), δ 6.4 (d, *J* = 15 Hz, 1H), δ 7.34 (B(s), 1H). **RMN-¹³C (75 MHz,**

CDCl₃): δ 23; 68; 108; 111; 117; 132; 141; 152. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 734; 1013; 2973; 3357. **MS (m/z)**: 138 [M⁺] (73), 123(18), 95 (100), 91 (32), 81 (76), 77 (29), 67 (40), 55 (31), 43 (48).

(S)-4-(2-furil)-2-butanol, (S)-**116**. Óleo incolor, 49%. $[\alpha]_D^{25} = -23.9^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *Rf* = 0.5 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), δ 1.83-1.73 (m, 2H), δ 2.12 (s, 1H), δ 2.73 (dq, *J* = 6.3 Hz, *J* = 15.3 Hz, 2H), δ 3.83 (sext., *J* = 6.3 Hz, 1H), δ 6.0 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), δ 6.27 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), δ 7.29 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 23; 24; 37; 67; 104; 110; 140; 155. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 730; 1007; 1638; 1598; 2928; 2967; 3404. **MS (m/z)**: 140 [M⁺] (32), 122 (52), 109 (76), 81 (100), 77 (18), 68 (14), 53 (28), 45 (18).

(S)-1-(2-furil)-2-metil-propanol, (S)-**118**. Óleo incolor, 40%. $[\alpha]_D^{25} = +20.8^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* = 94%. *Rf* = 0.45 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), δ 2.23 (s, 1H), δ 2.63-2.84 (m, 2H), δ 4.1 (qt, *J* = 6.2 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H), δ 6.09 (dd, *J* = 3 Hz; *J* = 0.8 Hz, 1H), δ 6.29 (dd, *J* = 3 Hz; *J* = 0.8 Hz, 1H), δ 7.32 (dd, *J* = 2 Hz; *J* = 0.8 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 22; 37; 66; 106; 110; 141; 152. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 728; 1147; 2931; 2972; 3372. **MS (m/z)**: 126 [M⁺] (18), 82 (100), 53 (24), 45 (32).

(S)-1-(2-furil)-1-etinil-propinol, (S)-**120**. Óleo amarelo pálido, 50%. $[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 95%. *Rf* = 0.5 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 2.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), δ 2.80 (s, 1H), δ 5.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), δ 6.35 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), δ 6.46 (dd, *J* = 3.2 Hz, 1H), δ 7.41 (d, *J* = 0.9 Hz, dd, *J* = 1.8 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 57; 74; 81; 108; 110; 143; 152. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 744, 1010, 2124, 2884, 3293. **MS (m/z)**: 122 [M⁺] (96), 105 (82), 94 (51), 77(38), 66 (100), 51 (53).

(S)-1-(2-tienil)-etanol, (S)-**128**. Óleo incolor, 48%. $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* = 97%. *Rf* = 0.34 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300, CDCl₃)**: δ 1.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), δ 2.33 (s, 1H), δ 5.1 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), δ 6.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), δ 6.96 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), δ 7.23 (dd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 25; 66; 123; 124; 126; 149. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 699; 1069; 2929; 2976; 3357. **MS (m/z)**: 128 [M⁺] (30), 113 (64), 85 (100), 45 (24).

(S)-1-(2-tienil)-2-metil-propanol, (S)-**130**. Óleo incolor, 48%. $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *Rf* = 0.45 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), δ 1.8 (s, 1H), δ 2.94 (ddd, *J* = 14 Hz; *J* = 6.1 Hz, 2H), δ 3.9-4 (m, 1H), δ 6.87 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), δ 6.96 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), δ 7.18 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 22; 39; 68; 124; 125; 126; 140. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 694; 1120; 1375; 1439; 2930; 2970; 3365. **MS (m/z)**: 142 [M⁺] (8), 97 (100), 53 (7), 45 (26).

(S)-4-(2-tienil)-3-buten-2-ol, (S)-**132**. Óleo amarelo pálido, 49%. $[\alpha]_D^{25} = -29^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* = 92%. *Rf* = 0.5 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), δ 1.74-2.10 (Bs, 1H), δ 4.44 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), δ 6.10 (dd, *J* = 15.6 Hz; *J* = 6.3 Hz, 1H), δ 6.69 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), δ 6.95 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), δ 6.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), δ 7.15 (dd, *J* = 3.6 Hz; *J* = 1.8 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 23; 68; 122; 124; 125; 127; 133; 141. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 694; 1369; 2972; 3333. **MS (m/z)**: 154 [M⁺] (46), 135 (52), 111 (88), 97(100), 91 (29), 77 (27), 55 (35), 43 (22).

(S)-4-(2-tienil)-2-butanol, (S)-**134**. Óleo incolor, 47%. $[\alpha]_D^{25} = +14.5^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* = 99%. *Rf* = 0.45 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), δ 1.78-1.88 (m, 2H), δ 2.03 (s, 1H), δ 1.83 (q, *J* = 7.3, 2H), δ 2.94 (dtd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 15 Hz, 2H), δ 3.86 (sext., *J* = 6.3 Hz, 1H), δ 6.81 (dd, *J* = 3.3 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), δ 6.92 (dd, *J* = 3.3; *J* = 5.1 Hz, 1H), δ 7.1 (dd, *J* = 5.1, *J* = 0.9 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 23; 26; 40; 67; 123; 124; 126; 144. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 693; 1639; 2927; 2966; 3412. **MS (m/z)**: 156 [M⁺] (22), 138 (25), 123 (100), 97 (62), 84 (12), 77 (8), 53 (9), 45 (27).

(R)-1-(2-furil)-etil-acetato, (R)-**113**. Óleo incolor, 45%. $[\alpha]_D^{25} = +154^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *Rf* = 0.94 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), δ 2.04 (s, 3H), δ 5.95 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), δ 6.31 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 6.32 (dd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 7.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 18; 21; 65; 107; 110; 142; 153; 170. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 1232; 1738; 2939; 2990. **MS (m/z)**: 154 [M⁺] (28), 112 (66), 95 (100), 66 (65), 55 (8), 43 (78).

(R)-4-(2-furil)-3-buten-2-il-acetato, (R)-**115**. Óleo amarelo pálido, 41%. $[\alpha]_D^{25} = +139^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *Rf* = 0.95 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 1.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), δ 2.06 (s, 3H), δ 5.48 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2H), δ 6.11 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H), δ 6.25 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 6.36 (dd, *J* = 3.3 Hz; *J* = 1.5 Hz, 1H), δ 6.41 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), δ 7.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 20; 21; 70; 108; 111; 119; 127; 143; 151; 170. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 1738; 2983. **MS (m/z)**: 180 [M⁺] (41), 137 (32), 121 (42), 95(23), 91 (72), 77 (26), 65 (19), 55 (10), 43 (100).

(R)-4-1-(2-furil)-butan-2-il-acetato, (R)-**117**. Óleo incolor, 49%. $[\alpha]_D^{25} = -3.4^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *Rf* = 0.93 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), δ 1.81-1.97 (m, 2H), δ 1.77-1.95 (m, 1H), δ 2.02 (s, 1H), δ 2.60-2.72 (m, 1H), δ 4.84-5.01 (m, 1H), δ 5.98 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), δ 6.26 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), δ 7.29 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 19; 21; 24; 34; 70; 104; 110; 140;

155; 170. **MS (m/z):** 198 [M⁺] (0.5), 122 (100), 107 (98), 93 (20), 81 (60), 66 (10), 53 (18), 43 (52).

(*R*)-1-(2-furil)-propan-2-il-acetato, (*R*)-**119**. Óleo incolor, 50%. $[\alpha]_D^{25} = + 6^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *Rf* = 0.9 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), δ 2.01 (s, 3H), δ 2.87 (ddd, *J* = 6.4 Hz, 15 Hz, 2H), δ 5.14 (sext, *J* = 6.4 Hz, 1H), δ 6.06 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), δ 6.28 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), δ 7.31 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 19; 21; 34; 69; 106; 110; 141; 151; 170. **IV (KBr, cm⁻¹):** 1243; 1373; 1740; 2983. **MS (m/z):** 168 [M⁺] (1), 108 (100), 81 (38), 66 (2), 53 (12), 43 (100).

(*R*)-1-(2-furil)-2-propin-1-il-acetato, (*R*)-**121**. Óleo amarelo pálido, 42%. $[\alpha]_D^{25} = + 3.4^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* = 98%. *Rf* = 0.95 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 2.13 (s, 3H), δ 2.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), δ 6.4 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 6.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), δ 6.58 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 7.45 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 22; 37; 66; 106; 110; 141; 152. **IV (KBr, cm⁻¹):** 1223; 1743; 2130; 2960; 3291. **MS (m/z):** 164 [M⁺] (14), 122 (43), 105 (100), 76 (60), 51 (37), 43 (29).

(*R*)-1-(2-tienil)-etil-acetato, (*R*)-**129**. Óleo incolor, 43%. $[\alpha]_D^{25} = + 114^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *Rf* = 0.94 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), δ 2.09 (s, 3H), δ 6.2 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), δ 6.99 (dd, *J* = 3.3 Hz; *J* = 4.5 Hz, 1H), δ 7.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 7.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 21; 22; 67; 125.1; 125.2; 126; 144; 170. **IV (KBr, cm⁻¹):** 1732, 2985, 3111. **MS (m/z):** 170 [M⁺] (1), 128 (80), 110 (100), 84 (21), 77 (20), 66 (24), 45 (18), 43 (45).

(*R*)-1-(2-tienil)-propan-2-il-acetato, (*R*)-**131**. Óleo incolor, 42%. $[\alpha]_D^{25} = + 7^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* > 99%. *Rf* = 0.9 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.25 (d, *J* = 6 Hz, 3H), δ 2.04 (s, 3H), δ 3.05 (ddd, *J* = 15 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H), δ 5.2-5.0 (m, 1H), δ 6.83 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), δ 6.93 (dd, *J* = 5.2 Hz; *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 7.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 19; 21; 35; 70; 124; 125; 126; 139; 170. **IV (KBr, cm⁻¹):** 1738; 2981. **MS (m/z):** 184 [M⁺] (0.5), 124 (100), 97 (70), 43 (90).

(*R*)-4-(2-tienil)-3-buten-2-il-acetato, (*R*)-**133**. Óleo amarelo pálido, 50%. $[\alpha]_D^{25} = + 140^\circ$ (c1, CHCl₃), *ee* = 93%. *Rf* = 0.95 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), δ 2.07 (s, 3H), δ 5.48 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H), δ 6.01 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H), δ 6.73 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), δ 6.92-6.99 (m, 2H), δ 7.17 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 20; 21; 70; 124; 125; 126; 127; 128; 141; 170. **IV**

(KBr, cm^{-1}): 1646; 1731; 2982. **MS (m/z):** 196 [M^+] (0.2), 135 (100), 121 (13), 111 (23), 97 (48), 91 (43), 77 (13), 65 (14), 45 (17), 43 (82).

(*R*)-4-1-(2-tienil)-butan-2-il-acetato, (*R*)-135. Óleo amarelo pálido, 49%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 7.5^\circ$ (c_1 , CHCl_3), $ee > 99\%$. $R_f = 0.92$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), δ 1.92 (m, 2H), δ 2.04 (s, 1H), δ 2.87 (m, 2H), δ 4.96 (m, 1H), δ 6.79 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H), δ 6.91 (dd, $J = 3.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), δ 7.41 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20; 21; 25; 37; 70; 123; 124; 126; 144; 170. **MS (m/z):** 198 [M^+] (1), 138 (55), 123 (100), 97(45), 43 (28).

9.2.9 Procedimento geral para a preparação das enonas 72-177

Em um erlenmeyer contendo solução composta por 2-furano ou 2-tiofeno carboxaldeído (50 mmol) em acetona/água 2:1 (15 mL) sob banho de gelo, foi adicionada gota a gota solução aquosa de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (2.5 mL de 10% m/m), durante um período de 30 minutos. A solução resultante de coloração escura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até o consumo do material de partida. Então, solução $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (5%) foi adicionada gota a gota até pH 4, seguido de extração com DCM (3 X 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaHCO_3 e salmoura, e depois sêca em Na_2SO_4 e concentrada em um rotavapor. A etapa de purificação foi realizada via destilação horizontal sob vácuo (kugelrohr).

4-(2-furil)-3-buten-2-ona, 72

Sólido cristalino amarelo pálido, 74%. $R_f = 0.31$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm):** δ 2.28 (s, 3H); δ 6.44 (dd, $J = 3.1$ Hz; $J = 1.8$ Hz, 1H); δ 6.57 (d, $J = 16$ Hz, 1H); δ 6.63 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H); δ 7.23 (d, $J = 16$ Hz, 1H); δ 7.46 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm):** δ 27; 112; 115; 124; 129; 144; 150; 197. **IR (Neat, cm^{-1}):** 1255; 1663; 3105; 3501. **MS m/z (rel int.):** 136 [M^+] (71), 121 (100), 94 (66), 65 (88), 43 (38).

4-(2-tienil)-3-buten-2-ona, 177

Óleo amarelo pálido, 70%. $R_f = 0.30$ (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm):** δ 2.48 (s, 3H); δ 6.67 (d, $J = 16$ Hz, 1H); δ 7.21 (dd, $J = 3.5$ Hz; $J = 4.7$, 1H); δ 7.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); δ 7.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H); δ 7.78 (d, $J = 16$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm):** δ 27; 125; 128; 128; 131; 135; 139; 197. **IR (Neat, cm^{-1}):** 1620; 1254; 1017. **MS m/z (rel int.):** 152 [M^+] (50), 137 (100), 109(63), 65 (21), 43 (10).

(*S*)-tert-butil(1-(furan-2-il)etoxi)dimetilsilano, (*S*)-145

Uma solução composta pelo álcool (*S*)-112 (10 mmol - 1.2g) e imidazol (25 mmol - 1.7g) em 30 mL de DCM como solvente à 0 °C foi inicialmente preparada em um balão com capacidade

para 100 mL. Em seguida, foi adicionado TBS-Cl (12 mmol - 1.8g) e então a mistura reacional foi deixada agitando por 12h. Após este tempo, DCM (10 mL) e H₂O (20 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl_(aq) 5% (10 mL) e NaHCO_{3(aq)} (20 mL), sêca em Na₂SO₄ e concentrada. O material resultante foi filtrado em silica gel levando a formação do produto (S)-**145** como óleo incolor em rendimento quantitativo. $[\alpha]_D^{25} = -20$ (c1, CHCl₃). *R_f* = 0.94 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300, CDCl₃):** δ 0.03 (s, 3H), δ 0.09 (s, 3H), δ 0.9 (s, 9H), δ 1.47 (d, *J* = 6 Hz, 3H), δ 4.8 (q, *J* = 6 Hz, 1H), δ 6.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), δ 6.28 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), δ 7.3 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 5; 18; 22; 25; 64; 104; 109; 141; 158. **MS (m/z):** 226 [M⁺], 169 (60), 75 (100).

(S,E)-5-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4-oxohex-2-enal, (S)-**146**

Em um balão de fundo redondo de 150 mL, foi preparada uma solução composta pelo silil-éter (S)-**146** (6.63 mmol - 1.5 g) e NaHCO₃ (13 mmol - 1.09 g) em 30 ml de H₂O/acetona como solvente, em proporção de 9:1. A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo e, em seguida, solução composta por NBS (7.7 mmol - 0.96 g) em 10 mL de H₂O/acetone (9:1) foi adicionada gota a gota. Após adição, a solução resultante permaneceu sob agitação por um tempo de 30 min, em banho de gelo. Em seguida, furano (0.86 mL - 12 mmol) foi adicionado para eliminar o excess de NBS do meio reacional. Após agitação por mais 30 minutos, piridina (0.51 mL - 6.5 mmol) foi adicionada à mistura reacional e o banho de gelo retirado. Dessa forma, a mistura resultante permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por um tempo total de 4h. Após este tempo, a mistura reacional foi transferida para um erlermeyer de 250 mL e então solução saturada de NaCl (50 mL), EtOAc (50 mL) e tampão fosfato pH 4 (80 mL) foram adicionados no mesmo recipiente. A fase orgânica foi separada enquanto que a fase aquosa extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Após a etapa de extração, as fases orgânicas foram combinadas e concentradas em um rotavapor. O óleo de coloração escura obtido foi purificado por cromatografia em silica gel como fase estacionária empregando *n*-hexano/EtOAc em proporção de 4:1 como fase móvel para fornecer um óleo amarelo pálido como produto final em rendimento de 75%. *R_f* = 0.62 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.07 (s, 3H), δ 0.09 (s, 3H), δ 0.9 (s, 9H), δ 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), δ 4.35 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), δ 6.94 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 16 Hz, 1H), δ 7.41 (d, *J* = 16 Hz, 1H), δ 9.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 4.7; 18; 20.7; 25.6; 74.4; 138.6; 127; 140.1; 192.9; 210.2. **MS (m/z):** 242 [M⁺], 183 (100), 99 (60), 75 (60).

Ácido (S,E)-5-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4-oxohex-2-enóico, (S)-**147**

Em um balão de 250 mL equipado com um funil de adição e agitação magnética, o aldeído (S)-**146** (10 mmol - 2.7g) foi dissolvido em 80 mL de acetona. A solução resultante foi resfriada à 0 °C e 4 mL de reagente de Jones [CrO₃/H₂SO₄ (2.8 mol/L)] foi adicionado gota a gota. Após duas horas de reação, a suspensão resultante foi diluída em acetona até volume final de 100 mL e celite foi adicionada. Deixou-se o Sistema sob agitação por mais 15 minutos. A suspensão resultante foi filtrada em sílica gel utilizando pressão. A mistura obtida foi concentrada e purificada em sílica gel como fase estacionária em *n*-hexano/EtOAc como eluente em proporção de 1:1. O produto final (S)-**147** foi obtido como óleo amarelo em 80% de rendimento. $[\alpha]_D^{25} = -35$ (c1, CHCl₃). *R_f* = 0.2 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 0.01 (s, 3H), δ 0.02 (s, 3H), δ 1.27 (d, *J* = 6Hz, 3H), δ 4.30 (q, *J* = 6Hz, 1H), δ 6.72 (d, *J* = 16 Hz, 1H), δ 6.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), δ 10.9 (s, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ - 5.2; - 4.9; 17.9; 20.3; 25.5; 74.2; 131; 136.5; 170.1; 201. **MS (m/z)**: 258 [M⁺], 185 (100), 186 (60), 157 (40).

(S,S)-(E)-4-(furan-2-il)butan-2-il-5-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4-oxohex-2-oato, (S,S)-**156**

Inicialmente foi preparada uma solução composta pelo ácido (S)-**147** (2 mmol - 536 mg) em DCM (20 mL) em um balão de fundo redondo de 50 mL, sob banho de gelo. Foram adicionados DCC (6.8 mmol - 1.4 g), DMAP (5% mol - 62 mg) e uma solução composta pelo álcool (S)-**116** (5.2 mmol - 728 mg) em DCM (2 mL). Em seguida, o banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 12h. Após este tempo, a suspensão resultante foi filtrada e concentrada em um rotavapor. O óleo obtido foi purificado por cromatografia em sílica gel como fase estacionária empregando *n*-hexano/EtOAc em proporção de 9:1 como fase móvel para fornecer um óleo amarelo pálido como produto final em rendimento de 70%. $[\alpha]_D^{25} = -21$ (c1, CHCl₃). *R_f* = 0.82 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 0.07 (s, 3H), δ 0.08 (s, 3H), δ 0.9 (s, 9H), δ 1.30 (d, *J* = 6 Hz, 6H), δ 1.96 (m, 2H), δ 2.98 (m, 2H); δ 4.32 (q, *J* = 6 Hz, 1H), δ 5.03 (m, 1H), δ 5.9 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), δ 6.2 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), δ 6.77 (d, *J* = 16 Hz, 1H), δ 7.28 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), δ 7.53 (d, *J* = 16 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ - 5; - 4.7; 18; 19.7; 19.8; 20.5; 25.6; 34; 34.1; 71.3; 74.4; 105; 110.1; 132.1; 132.2; 134.6; 134.7; 141; 154.7; 154.8; 164.9; 201.3; 201.4.

(S,E)-(S,E)-5,8-dioxooct-6-en-2-il5-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4-oxohex-2-noato, (S,S)-**157**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi preparada uma solução composta pelo éster (S,S)-**156** (0.5 mmol - 190 mg) e NaHCO₃ (0.9 mmol - 76 mg) em 5 ml de H₂O/acetona (9:1) como solvente. A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo e, em seguida, solução composta

por NBS (0.54 mmol - 100 mg) em 2 mL de H₂O/acetone (9:1) foi adicionada gota a gota. Após adição, a solução resultante permaneceu sob agitação por um tempo de 1 h, em banho de gelo. Em seguida, furano (0.1 mL) é adicionado para eliminar o excesso de NBS do meio reacional. Após agitação por mais 30 minutos, piridina (0.04 mL) foi adicionada à mistura reacional e o banho de gelo retirado. Dessa forma, a mistura resultante permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por um tempo total de 4h. Após este tempo, a mistura reacional foi transferida para um erlenmeyer de 250 mL e então solução saturada de NaCl (5 mL), EtOAc (10 mL) e tampão fosfato pH 4 (10 mL) foram adicionados no mesmo recipiente. A fase orgânica foi separada enquanto que a fase aquosa extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Após a etapa de extração, as fases orgânicas foram combinadas e concentradas em um rotavapor. O óleo obtido foi purificado por cromatografia em sílica gel como fase estacionária empregando *n*-hexano/EtOAc em proporção de 4:1 como fase móvel para fornecer um óleo amarelo pálido como produto final em rendimento de 60%. $[\alpha]_D^{25} = -14$ (c1, CHCl₃). *Rf* = 0.37 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.06 (s, 3H), δ 0.08 (s, 3H), δ 0.9 (s, 9H), δ 1.30 (dd, *J* = 6 Hz, 3H), δ 1.9 (m, 2H), δ 2.08 (m, 2H), δ 4.3 (q, *J* = 6 Hz, 1H), δ 5.0-5.11 (m, 1H), δ 6.76 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H), δ 6.77 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), δ 6.79 (d, 16.2 Hz, 1H), δ 7.54 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), δ 9.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ -5.1; -4.7; 18; 20; 20.6; 25.7; 29.4; 37; 37.1; 71; 74.4; 131.8; 135.1; 137.5; 144.3; 165; 193; 198.5; 201.3.

Ácido (S,E)-7-[(S,E)-5-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4-oxohex-2-enil]oxi}-4-oxooct-2-enóico, (S,S)-**158**

Inicialmente foi preparada uma solução composta pelo aldeído (S,S)-**157** (0.15 mmol - 60 mg) em ^tBuOH (2 mL) e 1 mL tampão fosfato (pH 5) em um balão de fundo redondo de 25 mL. Foram adicionados NaClO_{2(aq)} [(0.3 mmol - 50 mg em H₂O (1 mL))] e H₂O₂ (2.5 mL). Em seguida, a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após este tempo, adicionou-se ao sistema reacional 5 mL tampão fosfato (pH 7) e em seguida a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). suspensão resultante foi filtrada e concentrada em um rotavapor. O resíduo final foi obtido como produto puro em rendimento de 96%. *Rf* = 0.2 (1:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.04 (s, 3H), δ 0.05 (s, 3H), δ 0.85 (s, 9H), δ 1.26 (s, 3H), δ 1.29 (s, 3H), δ 1.78 (m, 2H), δ 2.7 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), δ 4.5 (q, *J* = 6.9 Hz 1H), δ 4.60 (d, *J* = 16 Hz, 1H), δ 7.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 4.3; 4.7; 18; 19; 20; 26; 29; 35; 71; 73; 73.8; 131; 134; 135; 140; 164; 168; 200; 200.1.

(*S*)-*tert*-butil[(4-(furan-2-il)butan-2-il)oxy}dimetilsilano, (*S*)-**165**

Uma solução composta pelo álcool (*S*)-**116** (10 mmol - 1.4g) e imidazol (25 mmol - 1.7g) em 30 mL de DCM como solvente à 0 °C foi inicialmente preparada em um balão com capacidade para 100 mL. Em seguida, foi adicionado TBS-Cl (12 mmol - 1.8g) e então a mistura reacional foi deixada agitando por 12h. Após este tempo, DCM (10 mL) e H₂O (20 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada e lavada com HCl_(aq) 5% (10 mL) e NaHCO_{3(aq)} (20 mL), sêca em Na₂SO₄ e concentrada. O material resultante foi filtrado em silica gel levando a formação do produto (*S*)-**165** como óleo incolor em 90% de rendimento. $[\alpha]_D^{25} = -6$ (c1, CHCl₃), *ee* = 97%. *R_f* = 0.85 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 0.05 (s, 6H), δ 0.9 (s, 9H), δ 1.6 (d, *J* = 6 Hz, 3H), δ 1.7 (m, 2H), δ 2.6 (m, 2H), δ 3.8 (m, 1H), δ 5.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), δ 6.27 (dd, *J* = 1.8, Hz *J* = 0.9 Hz, 1H), δ 7.3 (d, *J* = 1.8, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ 18; 23; 24; 25; 37; 67; 104; 110; 140; 156.

(*S,E*)-metil-7-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4-oxooct-2-enoato, (*S*)-**168**

Em um balão de fundo redondo de 150 mL, foi preparada uma solução composta pelo silil-éter (*S*)-**168** (9 mmol - 2.28 g) e NaHCO₃ (13 mmol - 1.09 g) em 30 mL de H₂O/acetona como solvente, em proporção de 9:1. A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo e, em seguida, solução composta por NBS (7.7 mmol - 0.96 g) em 10 mL de H₂O/acetone (9:1) foi adicionada gota a gota. Após adição, a solução resultante permaneceu sob agitação por um tempo de 30 min, em banho de gelo. Em seguida, furano (0.86 mL - 12 mmol) foi adicionado para eliminar o excess de NBS do meio reacional. Após agitação por mais 30 minutos, piridina (0.51 mL - 6.5 mmol) foi adicionada à mistura reacional e o banho de gelo retirado. Dessa forma, a mistura resultante permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por um tempo total de 4h. Após este tempo, a mistura reacional foi transferida para um erlenmeyer de 250 mL e então solução saturada de NaCl (50 mL), EtOAc (50 mL) e tampão fosfato pH 4 (80 mL) foram adicionados no mesmo recipiente. A fase orgânica foi separada enquanto que a fase aquosa extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Após a etapa de extração, as fases orgânicas foram combinadas e concentradas em um rotavapor. O óleo de coloração escura obtido foi utilizado na etapa posterior sem prévia purificação. Em um balão de 100 mL equipado com um funil de adição e agitação magnética, o aldeído (*S*)-**166** foi dissolvido em 60 mL de acetona. A solução resultante foi resfriada à 0 °C e 4 mL de reagente de Jones [CrO₃/H₂SO₄ (2.8 mol/L)] foi adicionado gota a gota. Após duas horas de reação, a suspensão resultante foi diluída em acetona até volume final de 100 mL e celite foi adicionada. Deixou-se o Sistema sob agitação por mais 15 minutos. A suspensão resultante foi filtrada em silica gel utilizando pressão. A

mistura obtida foi concentrada e empregada na etapa posterior sem prévia purificação. Inicialmente foi preparada uma solução composta pelo ácido (S)-**168** em DCM (20 mL) em um balão de fundo redondo de 50 mL, sob banho de gelo. Foram adicionados DCC (7 mmol - 1.4 g), DMAP (5% mol) e excesso de MeOH (5 mL). Em seguida, o banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 12h. Após este tempo, a suspensão resultante foi filtrada e concentrada em um rotavapor. O óleo obtido foi purificado por cromatografia em silica gel como fase estacionária empregando *n*-hexano/EtOAc em proporção de 9:1 como fase móvel para fornecer um óleo amarelo pálido como produto final em rendimento de 40% (3 etapas). $[\alpha]_D^{25} = -7$ (c1, CHCl₃), *ee* = 97%. *R_f* = 0.6 (4:1 *n*-hexano/EtOAc). **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0.02 (s, 3H), δ 0.04 (s, 3H), δ 0.87 (s, 9H), δ 1.13 (d, *J* = 6 Hz, 3H), δ 3.8-3.9 (m, 1H), δ 3.8 (s, 3H), δ 6.6 (d, *J* = 16 Hz, 1H), δ 7.0 (d, *J* = 16 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 4.4; δ 4.8; 18; 23; 25; 32; 37; 52; 67; 130; 139; 166; 199.

Procedimento geral para os acoplamentos cruzados catalisados por [Cu]^I

Em um balão de fundo redondo de 10 mL previamente flambado sob atmosfera de nitrogênio, uma solução composta pelo iodeto vinílico **178** (1.0 mmol - 235 mg), fenol (1.5 mmol), Cs₂CO₃ (2.1 mmol - 650 mg), *N,N*-dimetilglicina (0.3 mmol - 30 mg), CuI (0.1 mmol - 19 mg), em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida à 90 °C sob atmosfera de nitrogênio durante 24h. Após este tempo, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e diluída em acetato de etila (5 mL) e filtrada em silica, sob vácuo. Em seguida, o solvente foi removido e o resíduo de coloração escura foi purificado por cromatografia levando ao aril-éter vinílico correspondente.

Floroglucinol-triacetato, **171**

Em um balão de fundo redondo de 250 mL, anidrido acético (60 mL, 4 eq) foi adicionado gota a gota em uma solução composta por floroglucinol (160 mmol - 20 g) em piridina (100 mL). Após adição, a mistura reacional foi refluxada durante 5 h. Após este tempo, piridina foi removida sob vácuo e o material bruto foi filtrado e lavado com éter diisopropílico fornecendo um sólido branco como produto final em 85% yield. *R_f* = 0.56 (DCM). **¹H NMR (400, CDCl₃):** δ 2.25 (s, 3H), 6.83 (s, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 21; 112; 151; 168. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3091; 1757. **MS (ESI), *m/z* (%):** 211.1 (100), 252 (25) [M].

Éter tribenzil-floroglucinol, **172**

Em um balão de fundo Redondo de 250 mL uma mistura de floroglucinol-triacetato (11.9 mmol- 3 g) cloreto de benzila (42,8mmol - 4.93 mL) e NaH (60% em óleo mineral, 85.7 mmol- 3.4 g) em DMF (60 mL) foi resfriada à 0 °C. H₂O (35.7 mmol - 0.64 mL) foi cuidadosamente adicionada durante um período de 10 minutos. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente. Após este tempo, a solução resultante foi diluída em H₂O. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), lavada com salmoura, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo resultante foi recristalizado em MeOH fornecendo o produto **172** como um sólido branco em rendimento quantitativo. *R_f* = 0.60 (9:1 ciclohexano/EtOAc). ¹H NMR (400, CDCl₃): δ 5.03 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.33-7.46 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 70; 95; 127; 128.0; 128.6; 136; 160. IR (KBr, cm⁻¹): 3089; 3028; 2924; 1593; 1448; 1377; 1252; 1062. MS (ESI), *m/z* (%): 152.0 (100), 282.4 (75), 397.3 (60) [M+1].

3,5-bis(benziloxi)fenol, **173**

Em um balão de fundo redondo de 500 mL, material de partida **172** (50 mmol - 20 g) em 120 mL de acetato de etila e 40 mL de etanol foi totalmente solubilizado em um sonicador. Então, Pd/C (10%) (1.6 g) e ciclohexeno (5 mL) foram adicionados em uma única porção. A solução resultante foi mantida sob refluxo durante 1.5 h. Após este tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada em silica gel e a solução resultante concentrada em um rotavapor. O resíduo final foi purificado por cromatografia em silica gel como fase estacionária usando a mistura de ciclohexano/EtOAc (4:1) como eluente fornecendo o produto **173** como um sólido branco em rendimento de 85% yield. *R_f* = 0.52 (DCM). ¹H NMR (400, CDCl₃): δ 4.98 (Bs, 4H), 6.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 10H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 70; 95.1; 95.5; 127; 128.1; 128.6; 136; 157; 160. IR (KBr, cm⁻¹): 3298; 1595; 1250; 1041. MS (ESI), *m/z* (%): 307.2 (100) [M+1], 308.3 (45) [M+2].

3-[3,5-bis(benziloxi)fenoxi]-2-metilciclohex-2-enona, **174**

O composto **174** foi preparado de acordo com o procedimento geral para os acoplamentos cruzados catalisados por [Cu]^I. O resíduo final foi filtrado em sílica gel Merck 60 (230-400 mesh ASTM) sob vácuo e o óleo amarelo pálido obtido foi usado na etapa reacional posterior sem prévia purificação. **¹H NMR (400, CDCl₃):** δ 1.35 (s, 3H), δ 1.81 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H), δ 2.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), δ 2.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), δ 4.94 (s, 4H), δ 6.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), δ 6.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), δ 7.24-7.34 (m, 15H). **MS (ESI), *m/z* (%):** 415.4 (100) [M+1], 416.4 (25) [M+2].

3-iodo-2-metilciclohex-2-enona, **178**

Em um balão de fundo redondo de 500 mL, I₂ (21.4 mmol - 5.4 g) foi adicionado à temperatura ambiente à uma solução composta por PPh₃ (20.6 mmol - 5.4 g) em CH₃CN (150 mL) como solvente. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 15 minutos à 0 °C. Neste intervalo de tempo, a reação passou a ter coloração amarelada. Então, Et₃N (21.6 mmol - 3 mL) foi adicionada gota a gota e a reação tornou-se verde. Após 5 minutos, uma solução composta por **26** (15.9 mmol - 2 g) em CH₃CN (10 mL) foi adicionada em única porção e a mistura foi refluxada por 8 h à 90 °C. Após refluxo, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo escuro foi dissolvido em éter (160 mL). A mistura resultante foi vigorosamente agitada e o solvente decantado. Este protocolo foi repetido 5 vezes. O combinado orgânico foi filtrado em sílica gel (sob vácuo), o solvente evaporado e o resíduo final purificado por cromatografia em sílica gel usando a mistura composta por ciclohexano/EtOAc como eluente em proporção de 9:1 para fornecer **178** como cristais brancos em 84% de rendimento. *R*_f = 0.50 (9:1 ciclohexano/EtOAc). **¹H NMR (400, CDCl₃):** δ 1.97 (dt, *J* = 6.0 Hz, *J* = 6.8 Hz, 2H), δ 2.02 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H), δ 2.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), δ 3.03 (dt, *J* = 2.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 21; 24; 37; 42; 127; 142; 193. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2924; 1650; 1604; 1328; 1276. **MS (ESI), *m/z* (%):** 59.7 (100), 235 (10) [M], 237 (25) [M+2].

3-(3,5-dimetoxifenoxi)-2-metilciclohex-2-enona, **187**

O composto **187** foi preparado de acordo com o procedimento geral para os acoplamentos cruzados catalisados por [Cu]^I. O resíduo final foi filtrado em sílica gel Merck 60 (230-400 mesh ASTM) sob vácuo e o óleo amarelo pálido obtido foi usado na etapa reacional posterior sem prévia purificação. **¹H NMR (400, CDCl₃):** δ 1.77 (t, *J* = 1.6 Hz, 3H), δ 1.90 - 1.97 (m, 2H), δ 2.37 - 2.42 (m, 4H), δ 3.76 (s, 3H), δ 6.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), δ 6.23 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 7; 21; 26; 36; 55; 96; 97; 120; 156; 161; 168; 199. **MS (ESI), *m/z* (%):** 263.3 (100) [M+1].

2,4-bis(benziloxi)-6-hidroxibenzamida, **190**

CSI (6 mL) foi adicionado em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo o fenol **173** (29.5 mmol - 9 g) em CH₃CN (50 mL) at 0 °C. Após 15 minutos, HCl_(aq) 4M foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 3 dias. O precipitado branco foi filtrado sob vácuo levando a formação do produto desejado **190** como um sólido branco em rendimento de 60%. *R_f* = 0.4 (DCM). **¹H NMR (400, CDCl₃):** δ 5.04 (s, 2H), δ 5.07 (s, 2H), δ 6.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), δ 6.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39-7.40 (m, 10H), δ 7.86 (Bs, 1H), δ 14.14 (Bs, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 70; 71; 92; 95; 97; 100; 127; 128.1; 128.3; 128.7; 128; 129; 135; 136; 159; 163; 166; 172. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3423; 1637; 1602; 1589; 1421; 1150; 750. **MS (ESI), *m/z* (%):** 350.2 (100) [M+1], 351.2 (25) [M+2].

4,6-bis(benziloxi)-2-hidroxi-3-iodobenzamida, **191**

Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo o composto **190** (3.6 mmol - 1.2 g) em DCM (60 mL) foi resfriado à 0 °C, NIS (3.6 mmol - 780 mg) foi adicionado em uma única porção e a suspensão formada foi mantida sob agitação por 10 minutos. Então, 30 mL de K₂CO_{3(aq)} (10%) e H₂O (50 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi sêca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada fornecendo o produto **191** como um sólido de cor marron pálido em rendimento de 80%. *R_f* = 0.64 (DCM). **¹H NMR (400, CDCl₃):** δ 5.07 (s, 2H), δ 5.17 (s, 2H), δ 6.19 (s, 1H), 7.26-7.44 (m, 10H), δ 7.88 (s, 1H), δ 15.11 (Bs, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 70; 71; 77; 89; 98; 126; 128.0; 128.2; 128.7; 129.1; 129.2; 134; 135; 160; 161; 164; 171. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3431; 1635; 1575; 1552; 1000; 756; 650. **MS (ESI), *m/z* (%):** 476.1 (100) [M+1], 477.1 (25) [M+2].

2,4-bis(benziloxi)-6-[(2-metil-3-oxociclohex-1-en-1-il)oxi]benzamida, **193**

O composto **193** foi preparado de acordo com o procedimento geral para os acoplamentos cruzados catalisados por [Cu]^I. O resíduo obtido foi purificado por recristalização em MeOH. O produto final foi obtido em 40% como sólido amarelo pálido. *R_f* = 0.42 (DCM). **¹H NMR (400, CDCl₃):** δ 1.13 (s, 3H), δ 1.95 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H), δ 2.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), δ 2.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), δ 5.06 (s, 2H), δ 5.13 (s, 2H), δ 6.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), δ 6.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), δ 7.34-7.41 (m, 10H), δ 9.75 (s, 1H), δ 13.69 (Bs, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):**

δ 8; 22; 28; 37; 70; 72; 92; 96; 98; 119; 127; 128.4; 128.7; 128.8; 129.2; 129.5; 134; 135; 152; 159; 163; 167; 168; 198. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3342; 1637; 1679; 1523; 1236; 1219; 1197; 1155; 821; 758. **MS (ESI), m/z (%):** 458.3 (100) [M+1], 459.3 (25) [M+2].

4,6-bis(benziloxi)-3-bromo-2-hidroxibenzamida, **195**

Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo o composto **190** (8mmol - 2.8 g) em DCM seco (200 mL) foi resfriada à 0 °C, NBS (8mmol - 1.4 g) foi adicionado e a suspensão resultante mantida sob agitação por 10 minutos. Então, 30 mL de $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$ (10%) e água (50 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 75 mL). O combinado orgânico foi seco em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado levando o produto **195** como sólido amarelo pálido em rendimento de 70% yield. Este produto foi empregado na etapa posterior sem prévia purificação. R_f = 0.52 (DCM).

4,6-bis(benziloxi)-3-bromo-2-[(2-metil-3-oxociclohex-1-en-1-il)oxi]benzamida, **196**

O composto **196** foi preparado de acordo com o procedimento geral para os acoplamentos cruzados catalisados por $[\text{Cu}]^{\text{I}}$. O resíduo obtido foi purificado por recristalização em MeOH seguido por cromatografia em sílica gel usando DCM como eluente. O produto final foi obtido como sólido amarelo pálido em 30% de rendimento. R_f = 0.36 (DCM). **^1H NMR (400, CDCl_3):** δ 1.12 (s, 3H), δ 1.85 (quint, J = 6.4 Hz, 2H), δ 2.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), δ 2.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), δ 5.06 (s, 2H), δ 5.08 (s, 2H), δ 6.11 (s, 1H), δ 7.18-7.34 (m, 10H), δ 9.71 (s, 1H), δ 14.36 (Bs, 1H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 8; 22; 28; 37; 70; 72; 90; 94.3; 94.4; 120; 126; 128; 128.6; 128.8; 129.3; 129.7; 134; 135; 152; 158; 159; 162; 168; 198. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3336; 2169; 1969; 1627; 1600; 1523; 1250; 1047; 740; 700. **MS (ESI), m/z (%):** 538.2 (100) [M+1], 539.2 (100) [M+2].

2-hidroxi-4,6-dimetoxibenzamida, **197**

CSI (6 mL) foi adicionado a um balão de fundo redondo de 250 mL contendo o fenol **186** (65 mmol - 10 g) em CH_3CN (60 mL) à 0 °C. Após 15 minutos, $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 4M foi adicionado e a mistura mantida sob agitação por 24h. O precipitado branco foi filtrado sob vácuo e purificado por cromatografia em sílica gel usando DCM como eluente fornecendo **197** como um sólido branco em rendimento de 60%. R_f = 0.28 (DCM). **^1H NMR (400, CDCl_3):** δ 3.78 (s, 3H), δ 3.88 (s, 3H), δ 5.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), δ 6.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), δ 6.03-6.16 (Bs, 1H), δ 7.88 (Bs, 1H), δ 14.10 (Bs, 1H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 55; 56; 90; 94; 97; 160; 164; 166;

172. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3429; 3267; 3201; 1707; 1612; 1591; 1365; 1150. **MS (ESI), m/z (%):** 198.1 (100) [M+1], 199.3 (10) [M+2].

2-hidroxi-4,6-dimetoxibenzaldeído, **209**

Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo 2,4,6-trimetoxibenzaldeído (**208**) (30.1 mmol - 6 g) em DCM (75 mL) à 0 °C, foi adicionado gota a gota BCl_3 (83 mmol - 83 mL). A mistura reacional de coloração avermelhada permaneceu sob agitação por 20h à temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura foi resfriada em banho de gelo e $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1M, 40 mL) e H_2O (75 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). O combinado orgânico foi misturado e lavado com solução saturada de NaHCO_3 e salmoura. A mistura resultante foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em rotavapor sob vácuo. O material resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel usando DCM como eluente fornecendo o produto **209** como sólido de cor salmão claro em rendimento de 80%. $R_f = 0.75$ (3:2 ciclohexano/EtOAc). **^1H NMR (400, CDCl_3):** δ 3.82 (s, 3H), δ 3.83 (s, 3H), δ 5.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), δ 5.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), δ 10.76 (s, 1H); δ 12.50 (s, 1H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 55.7; 55.7; 90; 92; 106; 163; 166; 168; 191. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2899; 1618; 1585; 1301; 1200; 1150; 802; 790. **MS (ESI), m/z (%):** 183.1 (100) [M+1].

