

LAÍZA ARAUJO DE ALMEIDA

Síntese de álcoois secundários quirais via Resolução Cinética  
Dinâmica quimioenzimática

Dissertação apresentada ao Instituto de Química,  
Universidade Estadual Paulista, como parte dos  
requisitos para obtenção do título de Mestre em  
Química

Orientador: Prof. Dr. Humberto Márcio Santos Milagre

Araraquara

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

A447s Almeida, Laíza Araujo de  
Síntese de álcoois secundários quirais via resolução  
cinética dinâmica quimioenzimática / Laíza Araujo de  
Almeida. – Araraquara : [s.n.], 2019  
122 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,  
Instituto de Química

Orientador: Humberto Márcio Santos Milagre

1. Biocatálise. 2. Catálise heterogênea. 3. Lipase.  
4. Transesterificação. 5. Quiralidade. I. Título.

Elaboração: Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação  
Biblioteca do Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:** Síntese de álcoois secundários quirais via Resolução Cinética Dinâmica Quimioenzimática

**AUTORA:** LAÍZA ARAUJO DE ALMEIDA

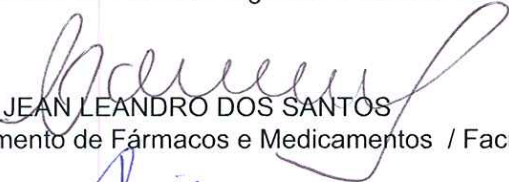
**ORIENTADOR:** HUMBERTO MÁRCIO SANTOS MILAGRE

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



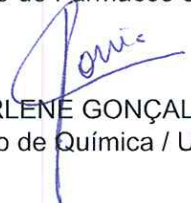
Prof. Dr. HUMBERTO MÁRCIO SANTOS MILAGRE

Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. JEAN LEANDRO DOS SANTOS

Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ARLENE GONÇALVES CORREA

Departamento de Química / Universidade Federal de São Carlos - UFSCAR - São Carlos

Araraquara, 27 de fevereiro de 2019

## **DADOS CURRICULARES**

### **Dados Pessoais**

Nome: Laíza Araujo de Almeida

Nome em citações bibliográficas: Almeida, L.A.

Filiação: Perpétua Aparecida de Araujo Almeida

Claudinei Lopes de Almeida

Data de nascimento: 10 de fevereiro de 1993

Naturalidade: São José do Rio Preto/SP

Nacionalidade: Brasileira

### **Formação Acadêmica**

- Curso de pós-graduação modalidade Mestrado em química, área de concentração: Química Orgânica, Título: "Síntese de álcoois secundários quirais via Resolução Cinética Dinâmica quimioenzimática" sob a orientação do Prof. Dr. Humberto Márcio Santos Milagre, no Instituto de Química - UNESP Araraquara, no período de 2017 a 2019 com bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).
- Graduada em Licenciatura em Química pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) de 2012 a 2016, com período sanduíche na Universidade de Coimbra (UC – Coimbra, Portugal) pelo Programa de Licenciaturas Internacionais (PLI CAPES 2013/2015).

### **Formação complementar**

- Curso de curta duração "Sistema de Produção Industrial" (Carga horária: 4h) na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, 2013.
- Curso de curta duração "Química Verde" (Carga horária: 8h) na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, 2013.
- Curso de curta duração "Química dos Fármacos" (Carga horária: 8h) na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, 2012.
- Curso de curta duração "Tecnologia em Água de Reuso" (Carga horária: 8h) na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, 2012.
- Curso de curta duração "Planejamento estratégico aplicado à área ambiental" (Carga horária: 8h) na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, 2012.

### **Estágios e Bolsas Auxílio**

- Bolsa de mestrado no período de 2017 a 2019, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).
- Estágio de Iniciação Científica "Preparação e Avaliação Biológica de Híbridos Curcumina-Cinamaldeído como Inibidores da Divisão Celular Bacteriana:

Cinamilidenoacetofenonas” sob orientação do Prof. Dr. Luis Octávio Regasini no Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE – UNESP), São José do Rio Preto, com bolsa da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo 16/06401-5), em 2016.

- Bolsa PLI (Programa de Licenciaturas Internacionais/CAPES) no período de 2013 a 2015, com graduação sanduíche na Universidade de Coimbra (Portugal) e realização de estágio laboratorial (“Síntese de Ligandos Pirrolidínicos para Aplicação em Alquilação Enantiosseletiva”) sob orientação da Prof. Dra. Maria Elisa Serra.

- Bolsa PIBID (Programa Institucional de Bolsas de Iniciação à Docência/CAPES) no período de 2012 a 2013 com projeto sob orientação da Profa. Dra. Lidia Maria de Almeida Plicas.

### **Trabalhos publicados e/ou submetidos a periódicos indexados**

Polaquini, C.R.; Torrezan, G.S.; Santos, V.R.; Nazaré, A.C.; Campos, D.L.; **Almeida, L.A.**; Silva, I.C.; Ferreira, H.; Pavan, F.R.; Duque, C.; Regasini, L.O. Antibacterial and Antitubercular Activities of Cinnamylideneacetophenones. *Molecules* **2017**, 22, 1685 (doi:[10.3390/molecules22101685](https://doi.org/10.3390/molecules22101685)).

### **Apresentação de Trabalhos em Congressos**

**ALMEIDA, L. A.**; MILAGRE, H. M. S. Dynamic kinetic resolution of *rac*-1-Phenylethanol using lipase and a promising vanadium catalyst. 17th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (17th BMOS), Salvador – BA, 2018.

POLAQUINI, C. R.; TORREZAN, G. S.; SANTOS, V. R.; NAZARE, A. C.; CAMPOS, D. L.; **ALMEIDA, L. A.**; PAVAN, F. R.; DUQUE, C.; REGASINI, L. O. Synthesis, antibacterial and antitubercularactivities of cinnamaldehyde derivatives. 2017.

POLAQUINI, C. R.; TORREZAN, G. S.; AYUSSO, G. M.; **ALMEIDA, L. A.**; SILVA, I. C.; PAVAN, F. R.; FERREIRA, H.; REGASINI, L. O. Design, Green Synthesis and Cytotoxicity of 30 Curcumin-Cinnamaldehyde Hybrids. 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Goiânia – GO, 2016.

TORREZAN, G. S.; **ALMEIDA, L. A.**; POLAQUINI, C. R.; SILVA, I. C.; FERREIRA, H.; PAVAN, F. R.; REGASINI, L. O. Design and Synthesis of Curcumin-Cinnamaldehyde Hybrids as Cytotoxic Agents Against Lung Cancer Cells. 8th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry (BrazMedChem), Armação dos Búzios – RJ, 2016.

**ALMEIDA, L. A.**; POLAQUINI, C. R.; TORREZAN, G. S.; REGASINI, L. O.; FERREIRA, H. Planejamento, Síntese e Atividade Antibacteriana de Curcuminóides contra *Enterococcus faecalis*. XXVIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP (CIC), São José do Rio Preto - SP, 2016.

ROCHA, J. S.; **ALMEIDA, L. A.**; SILVA, J. G. As aulas de química e as escolhas profissionais no ensino médio. 2016. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

POLAQUINI, C. R.; SARDI, J. C. O.; TORREZAN, G. S.; **ALMEIDA, L. A.**; FREIRES, I. A.; LAZARINI, J. G.; ROSALEN, P. L.; REGASINI, L. O. Avaliação de diacetilcurcumina contra biofilme de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e toxicidade em *Galleria mellonella* (Menção Honrosa: Melhor Apresentação Oral). VIII Simpósio de Microbiologia, São José do Rio Preto – SP, 2016.

**ALMEIDA, L. A.**; POLAQUINI, C. R.; TORREZAN, G. S.; MORAO, L. G.; FERREIRA, H.; REGASINI, L. O. Análogos assimétricos de curcumina como agentes antitumorais: Planejamento, síntese e citotoxicidade (Menção Honrosa: Melhor Painele). IV Simpósio Integrado da Graduação e Pós-Graduação em Química, São José do Rio Preto – SP, 2016.

SANTOS, M. B.; **ALMEIDA, L. A.**; SILVA, G. B.; REGASINI, L. O. Síntese Verde de Difenilpentanóides Simétricos. X Semana da Química Ambiental, São José do Rio Preto – SP, 2013.

### **Participação em eventos**

17th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (17th BMOS), Salvador, 2018.

Mulheres na Ciência: Educação sem Distinção por Gênero, Araraquara, 2017.

IV Simpósio Integrado da Graduação e Pós-Graduação em Química, São José do Rio Preto, 2016.

XXVIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP, São José do Rio Preto, 2016.

III Encontro Nacional de Estudantes de Química, Aveiro – Portugal, 2015.

V Semana Cultural Brasileira, Coimbra – Portugal, 2015.

4th Portuguese Young Chemists Meeting, Coimbra – Portugal, 2014.

X Semana da Química Ambiental, São José do Rio Preto, 2013.

II Simpósio de Pós-Graduação em Química e I Simpósio Integrado da Graduação e Pós-Graduação, São José do Rio Preto, 2012.

IX Semana de Química Ambiental, São José do Rio Preto, 2012.

### **Organização de eventos**

1ª Escola de Verão do Instituto de Química - UNESP Araraquara: Colaboradora do minicurso “*Biocatálise: fundamentos e imobilização de biocatalisadores*” (2018).

Pint of Science, Araraquara: Participação da Equipe de Apoio (2018 e 2017).

II Simpósio de Química Medicinal, São José do Rio Preto: Participação da Comissão Organizadora (2016).

*Para meus pais,  
com muito amor*

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Humberto Márcio Santos Milagre, pelos ensinamentos, paciência, parceria e pela confiança depositada em mim ao longo desses dois anos.

Ao Instituto de Química e Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” pela oportunidade e infraestrutura para realização deste trabalho.

À CAPES pela bolsa concedida e manutenção do Portal de Periódicos.

Ao CNPq, FAPESP, CERSusChem e INCT-BioNat pelo auxílio financeiro ao grupo de pesquisa.

Aos amigos feitos no IQ e colegas de laboratório do Milagre Research Group por tornar a rotina de trabalho mais divertida. Em especial: Gabriel, Iris, João Lucas, Lilian, Maraylla e Noelle, pelas risadas, cafés e reuniões após o expediente.

À Profa. Dra. Cintia D. F. Milagre pelas contribuições nesse trabalho.

À Thayna, aluna de iniciação científica, pela parceria na etapa final desse projeto.

Aos técnicos e funcionários do IQ, Naira, Albertinho, Marquinhos, Rogério, Antonio Carlos e Nivaldo.

À toda minha família, em especial meus pais Claudinei e Perpétua, meu irmão Matheus e minha prima Marcela, pelo incentivo, compreensão nos momentos de ausência e por sempre acreditarem em mim.

Ao Tiago, pelo cuidado, carinho e ajuda, tornando esse período mais leve.

Aos meus amigos Letícia, João Carlos, Juliane, Josiane, Markus e Suzana por serem minha rede de apoio.



*não há  
mais nada  
que você possa temer  
o sol e suas flores chegaram.*

Rupi Kaur – O que o sol faz com as flores

## RESUMO

Álcoois secundários opticamente ativos são blocos construtores para diversos produtos farmacêuticos, agroquímicos e alimentícios. Apesar da quantidade de metodologias já descritas na literatura para sua obtenção, ainda é necessária a busca por metodologias sustentáveis e de maior custo-benefício. Neste contexto, esse trabalho visou o desenvolvimento de uma nova metodologia de resolução cinética dinâmica (RCD) quimioenzimática para a obtenção de álcoois secundários enantiomericamente puros. Para isso, estudou-se inicialmente a etapa de racemização avaliando o sulfato de vanadila hidratado ( $\text{VOSO}_4$ ) como catalisador. O  $\text{VOSO}_4$  se mostrou muito eficiente, racemizando o substrato modelo (S)-(-)-1-feniletanol em apenas 30 minutos ( $ee_{(S)} = 1,0\%$ ; octano, 80 °C). Em seguida, as condições reacionais da racemização foram otimizadas variando solvente, temperatura e quantidade de catalisador, sendo estabelecido como condição ótima a reação em heptano a 50 °C ( $ee_{(S)} = 4,6\%$ ). Além disso, por se tratar de um catalisador heterogêneo, foi avaliado também a reciclabilidade de  $\text{VOSO}_4$  e este se mostrou extremamente ativo mesmo após 10 ciclos consecutivos de racemização. As reações de RCD foram então realizadas na condição reacional ótima, utilizando *rac*-1-feniletanol como substrato modelo, lipase de *Candida antarctica* B imobilizada (CAL-B) como catalisador enantiosseletivo,  $\text{VOSO}_4$  como agente de racemização e avaliando-se diferentes doadores de acila. A reação realizada com decanoato de vinila foi a mais eficiente, resultando na formação do produto (*R*)-decanoato de 1-feniletila com 87% de conversão e  $ee > 99\%$ . Entretanto, na avaliação da reciclabilidade do sistema quimioenzimático heterogêneo, observou-se uma perda significativa da atividade catalítica já no segundo ciclo reacional. Por fim, na avaliação da aplicabilidade do protocolo de RCD desenvolvido para uma série de álcoois secundários, observou-se altas conversões (71 a  $>99\%$ ) e excelentes excessos enantioméricos ( $>99\%$ ) com álcoois aromáticos *para*-substituídos e heteroatomáticos como substratos, porém os substratos com substituintes na cadeia lateral não foram convertidos aos ésteres esperados. O protocolo de RCD desenvolvido neste trabalho apresenta-se como uma alternativa promissora para obtenção de sec-álcoois enantiomericamente puros, possuindo como principal vantagem o uso de catalisadores ( $\text{VOSO}_4$  e CAL-B) ambientalmente amigáveis, disponíveis comercialmente e que, por serem heterogêneos, tornam o sistema operacional muito prático.

**Palavras-chave:** Biocatálise, lipase, catálise heterogênea, transesterificação, quiralidade

## ABSTRACT

Optically active secondary alcohols are building blocks for several pharmaceutical, agrochemical and food products. Despite the number of methodologies already described to obtain these compounds, it is still necessary to search for more sustainable and cost-effective methodologies. In this context, this work aimed at the development of a new methodology of chemoenzymatic dynamic kinetic resolution (DKR) for the synthesis of enantiomerically pure secondary alcohols. For this, the racemization step was evaluated using hydrated vanadyl sulfate ( $\text{VOSO}_4$ ) as heterogeneous catalyst, which was very efficient in the racemization of (*S*)-1-phenylethanol ( $ee_{(S)} = 1.0\%$  only in 30 minutes, octane,  $80^\circ\text{C}$ ). Then, reaction conditions of this racemization were optimized by varying solvent, temperature and amount of catalyst, and the reaction in heptane at  $50^\circ\text{C}$  ( $ee_{(S)} = 4.6\%$ ) was selected as the optimum condition. Furthermore, the recycling of  $\text{VOSO}_4$  was also evaluated and this catalyst remained extremely active even after 10 racemization cycles. Then, the DKR reactions were performed in the optimum reaction condition, using *rac*-1-phenylethanol as substrate, immobilized *Candida antarctica* lipase B (CAL-B) as enantioselective catalyst,  $\text{VOSO}_4$  as racemization catalyst and evaluating different acyl donors. The reaction with vinyl decanoate was the most efficient, resulting in the product (*R*)-1-phenylethyl decanoate with 87% conversion and  $ee > 99\%$ . However, in the recycling of the heterogeneous chemoenzymatic system, there was a significant loss of catalytic activity already in the second cycle. Finally, in the evaluation of the applicability of the DKR protocol developed for secondary alcohols, high conversions (71 to up to 99%) and excellent enantiomeric excesses (up to 99%) were observed for *para*-substituted aromatic and heteroatomic *sec*-alcohols, however for *sec*-alcohols substituted in the side chain were not observed conversion into the expected esters. The DKR protocol developed in this work can be as a promising alternative for obtaining enantiomerically pure *sec*-alcohols, having as main advantage the use of eco-friendly and commercially available heterogeneous catalysts ( $\text{VOSO}_4$  and CAL-B), which make the reaction operational system very easy.

**Keywords:** Biocatalysis, lipase, heterogeneous catalysis, transesterification, chirality

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Os 12 primeiros princípios da química verde .....                                                                                                            | 18 |
| <b>Figura 2.</b> Resolução cinética (RC) de um racemato .....                                                                                                                 | 24 |
| <b>Figura 3.</b> Diagrama de energia para uma reação enantiosseletiva catalisada por enzima. ....                                                                             | 26 |
| <b>Figura 4.</b> Regra de Kazlauskas para a resolução cinética de um álcool secundário quiral contendo um grupo volumoso (esfera G) e um grupo menos volumoso (esfera P)..... | 26 |
| <b>Figura 5.</b> Representação esquemática da resolução cinética dinâmica (RCD)....                                                                                           | 28 |
| <b>Figura 6.</b> Cromatogramas de <i>rac</i> -1-feniletanol ( <b>5a</b> ) e ( <i>S</i> )-(-)-1-feniletanol.....                                                               | 38 |
| <b>Figura 7.</b> Cromatogramas de <i>rac</i> -acetato de 1-feniletila ( <b>6a'</b> ) e ( <i>S</i> )-acetato de 1-feniletila.....                                              | 41 |
| <b>Figura 8.</b> Cromatograma de <i>rac</i> -decanoato de 1-feniletila ( <b>6a</b> ).....                                                                                     | 43 |
| <b>Figura 9.</b> Estrutura pentahidratada para o íon VO <sup>2+</sup> .....                                                                                                   | 45 |
| <b>Figura 10.</b> Cromatogramas da racemização de ( <i>S</i> )-1-feniletanol com VOSO <sub>4</sub> ....                                                                       | 46 |
| <b>Figura 11.</b> Análise em CG-EM da reação de racemização de ( <i>S</i> )-1-feniletanol catalisada por VOSO <sub>4</sub> .....                                              | 48 |
| <b>Figura 12.</b> Sistema para realização da reação de racemização com VOSO <sub>4</sub> assistida por ultrassom .....                                                        | 52 |
| <b>Figura 13.</b> Reciclagem de VOSO <sub>4</sub> na racemização de ( <i>S</i> )-1-feniletanol .....                                                                          | 53 |
| <b>Figura 14.</b> Cromatogramas dos ciclos de racemização de ( <i>S</i> )-1-feniletanol com VOSO <sub>4</sub> reciclado .....                                                 | 54 |
| <b>Figura 15.</b> Estrutura tridimensional da lipase de <i>Candida antarctica B</i> (CAL-B) ..                                                                                | 55 |
| <b>Figura 16.</b> Enantiopreferência da CAL-B de acordo com a regra de Kazlauskas.                                                                                            | 56 |
| <b>Figura 17.</b> Doadores de acila avaliados nas reações de RCD .....                                                                                                        | 57 |
| <b>Figura 18.</b> Reciclagem de VOSO <sub>4</sub> e CAL-B na RCD de <i>rac</i> -1-feniletanol .....                                                                           | 60 |
| <b>Figura 19.</b> Cromatogramas dos ciclos de RCD de <i>rac</i> -1-feniletanol com VOSO <sub>4</sub> e CAL-B reciclados .....                                                 | 61 |
| <b>Figura 20.</b> Reciclagem de VOSO <sub>4</sub> na racemização de ( <b>S</b> )- <b>5a</b> (com adição de doador de acila) .....                                             | 62 |
| <b>Figura 21.</b> Cromatogramas dos ciclos de racemização de ( <i>S</i> )-1-feniletanol com VOSO <sub>4</sub> reciclado, na presença de decanoato de vinila .....             | 62 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Vantagens e desvantagens da biocatálise.....                                                      | 20 |
| <b>Tabela 2.</b> Classificação das enzimas de acordo com a <i>Enzyme Commission</i> .....                          | 22 |
| <b>Tabela 3.</b> Estudo de $\text{VOSO}_4$ na racemização de (S)-1-feniletanol – Comparação com a literatura ..... | 46 |
| <b>Tabela 4.</b> Valores de $\log P$ e pontos de ebulição dos solventes utilizados nessa etapa do trabalho .....   | 49 |
| <b>Tabela 5.</b> Otimização da racemização de (S)-1-feniletanol com $\text{VOSO}_4$ .....                          | 50 |
| <b>Tabela 7.</b> Resultados das reações de RCD com diferentes doadores de acila ....                               | 58 |
| <b>Tabela 8.</b> Resultados das reações de RCD dos álcoois secundários <b>5a-I</b> .....                           | 63 |
| <b>Tabela 9.</b> Programação de temperatura para as colunas quirais <b>A</b> e <b>B</b> .....                      | 70 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Esquema 1.</b> Processo biocatalítico para obtenção do intermediário da atorvastatina .....                                                        | 22 |
| <b>Esquema 2.</b> Resolução cinética (RC) de álcool ou amina catalisada por lipase ..                                                                 | 24 |
| <b>Esquema 3.</b> Mecanismo da RC catalisada por lipase .....                                                                                         | 25 |
| <b>Esquema 4.</b> RCD de álcoois benzílicos utilizando catalisador de Shvo e lipase ..                                                                | 29 |
| <b>Esquema 5.</b> Catalisador de Shvo ( <b>1</b> ) e seus monômeros ativos <b>1a</b> e <b>1b</b> .....                                                | 29 |
| <b>Esquema 6.</b> A resolução cinética dinâmica (RCD) de álcoois secundários quirais .....                                                            | 30 |
| <b>Esquema 7.</b> RCDs de álcoois secundários catalisadas por lipase e complexos de rutênio e irídio .....                                            | 31 |
| <b>Esquema 8.</b> RCD de álcoois alílicos catalisada por complexo de oxovanádio livre ( <b>A</b> ) e imobilizado ( <b>B</b> ).....                    | 32 |
| <b>Esquema 9.</b> RCD de <i>rac</i> -1-feniletanol catalisada por Novozyme 435 e VOSO <sub>4</sub> ..                                                 | 33 |
| <b>Esquema 10.</b> Representação esquemática da metodologia de RCD desenvolvida neste trabalho .....                                                  | 35 |
| <b>Esquema 11.</b> Fluxograma contendo a estratégia de trabalho para desenvolvimento deste projeto .....                                              | 36 |
| <b>Esquema 12.</b> Síntese dos álcoois benzílicos <b>5a-i</b> .....                                                                                   | 37 |
| <b>Esquema 13.</b> Síntese dos álcoois heterocíclicos <b>5j-l</b> .....                                                                               | 39 |
| <b>Esquema 14.</b> Esterificação de 1-feniletanol ( <b>5a</b> ) com anidrido acético .....                                                            | 40 |
| <b>Esquema 15.</b> Esterificação dos álcoois <b>5a-l</b> com ácido decanóico .....                                                                    | 42 |
| <b>Esquema 16.</b> Racemização de (S)-1-feniletanol com VOSO <sub>4</sub> .....                                                                       | 46 |
| <b>Esquema 17.</b> Racemização de (S)-1-feniletanol com VOSO <sub>4</sub> via catálise ácida..                                                        | 47 |
| <b>Esquema 18.</b> Esquema geral da racemização de (S)-1-feniletanol com VOSO <sub>4</sub> ..                                                         | 49 |
| <b>Esquema 19.</b> Racemização de (S)-1-feniletanol com VOSO <sub>4</sub> .....                                                                       | 53 |
| <b>Esquema 20.</b> Mecanismo da etapa de formação do intermediário acil-enzima nas reações de RC utilizando éster vinílico como doador de acila ..... | 57 |
| <b>Esquema 21.</b> Esquema geral da RCD quimioenzimática de 1-feniletanol utilizando VOSO <sub>4</sub> e CAL-B.....                                   | 58 |
| <b>Esquema 22.</b> RCD quimioenzimática de 1-feniletanol .....                                                                                        | 60 |
| <b>Esquema 23.</b> Racemização de (S)-1-feniletanol com VOSO <sub>4</sub> na presença do doador de acila .....                                        | 61 |
| <b>Esquema 24.</b> RCD dos álcoois secundários <b>5b-l</b> .....                                                                                      | 63 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac – grupo acetila

ATR – reflexão total atenuada (*Atenuated total reflection*)

c – conversão

CAL-B – lipase de *Candida antarctica* B

CCD – cromatografia em camada delgada

CG-DIC – cromatografia gasosa acoplada ao detector de ionização em chama

CG-EM – cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas

DCC – *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

DEPTQ – *Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer with Retention of Quaternaries*

*E* – razão enantiomérica

EC – *enzyme commission*

ee – excesso enantiomérico

GDH – glicose desidrogenase

HHDH – haloidrina desalogenase

IV – infravermelho

*J* – constante de acoplamento

KRED – cetorredutase

*m/z* – razão massa carga

NAD(P)H – nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

ppm – partes por milhão

RC – resolução cinética

RCD – resolução cinética dinâmica

RMN de  $^{13}\text{C}$  – ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de  $^1\text{H}$  – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

t.a. – temperatura ambiente

THF – tetrahidrofurano

## SUMÁRIO

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>                                            | <b>17</b> |
| 1.1 Química Verde e Biocatálise.....                                 | 17        |
| 1.2 Lipases como biocatalisadores em resoluções de racematos .....   | 23        |
| 1.3 Resolução cinética dinâmica .....                                | 28        |
| 1.4 Resolução quimioenzimática de álcoois .....                      | 30        |
| <b>2. OBJETIVOS .....</b>                                            | <b>34</b> |
| 2.1 Objetivo geral.....                                              | 34        |
| 2.2 Objetivos específicos .....                                      | 34        |
| <b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                               | <b>35</b> |
| 3.1 Estratégia de trabalho.....                                      | 35        |
| 3.2 Síntese dos substratos e padrões .....                           | 36        |
| 3.2.1 Síntese dos álcoois benzílicos .....                           | 36        |
| 3.2.2 Síntese dos heterocíclicos .....                               | 38        |
| 3.2.3 Esterificação dos álcoois secundários.....                     | 40        |
| 3.3 Estudo da etapa de racemização .....                             | 44        |
| 3.3.1 Escolha do catalisador .....                                   | 44        |
| 3.3.2 Otimização das condições reacionais .....                      | 48        |
| 3.3.3 Reciclagem do catalisador.....                                 | 52        |
| 3.4 Desenvolvimento do protocolo de resolução cinética dinâmica..... | 54        |
| 3.4.1 Escolha da enzima .....                                        | 54        |
| 3.4.2 Avaliação de diferentes doadores de acila .....                | 56        |
| 3.4.3 Reciclagem do sistema quimioenzimático .....                   | 59        |
| 3.4.4 Resolução cinética dinâmica de álcoois secundários .....       | 63        |
| <b>4. CONCLUSÕES .....</b>                                           | <b>67</b> |
| <b>5. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>                                    | <b>69</b> |
| <b>5.1 Considerações Gerais .....</b>                                | <b>69</b> |
| 5.1.1 Métodos Cromatográficos .....                                  | 69        |
| 5.1.2 Espectroscopia no Infravermelho (IV) .....                     | 71        |



|           |                                                                                                                                      |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.1.3     | Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono (RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ ).....             | 71        |
| 5.1.4     | Reagentes e solventes .....                                                                                                          | 71        |
| 5.1.5     | Outros.....                                                                                                                          | 72        |
| 5.2       | Procedimentos experimentais e caracterização estrutural dos compostos sintetizados: .....                                            | 72        |
| 5.2.1     | Procedimento geral para síntese dos álcoois benzílicos racêmicos 5a-i .....                                                          | 72        |
| 5.2.2     | Procedimento geral para síntese dos álcoois racêmicos 5j-l – Reações de Grignard .....                                               | 75        |
| 5.2.3     | Esterificação dos álcoois secundários: Síntese dos padrões racêmicos 6a' e 6a-l.....                                                 | 77        |
| 5.2.4     | Avaliação de $\text{VOSO}_4$ na racemização de (S)-1-feniletanol .....                                                               | 81        |
| 5.2.5     | Otimização da etapa de racemização com $\text{VOSO}_4$ .....                                                                         | 81        |
| 5.2.6     | Avaliação da reciclagem de $\text{VOSO}_4$ na racemização de (S)-1-feniletanol .....                                                 | 81        |
| 5.2.7     | Resolução cinética dinâmica quimioenzimática de <i>rac</i> -1-feniletanol.....                                                       | 81        |
| 5.2.8     | Avaliação da reciclagem de $\text{VOSO}_4$ e CAL-B na resolução cinética dinâmica quimioenzimática de <i>rac</i> -1-feniletanol..... | 82        |
| 5.2.9     | Resolução cinética dinâmica quimioenzimática de álcoois secundários.....                                                             | 82        |
| <b>6.</b> | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                                                                             | <b>83</b> |
| <b>7.</b> | <b>APÊNDICE .....</b>                                                                                                                | <b>90</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Química Verde e Biocatálise

Nas últimas décadas, as questões ambientais têm ganhado destaque no cenário global e, nesse contexto, surgiu uma forte necessidade de aprimorar os processos industriais. Com o crescente interesse para um desenvolvimento mais verde e sustentável, a indústria química passou a concentrar seus esforços no aumento das condições de segurança, qualidade e na minimização dos impactos ambientais de seus processos e produtos, buscando estratégias e tecnologias mais ambientalmente amigáveis sem perder a eficiência econômica. (SOLANO *et al.*, 2012).

A química verde, termo introduzido no início dos anos 90, visa a utilização eficiente de matéria-prima (preferencialmente de fontes renováveis), a eliminação de resíduos e a redução do uso de reagentes e solventes tóxicos e/ou perigosos nos processos e na aplicação dos produtos químicos (SHELDON; WOODLEY, 2018). Com a publicação dos 12 princípios básicos da química verde (Figura 1), por Anastas e Warner em 1998, o termo ganhou reconhecimento formal e passou a ser protagonista em diversos setores da indústria química.



**Figura 1.** Os 12 primeiros princípios da química verde  
**Fonte:** Adaptado de Anastas e Warner (ANASTAS; WARNER, 1998)

Dentro dos princípios e métricas da química verde, a catálise é uma ferramenta versátil que propicia sistemas com menores requisitos de energia, maior seletividade, melhor economia de átomos e reduz a produção de resíduos (ERYTHROPEL *et al.*, 2018). Sua importância é evidente ao destacarmos que a maior causa de produção de resíduos, particularmente na manufatura de produtos químicos e fármacos, é o uso de reagentes em quantidades estequiométricas em síntese orgânica (SHELDON; WOODLEY, 2018).

Um catalisador é um componente utilizado em pequena quantidade – quando comparado com o substrato – que fornece um caminho diferente e mais rápido para uma reação química sem ser consumido no processo, podendo participar de vários ciclos reacionais consecutivos. Existem diversos tipos de catalisadores, como por exemplo, ácidos e bases, complexos organometálicos, compostos orgânicos, polímeros inorgânicos e enzimas, que podem atuar como catalisadores homogêneos (catalisador na mesma fase dos reagentes e produtos) ou heterogêneos (catalisador e substrato em fases diferentes) (ROTHENBERG, 2008a).

Os processos de síntese química que utilizam catalisadores homogêneos – especialmente complexos metálicos e organocatalisadores – fornecem altos rendimentos e geralmente são mais ativos e seletivos quando comparados com àqueles de catálise heterogênea. O grande impacto da catálise homogênea é na síntese de compostos enantiomericamente puros, uma necessidade das indústrias agroquímica, alimentícia e, principalmente, farmacêutica. (ROTHENBERG, 2008a; PORTER; RUSLI; OLLIS, 2016).

O desafio de tornar esses processos catalíticos mais sustentáveis está na dificuldade de separar, recuperar e reciclar o catalisador homogêneo que, na maioria dos casos, apresenta elevado custo e é proveniente de fontes não renováveis (SHELDON; WOODLEY, 2018). Além disso, diversas rotas sintéticas exigem condições reacionais extremas (altas temperaturas e pressão, por exemplo) e podem gerar produtos secundários indesejados (PORTER; RUSLI; OLLIS, 2016). Para superar essas desvantagens, há um enorme interesse no desenvolvimento de sistemas catalíticos alternativos com o foco em minimizar gastos energéticos e quantidade de catalisador, e melhorar seletividade e reciclabilidade dos processos.

Diante do contexto apresentado, a biocatálise – isto é, uso de um catalisador biológico (enzimas, micro-organismos e, em alguns poucos casos, ácidos nucleicos e anticorpos) – apresenta-se como uma alternativa atrativa para o desenvolvimento de metodologias de síntese orgânica mais sustentáveis e com maior custo-benefício, oferecendo vantagens significativas, como sumarizado na Tabela 1 (ERYTHROPEL *et al.*, 2018).

**Tabela 1.** Vantagens e desvantagens da biocatálise

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vantagens</b>    | Elevada seletividade (regio-, quimio- e estereosseletividades);<br>Alta eficiência catalítica;<br>Geralmente não apresenta toxicidade;<br>Biocatalisador proveniente de fonte renovável;<br>Possibilidade de reações de várias etapas em <i>one-pot</i> com regeneração de cofatores;<br>Possibilidade de reuso do biocatalisador;<br>Condições operacionais mais suaves;<br>Ambientalmente amigável.             |
| <b>Desvantagens</b> | Estabilidade do catalisador: o biocatalisador pode ser suscetível à inibição pelo substrato ou pelo produto;<br>Pode ocorrer inativação a altas temperaturas, em condições extremas de pH, ou em solventes orgânicos;<br>Elevado custo para isolar, produzir e/ou comercializar alguns tipos de biocatalisadores;<br>Pode ocorrer a formação de subprodutos indesejáveis que dificultam a purificação do produto. |

**Fonte:** Adaptado de Lin e Tao (LIN; TAO, 2017).

Nas últimas três décadas, houve um avanço extraordinário nas áreas de biologia molecular e engenharia de proteínas, o que viabilizou a descoberta e comercialização de diversas enzimas e a otimização de suas atividades, especificidade de substrato, seletividade e estabilidade, permitindo a aplicação de biocatalisadores em uma grande variedade de reações químicas. O impacto dessas áreas na resolução de problemas químicos da humanidade é significativo, rendendo inclusive o prêmio Nobel de Química de 2018. A láurea foi conferida aos cientistas George Smith, Gregory Winter e Frances Arnold, sendo esta última responsável por pesquisas com evolução dirigida de enzimas. Dessa maneira, a biocatálise passou a ser uma ferramenta eficiente para síntese orgânica e uma tecnologia economicamente viável para processos mais sustentáveis em escala industrial, particularmente os voltados para a obtenção de compostos enantiomericamente puros (SHELDON; PEREIRA, 2017).

Enzimas são macromoléculas de origem proteica responsáveis por catalisar reações químicas de modo rápido, seletivo e eficiente, sustentando processos vitais em qualquer organismo vivo. Esses biocatalisadores também são capazes de operar fora de sistemas biológicos e são utilizados em síntese orgânica, tanto na forma de enzimas isoladas (imobilizadas ou não) ou contidas em células (células íntegras ou extratos enzimáticos brutos) (BUCHHOLTZ; KASHE; BORNSCHEUER, 2012a).

Dentre as vantagens citadas anteriormente (Tabela 1), as enzimas apresentam características atraentes como biocompatibilidade e biodegradabilidade; utilizam majoritariamente meios reacionais aquosos; e, por serem compostas por aminoácidos, apresentam excelentes regio-, quimio- e estereosseletividades, podendo-se então evitar etapas de proteção e desproteção em rotas sintéticas e minimizar a geração de resíduos e consumo energético (FABER, 2011a; SHELDON; WOODLEY, 2018).

O uso de enzimas isoladas apresenta, geralmente, maior seletividade e facilidade na recuperação do produto ao final do processo. A depender da estabilidade da enzima, as condições reacionais podem ser variadas, permitindo o uso de solventes orgânicos e cossolventes, temperaturas relativamente altas e sistemas multifásicos. Entretanto, a utilização de enzimas isoladas apresenta em alguns casos desvantagens como: elevado custo de isolamento e purificação; necessidade de adição e regeneração de cofatores (em enzimas dependentes de cofatores); e impossibilidade de isolar algumas enzimas presentes em células (HOLLMANN; ARENDS; HOLTMANN, 2011).

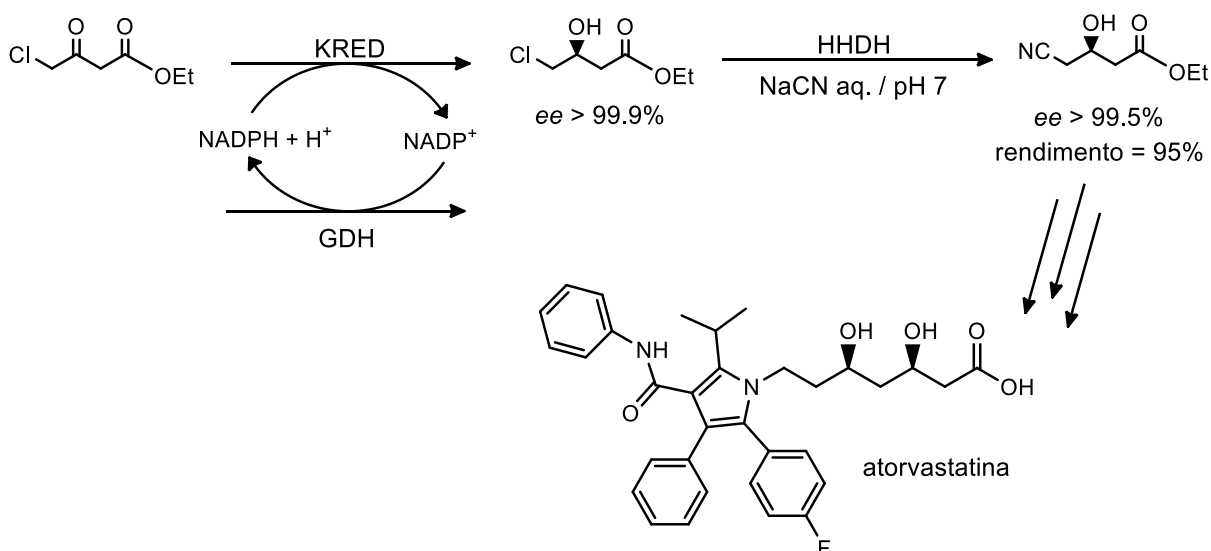
As enzimas são classificadas pela *Enzyme Commission* (EC), da União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular, de acordo com as reações que elas catalisam, sendo divididas em seis classes (Tabela 2). Devido à tolerância variável para substratos não naturais, as aplicações práticas em síntese orgânica não estão distribuídas uniformemente entre essas diferentes classes de enzimas (FABER, 2011a).

**Tabela 2.** Classificação das enzimas de acordo com a *Enzyme Commission*

| Classe                        | Tipo de reação catalisada                                                                  | Quantidade existente |            |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|
|                               |                                                                                            | Classificada         | Disponível |
| <b>Oxidoredutases (EC. 1)</b> | Oxidação-redução: oxigenação de ligações C–H, C–C e C=C ou adição de átomos de hidrogênio  | ~700                 | ~100       |
| <b>Transferases (EC. 2)</b>   | Transferências de grupos funcionais                                                        | ~750                 | ~100       |
| <b>Hidrolases (EC.3)</b>      | Formação de hidrólise de ésteres, amidas, lactonas, lactamas, epóxidos, anidridos e outros | ~650                 | ~180       |
| <b>Liases (EC. 4)</b>         | Adição-eliminação em ligações C=C, C=N e C=O                                               | ~300                 | ~40        |
| <b>Isomerases (EC. 5)</b>     | Reações de isomerização: racemização, rearranjos e epimerização                            | ~150                 | ~6         |
| <b>Ligases (EC. 6)</b>        | Formação-clivagem de ligações C–C, C–O, C–N e C–S                                          | ~80                  | ~5         |

**Fonte:** Adaptado de Faber (FABER, 2011a).

A aplicação de enzimas em escala industrial já é uma realidade. Como exemplo, é possível citar o interesse no uso de enzimas na redução assimétrica de cetonas para obtenção de álcoois quirais, compostos particularmente importantes na produção de ingredientes farmacêuticos ativos. A empresa Codexis, líder no ramo de engenharia de proteínas, desenvolveu um método biocatalítico para a síntese do intermediário quiral para a atorvastatina, fármaco utilizado para abaixar os níveis de colesterol no sangue (Esquema 1) (SHELDON; PEREIRA, 2017).

**Esquema 1.** Processo biocatalítico para obtenção do intermediário da atorvastatina

O processo envolvendo duas etapas e três enzimas consiste na redução assimétrica de uma  $\alpha$ -clorocetona catalisada por cetorredutase (KRED; enzima NADPH-dependente da classe das oxidorredutases) para formação de uma cloridrina, em que o cofator é regenerado com a adição de glicose em uma reação catalisada por uma glicose desidrogenase (GDH; classe das oxidorredutases). Em seguida, a cloridrina é convertida a uma cianidrina pela ação de uma haloidrina desalogenase (HHDH; enzima da classe das liases), obtendo-se o intermediário quiral com excesso enantiomérico (ee) acima de 99.5% e rendimento global de 95%. Esse processo da Codexis foi comercializado em 2006, após uma série de mutações que aumentaram a atividade e estabilidade das enzimas, garantindo melhorias como diminuição da quantidade utilizada dos biocatalisadores e do tempo reacional, aumento do excesso enantiomérico e rendimento, e simplificação do *workup* das reações, tornando o protocolo mais sustentável e economicamente viável (SHELDON; PEREIRA, 2017).

## 1.2 Lipases como biocatalisadores em resoluções de racematos

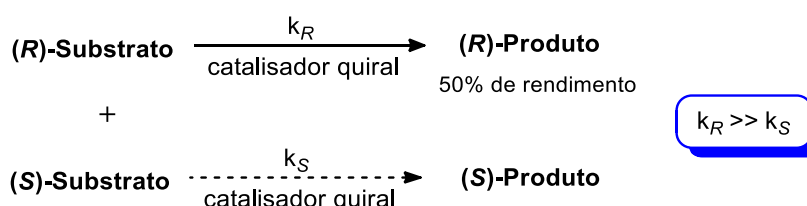
As hidrolases (EC. 3) são o grupo de enzimas que catalisam a hidrólise de ligações covalentes, tendo a ação digestiva como função natural mais comum. Essa classe possui o maior número de enzimas disponíveis comercialmente, podendo ser aplicada em uma grande variedade de reações. Além disso, as hidrolases não necessitam de cofatores e várias delas são estáveis e ativas em solventes orgânicos, características que as tornam especialmente úteis para síntese orgânica (BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006a).

Dentro da classe supracitada, as lipases (triacilglicerol hidrolases EC. 3.1.1.3) são enzimas amplamente encontradas na natureza e responsáveis pela hidrólise de triglicerídeos. As lipases também são capazes de catalisar outras reações orgânicas, tanto em meio aquoso como em meio orgânico e, devido à essa versatilidade, são os biocatalisadores mais amplamente utilizados na indústria e alvo de interesse em inúmeras pesquisas científicas (BUCHHOLTZ; KASHE; BORNSCHEUER, 2012b; SEDDIGI *et al.*, 2017).

O grande interesse na aplicação de lipases em síntese orgânica deve-se à disponibilidade comercial dessas enzimas, tanto na forma livre como imobilizada; o seu custo relativamente baixo; estabilidade em solventes orgânicos; não dependência de cofatores; e elevada enantiosseletividade. Em particular, a alta enantiosseletividade dessas enzimas permite seu uso em reações de resolução



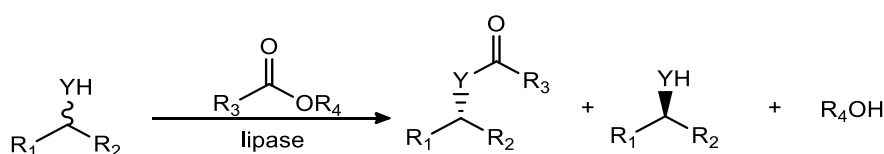
cinética de uma ampla gama de substratos para formação de compostos enantiomericamente puros (CHEN *et al*, 2018). Em uma resolução cinética (RC) ideal, um dos enantiômeros de uma mistura racêmica, na presença de um catalisador quiral, é convertido ao produto em uma velocidade maior, permitindo a separação do produto quiral e do enantiômero que não reagiu por técnicas tradicionais de purificação (Figura 2). (VERHO; BÄCKVALL, 2015; de MIRANDA; MIRANDA; de SOUZA, 2015; SEDDIGI *et al.*, 2017).



**Figura 2.** Resolução cinética (RC) de um racemato

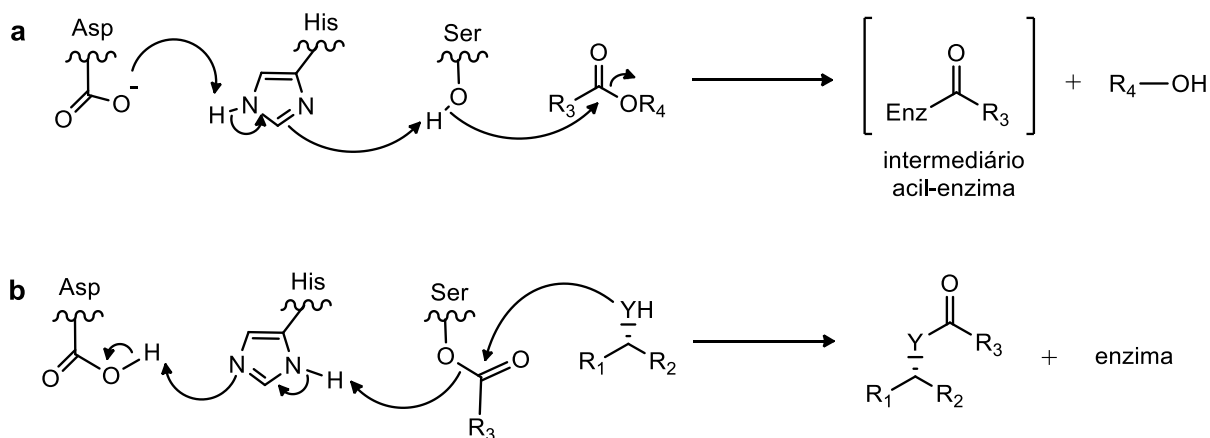
Em um protocolo clássico de RC, realizado em solvente orgânico, a lipase resolve o substrato racêmico por meio de uma reação estereosseletiva de esterificação entre um dos enantiômeros do substrato e um doador de acila (Esquema 2), sendo este o método mais utilizado para se obter álcoois e aminas enantiomericamente puras em escala industrial (VERHO; BÄCKVALL, 2015; de MIRANDA; MIRANDA; de SOUZA, 2015).

**Esquema 2.** Resolução cinética (RC) de álcool ou amina catalisada por lipase (Y = O, NH)



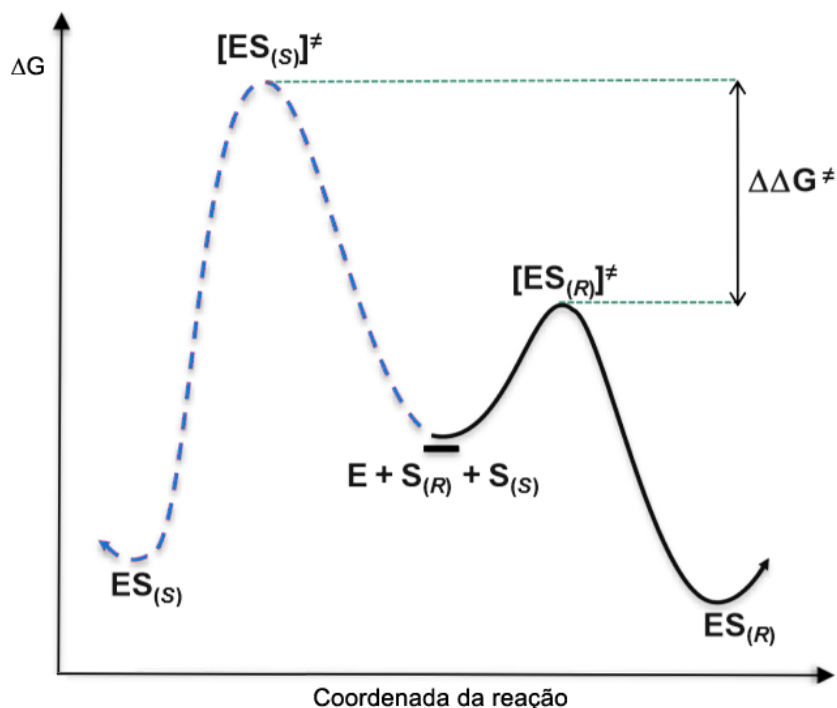
A reação ocorre no sítio catalítico da enzima em um mecanismo intermediado por uma tríade catalítica (aspartato (Asp), histidina (His) e serina (Ser)), onde os três resíduos de aminoácidos se arranjam para promover um ataque nucleofílico ao doador de acila, formando o intermediário acil-enzima. Esse intermediário, por sua vez, reage com outro nucleófilo – neste caso, um dos enantiômeros do substrato racêmico – ocorrendo uma transferência do grupo acila para formação do produto quiral (Esquema 3). (FABER, 2011c; de MIRANDA; MIRANDA; de SOUZA, 2015).

**Esquema 3.** Mecanismo da RC catalisada por lipase. **a.** Formação do intermediário acil-enzima  
**b.** Transferência enantiosseletiva do grupo acila e regeneração da enzima (Y = O, NH)



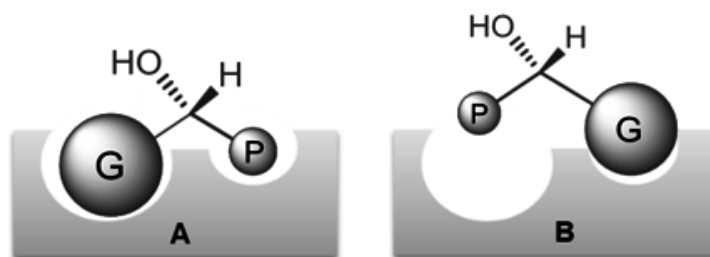
Fonte: Adaptado de Faber (Faber, 2011c)

A enantiosseletividade do processo origina-se da diferença na energia de ativação para ambos os enantiômeros, fazendo com que um seja transformado mais rapidamente que o outro (Figura 3). Na resolução cinética catalisada pela enzima (**E**), formam-se os complexos enzima-substratos diastereoisoméricos com cada enantiômero do substrato racêmico ( $[ES_{(R)}]$  e  $[ES_{(S)}]$ ) e esses complexos possuirão diferentes valores de energia livre ( $\Delta G^\ddagger$ ) para seus respectivos estados de transição ( $[ES_{(R)}]^\ddagger$  e  $[ES_{(S)}]^\ddagger$ ). Essa diferença de energia livre ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) está relacionada diretamente com a enantiosseletividade da enzima, pois quanto maior o valor de  $\Delta\Delta G^\ddagger$ , maior será a diferença na velocidade de formação dos produtos provenientes dos enantiômeros-*(R)* ou -*(S)* (ALEDO; LOBO; VALLE, 2003).



**Figura 3.** Diagrama de energia para uma reação enantiosseletiva catalisada por enzima. Legenda: E = enzima; S = substrato; ES = complexo enzima-substrato. **Fonte:** Adaptado de Silva (SILVA, 2011).

Na RC de álcoois secundários e aminas, a seletividade do processo deve-se à enantiopreferência das lipases em relação ao volume dos grupos ligados ao centro estereogênico do substrato, em um modelo conhecido como regra de Kazlauskas (KAZLAUSKAS *et al.*, 1991). Nessa regra, concebida empiricamente e sustentada pela elucidação da estrutura tridimensional de algumas lipases, o enantiômero mais reativo em reações de resolução cinética é aquele que melhor se acomoda no sítio catalítico dessas enzimas, o qual é composto por uma cavidade estericamente restrita, localizada mais no interior da enzima, e uma cavidade hidrofóbica maior localizada na entrada do sítio ativo (Figura 4). (BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006a; de MIRANDA; MIRANDA; de SOUZA, 2015; SEDDIGI *et al.*, 2017).



**Figura 4.** Regra de Kazlauskas para a resolução cinética de um álcool secundário quiral contendo um grupo volumoso (esfera G) e um grupo menos volumoso (esfera P). Na ilustração simplificada, o enantiômero mais reativo é o que melhor se encaixa nas cavidades do sítio ativo da lipase (A).

