



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

THIAGO DE SOUSA FONSECA

**SÍNTESES QUIMIOENZIMÁTICAS DOS FÁRMACOS (*R*)-LULICONAZOL,
(*R*)-CLORPRENalina E ANÁLOGOS E SÍNTESE QUÍMICA DE
SUBSTÂNCIAS IMIDAZÓLICAS**

FORTALEZA

2017

THIAGO DE SOUSA FONSECA

SÍNTESES QUIMIOENZIMÁTICAS DOS FÁRMACOS (R)-LULICONAZOL, (R)-
CLORPRENalina E ANÁLOGOS E SÍNTESE QUÍMICA DE SUBSTÂNCIAS
IMIDAZÓLICAS

Tese submetida ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para obtenção do grau de Doutor em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos

Co-orientadora: Profa. Dra. Dávila Zampieri

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- F748s Fonseca, Thiago de Sousa.
Sínteses quimioenzimáticas dos fármacos (R)-Iuliconazol, (R)-clorprenalina e análogos e síntese química de substâncias imidazólicas / Thiago de Sousa Fonseca. – 2017.
210 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2017.
Orientação: Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos.
Coorientação: Profa. Dra. Dávila Zampieri.
1. Resolução cinética enzimática. 2. Síntese quimioenzimática. 3. Lipases. I. Título.

CDD 540

THIAGO DE SOUSA FONSECA

SÍNTESES QUIMIOENZIMÁTICAS DOS FÁRMACOS (R)-LULICONAZOL, (R)-
CLORPRENALINA E ANÁLOGOS E SÍNTESE QUÍMICA DE SUBSTÂNCIAS
IMIDAZÓLICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: 09/08/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria da Conceição Ferreira de Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Mary Anne Sousa Lima
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Geraldo Barbosa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Cíntia Duarte de Freitas Milagre
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais,
à minha filha amada, esposa, familiares,
amigos e professores.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sempre ter guiado todos os passos da minha vida.

À minha filhinha Giovanna, por ser uma bênção divina que transformou a minha vida.

À minha família, em especial à minha mãe Vanda e ao meu pai Gerardo, por muitas vezes abdicar do seu melhor estar, proporcionando o melhor para mim.

À minha esposa Miqueline por todo seu amor, carinho, compreensão e amizade.

À tia Nenzinha, por ser minha segunda mãe e por todo carinho.

Ao meu orientador Professor Marcos, por toda a ajuda, compreensão, paciência, acolhimento e ensinamentos durante todo esse tempo.

À coorientadora Professora Dávila por todo auxílio e ensinamentos.

À Professora Maria da Conceição Ferreira de Oliveira, pelo incentivo e apoio.

À Professora Vânia Melo, pelas doações das esterases.

Ao Professor Pedro de Lima, pelos testes de atividade anticorrosiva.

À Professora Rossana pelos testes de atividade patogênica.

Ao Professor Cristiano pelos testes de atividade fitopatogênica.

À Carol, Herbert, Débora, Bruna, Onassis e Ricardo pelas análises de RMN e ensinamentos experimentais.

À Lara por ter sido a IC que me acompanhou e realizou parte do trabalho.

À Stefane por ter realizado os testes de atividade anticorrosiva.

Aos alunos do Laboratório de Biotecnologia e Síntese Orgânica (LABS): Bruna, Carol, Maria, Leandro, Onassis, Tati, Lara, Daniely, Tell, Afonso, Letícia, em especial ao Reinaldo e Aquino por toda colaboração no trabalho.

À toda galera do racha da química, pelos momentos de diversões de toda sexta feira.

À toda galera do sindicato, pelos momentos de descontrações e alegria.

À toda família EJC.

Aos professores do Departamento de Química, pelos ensinamentos e motivações.

Aos funcionários do Departamento de Química.

Aos órgãos financiadores Funcap, CAPES e CNPQ.

“Ensinar o que aprendeu, você deve”.

Mestre Yoda

RESUMO

A preparação dos fármacos antifúngico (*R*)-luliconazol (**R-1**) e do β -agonista (*R*)-clorprenalina (**R-12 a**) e análogos (**R-12 b-j**) tiveram como etapa chave a obtenção de β -haloidrinas e β -haloacetatos quirais, *via* resolução cinética dos correspondentes acetatos racêmicos, mediada por lipase. O *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila, **rac-4** ou **rac-11 b**, foi utilizado como substrato “modelo” para estabelecer as condições ideais para a resolução cinética, *via* hidrólise. Através da triagem de lipases comerciais, foram selecionadas a *C. antarctica* do tipo B, CAL-B, imobilizada em resina acrílica (Novozym 435[®]) e a *T. lanuginosus* imobilizada em imobead-150 (TLL), as quais levaram a valores de $c = 50\%$, $e.e._s$ e $e.e._p > 92\%$ e $E = 185$ e 128 , respectivamente. Foram avaliados: tempo reacional, temperatura, razão enzima/substrato, pH, ausência ou presença de cossolventes e reuso das enzimas. A CAL-B foi mais eficiente que a TLL, requerendo uma menor razão enzima/substrato (0,5:1) e apresentando alta atividade e seletividade em até 5 ciclos reacionais. As melhores condições para a resolução de **rac-4** foi em tampão PO_4^{3-} (pH 7) sem cossolventes, 15 min de reação a 45 °C, levando a $c = 50\%$, $e.e._s$ e $e.e._p > 99\%$ e $E > 200$. Tais condições foram utilizadas para resolver o acetato **rac-11 a** que leva ao intermediário na síntese da (**R**)-**12 a**, bem como dos β -haloacetatos **rac-11 b-j**, que levam aos análogos (**R**)-**12 b-j**. Ajustes nos tempos reacionais foram realizados (4 h - 9 d) para que os valores de c fossem $\approx 50\%$. Os ésteres **rac-11 a-j** foram resolvidos com $c \approx 50\%$, valores de $e.e._s$ e $e.e._p = 92 - > 99\%$ e $E > 200$. A influência dos substituintes dos referidos ésteres no tempo da resolução cinética foi analisada considerando os efeitos estérico e eletrônico e evocando o modelo do encaixe induzido substrato-enzima com a presença dos bolsões hidrofóbicos. Finalmente, partindo do (*S*)-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol, (**S**)-**3**, foi possível obter o (**R**)-**1** com 43% de rendimento. Objetivando uma economia atômica, convertemos as (*S*)-haloidrinas (**S**)-**10 a-j** nos respectivos (*R*)-acetatos (**R**)-**11 a-j**, *via* reação de Mitsunobu, com rendimentos de 78-89%. (**R**)-**11 a-f; h-j** foram transformados nos (*R*)-epóxidos (**R**)-**34 a-f; h-j** com rendimentos de 68-75% e o (**R**)-**11 g** foi transformado na (*R*)-haloidrina (**R**)-**10 g** com 60% de rendimento. Subsequentemente, (**R**)-**34 a-f; h-j** e (**R**)-**10 g** reagiram com *i*-PrNH₂, levando a (**R**)-**12 a-j** com rendimentos de 71-80%. Por último, foram sintetizados quatro derivados imidazólicos com rendimentos de 72-90%, sendo que o 1-fenacilimidazol (**13**) apresentou atividade antifúngica frente ao fungo fitopatogênico *Fusarium sacchari*, além da atividade anticorrosiva para o aço carbono.

Palavras-chave: Resolução cinética enzimática. Síntese quimioenzimática. Lipases.

ABSTRACT

The preparation of the antifungal (*R*)-luliconazole (**R-1**) and β -agonist (*R*)-cloroprenaline (**R-12 a**) drugs and analogues (**R-12 b-j**) had as key step the preparation of β -halohydrins and β -haloacetates chiral, *via* kinetic resolution of the corresponding racemic acetates, mediated by lipase. The *rac*-2-chloro-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl acetate, *rac*-**4** or *rac*-**11 b** was used as the "template" substrate to establish the ideal conditions for kinetic resolution *via* hydrolysis. Through the screening of commercial lipases, were selected the *C. antarctica* type B, CAL-B, immobilized on acrylic resin (Novozym 435[®]) and *T. lanuginosus* (TLL) immobilized on imobead-150, leading to the *c* values of 50%, *e.e.*_s e *e.e.*_p >92% and E of 185 and 128, respectively. Were evaluated: reaction time, temperature, enzyme/substrate ratio, pH, absence or presence of cosolvents and enzyme reuse. CAL-B was more efficient than TLL, requiring a lower enzyme/substrate ratio (0.5:1) and presenting high activity and selectivity in up to 5 cycles reactions. The best conditions for the resolution of *rac*-**4** were the use of PO₄³⁻ buffer (pH 7) in the absence of cosolvents, 15 min reaction at 45 ° C, leading to *c* = 50%, *e.e.*_s e *e.e.*_p >99% and E >200. These conditions were used to resolve acetate *rac*-**11 a**, which leads to the intermediate in the synthesis of (*R*)-**12 a** as well β -haloacetates *rac*-**11 b-j**, leading to the analogous (*R*)-**12 b-j**. Adjustments in the reaction times were performed (4 h - 9 d) so that the values of *c* close to 50%. The esters *rac*-**11 a-j** were resolved with *c* \approx 50%, values of *e.e.*_s and *e.e.*_p = 92 - >99% and E >200. The influence of the esters' substituents in the time of the kinetic resolution was analyzed considering the steric and electronic effects and evoking the fitting model induced substrate-enzyme with the presence of the hydrophobic pockets. Finally, starting from (*S*)-2-chloro-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanol, (*S*)-**3**, (*R*)-**1** was obtained in 43% yield. In order to achieve an atomic economy, we converted the (*S*)-halohydrins (*S*)-**10 a-j** into the respective (*R*)-acetates (*R*)-**11 a-j** *via* the Mitsunobu reaction, yields ranging from 78-89%. (*R*)-**11 a-j** were transformed into the (*R*)-epoxides (*R*)-**34 a-f; h-j** in yields from 68-75% and (*R*)-**11 g** was transformed into (*R*)-halohydrin (*R*)-**10 g** in 60% yield. Subsequently, (*R*)-**34 a-f; h-j** and (*R*)-**10 g** reacted with *i*-PrNH₂, yielding (*R*)-**12 a-j** in yields 71-80%. Lastly, four imidazole derivatives with yields 72-90% were synthesized, and 1-phenacylimidazole (**13**) showed antifungal activity against phytopathogenic fungus *Fusarium sacchari*, besides the anticorrosive activity for carbon steel.