2-(benziloxi)-4,6-dimetoxibenzaldeído, **210**

O composto **209** (18.13 mmol - 3.3 g) e DMF (110 mL) foi adicionado em um balão de fundo redondo de 250 mL. Após solubilização do reagente de partida, a mistura foi resfriada à 0 °C. NaH (60%, 31 mmol - 1.25 g) foi adicionado em porção única à mistura reacional e a suspensão resultante foi agitada à 0 °C por 15 minutos. Após adição de BnCl (31 mmol - 3.6 mL) a mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente. A suspensão foi então aquecida à 80 °C por um período de 6 h. Em seguida, o sistema reacional foi resfriado à 0 °C e H_2O foi adicionada. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 75 mL) e a fase orgânica lavada com salmoura (2x), seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo. O material final foi lavado com 4:1 ciclohexano/EtOAc fornecendo um sólido branco fino em rendimento de 50%. $R_f = 0.35$ (3:2 ciclohexano/EtOAc). **^1H NMR (400, CDCl_3):** δ 3.83 (s, 3H), δ 3.88 (s, 3H), δ 5.14 (s, 2H), δ 6.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), δ 6.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); δ 7.31-7.46 (m, 5H), δ 10.44 (s, 1H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 55; 56; 70; 90; 91; 109; 127; 128; 128; 136; 163.5; 163.8; 166; 187. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2937, 2906, 2843, 1664, 1585, 1570, 1203, 1155, 1050, 810, 738. **MS (ESI), m/z (%):** 273.2 (100) [M+1].

1-(benziloxi)-3,5-dimetoxi-2-(2-metoxivinil)benzeno, **211**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL MeOCH₂PPh₃Cl (2.42 mmol - 830 mg) foi dissolvido em THF anidrido (10 mL) e a mistura resfriada à 0 °C. ^tBuOK (1M, 2.42 mmol - 2.8 mL) foi adicionada e a solução foi agitada à 0 °C por 10 minutos. Então, uma solução composta por benzaldeído **211** (1.08 mmol - 0.3 g) em THF (1 mL) foi adicionada e a mistura agitada à 0 °C por 30 minutos. H₂O foi adicionada e a fase aquosa extraída com Et₂O. O combinado orgânico foi lavado com salmoura, sêco em Na₂SO₄, filtrado e o solvente removido em um rotavapor sob vácuo. O resíduo obtido foi filtrado em sílica gel usando DCM como eluente. A mistura de diastereoisômeros *E/Z*-**211** (7:3) foi obtida como sólido branco em rendimento de 77%, e empregada na etapa posterior sem prévia purificação.

2-[2-(benziloxi)-4,6-dimetoxifenil]acetaldeído, **212**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, a mistura composta por *E/Z*-**211** (1.9 mmol - 573 g) em THF (5 mL) foi preparada. HCl_(aq) (3 M, 4 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi mantida sob refluxo durante 3 h. Após este tempo, o sistema reacional foi resfriado em banho de gelo e solução saturada de NaHCO_{3(aq)} foi adicionada. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 25 mL). Em seguida, a fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, sêca em Na₂SO₄ e filtrada. O solvente foi removido sob vácuo fornecendo um óleo marron. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel como fase estacionária e DCM como eluente fornecendo o produto desejado como óleo incolor em rendimento de 84%. *R_f* = 0.65 (1:1 ciclohexano/EtOAc). ¹H NMR (400, CDCl₃): δ 3.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), δ 3.81 (s, 3H), δ 3.82 (s, 3H), δ 5.08 (s, 2H); δ 6.20 (s, 1H), δ 6.25 (s, 1H), δ 7.28-7.40 (m, 5H), δ 9.62 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 38; 55; 55; 70; 90; 91; 102; 127; 128; 128; 136; 158; 1593; 160; 201.2. IR (KBr, cm⁻¹): 2935; 22839; 1720; 1539; 1197; 1147. MS (ESI), *m/z* (%): 287.1 (100) [M+1], 288.2 (25) [M+2].

Ácido 2-[2-(benziloxi)-4,6-dimetoxifenil]acético, **213**

O aldeído **212** (1.96 mmol - 560 mg) foi dissolvido em ^tBuOH (40 mL) e a mistura resultante resfriada à 0 °C. 2-metil-2-butenol (106 mmol - 11.2 mL) e solução de NaClO₂ (14.3 mmol - 1.3 g) e NaH₂PO₄·H₂O (11.7 mmol - 1.6 g) em H₂O (15 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada por 10 minutos, permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada vigorosamente por 45 minutos. Após este tempo, solução saturada de NH₄Cl_(aq) foi adicionada e a fase aquosa separada e extraída com AcOEt (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura, sêca em Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O sólido obtido foi filtrado em sílica gel

usando DCM como eluente fornecendo o produto desejado como sólido bege pálido em rendimento de 75%. $R_f = 0.42$ (3:2 ciclohexano/AcOEt). **$^1\text{H NMR}$ (400, CDCl_3):** δ 3.71 (s, 2H), δ 3.78 (s, 3H), δ 3.80 (s, 3H), δ 5.05 (s, 2H), δ 6.15 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H); δ 6.19 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), δ 7.26-7.39 (m, 5H). **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ 28; 55; 55; 70; 91; 92; 103; 127; 127; 128; 136; 158; 159; 160; 176. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2933; 1697; 1612; 1598; 1201; 1186. **MS (ESI), m/z (%):** 303.2 (100) $[\text{M}+1]$.

metil 2-[2-(benziloxi)-4,6-dimetoxifenil]acetato, **214**

Em um balão de fundo redondo de 10 mL, quantidades catalíticas de HCl concentrado foram adicionados à solução de ácido carboxílico **213** (0.17 mmol - 50 mg) em MeOH (2 mL). A mistura resultante foi mantida sob refluxo por 2.5h. Após refluxo, a mistura reacional foi permitida resfriar à temperatura ambiente e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi removido em Et_2O e a fase orgânica foi lavada com $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ e salmoura, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel como fase estacionária usando DCM como eluente, fornecendo o produto **214** como um sólido branco em rendimento de 79%. $R_f = 0.77$ (1:1 ciclohexano/AcOEt). **$^1\text{H NMR}$ (400, CDCl_3):** δ 3.62 (s, 3H), δ 3.67 (s, 2H), δ 3.78 (s, 3H), δ 3.79 (s, 3H), δ 5.05 (s, 2H); δ 6.16 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), δ 6.19 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), δ 7.26-7.40 (m, 5H). **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ 28; 51; 55.3; 55.8; 70; 91; 92; 104; 127.1; 127.8; 128; 137; 158; 159; 160. 173. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2933; 1743; 1593; 1454; 1195; 1145. **MS (ESI), m/z (%):** 317.1 (100) $[\text{M}+1]$.

metil 2-[2-(benziloxi)-4,6-dimetoxifenil]hept-6-enoato, **215**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL previamente flambado sob atmosfera de nitrogênio, o material de partida **214** (4.5 mmol - 1.44 g) foi dissolvido em THF (5 mL) e a solução resultante foi resfriada à $-80\text{ }^\circ\text{C}$. Após resfriamento, LDA 2M (5 mmol - 2.5 mL) foi adicionado à reação na mesma temperatura. O sistema reacional permaneceu sob agitação por 45 minutos e então 5-bromopenteno (5.48 mmol - 0.65 mL) em THF (10 mL) e HMPA (0.5 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente *overnight* sob atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi diluída com 1:1 éter de petróleo (30 mL), lavado com solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ e salmoura, seca em Na_2SO_4 e filtrada. Após remoção do solvente sob vácuo, o material bruto obtido foi purificado por cromatografia em sílica gel como fase estacionária usando DCM como eluente, fornecendo um sólido branco como produto em rendimento de 50%. $R_f = 0.77$ (1:1 ciclohexano/AcOEt). **$^1\text{H NMR}$ (400, CDCl_3):** δ 1.16-1.44 (m, 2H), δ 1.69-1.99 (m, 2H), δ 2.0-2.21 (m, 2H), δ 3.55 (s, 3H), δ 3.77 (s, 3H), δ 3.78 (s,

3H), δ 4.08 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H), δ 4.88 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 9.9$ Hz, 1H), δ 4.93 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 17.2$ Hz, 1H), δ 5.02 (d, $J = 12$ Hz, 1H), δ 5.07 (d, $J = 12$ Hz, 1H), δ 5.75 (ddt, $J = 6.6$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 17.2$ Hz, 1H), δ 6.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), δ 6.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), δ 7.28-7.4 (m, 5H); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)**: δ 26; 29; 33; 39; 51; 55.3; 55.7; 70; 91; 92; 110; 114; 127.1; 127.8; 128; 137; 139; 157; 158; 159; 175. **IR (KBr, cm^{-1})**: 2945; 2931; 2835; 1734; 1602; 1585; 1186; 1187; 1105. **MS (ESI), m/z (%)**: 385.3 (100) $[\text{M}+1]$, 386.3 (100) $[\text{M}+2]$.

metil 2-[2-(benziloxi)-4,6-dimetoxifenil]-2-metilhept-6-enoato, **216**

Em um balão de fundo redondo de 10 mL previamente flambado em atmosfera de nitrogênio, o material de partida **215** (1.95 mmol - 750 mg) foi dissolvido em THF (2.5 mL) e a solução foi resfriada à 0 °C. Após resfriamento, LDA 2M (3 eq. em 2 mL THF) foi adicionado à reação e a mistura foi agitada durante 30 min à 40 °C. Em seguida, MeI (3 eq em 1 mL THF) foi adicionado lentamente à reação à 0 °C. A mistura foi permitida agitar à temperatura ambiente sob atmosfera inerte. A mistura resultante foi diluída com 1:1 éter de petróleo (30 mL), lavado com solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ e salmoura, seca em Na_2SO_4 e filtrada. Após remoção de solvente, o material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel em DCM como eluente fornecendo um sólido branco como produto final em 30% de rendimento. $R_f = 0.77$ (1:1 ciclohexano/AcOEt). **^1H NMR (400, CDCl_3)**: δ 1.23-1.41 (m, 2H), δ 1.6 (s, 3H), δ 1.89-2.13 (m, 4H), δ 3.53 (s, 3H), δ 3.74 (s, 3H), δ 3.76 (s, 3H), δ 4.86-4.97 (m, 2H), δ 5.01 (s, 1H), δ 5.02 (s, 1H), δ 5.76 (ddt, $J = 6.6$ Hz, $J = 11.2$ Hz, $J = 15.6$ Hz, 1H), δ 6.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), δ 6.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), δ 7.29-7.42 (m, 5H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)**: δ 26; 29; 33; 34; 51; 55.3; 55.7; 70; 91; 92; 110; 114; 127.1; 127.8; 128; 137; 139; 157; 158; 159; 175. **MS (ESI), m/z (%)**: 398.2 (100) $[\text{M}+1]$, 400.2 (25) $[\text{M}+2]$.

REFERÊNCIAS

1. Dua, J.; Shrivasta, S.; Sonwane, S. K.; Shrivasta, S. K. *Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review. Advances in Biological Research.* **2011**, 5, 120-144.
2. Peterson, Lisa. *Reactive Metabolites in the Biotransformation of Molecules Containing a Furan Ring. Chemical Research in Toxicology.* **2013**, 26, 6-25.
3. Dean, F. M. *Recent Advances in Furan Chemistry. Advances in Heterocyclic Chemistry.* **1982**, 30, 167-238.
4. Lipshutz, B. H. *Five-Membered Heteroaromatic Rings as Intermediates in Organic Synthesis. Chemical Review.* **1986**, 86, 795-819.
5. Nozoe, S.; Hirai, K.; Tsuda, K.; Ishibashi, K.; Shirazaka, M; Grove, J. F. *The Structure of Pyrenophorine. Tetrahedron Letters.* **1965**, 6, 4675-4677.
6. Sunazuka, T.; Hirose, T.; Harigaya, H.; Takamatsu, S.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ōmura, S. *Relative and Absolute Stereochemistries and Total Synthesis of (+)-Macrosphelides A and B, Potent, Orally Bioavailable Inhibitors of Cell-Cell Adhesion. Journal of American Chemical Society.* **1997**, 119, 10247-10248.
7. Lang, L.; Mitova, M. I.; Ellis, G.; Van der Sar, S.; Phipps, R. K.; Blunt, J. W.; Cummings, N. J.; Cole, L. J.; Munro, M. H. G. *Bioactivity Profiling Using HPLC/Microtiter-Plate Analysis: Application to a New Zealand Marine Alga-Derived Fungus, Gliocladium sp. Journal of Natural Products.* **2006**, 69, 621-624.
8. (a) Meinel, K. *Ann.* **1934**, 510, 129. (b) Meinel, K. *Ann.* **1935**, 516, 231. Highlight in: (c) Clauson-Kaas, N; Jorgen, F. *Nuclear Oxidation of Furfural. Acta Chemica Scandinavica.* **1947**, 1, 415-421.
9. Clauson-Kaas, N.; Franz, L.; Jorgen, F. *The Alkoxylation of Simple Furans and Related Reactions. Acta Chemica Scandinavica.* **1948**, 2, 109-115.
10. Clauson-Kaas, N.; Franz, L.; Kirsten, G. *Electrolytic Methoxylation of Furan. Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 531-534.
11. (d) Clauson-Kaas, N. *The Action of Bromine on Furans. A New Synthesis of 2,5-Diacetoxy-2,5-dihydrofuran. Acta Chemica Scandinavica.* **1947**, 1, 379-381.
12. Achmatowicz, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Synthesis of Methyl 2,3-dideoxy-DL-alk-2-enopyranosides from Furan Compounds: A General Approach to the Total Synthesis of Monosaccharides. Tetrahedron.* **1971**, 27, 1973-1996.

13. Ghosh, A. K.; Brindisi, M. *Achmatowicz Reaction and its Application in the Syntheses of Bioactive Molecules*. *RSC Advances*. **2016**, 6, 111564-111598.
14. Bosshar, P.; Eugster, C. H. *The Development of the Chemistry of Furans*. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. **1966**, 7, 378-490.
15. Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'aurea, M. *Oxidative Ring Opening of Furan Derivatives to α,β -Unsaturated γ -Dicarbonyl Compounds, Useful Intermediates for 3-Oxocyclopentenones Synthesis*. *Tetrahedron*. **1979**, 36, 661-663.
16. Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'aurea, M. *Pyridinium Chlorochromate: A Versatile Oxidant in Organic Synthesis*. *Synthesis*. **1982**, 4, 245-258.
17. Adger, B. M.; Barret, C.; Brennan, J.; McKervey, M. A.; Murray, R. W. *Oxidation of Furans with Dimethyldioxirane*. *Journal of Chemical Society Communication*. **1991**, 21, 1553-1554.
18. Dominguez, C.; Csáky, A. G.; Plumet, J. *Magnesium Monoperoxyphthalate: A New Reagent for the Oxidative Ring Opening of Furans to Cis-Enediones*. *Tetrahedron Letters*. **1990**, 52, 7669-7670.
19. Williams, P. D.; Legoof, E. *Enedione-Functionalized Macrocycles via Oxidative Ring Opening of Furans*. *Journal of Organic Chemistry*. **1981**, 46, 4143-4147.
20. Kobayashi, Y.; Watatani, K. Kikori, Y.; Mizojiri, R. *A New Approach to (+)-Brefeldin A via a Nickel-Catalyzed Coupling Reaction of Cyclopentenyl Acetate and Lithium 2-furylborate*. *Tetrahedron Letters*. **1996**, 37, 6125-6128.
21. Couladouros, E. A.; Georgiadis, M. P. *Products from Furans. 4. Selective Oxidation of 2-Furfuryl Alcohol Derivatives, in the Presence of Aryl Thioethers, with N-bromosuccinimide (NBS). A New Procedure for the Preparation of 2H-pyran-3(6H)-ones*. *Journal of Organic Chemistry*. **1986**, 51, 2725-2727.
22. Perron, F.; Albizatj, K. F. *Synthesis of Oxidized Spiroketal via 2-Furyl Ketone Oxidation-Rearrangement*. *Journal of Organic Chemistry*. **1989**, 54, 2044-2047.
23. Kobayashi, Y.; Nakano, M.; Okui, H. *Chiral Synthesis of (+)-Aspicilin by Using a Furyl Group as the Masked γ -oxo- α,β -unsaturated Carboxylic Acid*. *Tetrahedron Letters*. **1997**, 38, 8883-8886.
24. (a) Kobayashi, Y.; Nakano, M.; Kumas, J. B.; Kishihara, K. *Efficient Conditions for Conversion of 2-Substituted Furans into 4-Oxygenated 2-Enoic Acids and Its Application to Synthesis of (+)-Aspicilin, (+)-Patulolide A, and (-)-Pyrenophorin*. *Journal of Organic Chemistry*. **1998**, 63, 7505-7515. (b) Kobayashi, Y.; Okui, H. *An Efficient Synthesis of Antibiotic (-)-A26771B*. *Journal of Organic Chemistry*. **2000**, 65, 612-615.

25. (a) Kobayashi, Y.; Acharya, H. P. First Total Synthesis of Macrosphelides C and F. *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 2817-2820. (b) Kobayashi, Y.; Wang, Y. G. Synthesis of Macrosphelides H and G. *Tetrahedron Letters*. **2002**, 43, 4381-4384. (c) Kobayashi, Y. Matsuumi, M. First Total Synthesis of Grahamimycin A. *Journal of Organic Chemistry*. **2000**, 65, 7221-7224. (d) Kobayashi, K. Kumar, G. B.; Kurachi, T.; Acharya, H. P.; Yamazaki, T.; Kitazume, T. Furan Ring Oxidation Strategy for the Synthesis of Macrosphelides A and B. *Journal of Organic Chemistry*. **2001**, 66, 2011-2018.
26. Prasad, K. R. Pawar, A. B. Enantioselective Formal Synthesis of Palmerolide A. *Organic Letters*. **2011**, 13, 4252-4255. (b) Prasad, K. R.; Sunnam, S. K. Total Synthesis of (+)-Pinelic Acid. *Synthesis*. **2013**, 45, 1991-1996. (c) Prasad, K. R.; Revu, O. Total Synthesis of (+)-Seimathopolide A. *Journal of Organic Chemistry*. **2014**, 3, 1461-1466.
27. Moran, W. J. Rodriguez, A. Metal-Catalyzed Furan Synthesis. A review. *Organic Preparations and Procedures International*. **2012**, 44, 103-130.
28. Nelson, D. L. Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Worth Published, 3rd Ed. New York, USA, **2000**.
29. Taylor, S. S.; Kornev, A. P. Protein Kinases: Evolution of Dynamic Regulatory Proteins. *Trends in Biochemical Sciences*. **2011**, 36, 65-77.
30. Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*. Springer-Verlag. 5th Ed. Berlin, Alemanha, **2004**.
31. Reetz, M. T. Biocatalysis in Organic Chemistry and Biotechnology: Past, Present, and Future. *Journal of American Chemical Society*. **2013**, 135, 12480-12496.
32. Guengerich, F. P. Thematic minireview Series: Metals in Biology 2013. *Journal of Biological Chemistry*. **2013**, 288, 17065-17077.
33. DeSantis, G.; Wong, K.; Farwell, B.; Chatman, K.; Zhu, Z.; Tomlinson, G.; Huang, H.; Tan, X.; Bibbs, L.; Chen, P.; Kretz, K.; Burk, M. J. Creation of a Productive, Highly Enantioselective Nitrilase through Gene Site Saturation Mutagenesis (GSSM). *Journal of American Chemical Society*. **2003**, 125, 11476-11477.
34. France, S. P.; Hussain, S.; Hill, A. M.; Hepworth, L. J.; Howard, R. M.; Keith R. Mulholland, K. R.; Flitsch, S. L.; Turner, N. J. *ACS Catalysis*. **2016**, 6, 3753-3759.
35. Lovering, F.; Bicker, J. Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2009**, 52, 6752-6756.

36. Chen, C. S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. *Quantitative Analysis of Biochemical Kinetic Resolutions of Enantiomers. Journal of American Chemical Society.* 1982, 104, 7294-7299.
37. Rakels, J. L. L.; Straathof, A. J. J.; Heijnen, J. J. *A Simple Method to Determine the Enantiomeric Ratio in Enantioselective Biocatalysis. Enzyme and Microbial Technology.* 1993, 15, 1051-1056.
38. Hasan, F.; Shah, A. A.; Hameed, A. *Industrial Applications of Microbial Lipases. Enzyme Microb Technol.* 2006, 39, 235-251.
39. Houde, A.; Kademi, A.; Leblanc, D. *Lipases and Their Industrial Applications: An Overview. Applied Biochemistry and Biotechnology.* 2004, 118, 155-170.
40. (a) Steunenbergh, P.; Siim, M.; Zuilhof, H.; Sanders, J. P. M.; Scott, E. L.; Franssen, M. C. R. *Lipase-Catalyzed Aza-Michael Reaction on Acrylate Derivatives. Journal of Organic Chemistry.* 2013, 78, 3802-3813. (b) Wang, J. L.; Liu, B. K.; Yin, C.; Wu, Q.; Lin, X. F. *Candida antarctica Lipase B-Catalyzed the Unprecedented Three-Component Hantzsch-Type Reaction of Aldehyde with Acetamide and 1,3-dicarbonyl Compounds in Non-Aqueous Solvent. Tetrahedron.* 2011, 67, 2689-2692. (c) Feng, X. W.; Li, C.; Wang, N.; Li, K.; Zhang, W. W.; Wang, Z.; Yu, X. Q. *Lipase-Catalyzed Decarboxylative Aldol Reaction and Decarboxylative Knoevenagel Reaction. Green Chemistry.* 2009, 11, 1933-1936. (d) Muthusamy, K.; Lalitha, K.; Prasad, Y. S.; Thamizhanban, A.; Sridharan, V.; Maheswari, C. U. Nagarajan, S. *Lipase-Catalyzed Synthesis of Furan-Based Oligoesters and Their Self-Assembly-Assisted Polymerization. ChemSusChem.* 2018, 14, 2453-2463. (e) Sharma, U. K.; Sharma, N.; Kumar, R.; Kumar, R.; Sinha, A. K. *Biocatalytic Promiscuity of Lipase in Chemoselective Oxidation of Aryl Alcohols/Acetates: A Unique Synergism of CAL-B and [hmim]Br for the Metal-Free H₂O₂ Activation. Organic Letters.* 2009, 11, 4846-4848.
41. Holmquist, M. *Alpha Beta-Hydrolase Fold Enzymes Structures, Functions and Mechanisms. Current Protein and Peptide Science.* 2000, 1, 209-235.
42. (a) Jaeger, K. E.; Arpigny, J. L. *Bacterial Lipolytic Enzymes: Classification and Properties. Biochemical. Journal.* 1999, 343, 177-351. (b) Kourist, R.; Jochens, H.; Bartsch, S.; Kuipers, R.; Padhi, S. K.; Gall, M.; Böttcher, D.; Joosten, H. J. Bornscheuer, U. T. *The Alpha/Beta-Hydrolase Fold 3DM Database (ABHDB) as a Tool for Protein Engineering. Chembiochem.* 2010, 11, 1635-1643.
43. Stauch, B.; Fisher, S. J.; Cianci, M. *Open and Closed States of Candida Antarctica Lipase B: Protonation and the Mechanism of Interfacial Activation. Journal of Lipids Research.* 2015, 56, 2348-2358.

44. Edgcomb, S. P.; Murphy, K. P. *Variability in the pKa of Histidine Side-Chains Correlates with Burial Within Proteins. Proteins: Structure, Function and Genetics.* **2002**, 49, 1–6.
45. Gotor-Fernández, V.; Brieva, R.; Gotor, V. Lipases: Useful Biocatalysts for the Preparation of Pharmaceuticals. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic.* **2006**, 40, 111-120.
46. Orrenius, C. *Biocatalysis and Biotransformations.* **1997**, 16, 1-15.
47. Khan, F. I.; Lan, D.; Durrani, R.; Huan, W.; Zhao, Z.; Wang, Y. *The Lid Domain in Lipases: Structural and Functional Determinant of Enzymatic Properties. Frontiers in Bioengineering Biotechnology.* **2017**, 5, 1-13.
48. Kumar, A.; Dhar, K.; Kanwar, S. S.; Arora, P. P. *Lipase Catalysis in Organic Solvents: Advantages and Applications. Biological Procedures Online.* **2016**, 18, 1-11.
49. Rouf, R.; Gupta, P.; Aga, M. A.; Kumar, B.; Chaubey, A.; Parshad, R.; Taneja, S. C. *Chemoenzymatic Synthesis of Piperoxan, Prosympal, Dibozane, and Doxazosin. Tetrahedron: Asymmetry.* 2012, 23, 1615–1623.
50. Nelson, W. L.; Wennerstrom, J. E.; Dyer, D. C.; Engel, M. *Absolute Configuration of Glycerol Derivatives. 4. Synthesis and Pharmacological Activity of Chiral 2-Alkylaminomethylbenzodioxans, Competitive Alpha-Adrenergic Antagonists. Journal of Medicinal Chemistry.* **1977**, 20, 880-885.
51. Nagarapu, L.; Gaikad, H. K.; Bantu, R.; Manikonda, S. R. *Chemoenzymatic Synthesis with Lipase Catalyzed Resolution and Evaluation of Antitumor Activity of (R/S)-2-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl]-1Hpyrrolo[3,4b]quinolin-3(2H)-one European Journal of Medicinal Chemistry.* 2011, 46, 2152-2156.
52. Sugiyama, K.; Kawanishi, S.; Oki, Y.; Kamyia, M.; Egi, M.; Akai, S. *Lipase-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Naphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one Derivatives by a One-pot Dynamic Kinetic Resolution/Intramolecular Diels-Alder Reaction: Total Synthesis of (-)-Himbacine. Bioorganic Medicinal Chemistry.* **2018**, 26, 1378–1386.
53. Gregoritza, M.; Brandl, F. P. *The Diels-Alder Reaction: A Powerful Tool for the Design of Drug Delivery Systems and Biomaterials. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2015, 97, 438–453.
54. Carvalho, A. C. L. M.; Fonseca, T. S.; Mattos, M. C.; Oliveira, M. C. F.; Lemos, T. L. G.; Molinari, F.; Romano, D.; Serra, I. *Recent Advances in Lipase-Mediated Preparation of Pharmaceuticals and Their Intermediates. International Journal Molecular Science.* **2015**, 16, 29682–29716.
55. Paek, S-M. *Synthetic Advances in Macrophelides: Natural Anticancer Agents. Molecules.* **2014**, 19, 15982-16000.

56. Kaminska, J.; Górnicka, I.; Sikora, M.; Góra, J. *Preparation of Homochiral (S)- and (R)-1-(2-furyl)ethanols by Lipase-Catalyzed Transesterification. Tetrahedron Asymmetry.* **1996**, 7, 907-910.
57. Ghanem, A.; Schurig, V. *Lipase-Catalyzed Irreversible Transesterification of 1-(2-furyl)ethanol Using Isopropenyl Acetate. Chirality.* **2001**, 13, 118-123.
58. Mamaghani, M.; Mahmood, N. O.; Moghisseh, A. A.; Pourmohamad, L. *Synthesis and Kinetic Resolution of Furyl Substituted Secondary Carbinols by Porcine Pancreatic Lipase Under Solvent Free Conditions. Journal of Iranian Chemical Society.* **2008**, 2, 238-243.
59. Hara, P.; Turcu, M. C.; Sundell, R.; Tosa, M.; Paizs, C.; Irimie, F. D.; Kanerva, L. T. *Lipase-Catalyzed Asymmetric Acylation in the Chemoenzymatic Synthesis of Furan-based Alcohols. Tetrahedron: Asymmetry.* **2013**, 24, 142-150.
60. Devendra, S.; Yadavi, G. *Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of ($\pm$)-1-(2-furyl) ethanol. Chirality.* **2014**, 26, 286-292.
61. Choi, Y. K.; Suh, J. H.; Lee, D.; Lim, T.; Jung, J. Y.; Kim, M. J. *Dynamic Kinetic Resolution of Acyclic Allylic Acetates Using Lipase and Palladium. Journal of Organic Chemistry.* **1999**, 64, 8423-8424.
62. Lee, D.; Huh, E. A.; Kim, M. J.; Jung, H. M. Koh, J. H.; Park, J. *Dynamic Kinetic Resolution of Allylic Alcohols Mediated by Ruthenium- and Lipase-Based Catalysts. Organic Letters.* **2000**, 2, 2377-2379.
63. Akai, S.; Hanada, R.; Fujiwara, N.; Kita, Y.; Egi, M. *One-Pot Synthesis of Optically Active Allyl Esters via Lipase–Vanadium Combo Catalysis. Organic Letters.* **2010**, 12, 4900-4903.
64. Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry Of The Transition Metal.* 4th Ed. New Jersey, USA, **2005**.
65. Bracher, F. Schulte, B. *Total Synthesis of Both Enantiomers of The Macrocyclic Lactone Citreofuran. Natural Product Research.* **2003**, 17, 293-299.
66. Pires, D. S. F. *Derivados de Furano e Tiofeno 2-substituídos: Síntese, RCE e Aplicação Na Preparação De Lactonas Bioativas. Dissertação (Dissertação em Química).* UFPE. Recife, **2013**.
67. (a) Porte, A.; Porte, L. H. M.; Oliveira, L. M. *Cromatografia Gasosa Quiral na Resolução de Enantiômeros Envolvidos em Flavours de Frutas. Química Nova,* **2014**, 37, 1670-1679.
(b) Singh, A. K.; Maria, E. R. K. H.; Santoro, M. I. R. M. *Cromatografia Líquida com Fase*

- Quiral Aplicada na Separação Enantiomérica de Fármacos Cardiovasculares. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* **2006**, 42, 553-566.
68. Lourenço, T. C. Cassiano, N. M.; Cass, Q. B. *Fases Estacionárias Quirais para Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Química Nova*, **2010**, 33, 2155-2164.
69. Hinze, W. L.; Riehl, T. E.; Armstrong, D. W.; DeMond, W.; Alak, A.; Ward, T. *Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers Using a Chiral Beta.-Cyclodextrin-Bonded Stationary Phase and Conventional Aqueous-Organic Mobile Phases. Analytical Chemistry.* **1985**, 57, 237-242.
70. Collins, C. H. *Fundamentals of chromatography.* Campinas: UNICAMP, **2006**.
71. Ferreira, D. S. P.; Ferreira, J. G.; Filho, E. F. S.; Princival, J. L. Tuning Lipase-Catalysed Kinetic Resolution of 2-substituted Thiophenes and Furans: A Scalable Chemoenzymatic Route to Masked γ -bis-oxo-alcohols. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic.* **2016**, 126, 37-45.
72. Ferreira, J. G.; Princival, C. R.; Oliveira, D. M.; Nascimento, R. X.; Princival, J. L. Enzymatic Kinetic Resolution of Internal Propargylic Diols. Part I: A New Approach for the Synthesis of (S)-pent-2-yn-1,4-diol, a Natural Product from *Clitocybe catinus*. *Organic Biomolecular Chemistry.* **2015**, 13, 6458-6462.
73. König, C. M.; Harms, K.; Koert, U. *Stereoselective Synthesis of Methyl 7-Dihydrotrioxacarcinoside B. Organic Letters.* **2007**, 9, 4777-4779.
74. Slagbrand, T.; Lundberg, H.; Adolfsson, H. *Ruthenium-Catalyzed Tandem-Isomerization/Asymmetric Transfer Hydrogenation of Allylic Alcohols. Chemistry: A European Journal.* **2014**, 20, 1-6.
75. Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. A Rule to Predict which Enantiomer of a Secondary Alcohol Reacts Faster in Reactions Catalyzed by Cholesterol Esterase, Lipase from *Pseudomonas cepacia*, and Lipase from *Candida rugosa*. *Journal of Organic Chemistry.* **1991**, 56, 2656-2665.
76. Kazlauskas, R. J.; Jing, Q. *Determination of Absolute Configuration of Secondary Alcohols Using Lipase-Catalyzed Kinetic Resolutions. Chirality.* **2008**, 20, 724-735.
77. Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Yoshida, M.; Noyori, R. *General Asymmetric Hydrogenation of Hetero-aromatic Ketones. Organic Letters.* **2000**, 2, 1749-1751.

78. Akai, S.; Hanada, R.; Fujiwara, N.; Kita, Y.; Egi, M. *One-Pot Synthesis of Optically Active Allyl Esters via Lipase–Vanadium Combo Catalysis*. *Organic Letters*. **2010**, 12, 4900-4903.
79. Lang, L.; Mitova, M. I.; Ellis, G.; Van der Sar, S.; Phipps, R. K.; Blunt, J. W.; Cummings, N. J.; Cole, L. J.; Munro, M. H. G. *Bioactivity Profiling Using HPLC/Microtiter-Plate Analysis: Application to a New Zealand Marine Alga-Derived Fungus, Gliocladium sp.* *Journal of Natural Products*. **2006**, 69, 621-624.
80. Jarowicki, K.; Kocienski, P. *Protecting Groups*. *Contemporary Organic Synthesis*. **1995**, 2, 315-336.
81. E. J. Corey.; Venkateswarlu, A. *Protection of Hydroxyl Groups as Tert-butyldimethylsilyl Derivatives*. *Journal of American Chemical Society*. **1972**, 94, 6190-6191.
82. Steglich, W.; Neises, B. *Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids*. *Angewandte Chemie International Edition*, **1978**, 17, 522-524.
83. Sal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Oxidation of α,β -unsaturated Aldehydes*. *Tetrahedron*. 1981, 37, 2091-2096.
84. Zhang, W. Robins, M. J. *Removal of Silyl Protecting Groups from Hydroxyl Functions with Ammonium Fluoride in Methanol*. *Tetrahedron Letters*. **1992**, 33, 1177-1180.
85. Ono, M.; Nakamura, H.; Konno, F.; Akita, H. *Total Syntheses of Macrosphelides (+)-A, (-)-A and (+)-E*. *Tetrahedron Asymmetry*. **2000**, 11, 2753-2764.
86. Nozoe, S.; Hirai, K.; Tsuda, K.; Ishibashi, K.; Shirazaka, M; Grove, J. F. *The Structure of Pyrenophorine*. *Tetrahedron Letters*. **1965**, 6, 4675-4677.
87. Ishibashi, K. *J. Agriculture Chemical Society Japan*. **1961**, 35, 257-262.
88. (a) Grove, J. F. *Metabolic Products of Stemphylium Radicinum. Part I. Radicinin*. *Journal of Chemical Society*. **1964**, 0, 3234-3239. (b) Hase, T. A.; Holmberg, O. C. *A Short Route to Pyrenophorin and Vermiculine*. *Journal of Organic Chemistry*. **1981**, 46, 3137-3139.
89. Kastanias, M. A. *Agriculture Chemical Society Japan*. 2005, 53, 5943- 5947.
90. (a) Trost, B. M.; Godleski, S. A.; Belletire, J. L. *Synthesis of (+/-)-Catharanthine via Organopalladium Chemistry*. *Journal of Organic Chemistry*. **1979**, 44, 2052-2054. (b) Dumont, W.; Vermeyen, C.; Krief, A. *Novel Synthetic Route γ -oxo-acrylates Application to the Synthesis of Pyrenophorin Antibiotic*. *Tetrahedron Letters*. **1984**, 25, 2883-2886. (c)

- Derguini, F.; Linstrumelle, G. 3-alkoxy-allenyllithium Reagents as β -acyl Vinyl Anion Equivalents. A New Synthesis of Pyrenophorin. *Tetrahedron Letters*. **1984**, 25, 5763-5766.
91. Albert V.; Hall, M. *mTOR Signaling in Cellular and Organismal Energetics*. *Current Opinion in Cell Biology*. **2015**, 33, 55-66.
 92. Humphrey, S. J.; James, D. E.; Mann, M. *Protein Phosphorylation: A Major Switch Mechanism for Metabolic Regulation*. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. **2015**, 26, 676-687.
 93. (a) Johnson, L. N. *The Regulation of Protein Phosphorylation*, *Biochemical Society Transactions*. **2009**, 37, 627-641. (b) Cohen, P. *The Origins of Protein phosphorylation*. *Nature Cell Biology*. **2002**, 4, E127-E130. (c) Cohen, P. *The Role of Protein Phosphorylation in Human Health and Disease*. *European Journal of Biochemistry*. **2001**, 19, 5001-5010.
 94. Fischer, E. H.; Krebs, E. G. *Conversion of Phosphorylase b to Phosphorylase a in muscle extracts*. *Journal of Biological Chemistry*. 1955, 216, 121-132.
 95. Walsh D. A.; Perkins, J. P.; Krebs, E. G. *An Adenosine 3',5'-monophosphate-Dependant Protein Kinase from Rabbit Skeletal Muscle*. *Journal of Biological Chemistry*. **1968**, 243, 3763-3765. For structural details see: (b) De Bondt, H. L.; Rosenblatt, J.; Jancarik, J.; Jonest, H. D.; Morgan, D. O.; Kim, S. H. *Crystal Structure of Cyclin-Dependent Kinase 2*. *Nature*. **1993**, 363, 595-602.
 96. Eckhart, W.; Hutchinson, M. A.; Hunter, T. *An activity Phosphorylating Tyrosine in Polyoma T Antigen Immunoprecipitates*. *Cell*. **1979**, 18, 925-933.
 97. Hunter, T. *A Thousand and One Protein Kinases*. *Cell*. **1987**, 50, 823-829.
 98. Eswaran, J.; Kinapp, S. *Insights into Protein Kinase Regulation and Inhibition by Large Scale Structural Comparison*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. **2010**, 1804, 429-432.
 99. Ardito, F.; Giuliano, M.; Perrone, D.; Troiano, G.; Muzio, L. L. *The Crucial Role of Protein Phosphorylation in Cell Signaling and its Use as Targeted Therapy (Review)*. *International Journal of Molecular Medicine*. **2017**, 40, 271-280.
 100. (a) Kraus, J. ; Kraus, M. ; Liu, N. ; Bader, J. ; Geurink, P. P. ; de Bruine, G. ; Kisselev, A. F. ; Overkleeft, H. ; Driessen, C. *The Novel β 2-Selective Proteasome Inhibitor LU-102 Decreases Phosphorylation of I Kappa B and Induces Highly Synergistic Cytotoxicity in Combination with Ibrutinib in Multiple Myeloma Cells*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. **2015**, 76, 383-396. (b) Zhu, N. Xiao, H. ; Wang, L. M. ; Fu, S. ; Zhao, C. ;

Huang, H. *Mutations in Tyrosine Kinase and Tyrosine Phosphatase and their Relevance to the Target Therapy in Hematologic Malignancies. Future Medicine.* **2015**, 11, 659-673.

101. (a) Shawver, L. K. ; Slamon, D. ; Ullrich, A. *Smart Drugs: Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy. Cancer Cell.* **2002**, 1, 117-123. (b) Slamon, D. J. ; Clark, G. M. ; Wong, S. G. ; Levin, W. J. ; Ullrich, A. ; McGuire, W. L. *Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu oncogene. Science.* **1987**, 235, 177-182.

102. (a) Rikova, K. et al. *Global Survey of Phosphotyrosine Signaling Identifies Oncogenic Kinases in Lung Cancer. Cell.* **2007**, 131, 1190-1203. (b) Sharma, S. V. ; Bell, D. W. ; Settleman, J. ; Haber, D. A. *Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. Natural Reviews Cancer.* **2007**, 7, 169-181.

103. (a) Jagarlamudi, K. K. Hanson, L. O.; Erickson, S. *Breast and Prostate Cancer Patients Differ Significantly in their Serum Thymidine Kinase 1 (TK1) Specific Activities Compared with those Hematological Malignancies and Blood Donors: Implications of Using Serum TK1 as a Biomarker. BMC Cancer.* **2015**, 15, 1-12. (b) Mehraein-Ghomi, F.; Church, D. R.; Scheiber, C. L.; Weichmann, A. M.; Basu, H. S. *Inhibitor of p52 NF- κ B Subunit and Androgen Receptor (AR) Interaction Reduces Growth of Human Prostate Cancer Cells by Abrogating Nuclear Translocation of p52 and Phosphorylated AR. Genes Cancer.* **2015**, 6, 428-444.

104. (a) Paladino, D.; Yue, P.; Furuya, H.; Rosser, C. J.; Turkson, J. *A Novel Nuclear Src and p300 Signaling Axis Controls Migratory and Invasive Behavior in Pancreatic Cancer. Oncotarget.* **2016**, 7, 7253-7267.

105. (a) Corless, C. L.; Fletcher, J. A.; Heinrich, M. C. *Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors. Journal of Clinical Oncology.* **2004**, 22, 3813-3825. (b) Javidi-Sharifi, N. ; Traer, E. ; Martinez, J. ; Gupta, A. ; Taguchi, T. ; Dunlap, J. ; Heinrich, M. C. ; Corless, C. L. ; Rubin, B. P. ; Druker, B. J. ; Tyner, J. W. *Crosstalk Between KIT and FGFR3 Promotes Gastrointestinal Stromal Tumor Cell Growth and Drug Resistance. Cancer Research.* **2015**, 75, 880-891.

106. Baxter, B. K.; DiDone, L.; Ogu, D.; Schor, S.; Krysan, D. J. *Identification, in vitro Activity and Mode of Action of Phosphoinositide-Dependent-1 Kinase Inhibitors as Antifungal Molecules. ACS Chemical Biology.* **2011**, 6, 502-510.

107. Dar, A. C.; Shokat, K. M. *The Evolution of Protein Kinase Inhibitors from Antagonists to Agonists of Cellular Signaling. Annual Review of Biochemistry.* **2011**, 80, 769-795.

108. Sugawara, F. et al. *The Structure and Biological Activity of Cercosporamide From Cercosporidium henningsii. The Journal of Organic Chemistry.* **1991**, 56, 909-910.