**Fonte:** Adaptado de Ghanema e Aboul-Enein (GHANEMA; ABOUL-ENEIN, 2004).

Um parâmetro importante que descreve numericamente a enantiosseletividade de uma reação de RC enzimática é a razão enantiomérica ou fator de seletividade ( $E$ ). Cineticamente, valor de  $E$  é definido como uma razão entre constantes de velocidade para os dois enantiômeros, descrito pelos valores de  $k_{cat}$  (número de moléculas do substrato convertidas por unidade de tempo, por molécula de enzima) e  $K_M$  (constante de saturação do substrato), conforme mostrado na Equação 1 (GHANEM, 2007).

$$E = \frac{v_R}{v_S} = \frac{(k_{cat}/k_M)_R}{(k_{cat}/k_M)_S} \quad \text{Equação 1}$$

onde  $V_R$  = velocidade de reação com o enantiômero-(R)

Em 1982 Chen e colaboradores desenvolveram uma equação que permite calcular o valor de  $E$  utilizando dados experimentais. Essa equação é dependente da conversão ( $c$ ), dos excessos enantioméricos do substrato ( $ee_s$ ) e do produto ( $ee_p$ ), conforme apresentado na Equação 2 (CHEN *et al*, 1982).

$$E = \frac{\ln[(1-c)(1-ee_s)]}{\ln[(1-c)(1+ee_s)]} = \frac{\ln[(1-c)(1+ee_p)]}{\ln[(1-c)(1-ee_p)]}$$

onde  $c = ee_s / (ee_s + ee_p)$

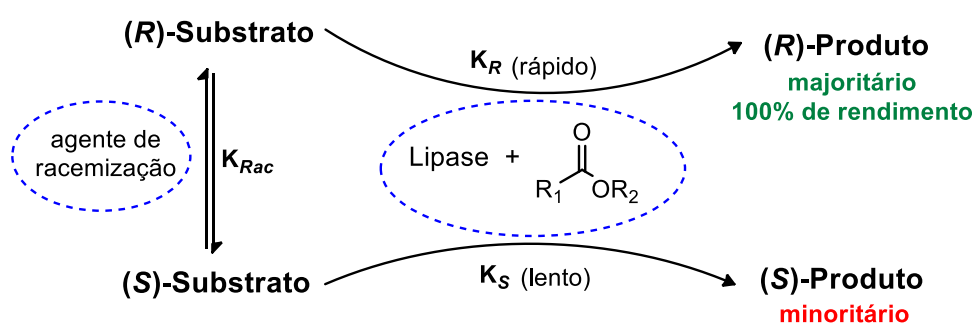
A Equação 2 foi simplificada por Rakels e colaboradores substituindo o termo  $c$  pelos valores de  $ee_s$  e  $ee_p$ , obtendo a Equação 3 (RAKELS *et al*, 1993). Desta maneira, é possível calcular o valor de  $E$  medindo o excesso enantiomérico do produto formado e do substrato remanescente após a reação de RC, parâmetros que são facilmente determinados por meio de técnicas cromatográficas utilizando-se fase estacionária quiral.

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

Uma reação de RC com valor de  $E < 15$  é considerada não-seletiva. Para uma RC ser considerada aceitável, os valores de  $E$  devem estar na faixa entre 15 e 30, e enquanto um valor acima de 20 é considerado satisfatório. Valores de  $E > 200$  são difíceis de determinar, pois nesta faixa uma pequena variação no  $ee_s$  ou  $ee_p$  causa uma mudança significativa no valor numérico de  $E$  (FABER, 2011a).

### 1.3 Resolução cinética dinâmica

A resolução cinética possui como característica intrínseca a obtenção do enantiômero de interesse com um rendimento máximo de 50%. Com o objetivo de superar essa limitação, houve uma evolução desta metodologia para a resolução cinética dinâmica (RCD), onde se pode, em princípio, obter um rendimento quantitativo de um dos enantiômeros através da combinação da etapa de resolução da RC com uma racemização *in situ* do enantiômero menos reativo (Figura 5) (PELLISSIER, 2011).



**Figura 5.** Representação esquemática da resolução cinética dinâmica (RCD)

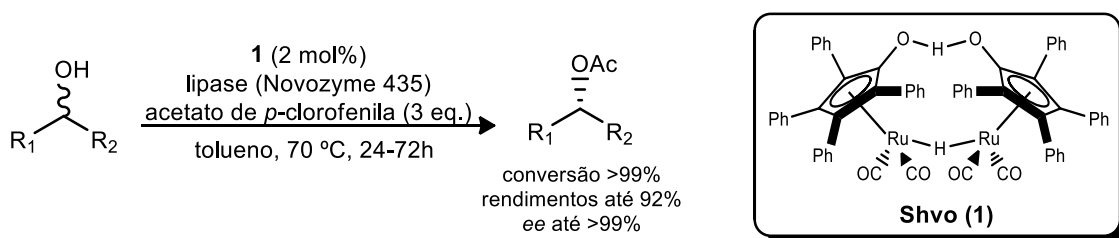
Um protocolo ideal de RCD necessita que a reação de resolução cinética apresente alta enantiosseletividade e seja irreversível ( $k_R \gg k_S$ ), e que a velocidade da reação de racemização seja igual ou superior à velocidade da reação de resolução cinética ( $k_{Rac} \geq k_R$ ). Além disso, os dois processos – resolução e racemização – devem ser compatíveis, ou seja, devem ocorrer nas mesmas condições reacionais e o produto quiral obtido não pode ser racemizado (PÀMIES; BÄCKVALL, 2003; VERHO; BÄCKVALL, 2015). Quando esses requisitos são alcançados, uma resolução cinética dinâmica pode fornecer o produto com rendimento máximo de 100% e com excesso enantiomérico superior àquele obtido através da resolução cinética convencional.

A racemização, etapa chave da RCD, consiste na formação de uma mistura racêmica a partir de um enantiômero puro, associado com perda total de atividade óptica. Diversas reações são capazes de promover a racemização de um enantiômero e, entre elas, podemos citar a racemização térmica, catalisada por base ou ácido, via reação redox e via radicais (EBBERS *et al*, 1997). O grande desafio é combinar a etapa de racemização com uma reação catalisada por enzima que, geralmente, opera sob condições reacionais brandas.

No desenvolvimento de metodologias de RCD destaca-se o uso de catalisadores de metais de transição como agentes de racemização, em uma

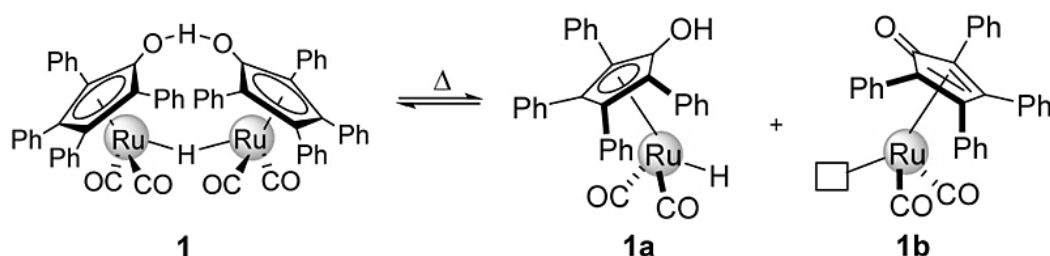
estratégia denominada resolução cinética dinâmica quimioenzimática. O primeiro protocolo prático de RCD, desenvolvido por Backvall e colaboradores utilizou um complexo dimérico de rutênio – conhecido como catalisador de Shvo (**1**) – combinado com a lipase imobilizada de *Candida antártica B* (CALB, Novozyme 435) para a resolução de 1-feniletanol e outros álcoois benzílicos (Esquema 4) (LARSSON; PERSSON; BÄCKVALL, 1997). Os excelentes resultados desse protocolo evidenciaram o potencial dos complexos metálicos como agentes de racemização em sistemas de RCD quimioenzimáticos.

**Esquema 4.** RCD de álcoois benzílicos utilizando catalisador de Shvo e lipase



O catalisador de Shvo, em temperaturas próximas a 70 °C, se desproporciona em duas espécies ativas, tornando possível a racemização do enantiômero menos reativo na resolução cinética via mecanismo de transferência de hidrogênio (Esquema 5). Entretanto, essa ativação térmica – fator limitante para sua combinação com um maior conjunto de lipases – e o elevado custo para sintetizar este catalisador exigiram a busca por novos agentes de racemização e por novas estratégias de otimização de protocolos de RCD, visando metodologias mais sustentáveis e economicamente viáveis (VAZ *et al.*, 2013; BANSODE; RATHOD, 2017).

**Esquema 5.** Catalisador de Shvo (**1**) e seus monômeros ativos **1a** e **1b**.



**Fonte:** Adaptado de Verho e Bäckvall (VERHO; BÄCKVALL, 2015)

Diante do seu potencial para a obtenção de compostos enantiomericamente puros com altos rendimentos, ocorreram avanços significativos na RCD com metal-enzima nos últimos 20 anos, que foram desde otimização das condições reacionais e

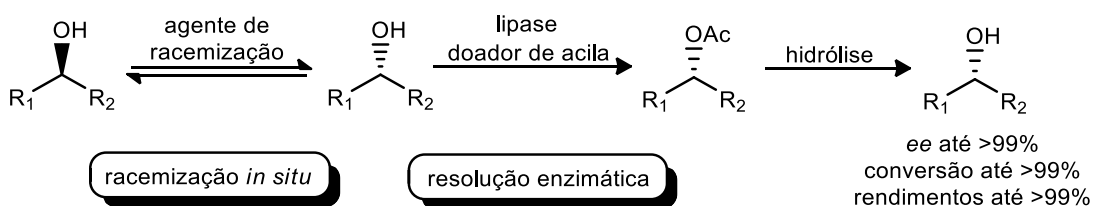
da estabilidade das lipases até o uso de catalisadores de metais menos tóxicos e mais abundantes na natureza (SEDDIGI *et al*, 2017). Na literatura, existem diversos protocolos de RCD de álcoois, acetatos alílicos e aminas utilizando complexos metálicos de paládio, vanádio, ferro, alumínio e outros, que promovem a racemização via reações de rearranjo, formação de carbocátion e reações redox (ANH *et al*, 2008). Entretanto, grande parte desses protocolos não são economicamente eficientes para aplicação em escala industrial, o que justifica o contínuo interesse no desenvolvimento de novas metodologias de RCD.

#### 1.4 Resolução quimioenzimática de álcoois

Álcoois secundários opticamente ativos são blocos construtores para produtos farmacêuticos, agroquímicos e alimentícios. Esses compostos podem ser obtidos a partir de suas cetonas correspondentes por meio de processos enantiosseletivos como hidrogenações catalíticas e biorreduções (VERZIJL *et al*, 2005). Entretanto, apesar da quantidade de metodologias já descritas na literatura para a obtenção de álcoois secundários enantiomericamente puros, há uma incessante busca por rotas sintéticas mais simples e econômicas, com maiores rendimentos e pureza óptica dos compostos de interesse e que estejam dentro dos princípios da química verde.

A resolução cinética dinâmica (RCD) apresenta-se como uma alternativa atrativa e eficiente para a obtenção de álcoois secundários enantiopuros. Nesta abordagem, os dois enantiômeros do álcool quiral (substrato) são equilibrados por uma reação de racemização com a remoção contínua de um dos enantiômeros por meio de uma acilação estereosseletiva catalisada por lipase. A hidrólise do éster opticamente ativo produzido na RCD dará o correspondente álcool secundário enantiopuro (Esquema 6) (VERZIJL *et al*, 2005).

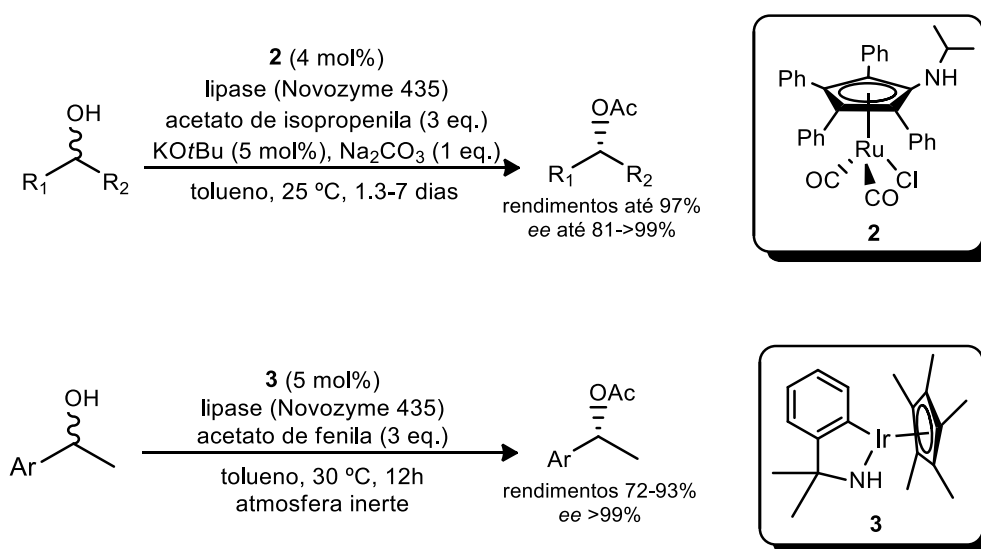
**Esquema 6.** A resolução cinética dinâmica (RCD) de álcoois secundários quirais



A combinação apropriada da lipase com um catalisador para a racemização é o desafio do desenvolvimento de um sistema de RCD eficiente. Grande parte das

metodologias descritas de RCD de álcoois secundários combinam um complexo metálico para catalisar a racemização com uma lipase disponível comercialmente (SHIMOMURA *et al*, 2015). Alguns exemplos de catalisadores metálicos que promovem a racemização de álcoois são os complexos de rutênio derivados do Shvo, que atuam via mecanismo redox após ativação térmica ou com adição de bases, e os complexos de irídio que conseguem operar em condições reacionais mais suaves (Esquema 7) (de MIRANDA; MIRANDA; de SOUZA, 2015).

**Esquema 7.** RCDs de álcoois secundários catalisadas por lipase e complexos de rutênio e irídio



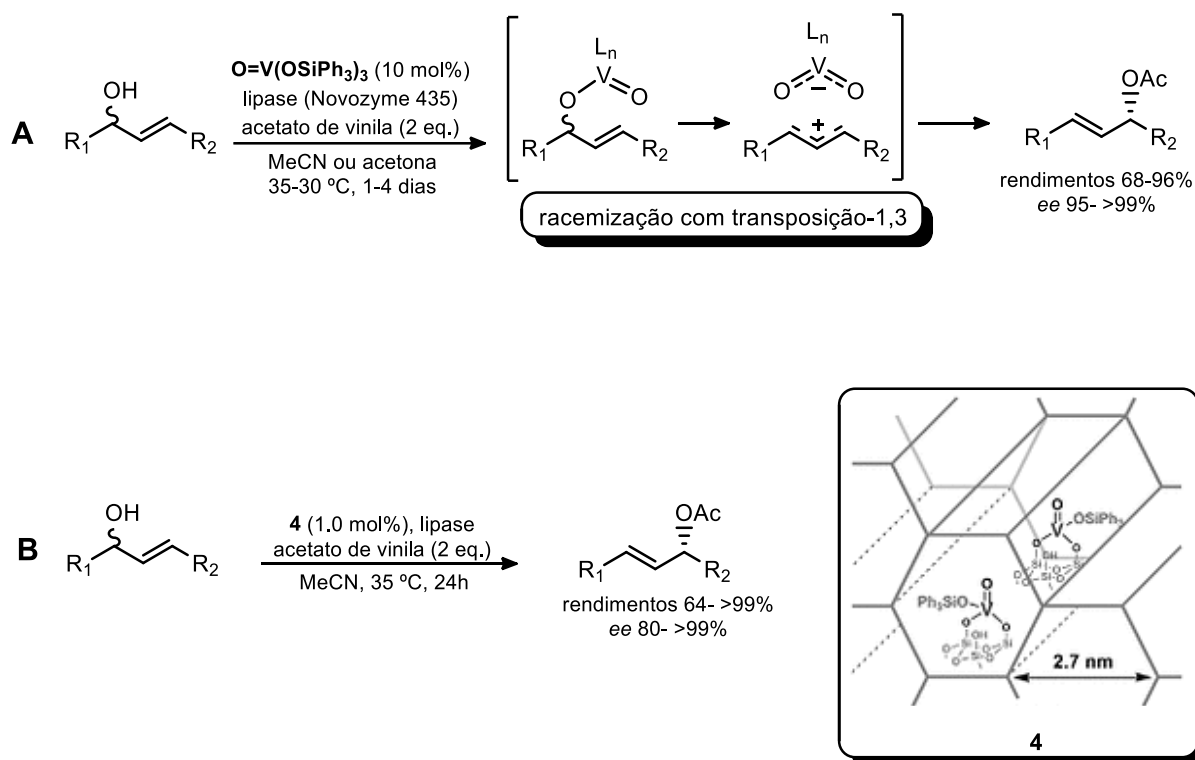
Os exemplos supracitados apresentam altos rendimentos e excelentes excessos enantiométicos, evidenciando o potencial da RCD quimioenzimática de álcoois secundários. Entretanto, em ambos os casos, os complexos metálicos utilizados são de elevado custo, os metais em questão não são abundantes na natureza e, por atuarem como catalisadores homogêneos, esses catalisadores não são reciclados ao final do processo de RCD. Por conta disso, diversas pesquisas focaram no desenvolvimento de protocolos de RCD quimioenzimáticos com catalisadores mais econômicos e de fácil acesso (VERHO; BÄCKVALL, 2015).

Na última década, foram publicados alguns protocolos de RCD de álcoois benzílicos e alílicos empregando catalisadores a base de vanádio como agentes de racemização. Em estudos de Akai e colaboradores, o complexo de oxovanádio(V)  $VO(OSiPh_3)_3$  foi capaz de racemizar álcoois alílicos via transposição-1,3 da hidroxila sob condições reacionais brandas (Esquema 8A), sendo compatível com lipases de *Candida antártica B* (Novozyme 435), *Burkholderia cepacia* e *Pseudomonas*

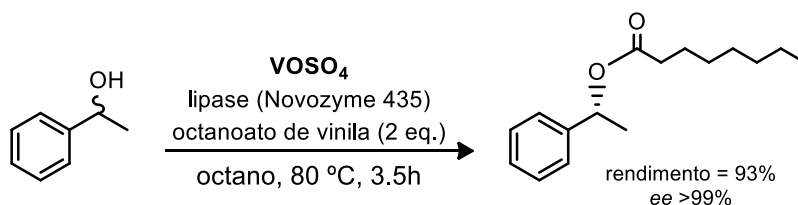


*fluorescens* (AKAI *et al*, 2010). Os pesquisadores também imobilizaram o complexo de oxovanádio(V) em sílica mesoporosa para transformá-lo em um catalisador heterogêneo, o que permitiu a sua reciclagem em mais de 6 ciclos reacionais (Esquema 8B) (EGI *et al*, 2013).

**Esquema 8.** RCD de álcoois alílicos catalisada por complexo de oxovanádio livre (A) e imobilizado (B)



Em 2007, Wuyts e colaboradores reportaram o uso de sulfato de vanadila hidratado ( $\text{VOSO}_4$ ) como catalisador heterogêneo na RCD de *rac*-1-feniletanol (Esquema 9). Esse composto, um sólido cristalino de baixo custo, baixa toxicidade e prontamente disponível comercialmente, foi capaz de racemizar o substrato em menos de duas horas, em um mecanismo via catálise ácida – formação de carbocátion (WUYTS *et al.*, 2007). Entretanto, apesar da excelente atividade e custo-benefício deste catalisador heterogêneo e da possibilidade de sua reciclagem, o sistema desenvolvido envolve altas temperaturas, fator limitante para sua aplicabilidade com lipases mais termossensíveis.

**Esquema 9.** RCD de *rac*-1-feniletanol catalisada por Novozyme 435 e  $\text{VOSO}_4$ 

Outros complexos a base de metais de fácil acesso foram utilizados como agentes de racemização em protocolos de RCD de álcoois secundários, como complexos de ferro (EL-SEPELGY *et al.*, 2016) e alumínio (BERKESSEL *et al.*, 2006). Além disso, alguns ácidos heterogêneos, como zeólitos, também foram reportados como catalisadores na racemização de álcoois em reações de resolução cinética dinâmica (ZHU *et al.*, 2007).

Diante do exposto, nota-se que apesar dos avanços na aplicação da RCD para a obtenção de álcoois enantiomericamente puros, ainda há uma grande necessidade de se desenvolver metodologias mais economicamente viáveis e com aplicabilidade para um maior escopo de substratos. Nesse contexto, esta dissertação propõe o desenvolvimento de um protocolo prático, econômico e ambientalmente amigável de resolução cinética dinâmica quimioenzimática para álcoois secundários quirais.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia ambientalmente e economicamente atrativa para a resolução cinética dinâmica (RCD) quimioenzimática de álcoois secundários quirais.

### **2.2 Objetivos específicos**

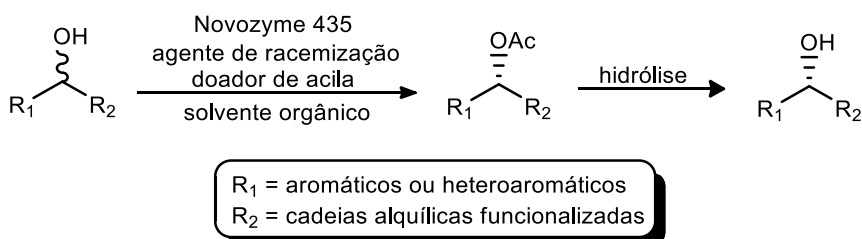
- a)** Selecionar um catalisador metálico de baixo custo e de baixa toxicidade para a etapa de racemização da RCD;
- b)** Otimizar as condições reacionais da etapa de racemização utilizando 1-feniletanol como substrato-modelo;
- c)** Avaliar diferentes doadores de acila para a RCD visando aumento no rendimento e enantiosseletividade do processo;
- d)** Estudar o potencial de reutilização do sistema catalítico quimioenzimático empregado nas reações de RCD;
- e)** Avaliar a aplicabilidade do protocolo de RCD desenvolvido na resolução de uma série de álcoois secundários quirais.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Estratégia de trabalho

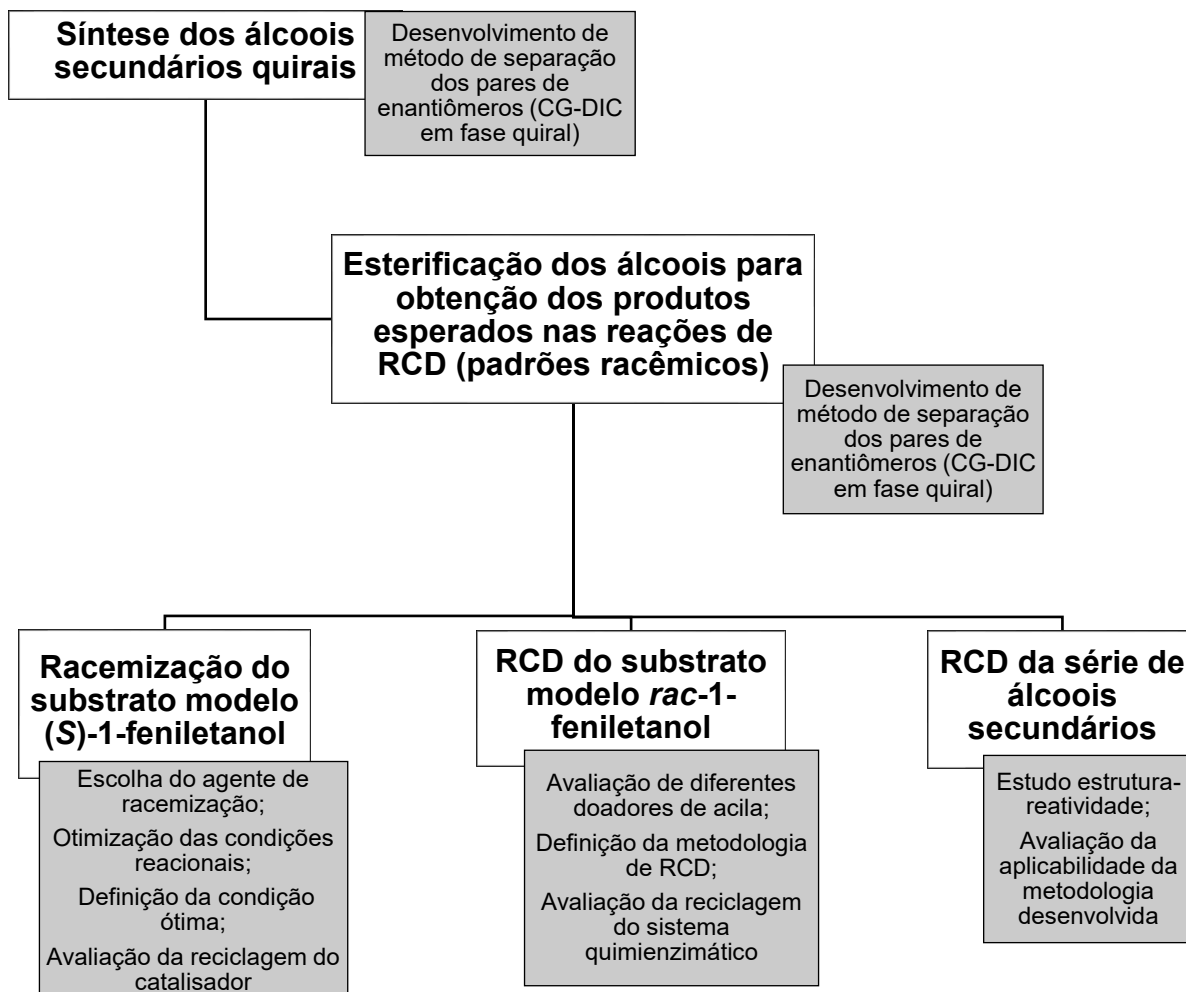
Neste trabalho, foi desenvolvido uma metodologia de resolução cinética dinâmica quimioenzimática (RCD) para obtenção de álcoois secundários enantiomericamente puros (Esquema 10). Para isso, a enzima selecionada para atuar como biocatalisador foi a lipase de *Candida antarctica B* imobilizada em resina acrílica (CAL-B; Novozyme 435) e 1-feniletanol foi o álcool escolhido como substrato modelo para estudo das condições reacionais da metodologia.

**Esquema 10.** Representação esquemática da metodologia de RCD desenvolvida neste trabalho



O fluxograma abaixo (Esquema 11) sumariza a estratégia de trabalho adotada para desenvolvimento deste trabalho. As primeiras etapas desenvolvidas foram: *(i)* síntese de uma série de álcoois secundários quirais; *(ii)* esterificação química dos álcoois para obtenção de padrões; e *(iii)* determinação dos tempos de retenção desses compostos e desenvolvimento de métodos de separação dos seus pares de enantiômeros em CG-DIC para monitoramento, cálculo de conversão e excesso enantiomérico das reações. Em seguida, realizou-se o estudo da etapa de racemização e da RCD com 1-feniletanol (substrato modelo). Por fim, com as condições reacionais definidas, a metodologia de RCD foi aplicada na resolução da série de álcoois secundários sintetizados previamente.

**Esquema 11.** Fluxograma contendo a estratégia de trabalho para desenvolvimento deste projeto

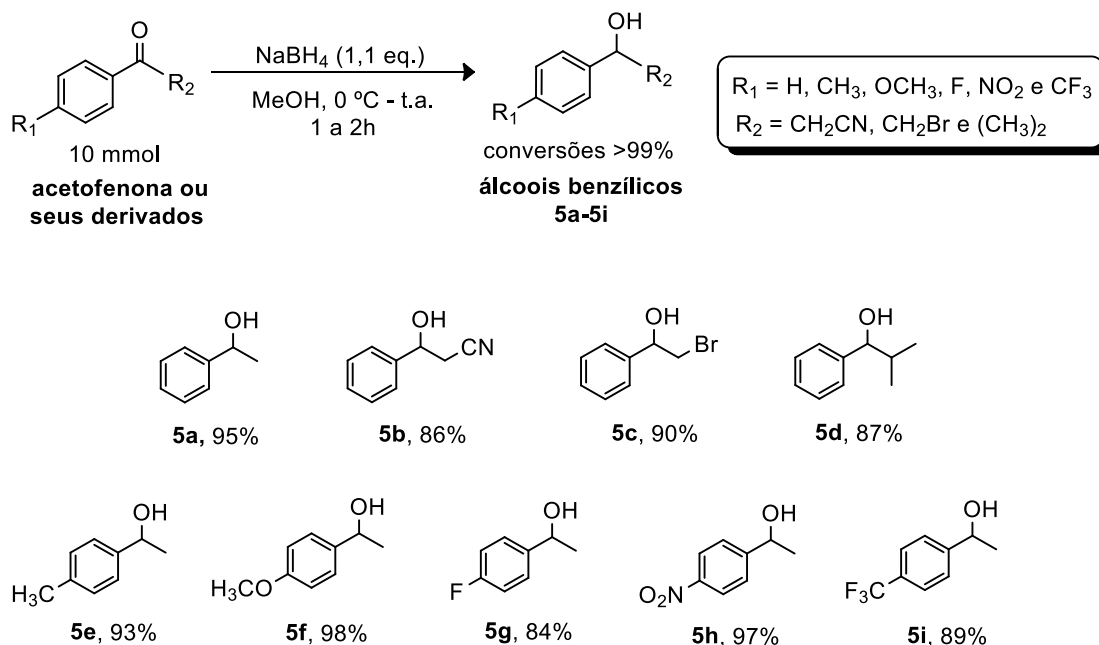


### 3.2 Síntese dos substratos e padrões

A primeira parte dessa discussão tratará da síntese e caracterização dos substratos (os álcoois secundários **5a-i**) e dos padrões racêmicos **6a'** e **6a-l**, que são os produtos esperados nas reações de RCD.

#### 3.2.1 Síntese dos álcoois benzílicos

Os álcoois benzílicos **5a-i** foram sintetizados via redução de suas cetonas correspondentes com NaBH<sub>4</sub>, segundo metodologia adaptada de Kamble e colaboradores (Esquema 12) (KAMBLE; MORE; RODE, 2016). As reações foram monitoradas por CG-DIC e finalizadas após consumo total dos materiais de partida, obtendo-se os álcoois **5a-i** com conversões acima de 99% e rendimentos de 84 a 98%.

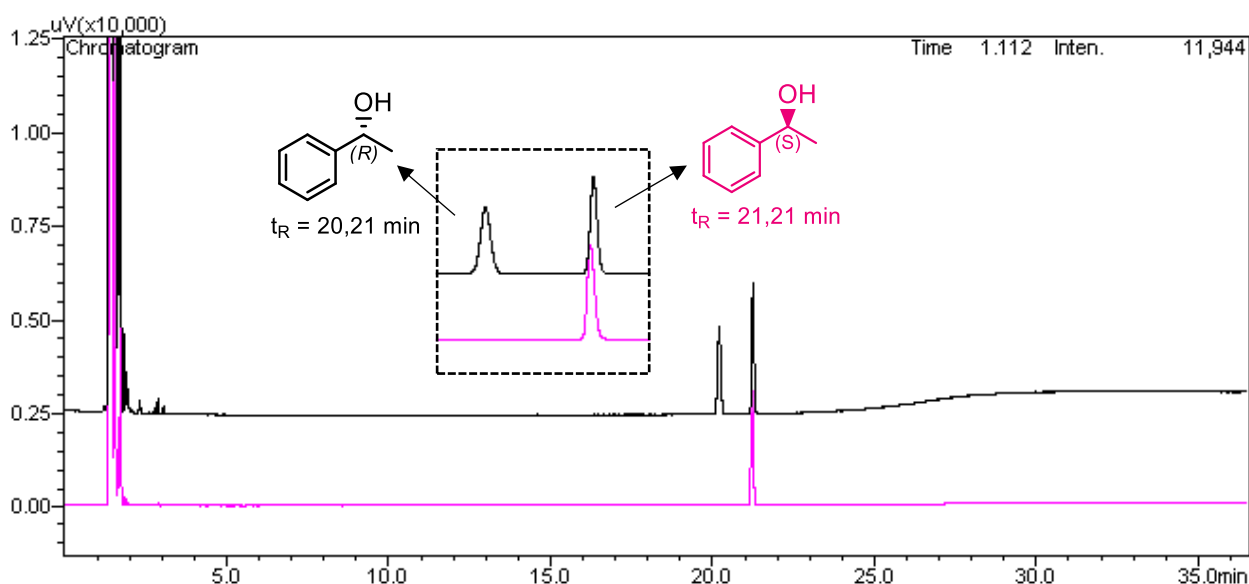
**Esquema 12.** Síntese dos álcoois benzílicos **5a-i**

Os álcoois sintetizados foram caracterizados por CG-EM, IV e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ), e os espectros obtidos estão apresentados em Apêndice (Figuras A1–36, pág 90–107). Nos espectros de massas, todos os compostos apresentaram fragmentos característicos de álcool benzílico ( $m/z$  107, 104, 91, 79, 77 e 51). Nos espectros na região do infravermelho, observa-se a presença de bandas de absorção próximas a  $3400\text{ cm}^{-1}$  características de álcool, relativas ao estiramento da ligação O-H.

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  reforçaram a obtenção dos álcoois benzílicos **5a-i**, onde os espectros dos compostos **5a** e **5e-i** apresentaram quartetos próximos a 5,00 ppm com constantes de acoplamento próximas a 6,4 Hz, referentes aos hidrogênios metínicos dos centros estereogênicos; os espectros dos compostos **5e-i** apresentaram dupletos característicos de compostos *para*-substituídos, referentes aos hidrogênios aromáticos; os espectros dos compostos **5b** e **5c** apresentaram duplos dupletos próximos a 3,00 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados à -CN e -Br, respectivamente; e o espectro do composto **5d** apresentou dupletos próximos a 1,00 ppm com constantes de acoplamento de 6,9 Hz, referentes aos hidrogênios dos grupos metilas que acoplam com os hidrogênios do estereocentros.

Por fim, os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , obtidos com o auxílio da técnica DEPTQ, apresentaram sinais negativos para os carbonos quaternários dos anéis aromáticos e para os carbonos metilênicos dos compostos **5b** e **5c**.

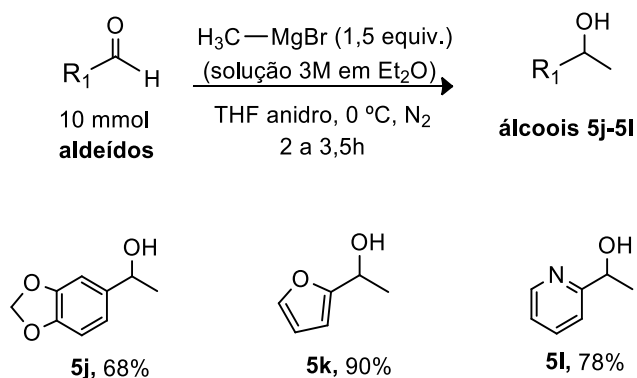
Para análise em CG-DIC com fase estacionária quiral (Hydrodex<sup>®</sup>), o enantiômero (S)-(-)-1-feniletanol foi utilizado como padrão para identificação dos picos da mistura racêmica referente ao substrato **5a**, permitindo o posterior monitoramento das reações de racemização e RCD com este substrato (Figura 6). Os demais compostos (**5b-i**) também foram analisados em CG-DIC com coluna quiral (Hydrodex<sup>®</sup> e Lipodex<sup>®</sup>) para desenvolvimento de métodos cromatográficos para separação dos seus pares de enantiômeros e os cromatogramas obtidos estão em Apêndice. (Figura A62, pág 121).



**Figura 6.** Cromatogramas de *rac*-1-feniletanol (**5a**) e (S)-(-)-1-feniletanol, em rosa (Coluna quiral Hydrodex – Método A<sub>1</sub>,  $t_R$ (R) = 20,19 min e  $t_R$ (S) = 21,24 min)

### 3.2.2 Síntese dos heterocíclicos

Os álcoois heterocíclicos **5j-l** foram sintetizados a partir de seus aldeídos correspondentes via reação de Grignard, segundo metodologia adaptada de Camp e Craig (Esquema 13) (CAMP; CRAIG, 2009). As reações foram realizadas sob atmosfera inerte e monitoradas por CCD (heptano/acetato de etila 6:4; relevador: anisaldeído sulfúrico). Após verificação do consumo total dos materiais de partida, as reações foram interrompidas com a adição de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e, após extração líquido-líquido, obteve-se os álcoois **5j-l** com rendimentos de 68 a 90%.

**Esquema 13.** Síntese dos álcoois heterocíclicos **5j-l**

Os álcoois sintetizados também foram caracterizados por CG-EM e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ), e os espectros obtidos estão em Apêndice (Figuras A37–45, pág 108–112). Nos espectros de massas, os três compostos apresentaram seus respectivos sinais íon molecular ( $m/z$  166 (**5j**), 112 (**5k**) e 123 (**5l**)) e fragmentos característicos para esses álcoois, estando de acordo com o reportado na literatura.

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  reforçaram a obtenção dos álcoois **5j-l**, com a presença de dupletos próximos a 1,50 ppm, com constantes de acoplamento próximas a 6,5 Hz, referentes aos hidrogênios dos grupos metilas que acoplam com os hidrogênios de cada estereocentro; quartetos próximos a 4,90 ppm, com constantes de acoplamento próximas a 6,5 Hz, referentes aos hidrogênios metínicos dos centros estereogênicos; e dupletos e multipletos entre 6,00 e 8,50 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , obtidos com o auxílio da técnica DEPTQ, apresentaram sinais positivos entre 20-25 ppm, correspondentes aos carbonos dos grupos metilas; sinais também positivos próximos a 70 ppm, atribuídos aos carbonos dos centros estereogênicos; e sinais negativos próximos de 140-160 ppm para os carbonos quaternários dos anéis aromáticos. Além disso, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5j** apresenta um sinal negativo em 101 ppm, referente ao carbono metilênico do grupo metilenodioxil.

Por fim, os álcoois **5j-l** também foram analisados em CG-DIC com fase estacionária quiral (Hydrodex<sup>®</sup> e Lipodex<sup>®</sup>) para desenvolvimento de métodos cromatográficos para separação dos seus pares de enantiômeros e os cromatogramas obtidos estão em Apêndice (Figura A62, pág. 121).

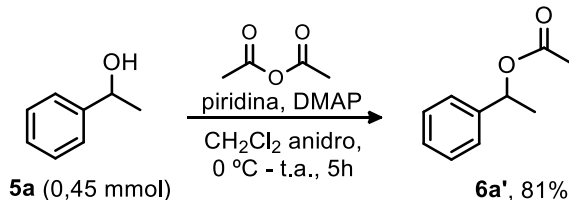


### 3.2.3 Esterificação dos álcoois secundários

Nas reações de resolução cinética dinâmica (RCD) realizadas em meio orgânico, a enzima promove a transesterificação de um dos enantiômeros do substrato racêmico na presença de um doador de acila, gerando um éster enantiomericamente puro. Desta maneira, para monitoramento das reações e cálculos de conversão e excesso enantiomérico dos produtos formados, realizou-se a esterificação química dos álcoois **5a-l** para obtenção dos padrões racêmicos dos produtos esperados nas reações de RCD com esses compostos.

Para análise dos resultados das reações de RCD de 1-feniletanol (**5a**) utilizando acetatos de vinila e etila como doadores de acila, sintetizou-se o composto acetato de 1-feniletila (**6a'**) via acetilação química de **5a**, conforme ilustrado no Esquema 14. A reação foi monitorada por CG-DIC e, após 5 horas reacionais, observou-se o consumo total do material de partida (**5a**), gerando o produto acetilado **6a'** com 81% de rendimento.

**Esquema 14.** Esterificação de 1-feniletanol (**5a**) com anidrido acético

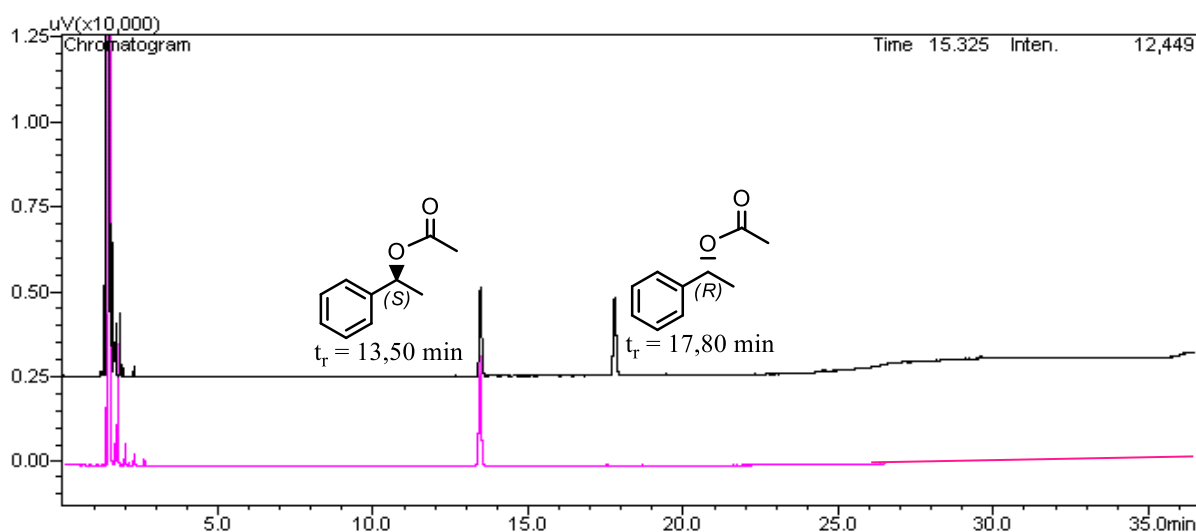


O composto acetato de 1-feniletila (**6a'**) foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ), e os espectros obtidos estão apresentados em Apêndice (Figuras A46 e A47). O composto **6a'** possui em seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura A46) um duplete em 1,54 ppm correspondente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao centro estereogênico, que acoplam com o hidrogênio desse centro com constante de acoplamento de 6,6 Hz; um simpleto em 2,07 ppm referente aos hidrogênios do grupo metila ligado à carboxila ( $\text{C}=\text{O}$  do éster); um quarteto em 5,88 atribuído ao hidrogênio do estereocentro, que acopla com os hidrogênios do grupo metila com constante de acoplamento de 6,6 Hz; e um multiplete em 7,35 ppm referente aos hidrogênios aromáticos.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ, Figura A47), observa-se dois sinais negativos correspondentes à carbonos quaternários: um em 141 ppm, referente ao carbono aromático, e outro em 170 ppm referente ao carbono da ligação  $\text{C}=\text{O}$ . Os

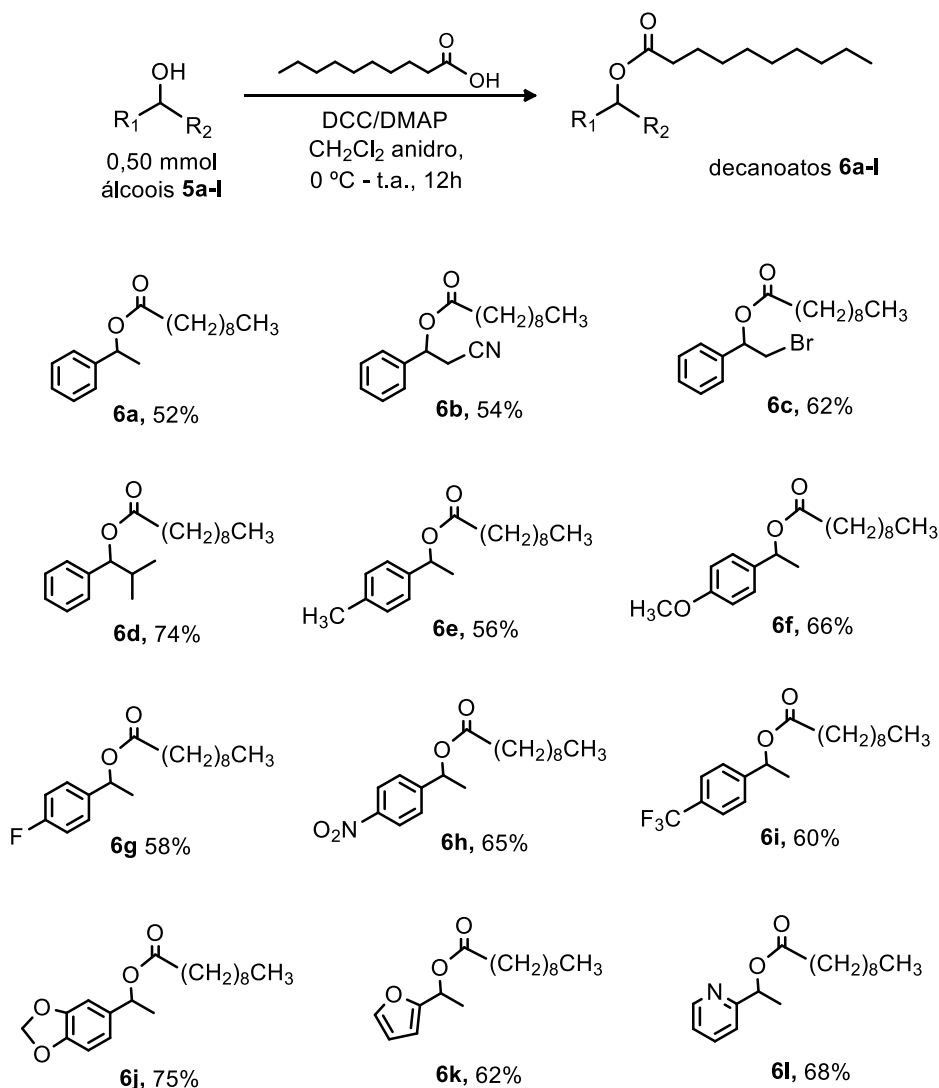
sinais positivos próximos a 20 ppm são atribuídos aos carbonos metílicos (grupos CH<sub>3</sub>); o sinal positivo em 72 ppm refere-se ao carbono do centro estereogênico; e os sinais positivos entre 126-128 ppm são dos outros carbonos aromáticos.

Foi desenvolvido um método de separação do par de enantiômeros do composto acetilado **6a'** em CG-DIC com fase estacionária quiral (Hydrodex®) (Figura 7). A identificação dos picos da mistura racêmica foi feita utilizando uma análise padrão de (S)-acetato de 1-feniletila já existente no grupo de pesquisa.



**Figura 7.** Cromatogramas de *rac*-acetato de 1-feniletila (**6a'**) e (S)-acetato de 1-feniletila (em rosa) (Coluna quiral Hydrodex – Método A<sub>1</sub>,  $t_R$ (S) = 13,50 min e  $t_R$ (R) = 17,80 min)

Para análise dos resultados das reações de RCD dos álcoois **5a-I** utilizando decanoatos de vinila e etila como doadores de acila, foram sintetizados os decanoatos **6a-I** via esterificação de ácido decanóico (obtido previamente via hidrólise de decanoato de etila) em presença de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e DMAP (Esquema 15), seguindo metodologia descrita por Rauf e Parveen (RAUF; PARVEEN, 2004).

**Esquema 15.** Esterificação dos álcoois **5a-l** com ácido decanóico

As reações foram monitoradas por CCD (heptano/acetato de etila 8:2; relevador: verde de bromocresol) e após verificar o consumo total de ácido decanóico, os produtos brutos foram extraídos. Em seguida, os compostos foram purificados por CCD preparativa, utilizando heptano/acetato de etila 9:1 como fase móvel. Em análise por CG-EM, verificou-se a formação dos decanoatos **6a-l**.

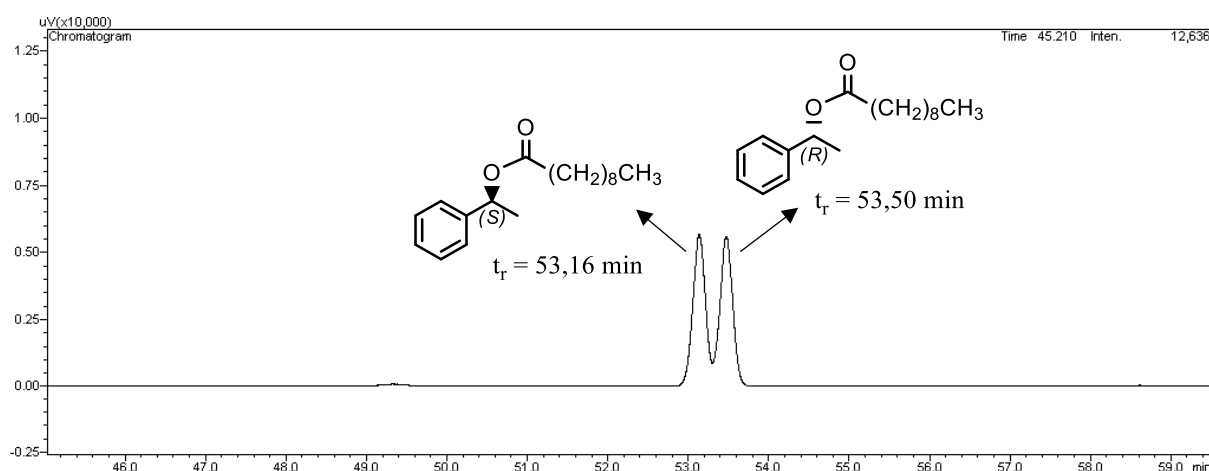
O composto decanoato de 1-feniletila (**6a**) foi caracterizado por CG-EM e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ), e os espectros obtidos estão apresentados em Apêndice (Figuras A48–50). No espectro de massas de **6a** (Figura A48), não foi observado o sinal íon molecular, uma vez que esses íons são muito pouco intensos para ésteres. Entretanto, observa-se um sinal em  $m/z$  171 referente ao fragmento formado a partir do grupo decanoato; um sinal em  $m/z$  155 correspondente ao íon acílio composto pela

cadeia de 10 carbonos; o pico base em  $m/z$  122 e picos em  $m/z$  105 e 77 referentes à fragmentos provenientes de 1-feniletanol.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6a** (Figura A49) apresenta um tripleto em 0,87 ppm correspondente aos hidrogênios do  $-\text{CH}_3$  do grupo acila; um multipletto em 1,3 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do grupo acila; um dupletto em 1,53 ppm referente aos hidrogênios da metila ligada ao centro estereogênico; um quarteto em 5,89 ppm que corresponde ao hidrogênio do estereocentro, que acopla com os hidrogênios do grupo metila com constante de acoplamento de 6,6 Hz; e um multipletto em 7,35 ppm referente aos hidrogênios aromáticos.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **6a** (DEPTQ, Figura A50), observa-se um sinal positivo em 14 ppm, correspondente ao carbono metílico ( $-\text{CH}_3$ ) do grupo acila e outro, também positivo, em 22 ppm referente ao carbono metílico ligado ao estereocentro. O espectro apresenta também oito sinais negativos entre 22 e 35 ppm, correspondentes aos oito carbonos metilênicos ( $-\text{CH}_2$ ) da cadeia de 10 carbonos do grupo acila; um sinal positivo em 72 ppm, referente ao carbono do centro estereogênico; sinais positivos entre 126 e 128 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos (CH); e dois sinais negativos referente à carbonos quaternários: um em 142 ppm, referente ao carbono aromático, e outro em 173 ppm referente ao carbono da ligação  $\text{C}=\text{O}$ .

Tal como para acetato de 1-feniletila, desenvolveu-se um método de separação do par de enantiômeros de **6a** em CG-DIC com fase estacionária quiral (Hydrodex®) (Figura 8) para posterior análise dos resultados das reações de RCD.



**Figura 8.** Cromatograma de *rac*-decanoato de 1-feniletila (**6a**)  
(Coluna quiral Hydrodex – Método A<sub>2</sub>,  $t_{R-(S)}$  = 53,16 min e  $t_{R-(R)}$  = 53,50 min)

Os demais decanoatos (**6b-I**) foram caracterizados por CG-EM e os espectros obtidos estão apresentados em Apêndice (Figuras A51–61, pág. 117–122). Nesses espectros de massas, observa-se fragmentos comuns, como o sinal em  $m/z$  155 correspondente ao íon acílio composto pela cadeia de 10 carbonos; o sinal em  $m/z$  105 referente ao íon acílio benzílico; o sinal em  $m/z$  77 correspondente ao íon aromático; e o sinal em  $m/z$  57 referente à clivagem na cadeia linear de 10 carbonos.

### 3.3 Estudo da etapa de racemização

Para desenvolvimento de uma nova metodologia de resolução cinética dinâmica (RCD), realizou-se inicialmente o estudo da etapa de racemização utilizando o composto (S)-1-feniletanol ((**S**)-**5a**) como substrato modelo. Este álcool benzílico foi selecionado como substrato modelo por ser amplamente aplicado em protocolos de RCD reportados na literatura, possuindo excelente compatibilidade com lipases. Além disso, o composto (**S**)-**5a** apresenta a estrutura química mais simples entre os álcoois secundários sintetizados neste trabalho, o que favorece o estudo dos parâmetros reacionais da racemização.

Essa seção da discussão tratará da escolha do catalisador químico para atuar como agente de racemização nas reações de RCD, da otimização das condições reacionais e do potencial de reciclagem do catalisador selecionado.

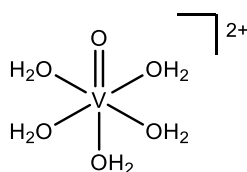
#### 3.3.1 Escolha do catalisador

O grande desafio para se chegar em um protocolo de RCD eficiente consiste na combinação da lipase com um catalisador para a racemização, de maneira que ambos sejam altamente ativos e seletivos nas mesmas condições reacionais. Apesar dos diversos trabalhos já publicados nessa área, o repertório de catalisadores de racemização que são compatíveis com enzimas é restrito e a maioria desses catalisadores são caros, provenientes de fontes não renováveis e geralmente operam sob condições que são prejudiciais aos biocatalisadores, tais como altas temperaturas e presença de bases fortes (de MIRANDA *et al*, 2017).