Keywords: Enzymatic kinetic resolution. Chemoenzymatic Synthesis. Lipases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mecanismo de inibição da enzima CYP51 pelo miconazol.....	21
Figura 2	Estrutura do (<i>R</i>)-luliconazol, (R)- 1	22
Figura 3	Estrutura da (<i>R</i>)-clorprenalina, (R)- 8	25
Figura 4	Compostos azólicos com atividade anticorrosiva.....	28
Figura 5	Estrutura geral de haloidrinas e haloésteres racêmicos.....	38
Figura 6	Representação dos bolsões hidrofóbicos, um de tamanho médio e o outro grande (a) Conexão favorável e desfavorável entre álcoois secundários com a lipase (b).....	83
Figura 7	Representação esquemática de uma resolução cinética enzimática, mediada por lipases, de acordo com o modelo empírico de Kazlauskas. Prioridade de grupos G>P.....	84
Figura 8	Teste de atividade antigúngica das substâncias 13-16 frente ao <i>Fusarium sacchari</i>	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Triagem de lipases na reação de hidrólise de rac-4	55
Tabela 2	Resultados da reação de hidrólise do rac-4 utilizando a CAL-B, em diferentes temperaturas e tempos reacionais.....	58
Tabela 3	Resultados da reação de hidrólise do rac-4 utilizando a TLL, em diferentes temperaturas e tempos reacionais.....	58
Tabela 4	Grau de toxicidade de alguns solventes orgânicos, segundo a ACS...	60
Tabela 5	Resultados da reação de hidrólise do rac-4 utilizando a CAL-B, em diferentes razões substrato:enzima (m/m).....	63
Tabela 6	Resultados da reação de hidrólise do rac-4 utilizando a TLL, em diferentes razões substrato:enzima (m/m).....	63
Tabela 7	Resultados da reação de hidrólise do rac-4 utilizando esterases recombinantes.....	68
Tabela 8	Resultados da reação de hidrólise do rac-10 utilizando esterases recombinantes na presença da tributirina.....	69
Tabela 9	Resultados da reação de hidrólise do rac-4 utilizando esterases recombinantes cultivadas na presença do rac-4	70
Tabela 10	Resultados da reação de hidrólise do rac-4 utilizando esterases recombinantes na presença da resina XAD-7.....	72
Tabela 11	Rotações ópticas específicas das haloidrinas (S-10 a-j) e dos ésteres (R-11 a-j).....	77
Tabela 12	Resultados da resolução cinética, <i>via</i> reação de hidrólise, do rac-11 a , rac-11 f e rac-11 h-j utilizando a CAL-B, em diferentes temperaturas e tempos reacionais.....	80
Tabela 13	Resultados da resolução cinética, <i>via</i> reação de hidrólise, do rac-11 b , rac-11 c-e e rac-11 g utilizando a CAL-B, em diferentes temperaturas e tempos reacionais.....	81
Tabela 14	Resultados da atividade antifúngica das substâncias 13-16	90
Tabela 15	Valores de R_{tc} e E.I.% obtidos a partir do diagrama de impedância.....	92

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Biossíntese do ergosterol.....	21
Esquema 2	Síntese quimioenzimática do fármaco (<i>R</i>)-luliconazol, <i>via</i> resolução cinética de <i>rac-3</i> em meio orgânico.....	24
Esquema 3	Síntese quimioenzimática do fármaco (<i>R</i>)-luliconazol, <i>via</i> resolução cinética de <i>rac-4</i> em meio hidrolítico.....	25
Esquema 4	Síntese quimioenzimática proposta para o fármaco (<i>R</i>)-clorprenalina e análogos, em meio orgânico.....	26
Esquema 5	Síntese quimioenzimática proposta para o fármaco (<i>R</i>)-clorprenalina e análogos, em meio hidrolítico.....	27
Esquema 6	Esquema geral proposto para a síntese de substâncias imidazólicas..	28
Esquema 7	Mecanismo de ação anticorrosiva do imidazol frente ao cobre.....	29
Esquema 8	Síntese do (<i>R</i>)-luliconazol através da diidroxilação assimétrica de Sharpless desenvolvida por Kodama <i>et al.</i> (1997).....	32
Esquema 9	Síntese do (<i>R</i>)-luliconazol através da indução assimétrica desenvolvida por Kodama <i>et al.</i> (1997).....	33
Esquema 10	Síntese do (<i>R</i>)-luliconazol desenvolvida por Vasconcelos (2011).....	34
Esquema 11	Síntese do (<i>R</i>)-luliconazol desenvolvida por Bhirud <i>et al.</i> (2016).....	35
Esquema 12	Síntese da (<i>R</i>)-clorprenalina desenvolvida por Wei, Li e Lin (1998)....	36
Esquema 13	Síntese da (<i>R</i>)-clorprenalina desenvolvida por Pandey, Upadhyay e Kumar (2006).....	37
Esquema 14	Síntese da (<i>R</i>)-clorprenalina desenvolvida por Lu <i>et al.</i> (2011).....	38
Esquema 15	Síntese da (<i>R</i>)-clorprenalina desenvolvida por Yuan <i>et al.</i> (2014).....	38
Esquema 16	Triagem de lipases na resolução cinética do <i>rac-2</i> -cloro-1-feniletanol e do <i>rac-2</i> -bromo-1-feniletanol.....	39
Esquema 17	Resolução cinética de β -haloidrinas utilizando a lipase da <i>P. fluorescens</i> imobilizada em esferas de fibra da seda.....	39
Esquema 18	Resolução cinética enzimática do <i>rac-2</i> -bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanol e do <i>rac-2</i> -cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol utilizando a Amano lipase PS de <i>B. cepacia</i>	40
Esquema 19	Resolução cinética do <i>rac-2</i> -bromo-feniletanol empregando a lipase da <i>B. cepacia</i> na forma livre.....	40
Esquema 20	Resolução cinética do <i>rac-2</i> -bromo-feniletanol empregando a lipase	

	da <i>B. cepacia</i> imobilizada em nanopartículas magnéticas.....	41
Esquema 21	Resolução cinética de β -haloidrinas utilizando lipases e butanoato de vinila.....	42
Esquema 22	Resolução cinética do <i>rac</i> -2-cloro-feniletanol em diferentes solventes orgânicos.....	42
Esquema 23	Resolução cinética dinâmica de β -cloroidrinas utilizando a PS-C “Amano” II na presença de um catalisador de rutênio.....	43
Esquema 24	Resolução cinética de β -haloidrinas utilizando lipases e acetato de vinila.....	43
Esquema 25	Resolução cinética do <i>rac</i> -2-cloro-feniletanol em líquido iônico.....	44
Esquema 26	Resolução cinética do <i>rac</i> -acetato de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etila <i>via</i> reação de hidrólise enzimática.....	45
Esquema 27	Resolução cinética de <i>rac</i>-68 empregando a CRL em diferentes co-solventes.....	45
Esquema 28	Resolução cinética do <i>rac</i> -2-bromo-1(4-nitrofenil)etanol utilizando lipases, <i>via</i> acetilação.....	46
Esquema 29	Resolução cinética do <i>rac</i> -2-bromo-1(4-nitrofenil)etanol utilizando a PS-C-II, <i>via</i> acetilação.....	46
Esquema 30	Resolução cinética do <i>rac</i> -2-cloro-feniletanol empregando a PS-C- ‘Amano’ II, <i>via</i> acetilação.....	47
Esquema 31	Triagem de lipases na resolução cinética do <i>rac</i> -2-cloro-1-feniletanol.....	48
Esquema 32	Resolução cinética de β -haloidrinas utilizando a PS-C, <i>via</i> acetilação.....	48
Esquema 33	Resolução cinética dinâmica de β -haloidrinas utilizando a PS-C e catalisador a base de rutênio.....	49
Esquema 34	Resolução cinética do <i>rac</i> -2-cloro-1-feniletanol utilizando a PCL e líquido iônico.....	49
Esquema 35	Resolução cinética do <i>rac</i> -1-(4-(benziloxi)-3-nitrofenil)-2-bromoetanol utilizando lipases, <i>via</i> acetilação.....	50
Esquema 36	Resolução cinética do <i>rac</i> -acetato de 1-(4-amino-3-cloro-5-cianofenil)-2-bromoetila utilizando lipases, <i>via</i> alcoólise.....	51
Esquema 37	Resolução cinética do <i>rac</i> -acetato de 1-(4-amino-3-cloro-5-cianofenil)-2-bromoetila utilizando lipases, <i>via</i> hidrólise.....	51