109. Hoffman, A. M.; Mayer, S. G.; Strobel, G. A.; Hess, W. M.; Grange, H. A.; Harper, J. K.; Arif, A. M.; Grant, D. M.; Kelly, S. E. G. *Purification, Identification and Activity of*

- Phomodione, a Furandione from an Endophytic Phoma Species. Phytochemistry. 2008, 69, 1049-1056.*
110. Hosoya, T. US 20100152467 A1. **2010.**
111. Sussman, A. *et al.* *Discovery of Cercosporamide, a Known Antifungal Natural Product, as a Selective Pkc1 Kinase Inhibitor through High-Throughput Screening. Eukaryotic Cell. 2004, 3, 932-943.*
112. Newton, A. C. *Protein Kinase C: Structural and Spatial Regulation by Phosphorylation, Cofactors, and Macromolecular Interactions. Chemical Reviews. 2001, 101, 2353-2364.*
113. LaFayette, S. L.; Collins, C.; Zaas, A. K.; Schell, W. A.; Quiroz, M. B.; Gunatilaka, A. A. L.; Perfect, J. L.; Cowen, L. L. *PKC Signaling Regulates Drug Resistance of the Fungal Pathogen Candida Albicans via Circuitry Comprised of Mkc1, Calcineurin, and Hsp90 PlosPathogens. 2010, 6, 1-23.*
114. Konicek, B. W. *et al.* *Inhibition of Mnk Kinase Activity by Cercosporamide and Suppressive Effects on Acute Myeloid Leukemia Precursors. Blood. 2011, 13, 1849-1857.*
115. Altman, J. K.; Szilard, A.; Konicek, B. W.; Iversen, P. W.; Kroczyńska, B.; Glaser, H. *Inhibition of Mnk Kinase Activity by Cercosporamide and Suppressive Effects on Acute Myeloid Leukemia Precursors. Blood. 2013, 121, 3675-3681.*
116. Liu, Y. *Inhibition of Eukaryotic Initiation Factor 4E Phosphorylation by Cercosporamide Selectively Suppresses Angiogenesis, Growth and Survival of Human Hepatocellular Carcinoma. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2016, 84, 237-243.*
117. Furukawa, A.; Arita, T.; Satoh, S.; Araki, K.; Kuroha, M.; Oshumi, J. *(-)-Cercosporamide Derivatives as Novel Antihyperglycemic Agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2009, 19, 724-726.*
118. (a) Hayakawa, I.; Shioya, R.; Agatsuma, T.; Furukawa, H.; Naruto, S.; Sugano, Y. *4-Hydroxy-3-methyl-6-phenylbenzofuran-2-carboxylic Acid Ethyl Ester Derivatives as Potent Anti-Tumor Agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2004, 14, 455-458.* (b) Bazin, M-A.; Tomasoni, C.; Rousseau, B.; Roussakis, C.; Marchand, P. *Synthesis and Antiproliferative Activity of Benzofuran-Based Analogs of Cercosporamide Against Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines. European Journal of Medicinal Chemistry. 2013, 69, 823-832.*
119. Matsuo, J.; Murakami, M. *The Mukaiyama Aldol Reaction: 40 Years of Continuous Development. Angewandte Chemie International Edition. 2013, 52, 1-11.*
120. Araujo, D. M. F.; Vieira, G. A. B.; Mattos, M. C.; Lemos, T. L. G.; Oliveira, M. C. F.; Melo, V. M. M.; Gonzalo, G.; Fernandez, V. G.; Gotor, V. *Chemoenzymatic preparation of a*

biologically active naphthoquinone from *Tabebuia impetiginosa* using lipases or alcohol dehydrogenase. *Journal of Molecular Catalysis B*. **2009**, 61, 279-283.

121. Sundén, H.; Ma, J. N.; Hansen, L. K.; Gustavsson, A. L.; Burstein, E. S.; Olson, R. *Design of a Highly Selective and Potent Class of Non-planar Estrogen Receptor β Agonists*. *ChemMedChem*. **2013**, 8, 1283-1294.

122. Tang, Y.; Jiang, C.; Zhang, X.; Liu, C.; Lin, J.; Wang, Y.; Du, C.; Peng, X.; Li, W.; Liu, Y.; Cheng, M. *Collective Syntheses of 2-(3-Methylbenzofuran-2-yl)phenol-Derived Natural Products by a Cascade [3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Aromatization Strategy*. *Journal of Organic Chemistry*. **2017**, 82, 11102-11109.

123. Rajakuma, P.; Murali, V. *TiCl₄/Dioxane-A Facile and Efficient System for De-O-Benzoylation, De-O-Allylation, and De-O-Xylylation of Phenolic Ethers*. *Synthetic Communications*. **2003**, 33, 3891-3896.

124. Ma, D.; Cai, Q.; Xie, X. *CuI/*N,N*-Dimethylglycine-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Vinyl Halides with Phenols and its Application to the Assembly of Substituted Benzofurans*. *Synlett*. **2005**, 11, 1767-1770.

125. Appel, R. *Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage*. *Angewandte Chemie International Edition*. **1975**, 14, 801-811.

126. Grant, S. W. ; Gallagher, T. K.; Bobko, M. A.; Duquenne, C.; Axten, J. M. *Rapid Synthesis of Diversely Functionalized 3,4,7-trisubstituted Indoles*. *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52, 3376-3378.

127. Unpublished results

128. Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Additive Effects on Asymmetric Catalysis*. *Chemical Reviews*. **2016**, 116, 4006-4123.

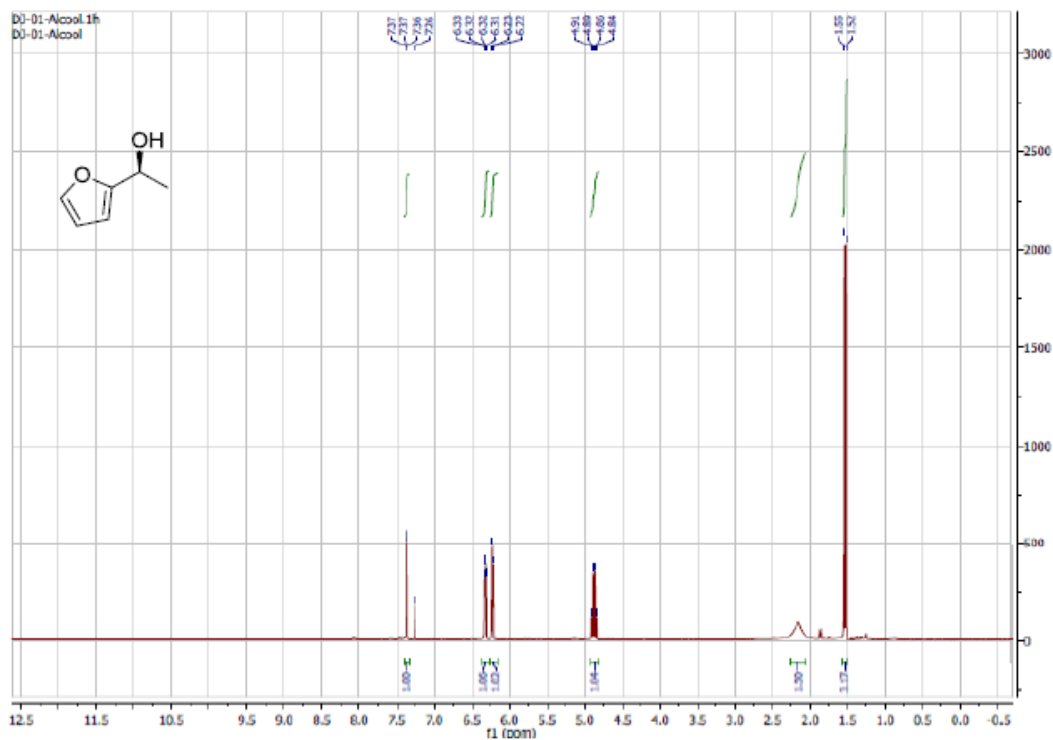
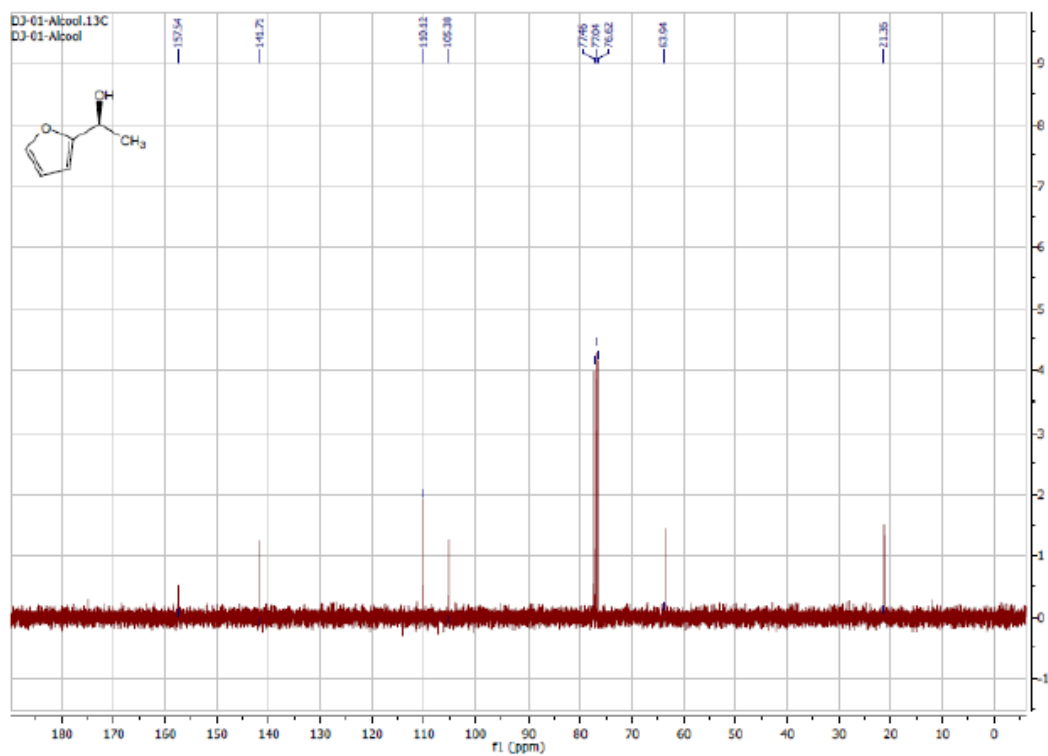
129. Huang, G-J.; Reddy, M. V. B. ; Wu, T. S. *A Concise Synthesis of Viscolin, and its Anti-Inflammatory Effects Through the Suppression of iNOS, COX-2, ERK Phosphorylation and Proinflammatory Cytokines Expressions*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2012**, 48, 371-378.

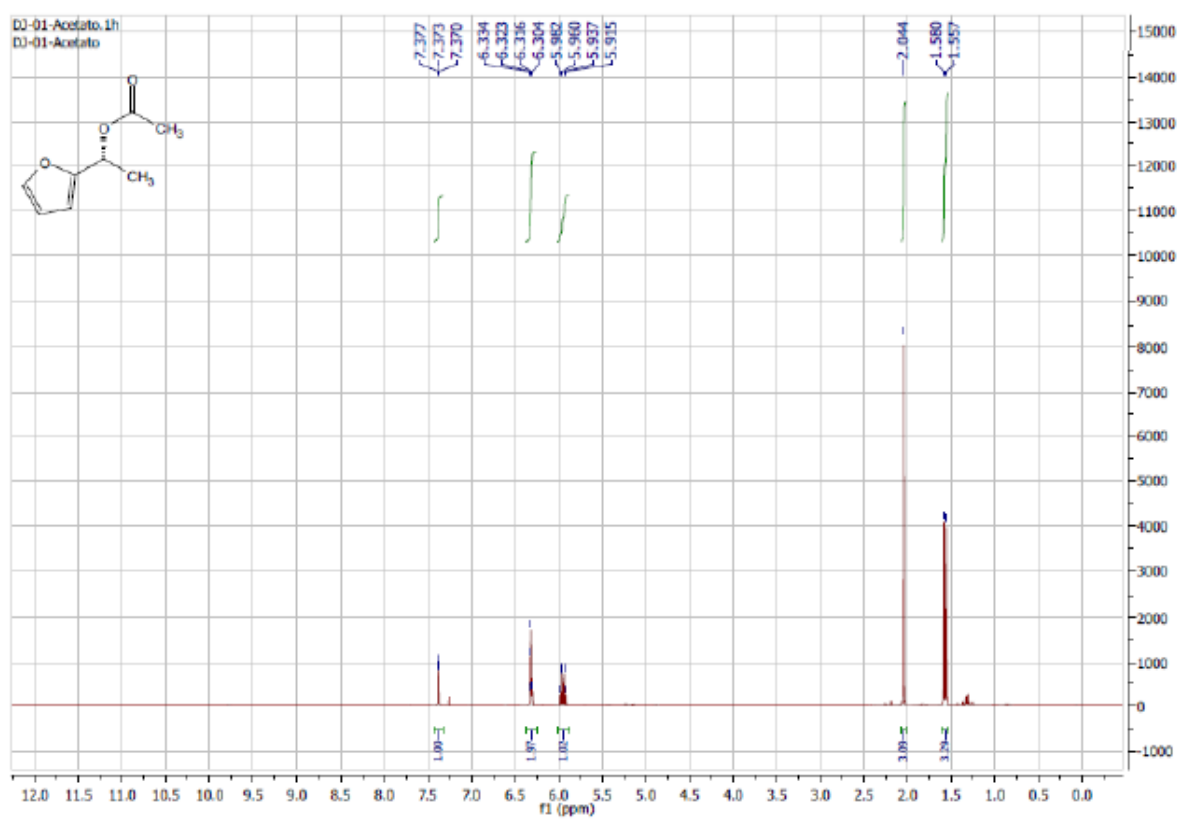
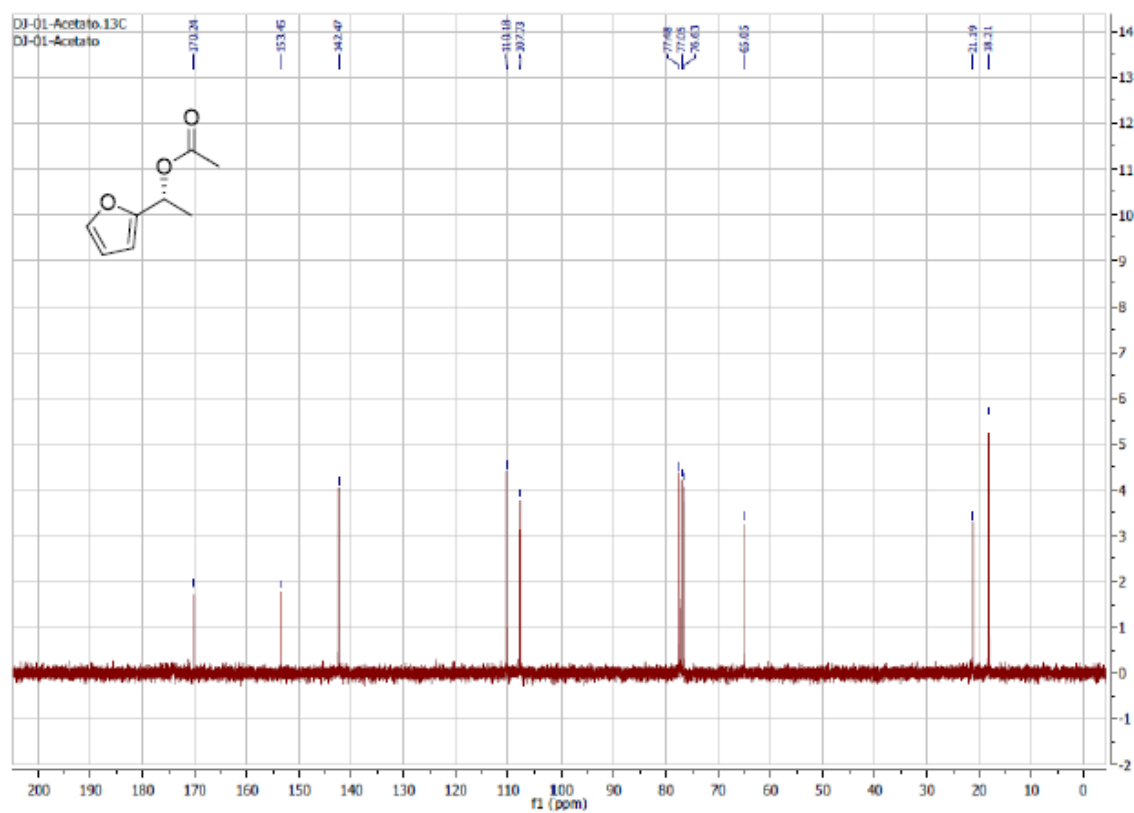
130. Beierlein, J. M. *et al. Synthetic and Crystallographic Studies of a New Inhibitor Series Targeting Bacillus anthracis Dihydrofolate Reductase*. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2008**, 51, 7532-7540.

131. Liu, Z.; Yoon, G.; Cheon, S. H. *An Enantioselective Total Synthesis of (S)-(-)-Licochalcone E: Determination of the Absolute Configuration* *Tetrahedron*. **2010**, 66, 3165-3172.

132. (a) Bach, T.; Grosch, B.; Strassner, T.; Herdtweck, E. *Enantioselective [6 π]-Photocyclization Reaction of an Acrylanilide Mediated by a Chiral Host. Interplay Between Enantioselective Ring Closure and Enantioselective Protonation. Journal of Organic Chemistry.* **2003**, 68, 1107–1116. (b) Munster, N.; Parker, N. A.; Dijk, V.; Paton, R. S.; Smith, M. D. *Visible Light Photocatalysis of 6 π Heterocyclization. Angewandte Chemie international Edition.* **2017**, 56, 9468-9472.
133. Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. London: Longman Scientific & Technical - 18thed - **1989**.

ANEXOS

Espectro 1. Espectro de RMN- ^1H do composto **112** (CDCl_3 , 300 Mz)Espectro 2. Espectro de RMN- ^{13}C do composto **112** (CDCl_3 , 75 Mz)

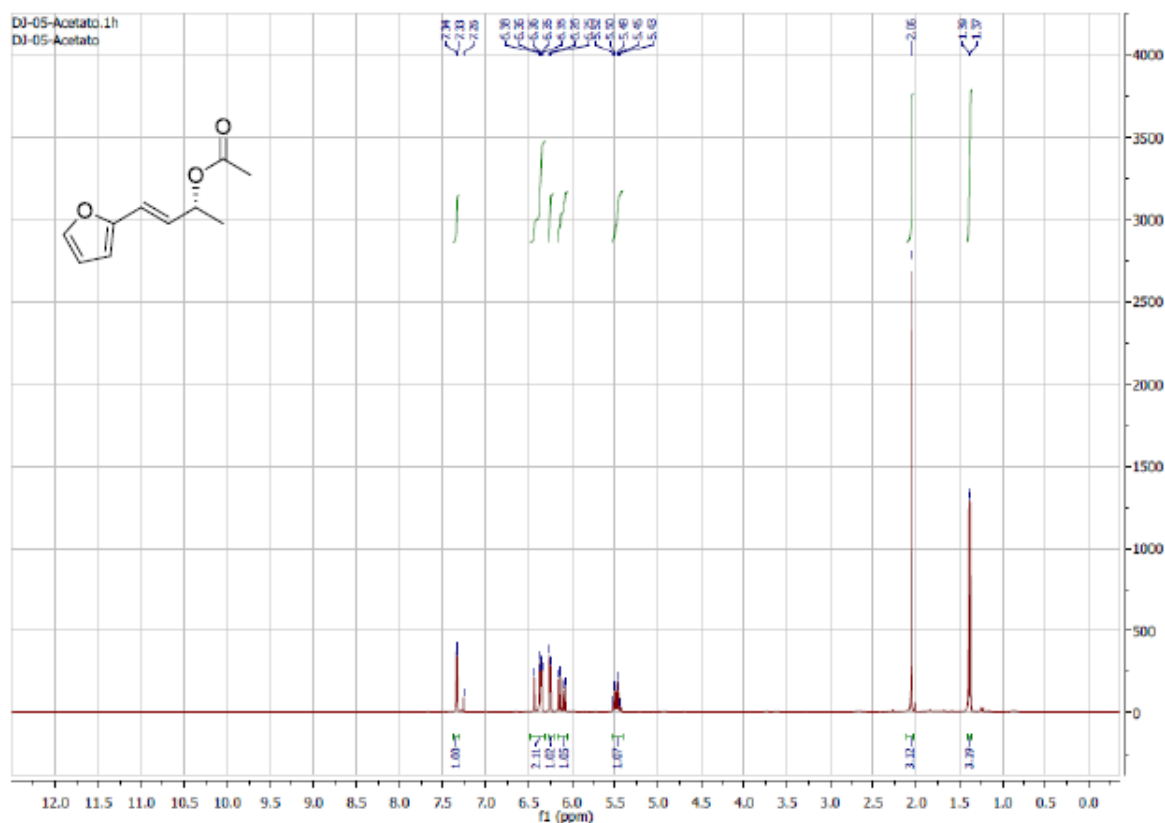
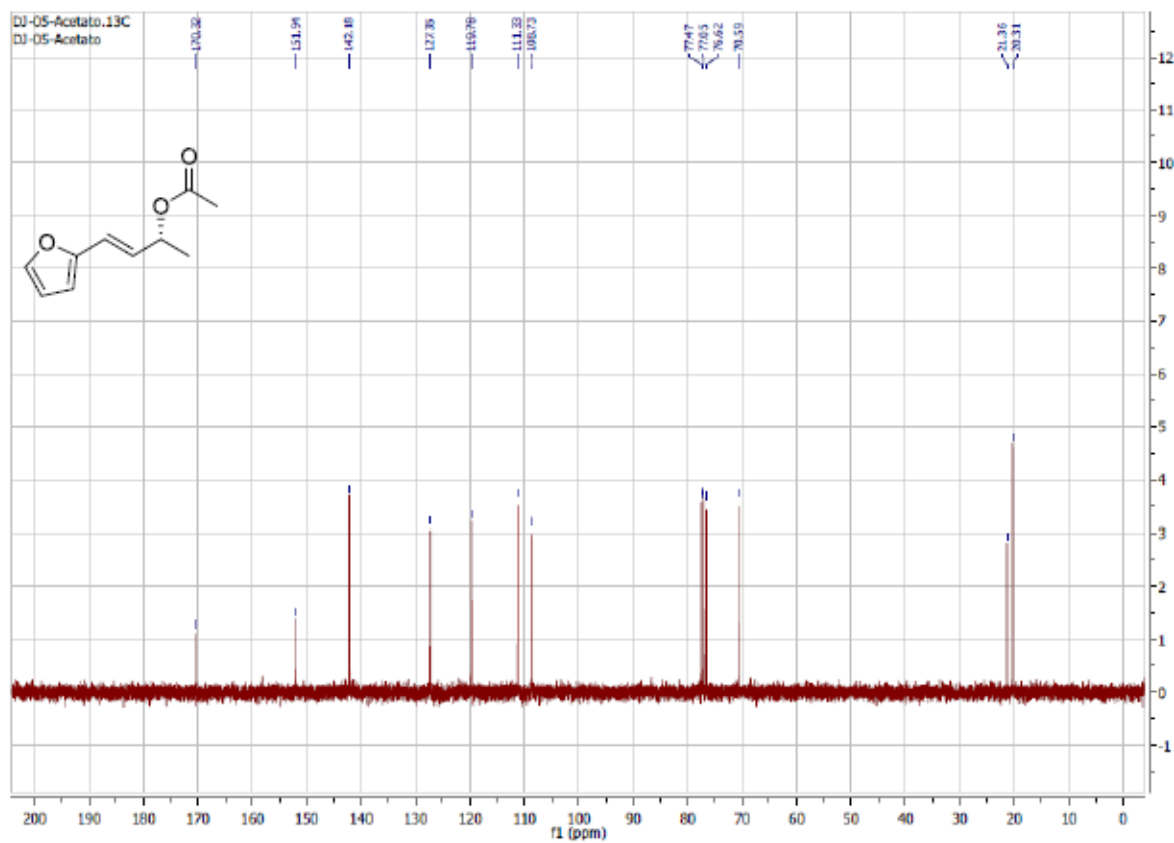
Espectro 3. Espectro de RMN- ^1H do composto **113** (CDCl_3 , 300 Mz)Espectro 4. Espectro de RMN- ^{13}C do composto **113** (CDCl_3 , 75 Mz)

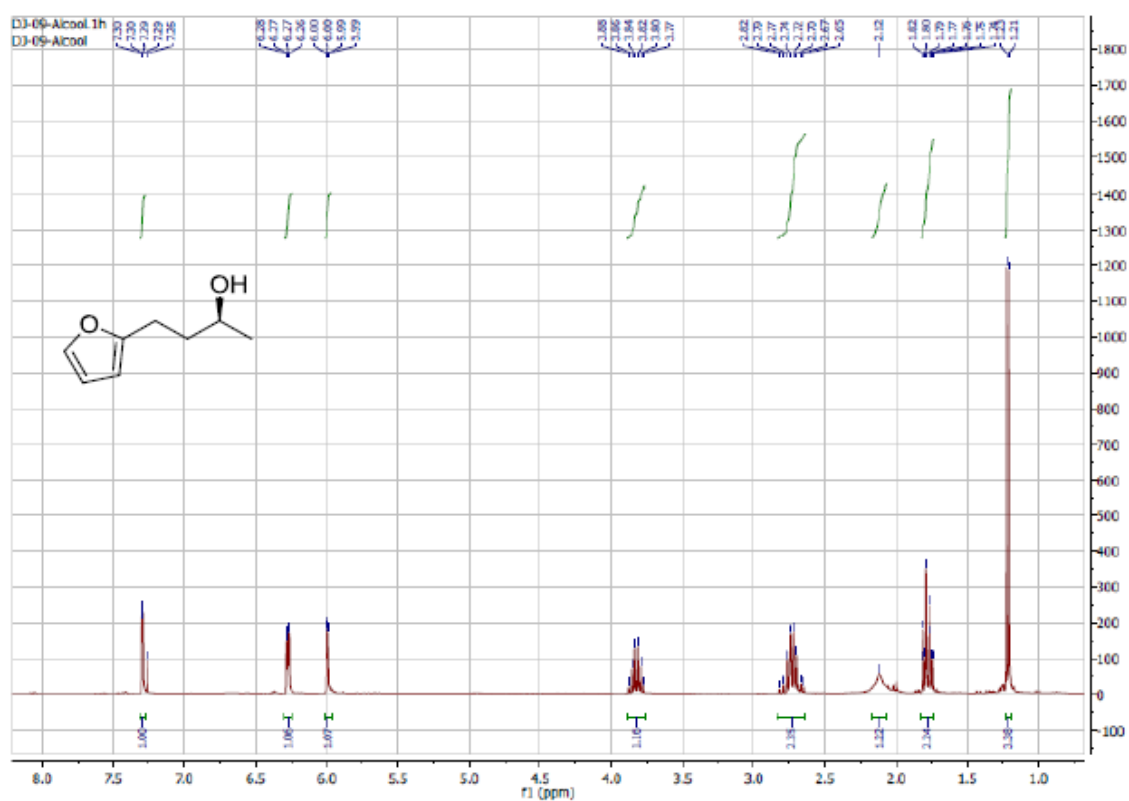
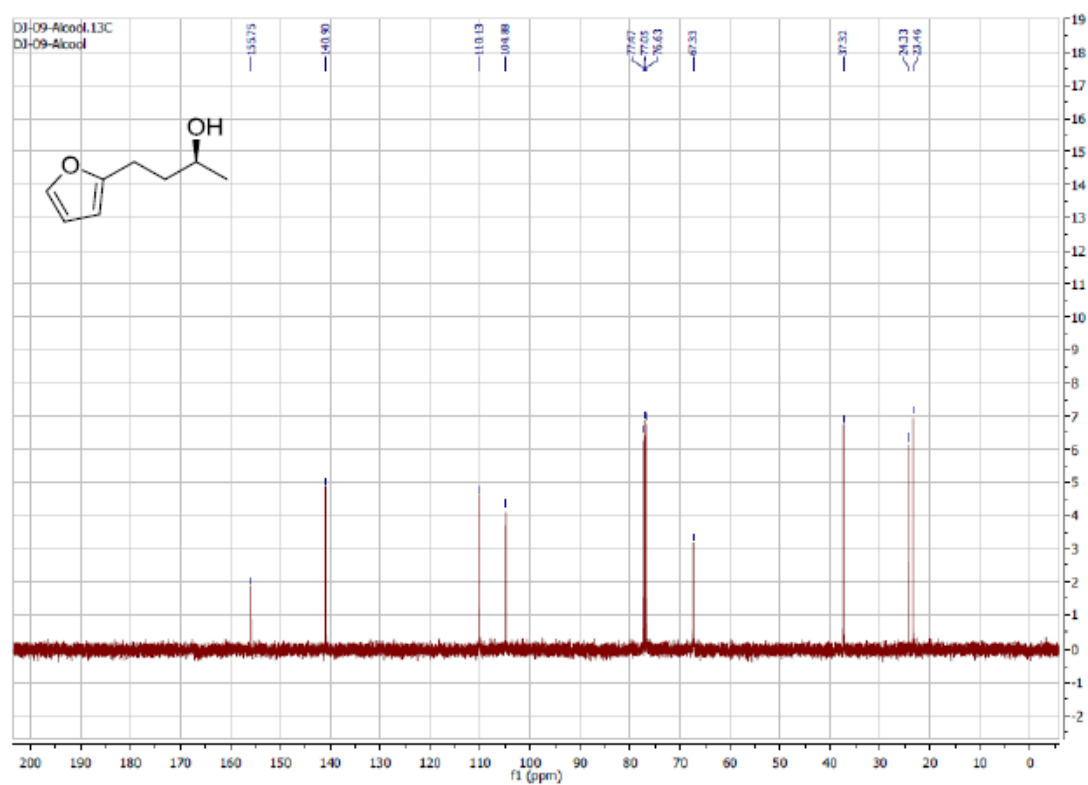
DI-05-Alcohol.13C
DI-05-Alcohol

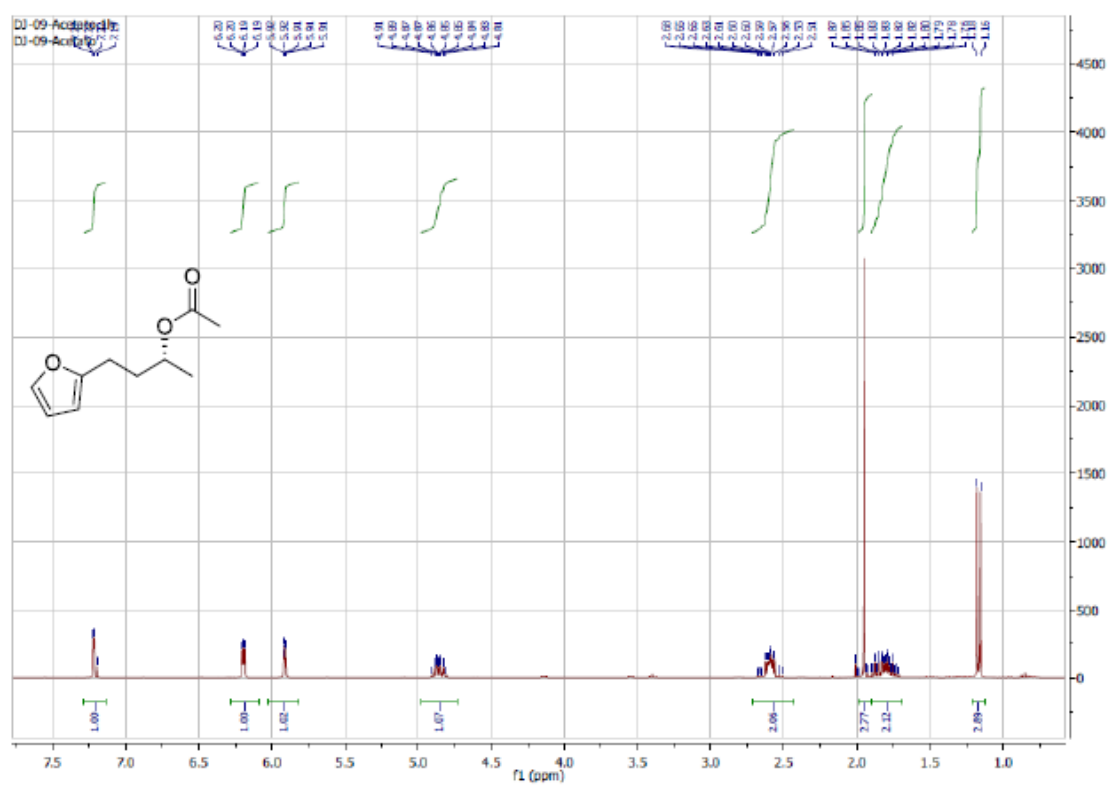
Chemical structure of DI-05-Alcohol: CC(O)C=Cc1ccoc1

13C NMR peaks (ppm): 152.35, 141.55, 132.49, 117.72, 111.28, 108.01, 77.45, 77.03, 76.60, 68.47, 23.41.

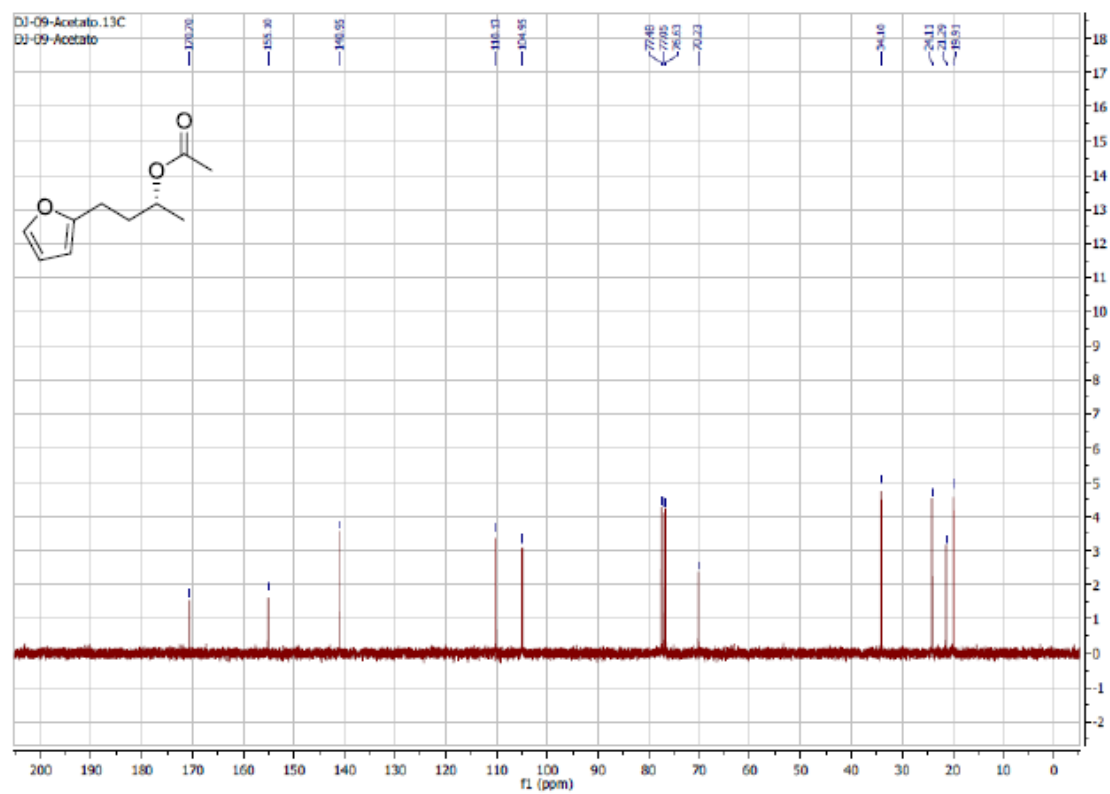
Espectro 6. Espectro de RMN-¹³C do composto **114** (CDCl₃, 75 Mz)

Espectro 7. Espectro de RMN- ^1H do composto **115** (CDCl_3 , 300 Mz)Espectro 8. Espectro de RMN- ^{13}C do composto **115** (CDCl_3 , 75 Mz)

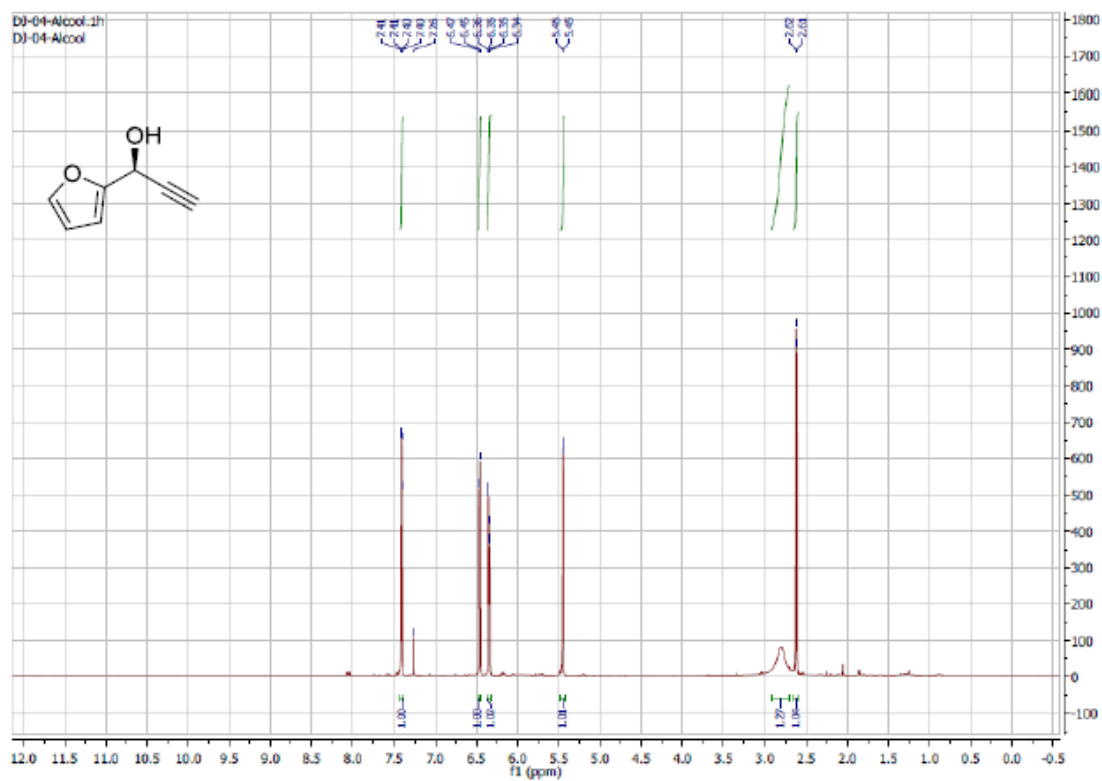
Espectro 9. Espectro de RMN-¹H do composto **116** (CDCl₃, 300 Mz)Espectro 10. Espectro de RMN-¹³C do composto **116** (CDCl₃, 75 Mz)



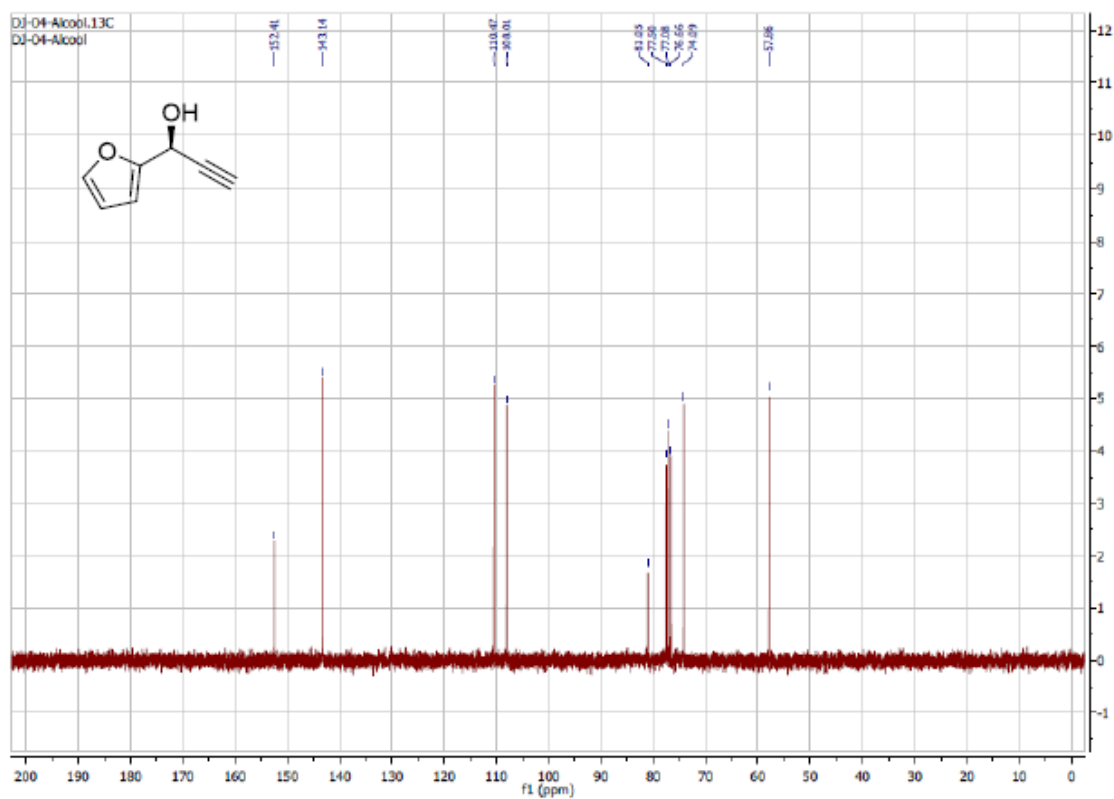
Espectro 11. Espectro de RMN-¹H do composto **117** (CDCl₃, 300 Mz)