Em busca na literatura por agentes de racemização mais ambientalmente amigáveis e com maior custo-benefício, o sulfato de vanadila hidratado ( $\text{VOSO}_4$ ) se apresentou como um catalisador promissor para a RCD de álcoois secundários. Em um estudo já citado anteriormente (Tópico 1.4), Wuyts e colaboradores reportaram o

uso de  $\text{VOSO}_4$  na racemização de (S)-1-feniletanol e derivados, e este apresentou excelente atividade a 80 °C (WUYTS *et al.*, 2007). Somente uma década depois, Miranda e colaboradores utilizaram novamente esse composto em reações de RCD de 1-feniletanol, desta vez em fluxo contínuo a 70 °C (de MIRANDA *et al.*, 2017). Em ambos os trabalhos, o sulfato de vanadila foi capaz de racemizar (S)-1-feniletanol em apenas 1.5h utilizando solventes orgânicos apróticos apolares, em um mecanismo de catálise ácida heterogênea.

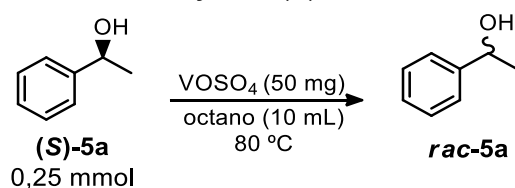
O sulfato de vanadila é um sólido azul higroscópico prontamente disponível comercialmente, de custo relativamente baixo quando comparado com outros compostos de metais de transição, e que apresenta baixa toxicidade, sendo inclusive comercializado como suplemento alimentar. É um sal de oxovanádio(IV) que cristaliza geralmente na forma pentahidratada e seu íon  $\text{VO}^{2+}$  tem alta afinidade por ligantes contendo oxigênio, nitrogênio e enxofre (Figura 9) (TRACEY; CRANS, 1998).



**Figura 9.** Estrutura pentahidratada para o íon  $\text{VO}^{2+}$

Diante dos resultados obtidos na racemização de álcoois benzílicos, o sulfato de vanadila hidratado foi selecionado como possível agente de racemização para as reações de RCD deste projeto. Para a escolha desse catalisador, considerou-se o fato de  $\text{VOSO}_4$  atuar como catalisador heterogêneo, o que facilita sua remoção do meio reacional e possibilita sua reutilização em novas reações de RCD. Além disso, o vanádio é um metal relativamente abundante na natureza, menos tóxico que outros metais pesados e presente em diversas metaloenzimas, indicando ser compatível com proteínas (TAKIZAWA; GRÖGER; SASAI, 2015).

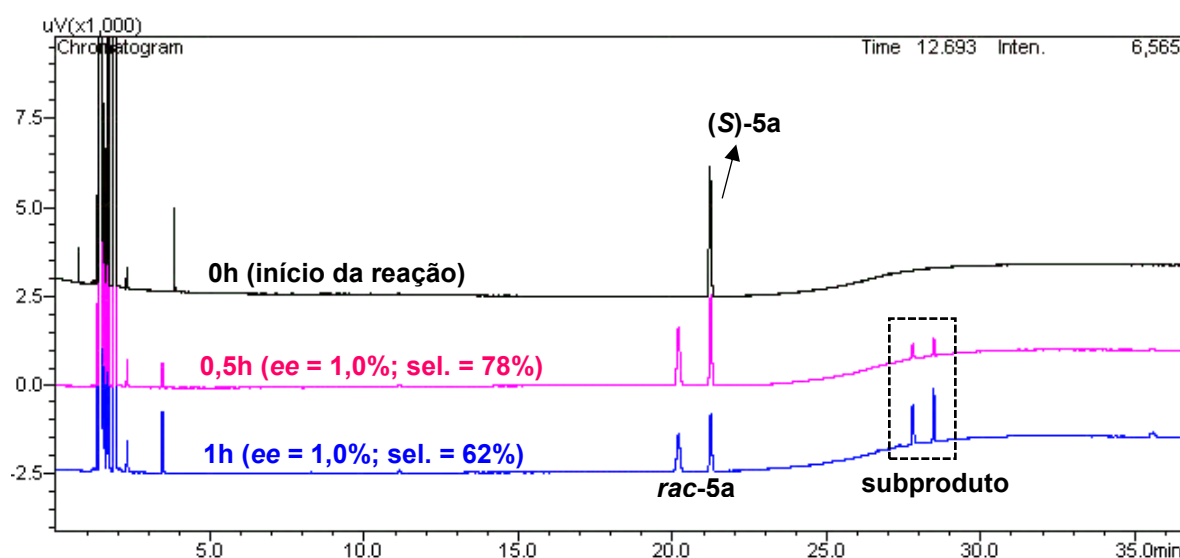
Para início do estudo, foram testadas as condições reacionais descritas na literatura (WUYTS *et al.*, 2007) utilizando (S)-1-feniletanol como substrato modelo (Esquema 16). Os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 3.

**Esquema 16.** Racemização de (S)-1-feniletanol com VOSO<sub>4</sub>**Tabela 3.** Estudo de VOSO<sub>4</sub> na racemização de (S)-1-feniletanol – Comparação com a literatura

|              | Tempo (h) | ee <sub>(S)</sub> (%) <sup>A</sup> | Rendimento (%) |
|--------------|-----------|------------------------------------|----------------|
| Literatura   | 1,5       | 6,0                                | 95             |
| Experimental | 0,5       | 1,0                                | 75             |

<sup>A</sup>Determinado em CG-DIC com coluna quiral Hydrodex (Método A<sub>1</sub>)

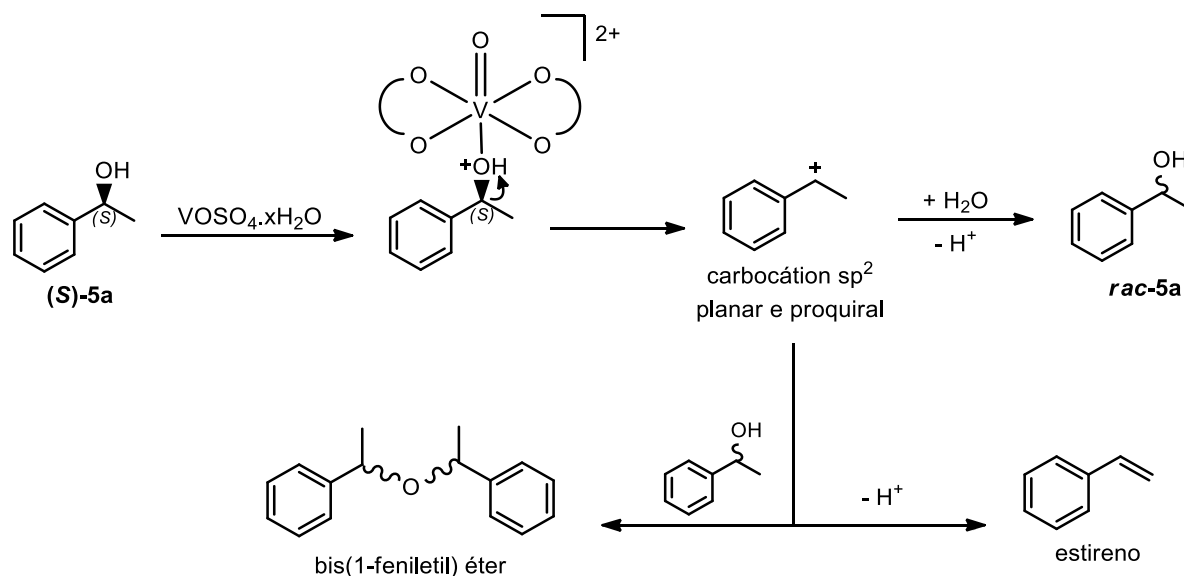
O VOSO<sub>4</sub> se mostrou um catalisador muito ativo, promovendo a racemização de (S)-1-feniletanol ((S)-5a) em apenas 30 minutos (ee<sub>(S)</sub> = 1,0%, Tabela 3), tempo menor do que o reportado no trabalho de referência (ee<sub>(S)</sub> = 6,0% em 1,5 horas) (WUYTS *et al.*, 2007). Entretanto, durante o monitoramento desta reação por CG-DIC em coluna quiral verificou-se a formação de subproduto, resultando na obtenção de **rac-5a** com 75% de rendimento. Tempos prolongados de aquecimento levaram ao aumento da formação de subproduto (Figura 10).

**Figura 10.** Cromatogramas da racemização de (S)-1-feniletanol com VOSO<sub>4</sub> (Coluna quiral Hydrodex – Método A<sub>1</sub>)

A racemização com VOSO<sub>4</sub> ocorre via catálise ácida em um mecanismo de adição-eliminação (Esquema 17) que se inicia pela coordenação do complexo de oxovanádio à hidroxila, seguido de eliminação para formação de carbocátion como

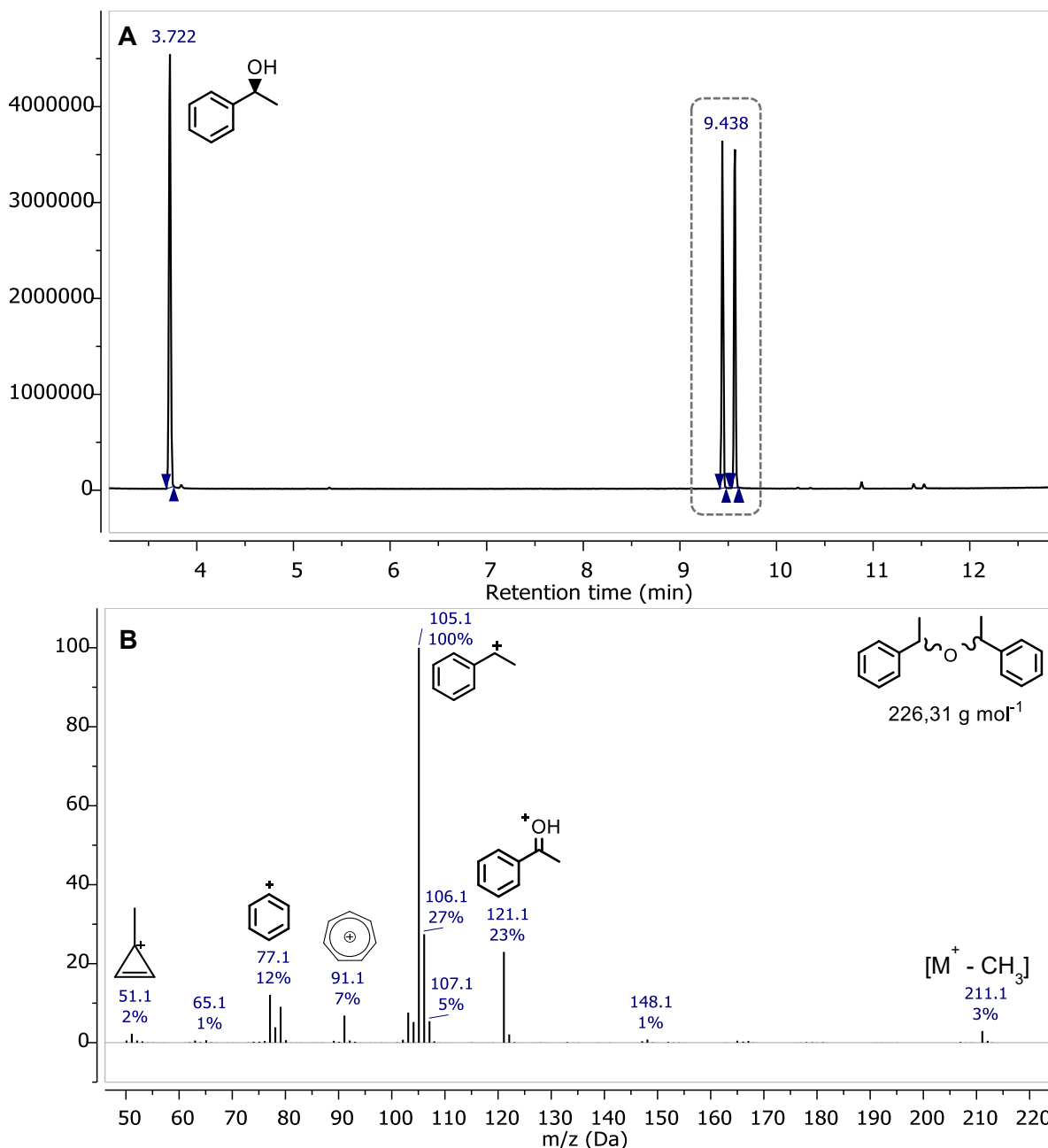
intermediário. A adição subsequente de uma molécula água ao carbocátion ocorre sem estereosseletividade, levando à racemização do álcool. Entretanto, o carbocátion também pode reagir com outra molécula de 1-feniletanol, levando a formação de diastereoisômeros de bis(1-feniletil)-éter, ou sofrer desprotonação para formação de estireno (WUYTS *et al.*, 2007; MIRANDA *et al.*, 2017).

**Esquema 17.** Racemização de (S)-1-feniletanol com  $\text{VOSO}_4$  via catálise ácida



Em análise por CG-EM, constatou-se a formação de diastereoisômeros de bis(1-feniletil)-éter como subprodutos da reação de racemização com  $\text{VOSO}_4$  (Figura 11), sendo que o espectro de massas obtido está de acordo com a literatura (MIRANDA *et al.*, 2017). Diante desse resultado, concluiu-se que uma seletividade mais satisfatória poderia ser alcançada por meio da otimização das condições reacionais.

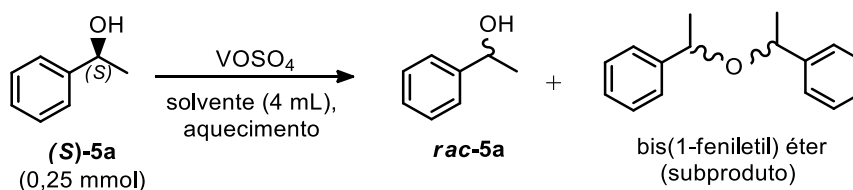




**Figura 11.** Análise em CG-EM da reação de racemização de (S)-1-feniletanol catalisada por VOSO<sub>4</sub>. (A) Cromatograma: (S)-1-feniletanol em 3,72min; bis(1-feniletíl)-éter em 9,43 e 9,56min. (B) Espectro de massas de bis(1-feniletíl)-éter, referente aos picos em 9,43 e 9,56min do cromatograma A

### 3.3.2 Otimização das condições reacionais

Diante da excelente atividade de VOSO<sub>4</sub> na racemização de (S)-1-feniletanol, foi realizada a otimização das condições reacionais desta reação, visando aumentar a seletividade do processo e diminuir os gastos energéticos requeridos. Para isso, alterou-se três parâmetros: solvente, temperatura e quantidade de catalisador (Esquema 18).

**Esquema 18.** Esquema geral da racemização de (S)-1-feniletanol com VOSO<sub>4</sub>

Foram avaliados três solventes orgânicos: octano, tolueno e heptano. Os dois primeiros foram selecionados pois já haviam sido reportados na literatura (WUYTS *et al.*, 2007; MIRANDA *et al.*, 2017) em reações com VOSO<sub>4</sub>. Entretanto, octano e tolueno são solventes muito tóxicos para ambientes aquáticos, não apresentam bom custo-benefício e, por terem altos pontos de ebulição, não são facilmente separados e recuperados de sistemas reacionais.

Na busca por um solvente mais “verde”, mais economicamente viável, compatível com substratos e produtos alvos desse trabalho e não-reativo com o sistema quimioenzimático, selecionamos o heptano como possível solvente para as reações de RCD. Apesar de apresentar toxicidade muito próxima a dos solventes anteriores, o heptano é mais volátil – o que facilita a sua remoção ao final da reação – e mais barato que octano e tolueno.

Além da sustentabilidade, a escolha dos solventes também levou em consideração seus respectivos valores de  $\log P$  (logaritmo dos seus coeficientes de partição entre o *n*-octanol e a água) (Tabela 4), pois essa propriedade interfere na atividade biocatalítica das lipases.

**Tabela 4.** Valores de  $\log P$  e pontos de ebulição dos solventes utilizados nessa etapa do trabalho

|                | $\log P$ | Ponto de ebulição (°C) |
|----------------|----------|------------------------|
| <b>Octano</b>  | 5,15     | 126                    |
| <b>Heptano</b> | 4,27     | 98                     |
| <b>Tolueno</b> | 2,70     | 110                    |

As lipases, assim como outros biocatalisadores, apresentam baixa atividade em solventes com valores de  $\log P$  menores que 2, o que inclui solventes polares como metanol, acetona, piridina e éter dietílico. A atividade biocatalítica é difícil de prever para solventes de polaridade moderada ( $2 < \log P < 4$ ), porém o tolueno ( $\log P = 2,70$ ) se apresenta como um ótimo solvente para reações catalisadas por lipases. Geralmente, essas enzimas são ativas em solventes não polares ( $\log P > 4$ ), que é o

caso de heptano e octano. Isso se deve pois em solventes orgânicos não polares, as enzimas permanecem com sua camada natural de água, componente estrutural importante para manter sua atividade, enquanto os solventes polares podem retirar este invólucro (BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006c).

Avaliou-se também a reação a 80 °C, seguindo o protocolo de Wuyts e colaboradores, e em temperatura mais baixa (50 °C), visando ampliar a combinação de VOSO<sub>4</sub> com lipases mais termossensíveis. A quantidade de catalisador também foi alterada, diminuindo de 50 mg para 30 mg, com o objetivo de diminuir o custo do processo. Por fim, para um melhor estudo da influência da alteração de todos esses parâmetros, foi fixado um tempo reacional máximo de 2 horas. Os resultados obtidos nessa etapa do trabalho estão sumarizados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Otimização da racemização de (S)-1-feniletanol com VOSO<sub>4</sub>

|                 | Solvente | Temperatura (°C) | VOSO <sub>4</sub> (mg) | Tempo (h)  | ee <sub>(S)</sub> (%) <sup>A</sup> | Seletividade (%) <sup>A,B</sup> |
|-----------------|----------|------------------|------------------------|------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 1               | Octano   | 80               | 50                     | 0,5        | 1,0                                | 78                              |
| 2               |          |                  | 30                     | 1,0        | 2,8                                | 55                              |
| 3               |          | 50               | 50                     | 1,5        | 1,7                                | 89                              |
| 4               |          |                  | 30                     | 2,0        | 2,7                                | 92                              |
| 5               | Tolueno  | 80               | 50                     | 1,0        | 2,9                                | 16                              |
| 6               |          |                  | 30                     | 2,0        | 42                                 | 67                              |
| 7               |          | 50               | 50                     | 2,0        | 14                                 | >99                             |
| 8               |          |                  | 30                     | 2,0        | 38                                 | >99                             |
| 9               | Heptano  | 80               | 50                     | 0,5        | <1,0                               | 43                              |
| 10              |          |                  | 30                     | 2,0        | 14                                 | 65                              |
| 11              |          | 50               | <b>50</b>              | <b>1,0</b> | <b>4,6</b>                         | <b>93</b>                       |
| 12              |          |                  | 30                     | 2,0        | 3,8                                | 91                              |
| 13 <sup>C</sup> |          | 25               | 50                     | 1,0        | 20                                 | 95                              |

Condições reacionais: **(S)-5a** (0,25 mmol), solvente (4 mL), VOSO<sub>4</sub>.XH<sub>2</sub>O (30 ou 50 mg), agitação magnética vigorosa. <sup>A</sup>Determinada por CG-DIC com coluna quiral Hydrodex (Método A<sub>1</sub>). <sup>B</sup>Calculada comparando as áreas dos picos de **rac-5a** e bis(1-feniletil)-éter. <sup>C</sup>Reação realizada em ultrassom (ciclo 10, potência 40 W, frequência 20 kHz).

Em todas as reações (Entradas 1-13, Tabela 5), a diminuição da quantidade de catalisador tornou o processo de racemização mais lento, exigindo manter por mais tempo o contato do substrato quiral com os cristais de VOSO<sub>4</sub>. Entretanto, os dados

não evidenciaram a influência da alteração deste parâmetro na seletividade da racemização.

Nas reações realizadas em octano (Entradas 1-4, Tabela 5), a diminuição da temperatura de 80 para 50 °C tornou o processo mais seletivo, sendo que a Entrada 4 foi a melhor condição reacional com este solvente, levando a racemização de (S)-1-feniletanol em 2 horas ( $ee_{(S)} = 2,7\%$ ) com 92% de seletividade (reação a 50 °C com 30 mg de  $VOSO_4$ ).

As reações realizadas em tolueno a 80 °C (Entradas 5 e 6) foram pouco seletivas, com formação majoritária dos diastereoisômeros de bis(1-feniletil)-éter como subprodutos, porém a diminuição da temperatura para 50 °C (Entradas 7 e 8), apesar de tornar o processo de racemização mais lento, inibiu totalmente a formação de subproduto (seletividade acima de 99%). Esse resultado, somado com os resultados das reações em octano, evidenciam a influência de altas temperaturas na seletividade da racemização via catálise ácida.

Nas reações realizadas com heptano, pôde-se observar a mesma influência da temperatura na seletividade da racemização, discutida nas reações em octano e tolueno, sendo que a 50 °C e com 50 mg de  $VOSO_4$  o processo foi mais seletivo (93%), racemizando (S)-1-feniletanol em apenas 1 hora ( $ee_{(S)} = 4,6\%$ ). Após avaliação de todos os resultados, a Entrada 11 (Tabela 5, destacado) foi selecionada como melhor condição reacional.

Por fim, avaliou-se também o efeito da irradiação de ultrassom na reação de racemização (Figura 12), uma vez que o fenômeno físico de cavitação causado por essa técnica – processo de criar, aumentar e implodir cavidades de vapor e gases em um líquido – promovem efeitos de ativação em reações químicas (LERIN *et al.*, 2014). Além disso, o uso de ultrassom já vem sendo muito estudado em reações de resolução cinética com lipases, apresentando vantagens como baixa exigência instrumental, minimização do tempo de reação, redução das quantidades de reagente e aumento de rendimento e quimio-, regio- e enantiosseletividades (LERIN *et al.*, 2014; BANSODE; RATHOD, 2017).



**Figura 12.** Sistema para realização da reação de racemização com  $\text{VOSO}_4$  assistida por ultrassom

A reação foi realizada em temperatura ambiente, com aparelho de ultrassom (SONOPLUS Ultrasonic Homogenizers, Bandelin®) operando com potência de 40 W e frequência fixa de 20 kHz. A sonda foi mantida em contato com a solução e, após o primeiro pulso de ondas de ultrassom, o catalisador heterogêneo se dispersou, ficando aderido na superfície do balão reacional e fora da solução contendo heptano e (S)-1-feniletanol. Acreditamos que por conta disso, essa reação apresentou baixa taxa de racemização (Entrada 13,  $ee_{(S)} = 20\%$  em 1 hora) e foi interrompida diante desse problema operacional.

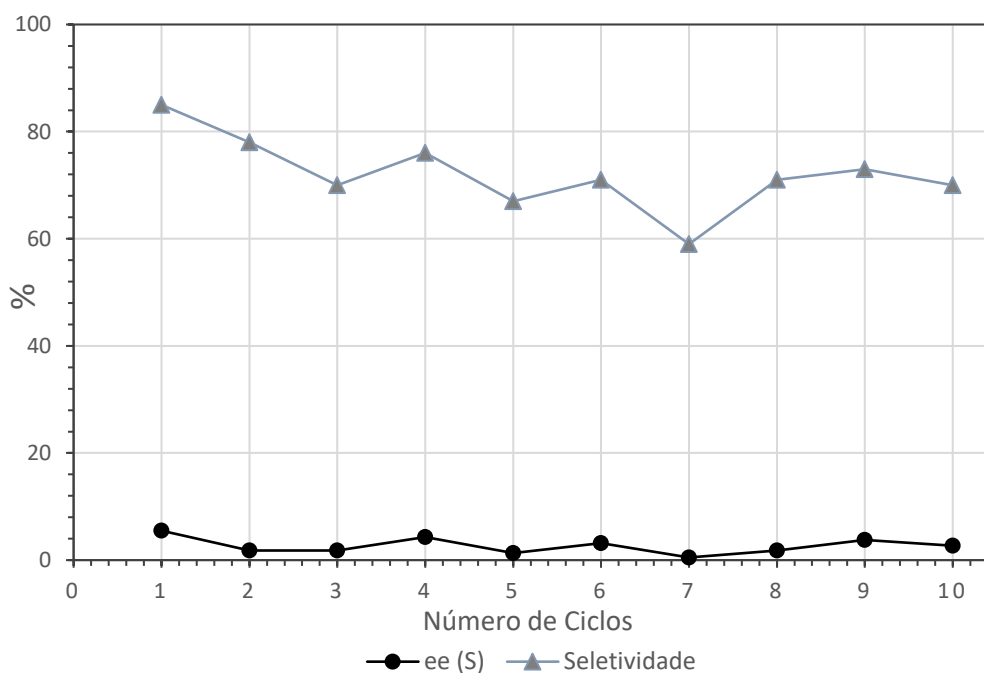
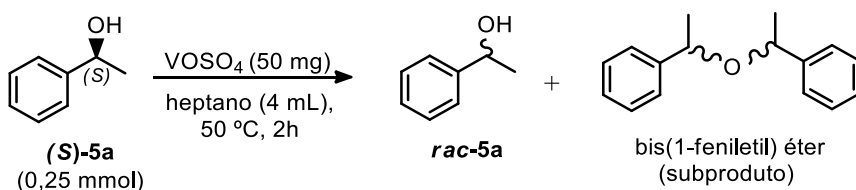
Com a ineficiência da aplicação da irradiação de ultrassom na racemização catalisada por  $\text{VOSO}_4$ , optou-se por não realizar estudos mais aprofundados para otimização desse sistema. Apesar disso, a condição reacional ótima selecionada (Entrada 11) se mostrou muito eficiente e ainda não foi reportada na literatura, o que possibilita o desenvolvimento de uma nova e promissora metodologia de RCD.

### 3.3.3 Reciclagem do catalisador

A grande vantagem de  $\text{VOSO}_4$ , além da sua excelente atividade na racemização, é o fato deste composto ser um catalisador heterogêneo. Os catalisadores heterogêneos, embora sejam mais difíceis de serem estudados em termos de mecanismo de reação, apresentam vantagens significativas quando comparados com catalisadores homogêneos, como estabilidade superior, facilidade de manuseio e separação, além de reciclagem simplificada do catalisador (ERYTHROPEL *et al*, 2018). Em especial, a reciclagem do catalisador é muito importante do ponto de vista econômico e ambiental, o que atrai o interesse da indústria de produtos química (AKAI; ZHAO, 2015).

Para demonstrar a reciclabilidade de  $\text{VOSO}_4$ , realizou-se uma reação de racemização padrão, utilizando (S)-1-feniletanol como substrato e a condição reacional ótima definida anteriormente (Esquema 19). Ao final da reação, o catalisador foi recuperado por filtração simples e lavado três vezes com heptano. O catalisador, juntamente com o substrato e solvente reabastecidos, foi reutilizado até observação de perda de atividade catalítica. Os resultados obtidos nessa etapa do trabalho estão sumarizados na Figura 13.

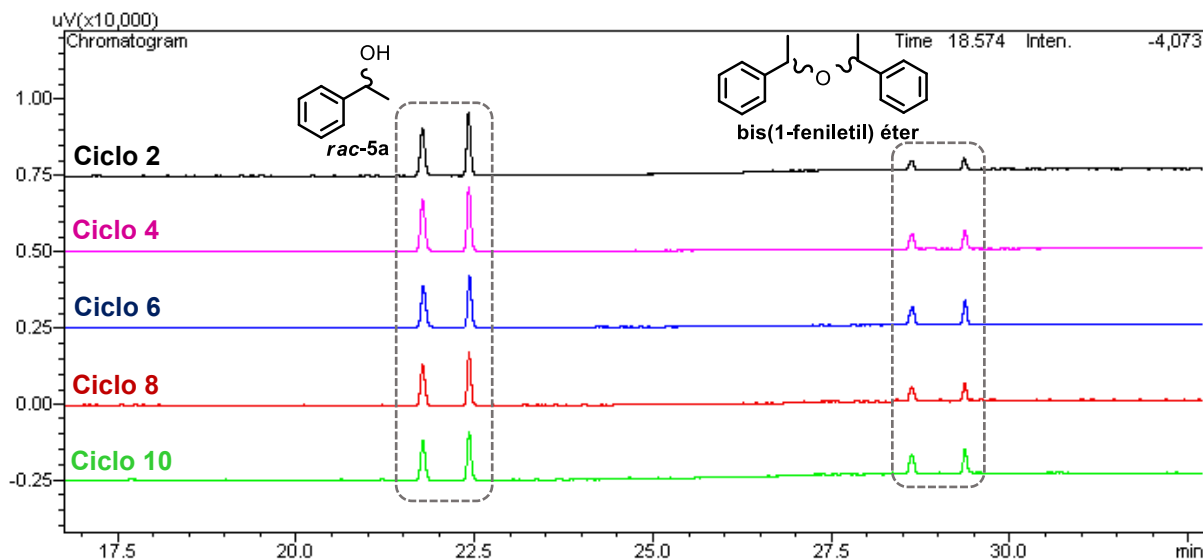
**Esquema 19.** Racemização de (S)-1-feniletanol com  $\text{VOSO}_4$



**Figura 13.** Reciclagem de  $\text{VOSO}_4$  na racemização de (S)-1-feniletanol

O  $\text{VOSO}_4$  permaneceu extremamente ativo mesmo após 10 ciclos consecutivos, mantendo os valores baixos de ee de (S)-1-feniletanol ao final de cada ciclo (ee entre 2 e 5%). Nessas reações de racemização consecutivas, observou-se um aumento na formação de subproduto (bis(1-feniletil) éter), quando comparadas com a reação realizada na etapa de otimização das condições reacionais (Tabela 5, Entrada 11, pág 52), uma vez que a seletividade das reações variou entre 80 e 60%.

Para cálculo de ee e seletividade, as reações de racemização foram analisadas em GC-DIC com fase estacionária quiral ao final de cada ciclo, obtendo-se os cromatogramas apresentados na Figura 14.



**Figura 14.** Cromatogramas dos ciclos de racemização de (S)-1-feniletanol com  $\text{VOSO}_4$  reciclado (Coluna quiral Hydrodex – Método A<sub>1</sub>)

### 3.4 Desenvolvimento do protocolo de resolução cinética dinâmica

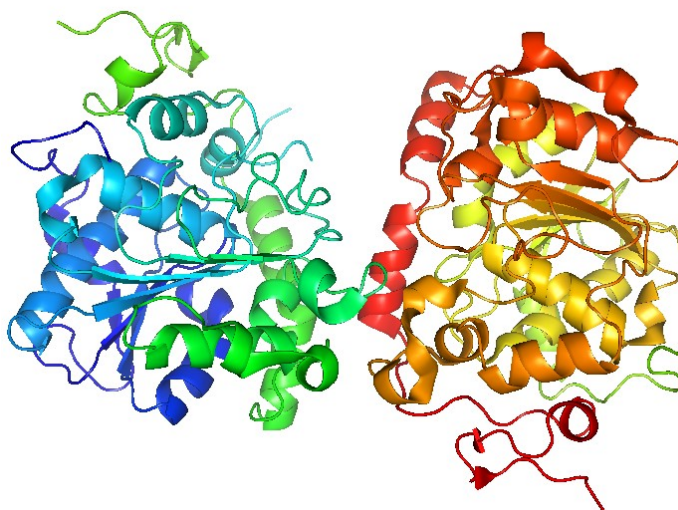
Seguindo a estratégia de trabalho proposta (Esquema 11, pág. 36), nessa fase do trabalho combinou-se a etapa de racemização catalisada por  $\text{VOSO}_4$  com a resolução catalisada por lipase, visando o desenvolvimento uma metodologia de resolução cinética dinâmica quimioenzimática (RCD) para álcoois secundários quirais. Nessa seção da discussão, serão apresentados e avaliados os resultados das reações de RCD.

#### 3.4.1 Escolha da enzima

Para desenvolvimento do protocolo de RCD, as reações foram realizadas utilizando 1-feniletanol (**5a**) como substrato modelo e lipase de *Candida antarctica* B (CAL-B) imobilizada em resina acrílica, enzima comercializada com o nome de Novozyme 435. Essa enzima foi selecionada pois é uma das lipases mais enantiosseletivas para álcoois secundários e, por estar imobilizada, é altamente estável e pode ser facilmente recuperada do meio reacional e reutilizada.

A CAL-B (Figura 15) é composta por uma cadeia polipeptídica contendo 317 aminoácidos, apresenta um peso molecular de 33 kDa e possui o mesmo mecanismo

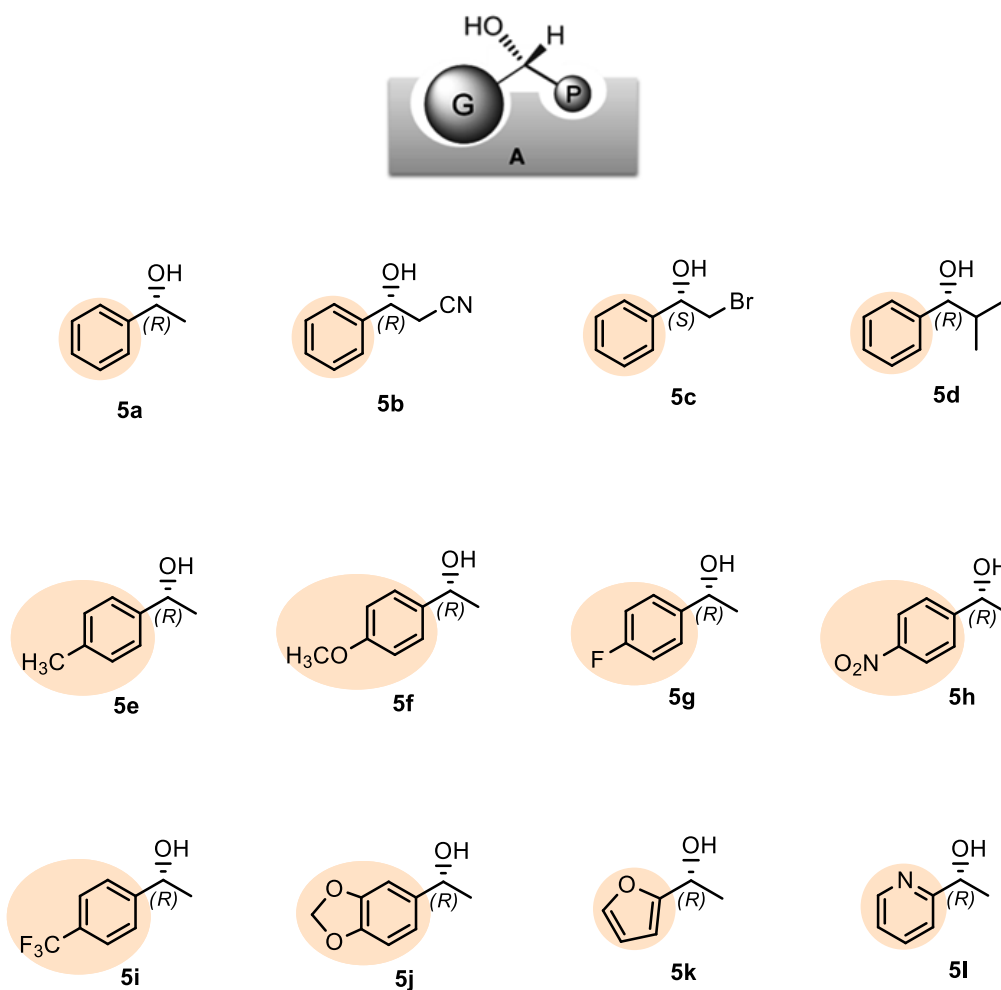
de ação de outras hidrolases, onde sua tríade catalítica (Asp–His–Ser) promove a catálise enantiosseletiva, conforme descrito no Tópico 1.2 (Pág. 25) (ANDERSON; LARSSON; KIRK, 1997). É uma enzima muito robusta, estável em uma ampla faixa de pH (3.5–9.5) e, quando imobilizada, é altamente termoestável, operando em temperaturas entre 60 e 80 °C sem perda significativa de atividade (ANDERSON; LARSSON; KIRK, 1997).



**Figura 15.** Estrutura tridimensional da lipase de *Candida antarctica B* (CAL-B)  
**Fonte:** Protein Data Bank (PDB ID 4K6G)

De acordo com a regra de Kazlauskas, discutida anteriormente no Tópico 1.2, a CAL-B terá uma preferência pelo enantiômero que melhor se acomoda nas cavidades de seu sítio ativo. Para os álcoois secundários sintetizados neste trabalho, ao projetarmos o grupo hidroxila para trás do plano do papel, o enantiômero mais reativo é aquele em que o grupo mais volumoso está à esquerda do estereocentro, correspondendo ao enantiômero-(*R*) da maioria dos compostos (Figura 16). No caso do álcool **5c**, por conta da presença do bromo, o enantiômero mais reativo tem configuração *S*. Já para o álcool **5d**, não há diferença significativa no volume dos grupos ligados à hidroxila, o que pode acarretar em uma perda da enantiosseletividade do processo de resolução cinética.



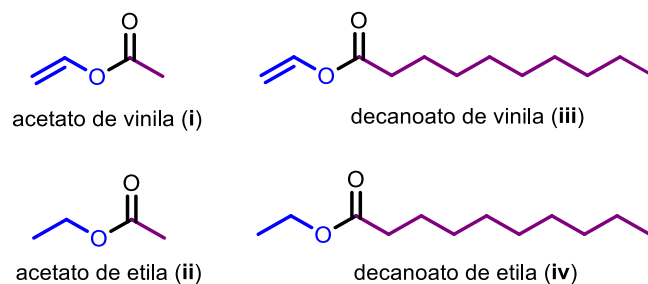


**Figura 16.** Enantiopreferência da CAL-B de acordo com a regra de Kazlauskas.

Na ilustração simplificada, o enantiômero mais reativo será aquele em que o grupo mais volumoso (esfera G) está à esquerda do centro estereogênico, por se encaixar melhor nas cavidades do sítio ativo da enzima (A).

### 3.4.2 Avaliação de diferentes doadores de acila

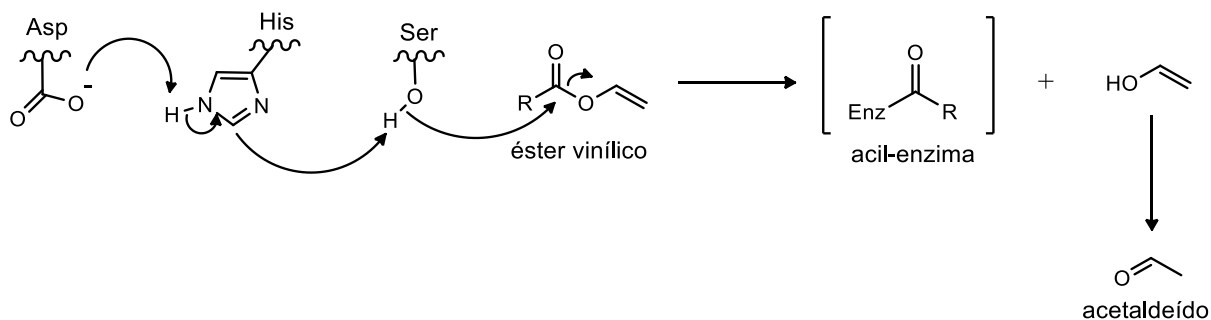
Com a definição do agente de racemização, da condição reacional ótima e da enzima a ser utilizada como biocatalisador, o próximo passo deste trabalho foi avaliar diferentes doadores de acila para o protocolo de RCD. Foram selecionados quatro ésteres para atuarem como doadores de acila: *(i)* acetato de vinila; *(ii)* acetato de etila; *(iii)* decanoato de vinila; e *(iv)* decanoato de etila, com o objetivo de comparar o efeito dos grupos acila e alquila desses compostos na RCD (Figura 17).



**Figura 17.** Doadores de acila avaliados nas reações de RCD

Os ésteres vinílicos (*i*) e (*iii*) foram selecionados pois essa classe de compostos é amplamente utilizada como agente acilante em reações de transesterificação devido à alta reatividade e irreversibilidade da reação. Nas reações de resolução cinética catalisada por lipases utilizando ésteres vinílicos como doadores de acila, o enol formado após a acilação do resíduo reativo da tríade catalítica da enzima é rapidamente transformado em seu tautômero (acetaldeído), que é mais estável e volátil, deslocando o equilíbrio da reação na direção dos produtos por impedir uma possível competição nucleofílica entre o álcool formado nesta etapa e o substrato (Esquema 20) (FABER, 2011a).

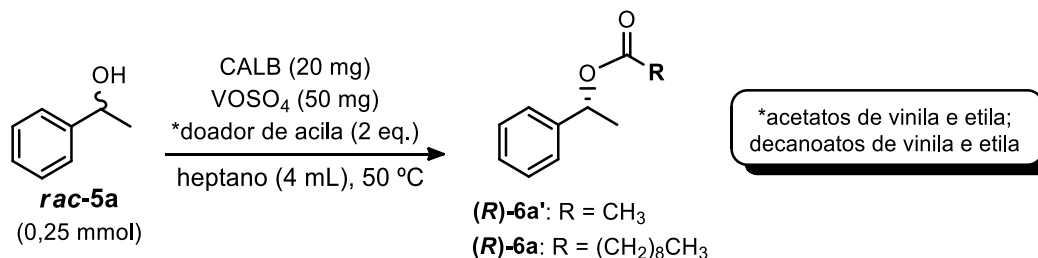
**Esquema 20.** Mecanismo da etapa de formação do intermediário acil-enzima nas reações de RC utilizando éster vinílico como doador de acila



O acetato de etila (*ii*) também foi selecionado para atuar doador de acila por ser um éster mais barato e prontamente disponível comercialmente. Já os decanoatos de vinila (*iii*) e etila (*iv*) foram escolhidos para avaliação da influência do tamanho da cadeia carbônica do grupo acila na enantiosseletividade das reações de resolução cinética, parâmetro pouco explorado na literatura. Alguns estudos – como de Ottosson e Hult, e de Melais e colaboradores – indicam que cadeias mais longas aumentam a enantiosseletividade (OTTOSSON; HULT, 2001; MELAIS *et al*, 2016).

Nessa etapa do trabalho, as reações de RCD foram realizadas utilizando 1-feniletanol (**5a**), conforme ilustrado no Esquema 21, e os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 7.

**Esquema 21.** Esquema geral da RCD quimioenzimática de 1-feniletanol utilizando VOSO<sub>4</sub> e CAL-B



**Tabela 7.** Resultados das reações de RCD com diferentes doadores de acila

|   | Doador de acila     | Tempo reacional (h) | Produto formado  | c (%) <sup>A</sup> | ee (%) <sup>A</sup><br>( <i>R</i> )-acetilado | Sel. (%) <sup>A,B</sup> | <i>E</i> |
|---|---------------------|---------------------|------------------|--------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|----------|
| 1 | Acetato de vinila   | 3                   | ( <i>R</i> )-6a' | 87                 | 78                                            | 91                      | 14       |
| 2 | Acetato de etila    | 3                   | ( <i>R</i> )-6a' | 45                 | 95                                            | 94                      | 45       |
| 3 | Decanoato de vinila | 4                   | ( <i>R</i> )-6a  | 87                 | >99                                           | 92                      | >200     |
| 4 | Decanoato de etila  | 8                   | ( <i>R</i> )-6a  | 69                 | >99                                           | 82                      | >200     |

Condições reacionais: 0,25 mmol de **5a**, 0,50 mmol de doador de acila, heptano (4 mL), VOSO<sub>4</sub>.XH<sub>2</sub>O (50 mg), CAL-B (20 mg), 50 °C, agitação magnética vigorosa. <sup>A</sup>Valores determinados por CG-DIC em coluna quiral Hydrodex (Método A<sub>2</sub>). <sup>B</sup>Calculada comparando as áreas dos picos de **rac-5a** e bis(1-feniletil)-éter.

A reação de RCD com acetato de vinila como doador de acila (Entrada 1, Tabela 7) resultou na formação de (*R*)-acetato de 1-feniletila ((*R*)-6a') com 87% de conversão e 78% de excesso enantiomérico, sendo classificada como uma RCD não seletiva devido ao valor da razão enantiomérica (*E*) estar abaixo de 15. O excesso enantiomérico não tão alto pode ser explicado pela reatividade do acetato de vinila, que ocasiona a acetilação química (e não estereosseletiva) de 1-feniletanol. Para confirmação dessa evidência, foi realizada uma reação de RCD controle, na ausência de enzima, e constatou-se a conversão de 2,7% de 1-feniletanol (**5a**) ao seu correspondente acetilado (**6a'**) racêmico.

Na reação de RCD com acetato de etila, um doador de acila menos reativo, o produto (*R*)-6a' foi formado com maior enantiosseletividade (Entrada 2; ee = 95%)

quando comparado com a reação com acetato de vinila, resultando em um valor de  $E$  satisfatório ( $E = 45$ ). Entretanto, a conversão de apenas 45% indica que o processo de racemização foi totalmente inibido na presença deste doador de acila. A inibição da racemização pode ter ocorrido devido a uma interação de  $\text{VOSO}_4$  com o éster aquiral, causando desativação do catalisador heterogêneo, algo já citado nos trabalhos anteriores que utilizaram esse catalisador como agente de racemização (WUYTS *et al.*, 2007; MIRANDA *et al.*, 2017).

As reações de RCD com os doadores de acila com cadeia carbônica maior (Entradas 3 e 4) apresentaram excelentes enantiosseletividades ( $E > 200$ ), resultando na formação de (*R*)-decanoato de 1-feniletila ((*R*)-**6a**) com excesso enantiomérico acima de 99%, indicando que o aumento da cadeia do doador de acila promoveu uma melhoria na enantiosseletividade do processo. Entretanto, também devido ao aumento da cadeia e consequente efeito estérico, essas reações foram mais lentas e exigiram um aumento do tempo reacional.

Na reação realizada com decanoato de etila (Entrada 4), a ausência de carbonos  $\text{sp}^2$  no grupo etila diminui a reatividade desse agente acilante, quando comparado com os ésteres vinílicos, o que prolongou o tempo desta reação. Com isso, o catalisador químico  $\text{VOSO}_4$  permaneceu por mais tempo sob aquecimento e em contato com esse éster, ocasionando uma diminuição da conversão (69%) e da seletividade (82%; aumento da formação de bis(1-feniletil)-éter) da reação.

Diante dos resultados aqui discutidos, a reação de RCD apresentada na Entrada 3 (Tabela 7, destacado), onde utilizou-se decanoato de vinila como doador de acila, gerou nos melhores resultados, com a formação de (*R*)-**6a** enantiomericamente puro com 87% de conversão e 92% de seletividade em 4 horas. Desta maneira, o decanoato de vinila foi definido como o doador de acila do protocolo de RCD desenvolvido neste trabalho.

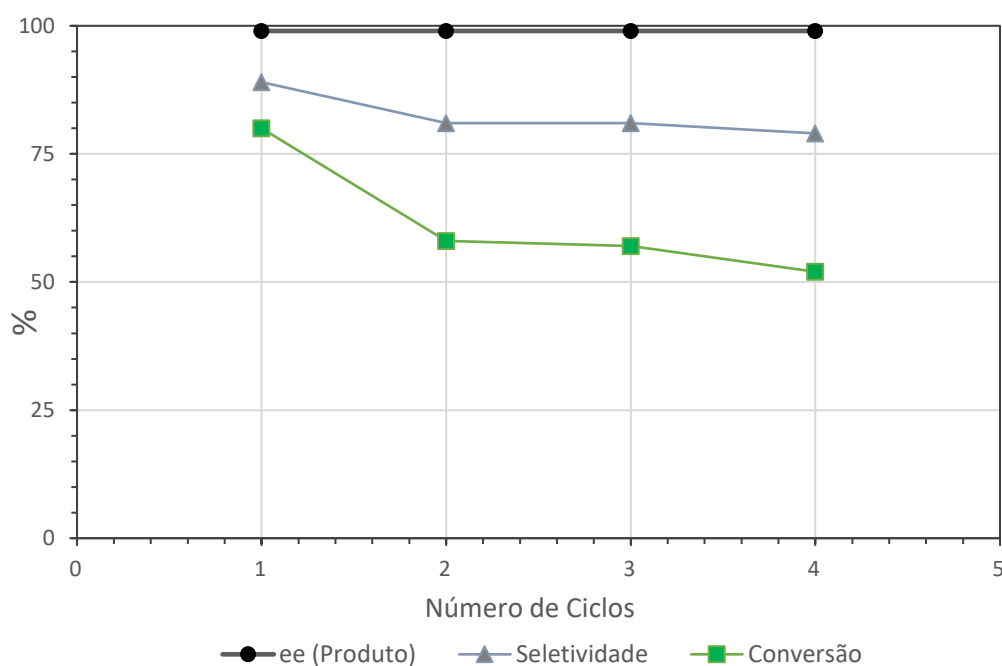
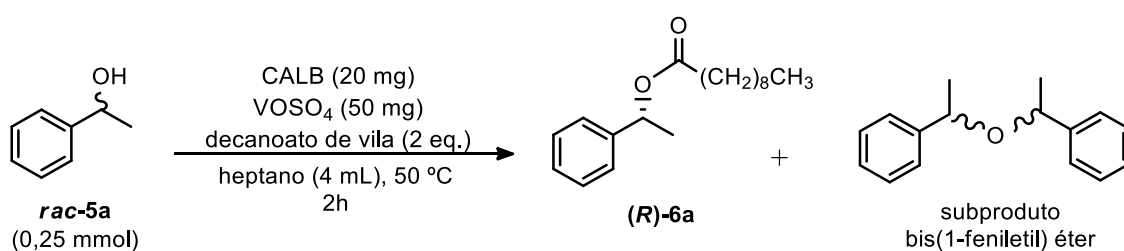
### 3.4.3 Reciclagem do sistema quimioenzimático

Utilizando  $\text{VOSO}_4$  como agente de racemização e CAL-B imobilizada (Novozyme 435) como biocatalisador, o protocolo de RCD desenvolvido neste trabalho possui um sistema catalítico quimioenzimático heterogêneo, característica importante do ponto de vista econômico e de sustentabilidade.

Para demonstrar a reciclabilidade desse sistema quimioenzimático, realizou-se uma reação de RCD padrão, utilizando *rac*-1-feniletanol como substrato e decanoato

de vinila como doador de acila (Esquema 22). Ao final da reação, os catalisadores (VOSO<sub>4</sub> e CAL-B) foram recuperados por filtração e lavados três vezes com heptano. Em seguida, os catalisadores, juntamente com nova adição de reagentes e solvente, foram utilizados até observação de perda de atividade catalítica (diminuição de conversão). Os resultados obtidos nessa etapa do trabalho estão sumarizados na Figura 18.

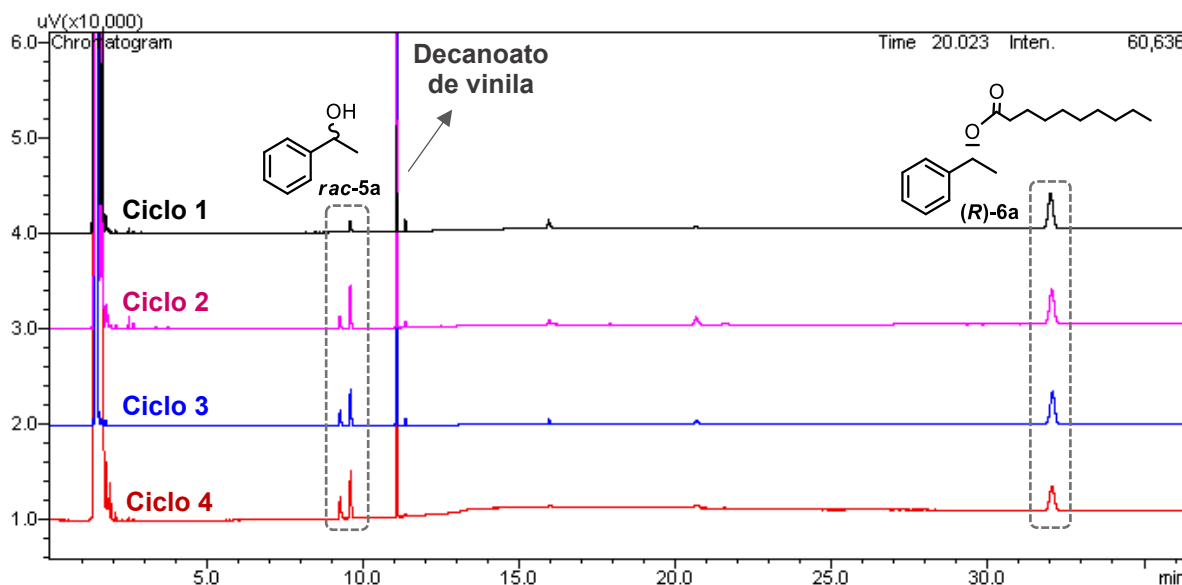
**Esquema 22.** RCD quimioenzimática de 1-feniletanol



**Figura 18.** Reciclagem de VOSO<sub>4</sub> e CAL-B na RCD de *rac*-1-feniletanol

Apesar da enantiosseletividade das reações de RCD permanecer excelente (*ee* > 99% para (*R*)-6a) e da formação de subprodutos ter sido baixa (seletividade entre 8 e 90%), observou-se uma significativa perda de atividade do sistema quimioenzimático ao longo de 4 ciclos consecutivos de RCD. Isso é evidenciado pela diminuição da conversão de *rac*-5a a (*R*)-6a, caindo de 80% no primeiro ciclo para 52% no quarto ciclo. Para cálculo de conversão, *ee* e seletividade, as reações de RCD

foram analisadas em GC-DIC com fase estacionária quiral ao final de cada ciclo, obtendo-se os cromatogramas apresentados na Figura 19.