Esquema 38	Resolução cinética do <i>rac</i> -1-(4-amino-3-cloro-5-cianofenil)-2-bromoetanol utilizando lipases, via acetilação.....	52
Esquema 39	Resolução cinética de β -haloidrinas utilizando a Amano lipase de <i>P. fluorescens</i> , via acetilação.....	52
Esquema 40	Esquema geral da síntese quimioenzimática do (<i>R</i>)-luliconazol.....	53
Esquema 41	Síntese do <i>rac</i> -3 e do <i>rac</i> -4.....	54
Esquema 42	Triagem de lipases empregando a resolução cinética do <i>rac</i> -4.....	55
Esquema 43	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando lipases e variando temperatura e tempo.....	57
Esquema 44	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando lipases e variando temperatura e tempo.....	61
Esquema 45	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando lipases e variando o cossolvente.....	62
Esquema 46	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando lipases e variando o pH.....	62
Esquema 47	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando lipases e variando a razão enzima:substrato (m/m).....	66
Esquema 48	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando esterases recombinantes.....	67
Esquema 49	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando esterases recombinantes na presença da tributirina.....	69
Esquema 50	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando esterases recombinantes cultivadas na presença do <i>rac</i> -4.....	70
Esquema 51	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando esterases recombinantes na presença da resina XAD-7.....	72
Esquema 52	Reação de hidrólise do <i>rac</i> -4 utilizando esterase comercial.....	72
Esquema 53	Síntese quimioenzimática do (<i>R</i>)-luliconazol.....	74
Esquema 54	Esquema geral da síntese quimioenzimática da (<i>R</i>)-clorprenalina [(<i>R</i>)-12 a] e análogos [(<i>R</i>)-12 b-j].....	75
Esquema 55	Síntese geral das β -haloidrinas <i>rac</i> -10 a-j e dos correspondentes acetatos <i>rac</i> -11 a-j.....	76
Esquema 56	Resolução cinética, <i>via</i> reação de hidrólise, dos ésteres racêmicos <i>rac</i> -11 a-j na presença de CAL-B.....	77
Esquema 58	Condições e rendimentos das sínteses das substâncias imidazólicas.....	89

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Resultados do reuso da CAL-B imobilizada em resina acrílica.....	64
Gráfico 2	Resultados do reuso da TLL imobilizada em immobead-150.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>c</i>	Conversão
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CENAUREM	Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear
CG	Cromatografia Gasosa
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
d	Dia(s)
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DIC	Detector de ionização de chama
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilssulfóxido
E	Enantiosseletividade
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
<i>e.e.</i> _s	Excesso enantiomérico do substrato
<i>e.e.</i> _p	Excesso enantiomérico do produto
h	Hora(s)
MHz	Mega hertz
min	Minuto(s)
p.f.	Ponto de fusão
pH	Potencial Hidrogeniônico
pm	Picômetro(s)
<i>rac</i>	Racêmico
Rf	Fator de retenção
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
rpm	Rotação por minuto
THF	Tetraidrofurano
UFC	Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	Síntese quimioenzimática do (R)-luliconazol	20
1.1.1	<i>Estratégias sintéticas</i>	23
1.2	Síntese quimioenzimática da (R)-clorprenalina e análogos	25
1.3	Síntese de substâncias imidazólicas	27
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	30
2.1	Síntese do (R)-luliconazol	30
2.2	Síntese da (R)-clorprenalina	34
2.2.1	<i>Síntese da (R)-clorprenalina via biocatálise</i>	34
2.2.2	<i>Síntese da (R)-clorprenalina utilizando catalisador ou reagente quiral</i>	35
2.2.3	<i>Resolução cinética enzimática de β-haloidrinas</i>	38
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
3.1	Síntese quimioenzimática do (R)-luliconazol	53
3.1.1	<i>Síntese do rac-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (rac-3) e do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (rac-4)</i>	53
3.1.2	<i>Triagem de lipases utilizando a reação de hidrólise do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (rac-4)</i>	54
3.1.3	<i>Reação de hidrólise do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (rac-4) utilizando lipases</i>	57
3.1.3.1	<i>Otimização da temperatura e tempo reacional</i>	57
3.1.3.2	<i>Efeito da variação do cossolvente</i>	59
3.1.3.3	<i>Efeito da variação do pH da solução tampão</i>	61
3.1.3.4	<i>Efeito da razão substrato:enzima (m/m)</i>	62
3.1.3.5	<i>Estudo do reuso das enzimas utilizando a reação de hidrólise do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (rac-4)</i>	64
3.1.4	<i>Reação de acetilação do rac-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (rac-3) utilizando lipases, em meio orgânico</i>	65
3.1.5	<i>Reação de hidrólise do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (rac-4) utilizando esterases</i>	67
3.1.6	<i>Síntese do (R)-luliconazol (R-1)</i>	73
3.2	Síntese quimioenzimática da (R)-clorprenalina e análogos	74

3.2.1	<i>Preparação das haloidrinas racêmicas rac-10 a-j e dos correspondentes ésteres racêmicos rac-11 a-j</i>	75
3.2.2	<i>Resolução cinética, via reação de hidrólise, dos ésteres racêmicos rac-16 a-j na presença de CAL-B</i>	76
3.2.3	<i>Síntese quimioenzimática da (R)-clorprenalina e análogos utilizando a CAL-B</i>	87
3.3	Síntese de substâncias imidazólicas	88
3.3.1	<i>Condições e rendimentos das sínteses das substâncias imidazólicas</i>	89
3.3.2	<i>Testes antifúngicos das substâncias imidazólicas</i>	90
3.3.3	<i>Testes anticorrosivos das substâncias imidazólicas</i>	92
4	CONCLUSÕES	93
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	94
5.1	Instrumentos	94
5.2	Solventes e reagentes	96
5.2.1	<i>Solventes empregados</i>	96
5.2.2	<i>Reagentes empregados</i>	97
5.3	Biocatalisadores utilizados	97
5.4	Adsorventes utilizados	97
5.5	Secagem dos solventes utilizados na reação de biocatálise	98
5.6	Preparação das substâncias utilizadas como padrões	98
5.6.1	<i>Síntese do 1-cianometilimidazol (6)</i>	98
5.6.2	<i>Síntese geral das haloidrinas racêmicas (rac-10 a-j)</i>	99
5.6.3	<i>Síntese geral dos ésteres racêmicos (rac-11 a-j)</i>	100
5.6.4	<i>Síntese do (S)-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)-2-metanossulfonato (S-7)</i>	101
5.6.5	<i>Síntese do (R)-luliconazol (R-1)</i>	101
5.6.6	<i>Síntese geral dos (R)-ésteres (R-11 a-j) utilizando a reação de Mitsunobu</i>	102
5.6.7	<i>Síntese geral dos (R)-epóxidos (R-34)</i>	102
5.6.8	<i>Síntese do (R)-2-cloro-1-(4-metoxifenil)etanol (R-10 g)</i>	103
5.6.9	<i>Síntese geral da (R)-clorprenalina e análogos (R-12 a-j)</i>	104
5.6.10	<i>Síntese do 1-fenacilimidazol (13)</i>	105
5.6.11	<i>Síntese do 2-imidazol-1-il-1-feniletanol (14)</i>	106
5.6.12	<i>Síntese do acetato de 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletila (15)</i>	106
5.6.13	<i>Síntese da oxima da 2-imidazol-1-il-acetofenona (16)</i>	106

5.7	Reações de resolução cinética enzimática.....	107
5.7.1	<i>Resolução cinética enzimática dos ésteres racêmicos (rac-16 a-j) via reação de hidrólise empregando lipases comerciais.....</i>	107
5.7.2	<i>Resolução cinética enzimática do rac-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (rac-3) via reação de acetilação utilizando a CAL-B e a TLL.....</i>	107
5.7.3	<i>Resolução cinética enzimática do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (rac-4) via reação de hidrólise empregando esterases.....</i>	108
5.7.4	<i>Resolução cinética enzimática do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (rac-4) via reação de hidrólise empregando a esterase comercial do fígado de porco imobilizada em Eupergit® C.....</i>	108
	REFERÊNCIAS	109
	ANEXOS.....	116

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho de doutorado foi realizado a partir da execução de três subprojetos, a saber: 1.1 Síntese quimioenzimática do (*R*)-luliconazol; 1.2 Síntese quimioenzimática da (*R*)-clorprenalina e análogos e 1.3 Síntese de substâncias imidazólicas.