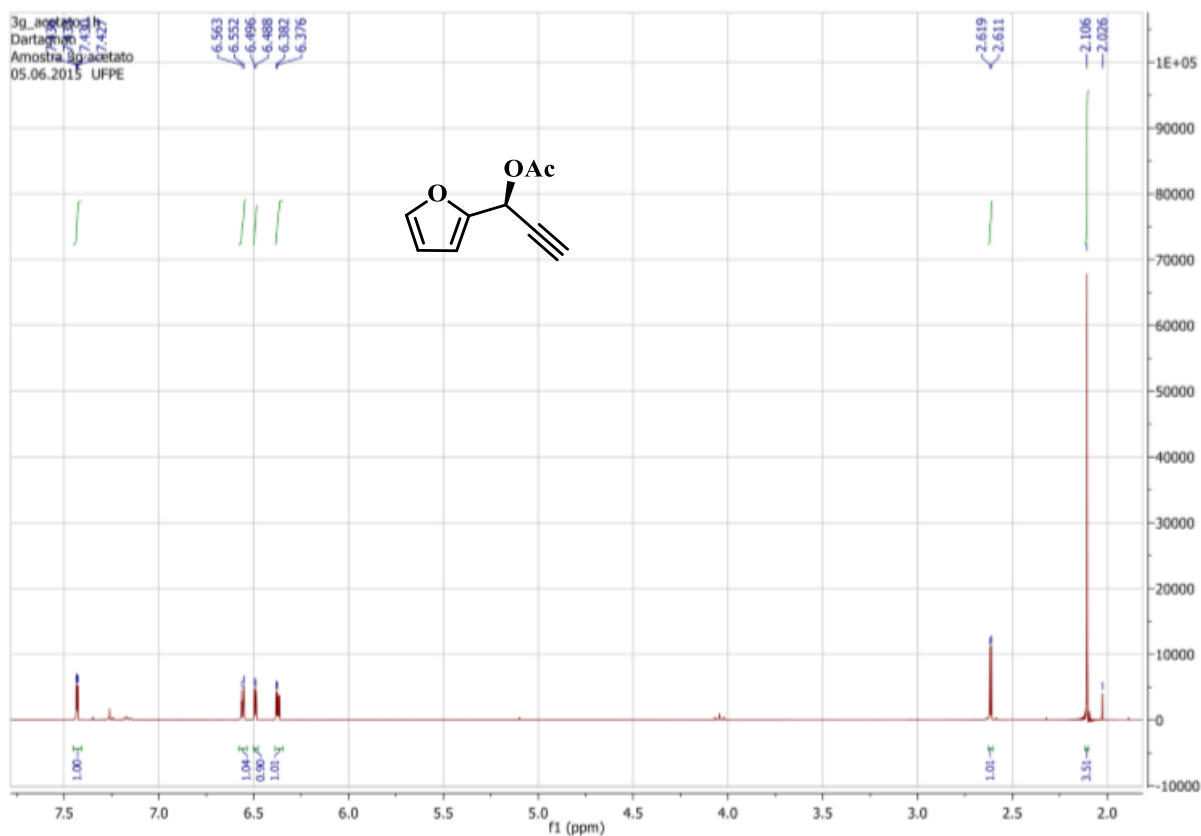
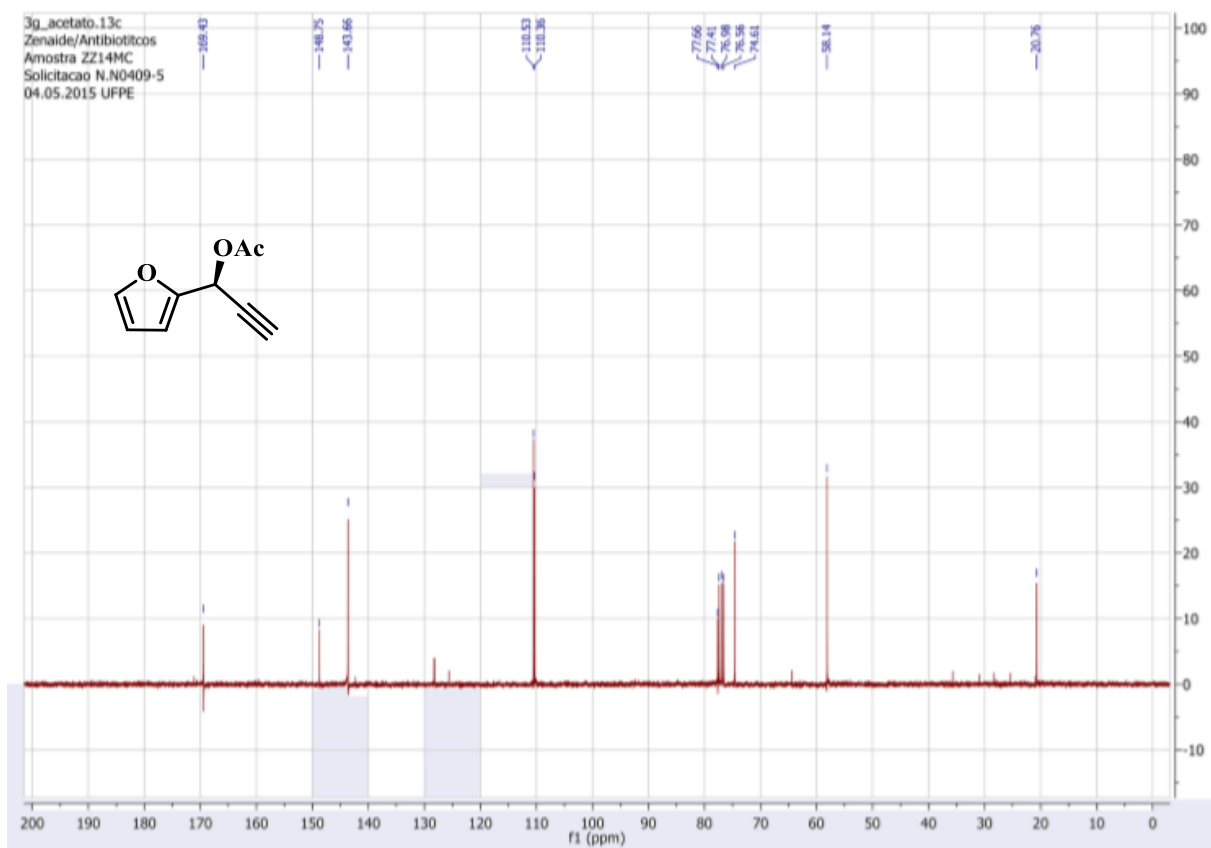
Espectro 12. Espectro de RMN-¹³C do composto **117** (CDCl₃, 75 Mz)

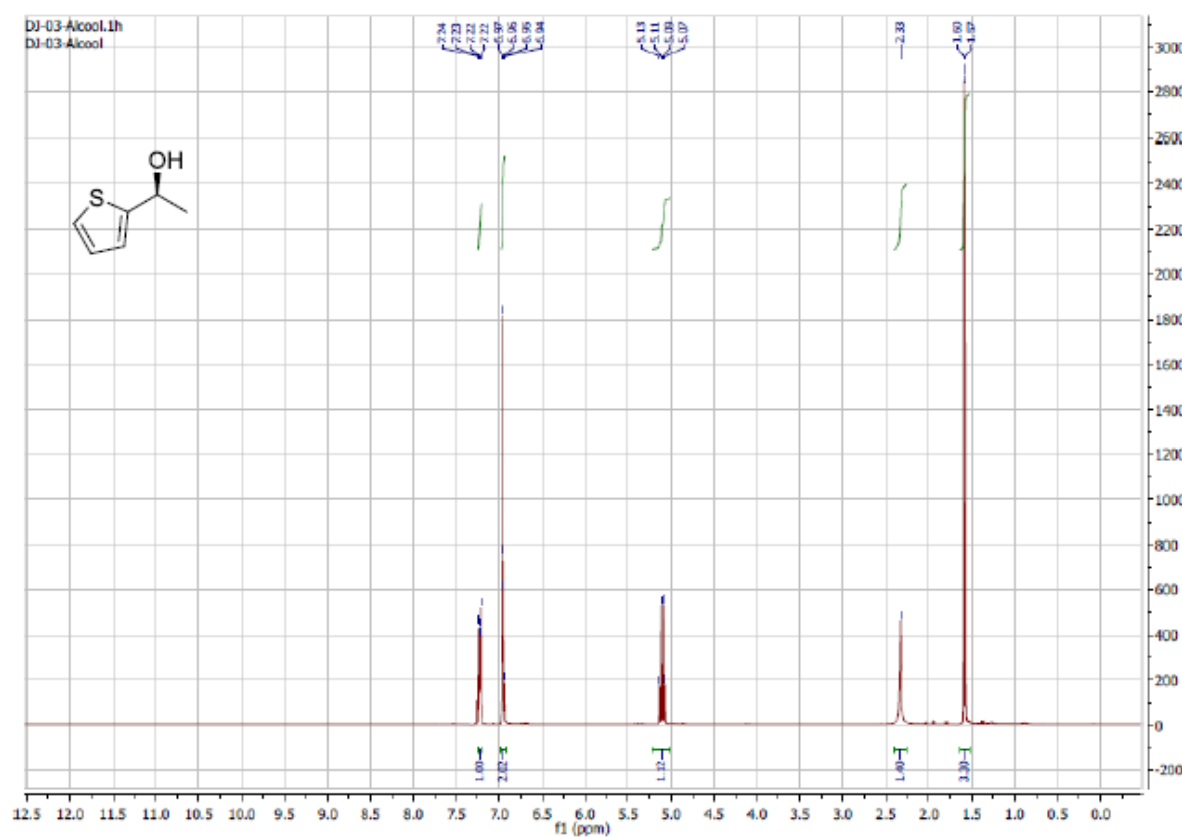
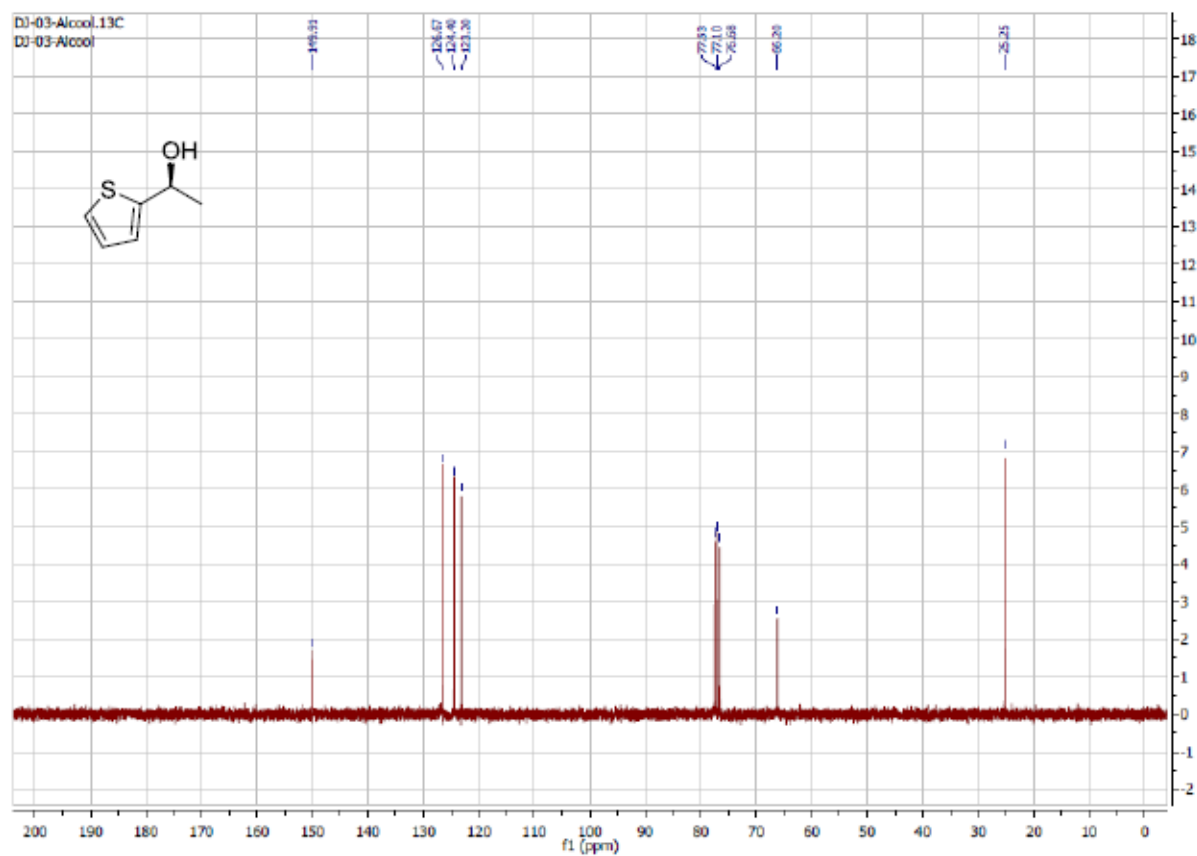


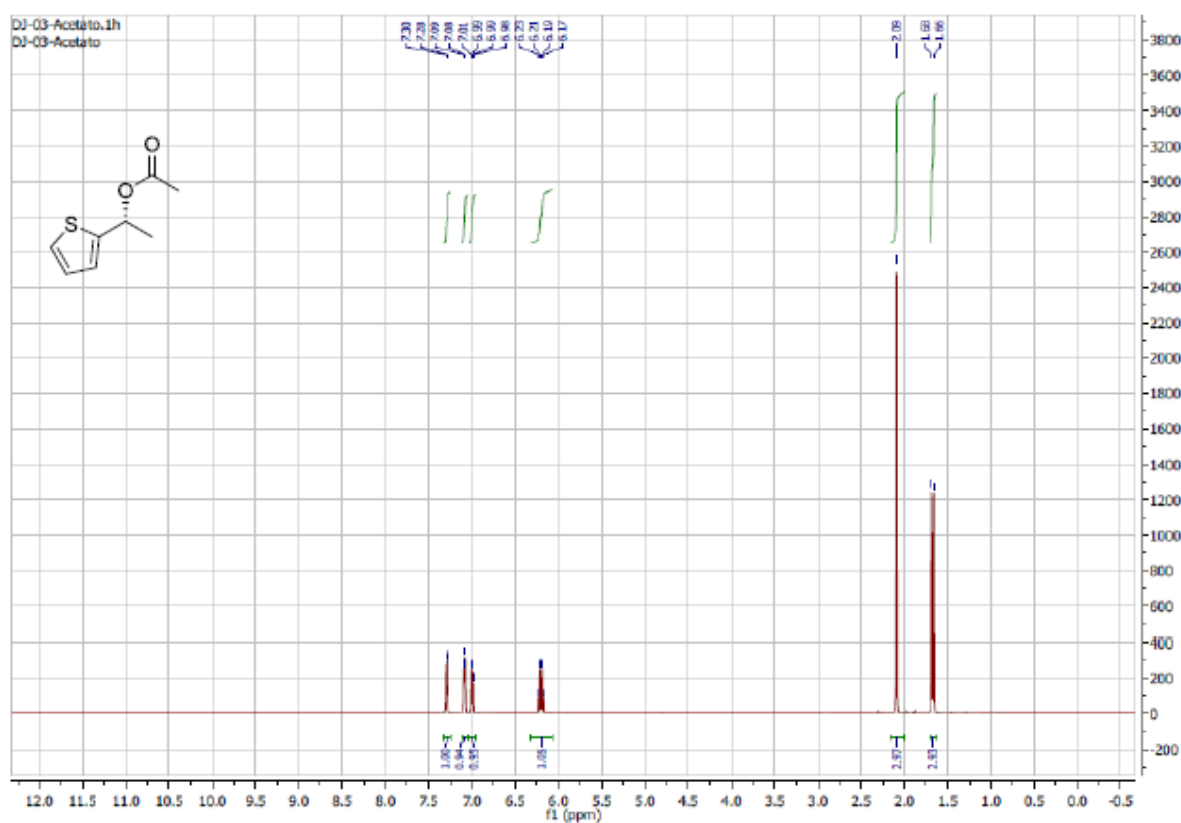
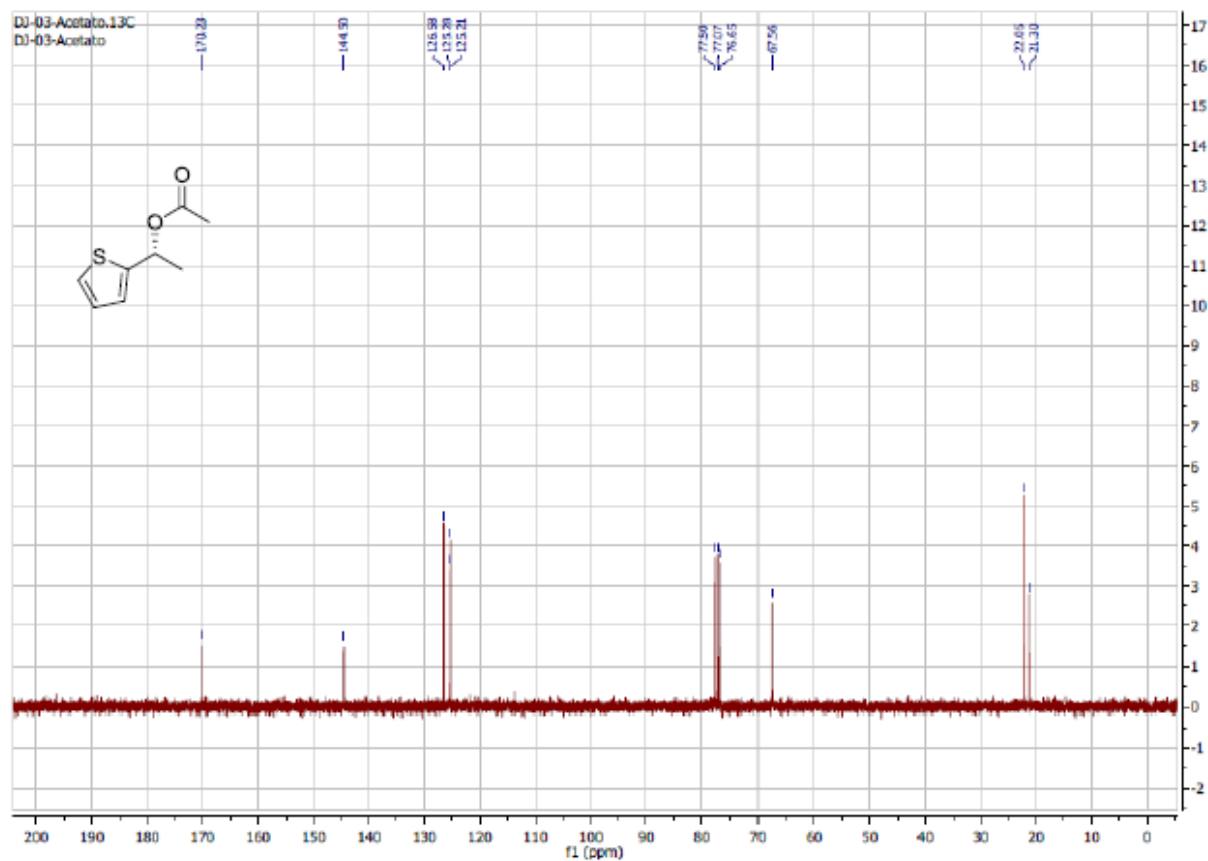
Espectro 17. Espectro de RMN- ^1H do composto **120** (CDCl_3 , 300 Mz)

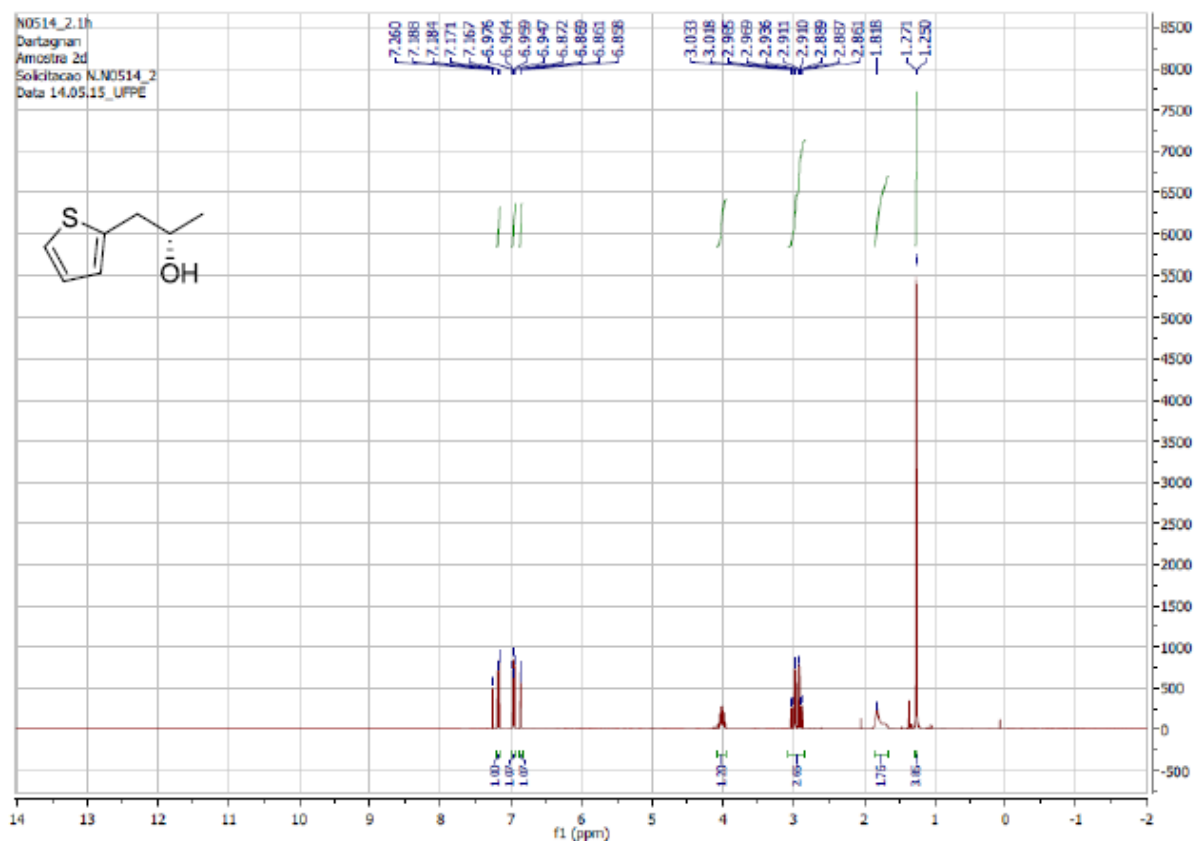
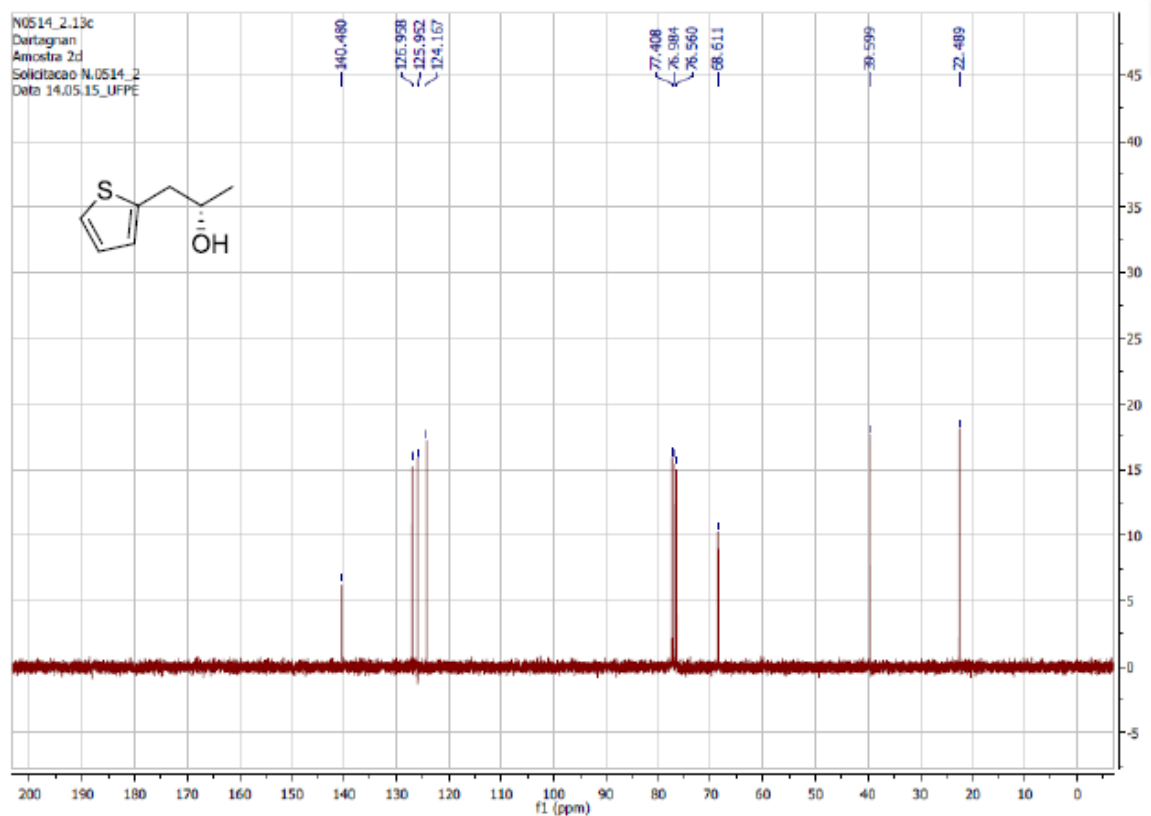


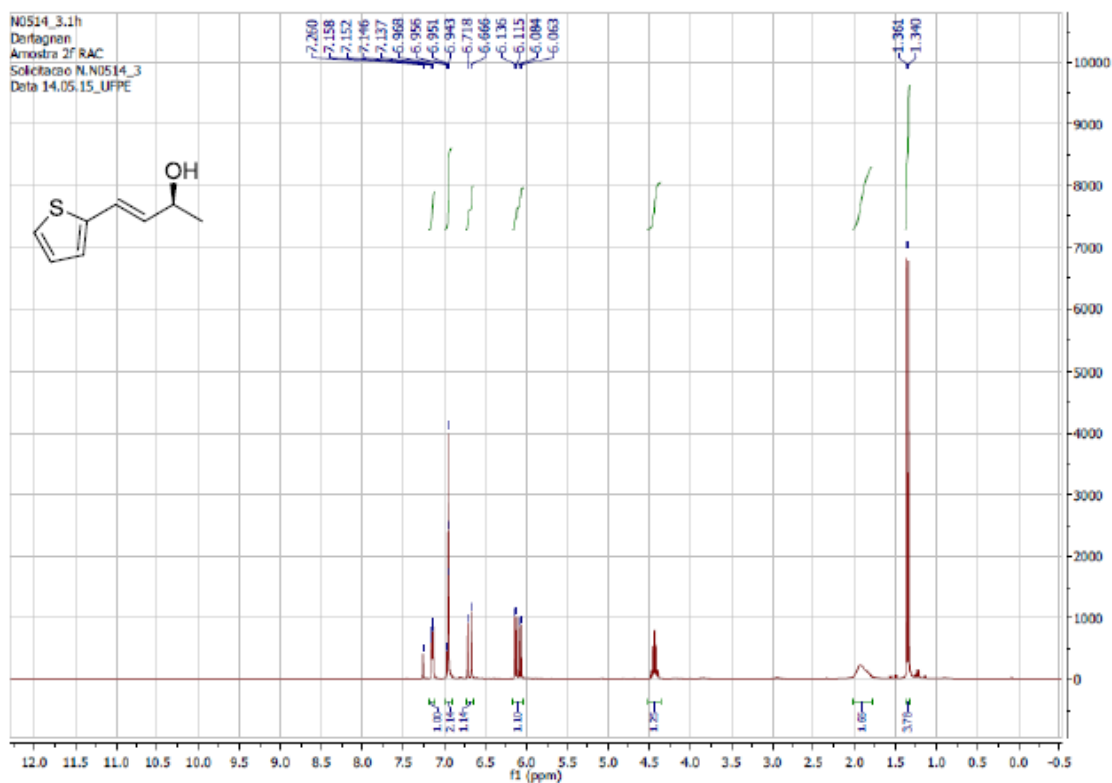
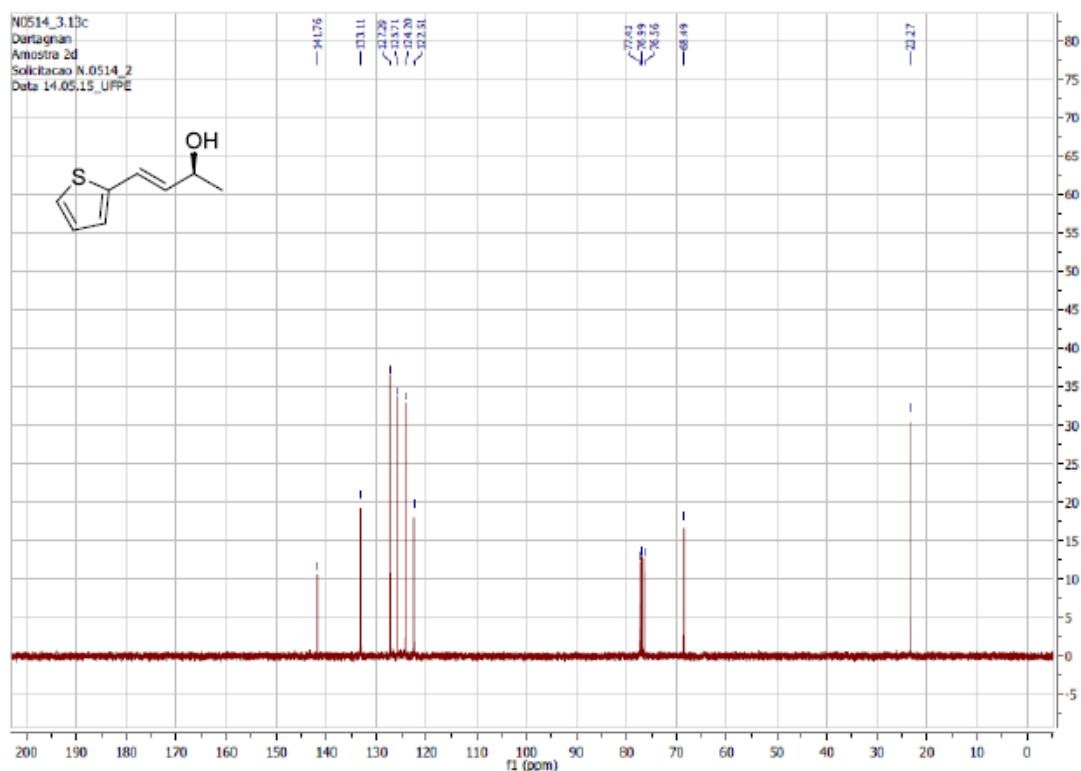
Espectro 18. Espectro de RMN- ^{13}C do composto **120** (CDCl_3 , 75 Mz)

Espectro 19. Espectro de RMN-¹H do composto **121** (CDCl₃, 300 Mz)Espectro 20. Espectro de RMN-¹³C do composto **121** (CDCl₃, 75 Mz)

Espectro 21. Espectro de RMN- ^1H do composto **128** (CDCl_3 , 300 Mz)Espectro 22. Espectro de RMN- ^{13}C do composto **128** (CDCl_3 , 75 Mz)

Espectro 23. Espectro de RMN- ^1H do composto **129** (CDCl_3 , 300 Mz)Espectro 24. Espectro de RMN- ^{13}C do composto **129** (CDCl_3 , 75 Mz)

Espectro 25. Espectro de RMN- ^1H do composto **130** (CDCl_3 , 300 Mz)Espectro 26. Espectro de RMN- ^{13}C do composto **130** (CDCl_3 , 75 Mz)

Espectro 29. Espectro de RMN-¹H do composto **132** (CDCl₃, 300 Mz)Espectro 30. Espectro de RMN-¹³C do composto **132** (CDCl₃, 75 Mz)

DJ-08-Acetato.13C
DJ-08-Acetato

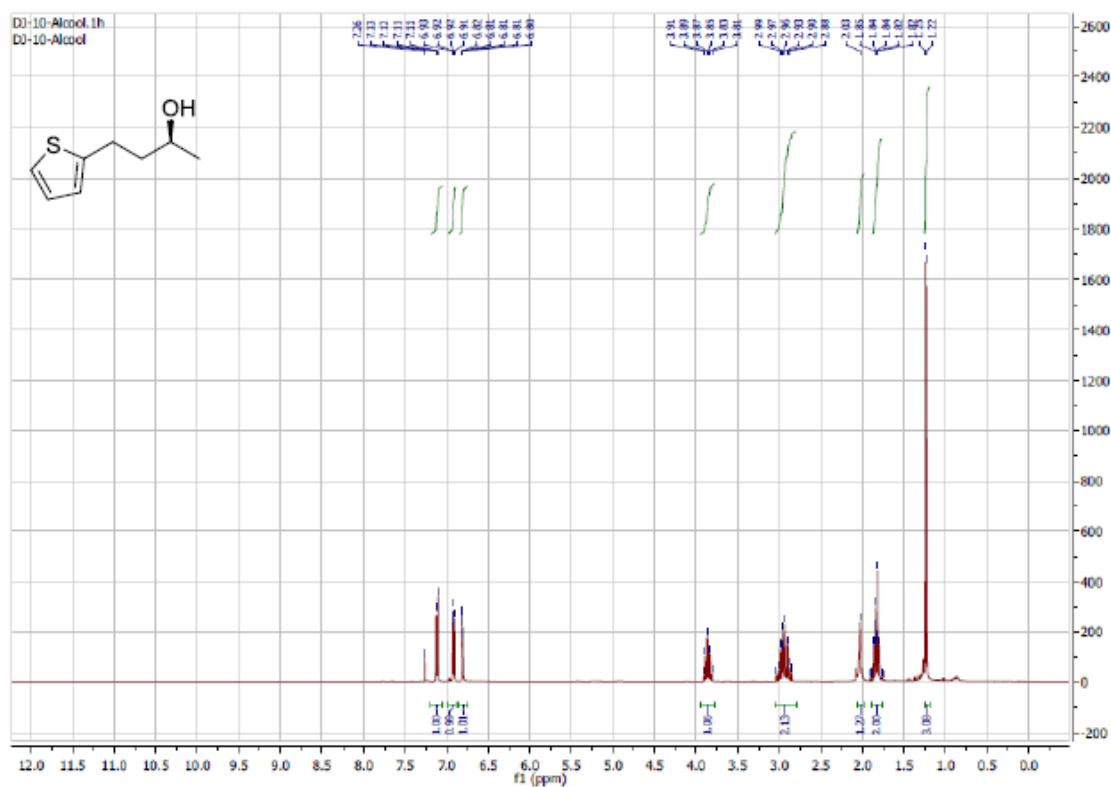
Chemical structure of DJ-08-Acetato (S)-1-(4-methylthien-2-yl)propan-1-yl acetate is shown. The structure features a thienyl group attached to a chiral center, which is also bonded to an acetate group and a methyl group.

The 13C NMR spectrum (f1 (ppm)) displays several peaks corresponding to the structure. Key peaks are labeled with their chemical shifts (ppm):

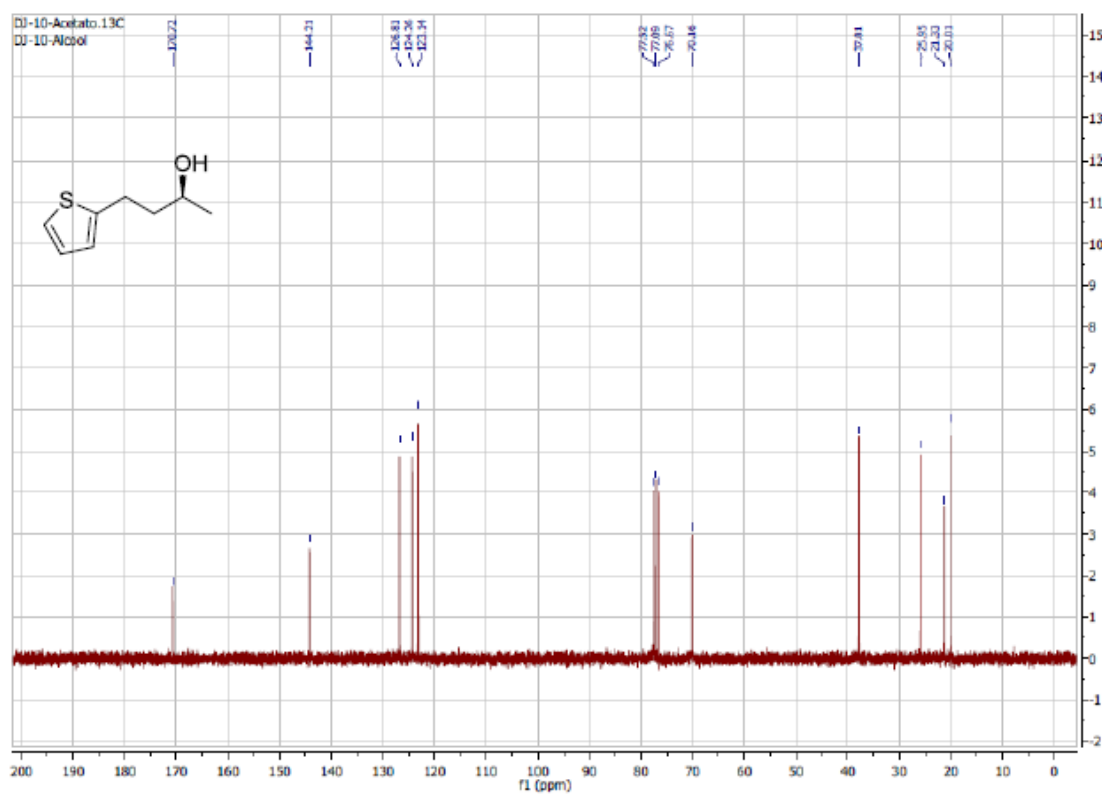
- 170.35 (Carbonyl carbon of the acetate group)
- 161.36 (Aromatic carbon of the thiophene ring)
- 128.27, 127.47, 126.41, 124.90, 124.67 (Aromatic carbons of the thiophene ring)
- 77.46, 77.04, 76.62, 70.72 (Solvent and chiral center region)
- 21.41, 20.31 (Methyl carbons)

The spectrum shows a complex pattern of peaks, particularly in the aromatic region (120-130 ppm) and the aliphatic region (20-80 ppm), consistent with the structure.

Espectro 32. Espectro de RMN-¹³C do composto **133** (CDCl₃, 75 Mz)



Espectro 33. Espectro de RMN-¹H do composto **134** (CDCl₃, 300 Mz)



Espectro 34. Espectro de RMN-¹³C do composto **134** (CDCl₃, 75 Mz).

CC(=O)O[C@H](CCc1ccsc1)C
 D0-10-Acetoato, 13C
 D0-10-Alcohol

170.12
 144.20
 125.01
 124.96
 124.84
 77.52
 77.29
 76.47
 20.16
 37.81
 25.85
 21.13
 20.81

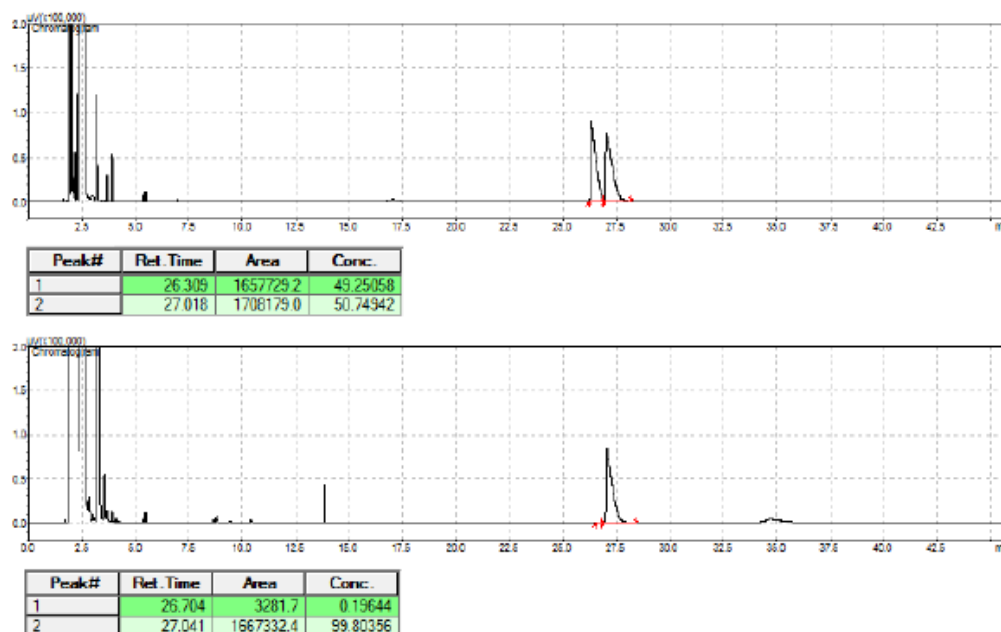
f1 (ppm)

Espectro 36. Espectro de RMN-¹³C do composto **135** (CDCl₃, 75 Mz).

(S)-112

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);

Método: Rampa 60 – 100 °C à 1.0 °C/min, 117.9 kPa, fluxo de coluna: 1.5 mL/min.

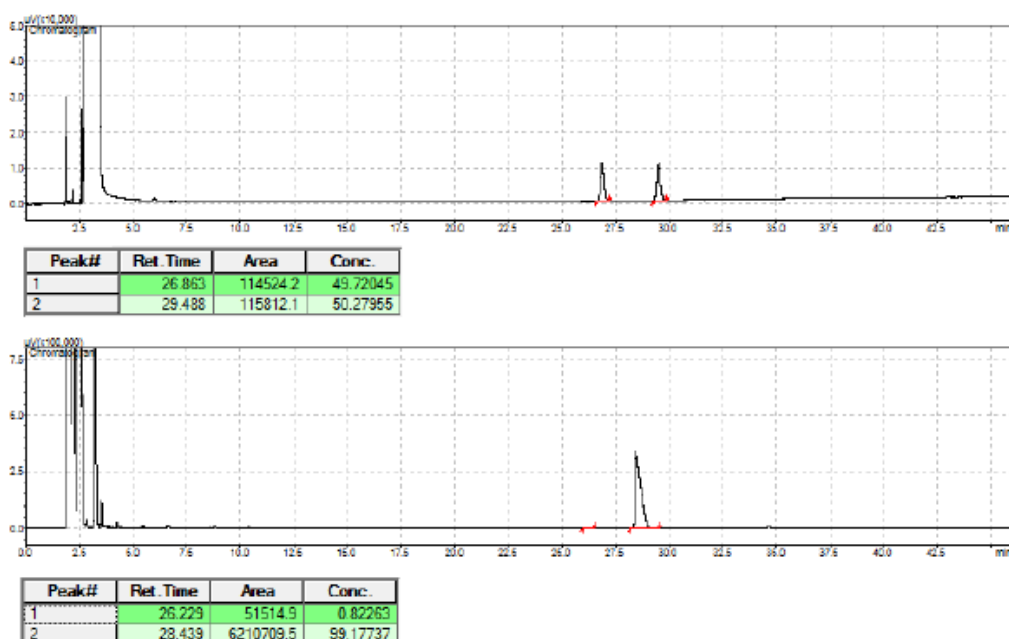


Cromatograma 1

(R)-113

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x .25 mm x 0.25 µm);

Método: Rampa 60 – 100 °C à 1.0 °C/min, 117.9 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.