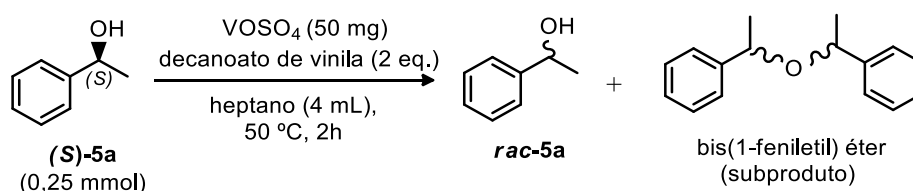


**Figura 19.** Cromatogramas dos ciclos de RCD de *rac*-1-feniletanol com  $\text{VOSO}_4$  e CAL-B reciclados (Coluna quiral Hydrodex – Método A<sub>2</sub>)

A diminuição da taxa de conversão das reações de RCD pode estar relacionada, por exemplo, à uma incompatibilidade entre os catalisadores, entre  $\text{VOSO}_4$  e o doador de acila, ou ainda devido à uma exposição prolongada dos catalisadores ao ambiente. Dessa maneira, por se tratar de um sistema multicomponente, é difícil determinar o que ocasionou a perda de atividade catalítica.

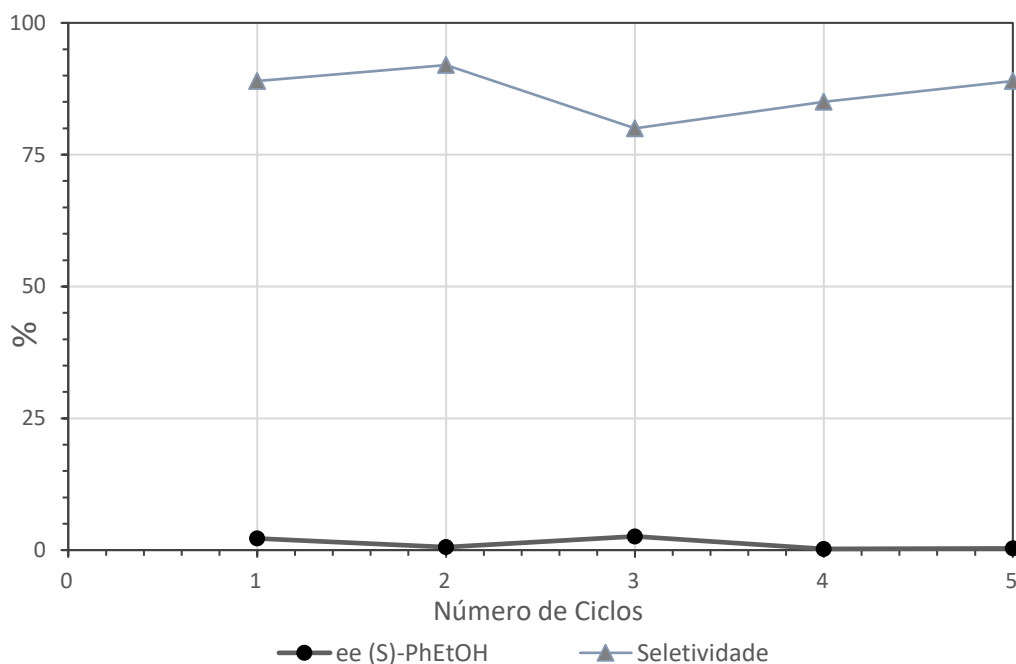
Considerando que estudos anteriores indicaram uma possível interação entre  $\text{VOSO}_4$  e doador de acila (Tópico 3.4.2), essa hipótese foi avaliada através da realização de novas reações de racemização de (*S*)-1-feniletanol com  $\text{VOSO}_4$ , na presença de decanoato de vinila (Esquema 23).

**Esquema 23.** Racemização de (*S*)-1-feniletanol com  $\text{VOSO}_4$  na presença do doador de acila

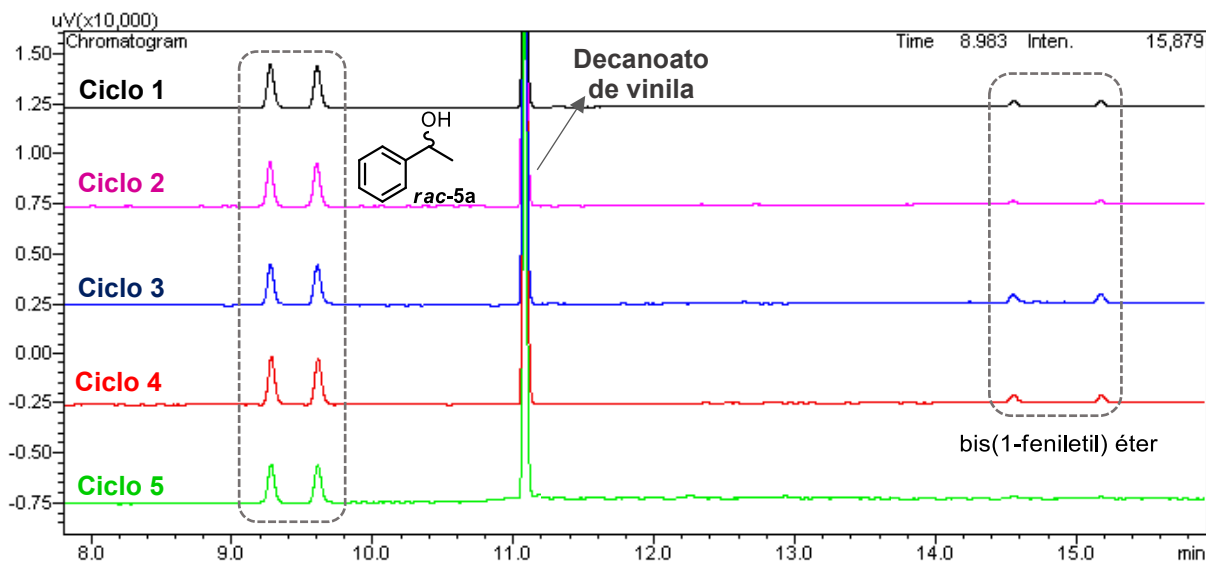


Os resultados obtidos (Figuras 20 e 21) mostram que  $\text{VOSO}_4$  se manteve altamente ativo na presença do doador de acila, mesmo após 5 ciclos reacionais, reproduzindo os resultados apresentados no Tópico 3.3.3. Diante desses resultados,

é possível que a perda de atividade do sistema quimioenzimático nas reações consecutivas de RCD deva-se à uma incompatibilidade entre  $\text{VOSO}_4$  e CAL-B por tempos prolongados ou perda da estabilidade dos catalisadores após exposição ao ambiente.



**Figura 20.** Reciclagem de  $\text{VOSO}_4$  na racemização de **(S)-5a** (com adição de doador de acila)



**Figura 21.** Cromatogramas dos ciclos de racemização de **(S)-1-feniletanol** com  $\text{VOSO}_4$  reciclado, na presença de decanoato de vinila (Coluna quiral Hydrodex – Método A<sub>2</sub>)

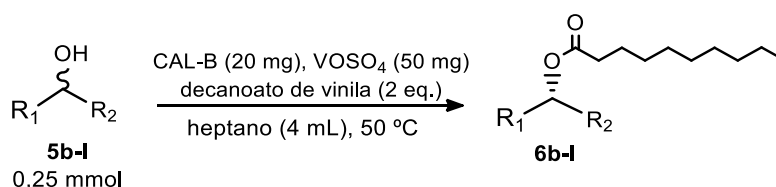
Os resultados discutidos nessa seção evidenciam que os catalisadores heterogêneos ( $\text{VOSO}_4$  e CAL-B) utilizados no protocolo de RCD desenvolvido podem

ter sua reciclabilidade otimizada por meio de aperfeiçoamento operacional do sistema quimioenzimático, como separação física desses catalisadores no meio reacional.

### 3.4.4 Resolução cinética dinâmica de álcoois secundários

Para avaliar a aplicabilidade da metodologia de resolução cinética dinâmica quimioenzimática (RCD) desenvolvida nesse trabalho, foram realizadas reações de RCD com todos os álcoois secundários sintetizados previamente (compostos **5b-l**), conforme ilustra o Esquema 24.

**Esquema 24.** RCD dos álcoois secundários **5b-l**

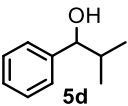
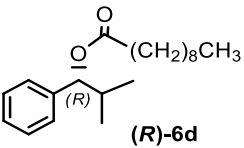
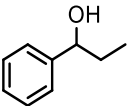
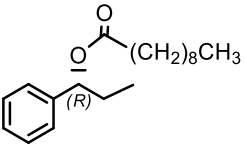
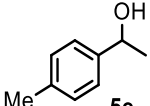
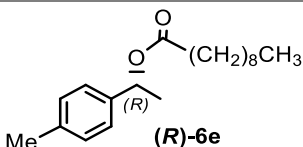
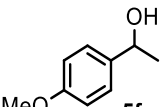
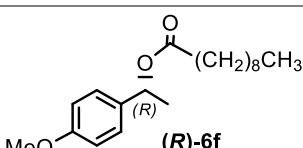
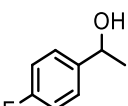
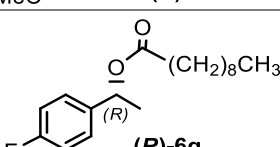
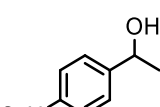
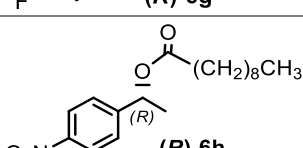
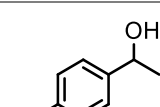
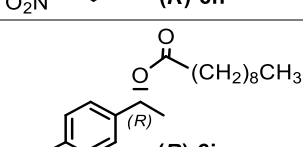
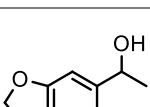
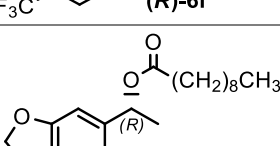
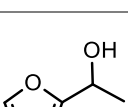
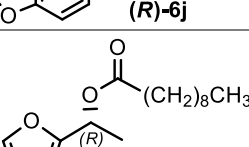
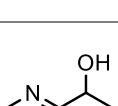
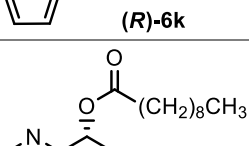


Esses compostos foram selecionados pois são derivados de 1-feniletanol, substrato modelo utilizado para desenvolvimento da metodologia e que apresentou excelente compatibilidade com o agente de racemização. Dessa maneira, as variações estruturais dos substratos permitem avaliar a influência de efeitos estéricos e eletrônicos na RCD. Os resultados obtidos nessa etapa final do trabalho estão sumarizados na Tabela 8.

**Tabela 8.** Resultados das reações de RCD dos álcoois secundários **5a-l**

|                | Substrato | Tempo reacional | Produto | C (%) | ee <sub>Prod.</sub> (%) <sup>A</sup> | E    | Sel. (%) <sup>A,B</sup> |
|----------------|-----------|-----------------|---------|-------|--------------------------------------|------|-------------------------|
| 1              |           | 4h              |         | 87    | >99                                  | >200 | 92                      |
| 2 <sup>c</sup> |           | 24h             |         | 3     | n.d.                                 | -    | 5                       |
| 3 <sup>c</sup> |           | 24h             |         | n.r.  | n.d.                                 | -    | -                       |



|                 |                                                                                           |       |                                                                                                |      |                  |      |     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|------|-----|
| 4               | <br>5d   | 24h   | <br>(R)-6d    | n.r. | n.d.             | -    | -   |
| 5               |          | 2h    | <br>(R)-6e    | 67   | >99              | >200 | 75  |
| 6               | <br>5e   | 45min | <br>(R)-6e   | 93   | >99              | >200 | 93  |
| 7               | <br>5f   | 15min | <br>(R)-6f   | 87   | >99 <sup>D</sup> | >200 | 87  |
| 8               | <br>5g   | 1h    | <br>(R)-6g   | 94   | >99              | >200 | 96  |
| 9               | <br>5h | 1h    | <br>(R)-6h  | 91   | >99 <sup>D</sup> | >200 | 91  |
| 10              | <br>5i | 2h    | <br>(R)-6i | 74   | >99              | >200 | 88  |
| 11              | <br>5j | 30min | <br>(R)-6j | 96   | >99              | >200 | 96  |
| 12 <sup>C</sup> | <br>5k | 30min | <br>(R)-6k  | 97   | >99              | >200 | 97  |
| 13              | <br>5l | 1h    | <br>(R)-6l  | >99  | >99              | >200 | >99 |

Condições reacionais: 0,25 mmol de álcool, 0,50 mmol de decanoato de vinila, heptano (4 mL), VOSO<sub>4</sub>.XH<sub>2</sub>O (50 mg), CAL-B (20 mg), 50 °C, agitação magnética vigorosa. <sup>A</sup>Valores determinados por CG-DIC em coluna quiral Hydrodex ou Lipodex. <sup>B</sup>Calculada comparando as áreas dos picos dos produtos e subprodutos. <sup>C</sup>Substratos previamente solubilizados em 500 µL de tolueno. <sup>D</sup>Excesso enantiomérico obtido após hidrólise do produto formado, em comparação com o padrão racêmico do respectivo álcool. n.r. = não reagiu, n.d. = não determinado devido à baixa conversão.

As reações de RCD foram monitoradas via CG-DIC (Coluna Rtx<sup>®</sup>-5) e interrompidas ao alcançar o máximo de conversão e seletividade. Para avaliação da enantiosseletividade (cálculos de *ee* e *E*), os resultados foram analisados em CG-DIC também com fase estacionária quiral (Hydrodex<sup>®</sup> e Lipodex<sup>®</sup>), comparando os picos dos produtos obtidos com os perfis cromatográficos dos seus respectivos padrões racêmicos sintetizados previamente (Figura A63, pág.122).

Todas as reações apresentaram excelentes enantiosseletividades (*ee*<sub>produto</sub> > 99%; *E* > 200), com exceção das reações realizadas com os substratos **5b-5d**. Nessas reações (Tabela 8, Entradas 2-4), acreditamos que o volume das cadeias laterais dos substratos influenciou negativamente na atividade da lipase, impossibilitando a conversão enantiosseletiva dos álcoois aos seus respectivos ésteres. Segundo a literatura, a CAL-B é mais ativa em relação a álcoois secundários em que o grupo de tamanho médio é relativamente pequeno como, por exemplo, os grupos metila, etila e –CH=CH<sub>2</sub> (BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006b; HOANG; MATSUDA, 2016).

O resultado obtido com o álcool comercial 1-fenilpropanol (Entrada 5) está de acordo com essa afirmação, uma vez que, com o grupo médio sendo uma etila – grupo menor e mais flexível – houve conversão de 67% em 24 horas reacionais. Portanto, os resultados obtidos nas Entradas 2-4 devem-se à efeitos estéricos que impediram o acesso dos substratos ao sítio ativo da enzima. Além de efeitos estéricos, o resultado obtido com o álcool **5c** (Entrada 3) sugere que efeitos eletrônicos também influenciam na atividade da enzima, já que não há diferença significativa no volume dos grupos –CH<sub>2</sub>Br e –CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

As reações de RCD realizadas com os álcoois *para*-substituídos (**5e-i**) e heteroaromáticos (**5j-l**) foram muito eficientes (Entradas 6-13), com conversões entre 71 e >99% em, no máximo, 2 horas reacionais. Nesses substratos, a diferença entre o volume dos grupos ligados ao centro estereogênico está mais pronunciada e o grupo médio é uma metila, o que permite uma melhor acomodação desses substratos no sítio ativo da CAL-B. As elevadas conversões e seletividades (75-99%), alcançadas em menos de 2 horas reacionais, evidenciam que o sistema quimioenzimático composto por VOSO<sub>4</sub> e CAL-B é altamente reativo para esses substratos.

Com o estudo realizado nessa etapa do trabalho, observou-se que o protocolo de RCD desenvolvido possui ótima aplicabilidade para álcoois derivados de 1-feniletanol. Embora estudos sobre o escopo de substratos aceitos pela CAL-B estejam

bem estabelecidos, ainda é necessário estudos mais aprofundados a respeito da atividade catalítica de  $\text{VOSO}_4$  na racemização de álcoois secundários quirais.

Os resultados obtidos com os álcoois **5e-I** mostram que  $\text{VOSO}_4$  apresenta excelente atividade para álcoois secundários, mesmo na presença de substituintes que poderiam desestabilizar o carbocátion formado na reação de racemização (compostos **5g-i**). Utilizando esse catalisador como agente de racemização, foi possível chegar em resultados excelentes e muito próximos do considerado ideal para protocolos de RCD, como conversões acima de 90% – incluindo conversão total do álcool **5I** ao produto (**R**)-**6I** (Entrada 13, Tabela 8) – e valor de *E* acima de 200.

#### 4. CONCLUSÕES

Na primeira etapa do trabalho foram sintetizados os substratos para as reações de resolução cinética dinâmica (RCD). Os álcoois secundários **5a-I** foram caracterizados a partir de espectrometria de massas, espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e seus pares de enantiômeros foram separados por meio de métodos cromatográficos com colunas quirais. Foram sintetizados também os padrões racêmicos dos produtos esperados nas reações de RCD com esses substratos, os ésteres **6a'** e **6a-I**, para desenvolvimento de método de separação dos pares de enantiômeros e análise das reações de racemização e RCD.

Nos estudos da reação de racemização, o sulfato de vanadila hidratado ( $\text{VOSO}_4$ ) apresentou-se como um excelente catalisador heterogêneo, racemizando o substrato modelo (*S*)-(-)-1-feniletanol em apenas 30 minutos ( $ee_{(S)} = 1,0\%$ ; octano,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ). Nessa etapa do trabalho, as condições reacionais da racemização com  $\text{VOSO}_4$  foram otimizadas, sendo estabelecido como condição ótima a reação em heptano a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  ( $ee_{(S)} = 4,6\%$ ), temperatura que permite o desenvolvimento de uma metodologia de RCD aplicável com lipases termossensíveis. Por se tratar de um catalisador heterogêneo, foi avaliada a reciclabilidade de  $\text{VOSO}_4$  e este se mostrou extremamente ativo mesmo após 10 ciclos consecutivos de racemização.

No desenvolvimento do protocolo de RCD, as reações foram realizadas na condição reacional ótima, utilizando *rac*-1-feniletanol (**5a**) como substrato modelo, lipase de *Candida antarctica* B (CAL-B) imobilizada como agente quiral,  $\text{VOSO}_4$  como agente de racemização e avaliando-se quatro doadores de acila: acetatos de vinila e etila, e decanoatos de vinila e etila. A reação de RCD realizada com decanoato de vinila como agente acilante foi a mais eficiente, resultando na formação do produto (*R*)-decanoato de 1-feniletila ((*R*)-**6a**) com 87% de conversão e excesso enantiomérico acima de 99%. Foi avaliada também a reciclabilidade do sistema quimioenzimático da RCD, porém observou-se uma perda significativa da atividade catalítica já no segundo ciclo reacional.

Por fim, avaliou-se a aplicabilidade do protocolo de RCD desenvolvido para uma série de álcoois secundários (**5b-I**). Observou-se altas conversões (71 a  $>99\%$ ) e excelentes excessos enantioméricos ( $>99\%$ ) para substratos aromáticos *para*-substituídos e heteroatomáticos (**5e-I**), porém os substratos com substituintes na

cadeia lateral (**5b-d**) não foram convertidos aos ésteres esperados. Isso evidencia que a CAL-B apresenta excelente aceitação a substratos possuem maior diferença entre os volumes dos grupos ligados ao centro estereogênico, sendo que um desses grupos deve ser muito pouco volumoso. Além disso, os ótimos resultados obtidos com os álcoois **5e-I** indicam que  $\text{VOSO}_4$  é um agente de racemização eficiente para álcoois secundários, sendo muito ativo em condições reacionais relativamente brandas.

Neste trabalho, foi desenvolvido um protocolo prático e promissor de RCD para álcoois secundários, que possui como vantagens: o uso de solvente (heptano) e agente de racemização ( $\text{VOSO}_4$ ) ambientalmente amigáveis, de custos relativamente baixos e prontamente disponíveis comercialmente; uso de temperatura relativamente baixa ( $50\text{ }^\circ\text{C}$ ) quando comparado com outros protocolos de RCD; e uso de um sistema quimioenzimático ( $\text{VOSO}_4$  e CAL-B imobilizada) fácil de ser separado do meio reacional e com potencial para ser reutilizado. Dessa maneira, o trabalho realizado demonstra como a combinação da biocatálise com a catálise convencional pode fornecer alternativas sustentáveis, de maior custo-benefício e eficientes para a obtenção de álcoois secundários enantiomericamente puros.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Considerações Gerais

#### 5.1.1 Métodos Cromatográficos

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi utilizada para monitoramento de algumas reações, empregando cromatoplasas de alumínio (Macherey Nagel), sobre suporte de alumínio com filme de sílica gel 60 com indicador UV<sub>254</sub> e revelação com irradiação radiação UV de 264 nm e/ou verde de bromocresol.

As análises por Cromatografia Gasosa Acoplada a Detector de Ionização de Chama (CG-DIC) foram realizadas utilizando-se um cromatógrafo gasoso da marca Shimadzu – Modelo GC-2010 Plus equipado com injetor automático AOC-20i – acoplado a um detector de ionização de chama, pertencente ao Milagre Research Group (Instituto de Química – UNESP Araraquara). Para análises de rotina utilizou-se coluna capilar de sílica fundida Rtx<sup>®</sup>-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm, 5% fenil e 95% dimetilpolisiloxano; marca Restek). O cromatógrafo operou com fluxo constante de gás H<sub>2</sub> de 1,22 mL min<sup>-1</sup>, com temperaturas no injetor e detector de 260 °C e 280 °C, respectivamente. O volume de injeção das amostras foi de 1 µL na concentração de 0,5–1,0 mg mL<sup>-1</sup>, no modo *split*. A programação de temperatura utilizada foi de 3 minutos a 80 °C, seguida de rampa de aquecimento 80-280 °C a 30 °C min<sup>-1</sup> e mantido em 280 °C por 5 minutos, com tempo total de análise de 14,67 minutos.

Para determinação dos excessos enantioméricos (ee), as análises em CG-DIC foram realizadas com colunas de fases estacionárias quirais Hydrodex<sup>®</sup> β-3P (25 m x 0,25 mm x 0,25 µm; **Coluna A**) e Lipodex<sup>®</sup> E (25 m x 0,25 mm x 0,25 µm; **Coluna B**), da marca Macherey-Nagel. O cromatógrafo operou com fluxo constante de gás H<sub>2</sub> de 1,02 mL min<sup>-1</sup>, com temperaturas no injetor e detector de 160 °C e 180 °C, respectivamente. O volume das injeções para ambas as colunas foi de 1 µL na concentração de 0,5–1,0 mg mL<sup>-1</sup>, no modo *split*. As programações de temperatura estão descritas na Tabela 9.

**Tabela 9.** Programação de temperatura para as colunas quirais **A** e **B**

| <b>Método</b>        | <b>Taxa de aquecimento<br/>(°C/min)</b> | <b>Temperatura<br/>(°C)</b> | <b>Tempo de<br/>espera (min)</b> | <b>Tempo total de<br/>análise (min)</b> |
|----------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>A<sub>1</sub></b> | -                                       | 100,00                      | 3,00                             | 36,50                                   |
|                      | 1,00                                    | 115,00                      | 2,00                             |                                         |
|                      | 10,00                                   | 180,00                      | 10,00                            |                                         |
| <b>A<sub>2</sub></b> | -                                       | 110,00                      | 3,00                             | 59,50                                   |
|                      | 5,00                                    | 140,00                      | 3,00                             |                                         |
|                      | 30,00                                   | 180,00                      | 45,00                            |                                         |
| <b>B<sub>1</sub></b> | -                                       | 155,00                      | 5,00                             | 30,50                                   |
|                      | 1,00                                    | 165,00                      | 0,00                             |                                         |
|                      | 30,00                                   | 180,00                      | 15,00                            |                                         |
| <b>B<sub>2</sub></b> | -                                       | 110,00                      | 3,00                             | 59,50                                   |
|                      | 5,00                                    | 140,00                      | 3,00                             |                                         |
|                      | 30,00                                   | 180,00                      | 45,00                            |                                         |

As análises em Cromatografia Gasosa Acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM) foram realizadas junto ao Laboratório Multiusuário I de Análises Químicas do Instituto de Química – UNESP Araraquara, em cromatógrafo gasoso da marca Agilent – modelo 7890B, com coluna capilar de sílica fundida HP-5 MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 m, 5% fenil-metilsiloxano) – acoplado a um espectrômetro de massas Modelo 5977A, com fonte de ionização por elétrons com energia de ionização de 70 eV e operando na faixa de  $m/z$  45-500. O cromatógrafo operou com fluxo constante de gás He de 1 mL min<sup>-1</sup>, temperatura do injetor e da interface a 260 °C e 280 °C, respectivamente. As injeções das amostras foram de 1 µL na concentração de 0,5–1 mg mL<sup>-1</sup>. A programação de temperatura utilizada foi de 3 minutos a 80°C, seguida de rampa de aquecimento 80-280°C a 30°C min<sup>-1</sup> e mantido em 280°C por 3 minutos.

### 5.1.2 Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos no Laboratório Multiusuário I de Análises Químicas do Instituto de Química – UNESP Araraquara, em um espectrômetro da marca Bruker modelo Vertex 70 com transformada de Fourier, absorvendo na região 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$  por meio de reflexão total atenuada em cristal diamante (ATR).

### 5.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono (RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ )

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados na Plataforma Instrumental de RMN do Instituto de Química UNESP Araraquara, em espectrômetro Bruker Fourier 600 ( $B_0$  14,1 T) operando na frequência de 600,13 MHz para o núcleo de hidrogênio e 150,90 MHz para o núcleo de carbono. Os sinais de deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram registrados em ppm utilizando como padrão interno tetrametilsilano (TMS,  $\delta = 0,00$ ) e padrão externo  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}} = 7,24$ ;  $\delta_{\text{C}} = 77,23$ ). As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram medidas em Hertz (Hz) e os sinais foram caracterizados como: duplete (d), duplo duplete (dd), duplo duplo dublete (ddd), multiplete (m), quarteto (q), quinteto (qt), simpleto (s), simpleto largo (sl) e tripleto (t). As interpretações dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram realizadas com auxílio da técnica DEPTQ (*Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer with Retention of Quaternaries*, em inglês), sendo  $\text{CH}_3/\text{CH} =$  sinal positivo (+),  $\text{CH}_2/\text{C}_0$  (carbono quaternário) = sinal negativo (-).

### 5.1.4 Reagentes e solventes

As cetonas e aldeídos, o álcool 1-fenilpropanol, a solução de brometo de metilmagnésio (3 mol  $\text{L}^{-1}$  em éter dietílico), o sulfato de vanadila hidratado ( $\text{VOSO}_4$ ), os decanoatos de vinila e etila, e o padrão quiral (*S*)-(-)-1-feniletanol foram obtidos junto à empresa Sigma-Aldrich®. O acetato de vinila foi adquirido junto à empresa Alfa Aesar®, enquanto que o borohidreto de sódio foi obtido comercialmente junto à Merck®. A lipase de *Candida antarctica* B. imobilizada em resina acrílica (CAL-B;  $\geq 5000 \text{ U/g}$ ) foi obtida comercialmente junto à empresa Sigma-Aldrich®.

Os solventes metanol e etanol foram utilizados em grau HPLC, e octano, heptano e tolueno em grau PA, todos sem pré-tratamento. O tetrahidrofurano anidro foi previamente armazenado sobre peneira molecular 4Å ativada.



### 5.1.5 Outros

Os procedimentos experimentais em atmosfera inerte foram realizados em atmosfera de nitrogênio, com vidraria pré-seca em estufa a 100 °C por 12 horas e/ou soprador térmico e armazenada em dessecador para resfriamento. As temperaturas das reações são reportadas como temperaturas de banho. Os valores de conversão e excesso enantiomérico (*ee*) foram calculados pelas análises em CG-DIC segundo as equações abaixo:

$$(\%) \text{conversão} = \frac{A_{\text{produto}}}{A_{\text{substrato}} + A_{\text{produto}}} \times 100 \quad (\%) \text{ee} = \frac{A_{\text{maior}} - A_{\text{menor}}}{A_{\text{maior}} + A_{\text{menor}}} \times 100$$

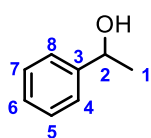
A = área do pico no cromatograma (CG-DIC)

\**ee*: referente ao enantiômero com pico de maior área

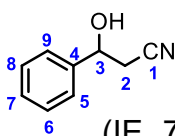
## 5.2 Procedimentos experimentais e caracterização estrutural dos compostos sintetizados:

### 5.2.1 Procedimento geral para síntese dos álcoois benzílicos racêmicos 5a-i

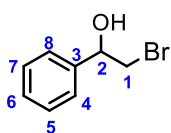
À 10 mmol de cada cetona precursora foram adicionados 20 mL de metanol grau HPLC e, posteriormente, o sistema foi mantido em banho de gelo (0–5°C) por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se lentamente 11 mmol (1,1 eq.) de NaBH<sub>4</sub>, mantendo os meios reacionais sob agitação magnética de 1 a 2 horas, com retorno gradual à temperatura ambiente. As reações foram monitoradas por CG-DIC e após o consumo total dos materiais de partida, adicionou-se lentamente 20 mL de água destilada e, após término do borbulhamento (liberação de H<sub>2</sub>), os meios reacionais foram extraídos com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, seguida de filtração e evaporação em rotaevaporador, obtendo-se os álcoois benzílicos **5a-i** com rendimentos entre 84 e 98%.



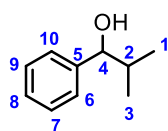
**1-feniletanol (5a).** **F.M.**  $C_8H_{10}O$ ; **MM** 122,16 g mol<sup>-1</sup>; líquido incolor; **Rendimento:** 95%; **CG-DIC:**  $t_R$  = 5,08 min (Rtx<sup>®</sup>-5);  $t_{R-(R)}$  = 20,21 min e  $t_{R-(S)}$  = 21,21 min (Hydrodex – Método A<sub>1</sub>). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 122 (35), 107 (100), 104 (39), 91 (8), 79 (84), 77 (59), 51 (24); **IV** ( $\nu_{max}$ ) (cm<sup>-1</sup>): 3338, 2972, 1412, 1256, 1058, 845, 758, 605. **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,50 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 4,90 (q,  $J$  = 6,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,25–7,40 (m, 5H, H<sub>4–8</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,03 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 25,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 70,5 (CH, C<sub>2</sub>), 125,4 (CH, C<sub>4</sub> e C<sub>8</sub>), 127,5 (CH, C<sub>6</sub>), 128,5 (CH, C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub>), 145,8 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>).



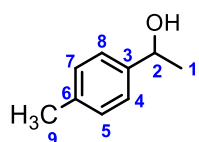
**3-hidróxi-3-fenilpropanonitrila (5b).** **F.M.**  $C_9H_9NO$ ; **MM** 147,17 g mol<sup>-1</sup>; óleo alaranjado; **Rendimento:** 86%. **CG-DIC:**  $t_R$  = 7,45 min (Rtx<sup>®</sup>-5); **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 147 (1), 129 (7), 107 (81), 105 (19), 91 (3), 79 (100), 77 (85), 63 (7), 51 (41); **IV** ( $\nu_{max}$ ) (cm<sup>-1</sup>): 3428, 3064, 2252, 1494, 1453, 1057, 754. **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,77 (dd,  $J$  = 3,3 e 6,8 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 5,05 (dd,  $J$  = 3,3 e 6,8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7,33–7,46 (m, 5H, H<sub>5–9</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,03 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 27,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 70,2 (CH, C<sub>3</sub>), 117,2 (CN, C<sub>1</sub>), 125,5 (CH, C<sub>5</sub> e C<sub>9</sub>), 128, (CH, C<sub>7</sub>), 129,0 (CH, C<sub>6</sub> e C<sub>8</sub>), 141,0 (C<sub>0</sub>, C<sub>4</sub>).



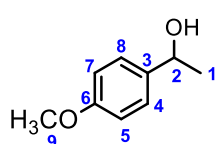
**$\alpha$ -bromo-1-feniletanol (5c).** **F.M.**  $C_8H_7BrO$ ; **MM** 201,06 g mol<sup>-1</sup>; óleo levemente amarelado; **Rendimento:** 90%. **CG-DIC:**  $t_R$  = 7,12 min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 200-202 (M+2) (8), 121 (3), 108 (14), 107 (100), 91 (11), 79 (60), 77 (39), 65 (4), 51 (12); **IV** ( $\nu_{max}$ ) (cm<sup>-1</sup>): 3375, 3062, 2960, 1492, 1452, 1216, 1058, 954, 766. **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,55 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3,65 (dd,  $J$  = 3,2 e 7,2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4,92–4,95 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7,33–7,39 (m, 5H, H<sub>4–8</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,03 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 40,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 73,8 (CH, C<sub>2</sub>), 126,0 (CH, C<sub>4</sub> e C<sub>8</sub>), 128,5 (CH, C<sub>6</sub>), 128,7 (CH, C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub>), 140,2 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>).



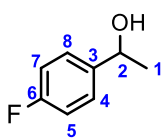
**2-metil-1-fenilpropan-1-ol (5d).** **F.M.** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O; **MM** 150,22 g mol<sup>-1</sup>; líquido levemente amarelado. **Rendimento:** 87%. **CG-DIC:** t<sub>R</sub> = 6,23 min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (abundância relativa %): 150 (8), 132 (3), 117 (16), 107 (100), 105 (10), 91 (5), 79 (45), 77 (22), 51 (4); **IV** (ν<sub>max</sub>) (cm<sup>-1</sup>): 3384, 3063, 2957, 1365, 1280, 1020, 760, 699. **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H<sub>3</sub>), 1,93–1,99 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7,31–7,34 (m, 5H, H<sup>6–10</sup>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,03 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 18,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 19,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 35,3 (CH, C<sub>2</sub>), 80,1 (CH, C<sub>4</sub>), 126,6 (CH, C<sub>7</sub> e C<sub>9</sub>), 127,4 (CH, C<sub>8</sub>), 128,2 (CH, C<sub>6</sub> e C<sub>10</sub>), 143,6 (C<sub>0</sub>, C<sub>5</sub>).



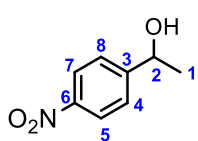
**1-(4-metilfenil)-etanol (5e).** **F.M.** C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O; **MM** 136,19 g mol<sup>-1</sup>; líquido incolor. **Rendimento:** 93%. **CG-DIC:** t<sub>R</sub> = 5,90 min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (abundância relativa %): 136 (52), 121 (100), 117 (24), 115 (12), 103 (4), 93 (78), 91 (68), 77 (37), 65 (17), 51 (7); **IV** (ν<sub>max</sub>) (cm<sup>-1</sup>): 3343, 2971, 2924, 1614, 1341, 1089, 1008, 896, 815. **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 2,34 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 4,87 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>7</sub>), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>8</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,90 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 21,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 25,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 70,3 (CH, C<sub>2</sub>), 125,5 (CH, C<sub>4</sub> e C<sub>8</sub>), 129,2 (CH, C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub>), 137,2 (C<sub>0</sub>, C<sub>6</sub>), 142,9 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>).



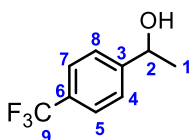
**1-(4-metóxfenil)-etanol (5f).** **F.M.** C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>; **MM** 152,19 g mol<sup>-1</sup>; líquido incolor. **Rendimento:** 98%. **CG-DIC:** t<sub>R</sub> = 6,87 min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (abundância relativa %): 152 (29), 137 (100), 134 (66), 121 (15), 109 (43), 91 (32), 77 (28), 65 (16), 51 (7); **IV** (ν<sub>max</sub>) (cm<sup>-1</sup>): 3360, 2970, 2835, 1611, 1511, 1241, 1033, 895. **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 3,80 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 4,89 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>7</sub>), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>8</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,90 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 25,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 55,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 70,0 (CH, C<sub>2</sub>), 113,8 (CH, C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub>), 126,7 (CH, C<sub>4</sub> e C<sub>8</sub>), 138,2 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>), 159,0 (C<sub>0</sub>, C<sub>6</sub>).



**1-(4-fluorofenil)-etanol (5g).** **F.M.**  $C_8H_9FO$ ; **MM** 140,15 g mol<sup>-1</sup>; líquido incolor. **Rendimento:** 84%. **CG-DIC:**  $t_R = 5,21$  min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 140 (31), 126 (12), 125 (100), 123 (18), 109 (4), 97 (76), 95 (26), 77 (25), 62 (5), 51 (6); **IV** ( $\nu_{max}$ ) (cm<sup>-1</sup>): 3331, 2973, 2930, 1893, 1604, 1219, 1107, 833. **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,50 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 4,92 (q,  $J = 6,3$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,04–7,06 (m, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>7</sub>), 7,34–7,3 (m, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>8</sub>), **RMN de <sup>13</sup>C** (150,90 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 25,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 69,8 (CH, C<sub>2</sub>), 115,4 (CH, C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub>), 127,0 (CH, C<sub>4</sub> e C<sub>8</sub>), 141,5 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>), 163,0 (C<sub>0</sub>, C<sub>6</sub>).



**1-(4-nitrofenil)-etanol (5h).** **F.M.**  $C_8H_9NO_3$ ; **MM** 167,16 g mol<sup>-1</sup>; líquido amarelado. **Rendimento:** 97%. **CG-DIC:**  $t_R = 8,03$  min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 166 (3), 153 (15), 152 (10), 122 (22), 107 (64), 105 (28), 94 (30), 91 (12), 77 (58), 66 (9), 51 (17); **IV** ( $\nu_{max}$ ) (cm<sup>-1</sup>): 3350, 2974, 2930, 1603, 1511, 1342, 1109, 853. **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,52 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 5,03 (q,  $J = 6,2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,53 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>8</sub>), 8,19 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>7</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,90 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 25,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 69,5 (CH, C<sub>2</sub>), 123,8 (CH, C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub>), 126,1 (CH, C<sub>4</sub> e C<sub>8</sub>), 14,2 (C<sub>0</sub>, C<sub>6</sub>), 153,3 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>).

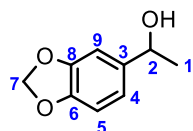


**1-(4-trifluormetilfenil)-etanol (5i).** **F.M.**  $C_9H_9F_3O$ ; **MM** 190,16 g mol<sup>-1</sup>; líquido incolor. **Rendimento:** 89%. **CG-DIC:**  $t_R = 5,03$  min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 190 (11), 176 (11), 175 (100), 145 (19), 127 (70), 121 (6), 95 (5), 77 (8), 51 (163); **IV** ( $\nu_{max}$ ) (cm<sup>-1</sup>): 3336, 2977, 2933, 1621, 1414, 1323, 1112, 1065, 838. **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,53 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 4,98 (q,  $J = 6,4$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,51 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>8</sub>), 7,63 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>7</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,90 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 25,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 69,9 (CH, C<sub>2</sub>), 125,5 (CH, C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub>), 125,7 (CH, C<sub>4</sub> e C<sub>8</sub>), 129,7 (C<sub>0</sub>, C<sub>6</sub>), 149, (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>).

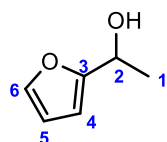
## 5.2.2 Procedimento geral para síntese dos álcoois racêmicos 5j-l – Reações de Grignard

À 5,5 mL de solução de brometo de metilmagnésio (15 mmol; solução 3 mol L<sup>-1</sup> em éter etílico) a 0 °C e mantida sob atmosfera inerte, adicionou-se uma solução do aldeído correspondente (solução 1 mol L<sup>-1</sup> em THF anidro; adição feita em atmosfera

inerte por transferência com cânula). As reações foram mantidas a 0 °C por 2 horas, sob atmosfera inerte, e após consumo total dos aldeídos (CCD, heptano/acetato de etila 6:4), as reações foram interrompidas com a adição de 30 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Os produtos brutos foram extraídos com acetato de etila (3 x 25 mL), as fases orgânicas secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e reduzidas em rotaevaporador, obtendo-se os álcoois **5j-l** com rendimentos entre 68 e 90%.

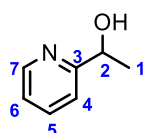


**1-(3,4-metilenodioxifenil)-etanol (5j).** **F.M.** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>; **MM** 166,17 g mol<sup>-1</sup>; óleo amarelado. **Rendimento:** 68%. **CG-DIC:** t<sub>R</sub> = 7,38 min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (abundância relativa %): 167 (13), 166 (90), 164 (3), 151 (9), 148 (33), 136 (3), 123 (57), 121 (18), 107 (3), 93 (100), 91 (17), 77 (10), 75 (21), 65 (51), 63 (17), 51 (6), 43 (20). **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 4,85 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5,97 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 6,84 (d, 1H, H<sub>5</sub>), 6,85 (d, 1H, H<sub>4</sub>), 6,92 (s, 1H, H<sub>9</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,90 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 25,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 70,3 (CH, C<sub>2</sub>), 101,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 106,1 (CH, C<sub>5</sub>), 108,1 (CH, C<sub>9</sub>), 118,7 (CH, C<sub>4</sub>), 140,0 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>).



**1-(2-furanil)-etanol (5k).** **F.M.** C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>; **MM** 112,13 g mol<sup>-1</sup>; líquido amarelado. **Rendimento:** 90%. **CG-DIC:** t<sub>R</sub> = 3,15 min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (abundância relativa %): 113 (4), 112 (51), 111 (8), 97 (100), 95 (25), 84 (10), 69 (23), 65 (8), 55 (5). **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm): 1,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 4,89 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,23 (dd, 1H, H<sub>4</sub>), 6,33 (dd, 1H, H<sub>5</sub>), 7,37 (dd, 1H, H<sub>6</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,90 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 21,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 63,7 (CH, C<sub>2</sub>), 105,2 (CH, C<sub>4</sub>), 110,2 (CH, C<sub>5</sub>), 142,0 (CH, C<sub>6</sub>), 154,2 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>).

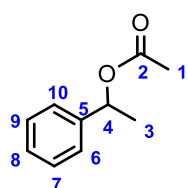


**1-(2-piridinil)-etanol (5l).** **F.M.** C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO; **MM** 123,15 g mol<sup>-1</sup>; líquido acastanhado. **Rendimento:** 78%. **CG-DIC:** t<sub>R</sub> = 5,16 min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (abundância relativa %): 122 (13), 108 (100), 106 (57), 104 (10), 93 (4), 79 (4), 77 (3), 52 (25), 50 (6), 45 (5). **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 4,90 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,20 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7,28 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7,69 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 8,53 (m, 1H, H<sub>7</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,90 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 24,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 68,8 (CH, C<sub>2</sub>), 119,8 (CH, C<sub>6</sub>), 122,2 (CH, C<sub>4</sub>), 136,8 (CH, C<sub>5</sub>), 148,2 (CH, C<sub>7</sub>), 163,3 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>).

### 5.2.3 Esterificação dos álcoois secundários: Síntese dos padrões racêmicos 6a' e 6a-l

#### i. Síntese de acetato de 1-feniletila (6a)

À 0,10 mmol (12 mg) de 4-metilaminopiridina (DMAP) foram adicionados 2,6 mmol (0,25 mL) de anidrido acético, 0,62 mmol (50  $\mu$ L) de piridina e 2,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, mantendo o sistema sob atmosfera inerte, agitação magnética e em banho de gelo (0 °C), por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se 0,45 mmol (50 mg) de 1-feniletanol (**5a**) dissolvidos em 2,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro e o meio reacional foi mantido a temperatura ambiente por 5 horas. A reação foi monitorada por CG-DIC e após a conversão completa do material de partida ao produto desejado, o meio reacional foi lavado com água destilada (3 x 7 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo-se acetato de 1-feniletila (**6a'**) com 81% de rendimento.



**acetato de 1-feniletila (6a'). F.M.**  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ; **MM** 164,20 g mol<sup>-1</sup>; líquido incolor; **Rendimento:** 81%; **CG-DIC:**  $t_R$  = 6,11 min ( $\text{Rtx}^{\text{®}}$ -5);  $t_{R(S)}$  = 13,50 min e  $t_{R(R)}$  = 17,80 min (Hydrodex – Método A<sub>1</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,54 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H,  $\text{H}_3$ ), 2,07 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 5,88 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7,35 (m, 5H,  $\text{H}_{5-10}$ ). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,03 MHz, DETPQ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 21,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ), 22,2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_3$ ), 72,3 (CH,  $\text{C}_4$ ), 126,1 (CH,  $\text{C}_6$  e  $\text{C}_{10}$ ), 127,5 (CH,  $\text{C}_8$ ), 128,5 (CH,  $\text{C}_7$  e  $\text{C}_9$ ), 141,7 ( $\text{C}_0$ ,  $\text{C}_5$ ), 170,3 ( $\text{C}_0$ ,  $\text{C}_3$ ).

#### ii. Síntese dos decanoatos 6a-l

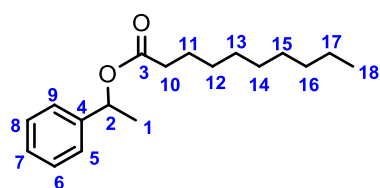
- Hidrólise de decanoato de etila: Síntese de ácido decanóico

À 10 mmol de decanoato de etila adicionou-se 30 mL de solução etanólica de KOH 0,50mol L<sup>-1</sup>. O sistema foi deixado sob refluxo (banho de aquecimento a 75 °C) por 12 horas. Após verificar o consumo total do material de partida (CCD; heptano/acetato de etila 9:1; relevador: verde de bromocresol), adicionou-se 20 mL de água destilada e o meio reacional foi extraído com acetato de etila (2 x 40 mL) para remoção de impurezas. Em seguida, a fase aquosa foi acidificada até pH 2 com solução de HCl 10 % e extraída com acetato de etila (3 x 40 mL). As fases orgânicas

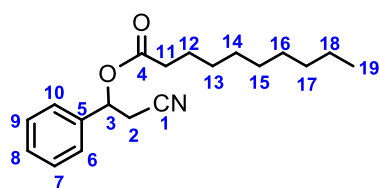
foram combinadas, lavada com água destilada (2 x 30 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e reduzida em rotaevaporador, obtendo-se ácido decanóico com 78% de rendimento.

- Esterificação de ácido decanóico com 1-feniletanol

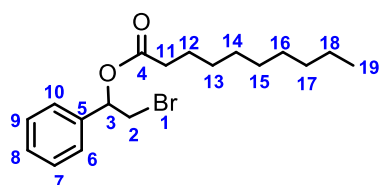
À 0,50 mmol (64 mg) de 4-metilaminopiridina (DMAP) e 0,55 mmol (118 mg) de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) foram adicionados 2,50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, mantendo o sistema sob atmosfera inerte, agitação magnética e em banho de gelo (0 °C), por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se em cada meio reacional uma solução contendo 0,50 mmol de ácido decanóico e 0,50 mmol dos álcoois **5a-I** dissolvidos em 2,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. As reações foram mantidas em temperatura ambiente, por 6 horas. Após verificar o consumo total de ácido decanóico (CCD; heptano/acetato de etila 8:2; relevador: verde de bromocresol), as suspensões formadas (*N,N'*-diciclohexilurea) em cada reação foram filtradas e os filtrados foram lavados com água destilada (3 x 5 mL), solução de ácido acético 5% (3 x 5 mL) e água novamente (3 x 5 mL). Em seguida, as fases orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e reduzidas em rotaevaporador. Por fim, os produtos foram purificados por CCDP (heptano/acetato de etila 9:1), resultando nos decanoatos **6a-I** com rendimentos entre 52 e 75%.



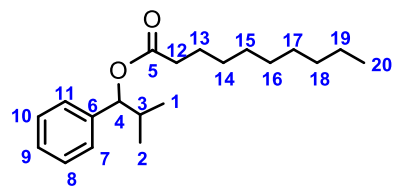
*decanoato de 1-feniletila (6a)*. **F.M.** C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>; **MM** 276,41 g mol<sup>-1</sup>; óleo incolor; **Rendimento**: 52%; **CG-DIC**: t<sub>R</sub> = 10,22 min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (abundância relativa %): 171 (5), 155 (6), 123 (11), 122 (100), 106 (13), 105 (84), 104 (68), 91 (3), 85 (5), 77 (11), 69 (3), 57 (6), 51 (4). **RMN de <sup>1</sup>H** (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, H<sub>18</sub>), 1,23–1,30 (m, 16H, H<sub>10-17</sub>), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,61 (qt, 2H, H<sub>11</sub>), 2,32 (ddd, *J* = 2,0; 7,5 e 7,7 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 5,89 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,35 (m, 5H, H<sub>5-10</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (150,03 MHz, DETPQ, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>18</sub>), 22,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>17</sub>), 25,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 29,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>15</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>16</sub>), 34,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 72,0 (CH, C<sub>2</sub>), 126,1 (CH, C<sub>5</sub> e C<sub>9</sub>), 127,8 (CH, C<sub>7</sub>), 128,5 (CH, C<sub>6</sub> e C<sub>8</sub>), 141,9 (C<sub>0</sub>, C<sub>4</sub>), 173,2 (C<sub>0</sub>, C<sub>3</sub>).



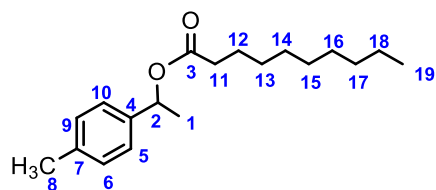
*decanoato de 2-ciano-1-feniletila (6b)*. **F.M.**  $C_{19}H_{27}NO_2$ ; **MM** 301,42 g mol<sup>-1</sup>; óleo amarelo; **Rendimento**: 54%; **CG-DIC**:  $t_R = 10,67$  min ( $R_{tx}^{\circ}$ -5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 301 (7), 283 (2), 246 (2), 189 (4), 171 (16), 155 (100), 146 (25), 135 (12), 130 (76), 128 (17), 105 (28), 85 (20), 71 (28), 71 (28), 67 (4), 43 (18).



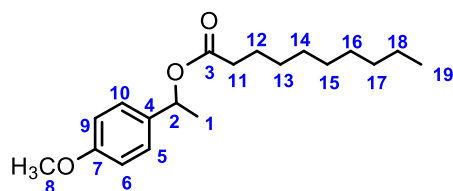
*decanoato de 2-bromo-1-feniletila (6c)*. **F.M.**  $C_{19}H_{27}BrO_2$ ; **MM** 355,31 g mol<sup>-1</sup>; óleo incolor; **Rendimento**: 62%; **CG-DIC**:  $t_R = 10,68$  min ( $R_{tx}^{\circ}$ -5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 275 (10), 246 (2), 207 (2), 183 (10), 155 (68), 121 (11), 109 (14), 104 (100), 103 (55), 85 (13), 71 (18), 69 (5), 55 (15), 43 (12).



*decanoato de 2-metil-1-fenilpropila (6d)*. **F.M.**  $C_{20}H_{32}O_2$ ; **MM** 304,47 g mol<sup>-1</sup>; óleo incolor; **Rendimento**: 74%; **CG-DIC**:  $t_R = 9,92$  min ( $R_{tx}^{\circ}$ -5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 304 (1), 262 (7), 261 (36), 156 (30), 155 (100), 150 (14), 133 (23), 117 (26), 95 (17), 91 (46), 85 (28), 81 (13), 71 (37), 69 (7), 57 (24), 43 (19).

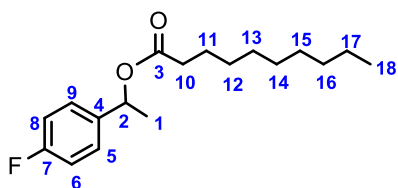


*decanoato de 1-(4-metilfenil)-etila (6e)*. **F.M.**  $C_{19}H_{30}O_2$ ; **MM** 290,44 g mol<sup>-1</sup>; óleo incolor; **Rendimento**: 56%; **CG-DIC**:  $t_R = 9,88$  min ( $R_{tx}^{\circ}$ -5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 290 (1), 253 (1), 207 (6), 155 (5), 137 (8), 136 (81), 120 (19), 119 (100), 117 (72), 105 (16), 91 (22), 77 (6), 57 (6).



*decanoato de 1-(4-metoxifenil)-etila (6f)*. **F.M.**  $C_{19}H_{30}O_3$ ; **MM** 306,44 g mol<sup>-1</sup>; óleo amarelado; **Rendimento**: 66%; **CG-DIC**:  $t_R = 10,42$  min ( $R_{tx}^{\circ}$ -5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 306 (4), 281 (9), 252 (2), 207 (21), 191 (2), 155 (2), 152 (10), 136 (14), 135 (83), 134 (100), 119 (26), 105 (7), 91 (20), 77 (7), 65 (7), 51 (2).