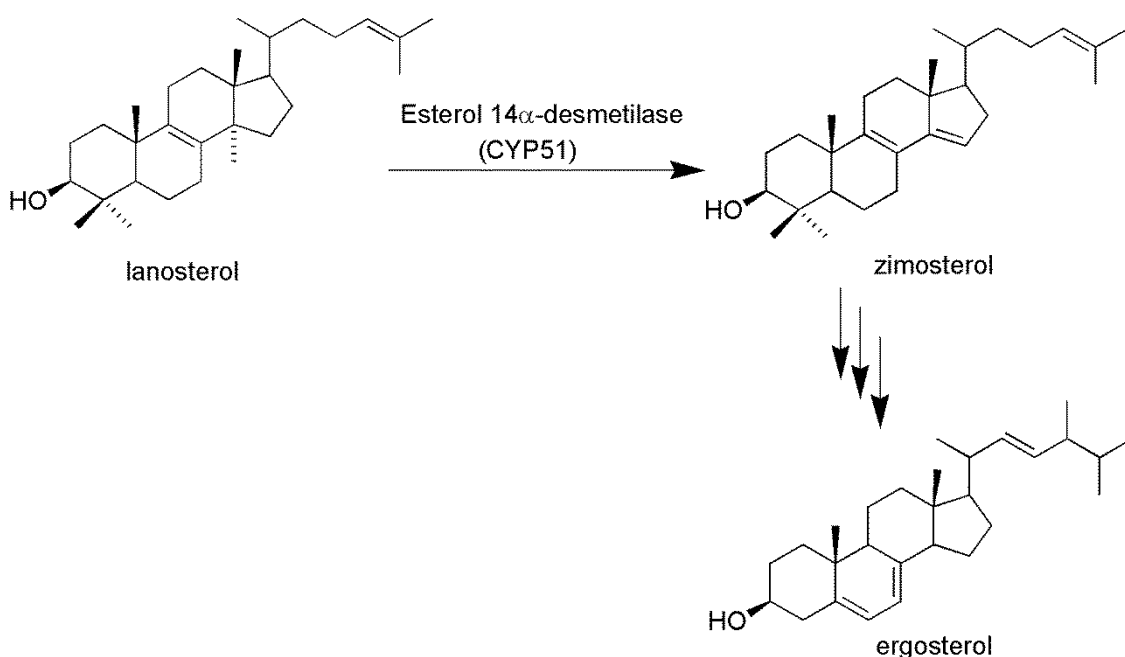
1.1 Síntese quimioenzimática do luliconazol

As infecções por fungos são denominadas micoses e de modo geral podem ser divididas em infecções superficiais (que afetam a pele, as unhas, o couro cabeludo ou as mucosas) e infecções sistêmicas (que afetam os tecidos e órgãos mais profundos). Muitos dos fungos passíveis de causar micoses vivem em associação com o homem como comensais e estão presentes no meio-ambiente (RANG; DALE, 2001).

A maioria dos fármacos antifúngicos convencionais atua sobre a membrana plasmática do fungo, interferindo, na maioria das vezes, no metabolismo do ergosterol. Os demais fármacos inibem a síntese do DNA e/ou RNA, além de inibirem a síntese de glucanos, quitinas e proteínas (CRAIG; STITZEL, 2005). Com isso, o luliconazol acompanha a tendência da maioria dos fármacos antifúngicos, inibindo a enzima esterol 14 α -desmetilase, denominada de CYP51 (SCHER; NAKAMURA; TAVAKKOL, 2013).

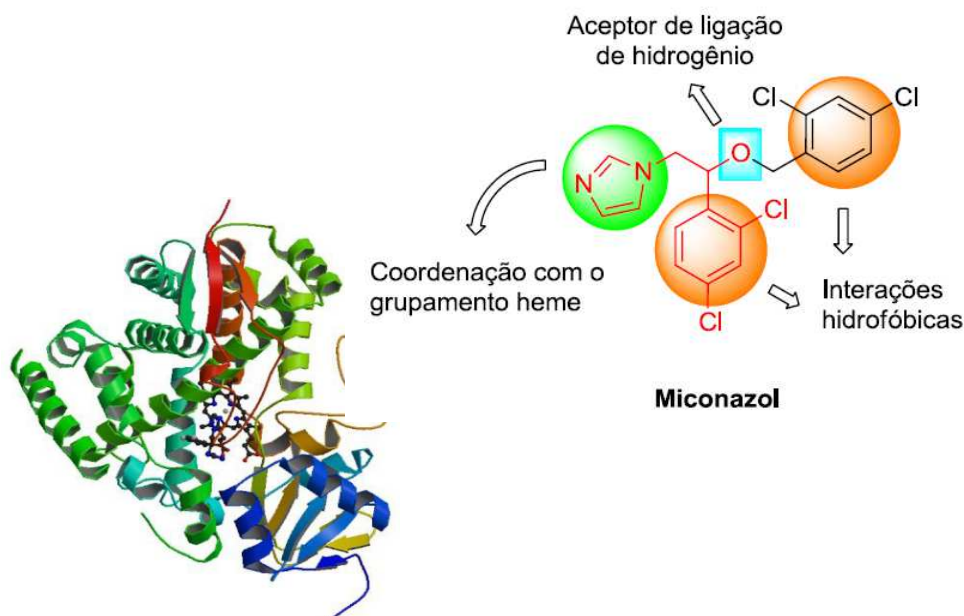
A enzima CYP51 participa de uma etapa considerada como chave na biossíntese do ergosterol, sendo responsável pela desmetilação seletiva do lanosterol, sintetizando o precursor zimosterol, conforme mostra o **Esquema 1** (FRANÇA et al., 2014).

Esquema 1 - Biossíntese do ergosterol.



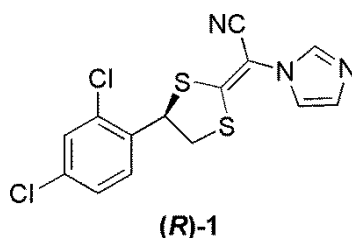
Nos fármacos comercializados contendo o grupo azólico, como o miconazol (**Figura 1**), um dos átomos de nitrogênio do anel azólico interage através da coordenação com o átomo de ferro do grupo heme da enzima esterol 14 α -desmetilase, localizado na parte central da referida enzima (**Figura 1**). Com isso, o ergosterol (**Esquema 1**) tem sua conversão catalítica impedida, pois o sítio ativo da enzima não está mais disponível (LEPESHEVA *et al.*, 2007).

Figura 1 – Mecanismo de inibição da enzima CYP51 pelo miconazol (FRANÇA *et al.*, 2014).



O mesmo mecanismo de ação, mostrado na **Figura 1**, ocorre com o fármaco (*R*)-luliconazol (***R*-1**, **Figura 2**) que é um medicamento que possui ação antifúngica, utilizado para o tratamento do *Tinea pedis*, conhecido popularmente como pé de atleta, além do tratamento contra a candidíase e a pitiríase (GRAUL; PROUS, 2006). O (*R*)-luliconazol foi desenvolvido no Japão, sendo aprovado para a comercialização em 2005 pelos órgãos de saúde japoneses, como solução tópica 1% ou como uma pomada 1% (SCHER; NAKAMURA; TAVAKKOL, 2013). Em 2013, o órgão norte americano FDA (“*Food and Drug Administration*”) aprovou o (***R*-1**) administrado como creme 1% para o tratamento do *Tinea pedis* interdigital, *Tinea cruris* e *Tinea corporis* causados pelos microrganismos *Trichophyton rubrum* e *Epidermophyton floccosum* (MULLARD, 2014).

Figura 2 – Estrutura do (*R*)-luliconazol, (***R*-1**).



Neste trabalho, estamos propondo a síntese de (***R*-1**), cuja etapa principal envolve a ação de um biocatalisador enzimático. Esta abordagem está em consonância com as vertentes da Química Verde, pois um biocatalisador é ambientalmente aceitável por ser completamente biodegradável.

Dentre as enzimas mais utilizadas na síntese de substâncias orgânicas, encontram-se as hidrolases, cujas esterases (EC 3.1.1.1) e lipases (EC 3.1.1.3) fazem parte desta classe, apresentando boa estabilidade em solventes orgânicos, além de serem quimio-, regio- e enantiosseletivas e não necessitarem da utilização de cofatores. Lipases são consideradas como hidrolases do tipo carboxilester lipolíticas capazes de hidrolisar ésteres insolúveis em água, levando a ácidos graxos com longas cadeias (> 8 átomos de carbono), enquanto que as esterases são reconhecidas como enzimas que agem em ésteres solúveis em água contendo cadeias carbônicas curtas (< 8 átomos de carbono) (CHAHINIAN; SARDA, 2009; ROMANO *et al.*, 2015).

Vários pontos de referências, tais como sequência primária, características estruturais, cinética e uso de inibidores específicos têm sido propostos para distinguir

uma lipase de uma esterase, porém com pouco sucesso (CHAHINIAN; SARDA, 2009; ROMANO *et al.*, 2015). No entanto, ambas as hidrolases, lipases e esterases, possuem a capacidade de serem biocatalisadores seletivos, produzindo substâncias enantiomericamente puras.

Em 2015, o nosso grupo de pesquisa publicou uma revisão sobre a ação de lipases na preparação de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) enantiomericamente puros (CARVALHO *et al.*, 2015), como também outra revisão sobre esterases como biocatalisadores estereosseletivos (ROMANO *et al.*, 2015), abordando vários exemplos de aplicações destas enzimas em síntese orgânica.