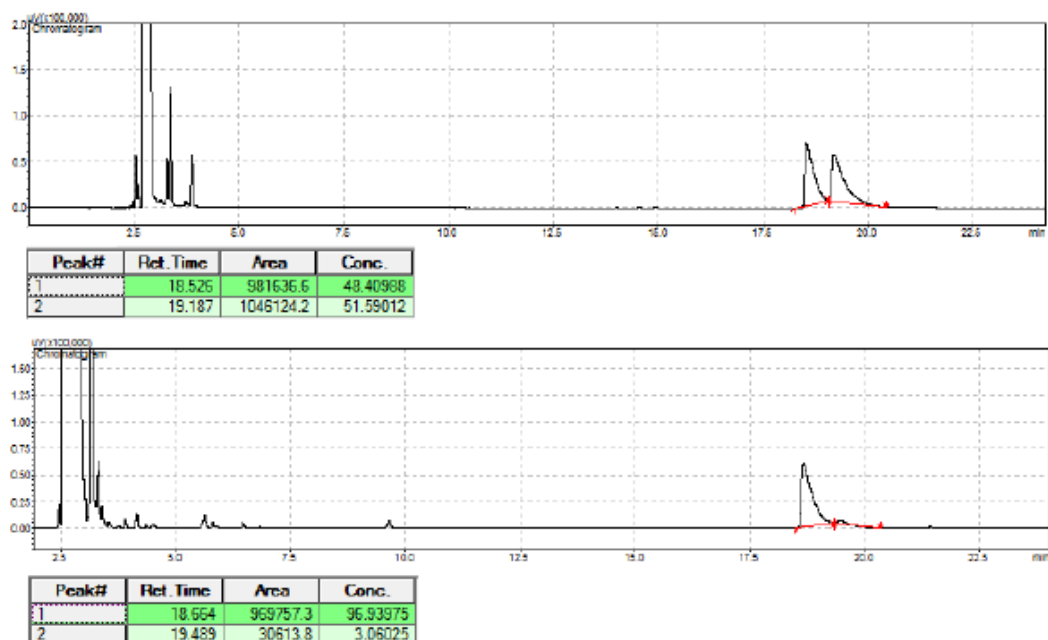


Cromatograma 2

(S)-114

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);

Método: ISO 95 °C, 80.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.

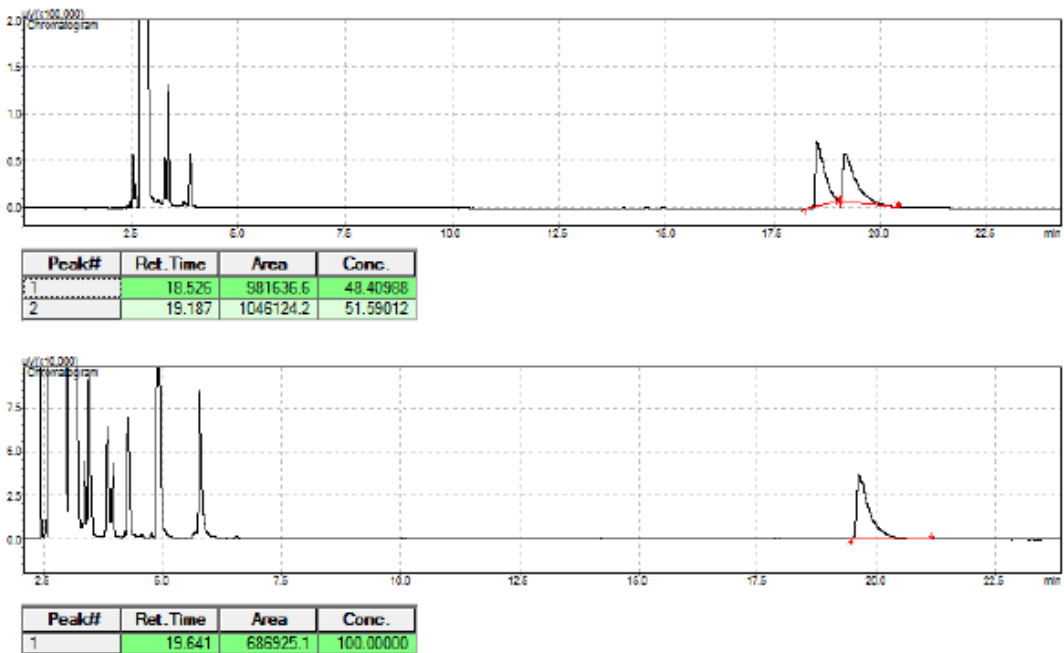


Cromatograma 3

Determinação de configuração absoluta - (S)-114**Chiral GC analysis for (R)-114**

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);

Método: ISO 95 °C, 80.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.

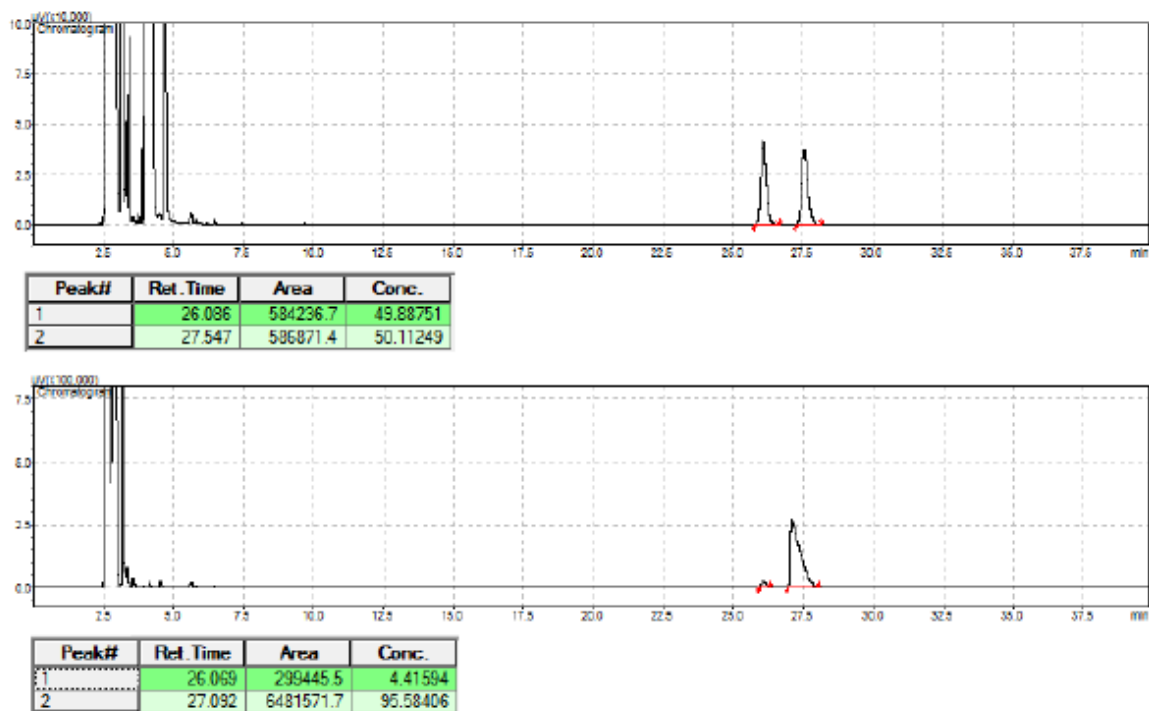


Cromatograma 4

(R)-115

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);

Método: ISO 95 °C, 80.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.

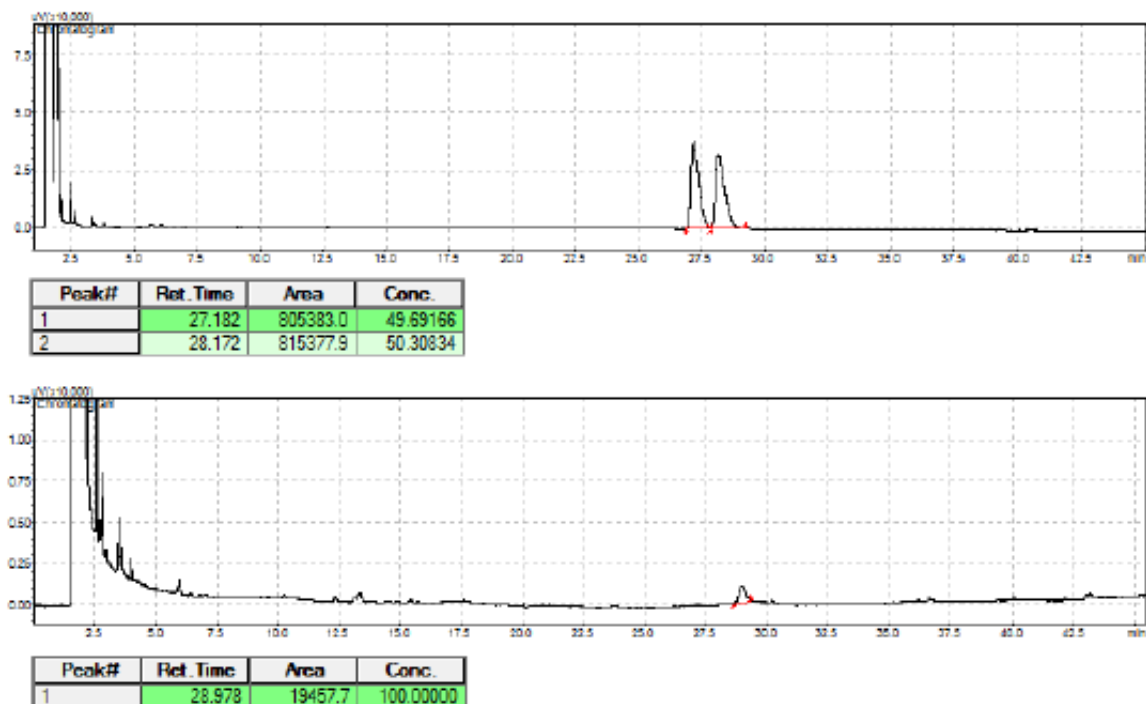


Cromatograma 5

(S)-116

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);

Método: ISO 98 °C, 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



Cromatograma 6

(R)-117

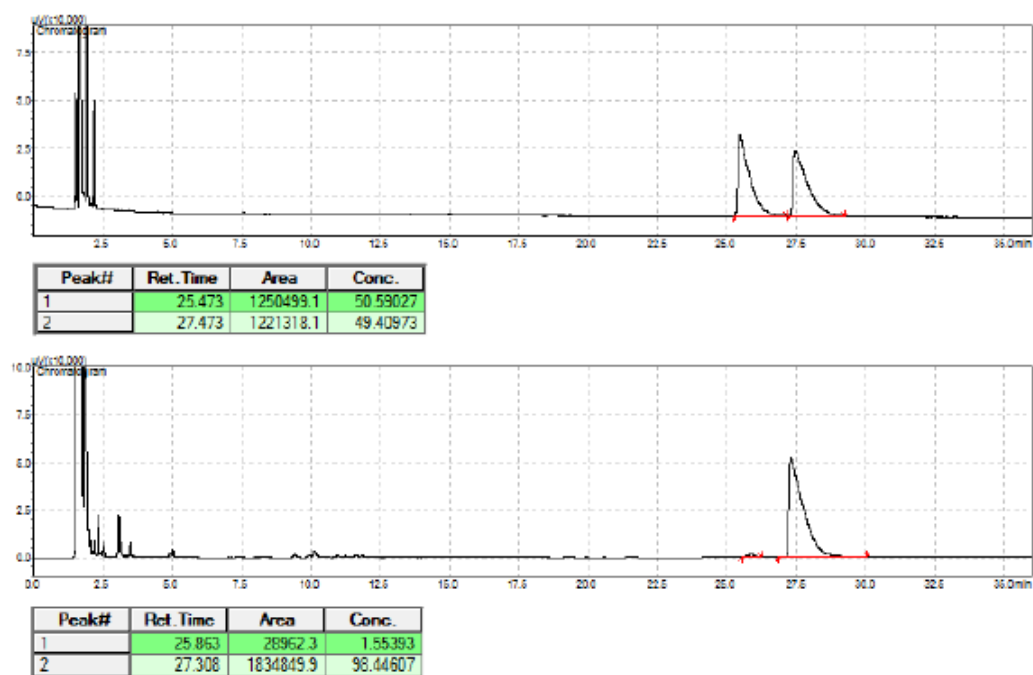
Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);
Método: ISO 98 °C, 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



Cromatograma 7

(S)-118

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm); **Método:** Rampa 100 °C (36 min), 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.

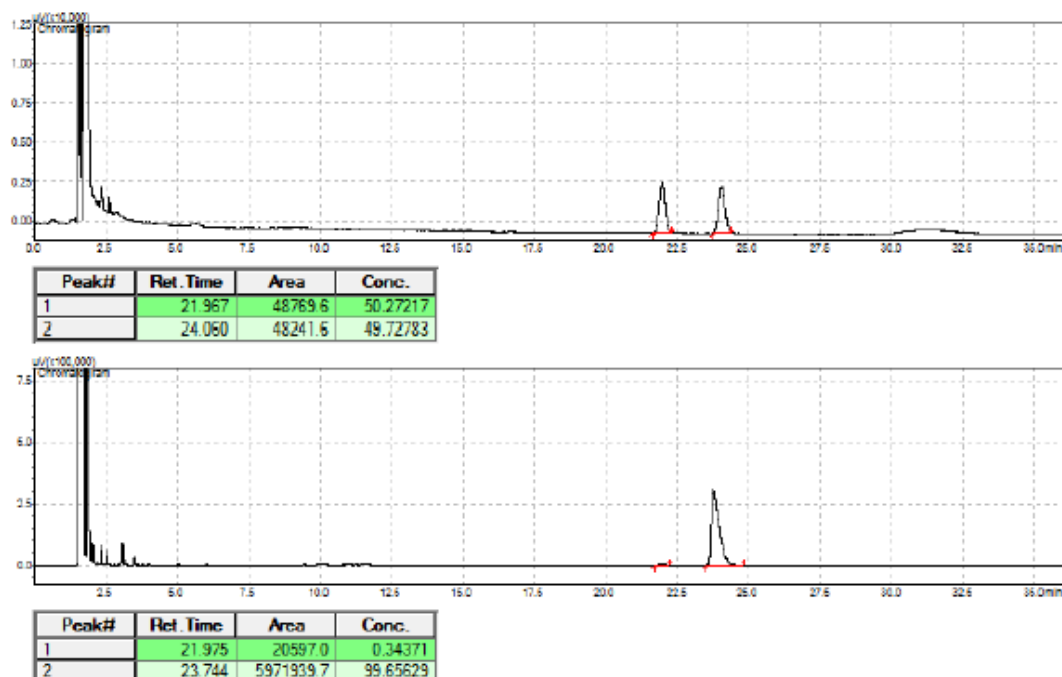


Cromatograma 8

(R)-119

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25mm x 0.25 µm);

Método: Rampa 100 °C (36 min), 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.

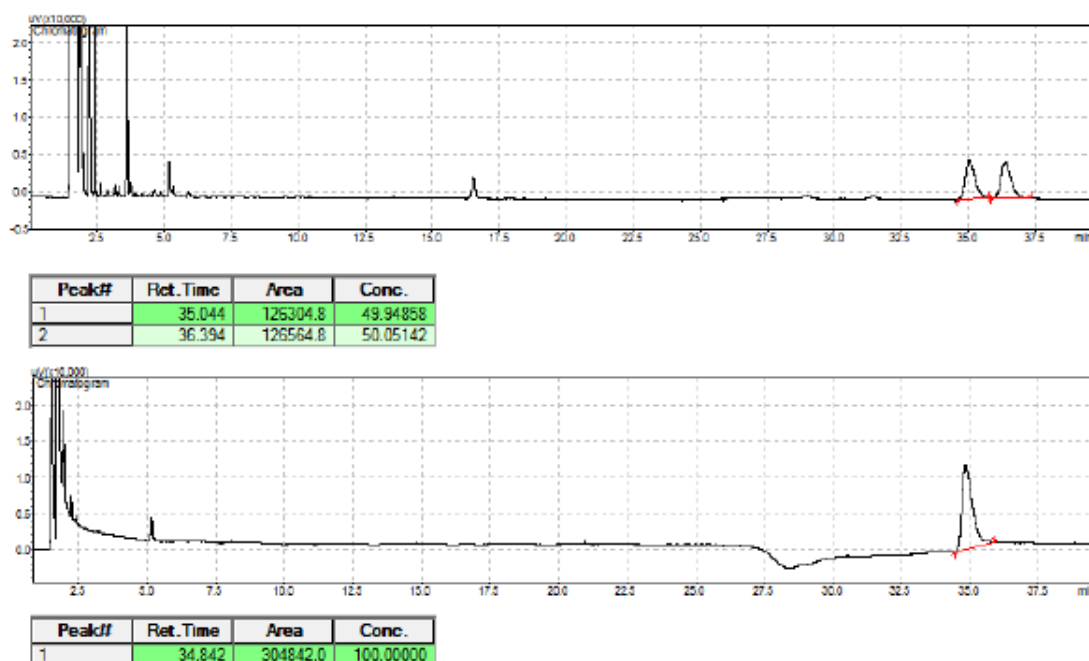


Cromatograma 9

(S)-120

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);

Método: ISO 100 °C, 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.

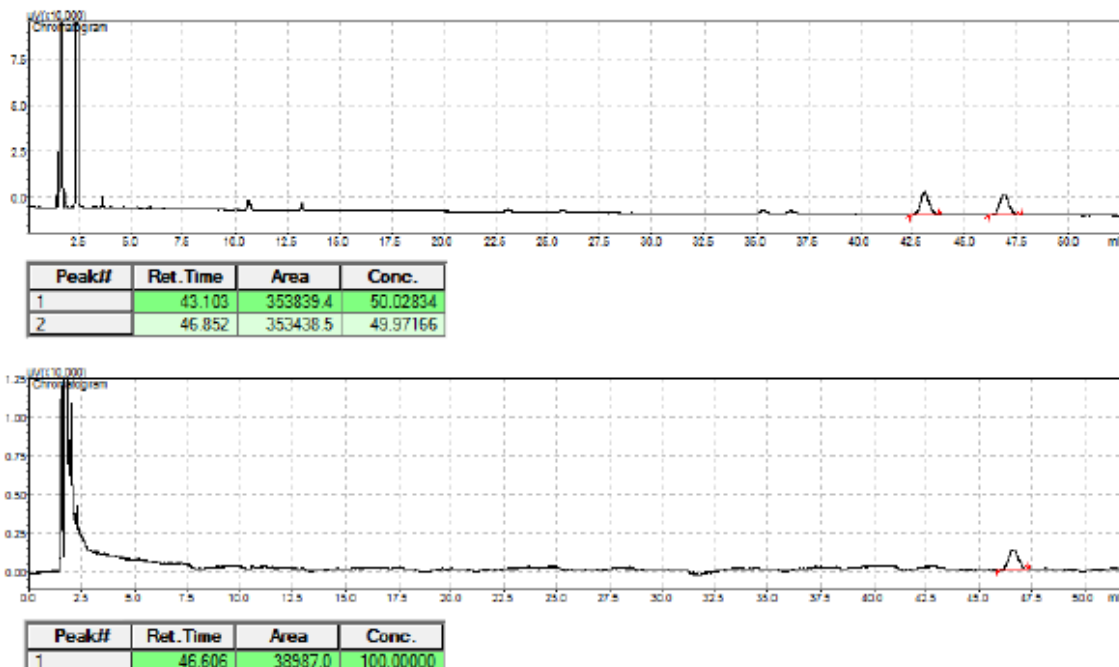


Cromatograma 10

(R)-121

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);

Método: ISO 100 °C, 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



Cromatograma 11

(S)-128

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);

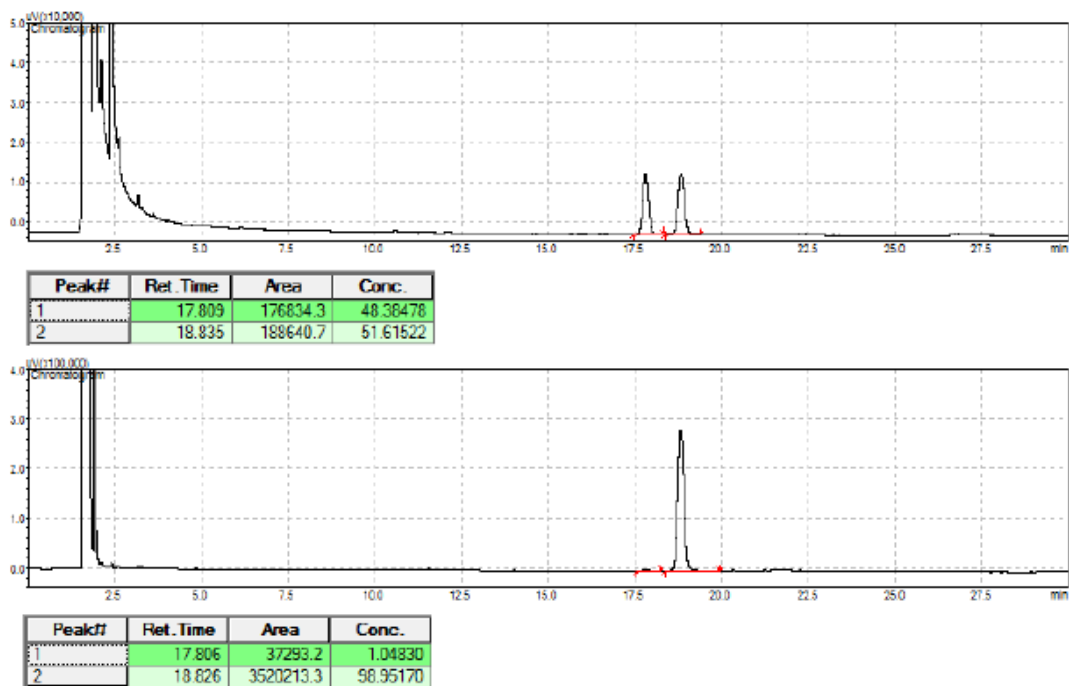
Método: ISO 100 °C, 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



Cromatograma 12

(R)-129

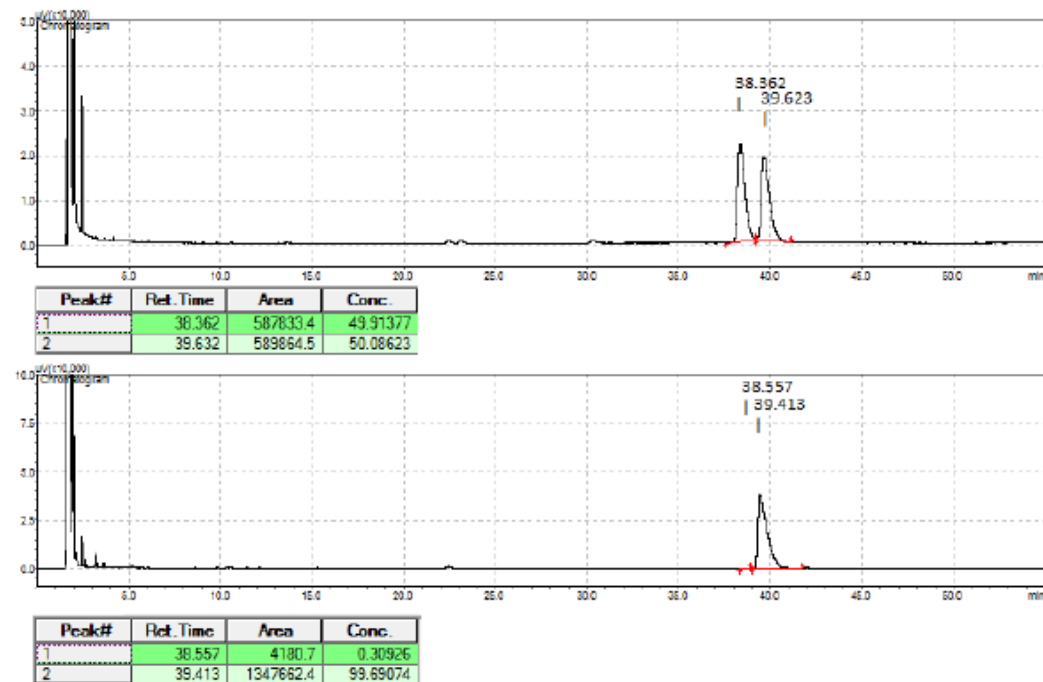
Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);
Método: ISO 100 °C, 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



Cromatograma 13

(S)-130

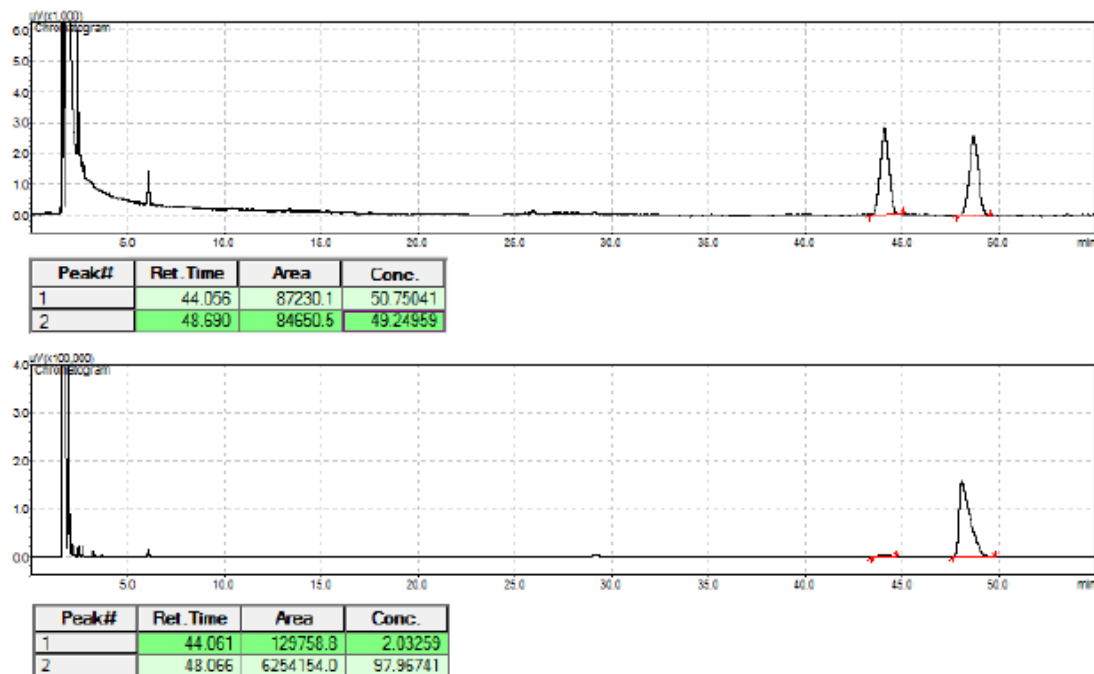
Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);
Método: ISO 140 °C, 113.8 kPa, Fluxo de coluna: 1.0 mL/min.



Cromatograma 14

(R)-131

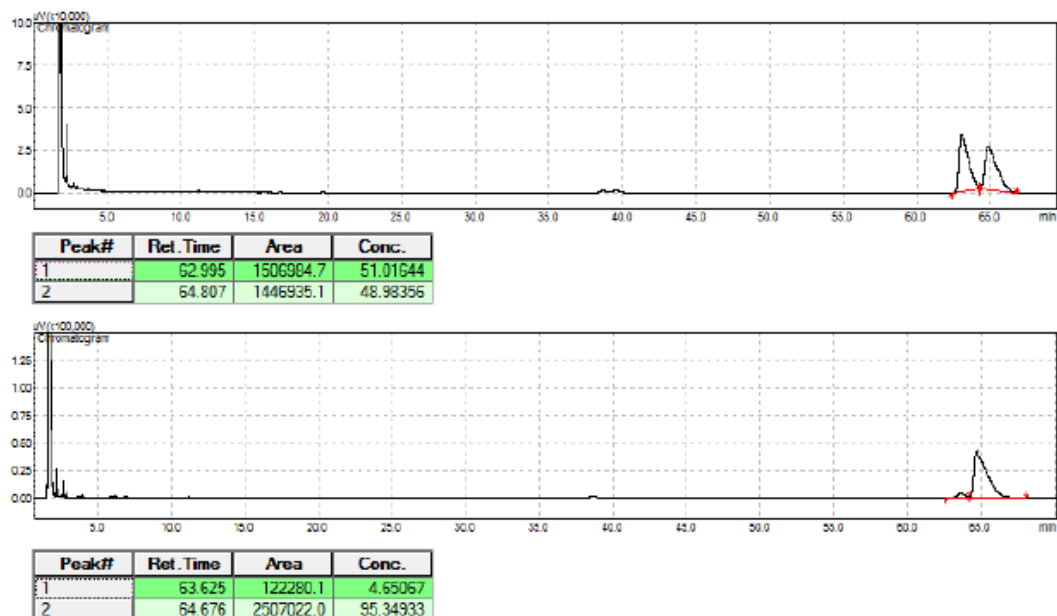
Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);
Método: ISO 140 °C, 113.8 kPa, Fluxo de coluna: 1.0 mL/min.



Cromatograma 15

(S)-132

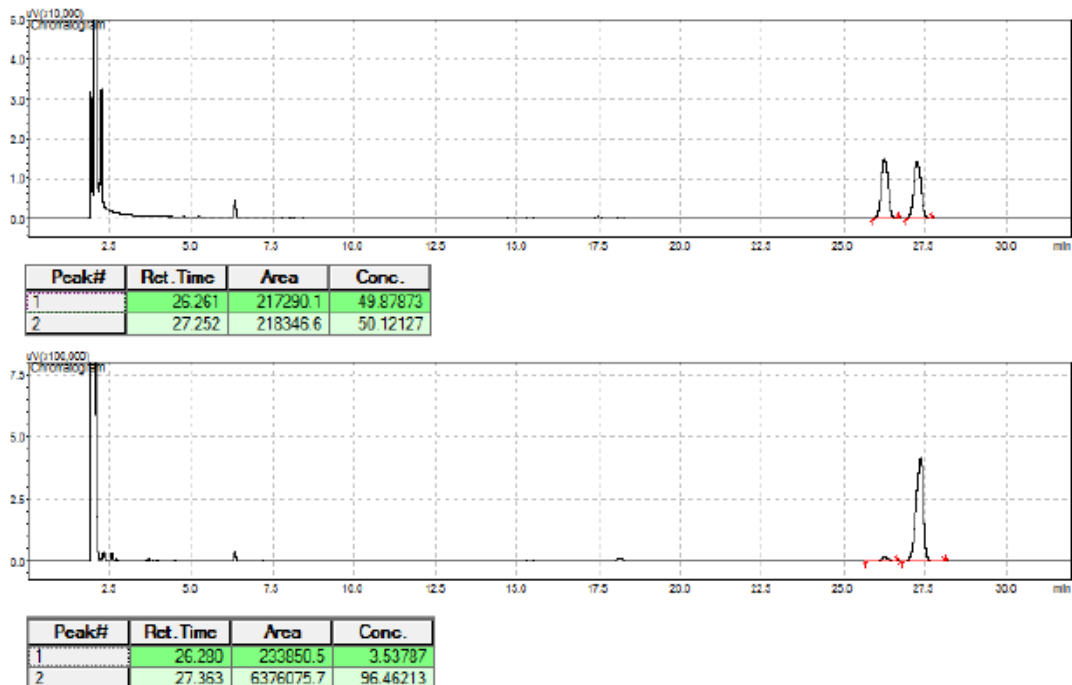
Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);
Método: ISO 100 °C, 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



Cromatograma 16

(R)-132

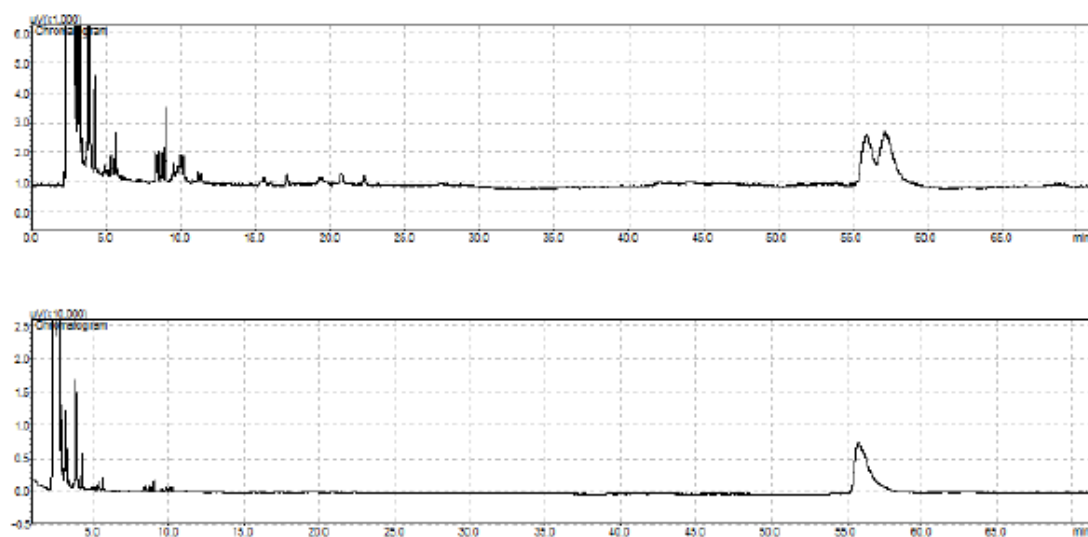
Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);
Método: ISO 100 °C, 135.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



Cromatograma 17

(S)-134

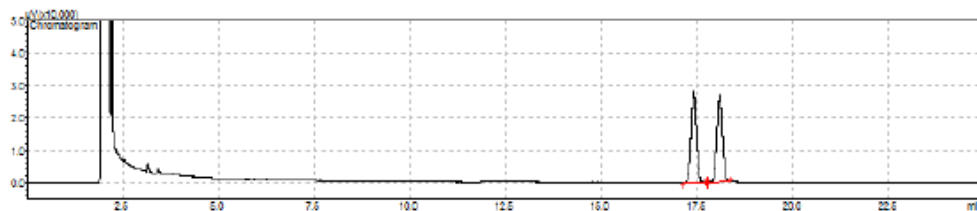
Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);
Método: ISO 113.5 °C, 90.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



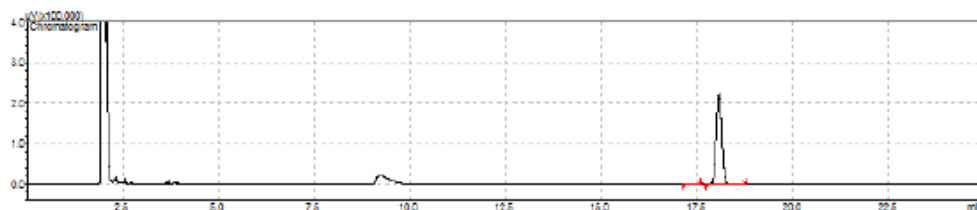
Cromatograma 18

(R)-135

Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);
Método: ISO 113.5 °C, 90.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



Peak#	Ret. Time	Area	Conc.
1	17.421	276458.3	49.99127
2	18.099	276554.9	50.00873

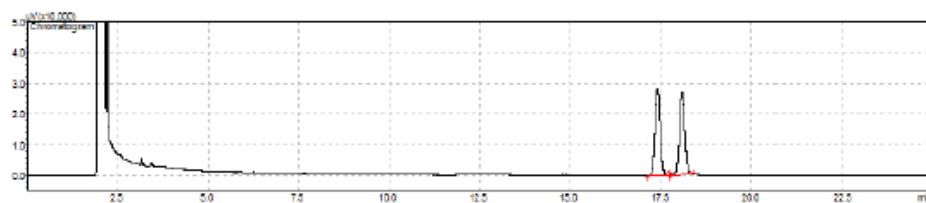


Peak#	Ret. Time	Area	Conc.
1	17.405	13241.2	0.57771
2	18.083	2278774.6	99.42229

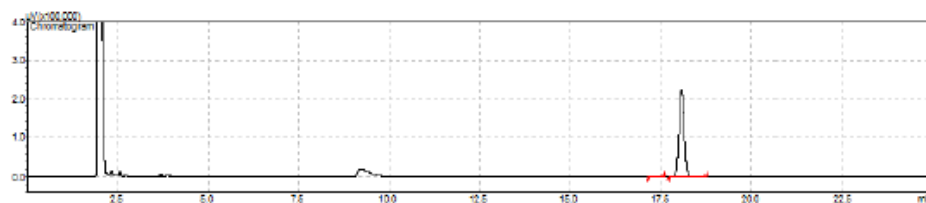
Cromatograma 19

Determinação de configuração absoluta - (S)-135 GC quiral - (R)-135 e (S)-135

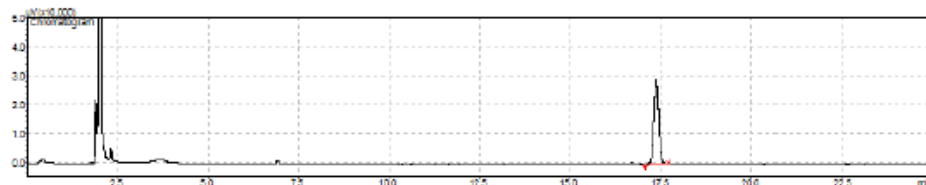
Coluna: Supelco BetaDex™ 120 (b-cyclodextrin packing) coluna (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm);
Método: ISO 113.5 °C, 90.0 kPa, Fluxo de coluna: 1.5 mL/min.