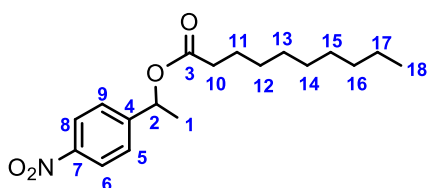
*decanoato de 1-(4-fluorofenil)-etila (6g). F.M.*

$C_{18}H_{27}FO_2$ ; **MM** 294,40 g mol<sup>-1</sup>; óleo incolor;

**Rendimento:** 58%; **CG-DIC:**  $t_R = 9,49$  min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM**

(IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 281 (2), 252 (1), 207 (5), 171 (5), 155 (9), 140 (33), 124 (15), 122

(100), 103 (17), 95 (6), 71 (7), 57 (7), 43 (10).



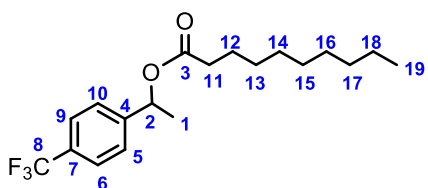
*decanoato de 1-(4-nitrofenil)-etila (6h). F.M.*

$C_{18}H_{27}NO_4$ ; **MM** 321,41 g mol<sup>-1</sup>; óleo amarelado;

**Rendimento:** 65%; **CG-DIC:**  $t_R = 11,32$  min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM**

(IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 281 (10), 253 (3), 207 (23), 191 (3), 167 (13), 155 (78), 151

(100), 150 (64), 135 (18), 119 (23), 105 (7), 104 (23), 91 (17), 71 (21), 57 (17), 56 (3).



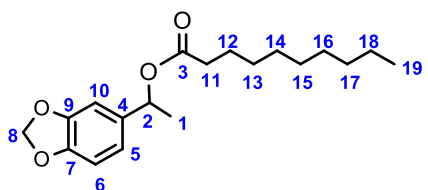
*decanoato de 1-(4-trifluorofenil)-etila (6i). F.M.*

$C_{19}H_{27}F_3O_2$ ; **MM** 344,41 g mol<sup>-1</sup>; óleo incolor;

**Rendimento:** 60%; **CG-DIC:**  $t_R = 9,41$  min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM**

(IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 191 (7), 190 (65), 189 (8), 174 (12), 173 (100), 172 (66), 155

(66), 145 (3), 133 (18), 127 (6), 111 (7), 95 (10), 85 (12), 71 (17), 57 (14).



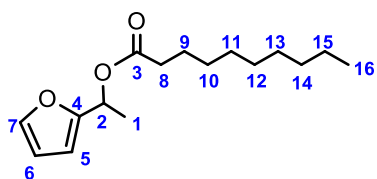
*decanoato de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-etila (6j). F.M.*

$C_{19}H_{28}O_4$ ; **MM** 320,20 g mol<sup>-1</sup>; óleo amarelado;

**Rendimento:** 75%; **CG-DIC:**  $t_R = 10,86$  min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM**

(IE, 70 eV)  $m/z$  (abundância relativa %): 320 (6), 281 (41), 253 (14), 208 (19), 207 (94), 191 (11), 166

(43), 150 (12), 149 (55), 147 (42), 135 (20), 119 (12), 91 (16), 85 (2), 73 (26), 65 (5), 44 (100), 43 (7).



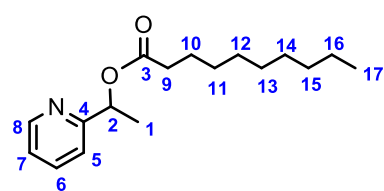
*decanoato de 1-(2-furanil)-etila (6k). F.M.*  $C_{16}H_{26}O_3$ ; **MM**

266,38 g mol<sup>-1</sup>; óleo amarelo; **Rendimento:** 68%; **CG-**

**DIC:**  $t_R = 8,91$  min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV)  $m/z$

(abundância relativa %): 266 (8), 207 (1), 155 (5), 113 (7),

112 (100), 96 (9), 95 (86), 94 (64), 81 (3), 67 (7), 66 (20), 65 (9), 55 (6), 43 (9).



*decanoato de 1-(2-piridinil)-etila (6I)*. **F.M.** C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>; **MM** 277,40 g mol<sup>-1</sup>; óleo acastanhado; **Rendimento:** 68%; **CG-DIC:** t<sub>R</sub> = 9,72 min (Rtx<sup>®</sup>-5). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (abundância relativa %): 248 (1), 206 (2), 192 (2), 178 (16), 165 (31), 123 (40), 122 (100), 107 (17), 106 (87), 93 (8), 78 (13), 71 (3), 55 (5), 43 (8).

#### 5.2.4 Avaliação de VOSO<sub>4</sub> na racemização de (S)-1-feniletanol

À 0,25 mmol (30 mg) de (S)-1-feniletanol adicionou-se 10 mL de octano e o sistema foi colocado em banho de aquecimento a 80 °C. Em seguida, adicionou-se 50 mg de VOSO<sub>4</sub> e a reação foi monitorada em CG-DIC (coluna de fase quiral). Após 30 minutos, observou-se a racemização de (S)-1-feniletanol (ee = 1,0%) e o produto *rac*-1-feniletanol foi obtido com 78% de seletividade.

#### 5.2.5 Otimização da etapa de racemização com VOSO<sub>4</sub>

À 0,25 mmol (30 mg) de (S)-1-feniletanol adicionou-se 4,0 mL de solvente (octano, heptano ou tolueno) e os sistemas foram colocados em banho de aquecimento (80 °C ou 50 °C) ou sob irradiação de ultrassom. Em seguida, adicionou-se 50 mg ou 30 mg de VOSO<sub>4</sub> e as reações foram monitoradas em CG-DIC (coluna de fase quiral).

#### 5.2.6 Avaliação da reciclagem de VOSO<sub>4</sub> na racemização de (S)-1-feniletanol

À 0,25 mmol (30 mg) de (S)-1-feniletanol adicionou-se 4,0 mL de heptano e a solução foi colocada em banho de aquecimento a 50 °C). Em seguida, adicionou-se 50 mg de VOSO<sub>4</sub> e a reação foi mantida sob agitação por 2 horas. Ao final de 2 horas reacionais, o catalisador (VOSO<sub>4</sub>) foi filtrado, lavado com heptano (3 x 2 mL) e adicionado em uma nova reação de racemização (S)-1-feniletanol, nas mesmas condições reacionais descritas. O procedimento foi repetido por 10 ciclos consecutivos, sem interrupção.

#### 5.2.7 Resolução cinética dinâmica quimioenzimática de *rac*-1-feniletanol

À 0,25 mmol (30 mg) de *rac*-1-feniletanol (**5a**) adicionou-se 4,0 mL de heptano e o sistema foi colocado em banho de aquecimento a 50 °C. Em seguida, adicionou-

se 0,50 mmol de doador de acila (acetato de vinila, acetato de etila, decanoato de vinila ou decanoato de etila), 20 mg de lipase de *Candida antarctica* B imobilizada em resina acrílica (CAL-B) e 50 mg de  $\text{VOSO}_4$ , e as reações foram monitoradas em CG-DIC (coluna de fase quiral). Após máxima conversão e menor porcentagem de formação de subproduto, os produtos (*R*)-acetato de 1-feniletila e (*R*)-decanoato de 1-feniletila foram extraídos por filtração por gravidade.

#### **5.2.8 Avaliação da reciclagem de $\text{VOSO}_4$ e CAL-B na resolução cinética dinâmica quimioenzimática de *rac*-1-feniletanol**

À 0,25 mmol (30 mg) de *rac*-1-feniletanol (**5a**) adicionou-se 4,0 mL de heptano e solução foi colocada em banho de aquecimento a 50 °C. Em seguida, adicionou-se 0,50 mmol de decanoato de vinila, 20 mg de lipase de *Candida antarctica* B imobilizada em resina acrílica (CAL-B) e 50 mg de  $\text{VOSO}_4$ , e a reação foi mantida por 2 horas. Ao final de 2 horas reacionais, os catalisadores ( $\text{VOSO}_4$  e CAL-B) foram filtrados, lavados com heptano (3 x 2 mL) e adicionados em uma nova reação de resolução cinética dinâmica de *rac*-1-feniletanol, nas mesmas condições reacionais descritas. O procedimento foi repetido por 4 ciclos consecutivos, sem interrupção.

#### **5.2.9 Resolução cinética dinâmica quimioenzimática de álcoois secundários**

À 0,25 mmol de cada álcool (**5b-I**) adicionou-se 4,0 mL de heptano e essas soluções foram colocadas em banho de aquecimento a 50 °C. Em seguida, adicionou-se em cada meio reacional 0,50 mmol de decanoato de vinila, 20 mg de lipase de *Candida antarctica* B imobilizada em resina acrílica (CAL-B) e 50 mg de  $\text{VOSO}_4$ . As reações foram monitoradas em CG-DIC (coluna de fase quiral) e após máxima conversão e menor porcentagem de formação de subproduto, os produtos (*R*)-decanoatos **6b-I** extraídos por filtração por gravidade.

## 6. REFERÊNCIAS

- AHN, Y.; KO, S.-B.; KIM, M.-J.; PARK, J. Racemization catalysts for the dynamic kinetic resolution of alcohols and amines. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, p. 647–658, 2008.
- 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**, v. 12, p. 4900–4903, 2010.
- AKAI, S.; TANIMOTO, K.; KANAO, Y.; EGI, M.; YAMAMOTO, T.; KITA, Y. A Dynamic Kinetic Resolution of Allyl Alcohols by the Combined Use of Lipases and [VO(OSiPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 2592–2595, 2006.
- AKAI, M.; ZHAO, F. Metal catalysts recycling and heterogeneous/homogeneous catalysis. **Catalysts**, v. 5, p. 868–870, 2015.
- ALEDO, J. C.; LOBO, C.; VALLE, A. E. Energy diagrams for enzyme-catalyzed reactions: Concepts and Misconcepts. **Biochemistry and Molecular Biology Education**, v. 31, p. 234–236, 2003.
- ANASTAS, P.; WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1998.
- ANDERSON, E. M.; LARSSON, K. M.; KIRK, O. One Biocatalyst–Many Applications: The use of *Candida antarctica* B lipase in organic synthesis. **Biocatalysis and Biotransformation**, v. 16, p. 181–204, 1997.
- BANSODE, S. R.; RATHOD, V. K. An investigation of lipase catalysed sonochemical synthesis: A review. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 38, p. 503–529, 2017.
- BERKESSEL, A.; SEBASTIAN-IBARZ, M. L.; MÜLLER, T. N. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 6567–6570, 2006.
- BORNSCHEUER, U. T.; KAZLAUSKAS, R. J. Introduction. *In*: **Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Biotransformations**. 2<sup>o</sup> ed. Wiley-VCH, p. 2, 2006a.

BORNSCHEUER, U. T.; KAZLAUSKAS, R. J. Lipases and Esterases. In: **Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Biotransformations**. 2<sup>o</sup> ed. Wiley-VCH, p. 72, 2006b.

BORNSCHEUER, U. T.; KAZLAUSKAS, R. J. Designing Enantioselective Reactions. In: **Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Biotransformations**. 2<sup>o</sup> ed. Wiley-VCH, p. 9, 2006c.

BUCHHOLTZ, K.; KASHE, V.; BORNSCHEUER, U. T. Enzymes in Organic Chemistry. In: **Biocatalysts and Enzyme Technology**. 2<sup>o</sup> ed. Wiley-Blackwell, p. 2, 2012a.

BUCHHOLTZ, K.; KASHE, V.; BORNSCHEUER, U. T. Introduction to Enzyme Technology. In: **Biocatalysts and Enzyme Technology**. 2<sup>o</sup> ed. Wiley-Blackwell, p. 165, 2012b.

CAMP, J. E.; CRAIG, D. Reactivity of dearomatised furans synthesised via the decarboxylative Claisen rearrangement. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 3503–3508, 2009.

CHEN, C.-S.; FUJIMOTO, Y.; GIRDAUKAS, G.; SIH, C. J. Quantitative Analyses of Biochemical Kinetic Resolutions of Enantiomers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 25, p. 7294–7299, 1982.

CHEN, H.; MENG, X.; XU, X.; LIU, W.; LI, S. The molecular basis for lipase stereoselectivity. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 102, p. 3487–3495, 2018.

CHENG, Y.; XU, G.; WU, J.; ZHANG, C.; YANG, L. Highly efficient dynamic kinetic resolution of secondary aromatic alcohols with low-cost and easily available acid resins as racemization catalysts. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 2366–2369, 2010.

De MIRANDA, A. S.; MIRANDA, L. S. M.; de SOUZA, R. O. M. A. Lipases: Valuable catalysts for dynamic kinetic resolutions. **Biotechnology Advances**, v. 33, p. 372–393, 2015.

De MIRANDA, A. S.; SILVA, M. V. De M.; DIAS, F. C.; De SOUZA, S. P.; LEÃO, R. A. C.; De SOUZA, R. O. M. A. Continuous flow dynamic kinetic resolution of *rac*-1-

phenylethanol using a single packed-bed containing immobilized CAL-B lipase and  $\text{VOSO}_4$  as racemization catalysts. **Reaction Chemistry & Engineering**, v. 2, p. 375–381, 2017.

DIESKAU, A. P.; BEGOUIN, J.-M.; PLIETKER, B.  $\text{Bu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$ -Catalyzed Hydrosilylation of Aldehydes and Ketones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 27, p. 5291–5296, 2011.

EBBERS, E. J.; ARISANS, G. J. A.; HOUBIERS, J. P. M.; BRUGGINK, A.; ZWANENBURG, B. Controlled racemization of optically active organic compounds: Prospects for asymmetric transformation. **Tetrahedron**, v. 53, n. 28, 9417–9476, 1997.

EGI, M.; SUGIYAMA, K.; SANETO, M.; HANADA, R.; KATO, K.; AKAI, S. A Mesoporous-Silica-Immobilized Oxovanadium Cocatalyst for the Lipase-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Racemic Alcohols. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, p. 3654–3658, 2013.

EL-SEPELGY, O.; ALANDINI, N.; RUEPING, M. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, p. 13602–13605, 2016.

ERYTHROPEL, H. C.; ZIMMERMAN, J. B.; De WINTER, T. M.; PETITJEAN, L.; MELNIKOV, F.; LAM, C. H.; LOUNSBURY, A. W.; MELLOR, K. C.; JANKOVIĆ, N. Z.; TU, Q.; PINCUS, L. N.; FALINSKI, M. M.; SHI, W.; COISH, P.; PLATAAB, D. L.; ANASTAS, P. T. The Green ChemistREE: 20 years after taking root with the 12 principles. **Green Chemistry**, v. 20, p. 1929–1961, 2018.

FABER, K. **Biotransformations In Organic Chemistry**. 6<sup>o</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011a.

FABER, K. Biocatalytic Applications. *In*: **Biotransformations In Organic Chemistry**. 6<sup>o</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p. 31, 2011b.

FERREIRA-LEITÃO, V. S.; CAMMAROTA, M. C.; AGUIEIRAS, E. C. G.; De SÁ, L. R. V.; FERNANDEZ-LAFUENTE, R.; FREIRE, D. M. G. The Protagonism of Biocatalysis in Green Chemistry and Its Environmental Benefits. **Catalysts**, v. 7, n. 1, p. 9–43, 2017.

GHANEM, A.; ABOUL-ENEIN, H. Y. Lipase-mediated chiral resolution of racemates in organic solvents. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 15, p. 3331–3351, 2004.

GHANEM, A. Trends in lipase-catalyzed asymmetric access to enantiomerically pure/enriched compounds. **Tetrahedron**, v. 63, n. 8, p. 1721–1754, 2007.

HOLLMANN, F.; ARENDS, I. W. C. E.; HOLTSMANN, D. Enzymatic reductions for the chemist. **Green Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 2217–2588, 2011.

HOANG, H. N.; MATSUDA, T. Expanding substrate scope of lipase-catalyzed transesterification by the utilization of liquid carbon dioxide. **Tetrahedron**, v. 72, p. 7229–7234, 2016.

HUANG, S.-H.; TSAI, S.-W. Kinetic resolution of (*R,S*)-ethyl 2-hydroxyl-4-phenylbutyrate via lipase-catalyzed hydrolysis and transesterification in isooctane. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 28, p. 65–69, 2004.

KAMBLE, S.; MORE, S.; RODE, C. Highly selective direct azidation of alcohols over a heterogeneous povidone–phosphotungstic solid acid catalyst. **New Journal of Chemistry**, v. 40, p. 10240–10245, 2016.

KANTAM, M. L.; YADAV, J.; LAHA, S.; SRINIVAS, P.; SREEDHAR, B.; FIGUERAS, F. Asymmetric Hydrosilylation of Ketones Catalyzed by Magnetically Recoverable and Reusable Copper Ferrite Nanoparticles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, p. 4608–4611, 2009.

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*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, p. 2656–2665, 1991.

KIM, J.; De CASTRO, K. A.; LIM, M.; RHEE, H. Reduction of aromatic and aliphatic keto esters using sodium borohydride/MeOH at room temperature: a thorough investigation. **Tetrahedron**, v. 66, p. 3995–4001, 2010.

LARSSON, A.L.E.; PERSSON, B.A.; BÄCKVALL, J.-E. Enzymatic resolution of alcohols coupled with ruthenium-catalyzed racemization of the substrate alcohol. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 36, p. 1211–1212, 1997.

LERIN, L. A.; LOSS, R. A.; REMONATTO, D.; ZENEVICZ, M.C.; BALEN, M.; NETTO, V. O.; NINOW, J. L.; TRENTIN, C. M.; OLIVEIRA, J. V.; De OLIVEIRA, D. A review on lipase-catalyzed reactions in ultrasound-assisted systems. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 37, p. 2381–2394, 2014.

LIMA, R. N; PORTO, A. L. M. Biocatalytic aminolysis of ethyl (S)-mandelate by lipase from *Candida antarctica*. **Catalysis Communications**, v. 100, p. 157–163, 2017.

LIN, B.; TAO, Y. Whole-cell biocatalysts by design. **Microbial Cell Factories**, v. 16, p. 112, 2017.

MELAIS, N.; ARIBI-ZOUIOUECHE, L.; RIAnt, O. The effect of the migrating group structure on enantioselectivity in lipase-catalyzed kinetic resolution of 1-phenylethanol. **Comptes Rendus Chimie**, v. 19, p. 971–977, 2016.

OTTOSSON, J.; HULT, K. Influence of acyl chain length on the enantioselectivity of *Candida antarctica* lipase B and its thermodynamic components in kinetic resolution of sec-alcohols. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 11, p. 1025–1028, 2001.

PÀMIES, O.; BÄCKVALL, J.-E. Combination of enzymes and metal catalysts. A powerful approach in asymmetric catalysis. **Chemical Reviews**, v. 103, p. 3247–3262, 2003.

PELLISSIER, H. Organocatalyzed Dynamic Kinetic Resolution. **Tetrahedron**, v. 67, p. 3769–3802, 2011.

PORTER, J. L.; RUSLI, R. A.; OLLIS, D. L. Directed evolution of enzymes for industrial biocatalysis. **ChemBioChem**, v. 2601, p. 197203, 2016.

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**, v. 15, p. 1051–1056, 1993.



RAUF, A.; PARVEEN, H. Direct esterification of fatty acids with phenylalkanols by using dicyclohexylcarbodiimide. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 106, p. 97–100, 2004.

ROTHENBERG, G. **Catalysis: Concepts and Green Applications**. 1<sup>o</sup> ed. WILEY-VCH, p. 12, 2008a.

SEDDIGI, Z. S.; MALIK, M. S.; AHMED, S. A.; BABALGHITH, A. O.; KAMAL, A. Lipases in asymmetric transformations: Recent advances in classical kinetic resolution and lipase–metal combinations for dynamic processes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 348, p. 54–70, 2017.

SHELDON, R. A.; PEREIRA, P. C. Biocatalysis engineering: the big picture. **Chemical Society Reviews**, v. 46, p. 2678–2691, 2017.

SHELDON, R. A.; WOODLEY, J. M. Role of Biocatalysis in Sustainable Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 118, p. 801–838, 2018.

SHIMOMURA, K.-C.; HARAMI, H.; MATSUBARA, Y.; TOSHIKI NOKAMI, T.; KATADA, N.; ITOHA, T. Lipase-mediated dynamic kinetic resolution (DKR) of secondary alcohols in the presence of zeolite using an ionic liquid solvent system. **Catalysis Today**, v. 255, p. 41–48, 2015.

SILVA, T. B. da. **Resolução cinética enzimática de álcoois e amins quirais contendo boro e biorredução de cetonas contendo boro**. Orientador: Leandro Helgueira de Andrade. 2011, 199 f. Tese (Doutorado em Química Orgânica) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SOLANO, D. M.; HOYOS, P.; HERNÁIZ, M. J.; ALCÁNTARA, A. R.; SÁNCHEZ-MONTERO, J. M. Industrial biotransformations in the synthesis of building blocks leading to enantiopure drugs. **Bioresource Technology**, v. 115, p. 196–207, 2012.

TAKIZAWA, S.; GRÖGER, H.; SASAI, H. Vanadium in Asymmetric Synthesis: Emerging Concepts in Catalyst Design and Applications. **Chemistry: A European Journal**, v. 21, p. 8992–8997, 2015.

TRACEY, A. S.; CRANS, D. C. **Vanadium compounds: Biochemistry; chemistry, and therapeutic application**, 1 ed., ACS Symposium Series, 1998.

VAZ, B. G.; MILAGRE, C. D. F.; EBERLIN, M. N.; MILAGRE, H. M. S. Shvo's catalyst in chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of amines – inner or outer sphere mechanism? **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, p. 6695–6698, 2013.

VERHO, O.; BÄCKVALL, J.-E. Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution: A Powerful Tool for the Preparation of Enantiomerically Pure Alcohols and Amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, p. 3996–4009, 2015.

VERZIIL, G. K. M.; DE VRIES, J. G.; BROXTERMAN, Q. B. Removal of the acyl donor residue allows the use of simple alkyl esters as acyl donors for the dynamic kinetic resolution of secondary alcohols. **Tetrahedron: Asymmetry**, v.16, n. 9, p. 1603–1610, 2005.

WU, J.-P.; MENG, X.; WANG, L.; XU, G.; YANG, L.-R. Highly efficient dynamic kinetic resolution of secondary aromatic alcohols at low temperature using a low-cost sulfonated sepiolite as racemization catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 5129–5132, 2014.

WUYTS, S.; WAHLEN, J.; JACOBS, P. A.; De VOS, D. E. Heterogeneous vanadium catalysts for racemization and chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of benzylic alcohols. **Green Chemistry**, v. 9, p. 1104–1108, 2007.

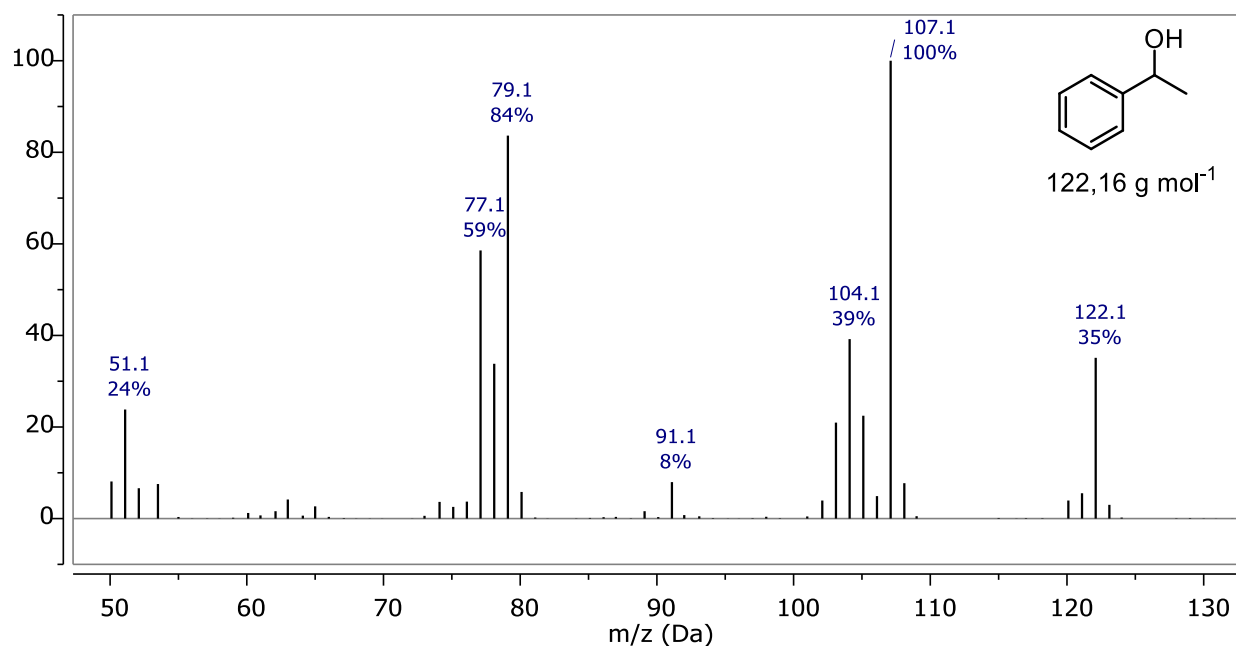
XU, G. WANG, L.; CHEN, Y.; CHENG, Y.; WU, J.-P.; YANG, L. Highly efficient dynamic kinetic resolution of secondary aromatic alcohols using a low-cost solid super acid as a racemization catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 54, p. 5026–5030, 2013.

XUE, Y.-P.; ZENG, H.; JIN, X.-L.; LIU, Z.-Q.; ZHENG, Y.G. Enantioselective cascade bio-catalysis for deracemization of 2-hydroxy acids using a three-enzyme system. **Microbial Cell Factories**, v. 15, p. 162–171, 2016.

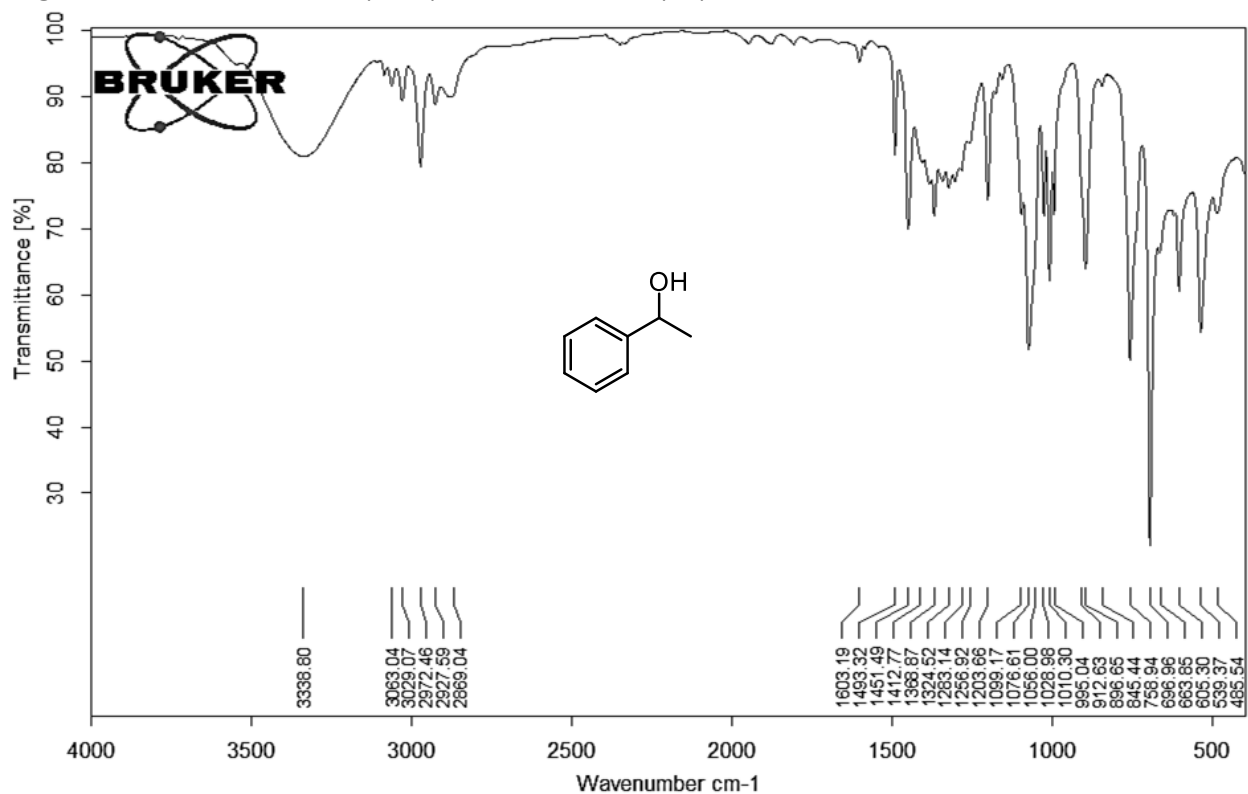
ZHU, Y.; FOW, K.-L.; CHUAH, G.-K.; JAENICKE, S., **Chemistry: A European Journal**, v. 13, p. 541–547, 2007.

## 7. APÊNDICE

**Figura A1.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 1-feniletanol (**5a**)

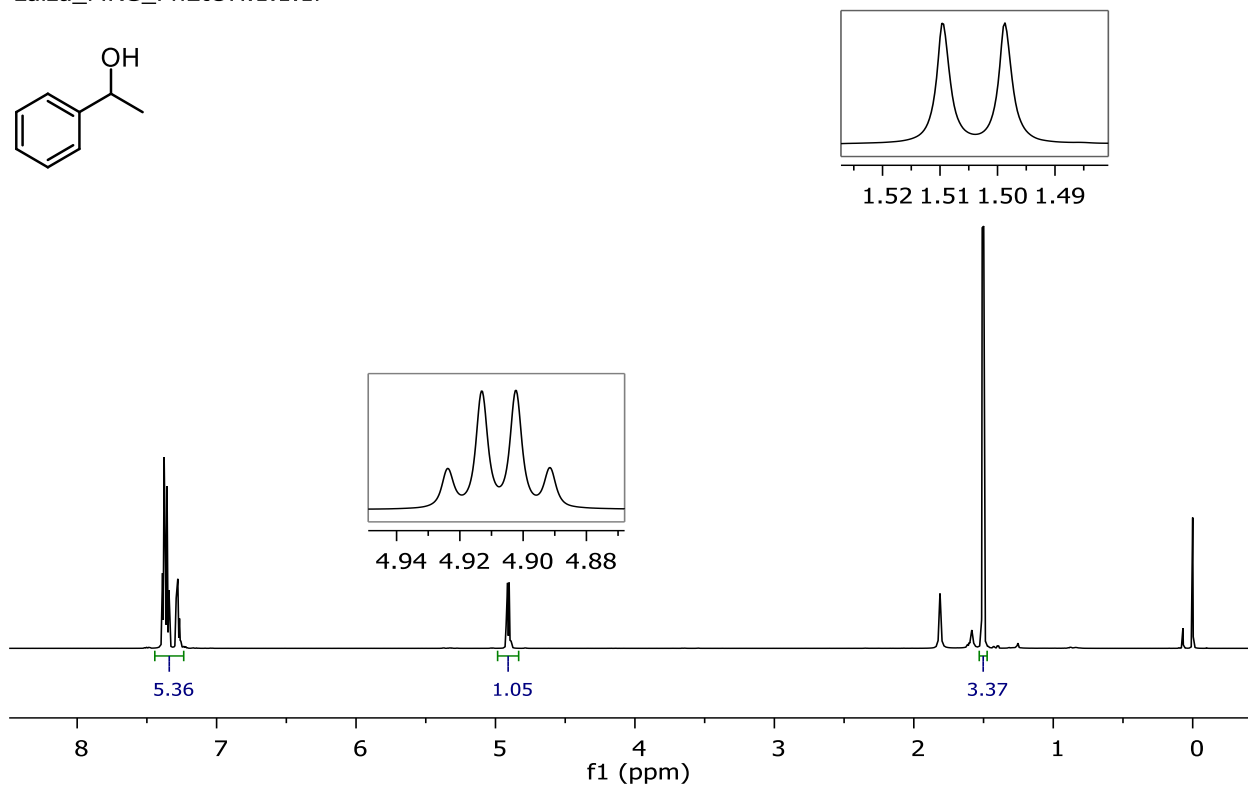


**Figura A2.** Espectro no IV (ATR) de 1-feniletanol (**5a**)

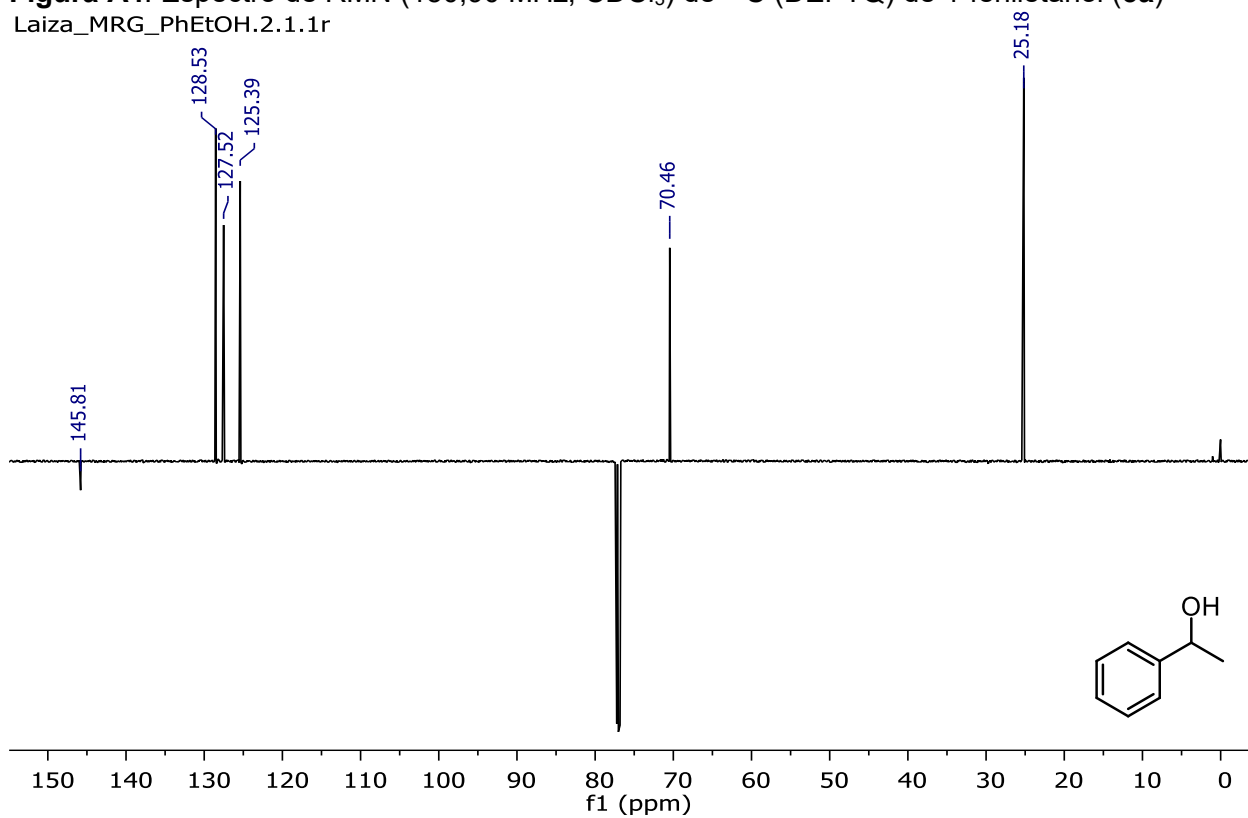


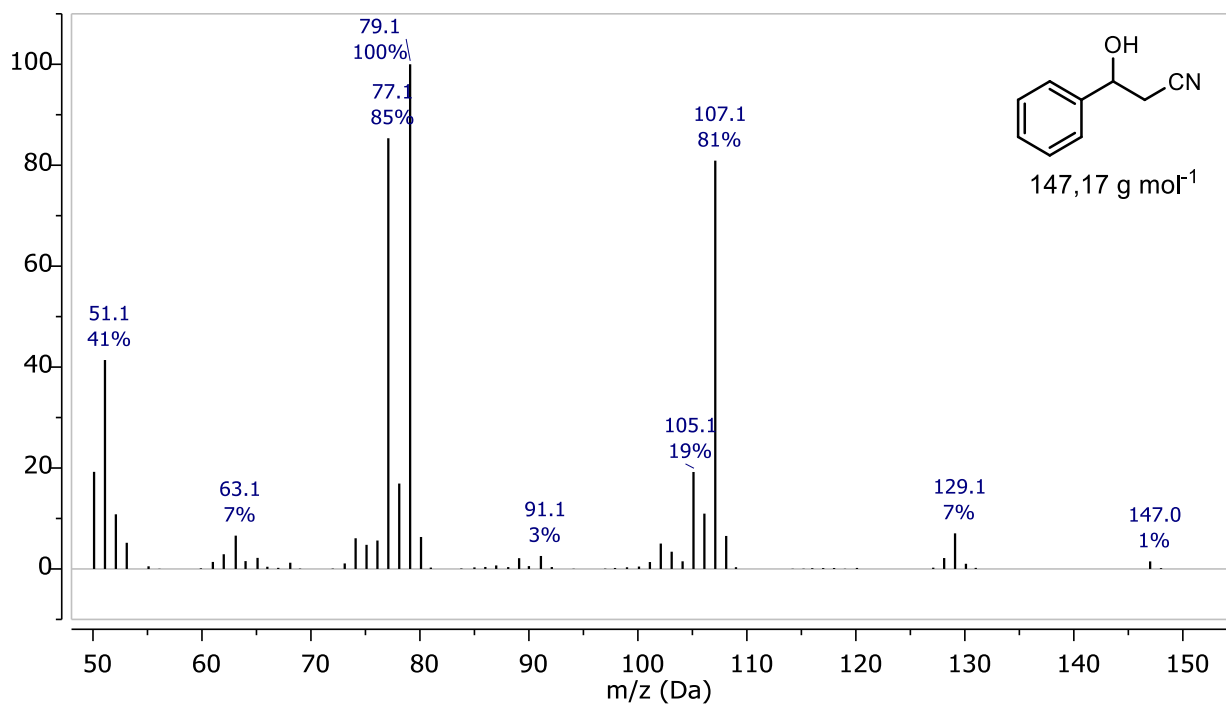
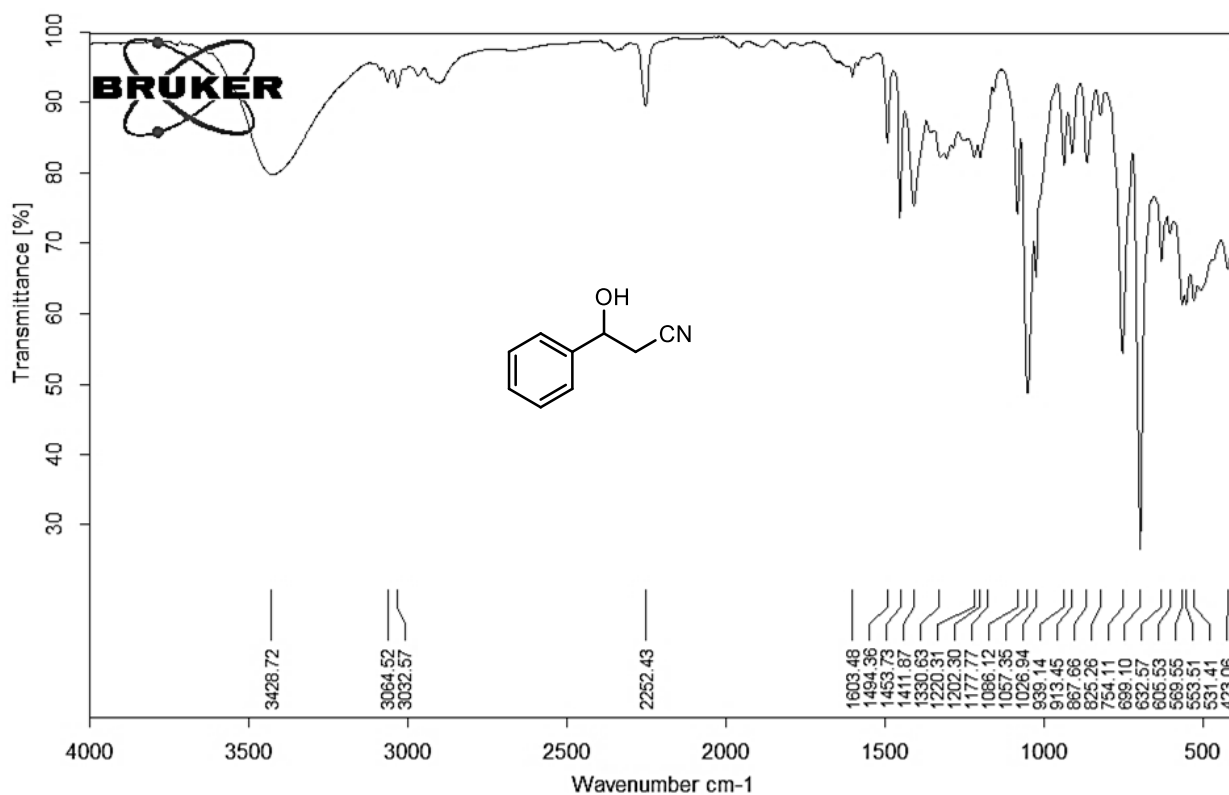
**Figura A3.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de 1-feniletanol (**5a**)

Laiza\_MRG\_PhEtOH.1.1.1r

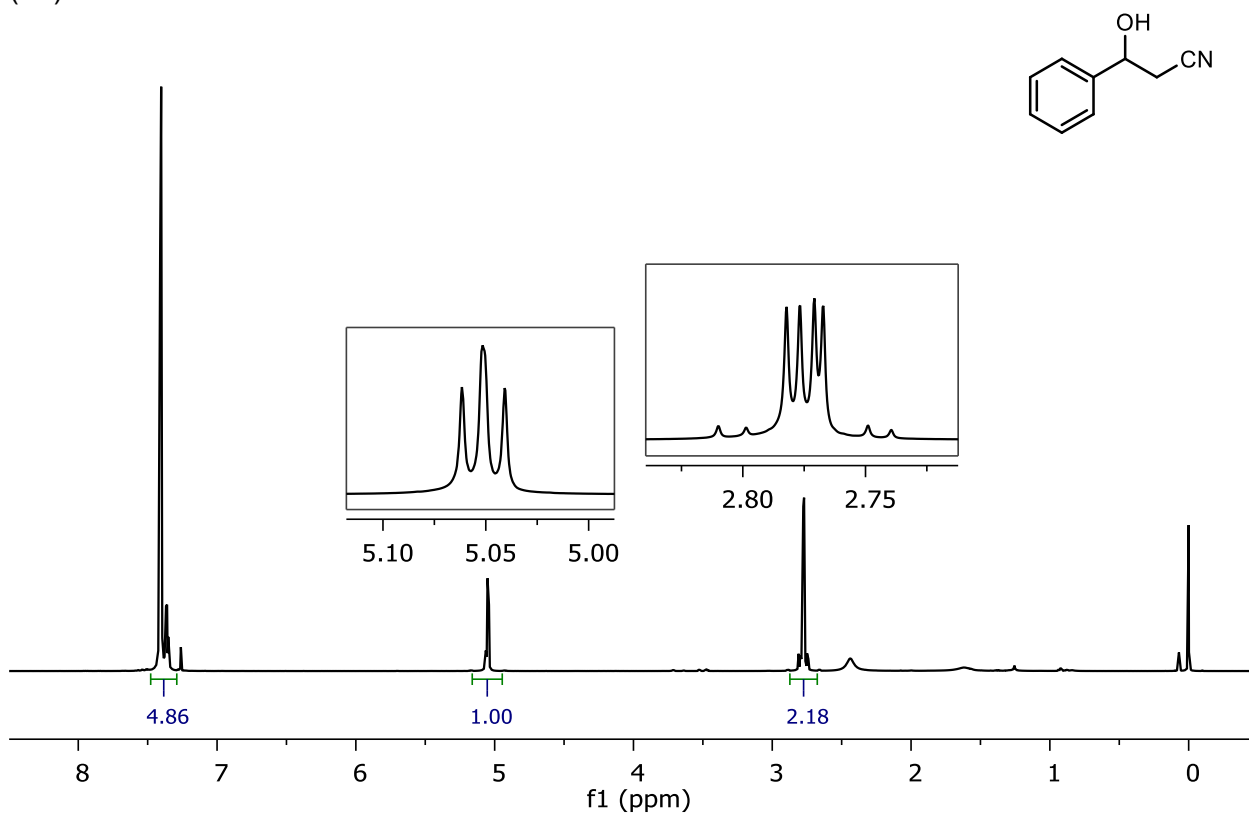
**Figura A4.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de 1-feniletanol (**5a**)

Laiza\_MRG\_PhEtOH.2.1.1r

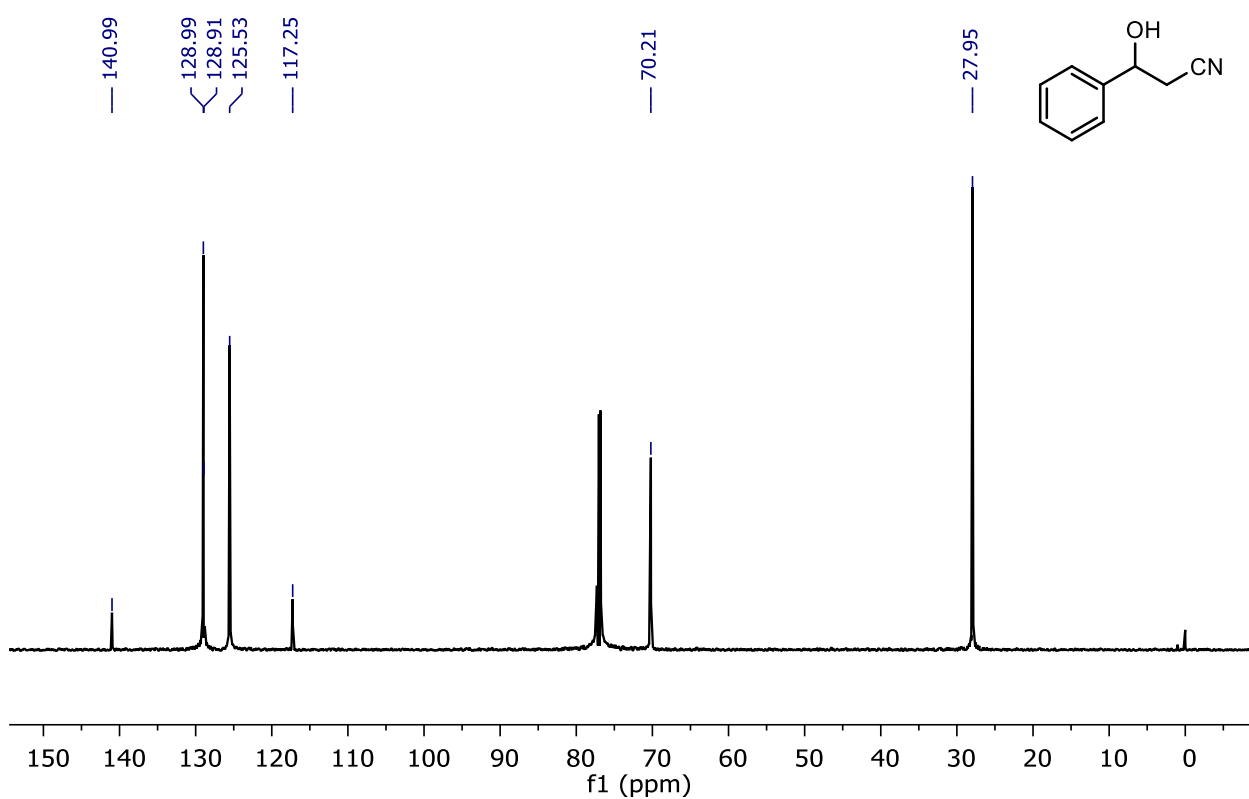


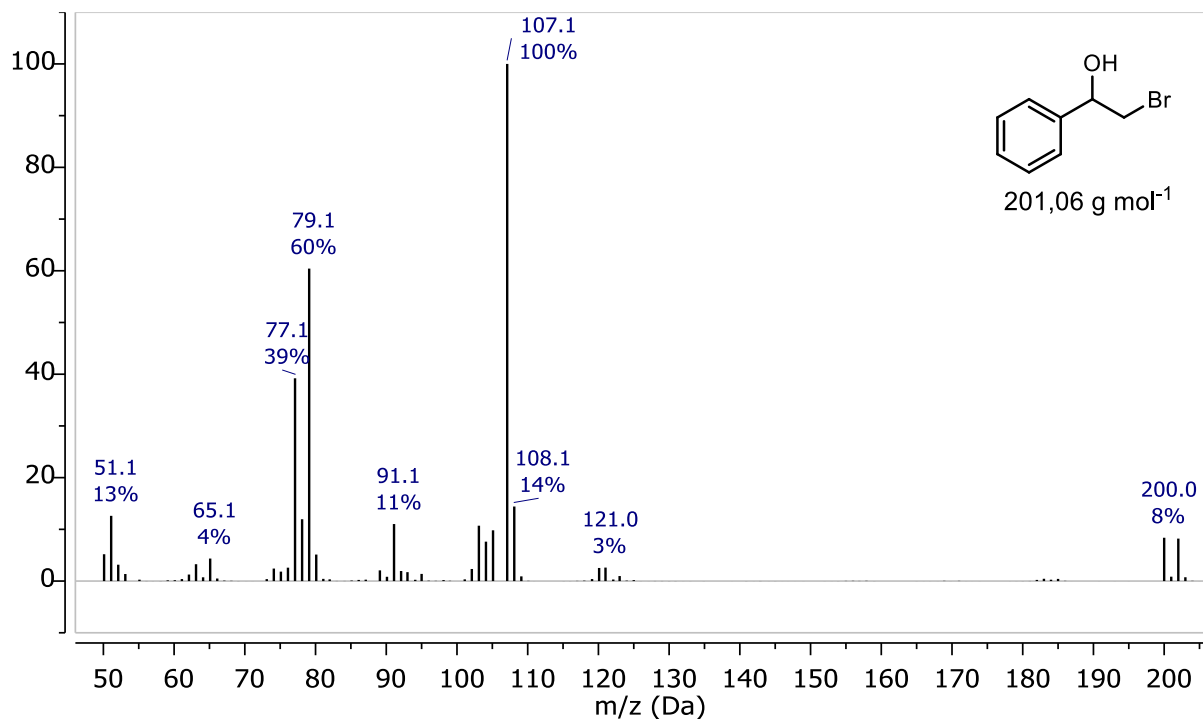
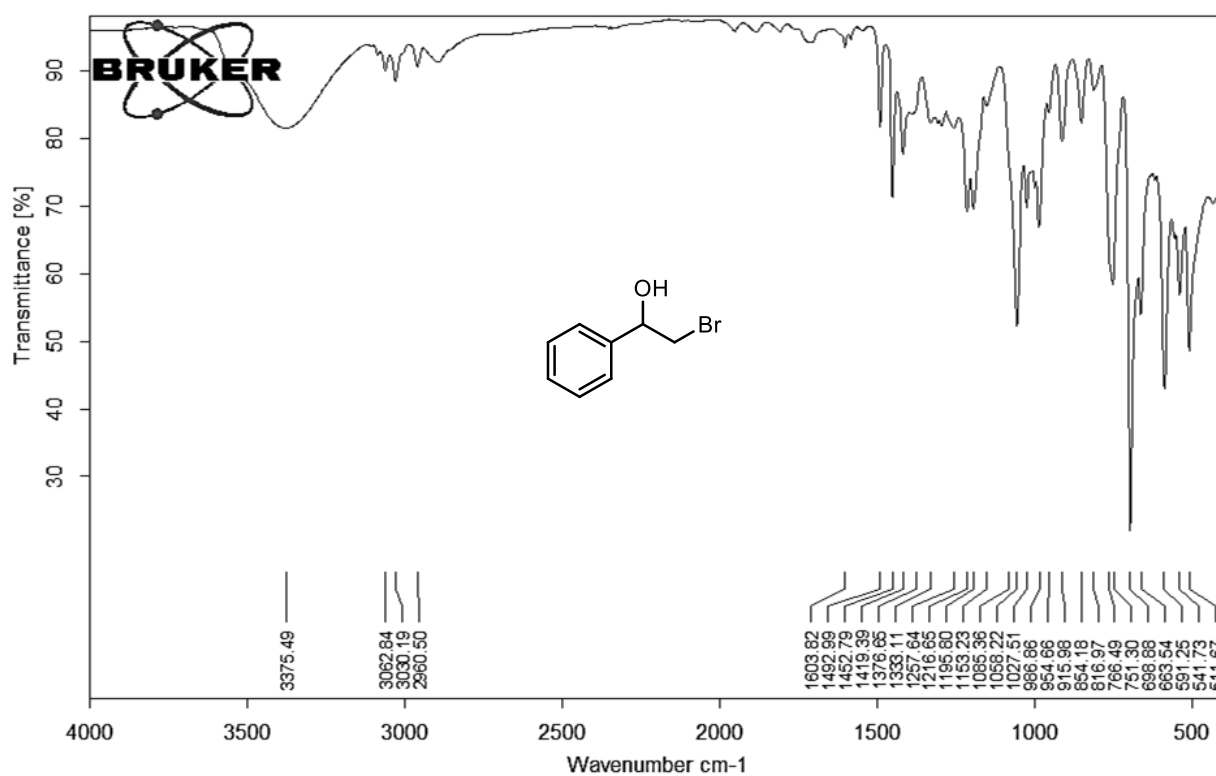
**Figura A5.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila (**5b**)**Figura A6.** Espectro no IV (ATR) de 3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila (**5b**)