1.1.1 Estratégias sintéticas

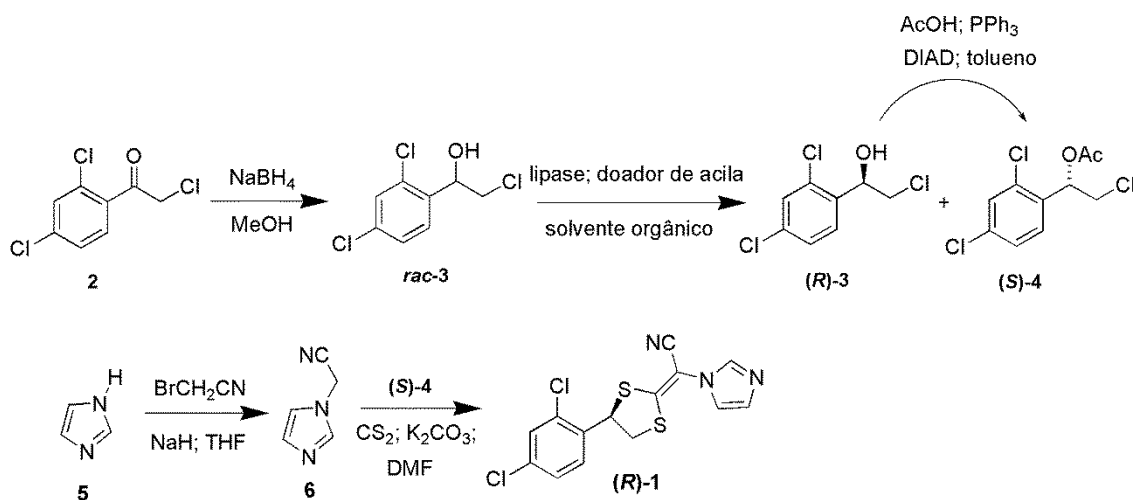
Para a síntese quimioenzimática de (***R***)-**1**, foram propostas duas abordagens: (i) a resolução cinética da haloidrina ***rac***-**3** mediada por lipases, *via* reação de acetilação em meio orgânico e (ii) a resolução cinética do correspondente éster da haloidrina ***rac***-**4**, mediada por lipases, *via* reação de hidrólise, conforme mostram os **Esquemas 2 e 3**, respectivamente.

A primeira abordagem (i) envolveria a síntese inicial da haloidrina racêmica (***rac***-**3**, **Esquema 2**) pela redução química da cetona comercial 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanona (**2**) empregando NaBH₄ em MeOH (FONSECA *et al.*, 2015). Posteriormente, o ***rac***-**3** seria submetido à resolução cinética enzimática, utilizando um doador de acila, em meio orgânico (ALATORRE-SANTAMARÍA *et al.*, 2008). Nesta etapa, a haloidrina remanescente (***R***-**3**) deve ser obtida com a configuração *R* e o éster gerado como produto (***S***-**4**) seria com a configuração *S*. Cabe ressaltar que a regra empírica de Kazlauskas (1991) preconiza que na resolução cinética de álcoois secundários *via* reação de acetilação, o álcool remanescente apresenta-se com configuração *S* e o produto acetilado com configuração *R*. Em contrapartida, quando a resolução cinética é *via* reação de hidrólise, mediada por lipase, obtém-se o álcool com configuração *R* e o respectivo acetilado remanescente com configuração *S*. A regra de Kazlauskas analisa a prioridade dos substituintes no centro estereogênico de um álcool secundário, levando em consideração o volume e não o número atômico, como é realizado tomando como base as regras de Cahan-Ingold-Prelog (CIP). Portanto, em uma primeira análise, se considerarmos apenas as regras CIP, poderíamos supor que, em nosso caso, a resolução cinética da haloidrina ***rac***-**3** não estaria obedecendo à regra de

Kazlauskas. Porém, podemos verificar que o modelo na essência é obedecido, pois a única razão da inversão na configuração, neste caso específico, reside no fato da porção com volume menor da molécula da haloidrina (átomo de cloro) ter prioridade em detrimento do substituinte com volume maior.

Paralelamente, deveria ser realizada a síntese do 1-cianometilimidazol (**6**) através da reação do imidazol (**5**) com a BrCH_2CN , NaH como base e THF como solvente (DE LA HOZ *et al.*, 2002). Em seguida, **6** deveria ser submetido à uma reação com (*S*)-**4** e CS_2 em meio básico (K_2CO_3) utilizando DMF como solvente para a formação do produto (*R*)-**1** (FERREIRA; VILLAR, 2015). Buscando uma alternativa para o uso da “economia atômica”, (*R*)-**3** deveria ser submetido à uma reação de acetilação, juntamente com uma inversão de configuração, empregando AcOH, DIAD, PPh_3 e tolueno como solvente (OU *et al.*, 2008), para obtenção do (*S*)-**4** (Esquema 2).

Esquema 2– Síntese quimioenzimática do fármaco (*R*)-luliconazol, *via* resolução cinética de *rac*-**3** em meio orgânico.

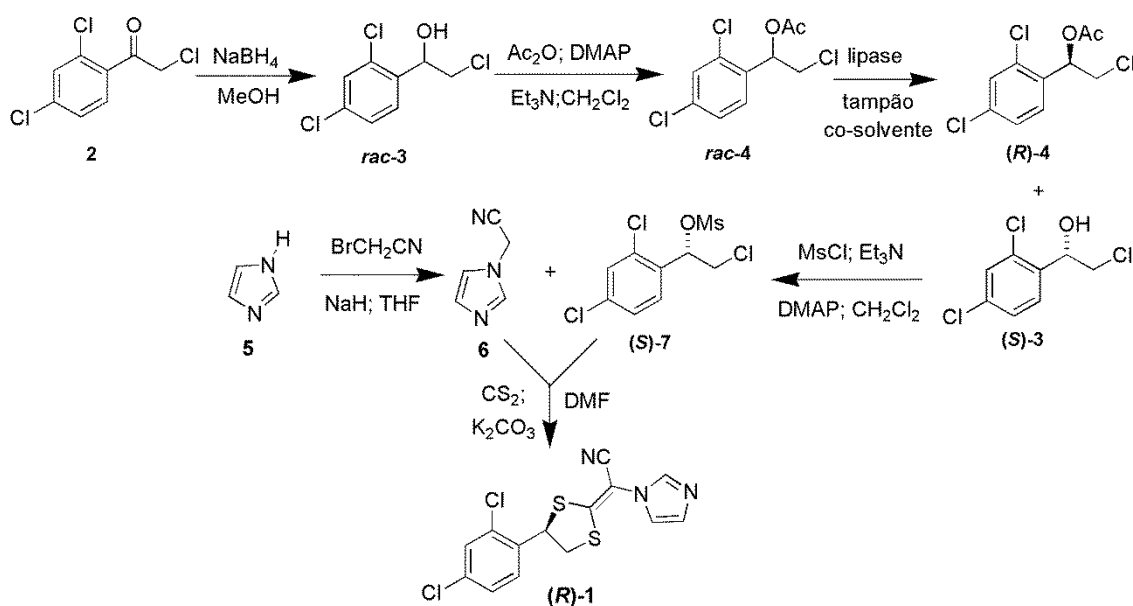


A segunda abordagem (ii) envolveu a resolução cinética de *rac*-**4**, mediada por lipases, *via* reação de hidrólise. Esta abordagem consistiu em realizar, novamente, a síntese do *rac*-**3** pelo mesmo método descrito na proposta (i). Em seguida, o *rac*-**3** foi submetido à uma reação de acetilação, **Esquema 3**, utilizando Ac_2O , DMAP como catalisador em CH_2Cl_2 (ZAÏDI; KHELASSI; ZOUIOUECHE, 2015), obtendo o *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (*rac*-**4**). Posteriormente, o *rac*-**4** foi submetido à resolução cinética enzimática em meio aquoso (tampão) (ALATORRE-SANTAMARÍA *et al.*, 2008), obtendo a haloidrina (*S*-**3**) com a configuração *S* e o

composto acetilado remanescente (**R-4**) com a configuração *R*, de acordo com o que foi explanado na abordagem (i). Em seguida, o (*S*)-**3** foi submetido à uma reação com MsCl, Et₃N, DMAP e CH₂Cl₂ como solvente, obtendo o (*S*)-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)-2-metanossulfonato (**S-7**) (MCCARRON; PIKE, 2003).

Paralelamente, a síntese de **6** foi realizada de acordo com o procedimento da proposta (i). Por último, o (*R*)-**1** foi obtido através da reação de (**S-7**) com **6**, conforme descrito na proposta (i) (**Esquema 3**).

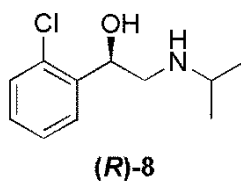
Esquema 3 – Síntese quimioenzimática do fármaco (*R*)-luliconazol, *via* resolução cinética de *rac-4* em meio hidrolítico.



1.2 Síntese quimioenzimática da (*R*)-clorprenalina e análogos

A (*R*)-clorprenalina (**R-8**, **Figura 3**) é um fármaco β-agonista que é eficaz para o tratamento de diversos estados patológicos, tais como asma e bronquite (TATSUMI *et al.*, 1970).