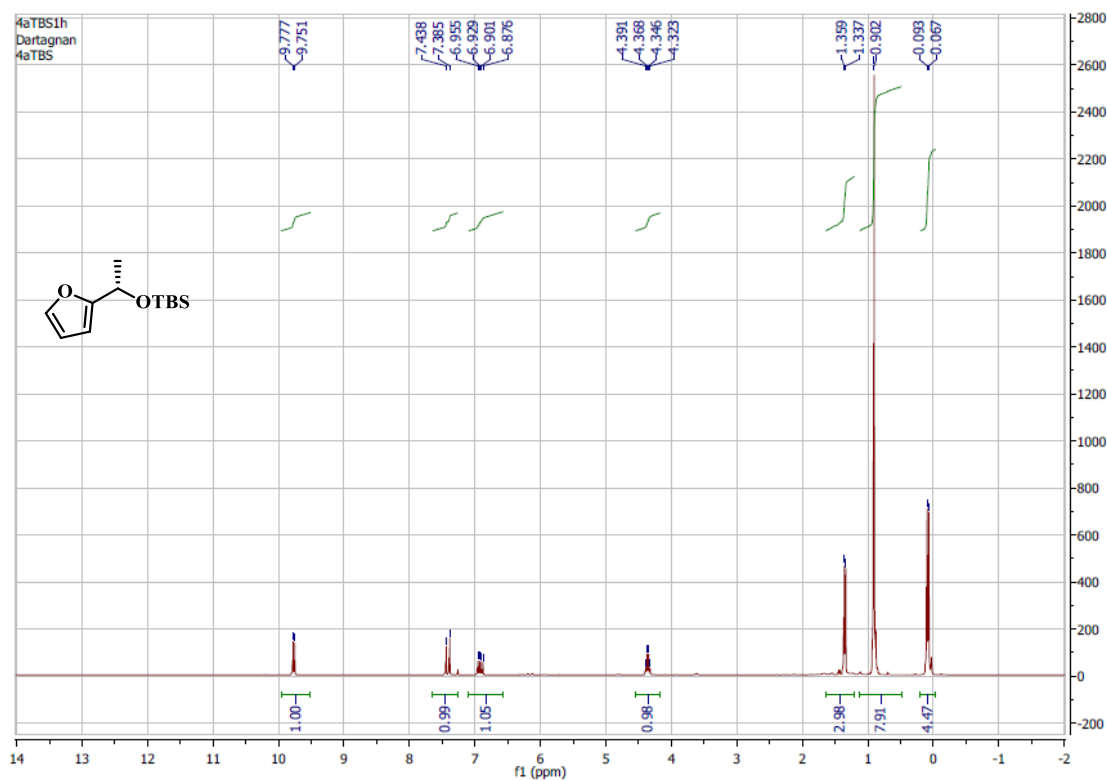
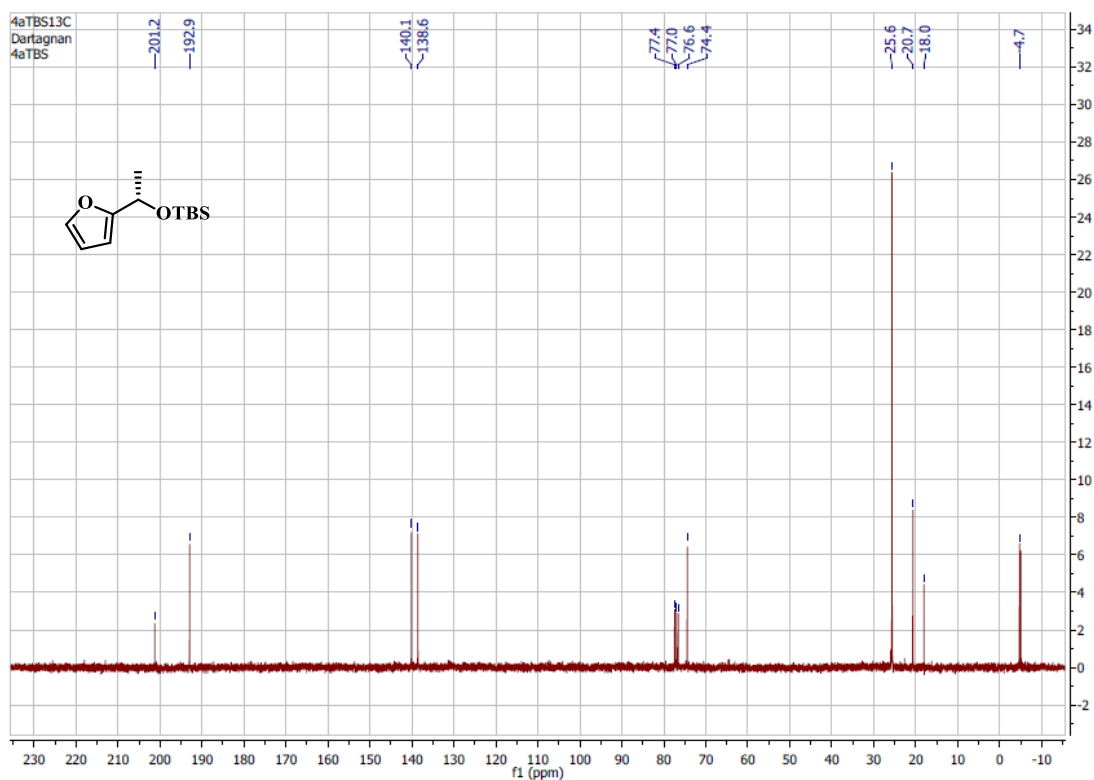
Peak#	Ret. Time	Area	Conc.
1	17.421	276458.3	49.99127
2	18.099	276554.9	50.00873



Peak#	Ret. Time	Area	Conc.
1	17.405	13241.2	0.57771
2	18.083	2278774.6	99.42229



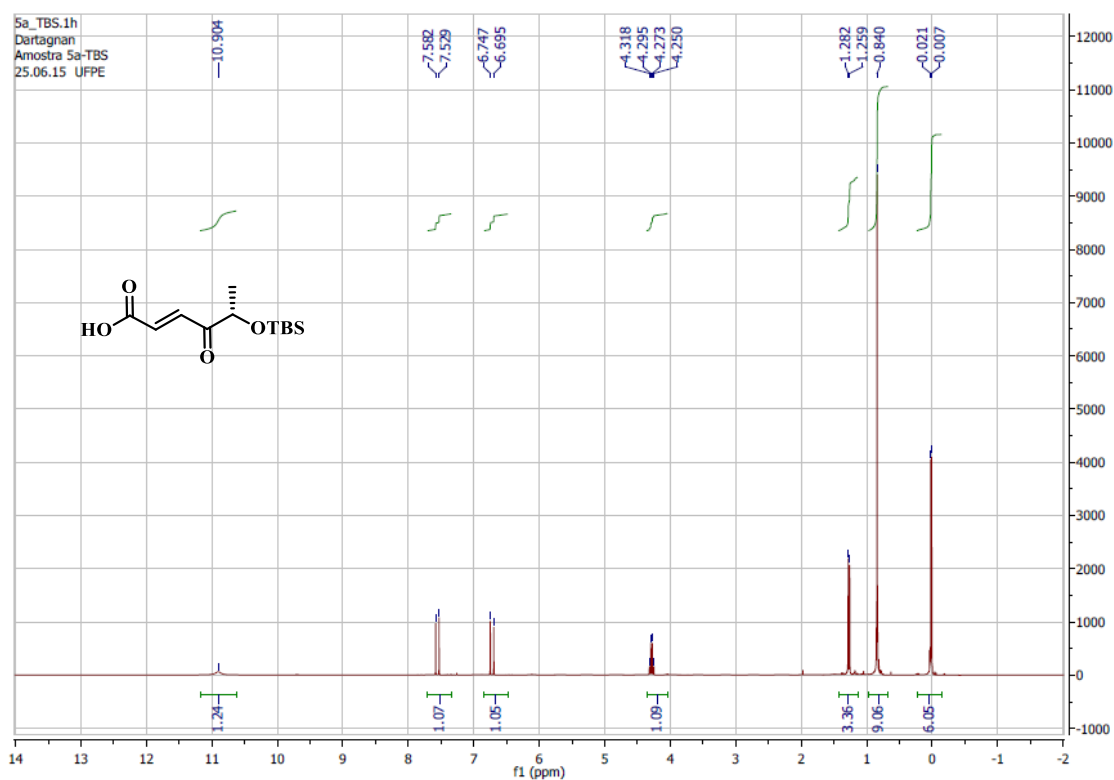
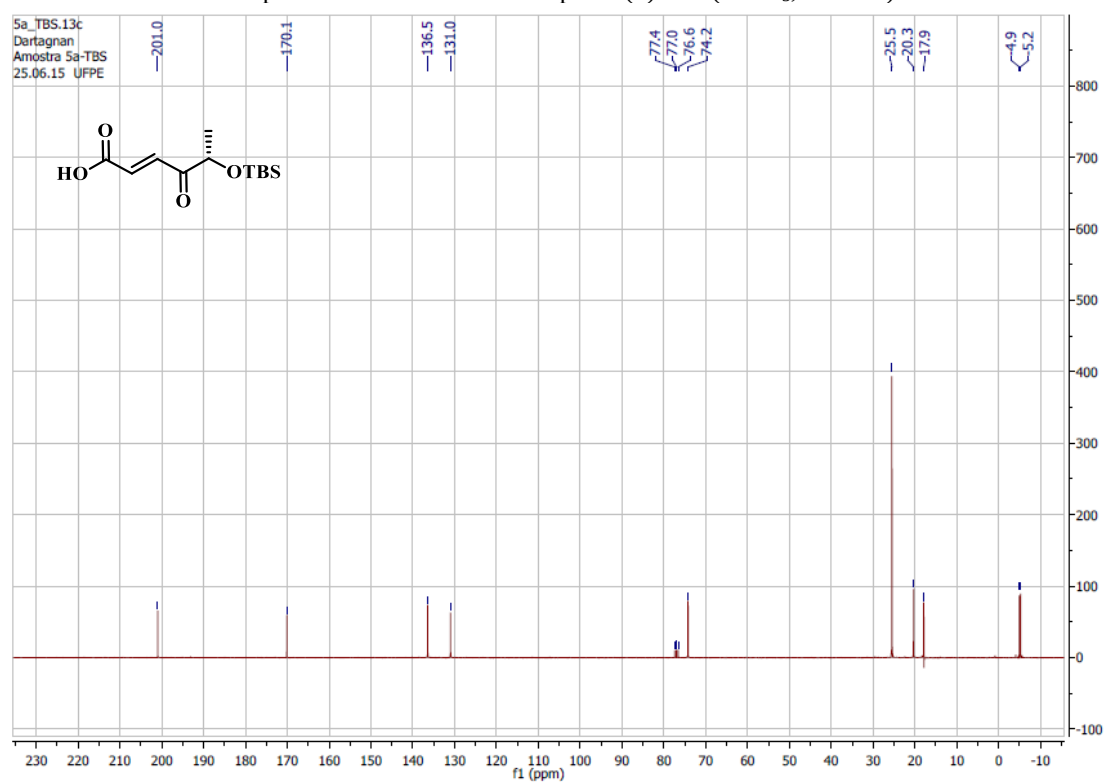
Cromatograma 20

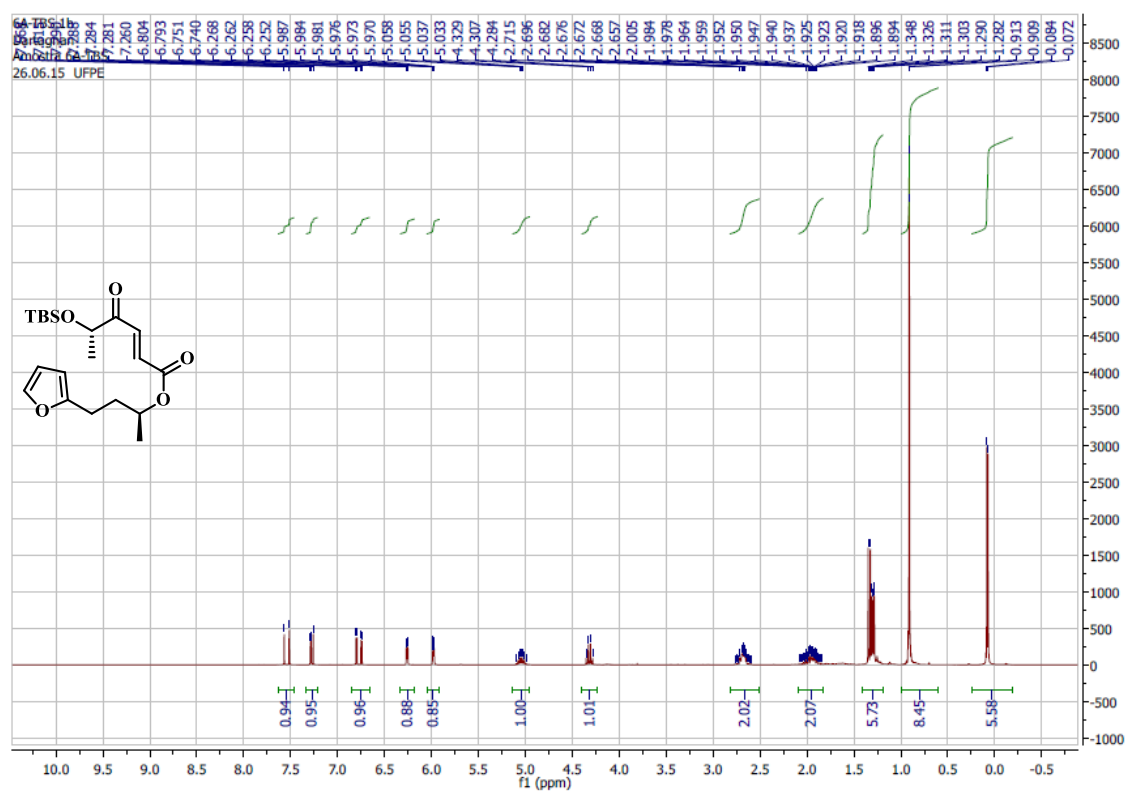
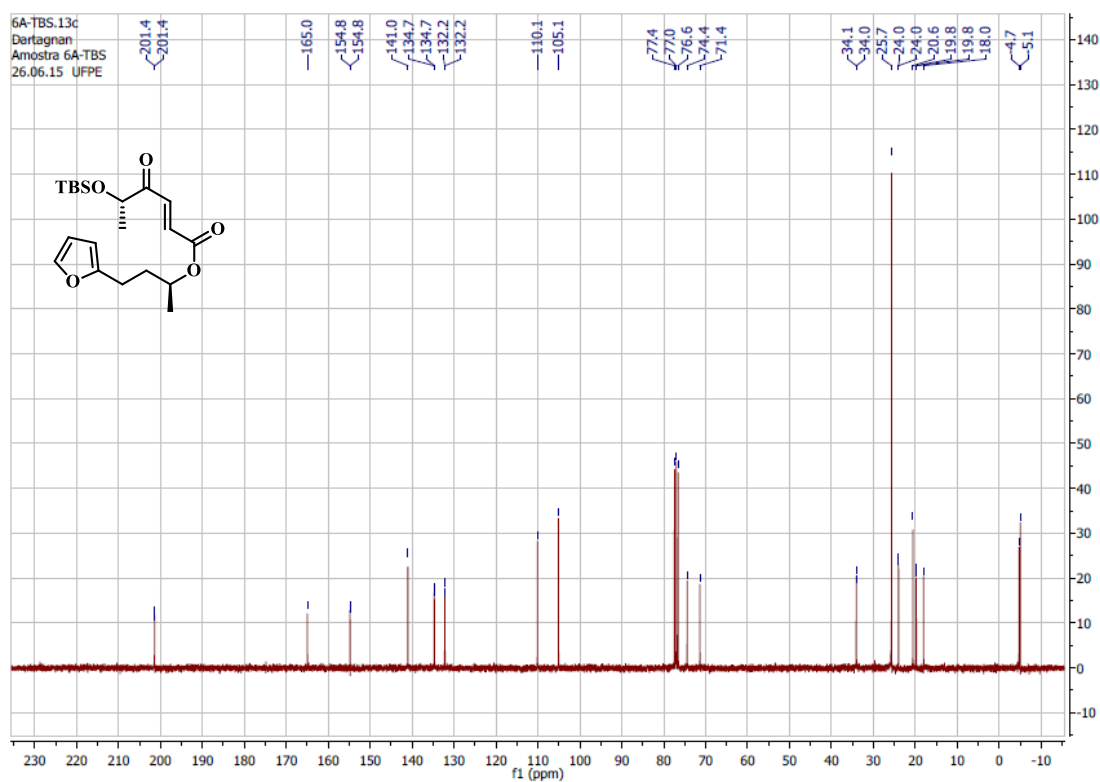
Espectro 37. RMN-¹H do composto (S)-145 (CDCl₃, 300 Mz)Espectro 38. RMN-¹³C do composto (S)-145 (CDCl₃, 75 Mz)

4aTBS13C
Dartagnan
4aTBS

Chemical structure of 4aTBS is shown in the top left corner. The spectrum displays peaks at the following chemical shifts (ppm): 201.2, 192.9, 140.1, 138.6, 77.4, 77.0, 76.6, 74.4, 25.6, 20.7, 18.0, and -4.7.

Espectro 40. RMN-¹³C do composto (S)-**146** (CDCl₃, 75 Mz)

Espectro 41. RMN-¹H do composto (S)-147 (CDCl₃, 300 Mz)Espectro 42. RMN-¹³C do composto (S)-147 (CDCl₃, 75 Mz)

Espectro 43. RMN-¹H do composto (S,S)-156 (CDCl₃, 300 Mz)Espectro 44. RMN-¹³C do composto (S,S)-156 (CDCl₃, 75 Mz)

[illegible]

Espectro 46. RMN-¹³C do composto (S,S)-**157** (CDCl₃, 75 Mz)

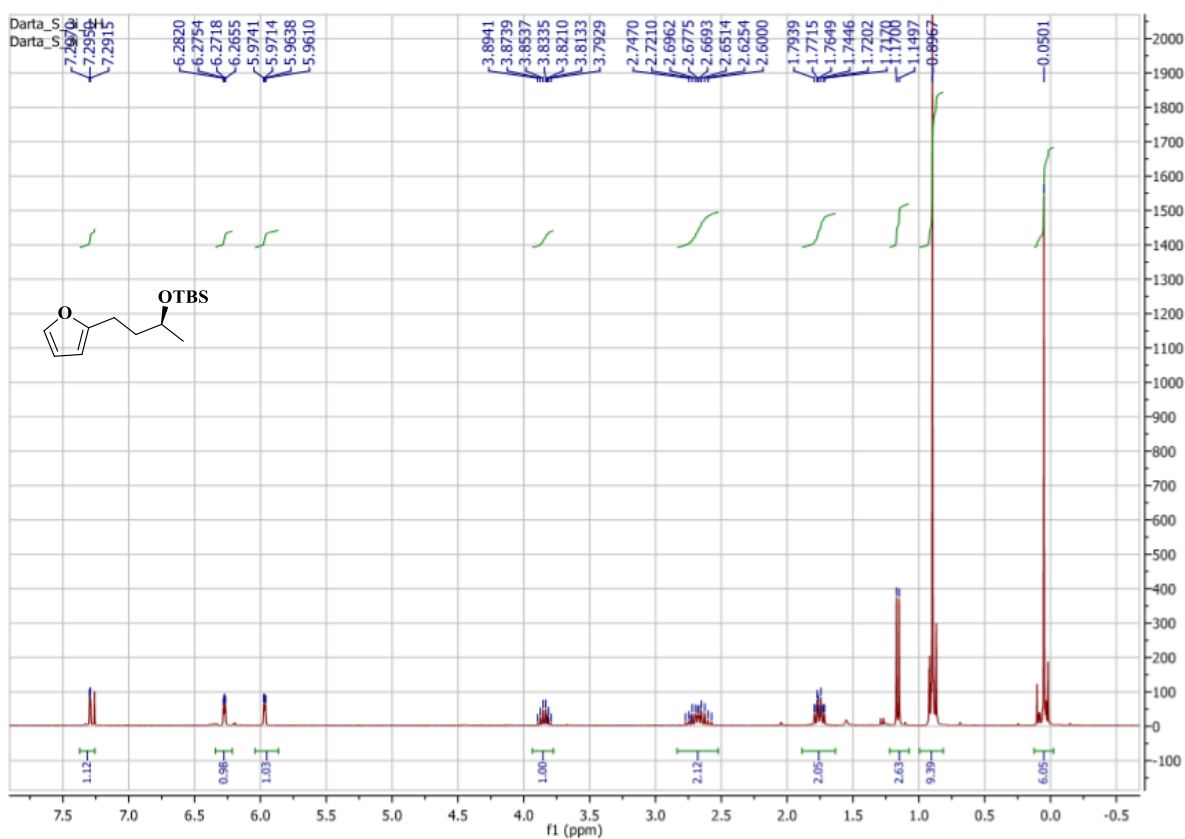
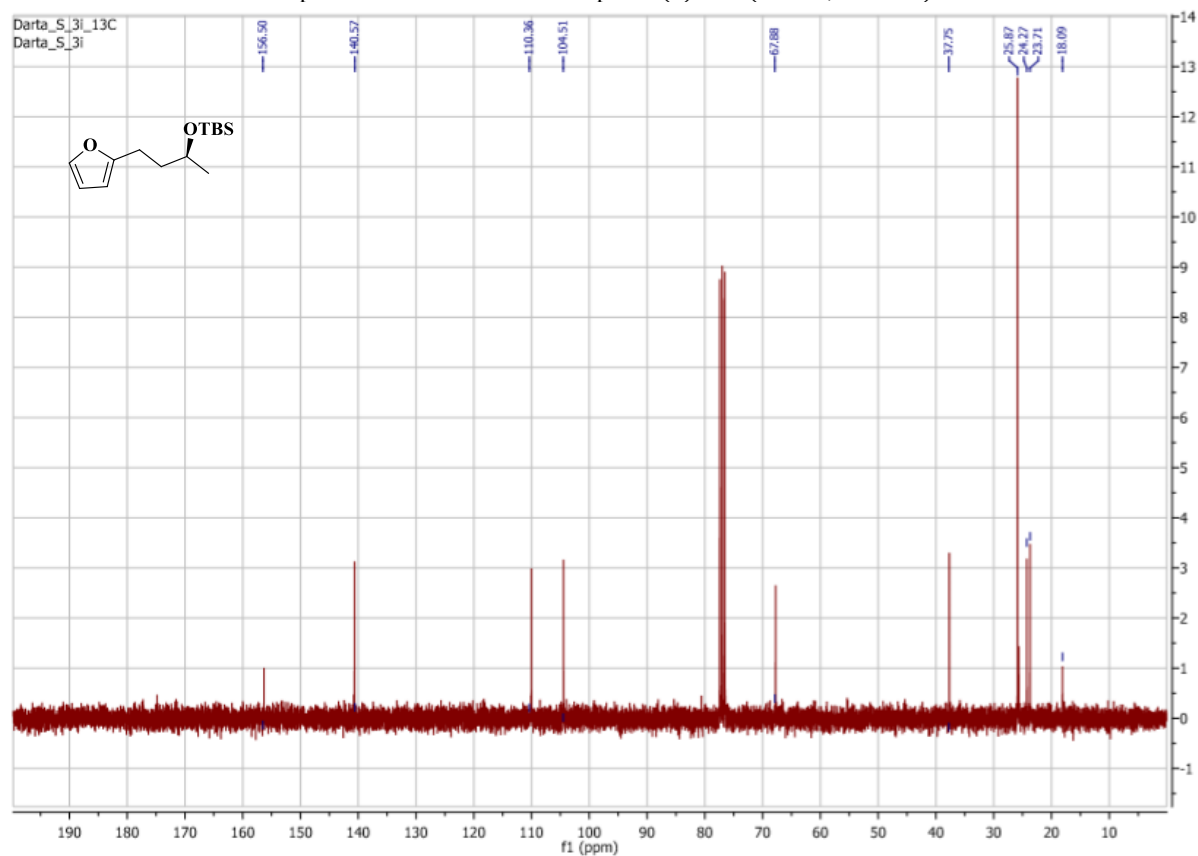
8a-TBSNaOCl2ph7/13C
dartagnan
8a-TBSNaOCl2ph7
29.09.2015 UFPE

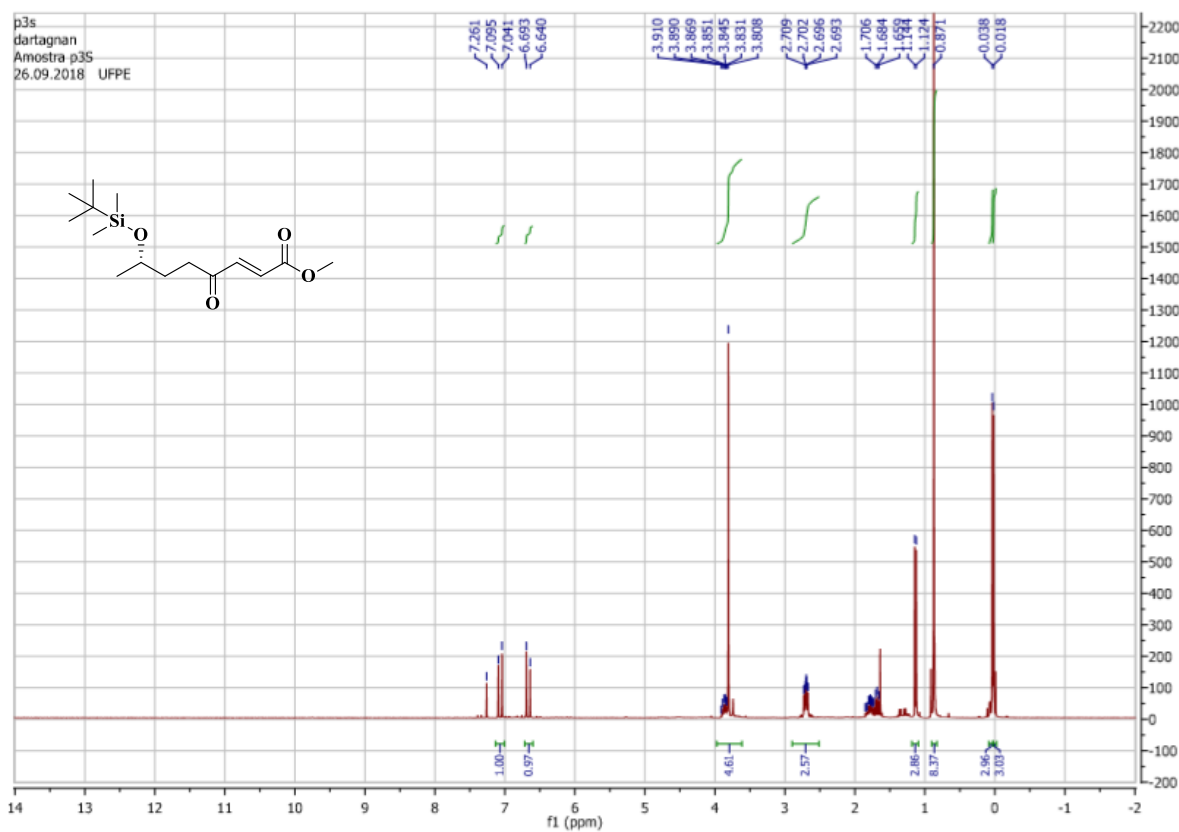
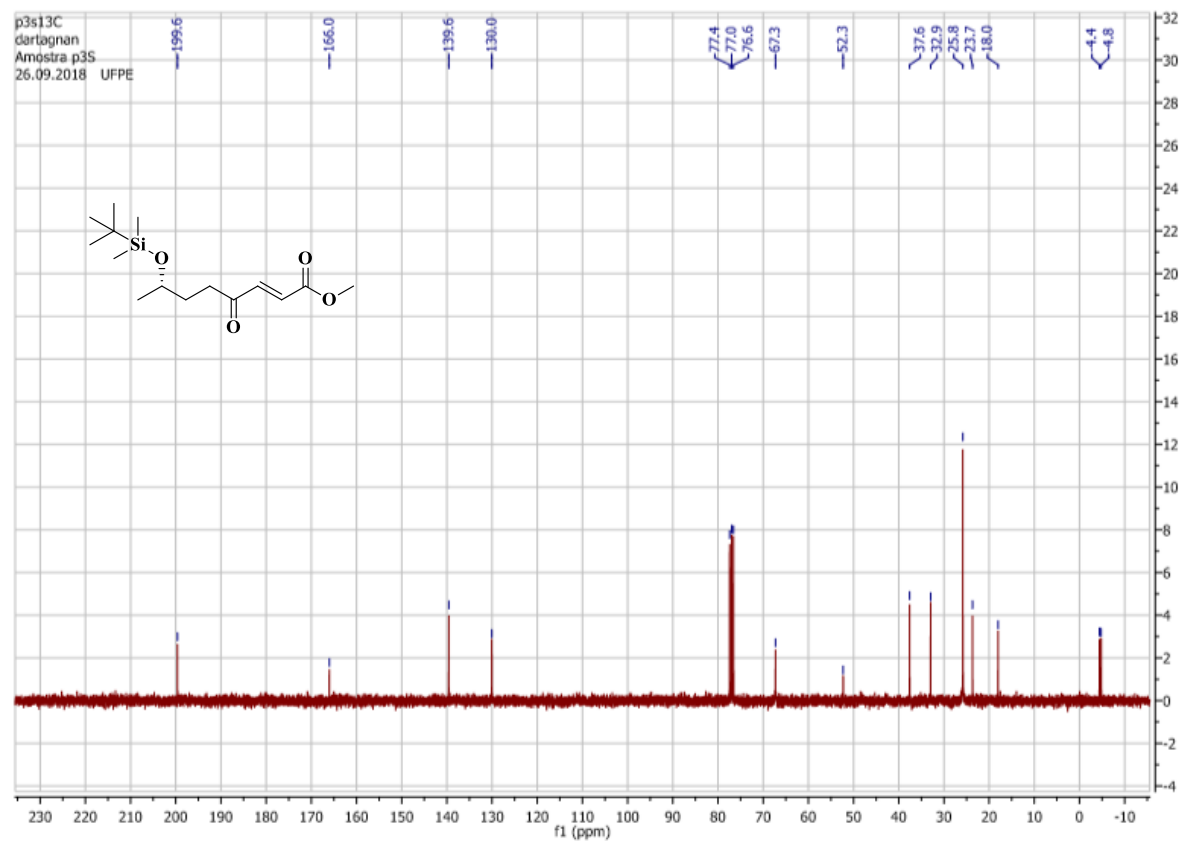
Chemical structure of 8a-TBSNaOCl2ph7 is shown. The structure is a complex molecule featuring a central ring system with various substituents, including a carboxylic acid group (HO₂C), a silyl ether group (OTBS), and a ketone group (C=O).

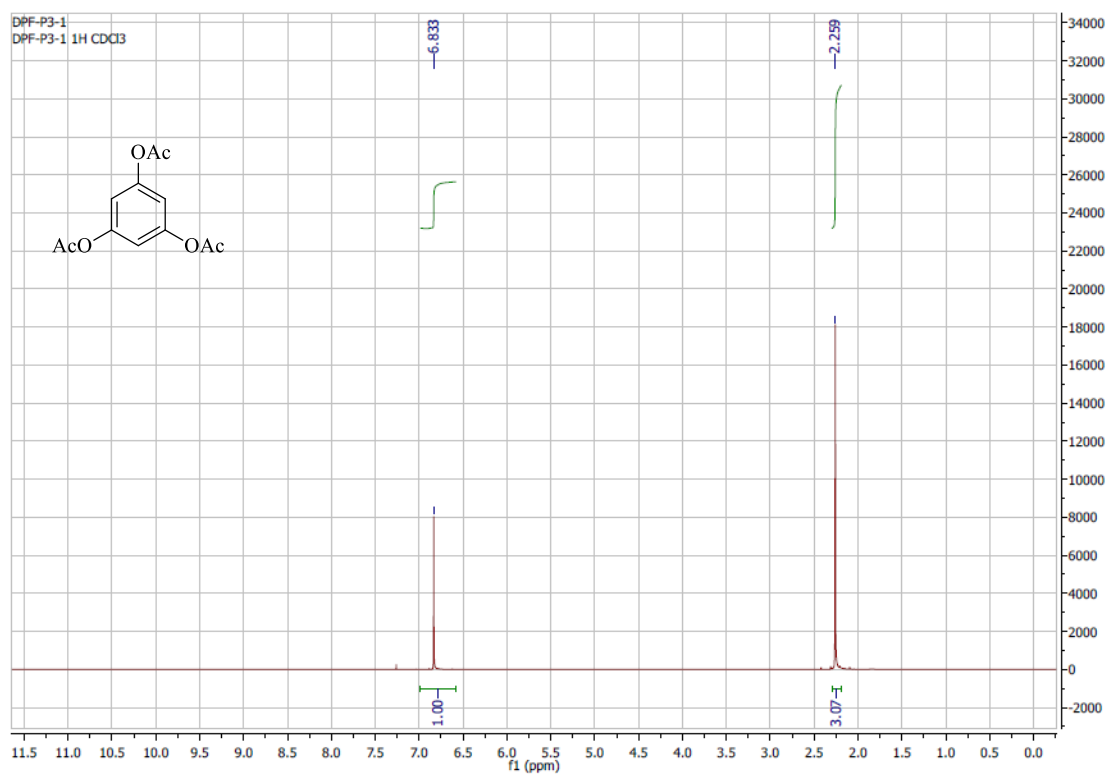
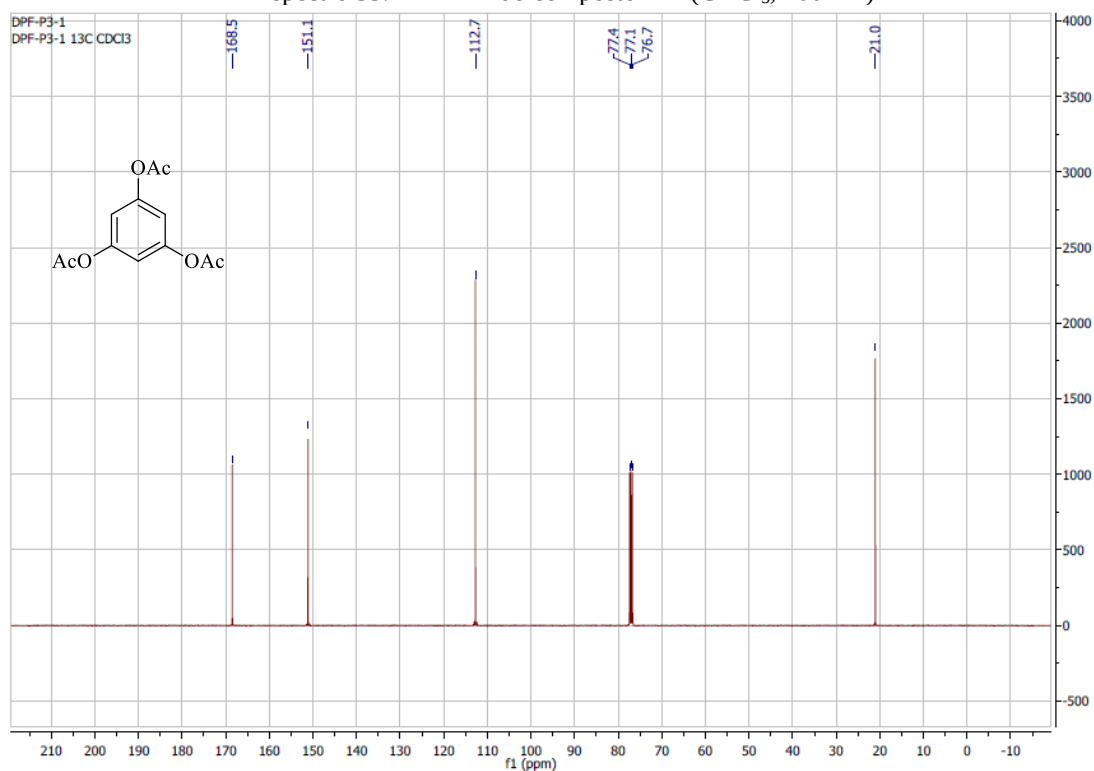
¹³C NMR spectrum (f1 (ppm)) showing peaks at the following chemical shifts (ppm):

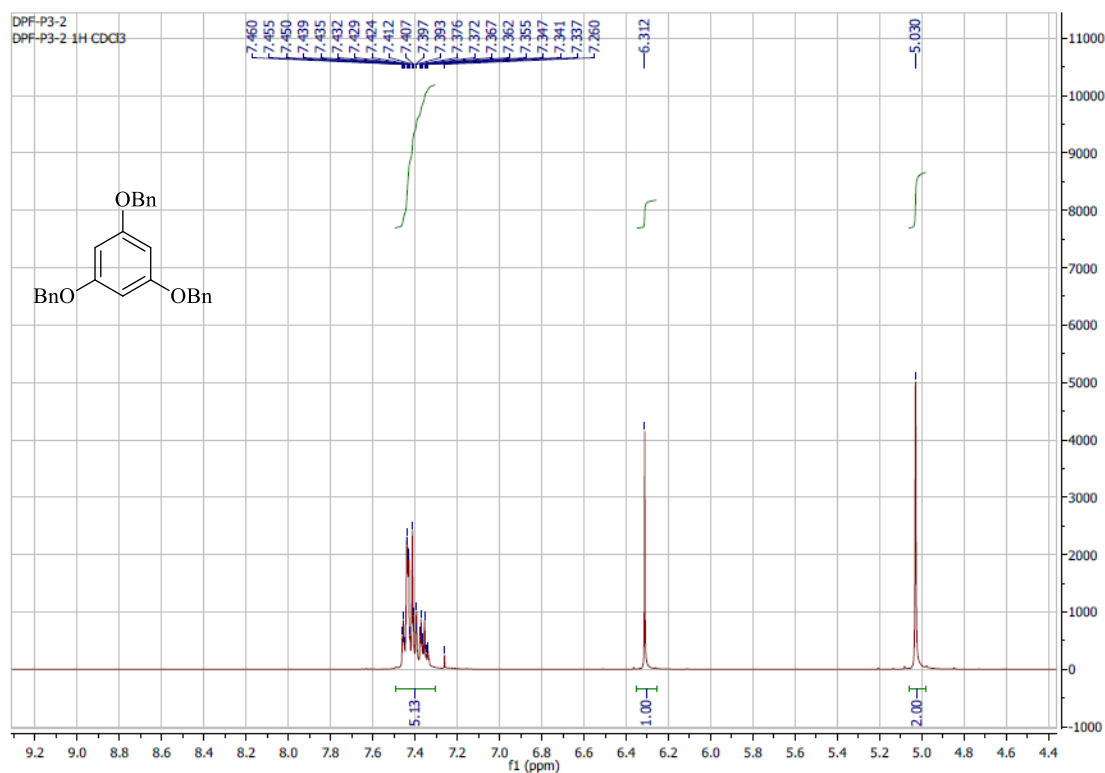
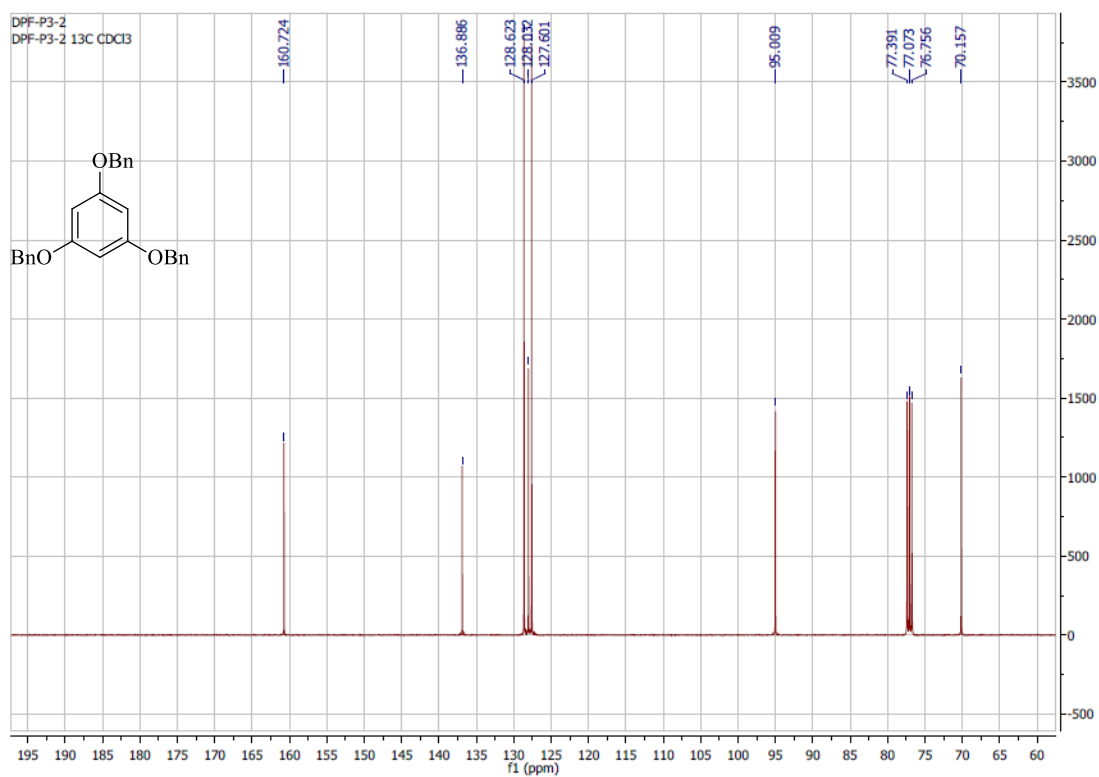
- 168.60, 164.78
- 140.18, 135.82, 134.84, 131.49
- 73.84, 73.82, 71.62
- 35.94, 29.69, 26.00, 20.36, 19.98, 18.15
- 4.34, -4.73

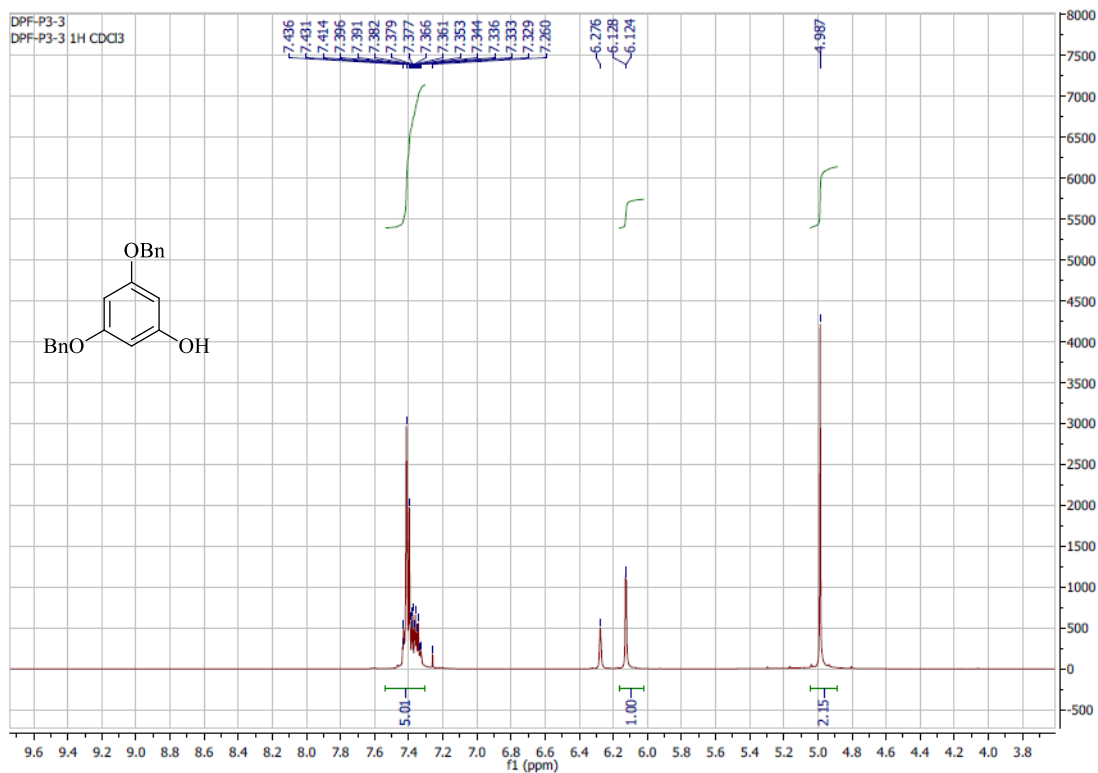
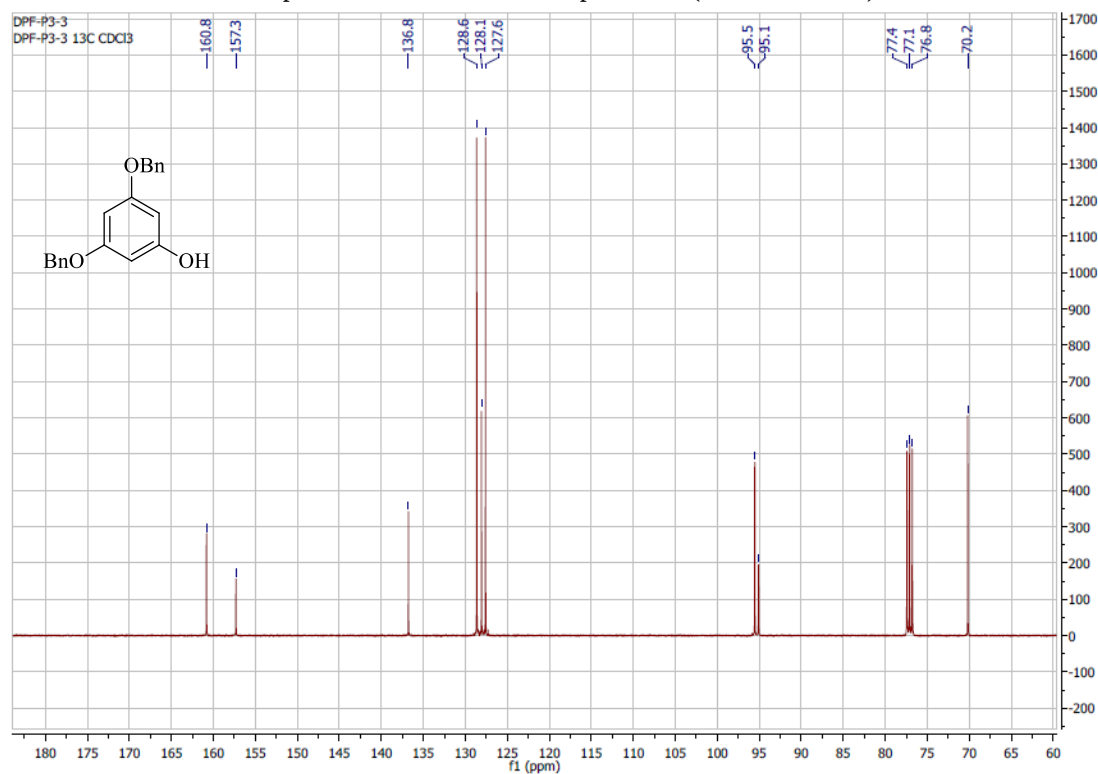
Espectro 48. RMN-¹³C do composto (S,S)-**158** (CDCl₃, 75 Mz)