**Figura A7.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de 3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila (5b)



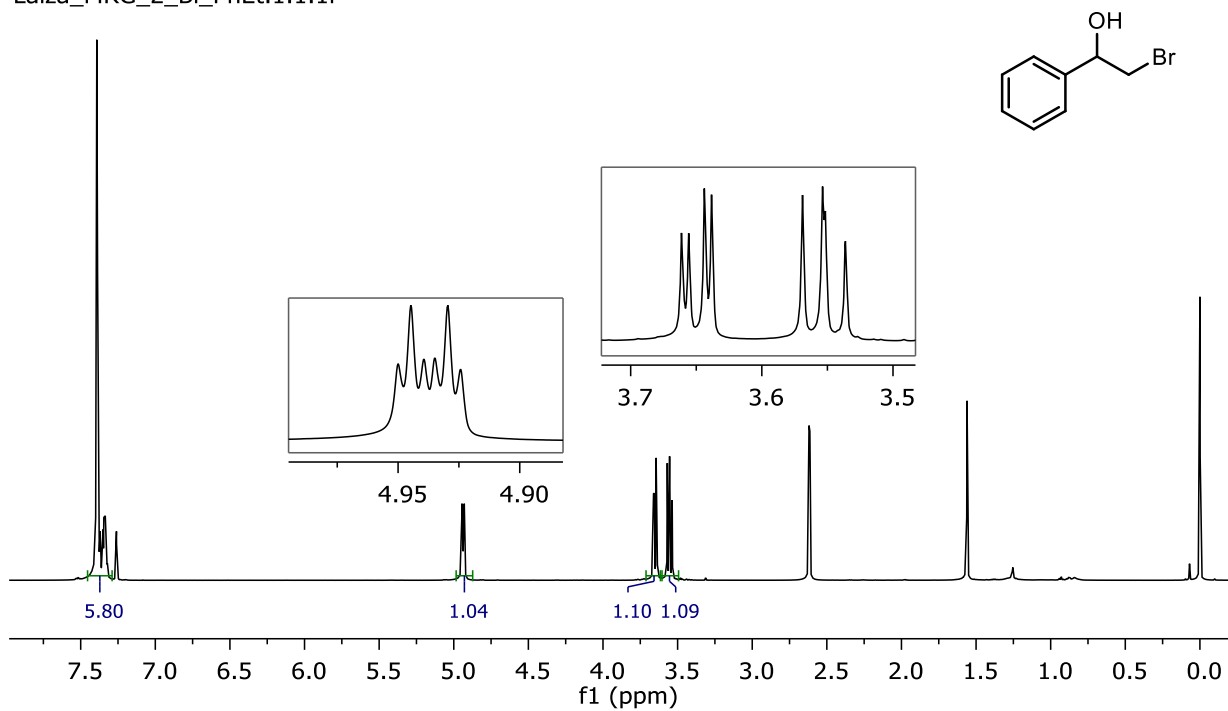
**Figura A8.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  de 3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila (5b)



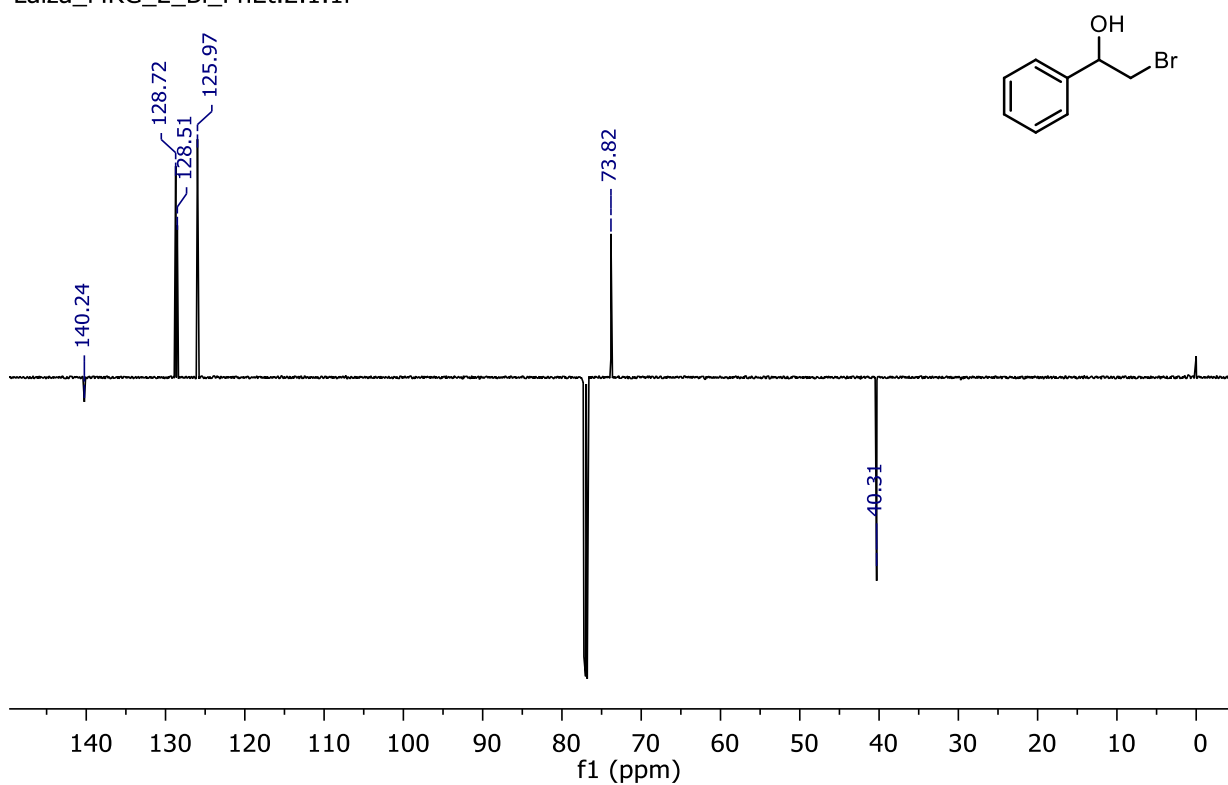
**Figura A9.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de  $\alpha$ -bromo-1-feniletanol (**5c**)**Figura A10.** Espectro no IV (ATR) de  $\alpha$ -bromo-1-feniletanol (**5c**)

**Figura A11.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de  $\alpha$ -bromo-1-feniletanol (**5c**)

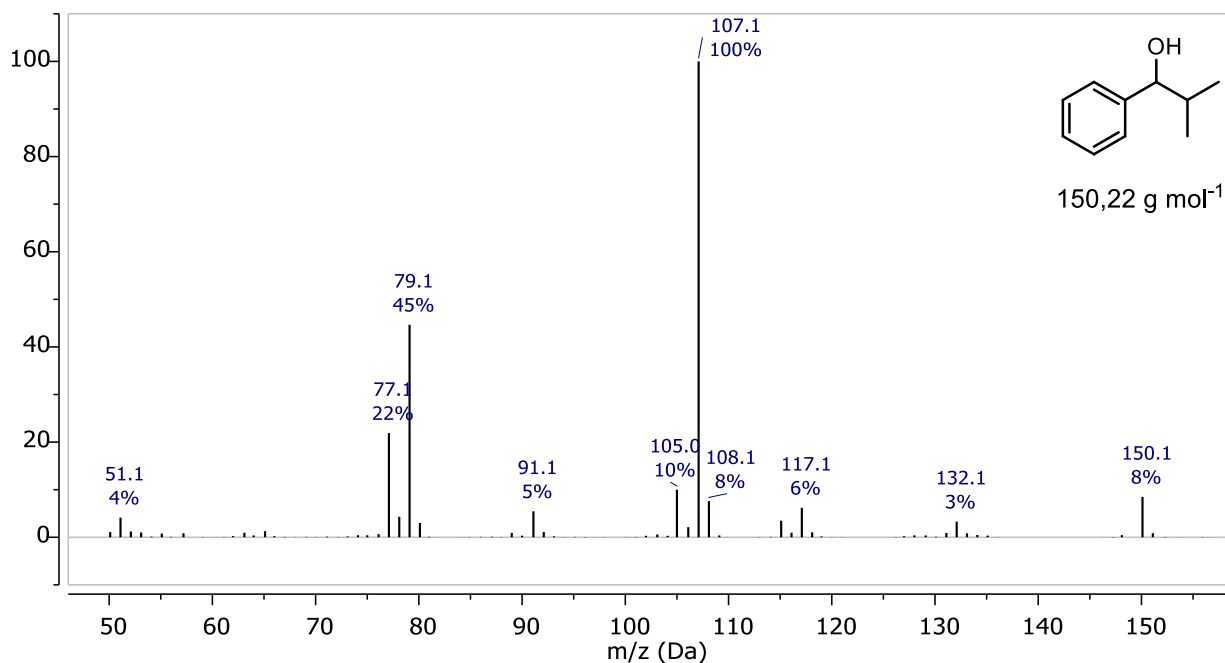
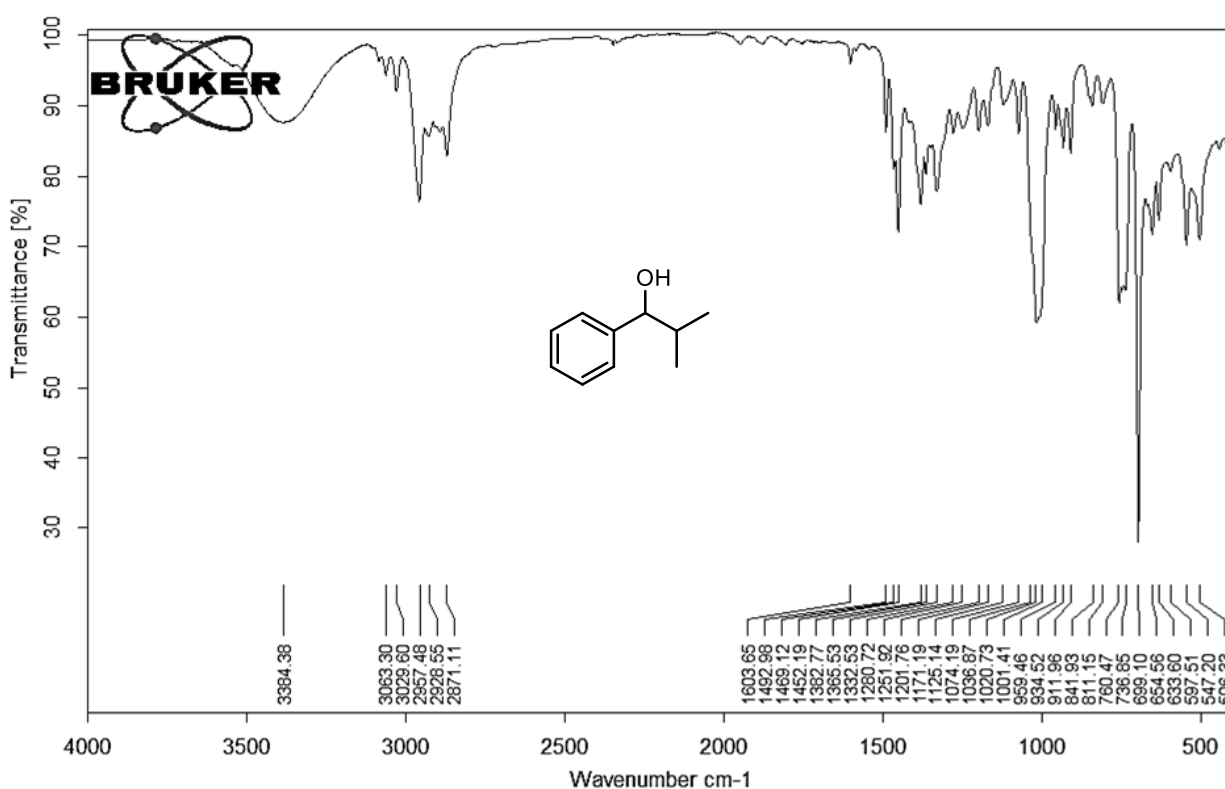
Laiza\_MRG\_2\_Bi\_PhEt.1.1.1r

**Figura A12.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de  $\alpha$ -bromo-1-feniletanol (**5c**)

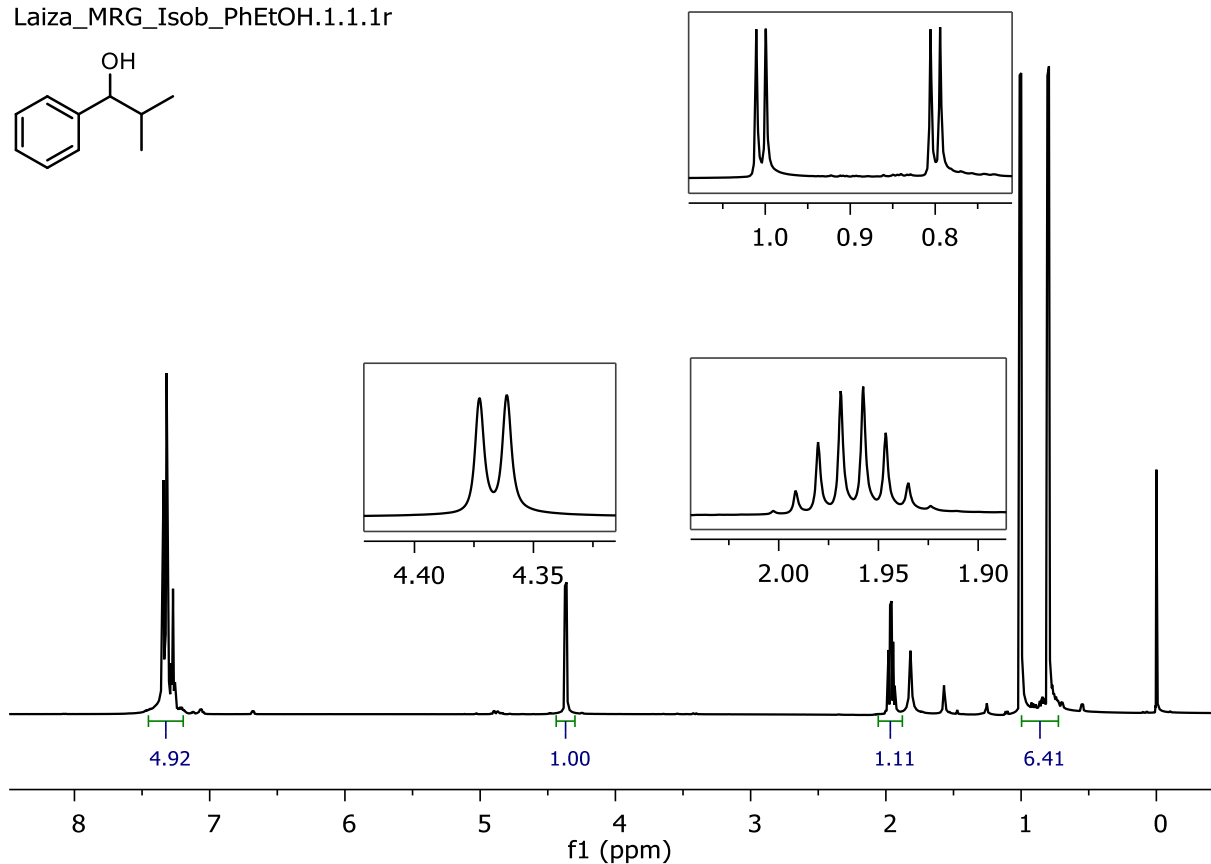
Laiza\_MRG\_2\_Bi\_PhEt.2.1.1r



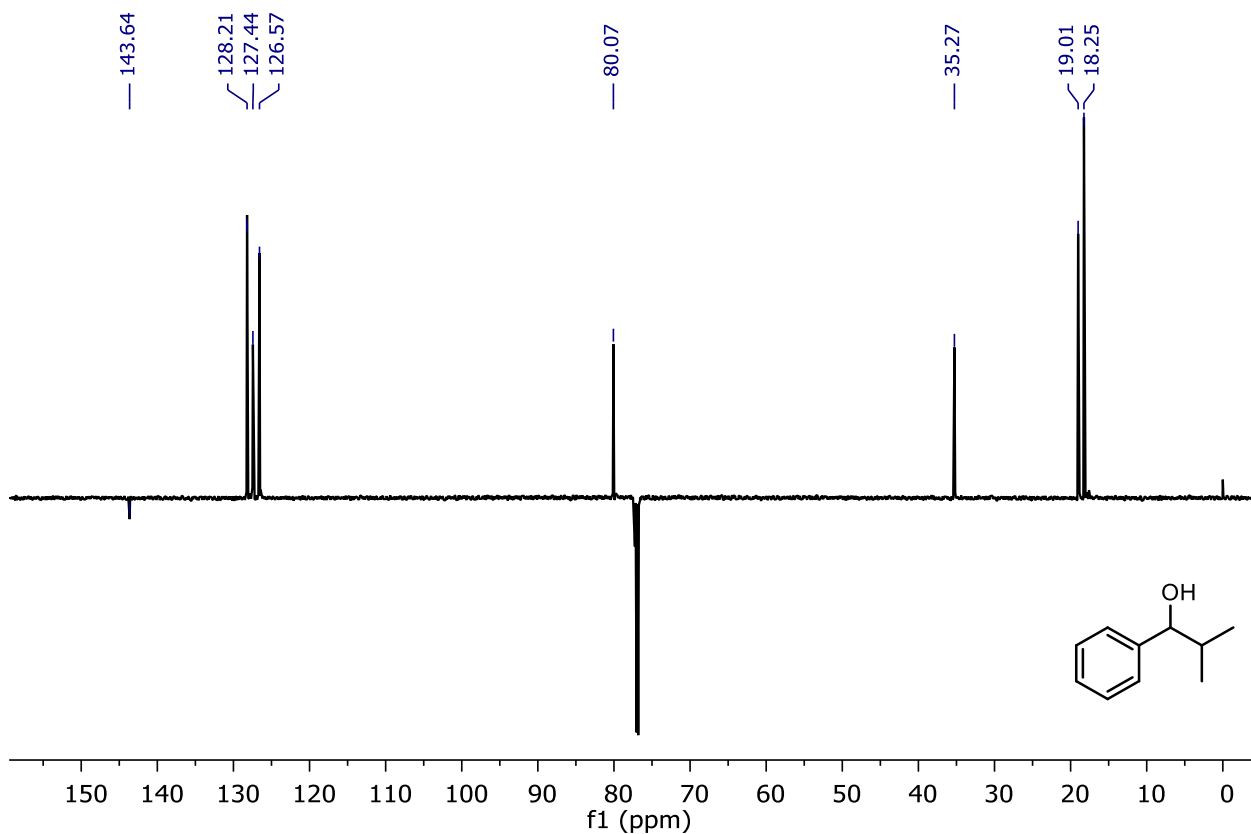


**Figura A13.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 2-metil-1-fenilpropan-1-ol (**5d**)**Figura A14.** Espectro no IV (ATR) de 2-metil-1-fenilpropan-1-ol (**5d**)

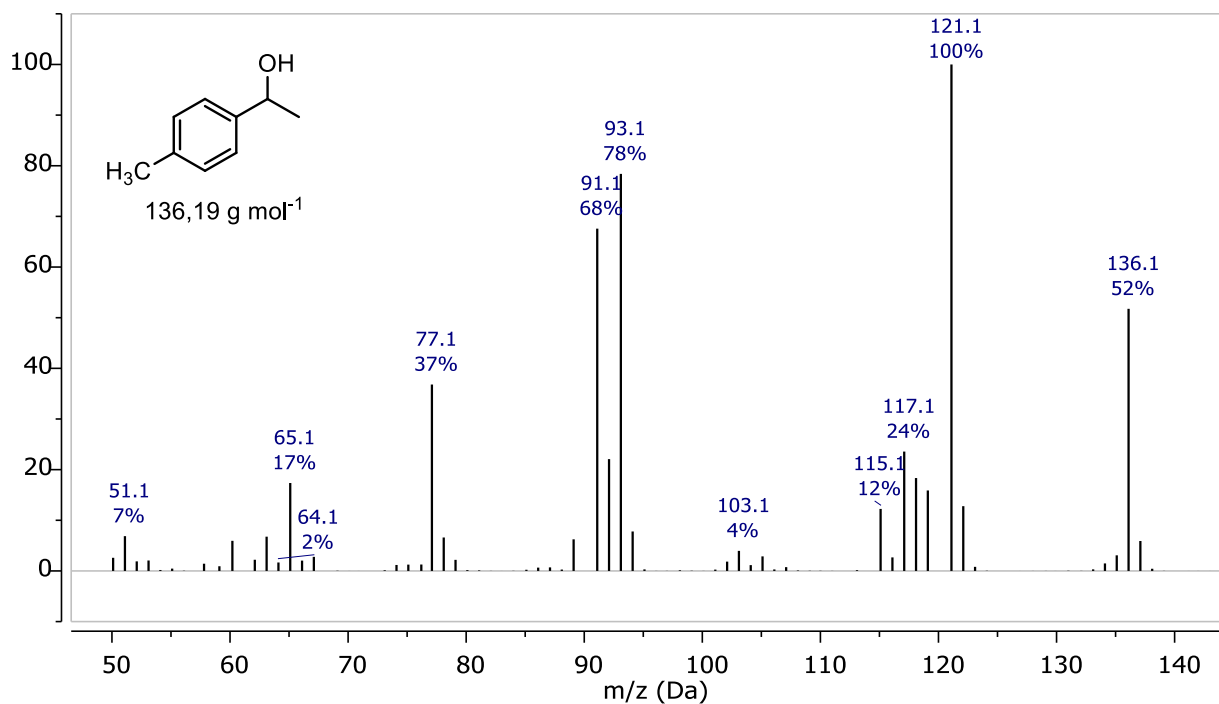
**Figura A15.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de 2-metil-1-fenilpropan-1-ol (**5d**)  
Laiza\_MRG\_Isob\_PhEtOH.1.1.1r



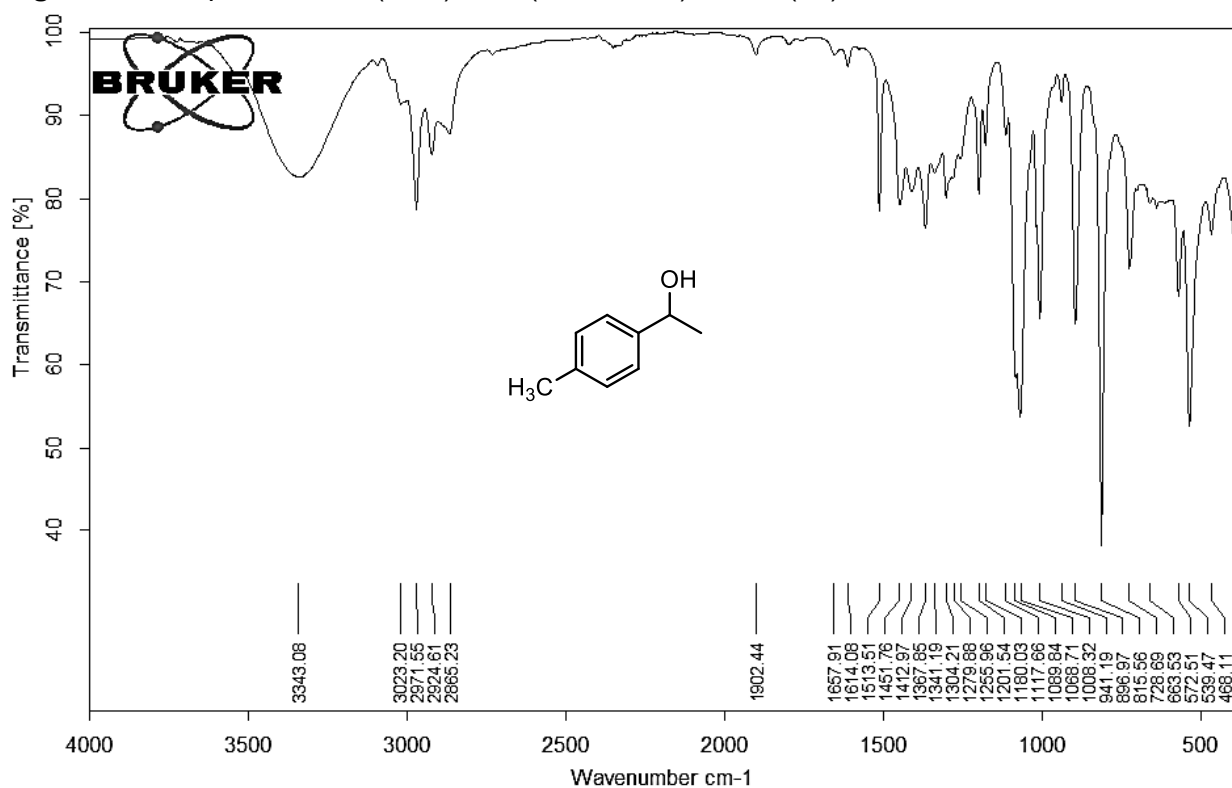
**Figura A16.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de 2-metil-1-fenilpropan-1-ol (**5d**)



**Figura A17.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 1-(4-metilfenil)-etanol (**5e**)

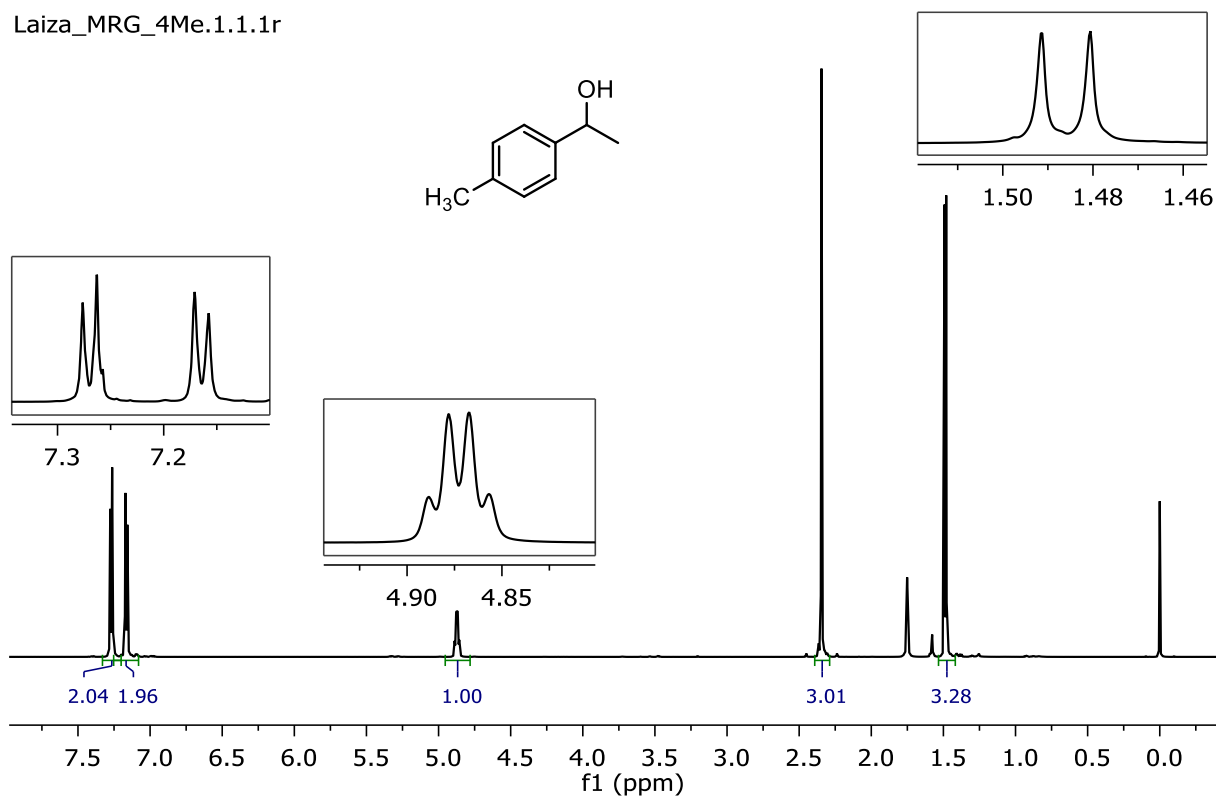
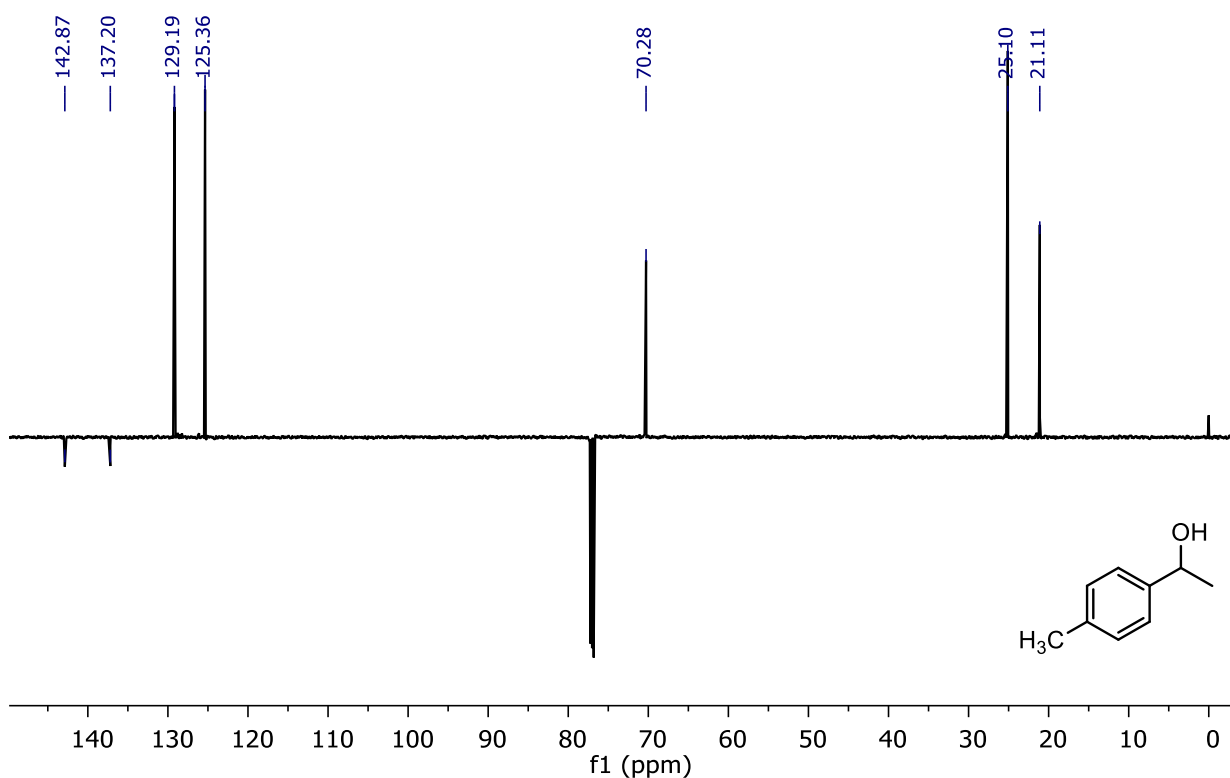


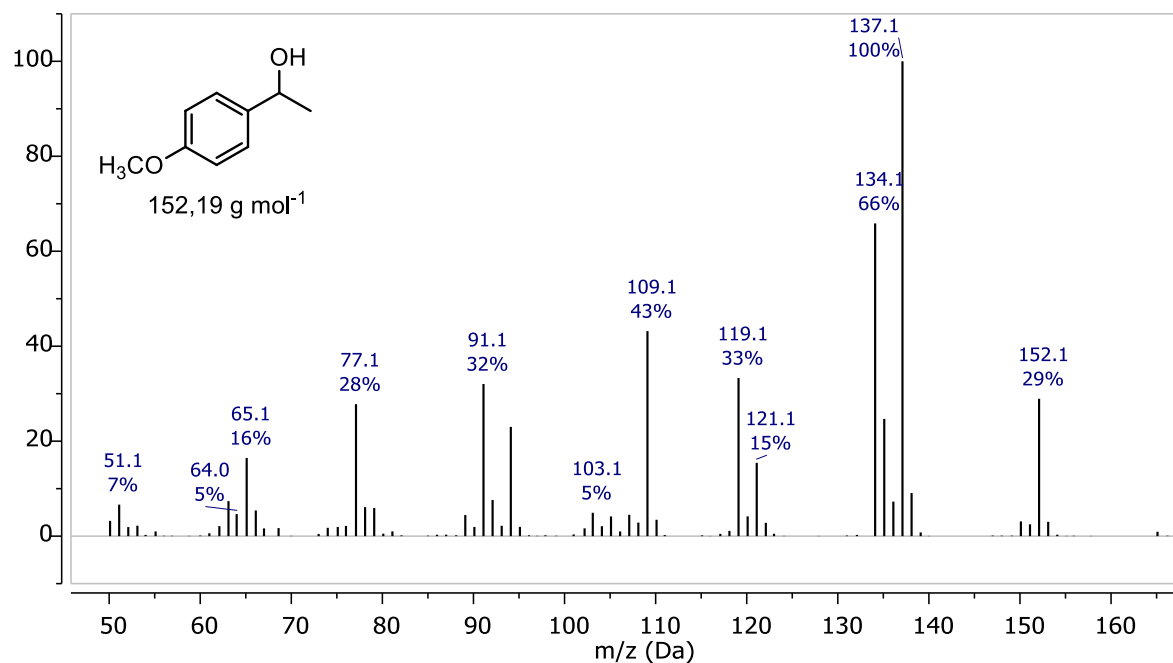
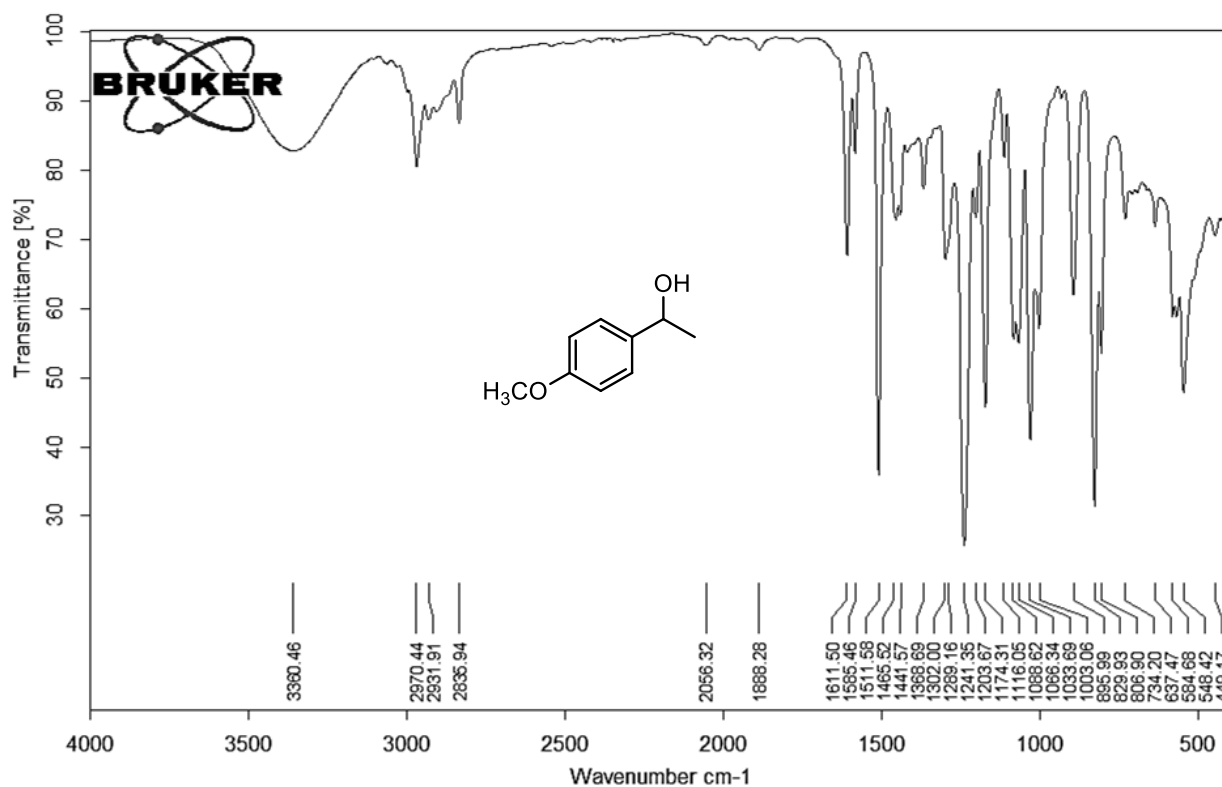
**Figura A18.** Espectro no IV (ATR) de 1-(4-metilfenil)-etanol (**5e**)



**Figura A19.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de 1-(4-metilfenil)-etanol (**5e**)

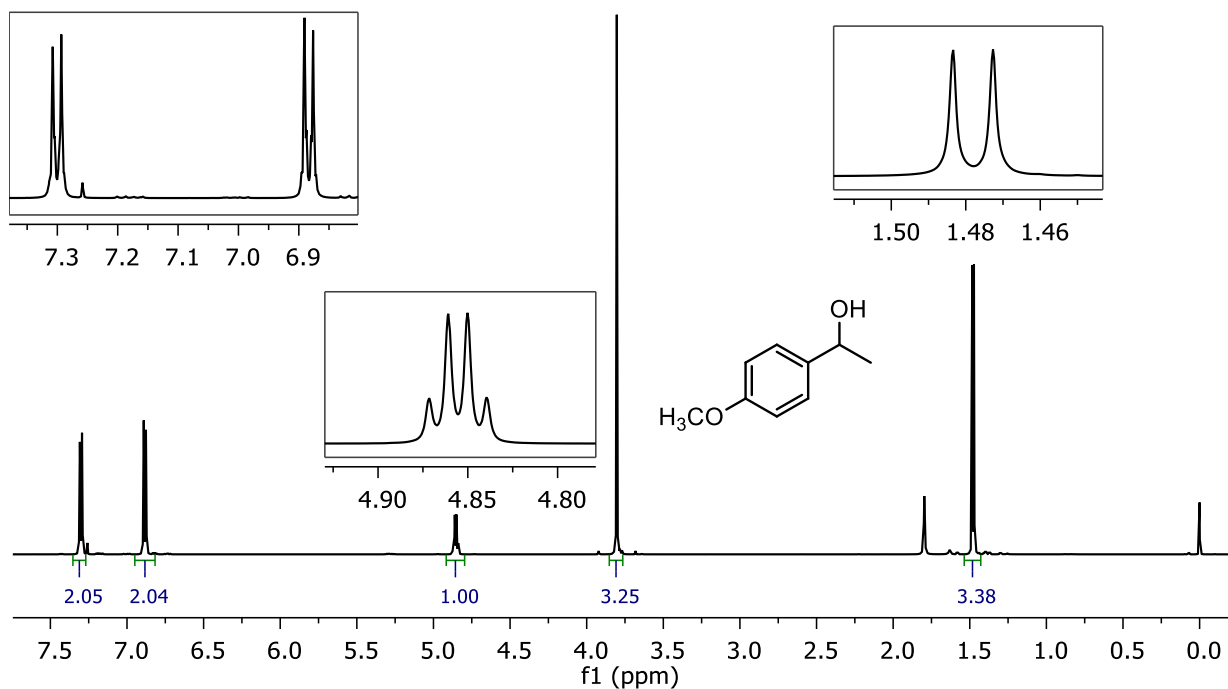
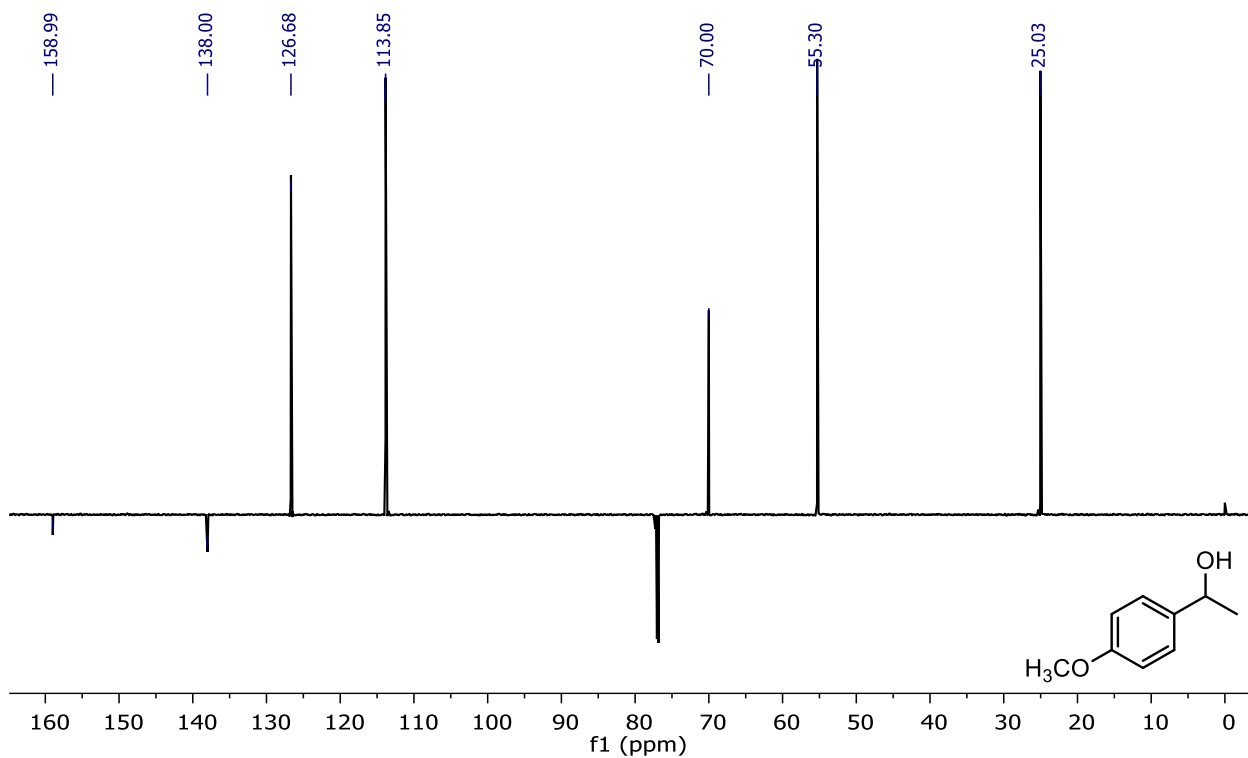
Laiza\_MRG\_4Me.1.1.1r

**Figura A20.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de 1-(4-metilfenil)-etanol (**5e**)

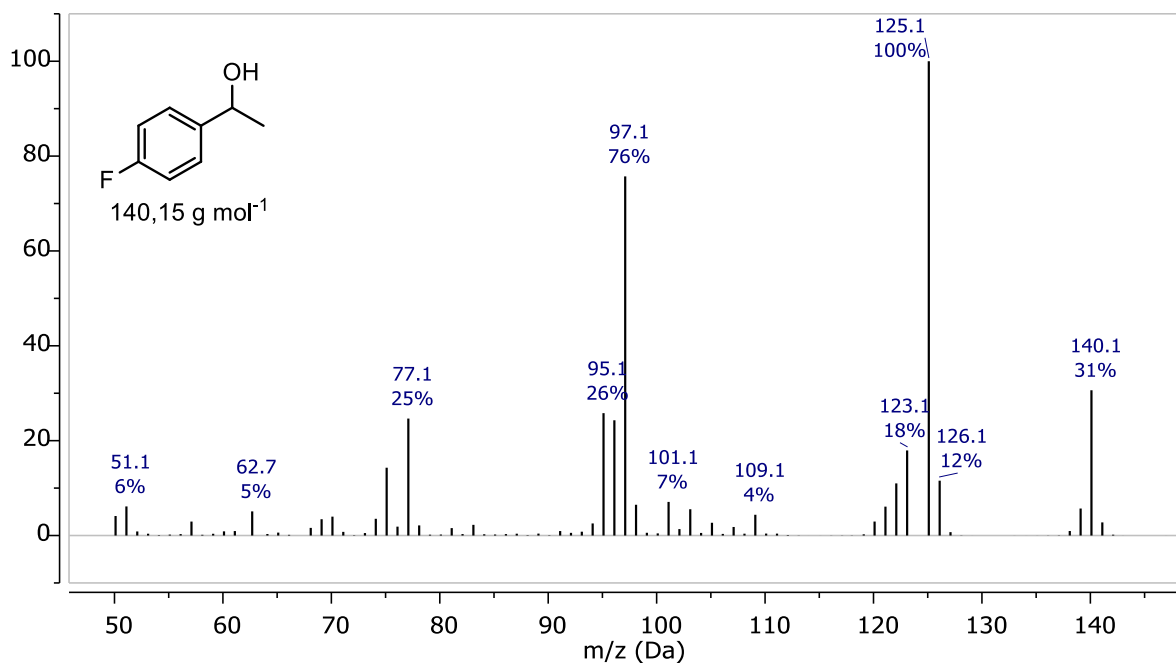
**Figura A21.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 1-(4-metoxifenil)-etanol (**5f**)**Figura A22.** Espectro no IV (ATR) de 1-(4-metoxifenil)-etanol (**5f**)

**Figura A23.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de 1-(4-metoxifenil)-etanol (**5f**)

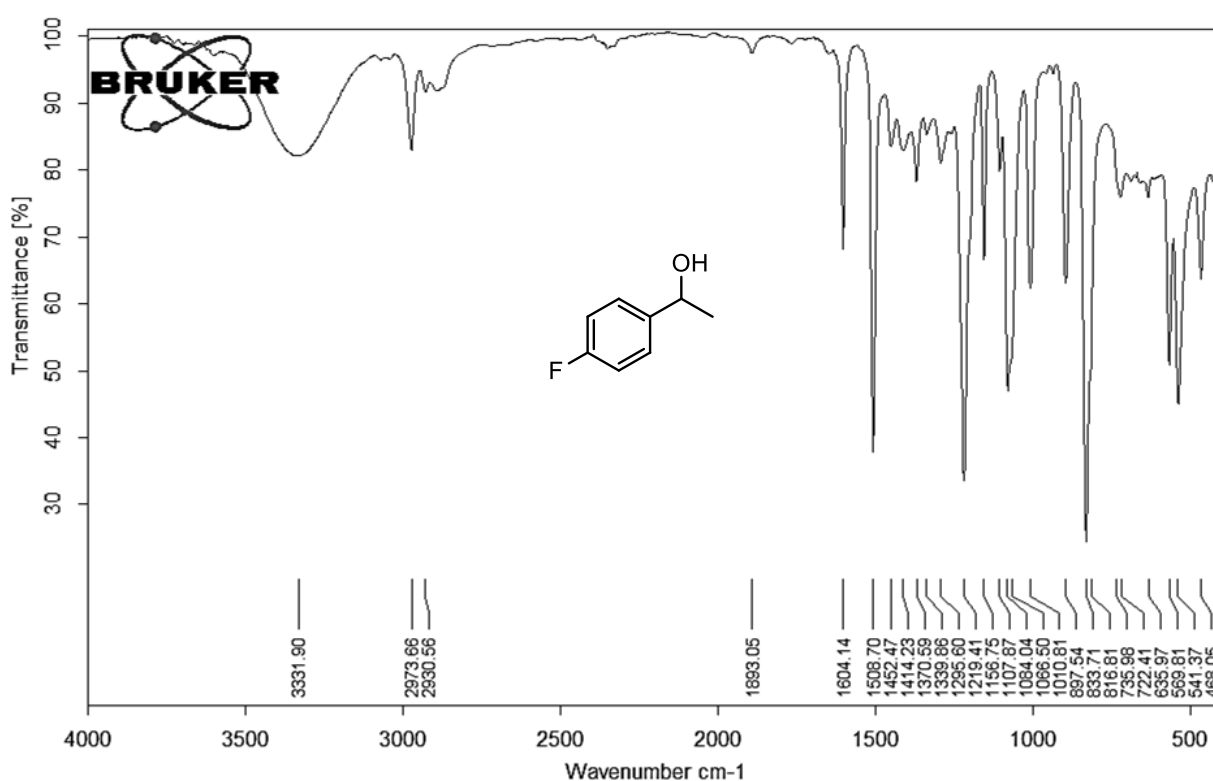
Laiza\_MRG\_40Me.1.1.1r

**Figura A24.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de 1-(4-metoxifenil)-etanol (**5f**)

**Figura A25.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 1-(4-fluorofenil)-etanol (**5g**)

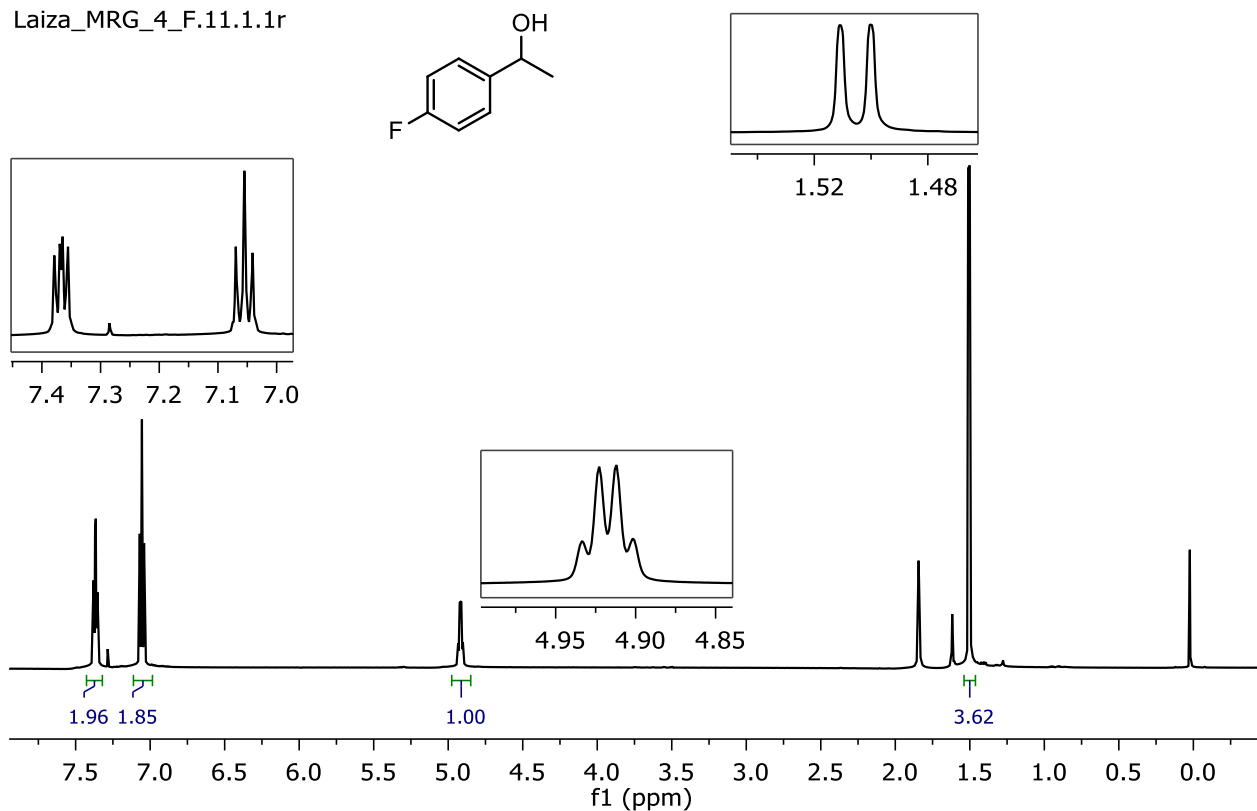
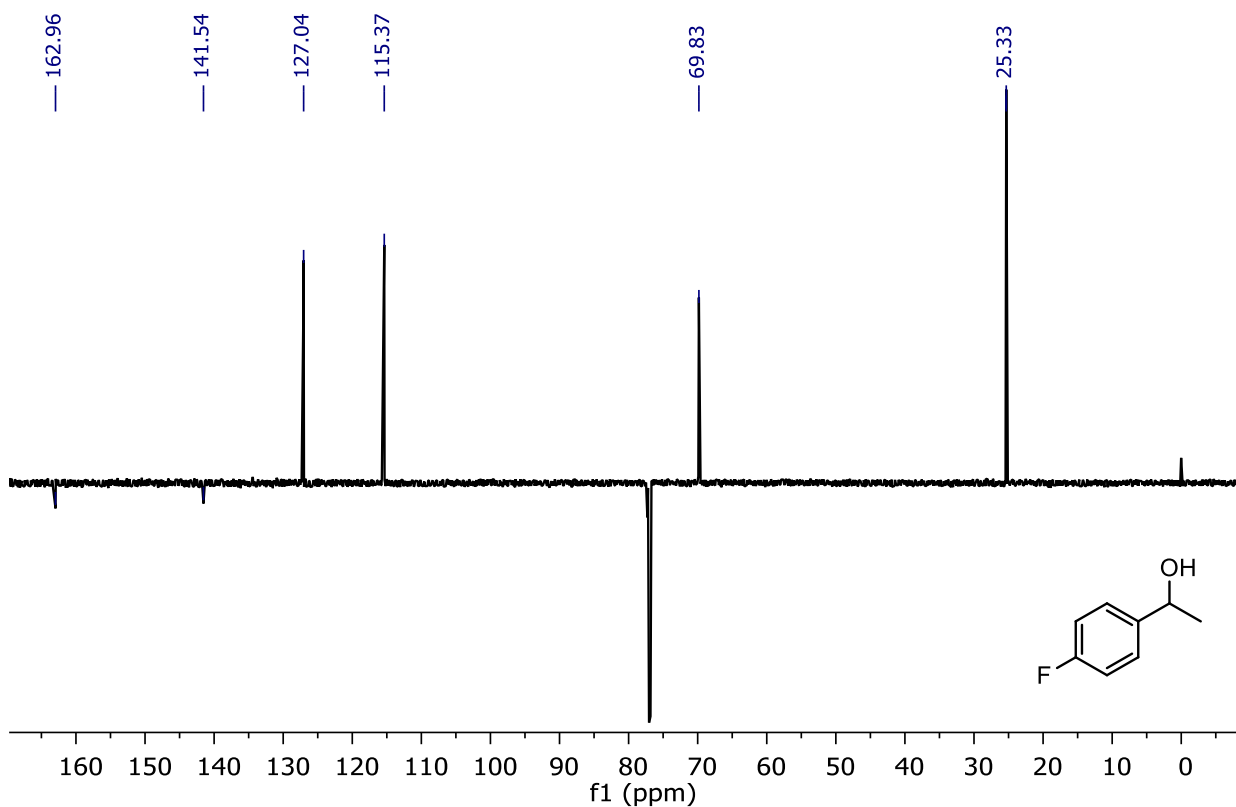