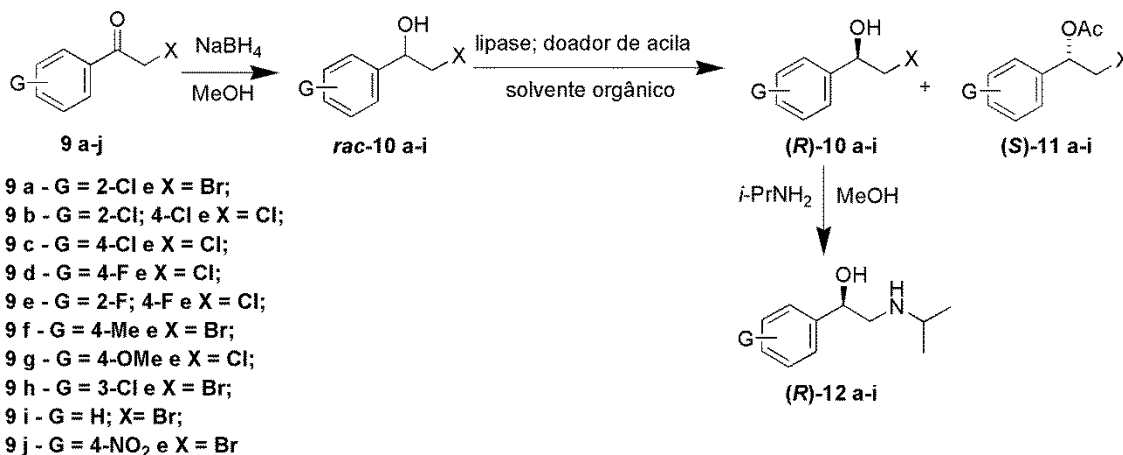
Figura 3 – Estrutura da (*R*)-clorprenalina, (**R-8**).



Dessa forma, a síntese quimioenzimática de (**R**)-**8** e análogos, empregando-se lipases como biocatalisadores, também é uma síntese alternativa ambientalmente amigável, pois está em consonância com princípios da Química Verde.

Neste caso, foram propostas duas abordagens para essa síntese: (i) a resolução cinética das halodrininas racêmicas *via* reação de acetilação em presença de uma lipase, e (ii) a resolução cinética dos ésteres racêmicos *via* reação hidrolítica, mediada por lipase. No caso de (i), inicialmente, seriam realizadas as reduções químicas das halocetonas (**9 a-j**, **Esquema 4**), com NaBH₄ em MeOH, com obtenção das correspondentes halodrininas racêmicas (*rac*-**10 a-j**), as quais seriam submetidas a resolução cinética enzimática na presença de lipases e solvente orgânico. Em seguida, as halodrininas remanescentes das resoluções cinéticas, (**R**-**10 a-j**) com configuração *R*, deveriam ser submetidas a uma reação com a *i*-PrNH₂ em MeOH (KAPOOR *et al.*, 2005), com a obtenção da (*R*)-clorprenalina (**R**-**12 a**) e análogos (**R**-**12 b-j**), com a configuração (*R*) desejada (**Esquema 4**).

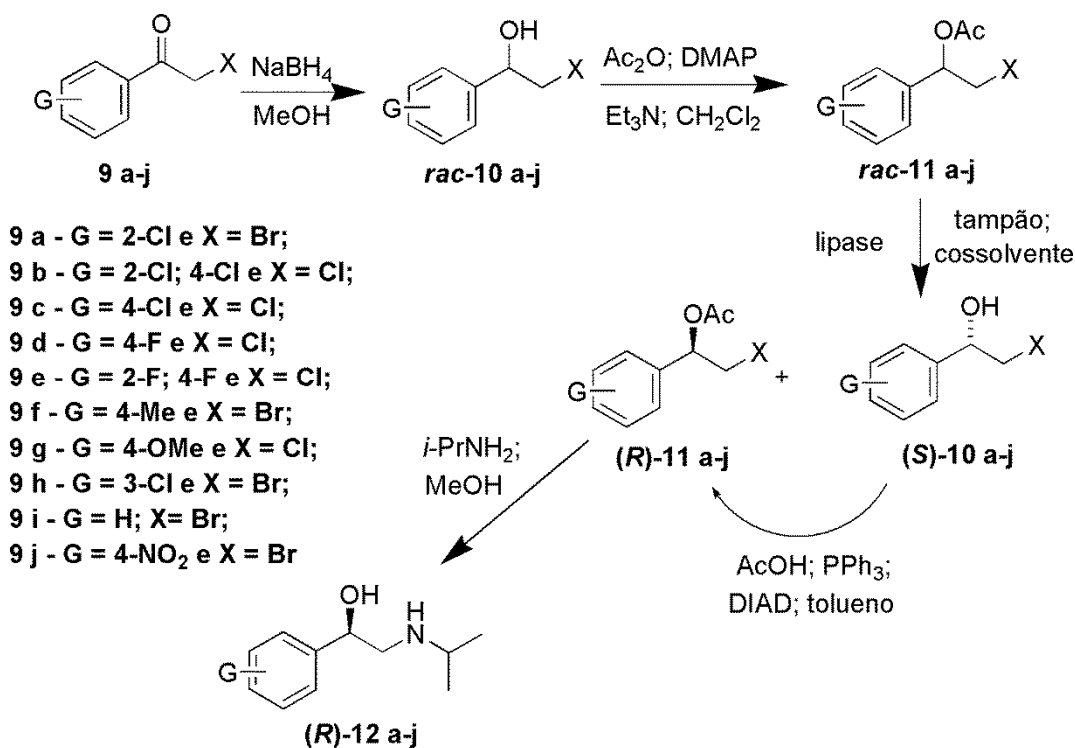
Esquema 4 – Síntese quimioenzimática proposta para o fármaco (*R*)-clorprenalina e análogos, em meio orgânico.



A abordagem (ii) consistiu na resolução cinética dos ésteres das halodrininas *via* reação de hidrólise na presença de uma lipase. A obtenção das halodrininas racêmicas (*rac*-**10 a-j**) foi realizada a partir das respectivas halocetonas (**9 a-j**) pela mesma reação descrita na metodologia (i). Em seguida, as halodrininas *rac*-**10 a-j** foram transformadas nos correspondentes ésteres racêmicos (*rac*-**11 a-j**, **Esquema 5**), pela reação de acetilação com Ac₂O, catalisada por DMAP e Et₃N em CH₂Cl₂. Posteriormente, os

ésteres *rac*-**11 a-j** foram submetidos à hidrólise catalisada por lipase em meio tamponante na presença de um cossolvente, obtendo as halodrinas (*S*-**10 a-j**) com configuração *S* e os ésteres remanescentes (*R*-**11 a-j**) com configuração *R*. Os ésteres (*R*-**11 a-j**) foram submetidos à reação com a *i*-PrNH₂ em MeOH (KAPOOR *et al.*, 2005) obtendo a (*R*)-clorprenalina (*R*-**12 a**) e os análogos (*R*-**12 b-j**). Nesta abordagem foi feito o uso da “economia atômica”, com a transformação das halodrinas (*S*-**10 a-i**) nos correspondentes ésteres (*R*-**11 a-j**) pela reação de inversão de Mitsunobu (OU *et al.*, 2008), **Esquema 5**.

Esquema 5 – Síntese quimioenzimática proposta para o fármaco (*R*)-clorprenalina e análogos, em meio hidrolítico.

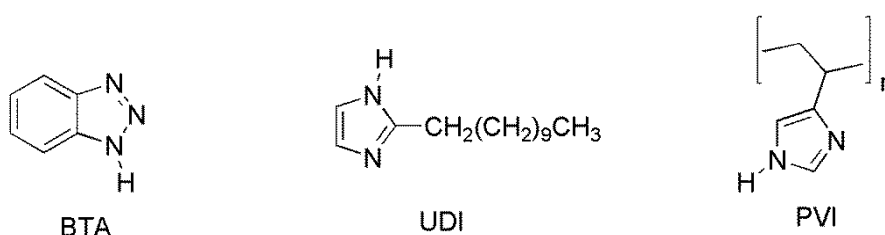


1.3 Síntese de substâncias imidazólicas

Nesta parte do trabalho, o objetivo foi utilizar o imidazol como material de partida para produzir uma série de substâncias imidazólicas, (**Esquema 7**), que foram avaliados quanto ao potencial antifúngico, uma vez que várias substâncias azólicas possuem tal atividade, como é o caso de (*R*)-**1**, (EGBUTA; LO; GHOSH, 2014) (NOBRE *et al.*, 2002).

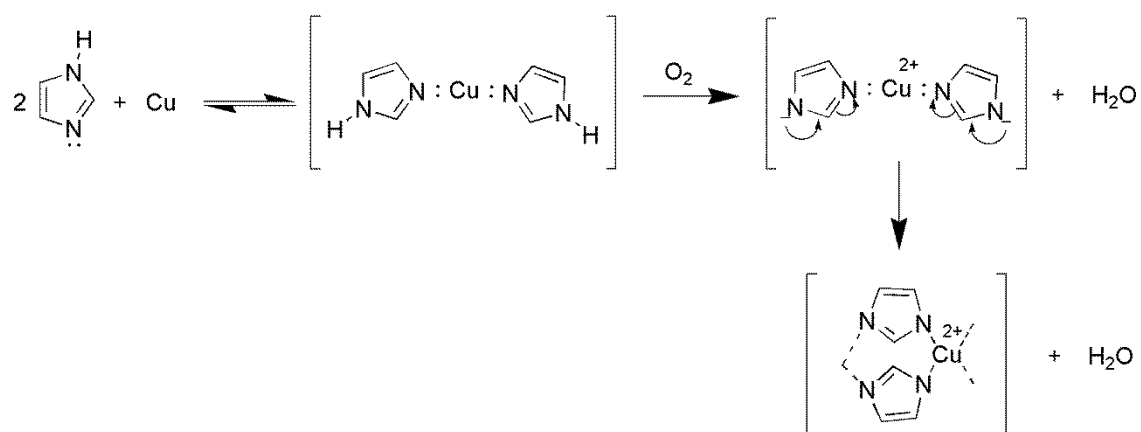
Além disso, as referidas substâncias foram avaliadas quanto à habilidade de atuar como inibidores de corrosão, pois as substâncias azólicas apresentam atividade anticorrosiva de metais, tais como cobre e suas ligas metálicas (LEE, 2003) (JANG; ISHIDA, 1992). Como exemplos de substâncias com atividade anticorrosiva temos o benzotriazol (BTA), 2-undecilimidazol (UDI) e o poli-*N*-vinilimidazol (PVI), dentre os quais são mostrados na **Figura 4** (JANG; ISHIDA, 1992).