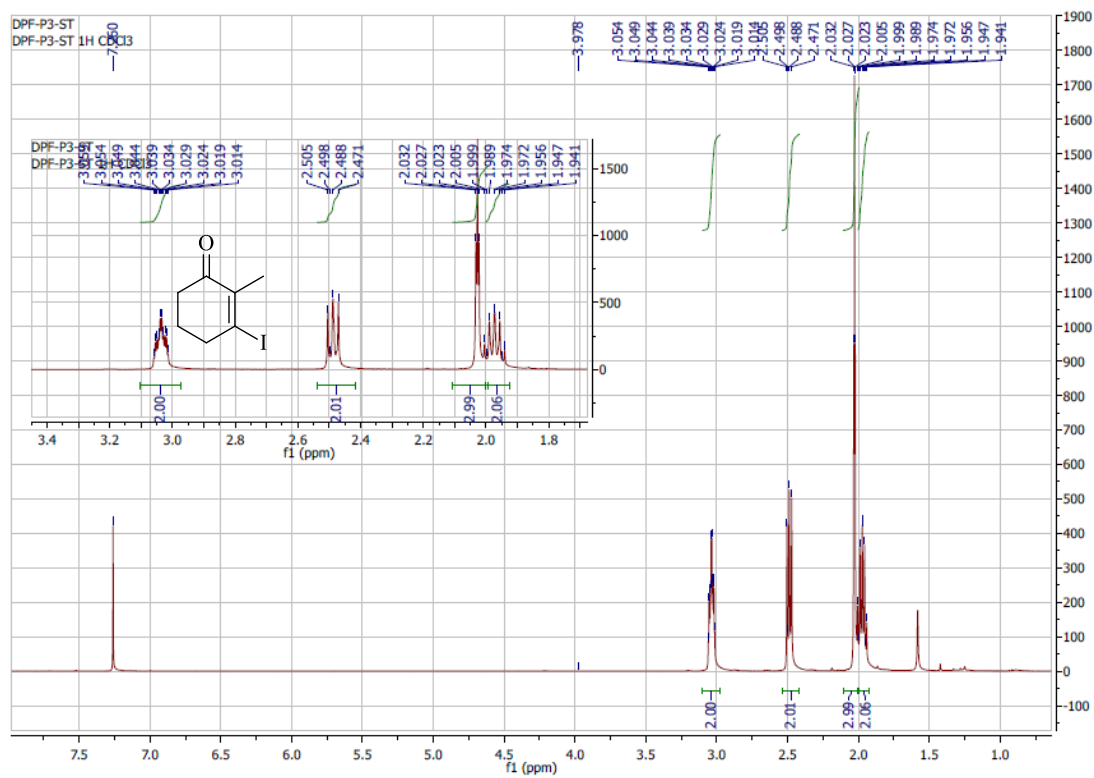
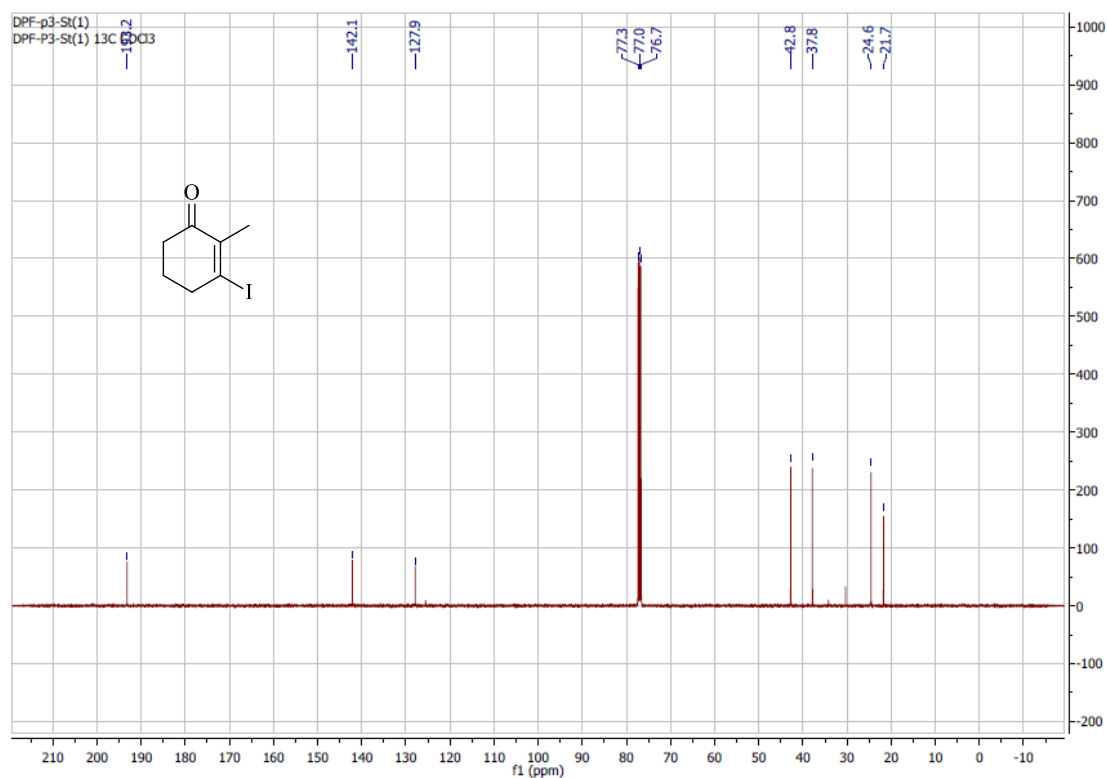
Espectro 49. RMN-¹H do composto (S)-165 (CDCl₃, 300 Mz)Espectro 50. RMN-¹³C do composto (S)-165 (CDCl₃, 75 Mz)

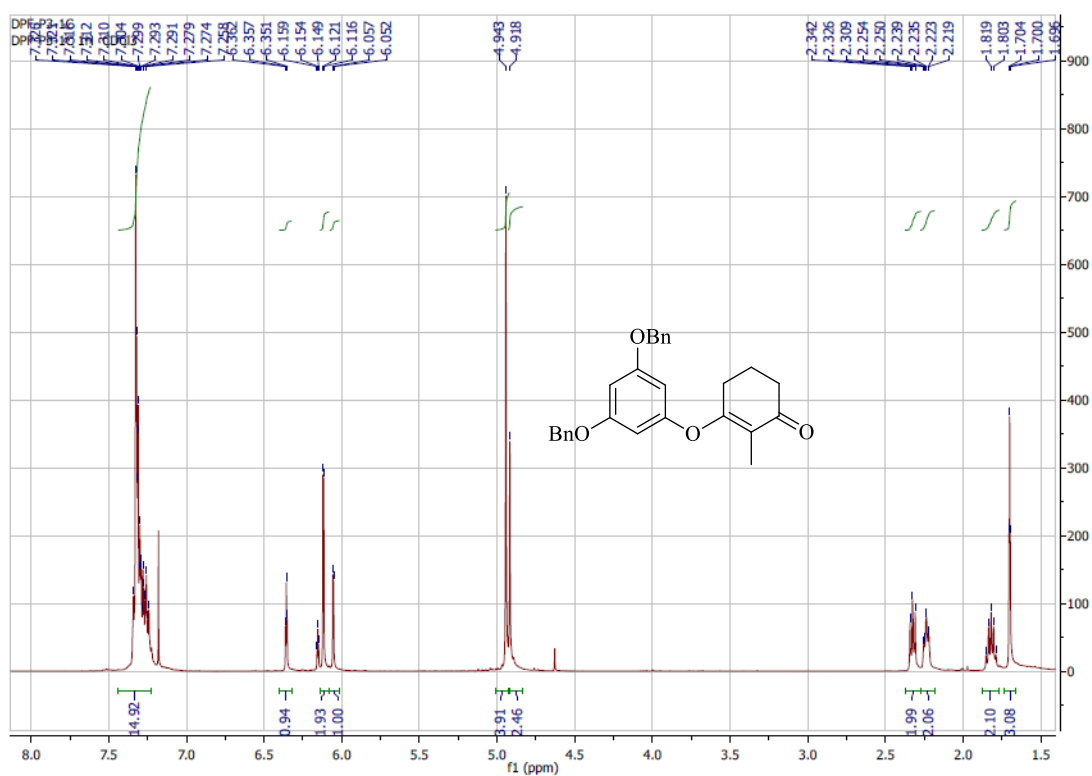
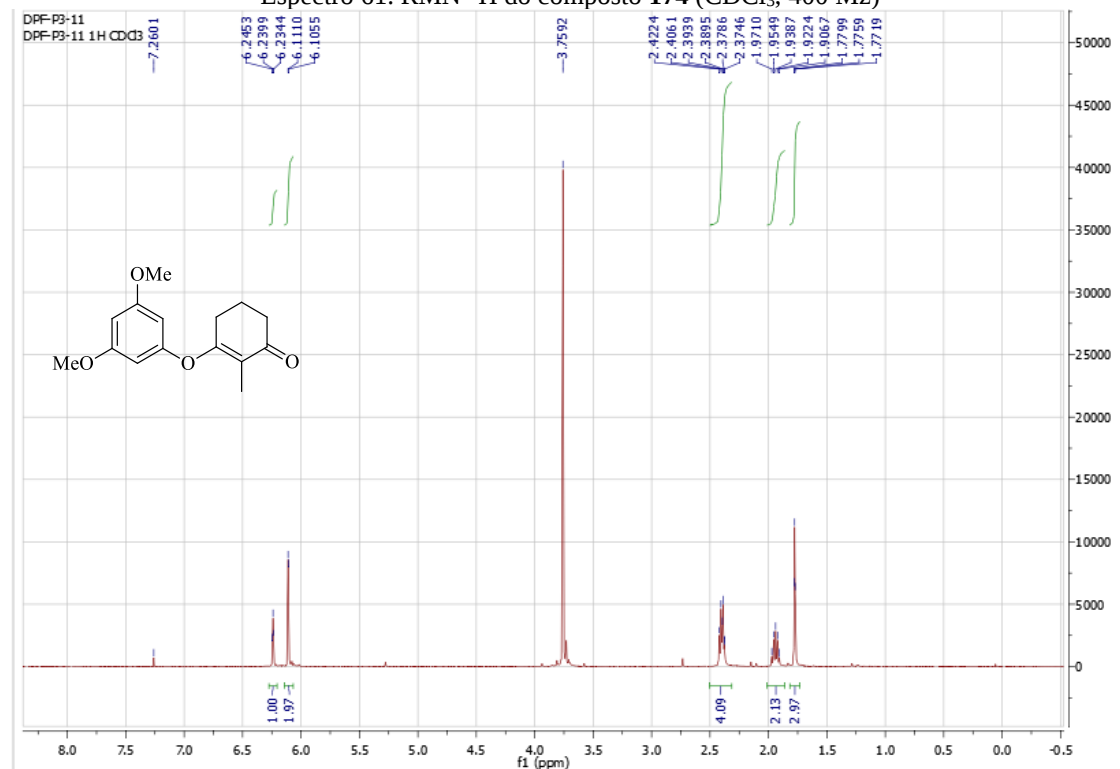
Espectro 51. RMN-¹H do composto (S)-168 (CDCl₃, 300 Mz)Espectro 52. RMN-¹³C do composto (S)-168 (CDCl₃, 75 Mz)

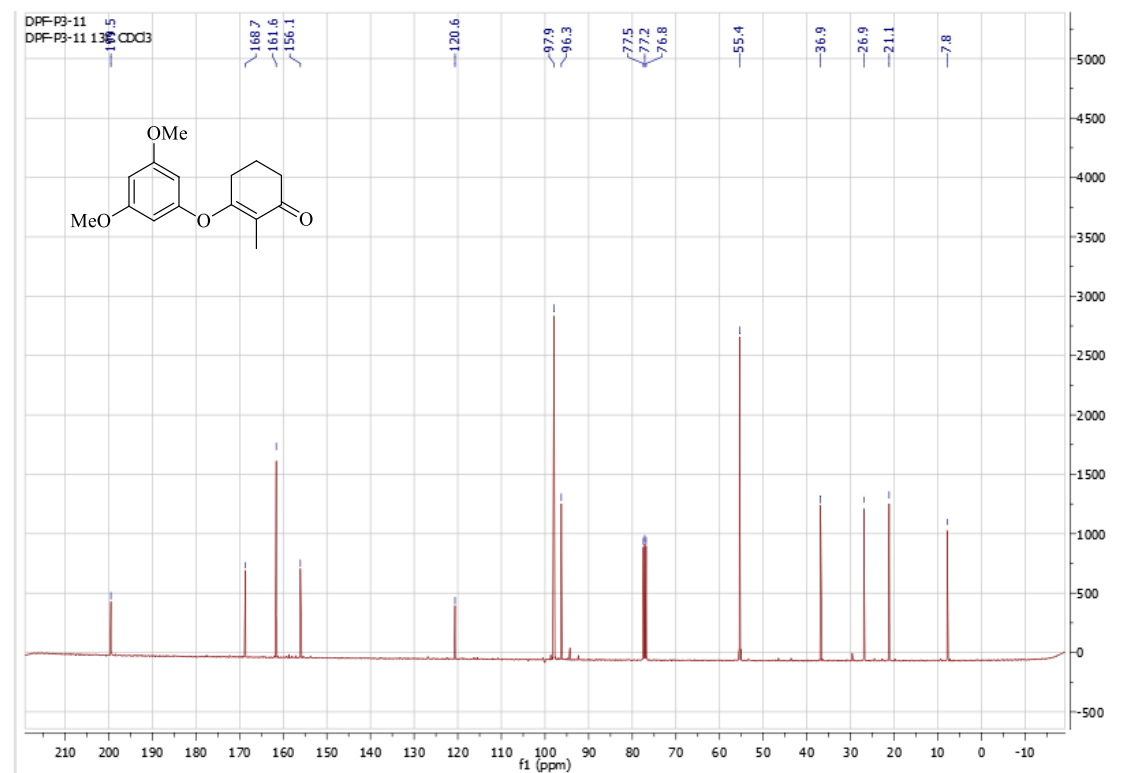
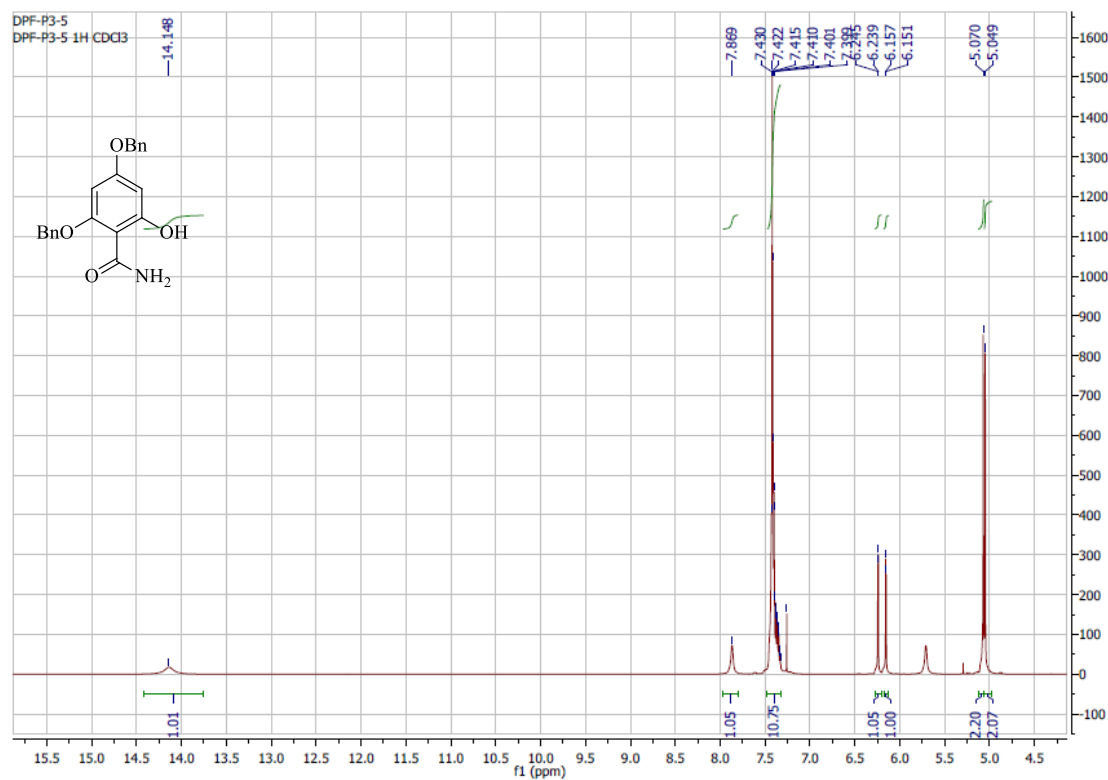
Espectro 53. RMN-¹H do composto **171** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 54. RMN-¹³C do composto **171** (CDCl₃, 100 Mz)

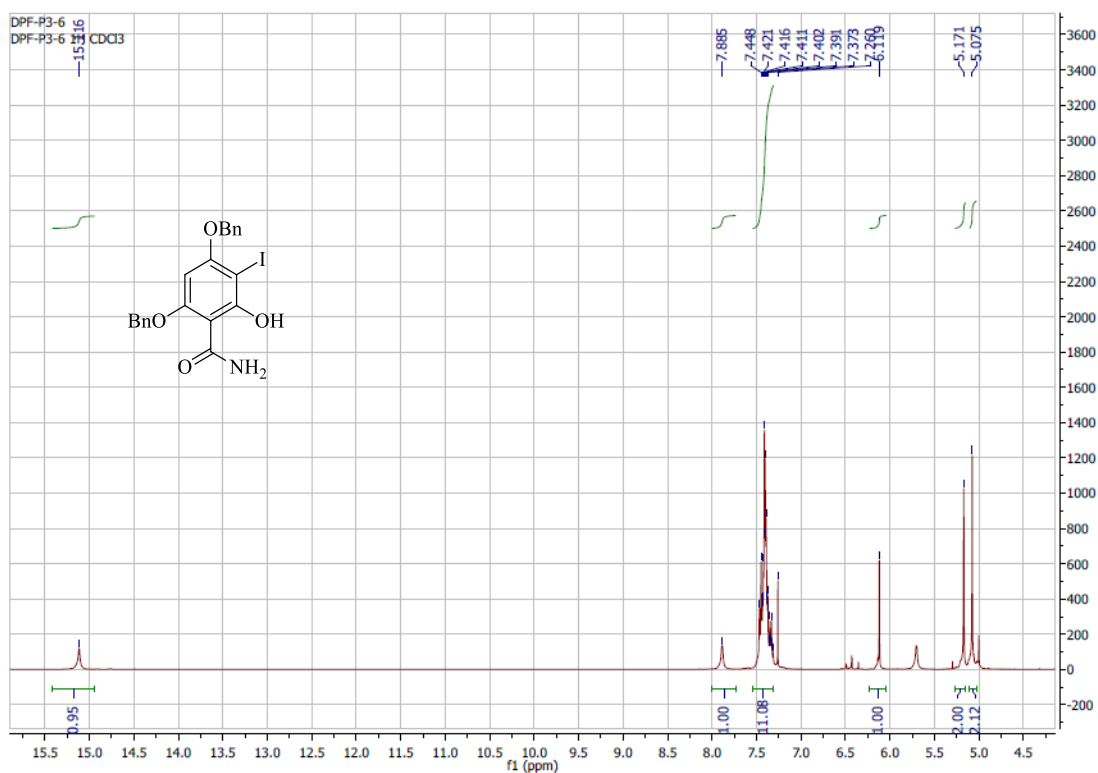
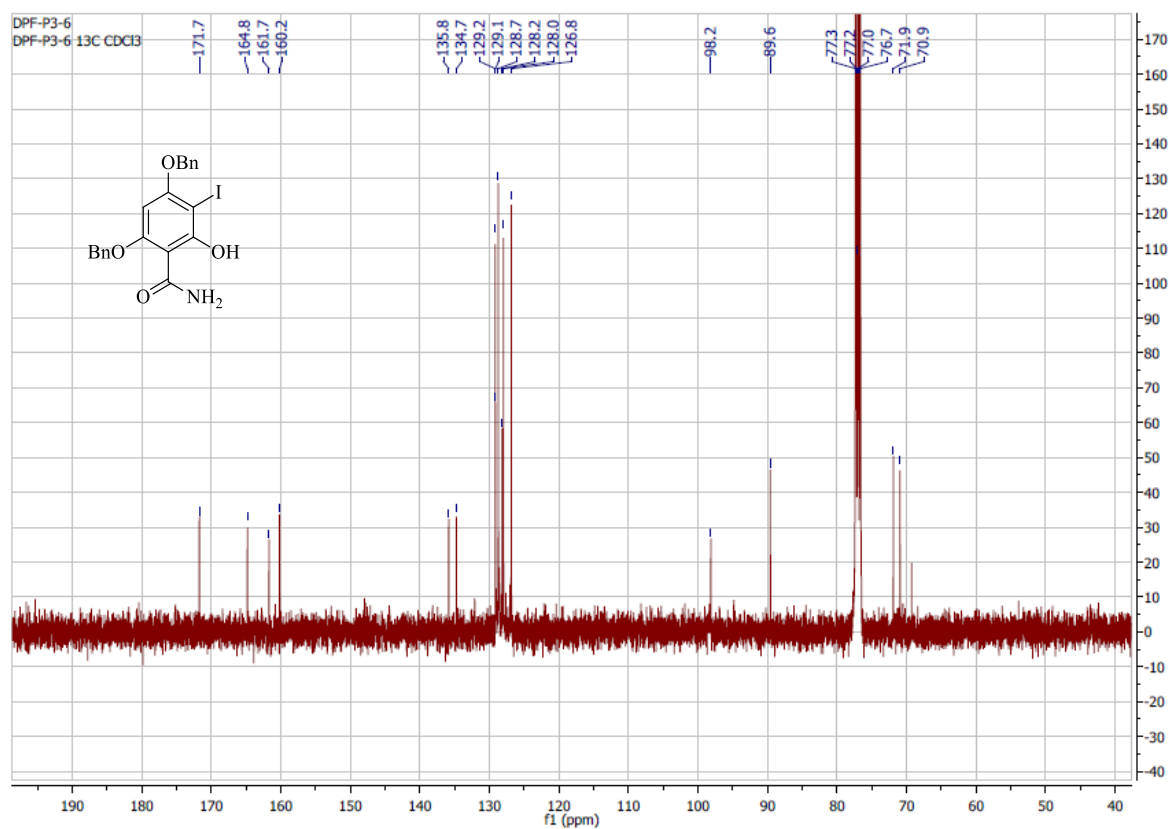
Espectro 55. RMN-¹H do composto **172** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 56. RMN-¹³C do composto **172** (CDCl₃, 100 Mz)

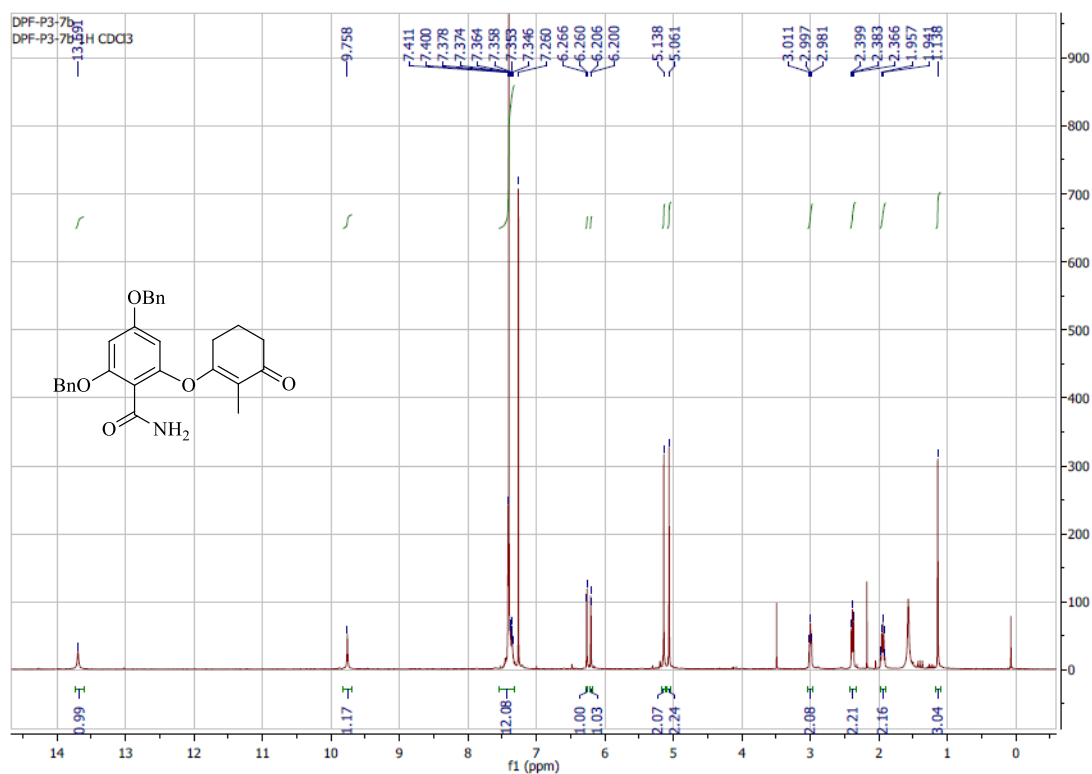
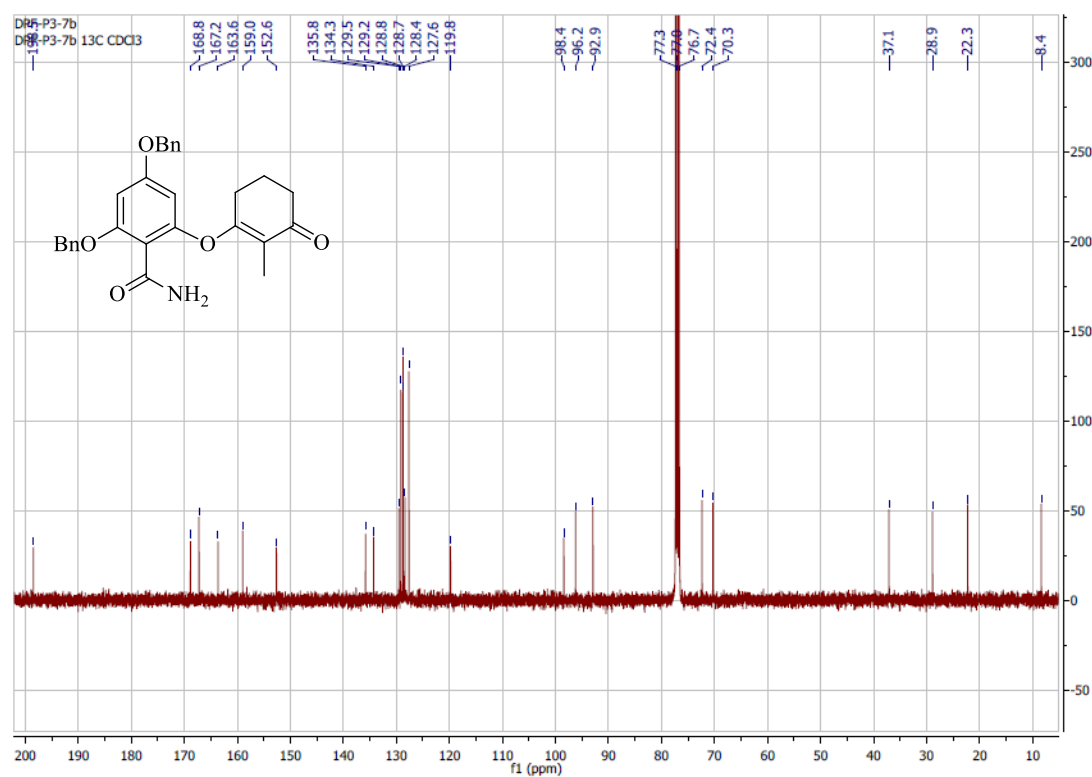
Espectro 57. RMN-¹H do composto **173** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 58. RMN-¹³C do composto **173** (CDCl₃, 100 Mz)

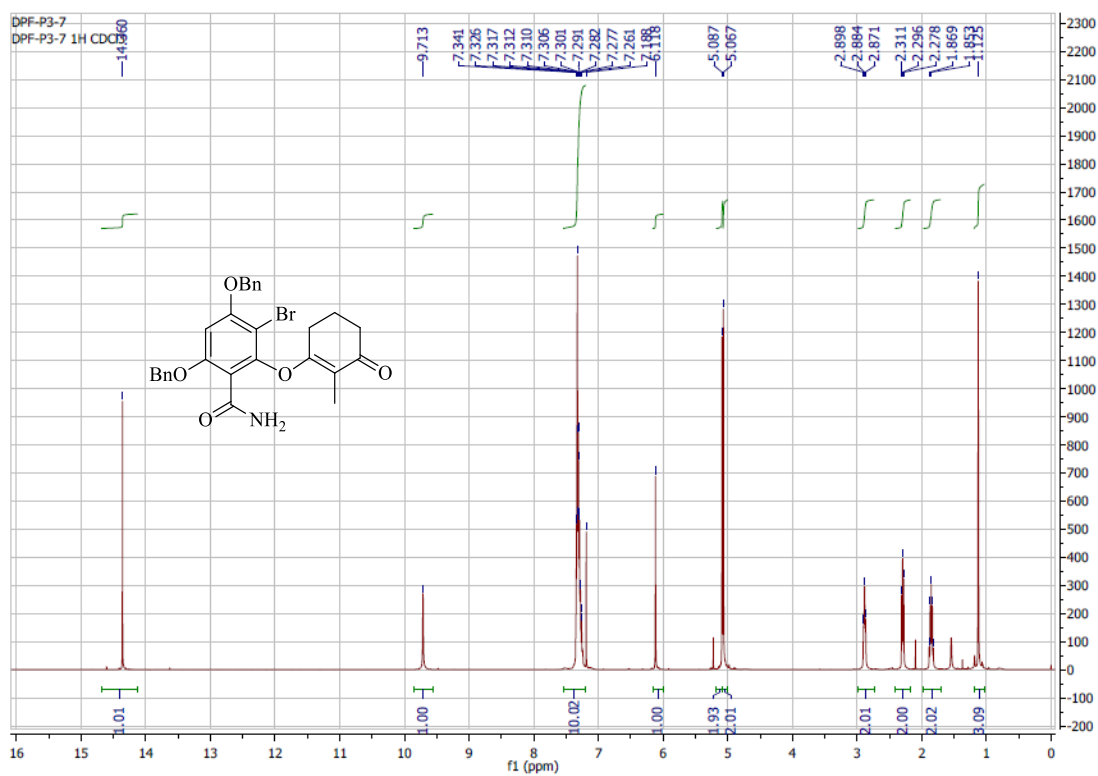
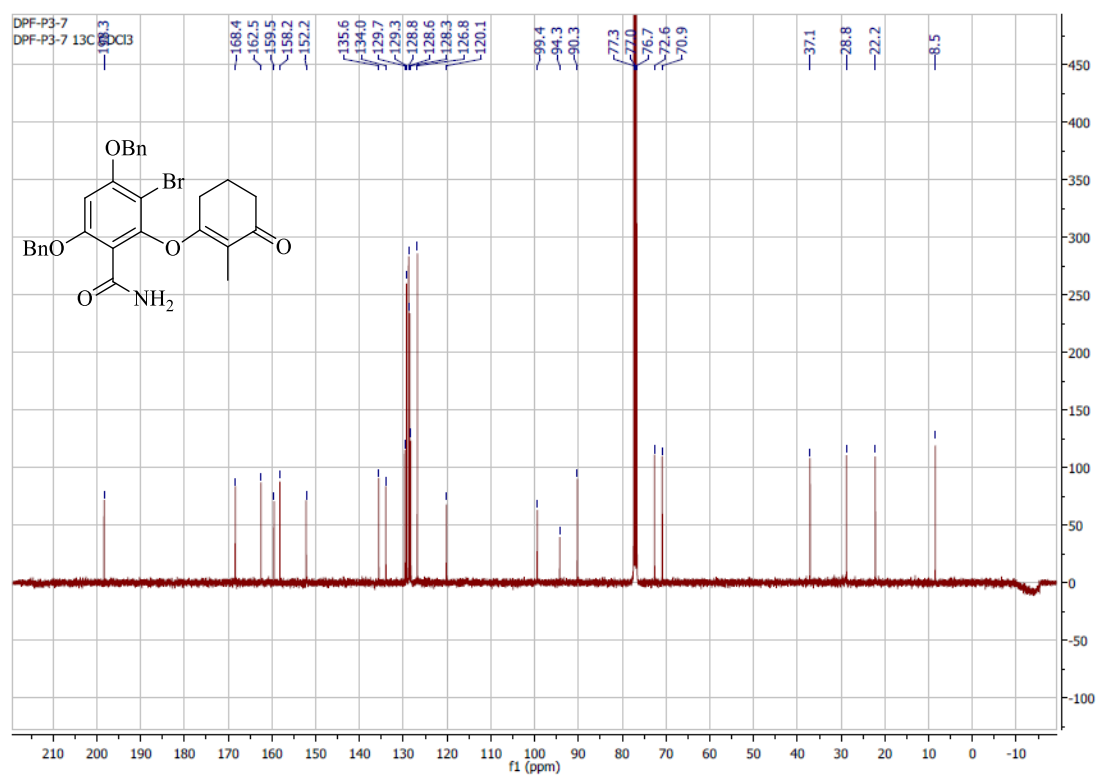
Espectro 59. RMN-¹H do composto **178** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 60. RMN-¹³C do composto **178** (CDCl₃, 100 Mz)

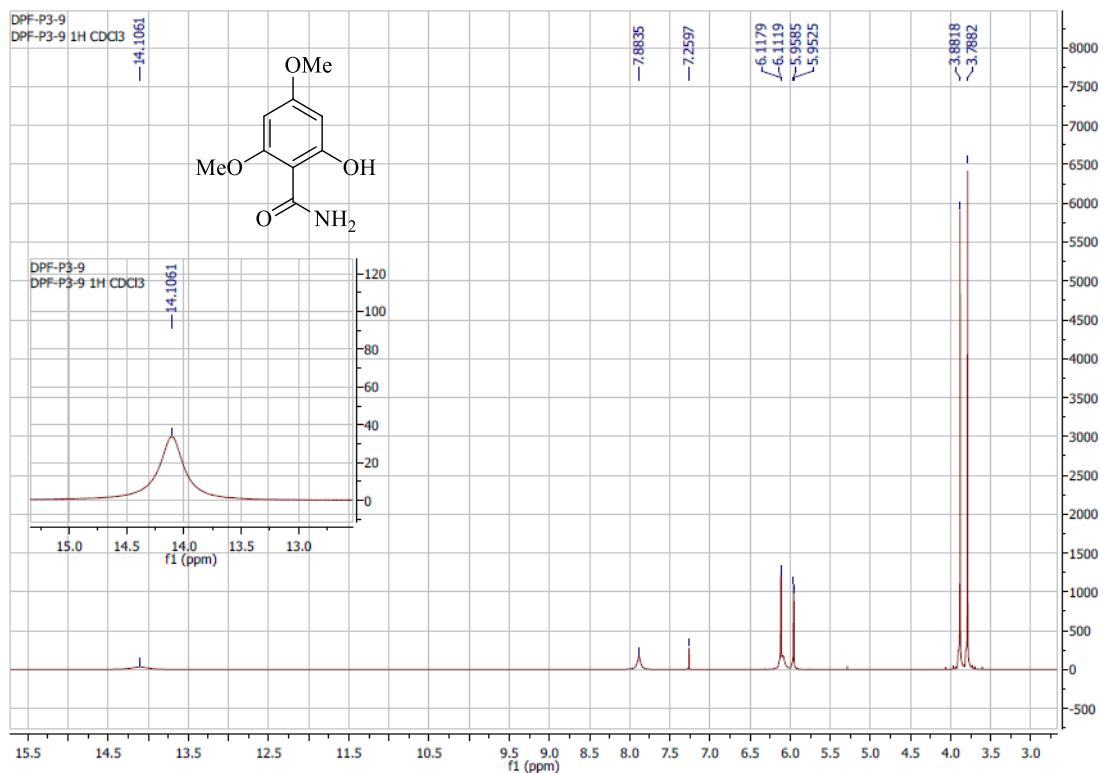
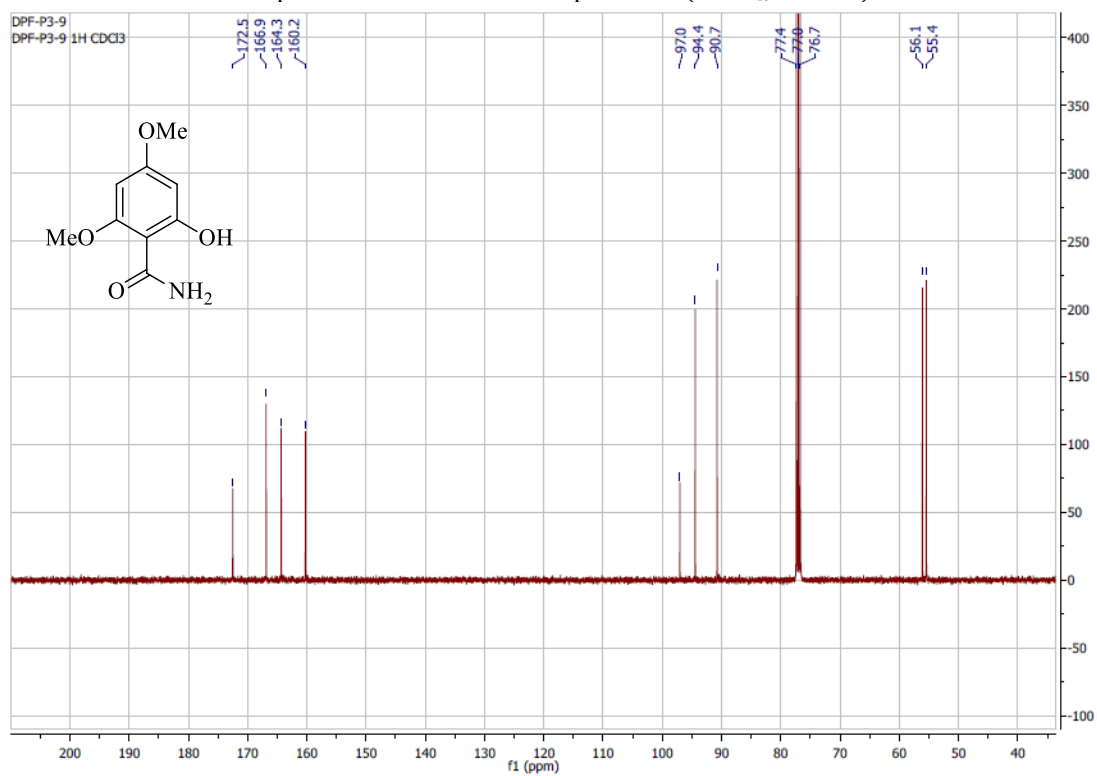
Espectro 61. RMN-¹H do composto **174** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 62. RMN-¹H do composto **187** (CDCl₃, 400 Mz)

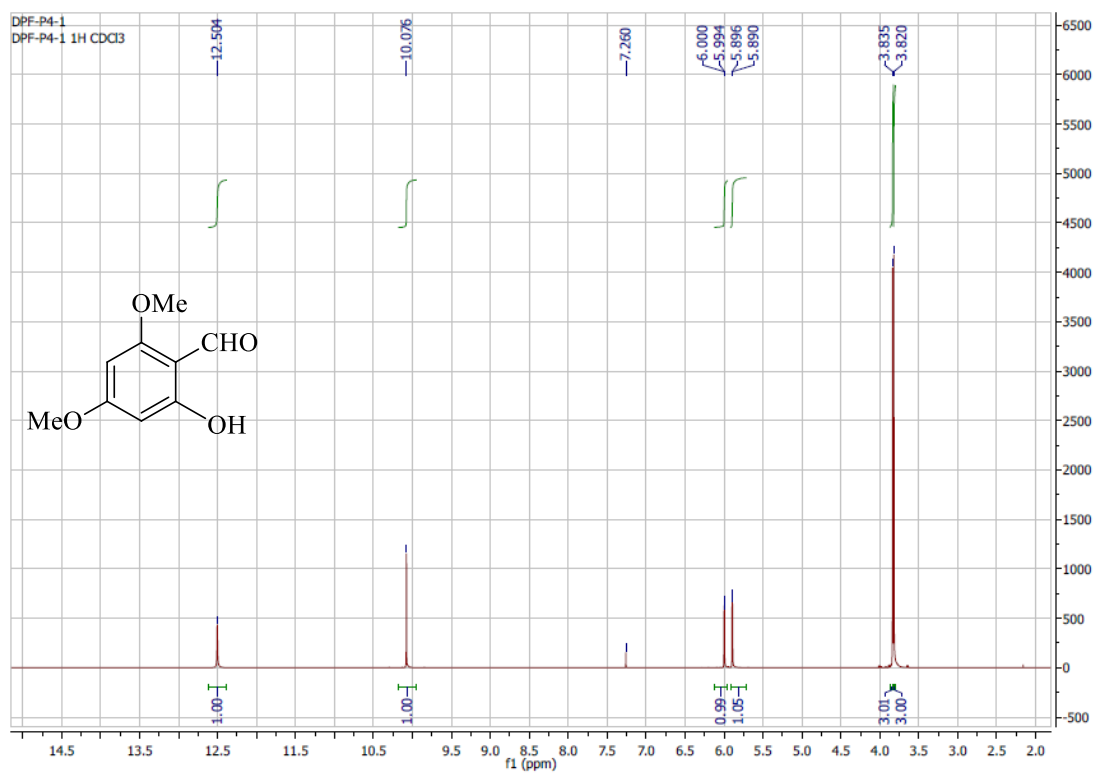
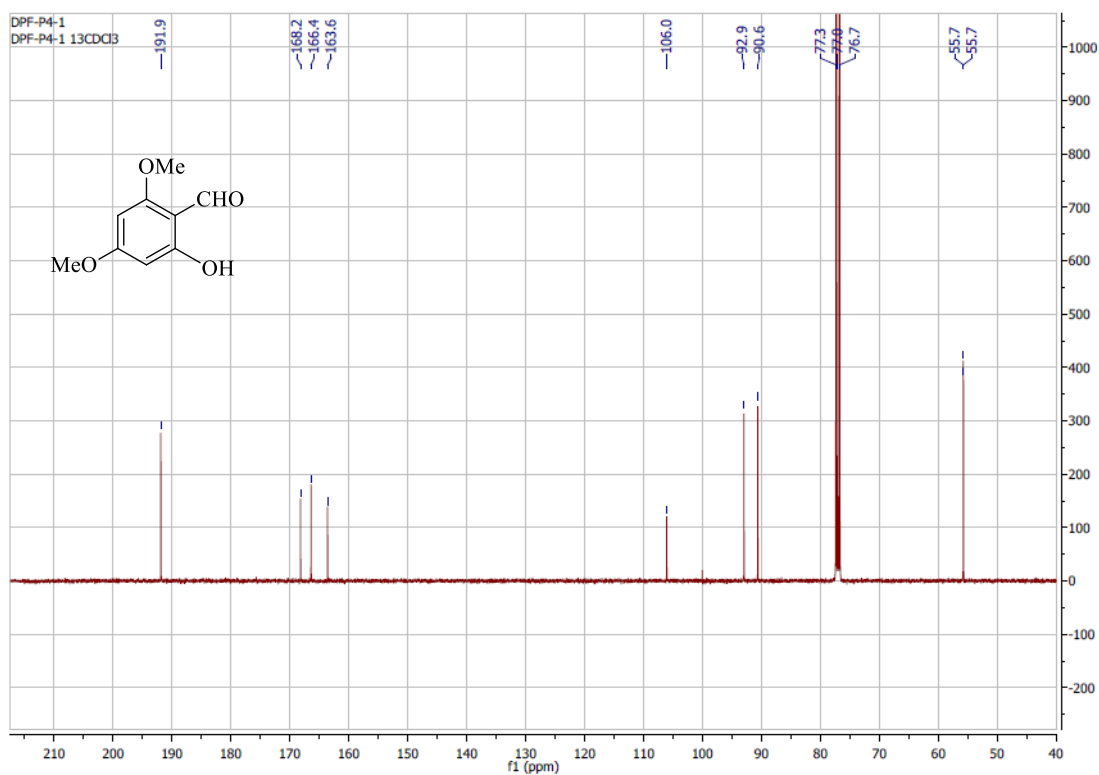
Espectro 63. RMN- ^{13}C do composto **187** (CDCl_3 , 100 Mz)Espectro 64. RMN- ^1H do composto **190** (CDCl_3 , 400 Mz)