**Figura A26.** Espectro no IV (ATR) de 1-(4-fluorofenil)-etanol (**5g**)

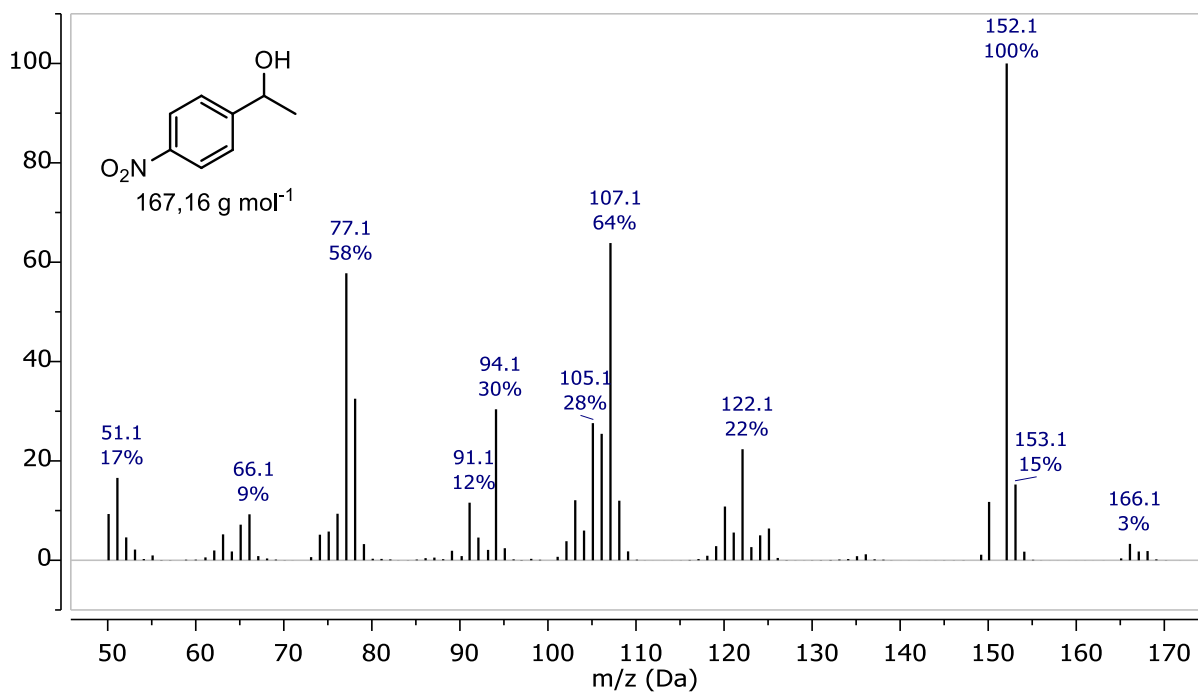
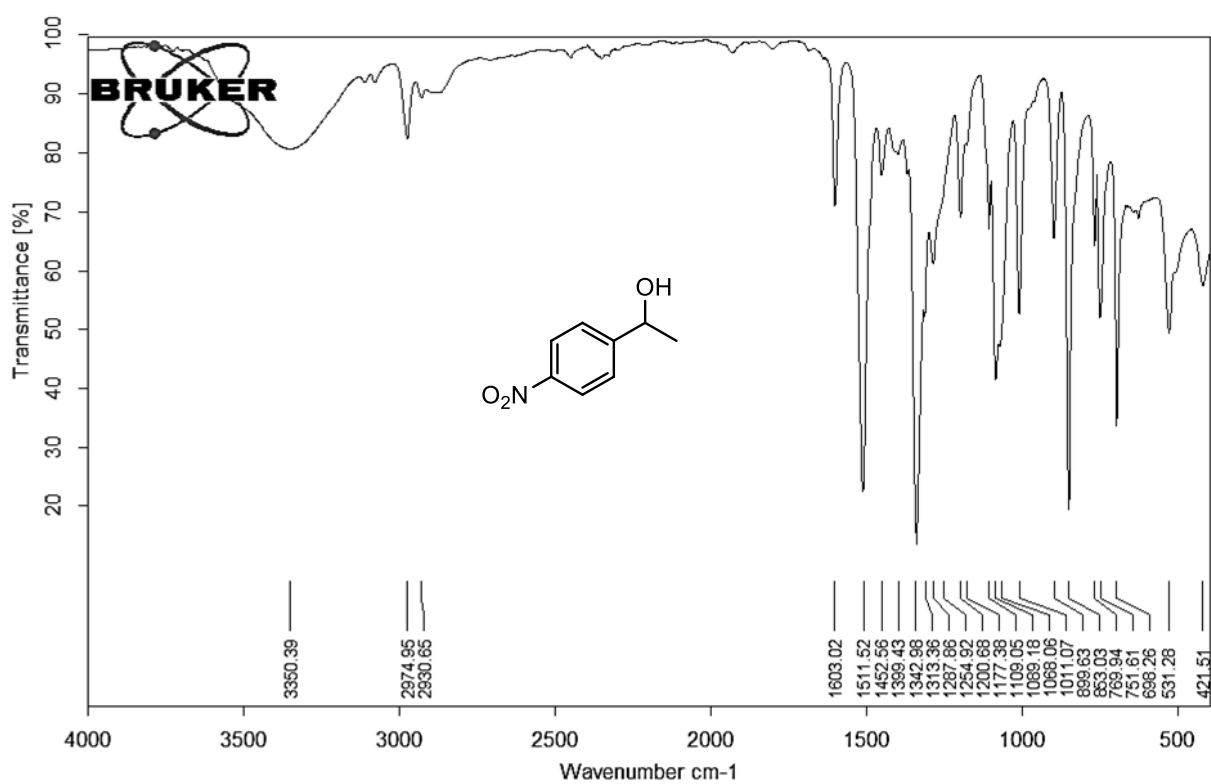


**Figura A27.** Espectro de RMN (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de <sup>1</sup>H de 1-(4-fluorofenil)-etanol (**5g**)

Laiza\_MRG\_4\_F.11.1.1r

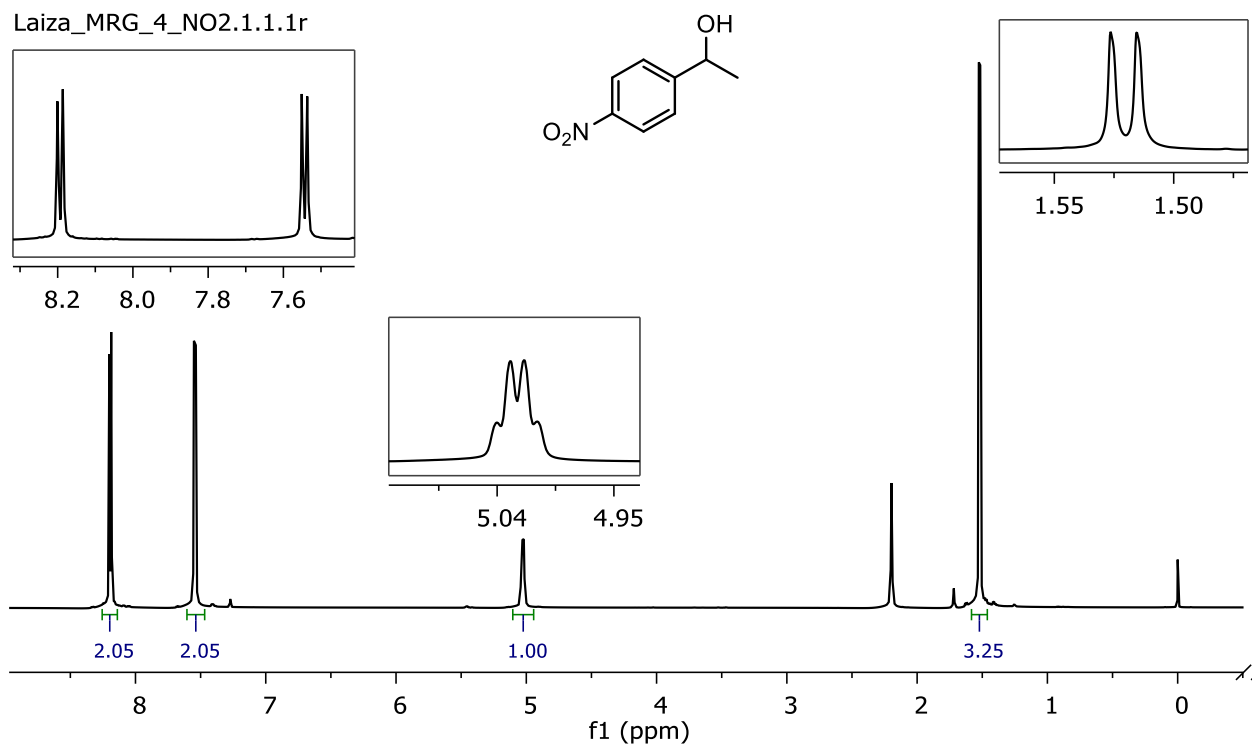
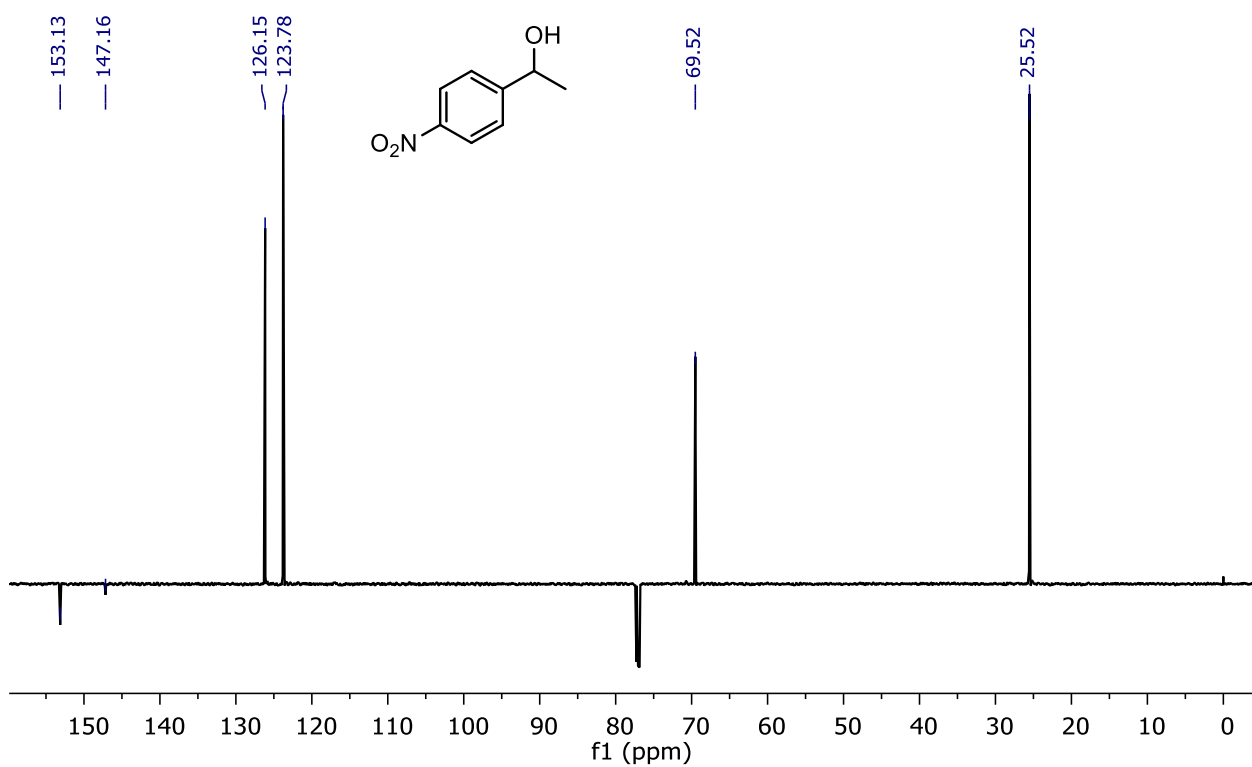
**Figura A28.** Espectro de RMN (150,90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de <sup>13</sup>C (DEPTQ) de 1-(4-fluorofenil)-etanol (**5g**)

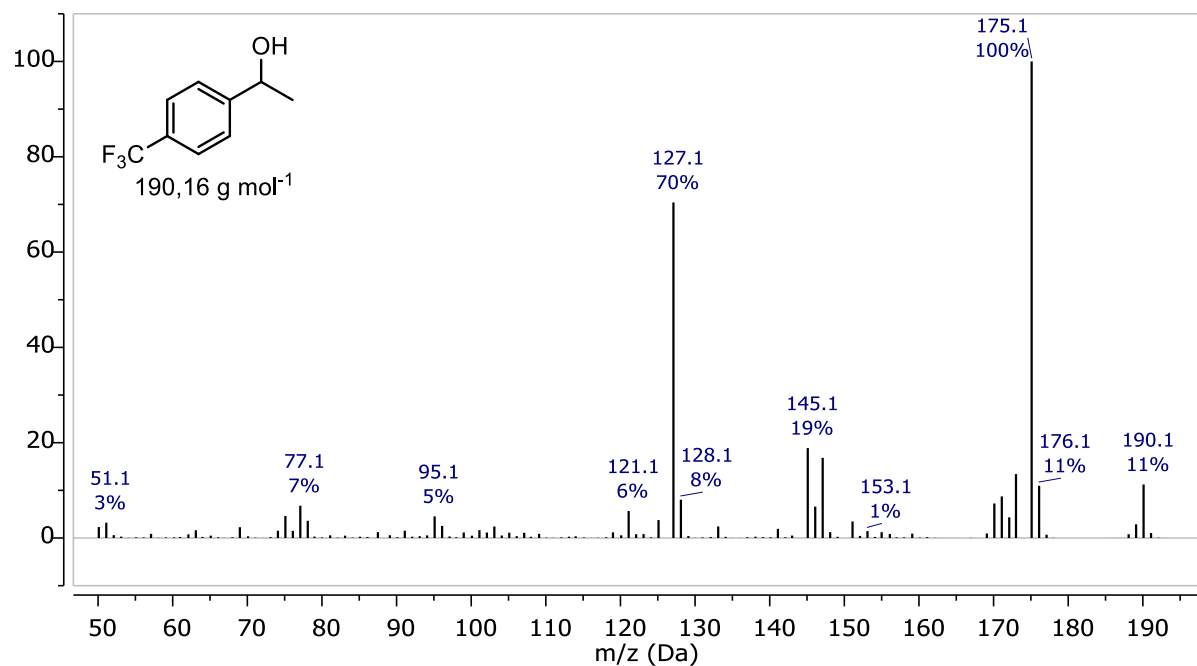
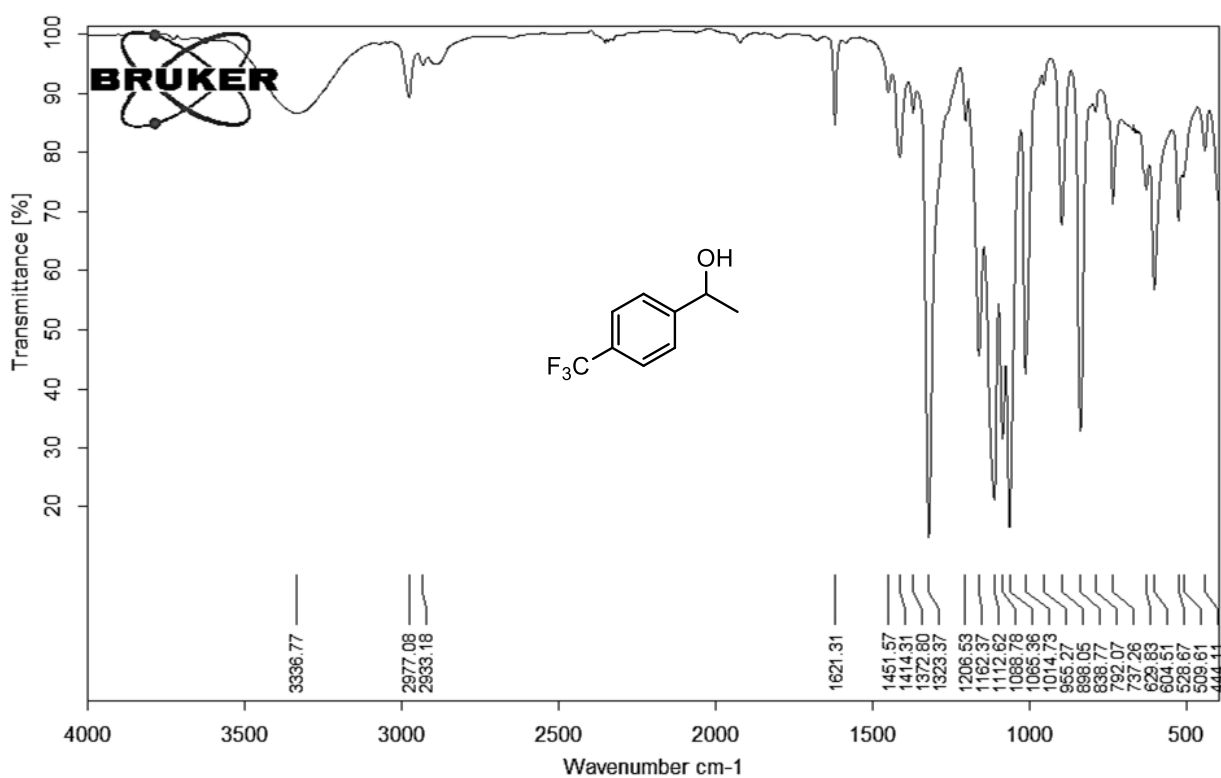


**Figura A29.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 1-(4-nitrofenil)-etanol (**5h**)**Figura A30.** Espectro no IV (ATR) de 1-(4-nitrofenil)-etanol (**5h**)

**Figura A31.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de 1-(4-nitrofenil)-etanol (**5h**)

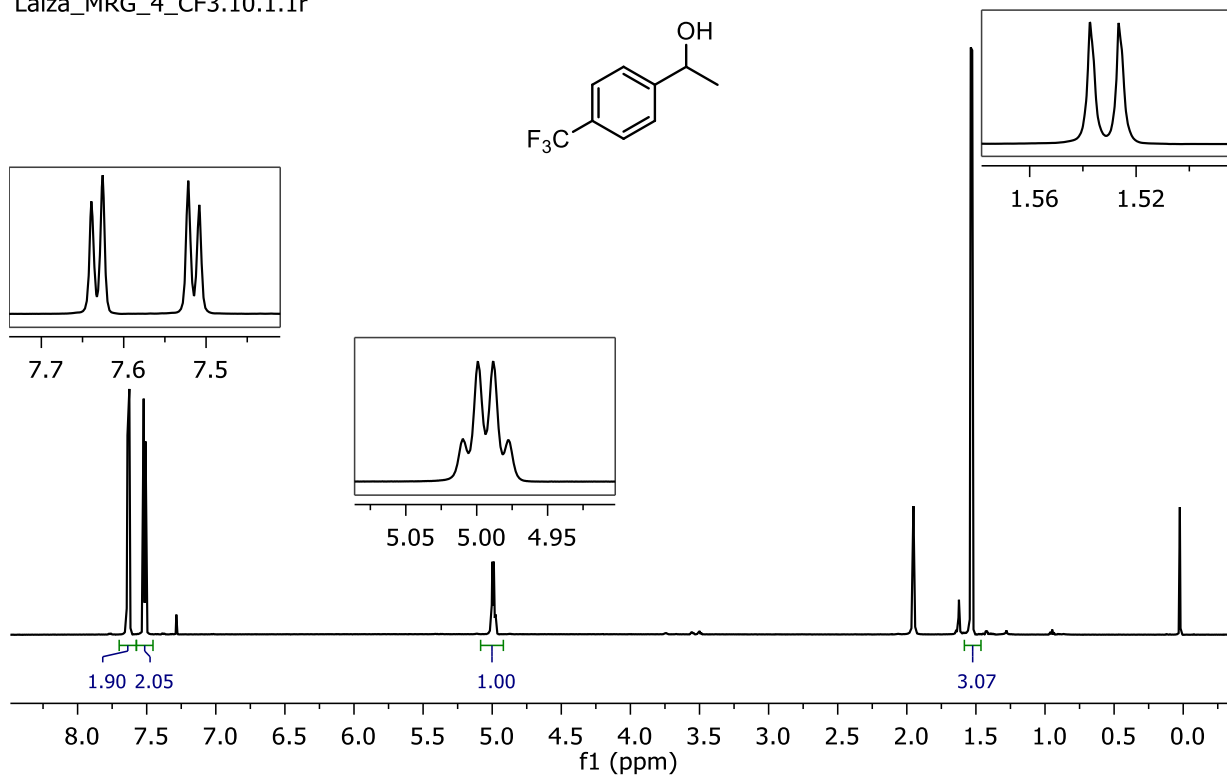
Laiza\_MRG\_4\_NO2.1.1.1r

**Figura A32.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de 1-(4-nitrofenil)-etanol (**5h**)

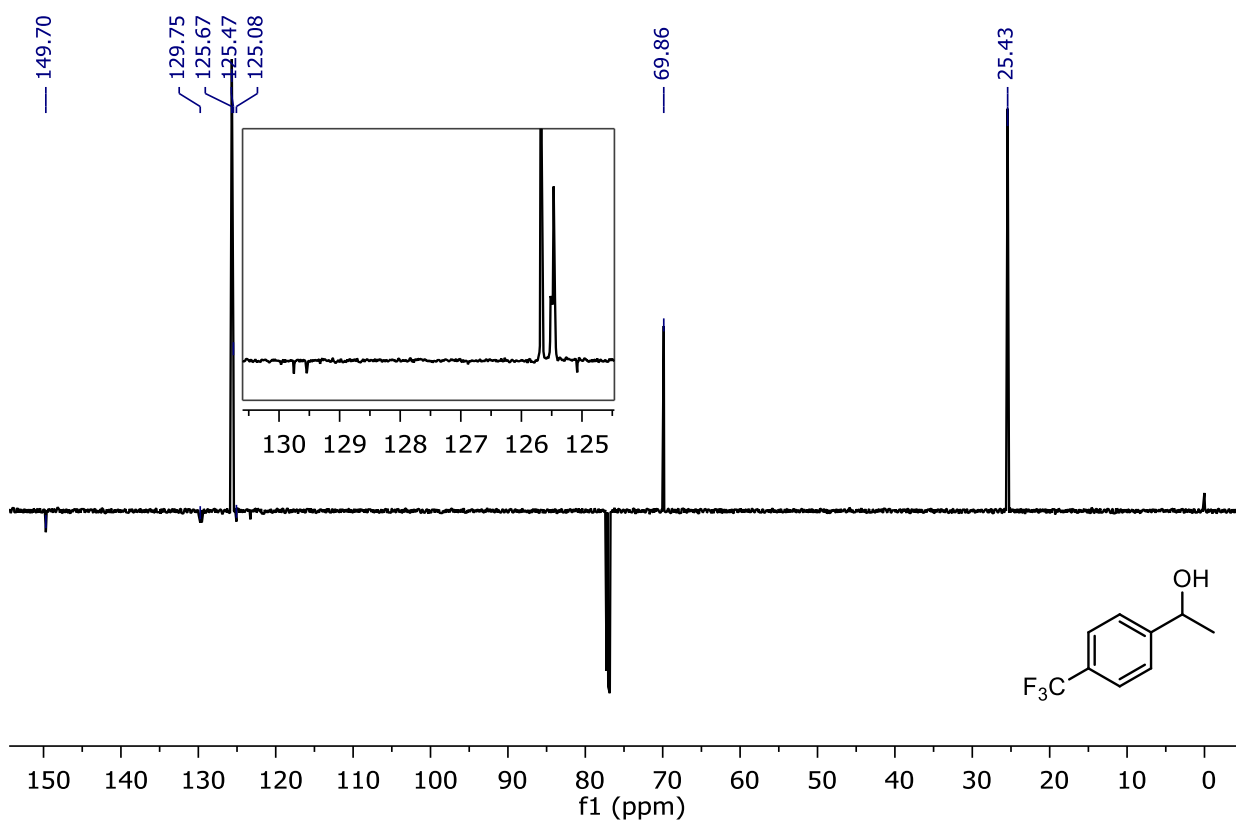
**Figura A33.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 1-(4-trifluormetilfenil)-etanol (**5i**)**Figura A34.** Espectro no IV (ATR) de 1-(4-trifluormetilfenil)-etanol (**5i**)

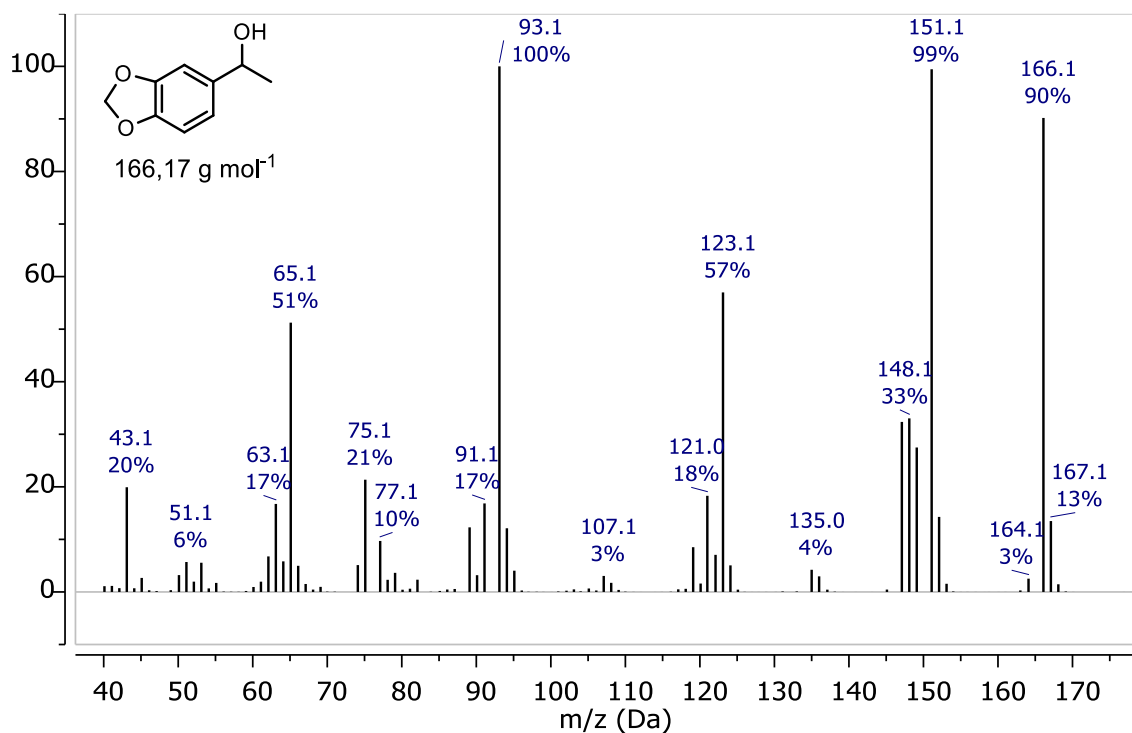
**Figura A35.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de 1-(4-trifluometilfenil)-etanol (**5i**)

Laiza\_MRG\_4\_CF3.10.1.1r

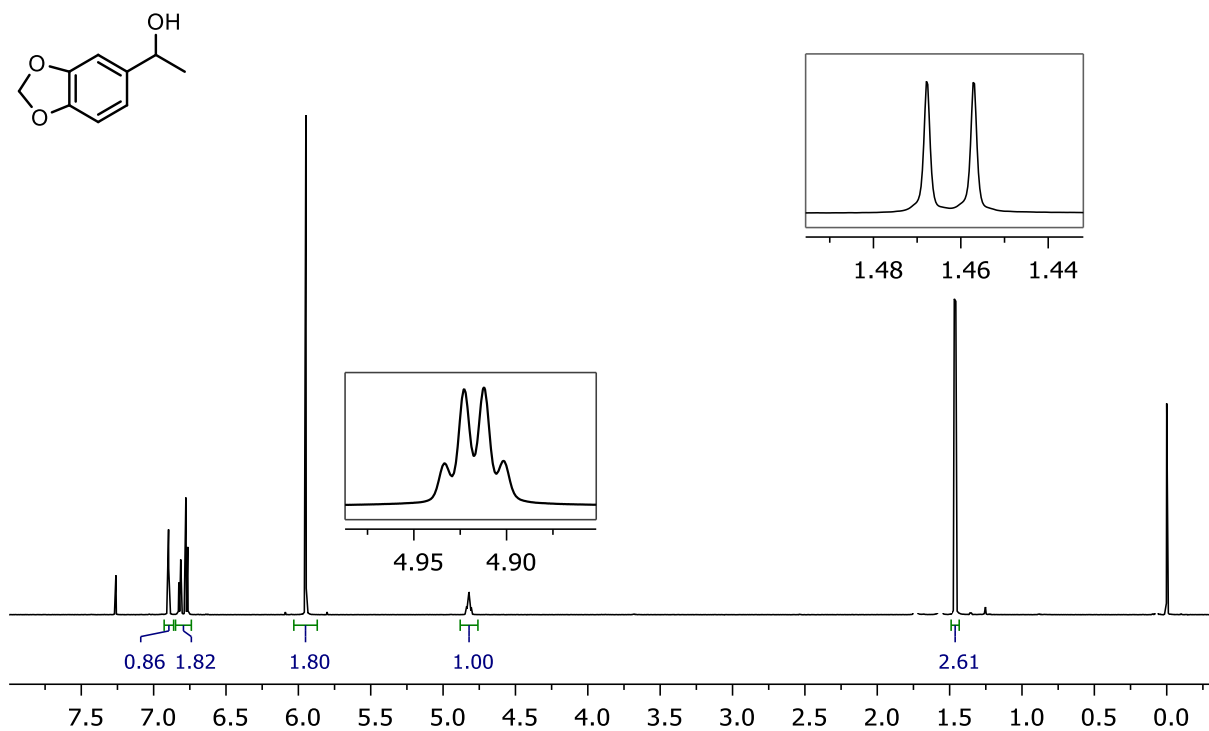


**Figura A36.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de 1-(4-trifluorometilfenil)-etanol (**5i**)

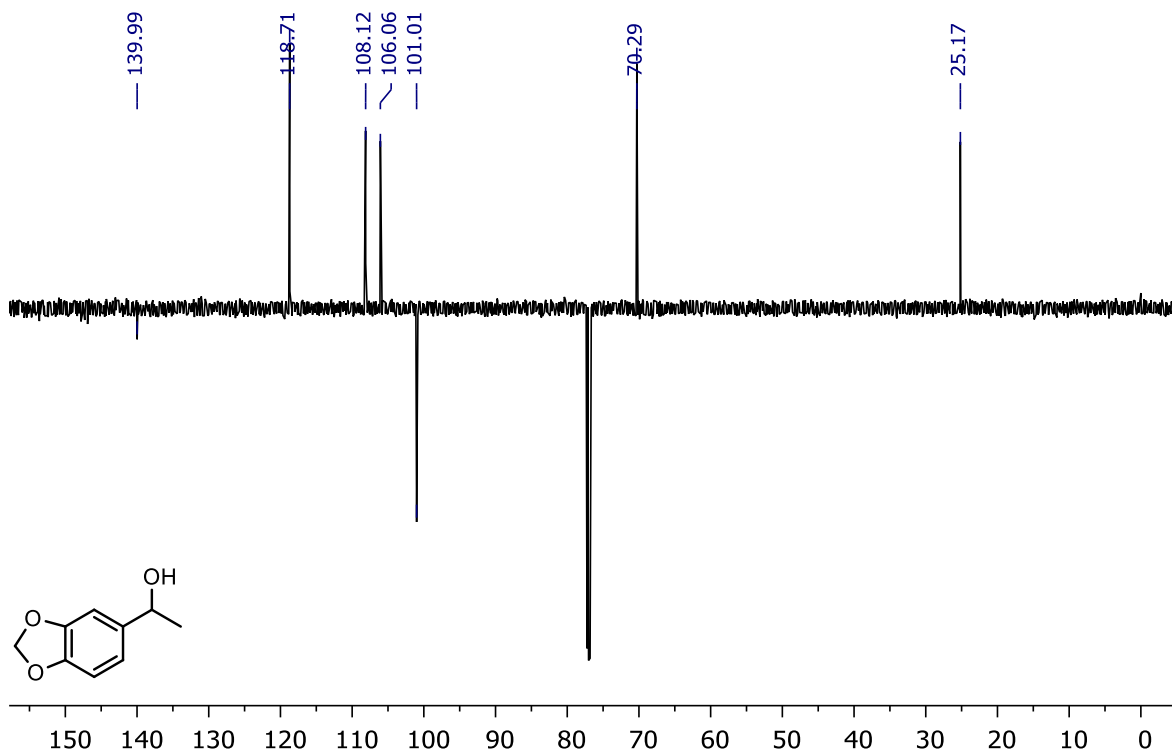


**Figura A37.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-etanol (**5j**)**Figura A38.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-etanol (**5j**)

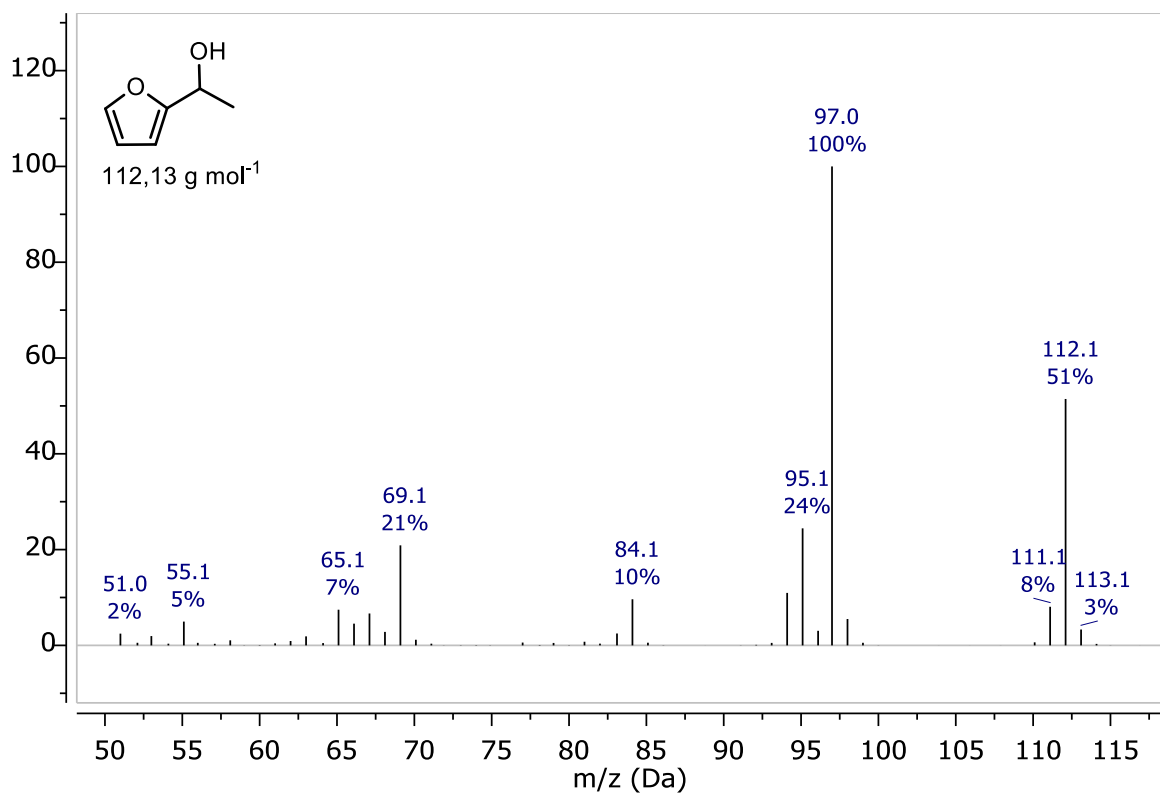
Laiza\_MRG\_BenzoEt.1.1.1r



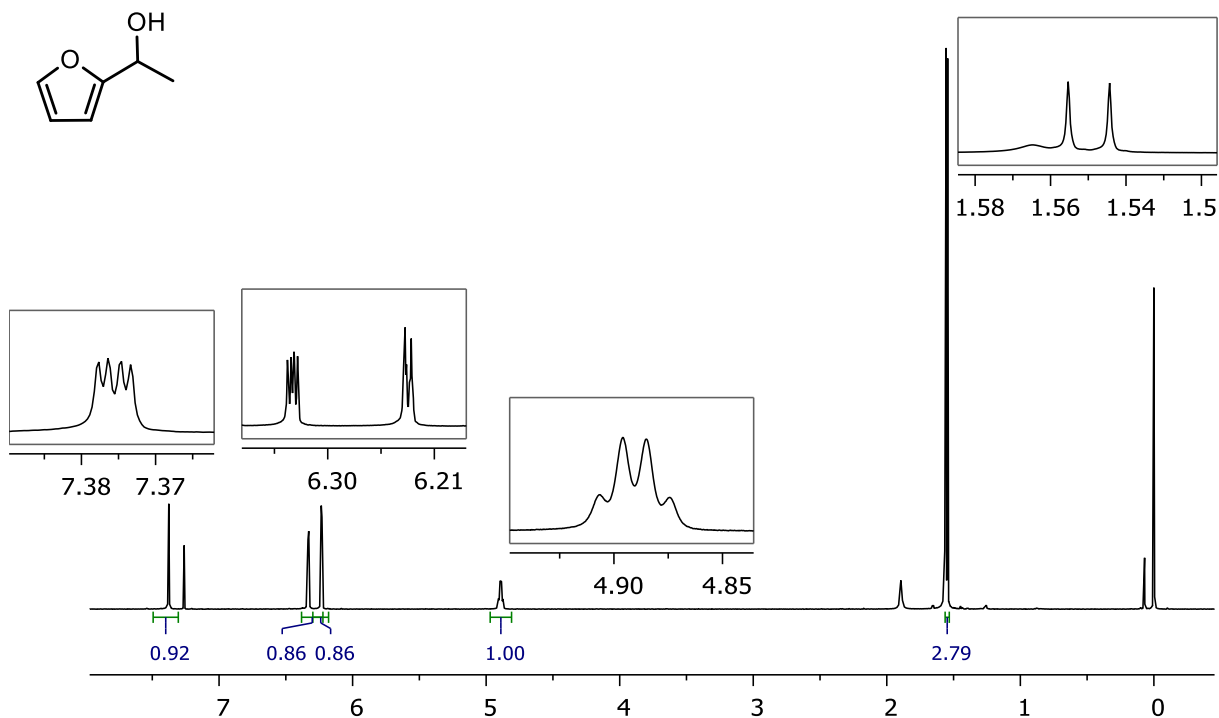
**Figura A39.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-etanol (**5j**)



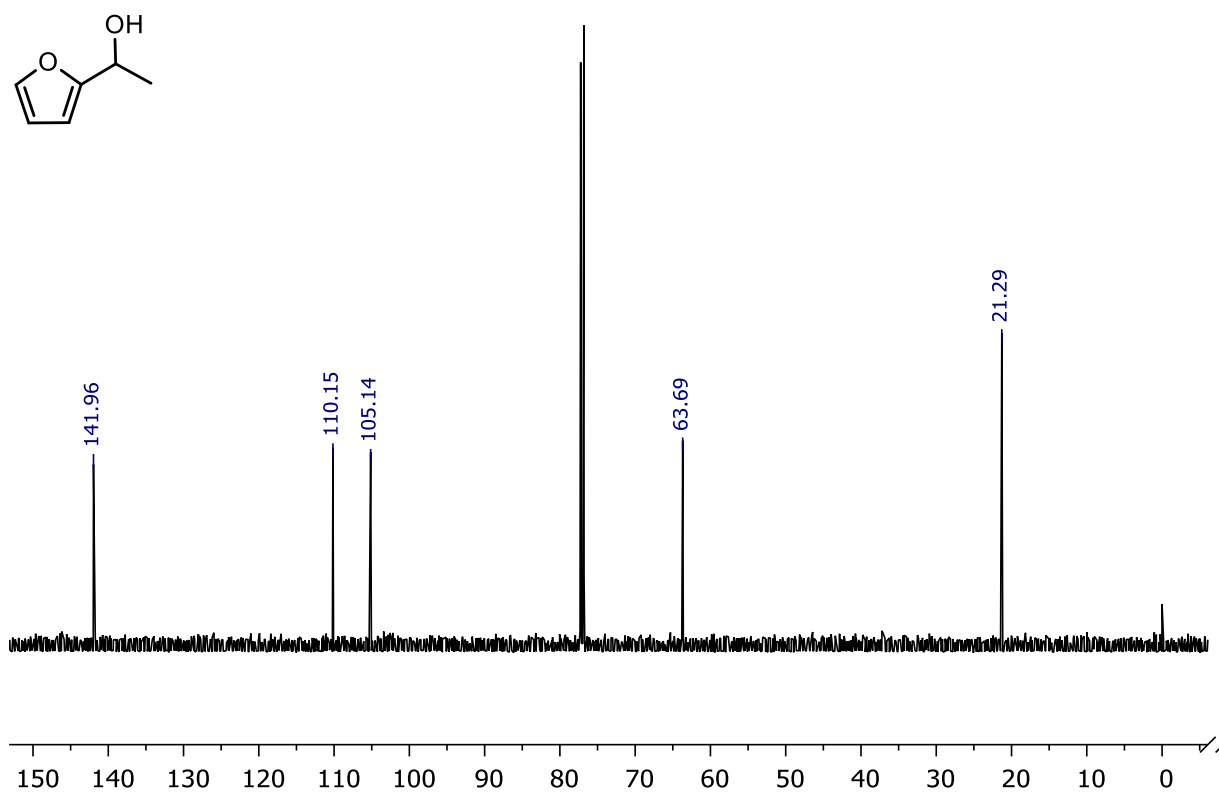
**Figura A40.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 1-(2-furanil)-etanol (**5k**)

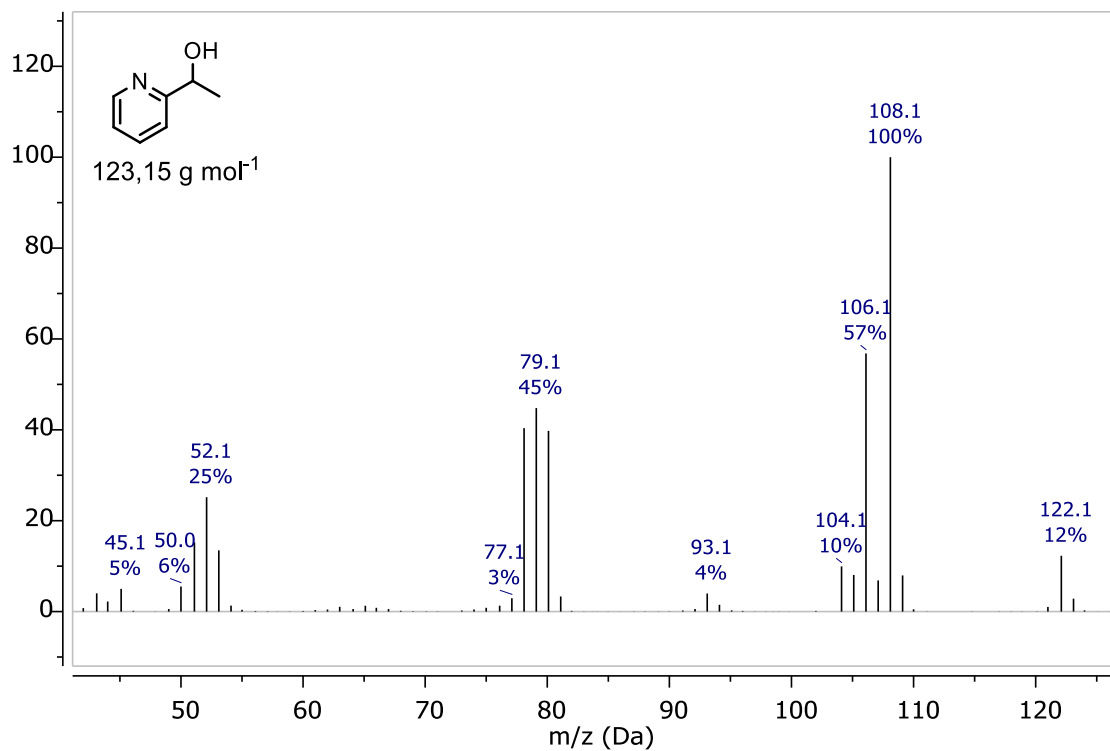


**Figura A41.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de 1-(2-furanil)-etanol (**5k**)

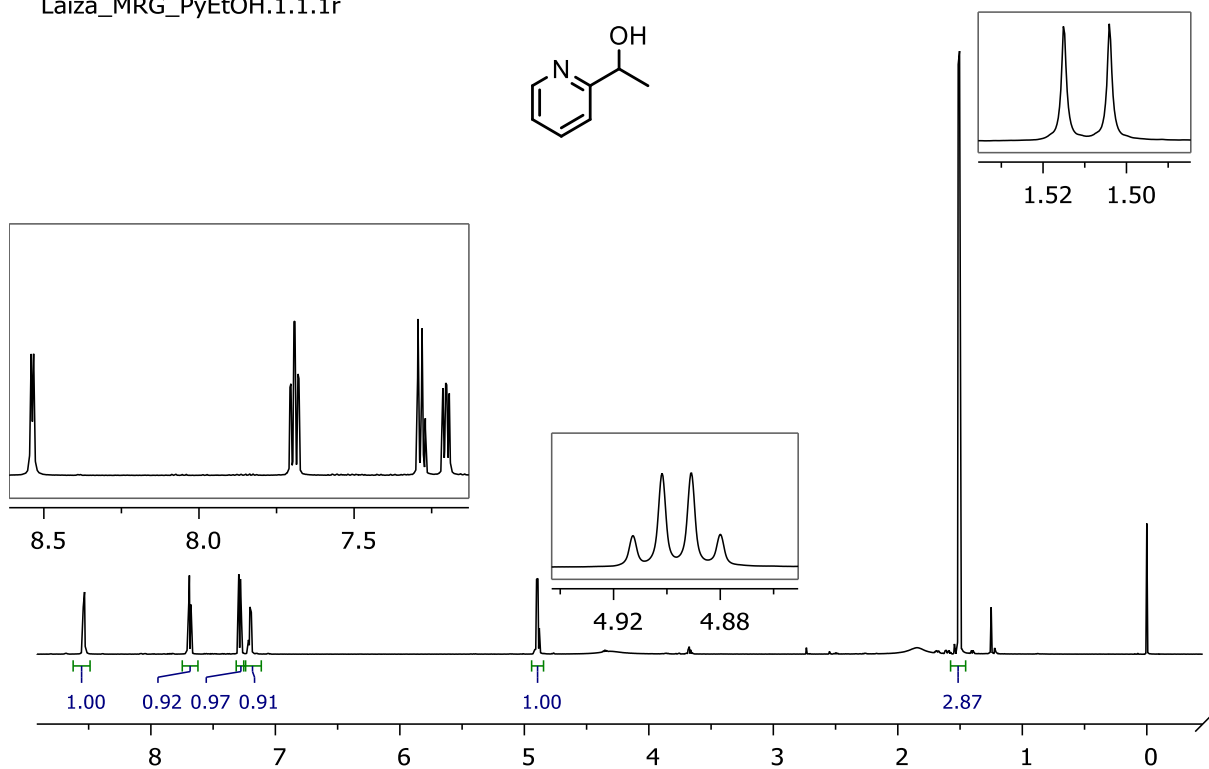


**Figura A42.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de 1-(2-furanil)-etanol (**5k**)



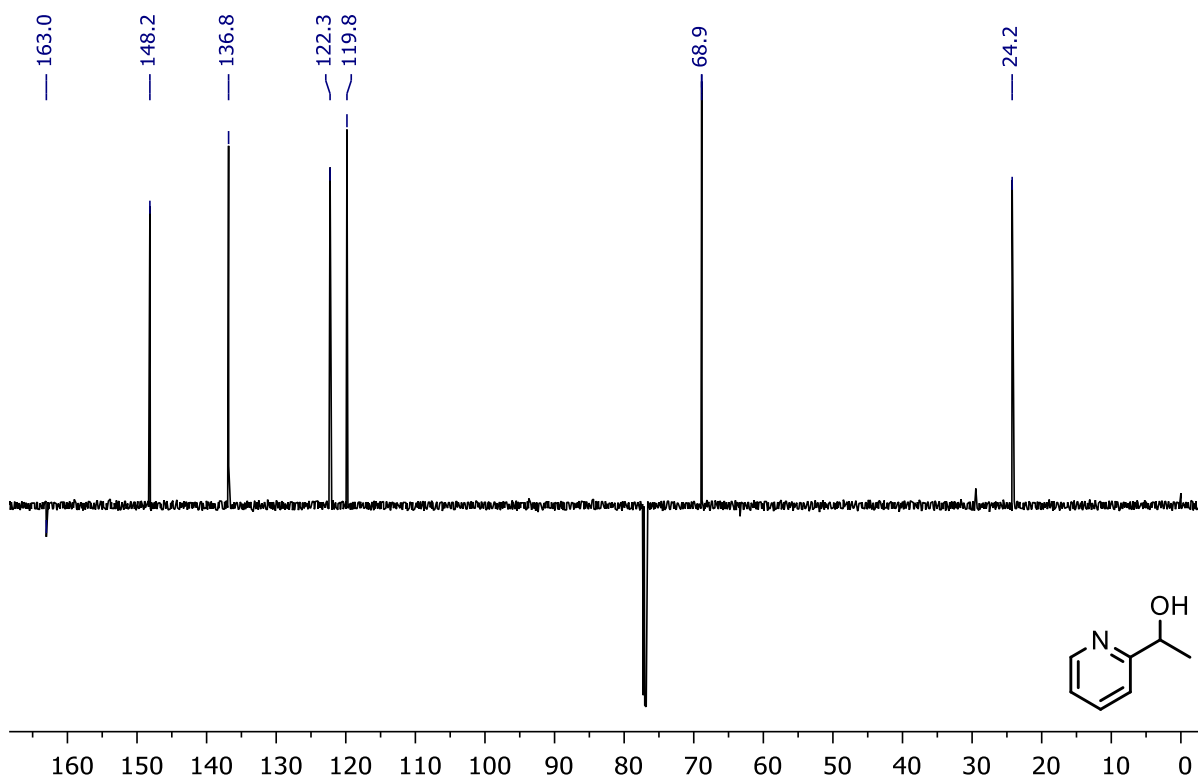
**Figura A43.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de 1-(2-piridinil)-etanol (**5I**)**Figura A44.** Espectro de RMN (600,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de <sup>1</sup>H de 1-(2-piridinil)-etanol (**5I**)