Figura 4 – Compostos azólicos com atividade anticorrosiva.



O mecanismo de ação anticorrosiva dos compostos azólicos ainda não é bem compreendido pela comunidade acadêmica. Entretanto, existe uma concordância de que os compostos azólicos são adsorvidos na superfície do óxido de cobre, formando um filme entre o metal e o azol (XUE *et al.*, 1989). O **Esquema 6** mostra o mecanismo de ação anticorrosiva de um composto azólico, no caso o imidazol, frente ao cobre.

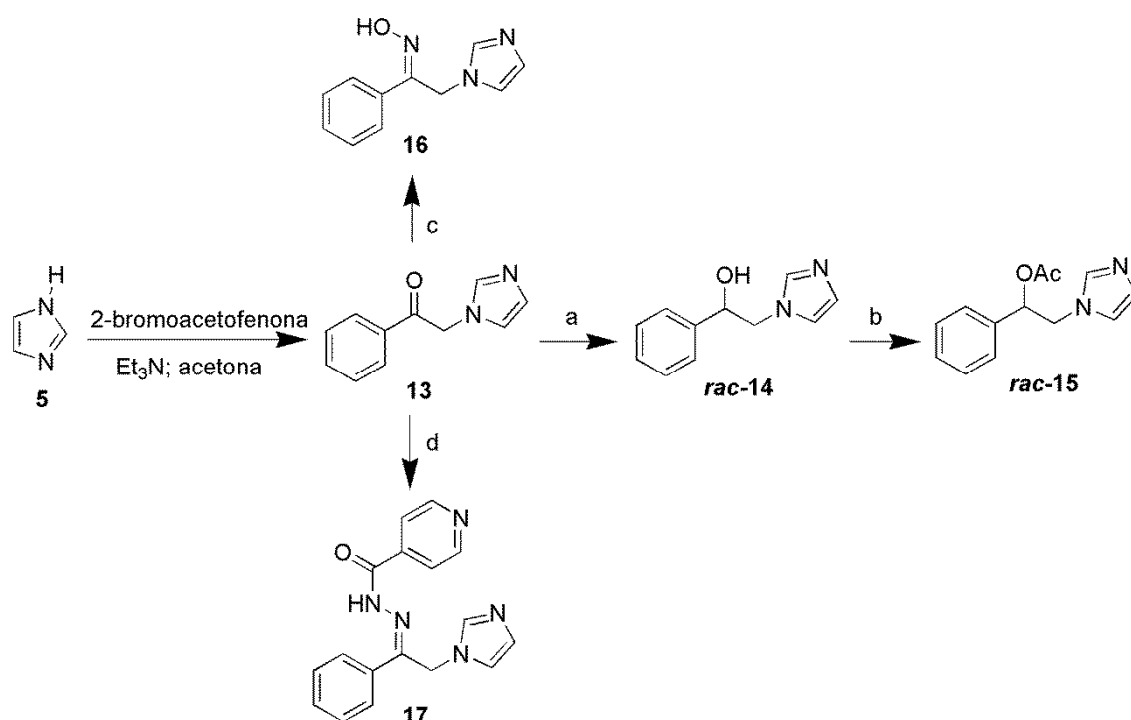
Esquema 6 – Mecanismo de ação anticorrosiva do imidazol frente ao cobre (XUE *et al.*, 1988).



Inicialmente, cinco substâncias contendo o anel imidazólico em suas estruturas foram sintetizadas, realizando-se uma variação nos grupos funcionais, como a obtenção

de uma cetona (**13**) através de uma substituição nucleofílica (LENNON; RAMSDEN, 2005). Em seguida, **13** foi submetida a uma reação de redução química para a obtenção do correspondente álcool *rac*-**14** (RÖHRIG *et al.*, 2014), seguido de acetilação para obtenção do acetato *rac*-**15** (ZAÏDI; KHELASSI; ZOUIOUECHE, 2015). A partir de **13** e das respectivas aminas, foram obtidas a oxima **16** e a hidrazona **17** (RAD; NEZHAD; BEHROUZ, 2009), **Esquema 7**.

Esquema 7 – Esquema geral proposto para a síntese de substâncias imidazólicas.



Reagentes e condições: (a) NaBH₄; MeOH. (b) Ac₂O; Et₃N; DMAP; EtOH. (c) NH₂OH.HCl; MeOH. (d) isoniazida; CH₃COOH; EtOH.

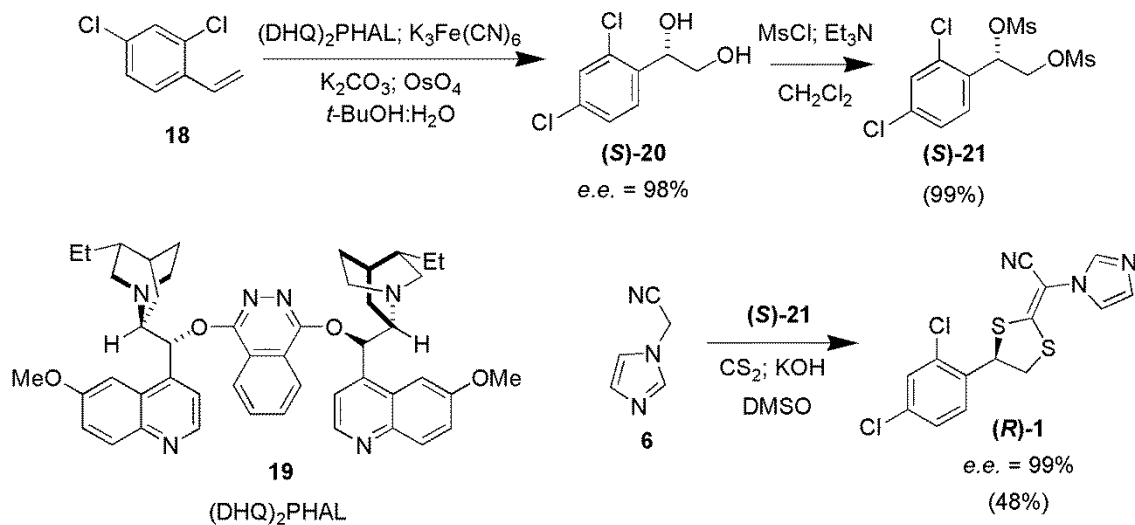
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aqui serão apresentados os dados relatados na literatura da síntese do (*R*)-luliconazol. O período coberto foi de 1997-2016 e os referidos dados foram encontrados através do SciFinder. Todos os relatos encontrados na literatura sobre a síntese do (*R*)-luliconazol tiveram o uso de reagentes ou catalisadores quirais. Não foi encontrado nenhum relato referente à utilização de biocatalisadores na síntese do referido fármaco. A seguir, descreveremos os exemplos de relatos de síntese do (*R*)-luliconazol contidos em três patentes.