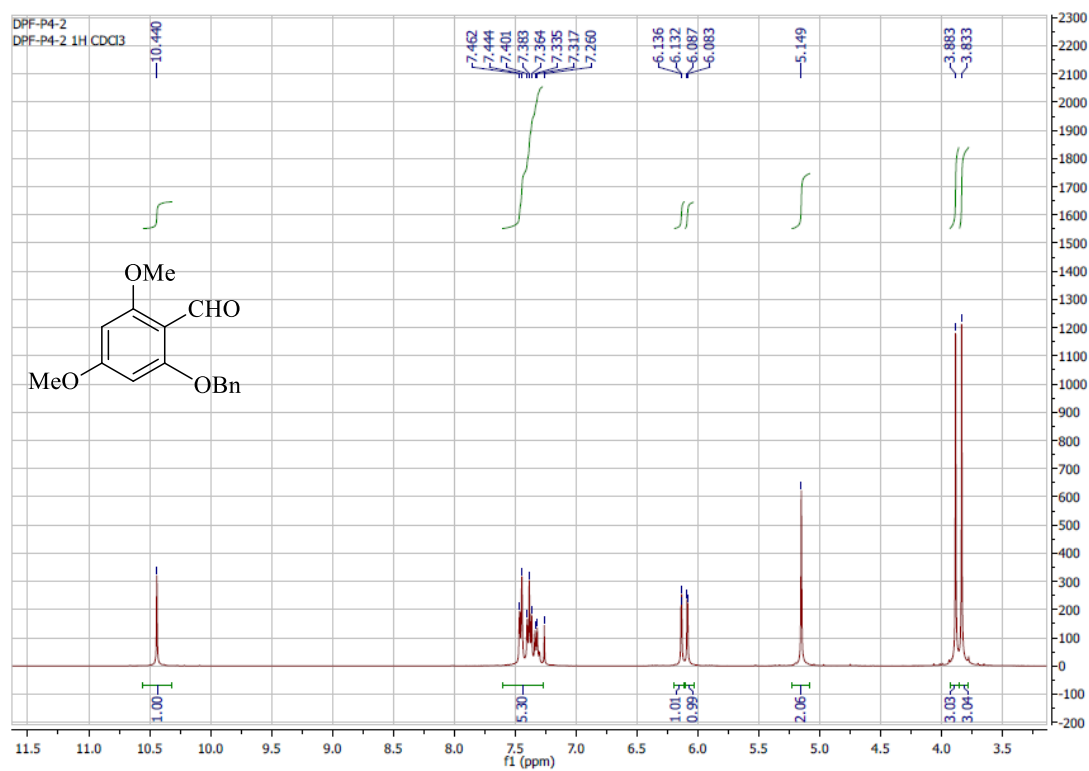
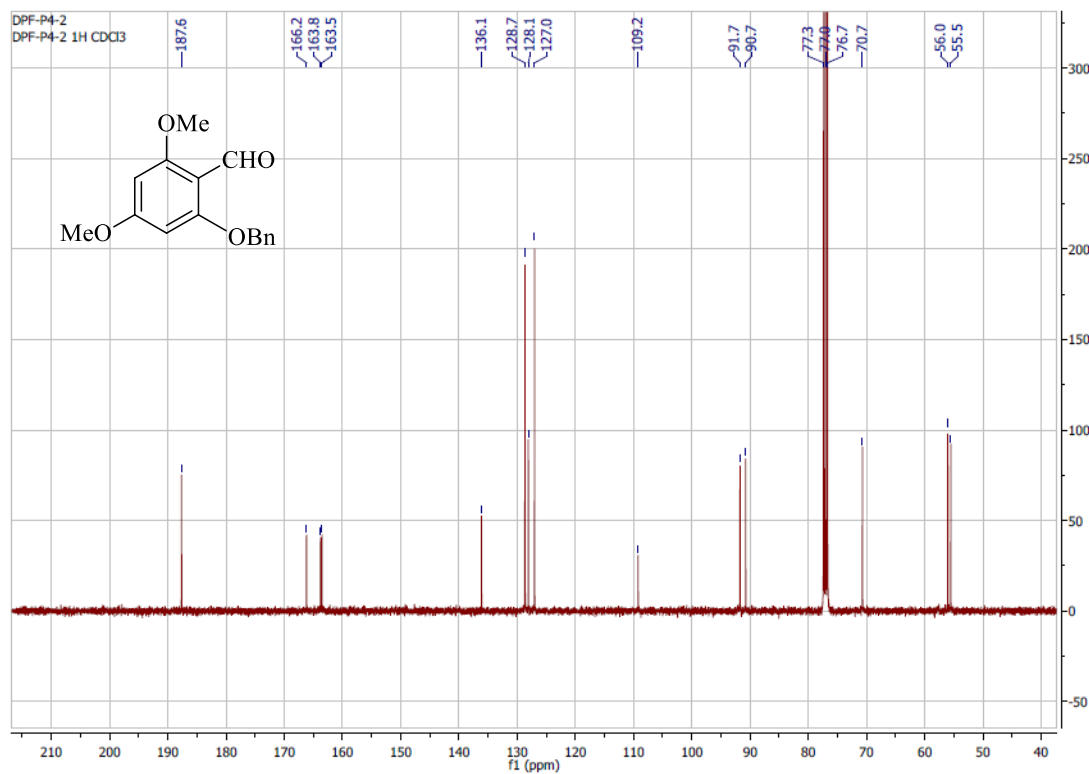
Espectro 65. RMN-¹H do composto **191** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 66. RMN-¹³C do composto **191** (CDCl₃, 100 Mz)

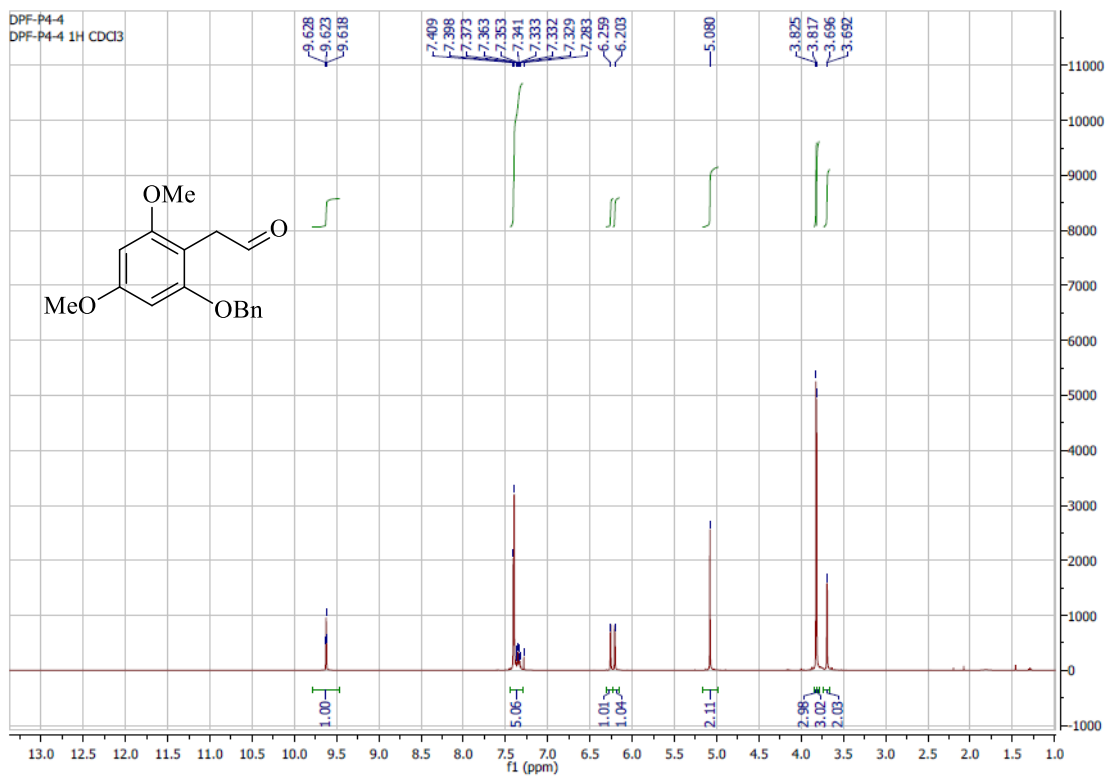
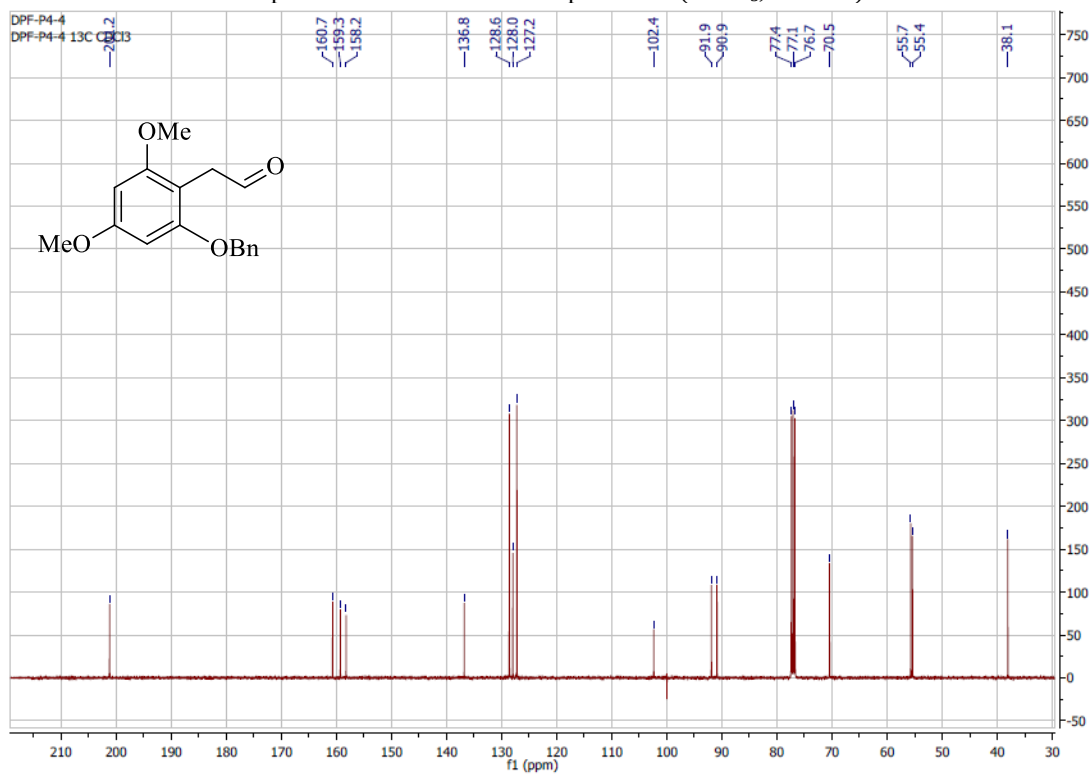
Espectro 67. RMN-¹H do composto **193** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 68. RMN-¹³C do composto **193** (CDCl₃, 100 Mz)

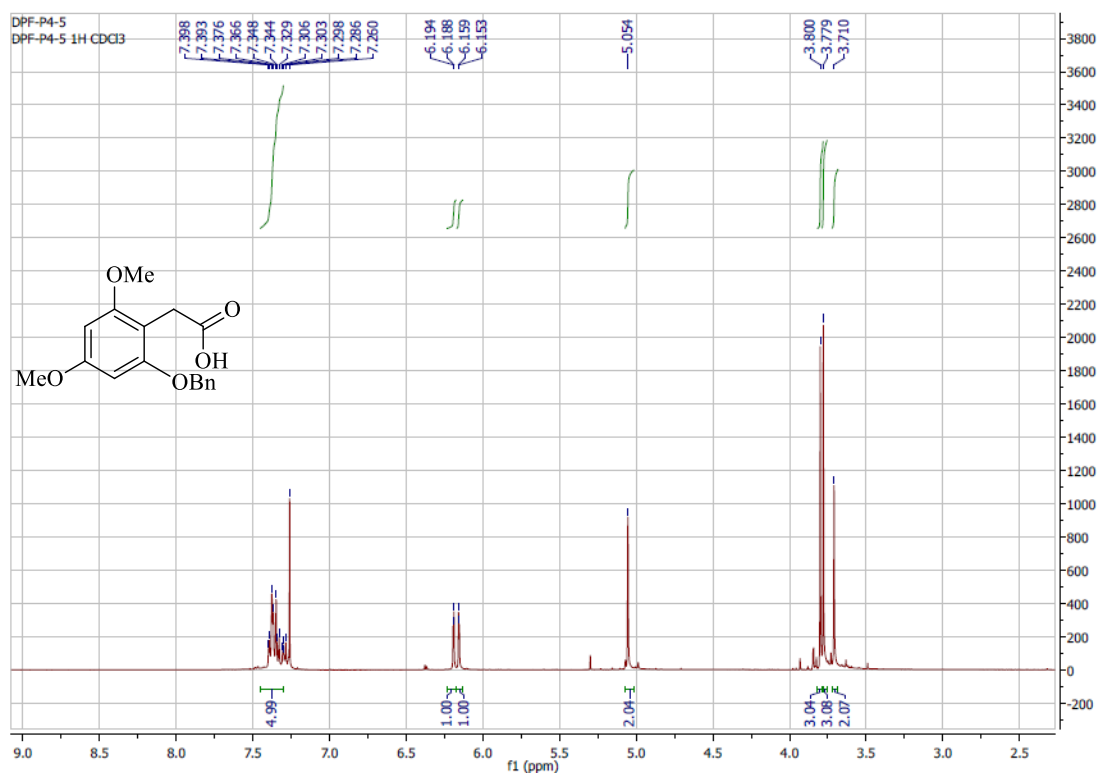
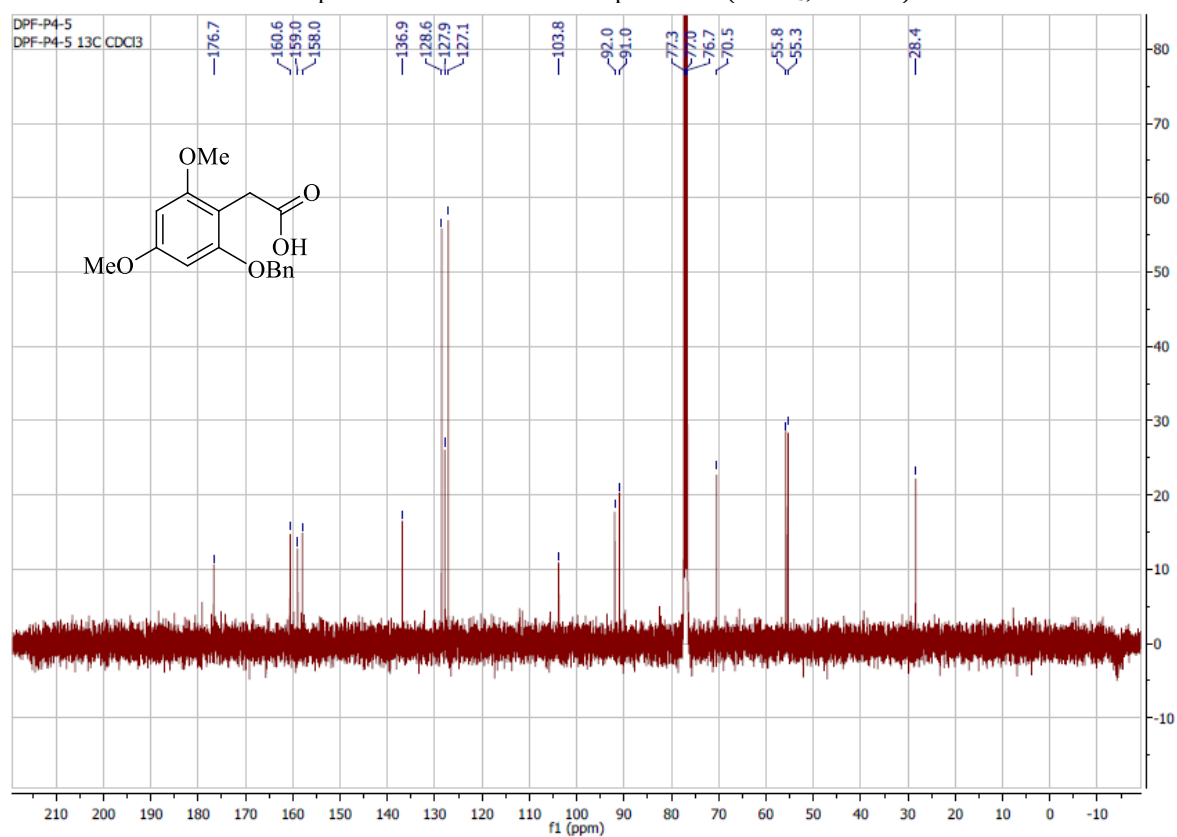
Espectro 69. RMN-¹H do composto **195** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 70. RMN-¹³C do composto **195** (CDCl₃, 100 Mz)

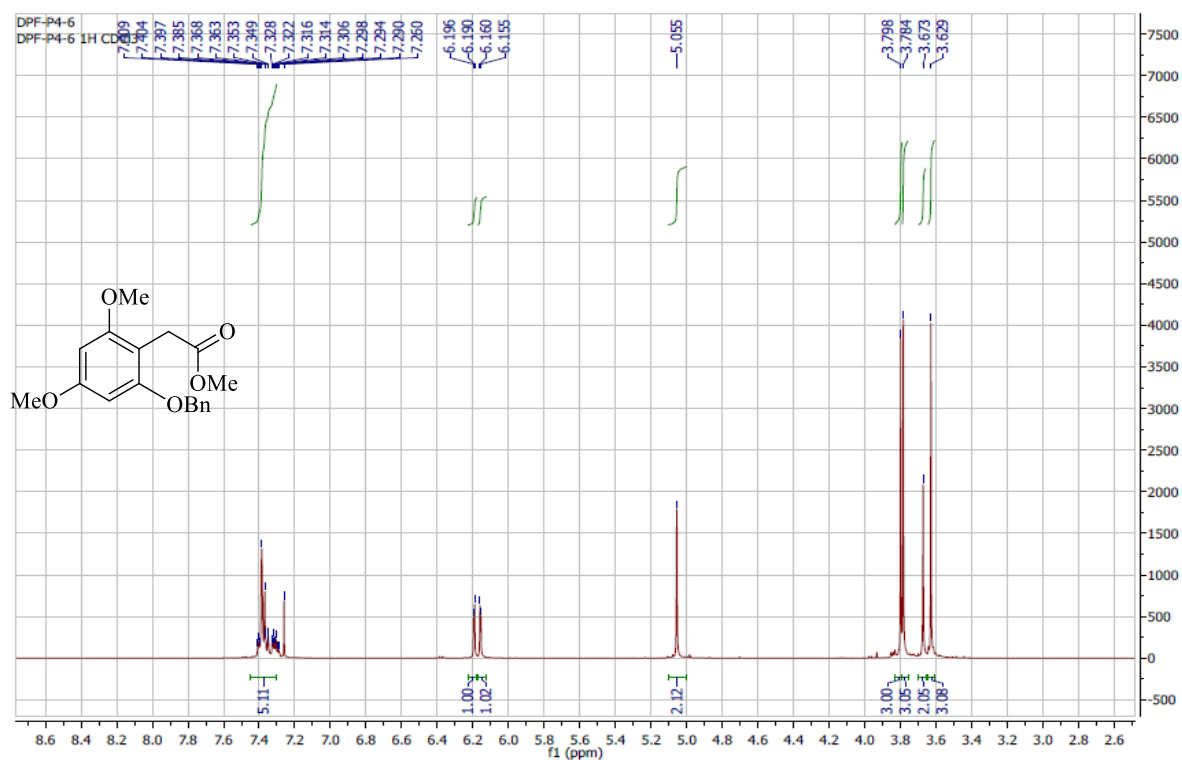
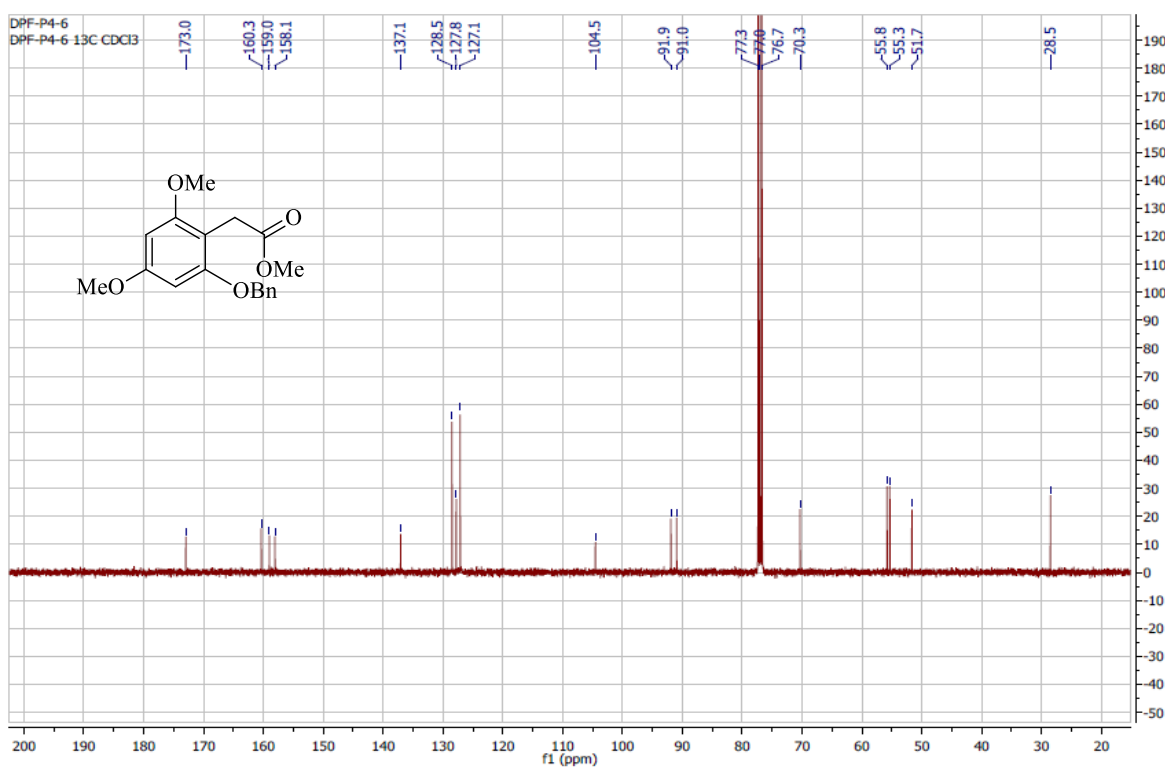
Espectro 71. RMN-¹H do composto **187** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 72. RMN-¹³C do composto **187** (CDCl₃, 100 Mz)

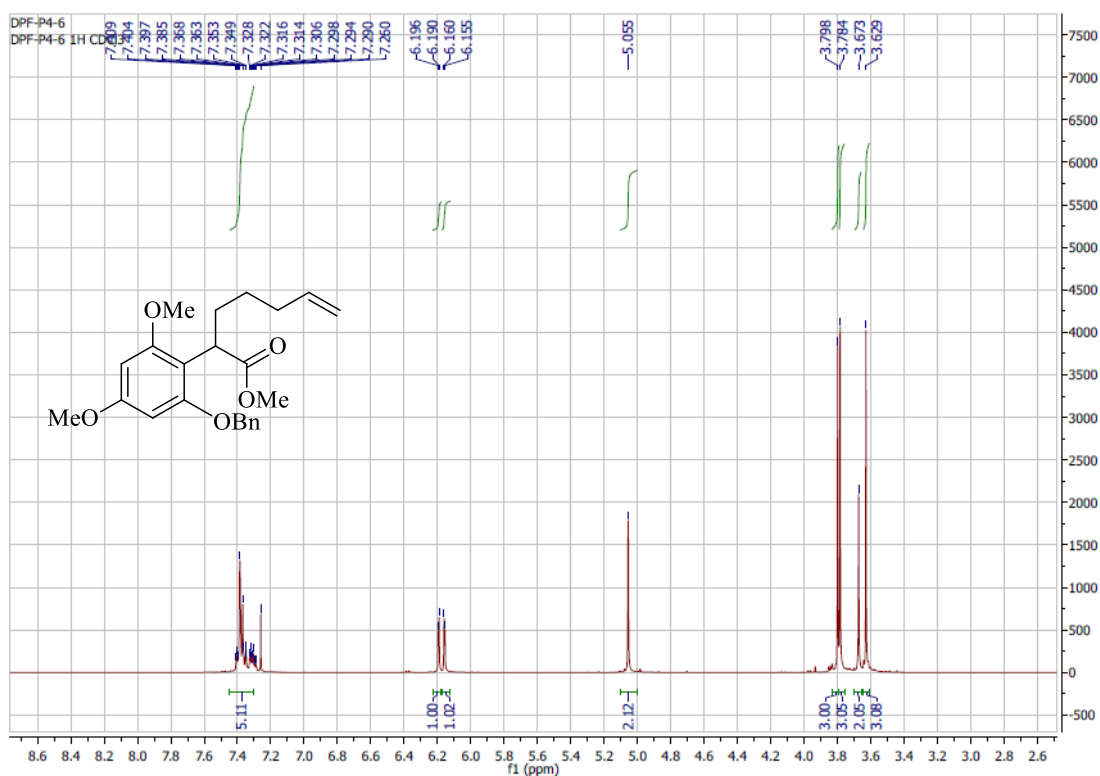
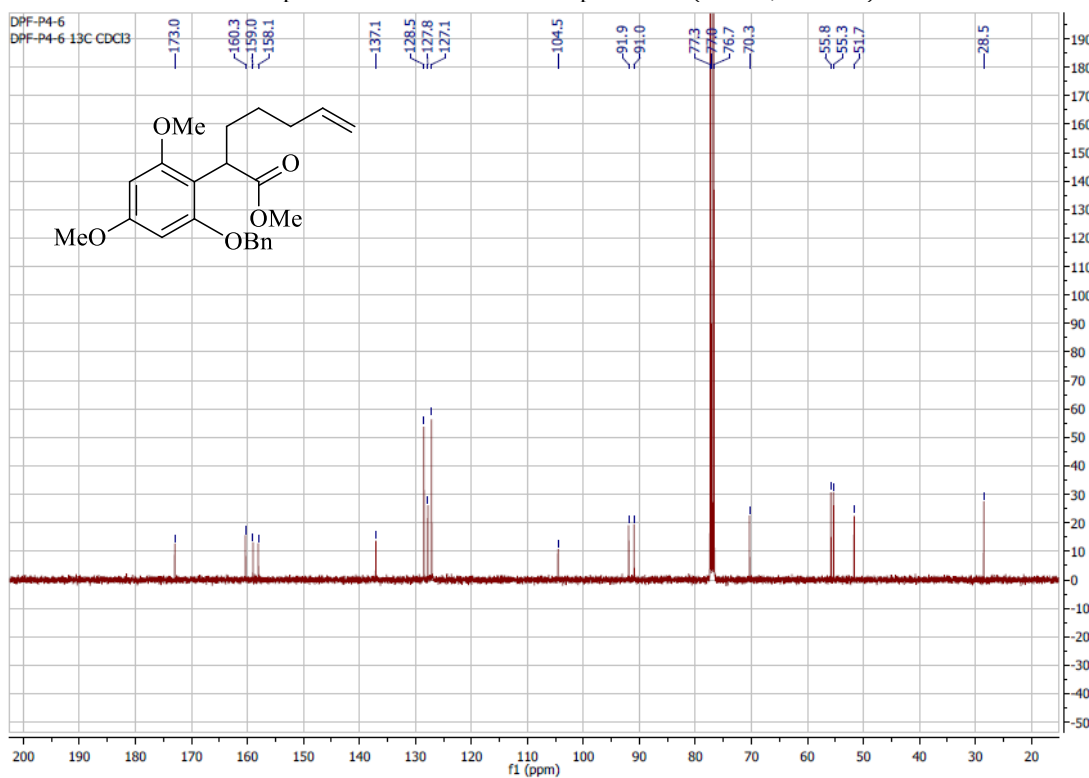
Espectro 73. RMN-¹H do composto **209** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 74. RMN-¹³C do composto **209** (CDCl₃, 100 Mz)

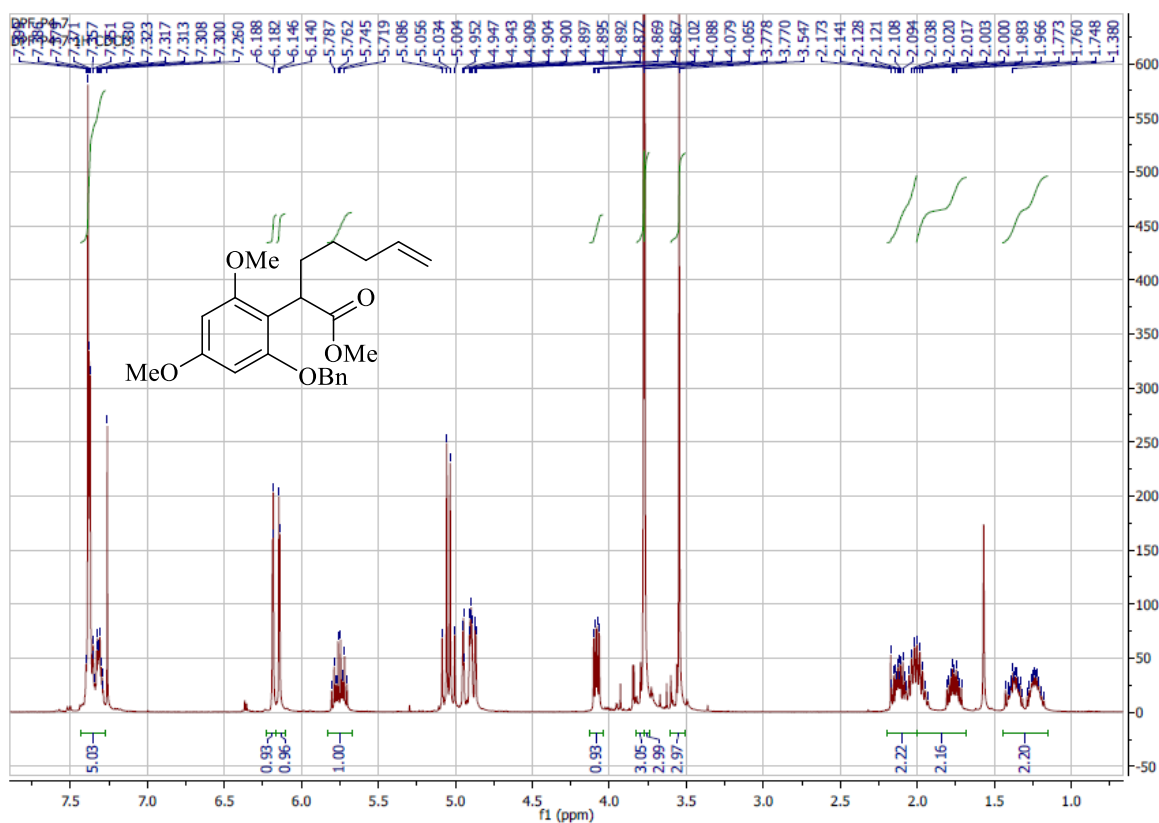
Espectro 75. RMN-¹H do composto **210** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 76. RMN-¹³C do composto **211** (CDCl₃, 100 Mz)

Espectro 77. RMN-¹H do composto **212** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 78. RMN-¹³C do composto **212** (CDCl₃, 100 Mz)

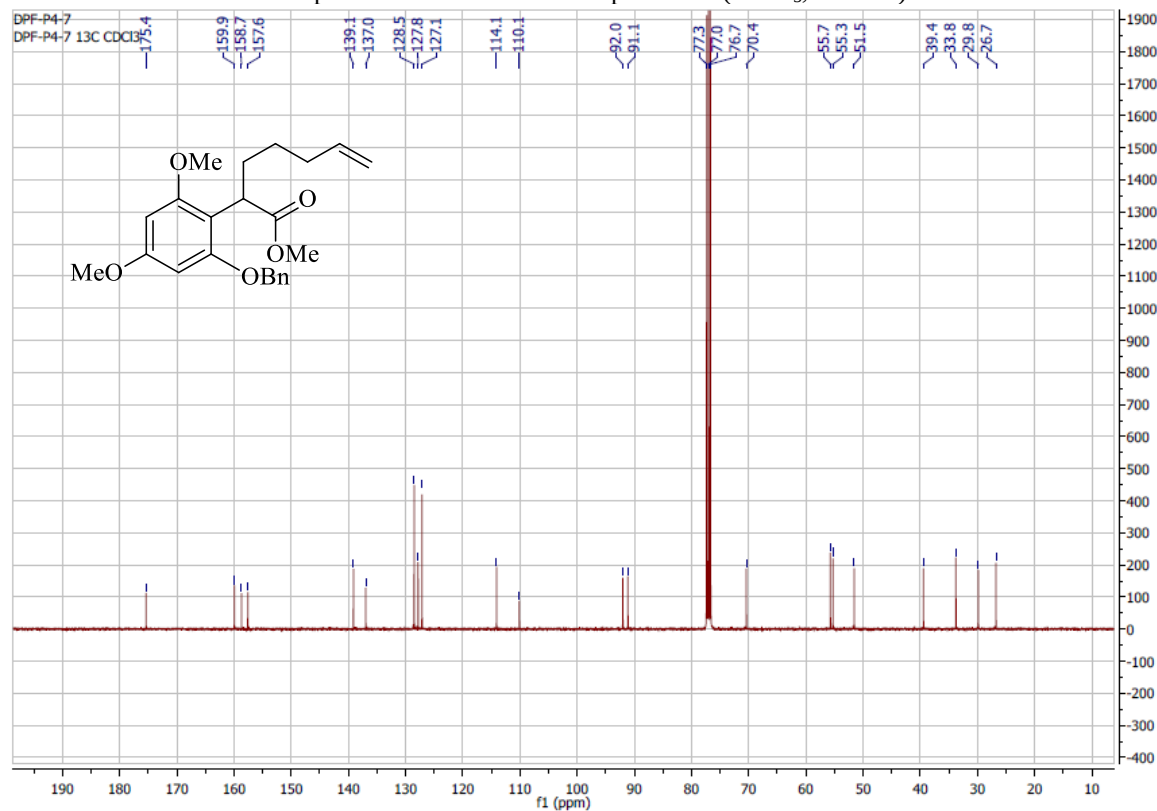
Espectro 79. RMN-¹H do composto 213 (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 80. RMN-¹³C do composto 213 (CDCl₃, 100 Mz)

Espectro 81. RMN-¹H do composto **214** (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 82. RMN-¹³C do composto **214** (CDCl₃, 100 Mz)

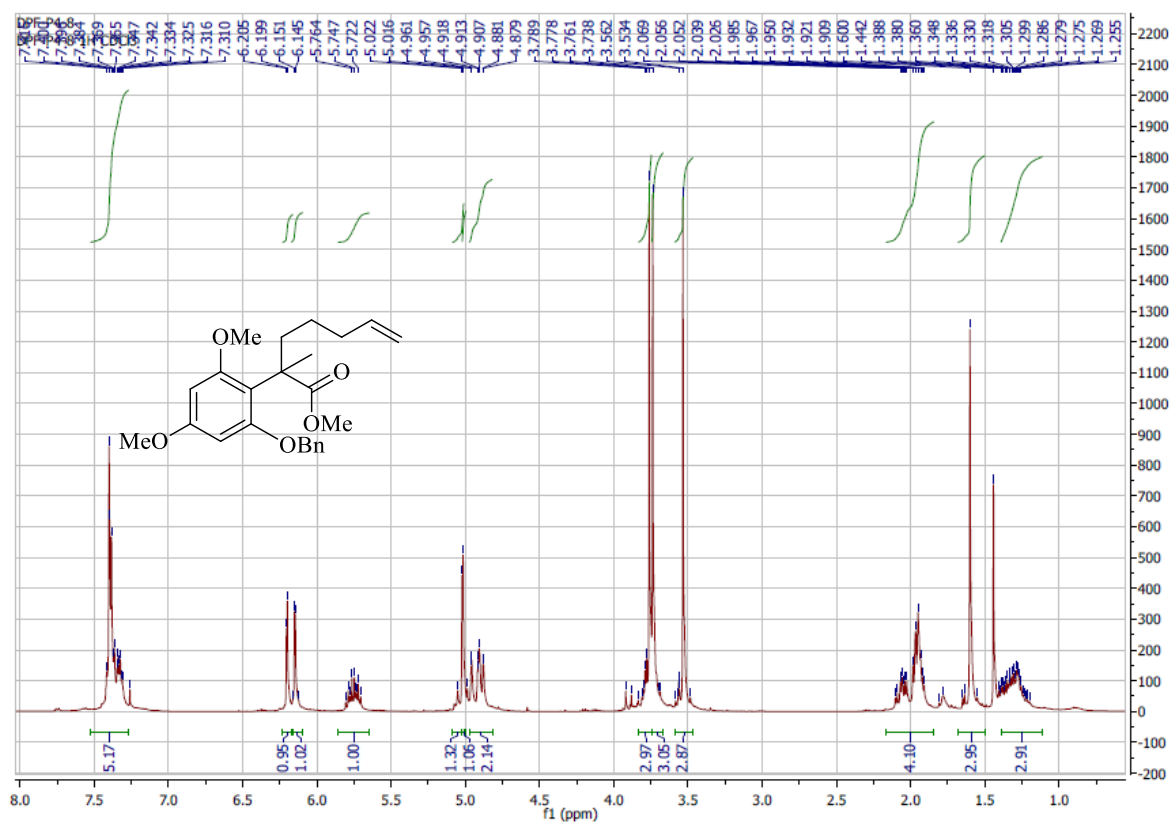
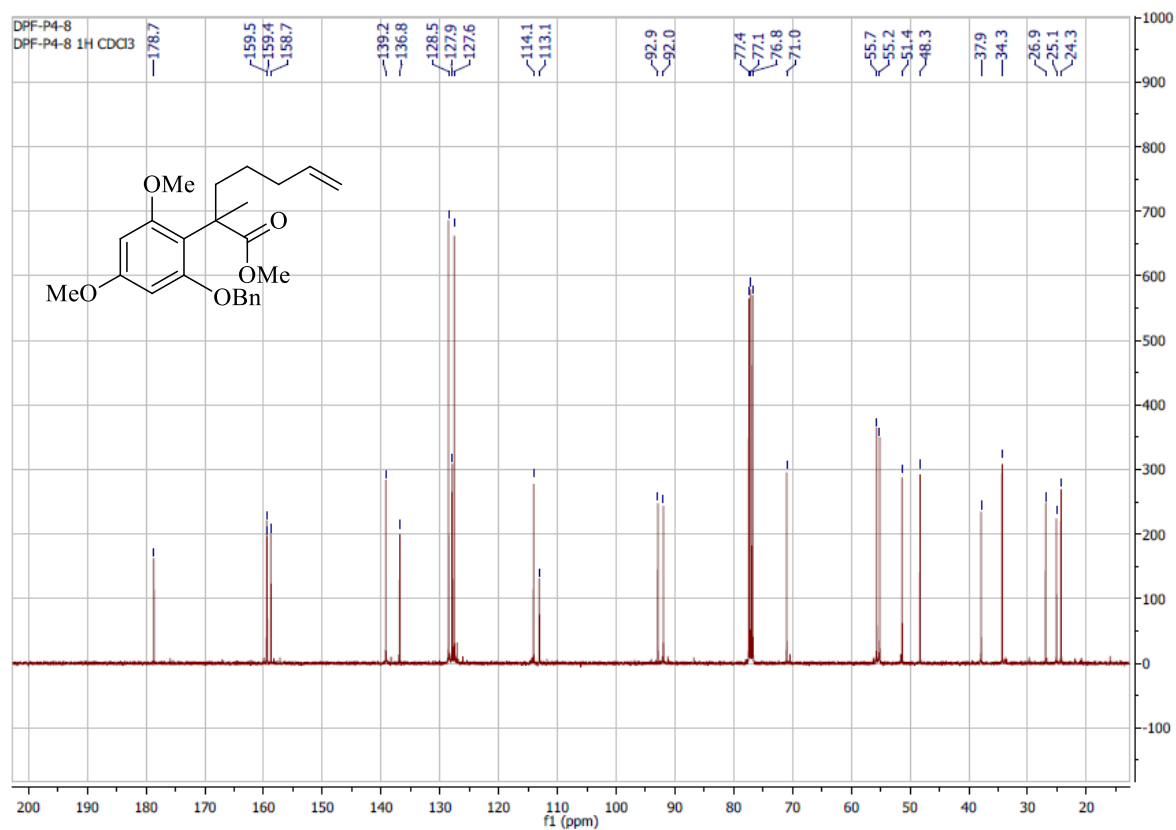
Espectro 83. RMN-¹H do composto 215 (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 84. RMN-¹³C do composto 215 (CDCl₃, 100 Mz)



Espectro 85. RMN-¹H do composto **216** (CDCl₃, 400 Mz)



Espectro 86. RMN-¹³C do composto **216** (CDCl₃, 100 Mz)

Espectro 87. RMN-¹H do composto 217 (CDCl₃, 400 Mz)Espectro 88. RMN-¹³C do composto 217 (CDCl₃, 100 Mz)