Laiza\_MRG\_PyEtOH.1.1.1r



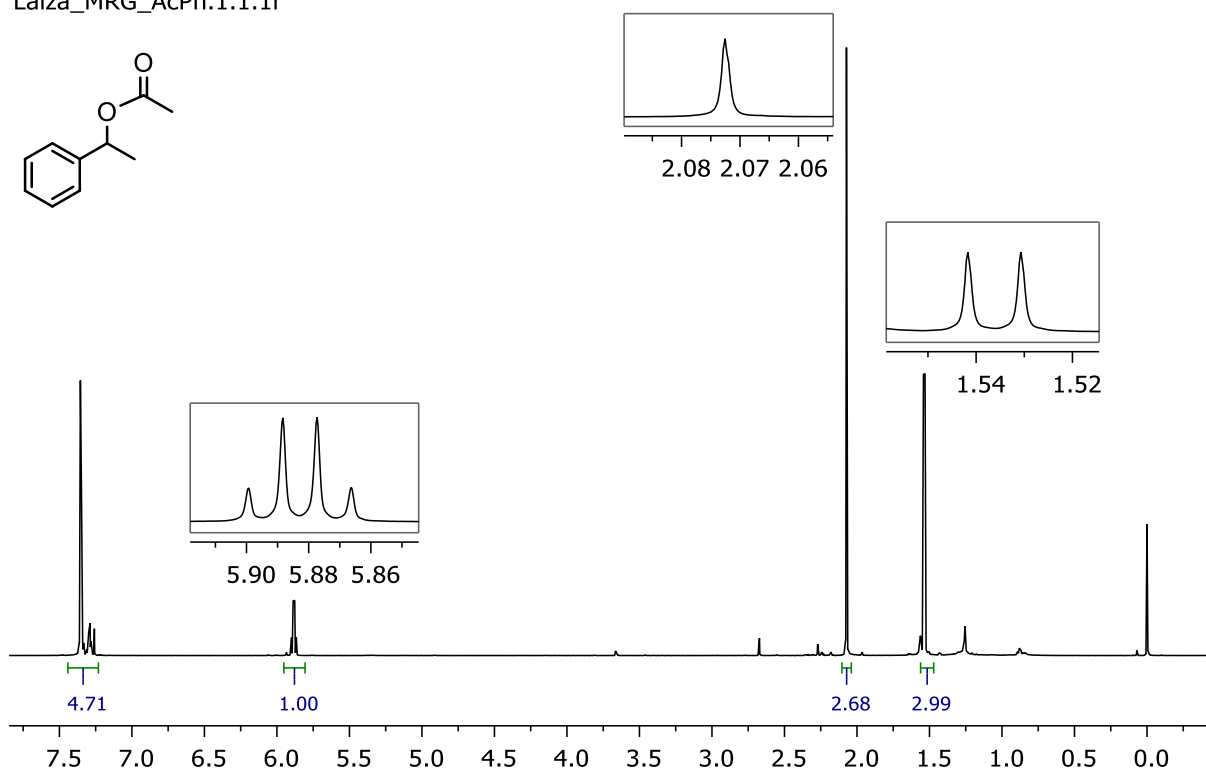


**Figura A45.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de 1-(2-piridinil)-etanol (5I)

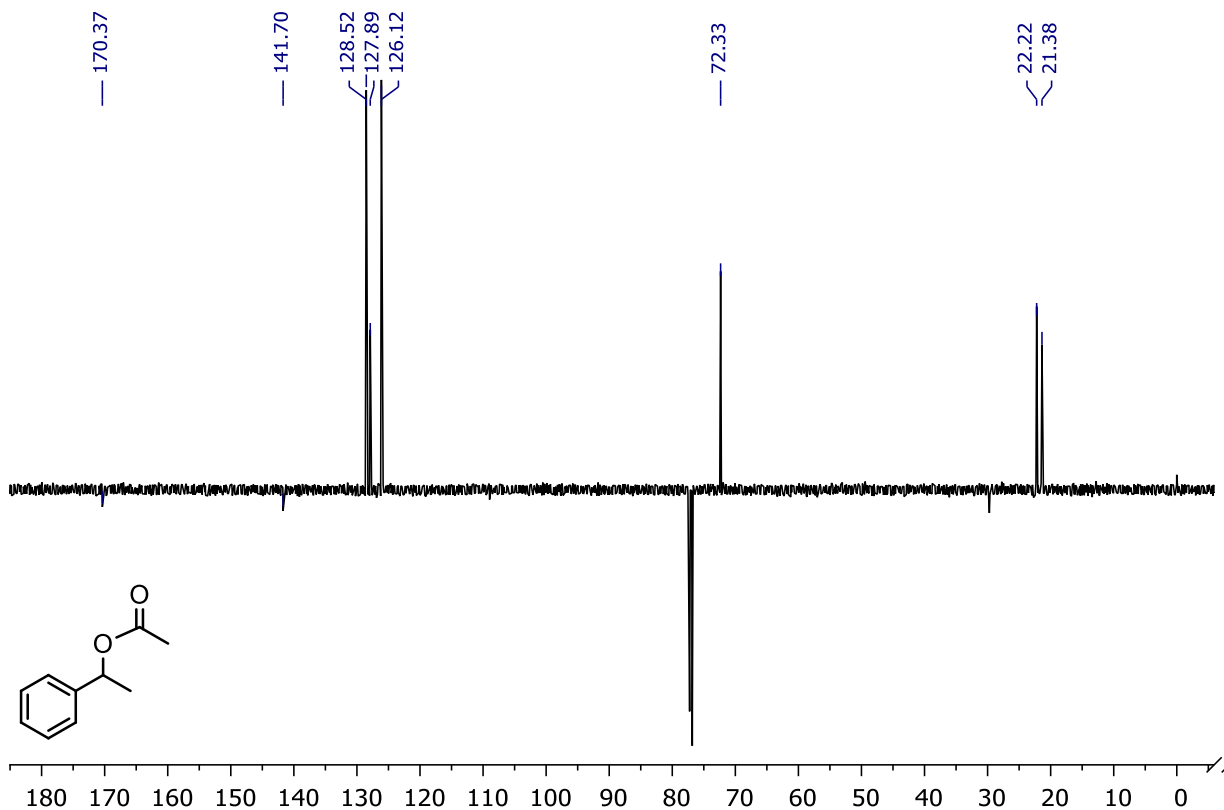


**Figura A46.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de acetato de 1-feniletila (6a')

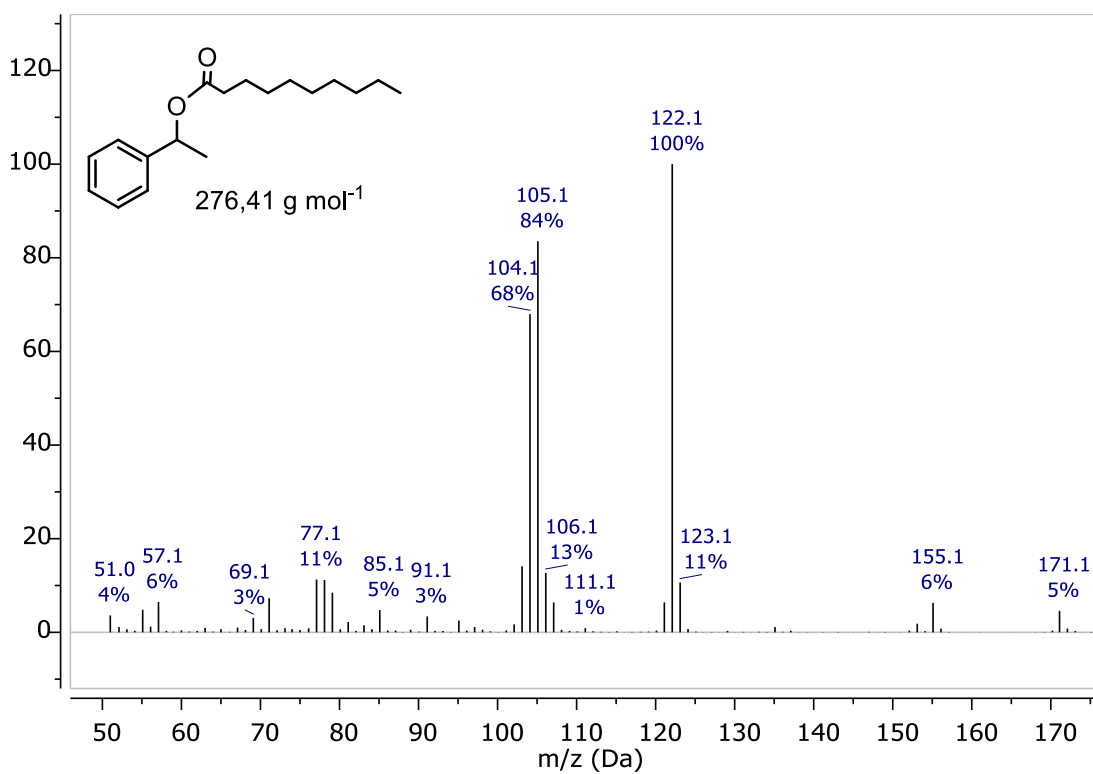
Laiza\_MRG\_AcPh.1.1.1r



**Figura A47.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de acetato de 1-feniletila (**6a'**)

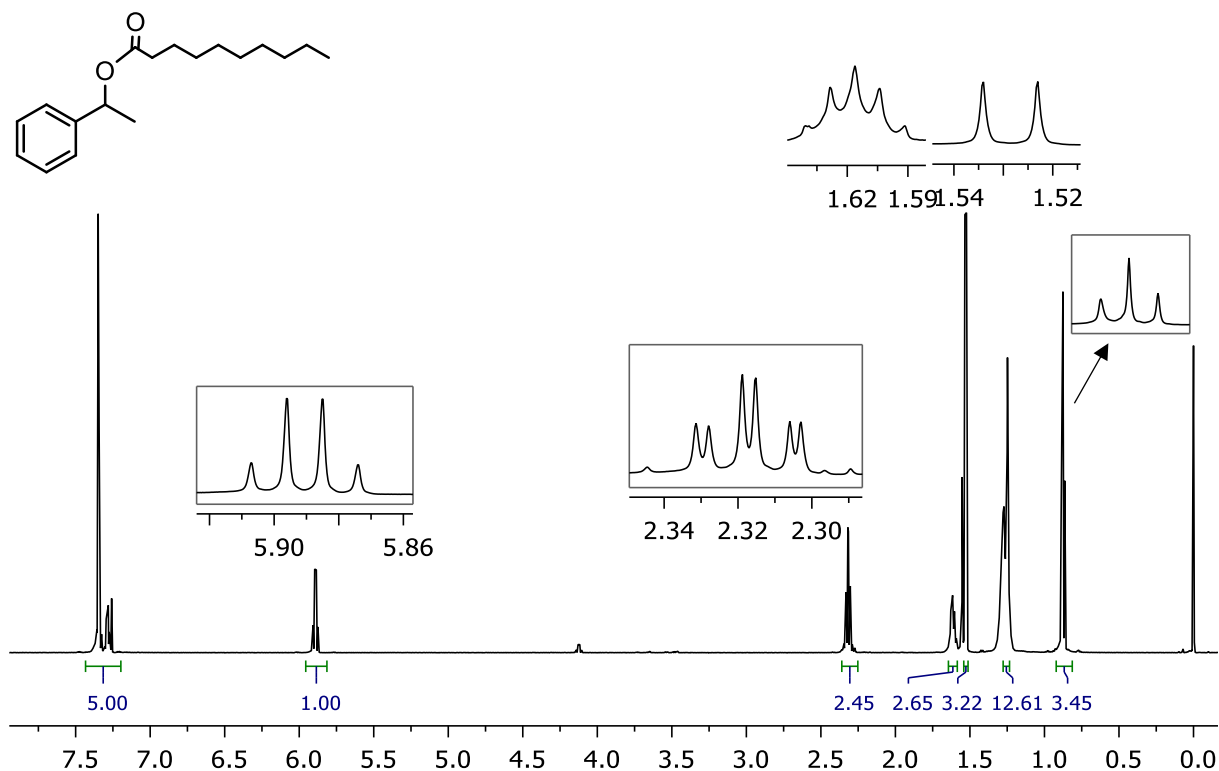
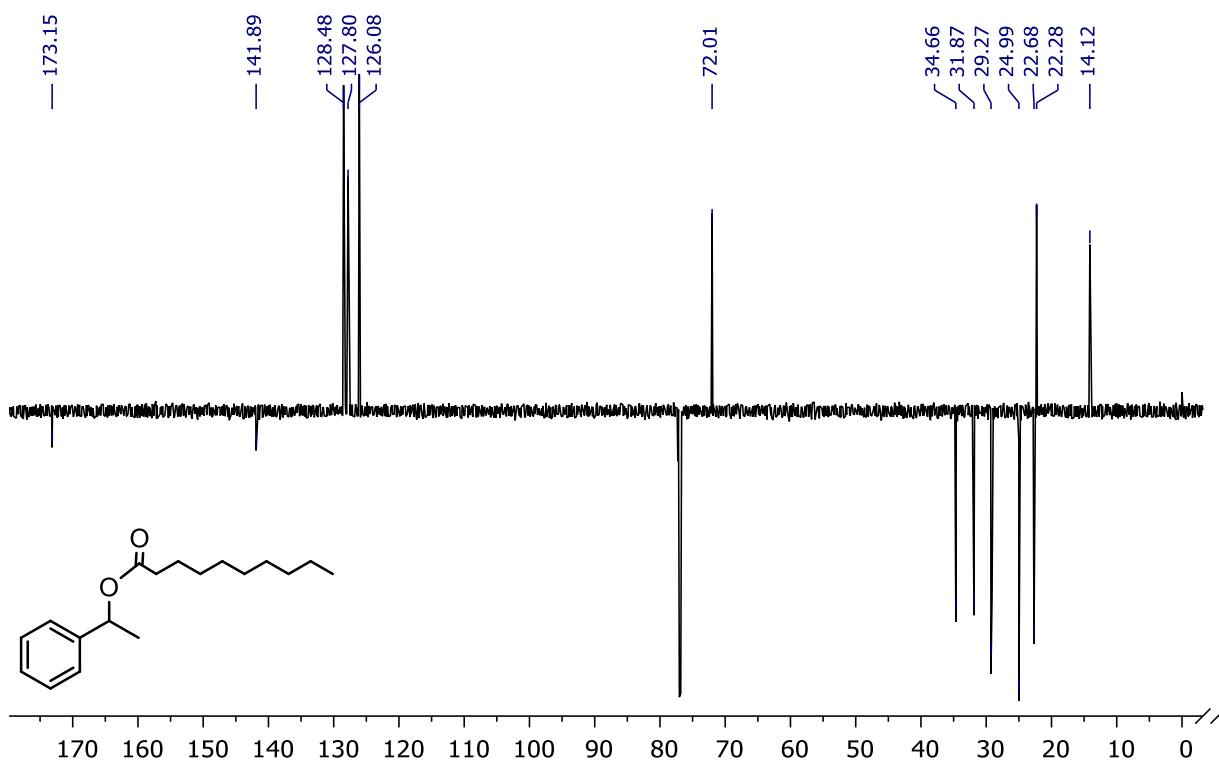


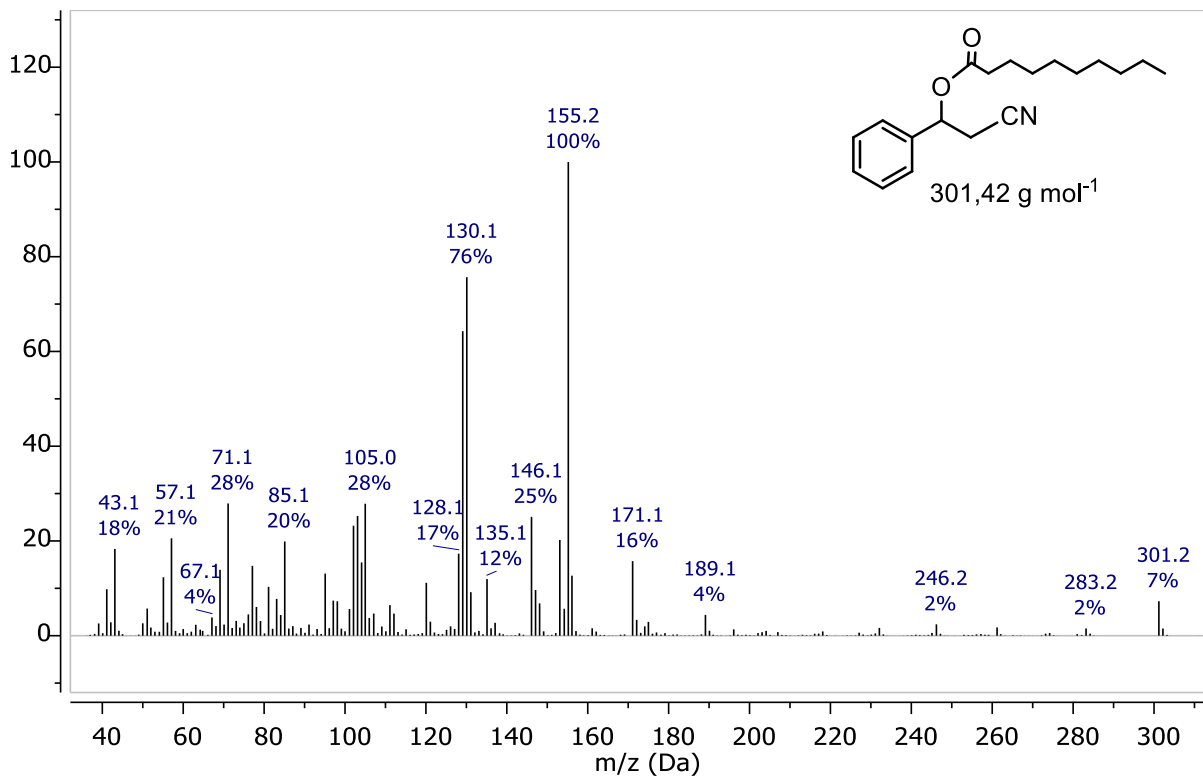
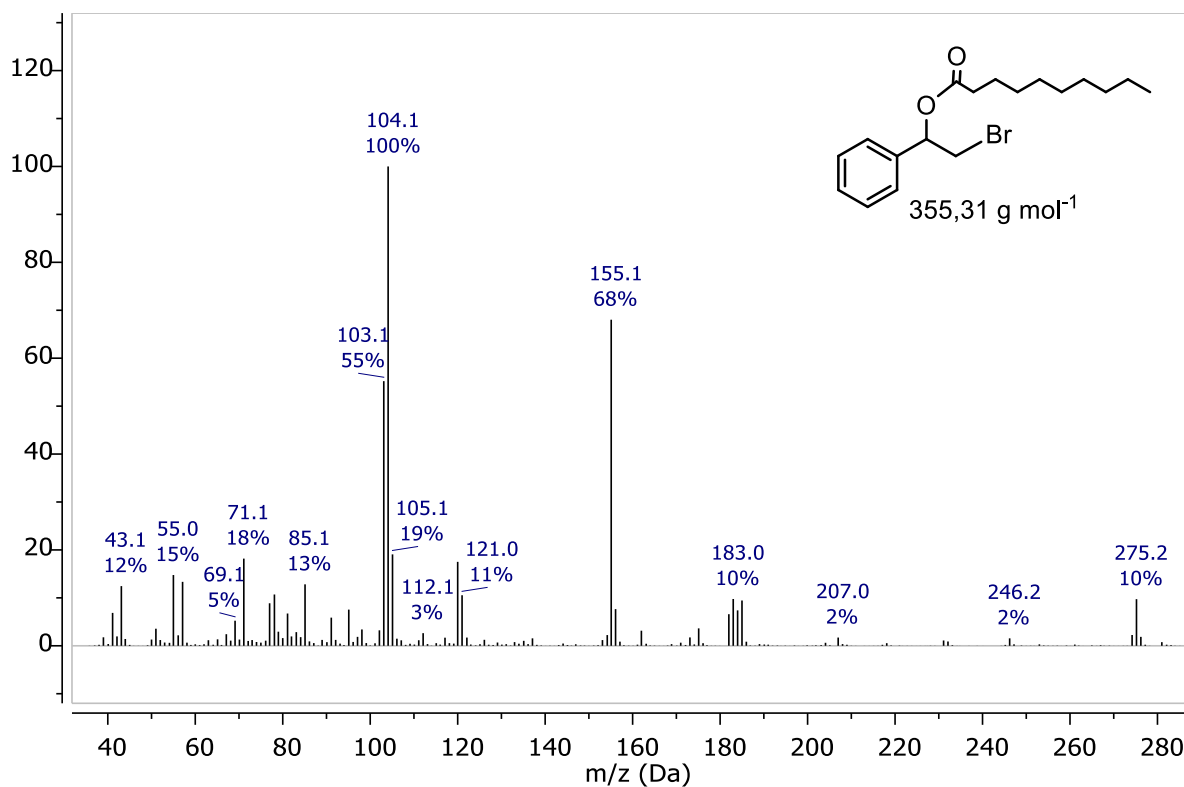
**Figura A48.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 1-feniletila (**6a**)

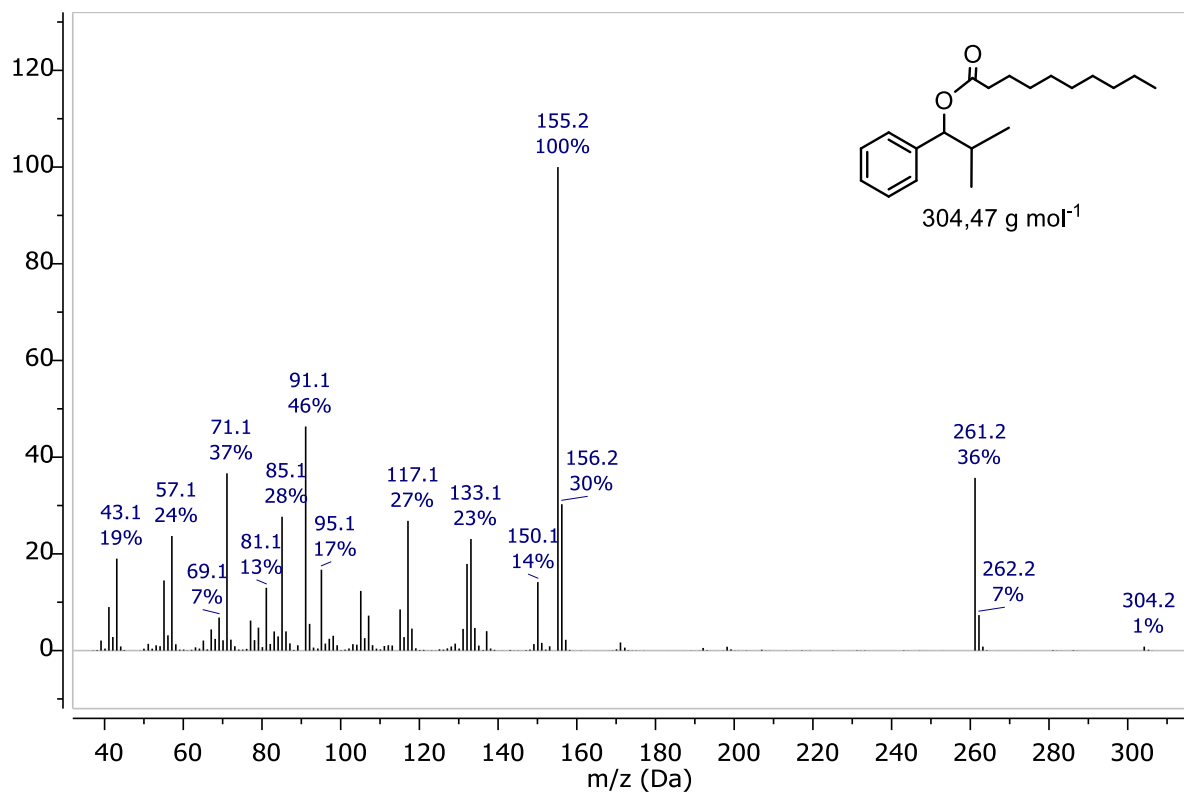
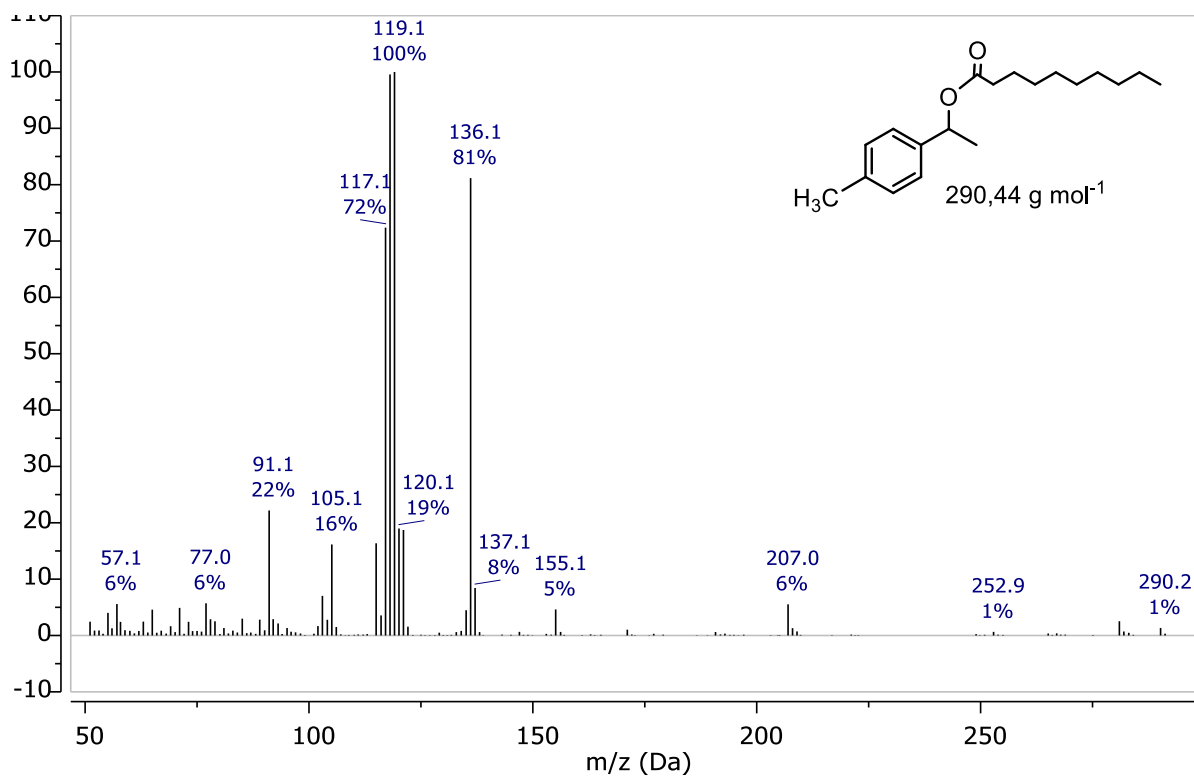


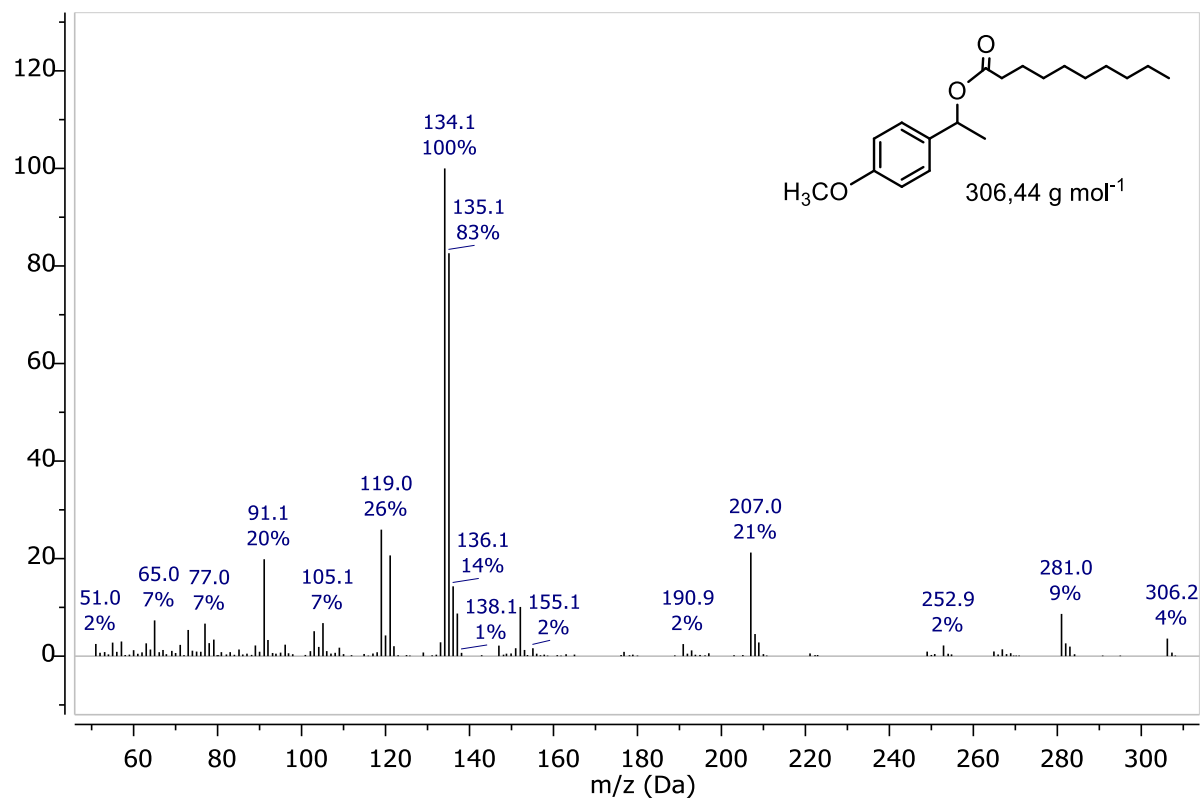
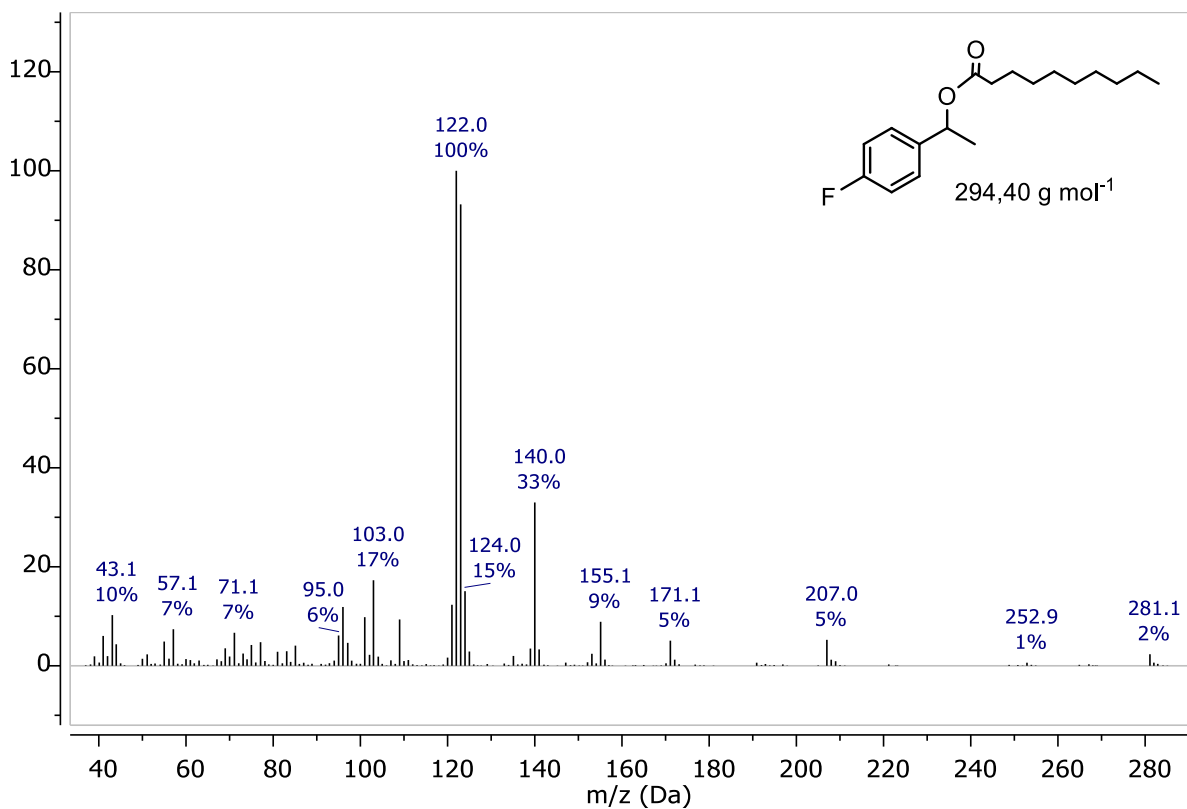
**Figura A49.** Espectro de RMN (600,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^1\text{H}$  de decanoato de 1-feniletila (**6a**)

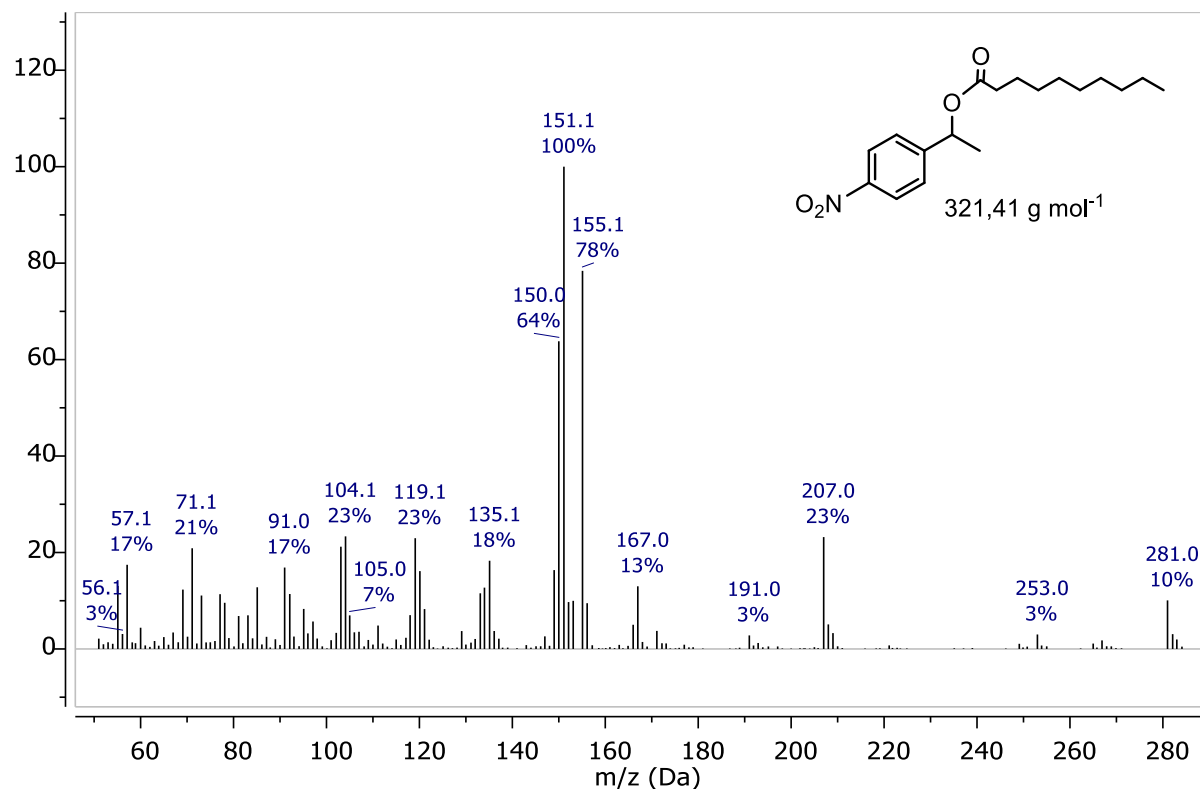
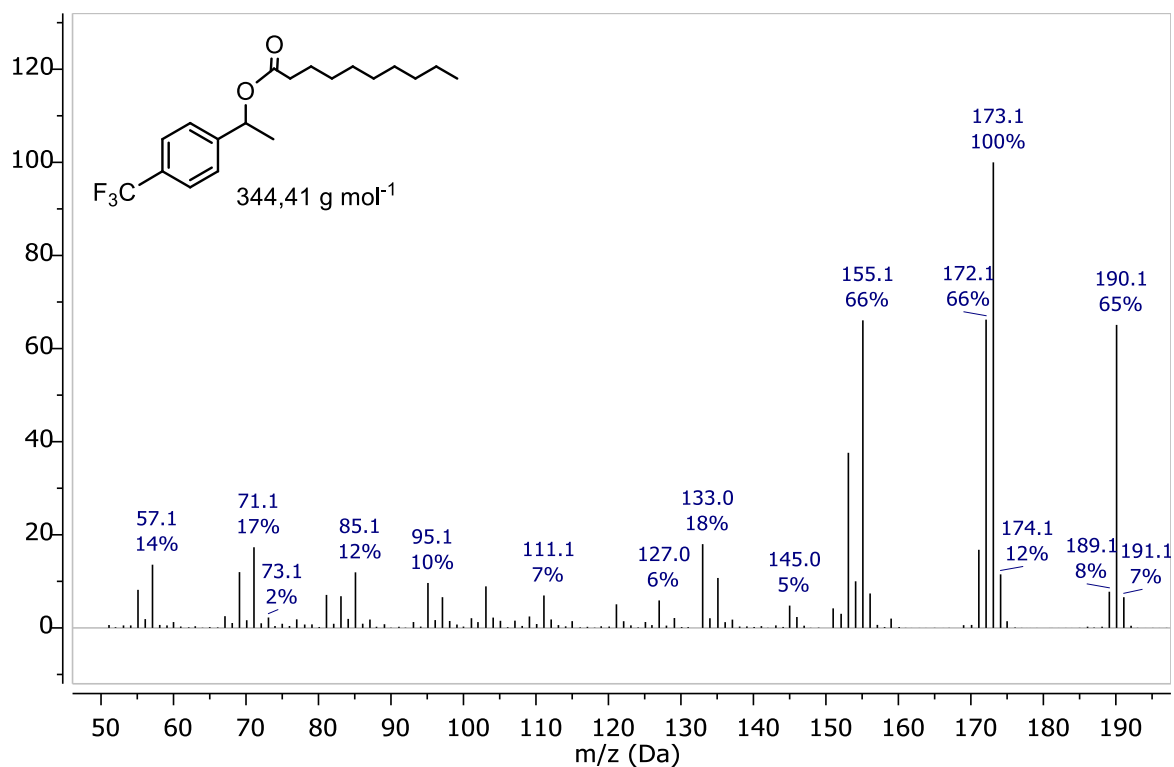
Laiza\_MRG\_DecaPh.1.1.1r

**Figura A50.** Espectro de RMN (150,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ) de decanoato de 1-feniletila (**6a**)

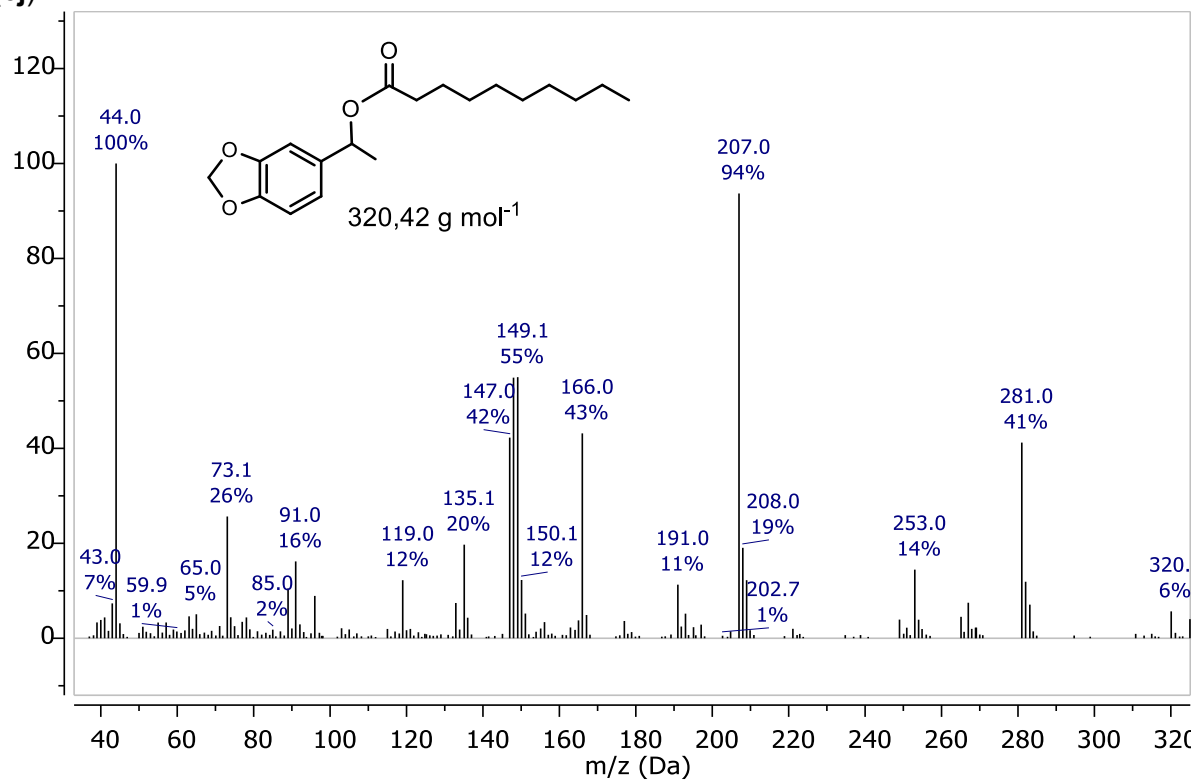
**Figura A51.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 2-ciano-1-feniletila (**6b**)**Figura A52.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 2-bromo-1-feniletila (**6c**)

**Figura A53.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 2-metil-1-fenilpropila (**6d**)**Figura A54.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 1-(4-metilfenil)-etila (**6e**)

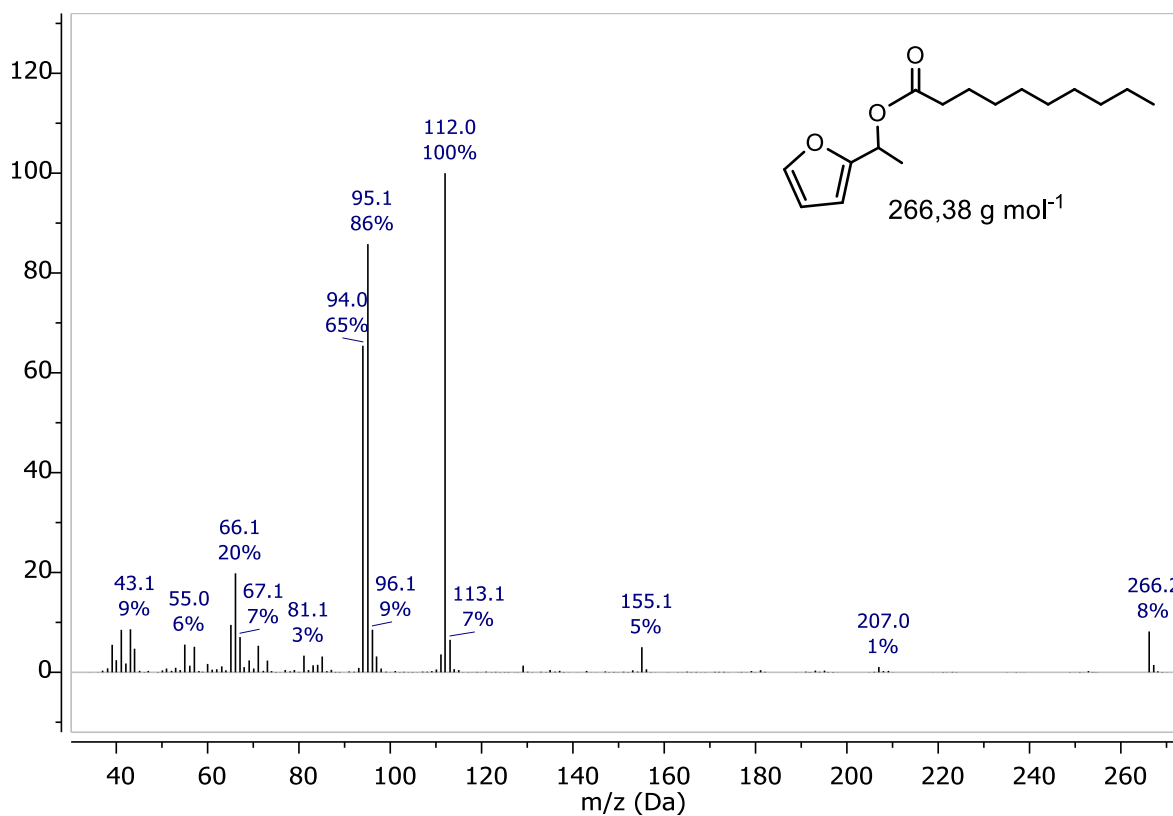
**Figura A55.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 1-(4-metoxifenil)-etila (**6f**)**Figura A56.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 1-(4-fluorofenil)-etila (**6g**)

**Figura A57.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 1-(4-nitrofenil)-etila (**6h**)**Figura A58.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 1-(4-trifluorofenil)-etila (**6i**)

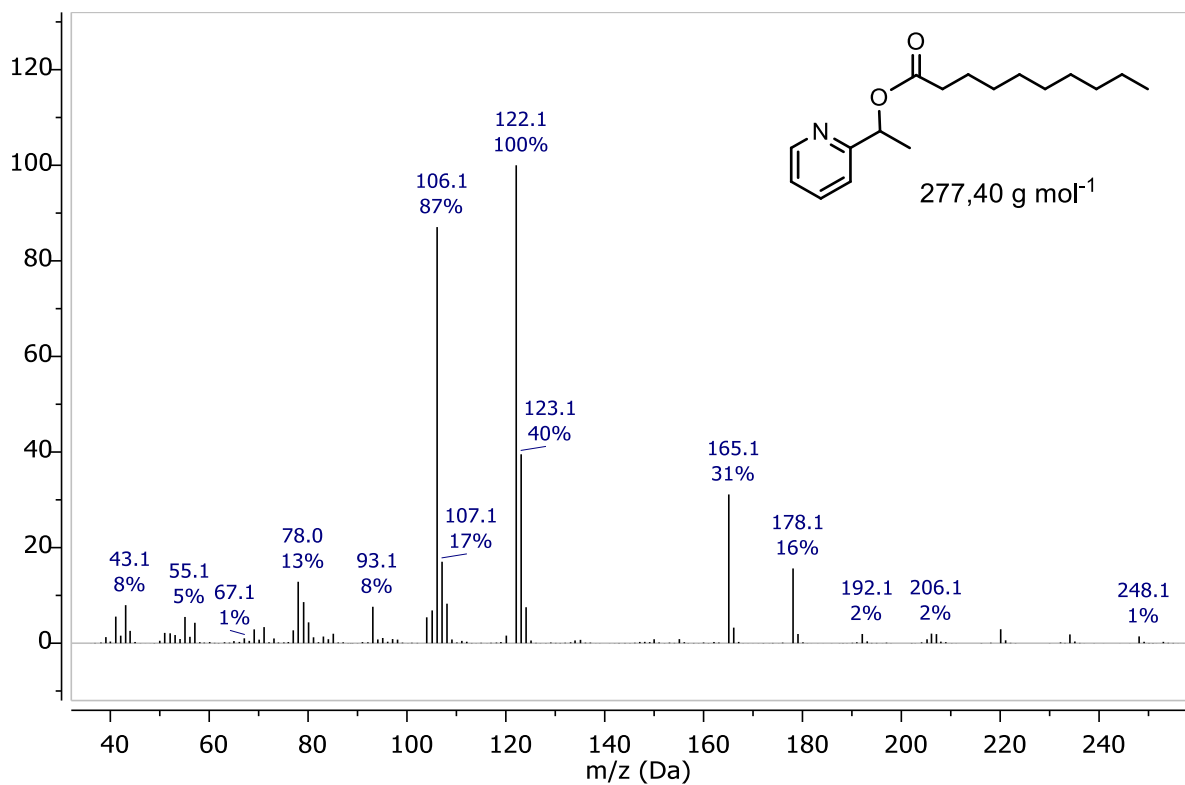
**Figura A59.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-etila (**6j**)



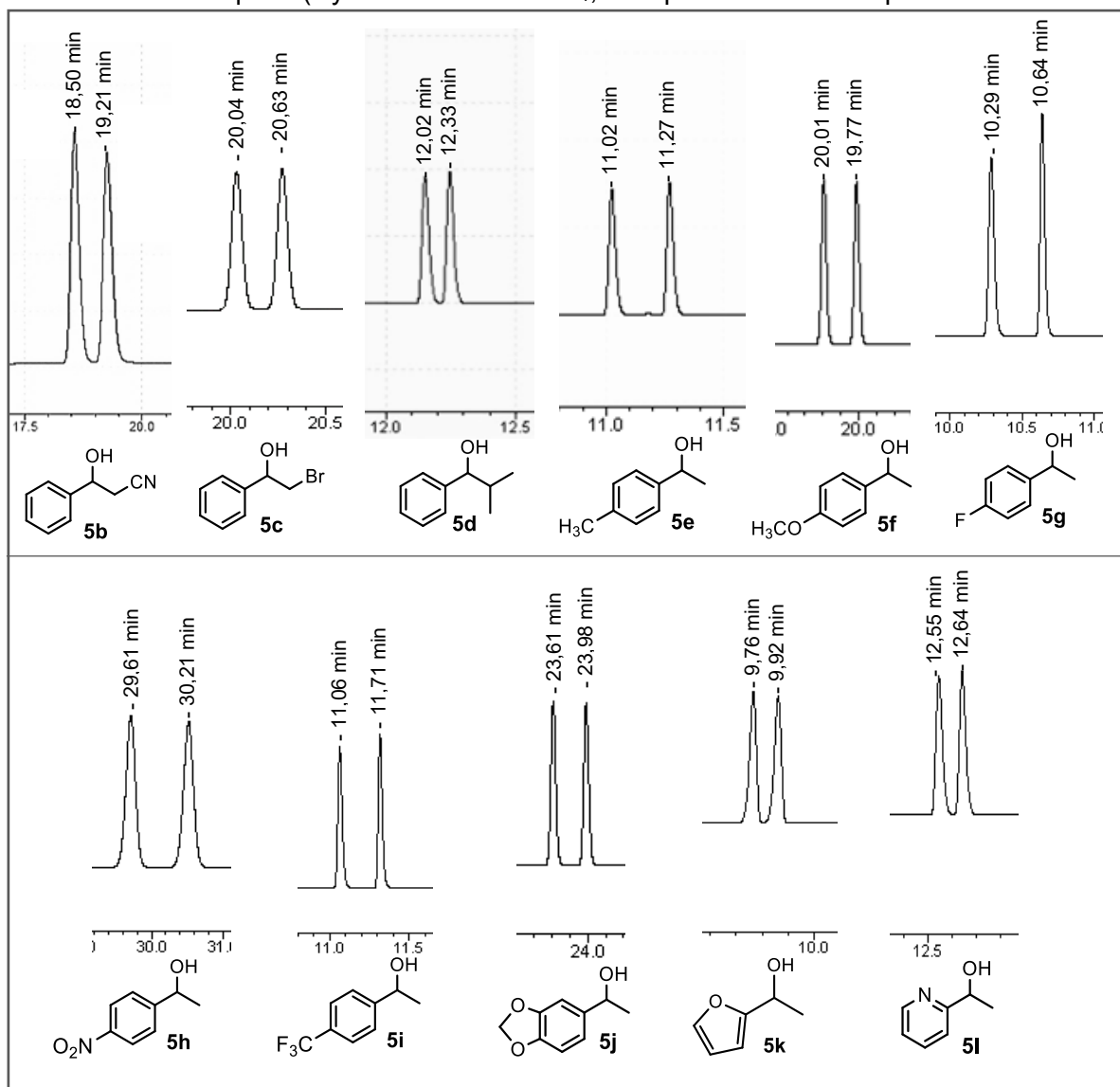
**Figura A60.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 1-(2-furanil)-etila (**6k**)





**Figura A61.** Espectro de massas (IE, 70 eV) de decanoato de 1-(2-piridinil)-etila (**6I**)

**Figura A62.** Perfil de separação dos pares de enantiômeros dos álcoois **5b-l** em CG-DIC com fase estacionária quiral (Hydrodex – Método A<sub>1</sub>; Compostos **5b** e **5k**: Lipodex E – Método B<sub>1</sub>)



**Figura A63.** Perfil de separação dos pares de enantiômeros dos ésteres **6e**, **6g**, **6i**, **6k** e **6l** em CG-DIC com fase estacionária quiral (Hydrodex – Método A<sub>2</sub>)