2.1 Síntese do (*R*)-luliconazol

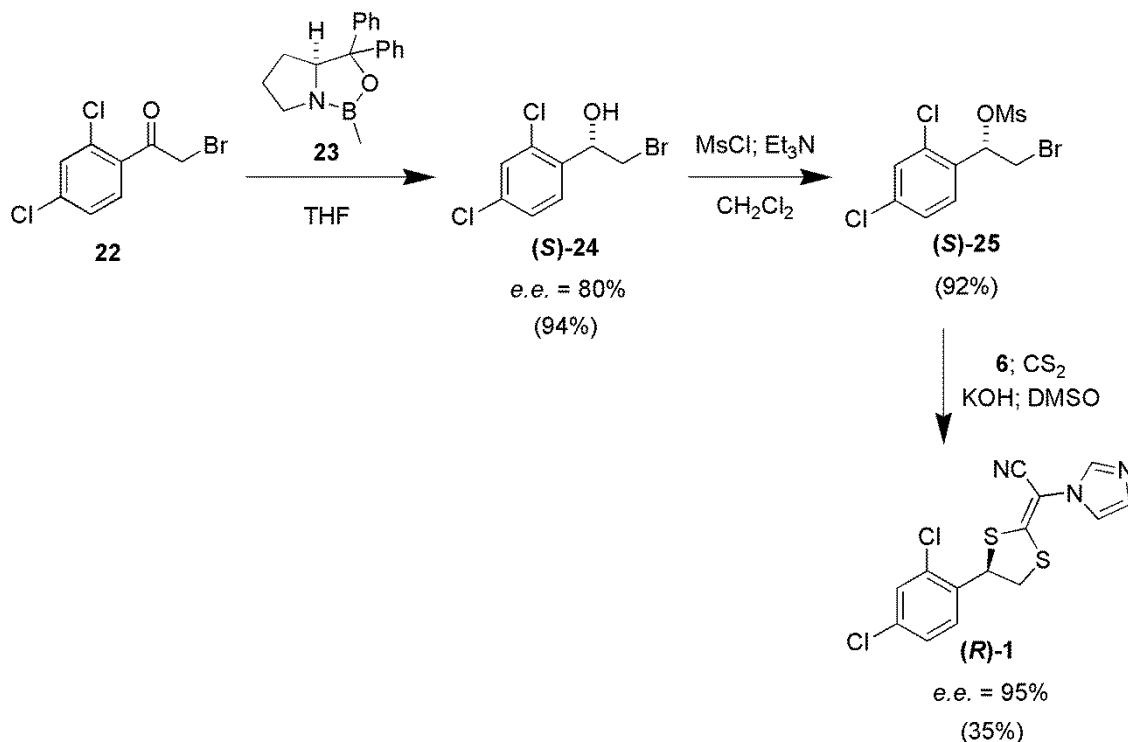
O relato mais antigo sobre a síntese do (***R***)-**1** foi feito por Kodama *et al.*, em 1997. Os autores relataram em uma patente duas rotas sintéticas distintas para a obtenção de (***R***)-**1**. Em uma das rotas, a etapa chave consistiu na di-hidroxição assimétrica de Sharpless do 2,4-dicloro-1-vinilbenzeno (**18**) empregando um catalisador químico quiral (**19**). Como resultado, o (*S*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-etanodiol (***S***-**20**) foi obtido com *e.e.*= 98%, porém o rendimento não foi relatado. Posteriormente, (***S***)-**20** foi submetido a uma reação de mesilação, com obtenção de 99% de rendimento do (*S*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-dimetanossulfonato (***S***-**21**) na forma bruta, ou seja, os autores não realizaram a purificação do mesmo, além do não relato sobre o valor de excesso enantiomérico. Finalmente, (***R***)-**1** foi obtido através da reação de (***S***)-**21** com 1-cianometilimidazol (**6**), CS₂, em meio básico (KOH), seguido de purificação por recristalização com um rendimento de 48% e *e.e.*= 99%, **Esquema 8**, (KODAMA *et al.*, 1997).

Esquema 8 – Síntese do (*R*)-luliconazol através da di-hidroilação assimétrica de Sharpless desenvolvida por Kodama *et al.* (1997).



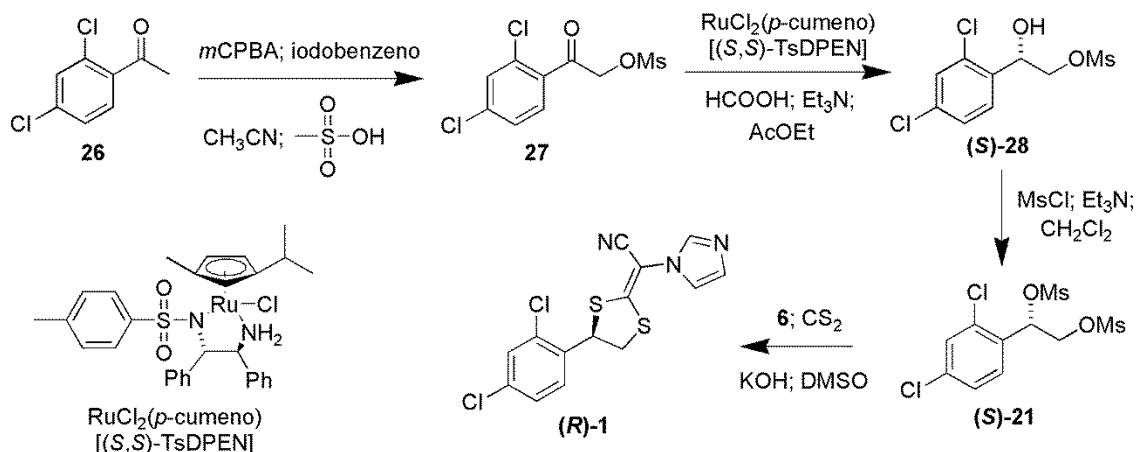
Na outra rota, os autores realizaram a redução quiral da 2-bromo-1-(2,4-dicloro)acetofenona (**22**) empregando o (*S*)-3,3-difenil-1-metiltetraidro-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (**23**), com a obtenção do (*S*)-2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanol (**S-24**) com *e.e.* = 80% e rendimento de 94%. Em seguida, (**S-24**) foi submetido à reação de mesilação, com a obtenção de 92% de rendimento do (*S*)-2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etilmetanossulfonato (**S-25**) na forma bruta, ou seja, os autores não realizaram a purificação do mesmo, além do não relato sobre o valor de excesso enantiomérico. Por último, o (**S-25**) foi submetido a uma reação com **6**, CS₂ e em meio básico (KOH), seguido de purificação por recristalização para a formação do produto (**R-1**) com *e.e.* = 95% e rendimento de 35%, **Esquema 9**, (KODAMA *et al.*, 1997). O rendimento global da reação foi de 30%.

Esquema 9 - Síntese do (*R*)-luliconazol através da indução assimétrica desenvolvida por Kodama *et al.* (1997).



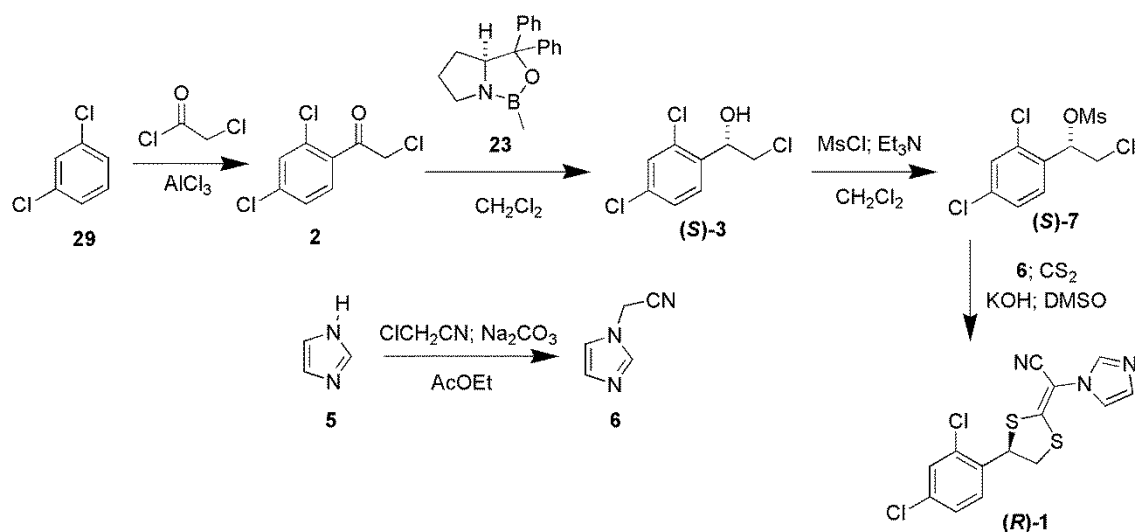
Uma metodologia alternativa para a síntese de (*R*)-**1** foi relatada por Vasconcelos em 2001. A rota sintética inicia-se com a reação da 2',4'-dicloroacetofenona (**26**) com o ácido *m*-cloroperbenzóico, iodobenzeno e ácido metassulfônico, com a obtenção do metanossulfonato de 2-(2,4-diclorofenil)oxoetila (**27**). Em seguida, **27** foi submetido a uma redução com um agente redutor quiral a base de rutênio, na presença de ácido fórmico e Et₃N, com formação do (*S*)-metanossulfonato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-etila (**S-28**). Posteriormente, (**S-28**) foi submetido a uma reação de mesilação, formando o (*S*)-1-(2,4-diclorofenil)-1,2-dimetanossulfonato (**S-21**). Finalmente, (**R-1**) foi obtido pela reação do (**S-21**) com 1-cianometilimidazol (**6**), CS₂ e KOH, **Esquema 10**, (VASCONCELOS, 2011). Vale ressaltar que os autores não relataram sobre os valores de rendimentos e excessos enantioméricos de todos os produtos.

Esquema 10 – Síntese do (*R*)-luliconazol desenvolvida por Vasconcelos (2011).



Em 2016, Bhirud *et al.* relataram a síntese do (*R*)-luliconazol, (**(R)-1**), a partir da reação do 1,3-diclorobenzeno (**29**) com o cloreto de cloroacetila, catalisada por AlCl_3 , formando a 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanona (**2**). Em seguida, os autores utilizaram a mesma estratégia utilizada por Kodama *et al.*, 1997, obtendo o (*S*)-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (**(S)-3**) a partir da redução de **2** com o agente redutor quiral (*S*)-3,3-difenil-1-metiltetraidro-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (**23**). Posteriormente, (**(S)-3**) foi submetido à reação de mesilação com o MsCl e Et_3N , formando o (*S*)-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)-2-metanossulfonato (**(S)-7**). Paralelamente, o 1-cianometilimidazol (**6**) foi obtido a partir da reação do imidazol (**5**) com o cloroacetonitrila e Na_2CO_3 . Finalmente, o (**(S)-7**) foi submetido a uma reação com **6**, CS_2 e NaOH , formando o (**(R)-1**), **Esquema 11**, (BHIRUD *et al.*, 2016). Novamente, ressalta-se que os referidos autores não relataram sobre os valores de rendimentos e excessos enantioméricos de todos os produtos.

Esquema 11 – Síntese do (*R*)-luliconazol desenvolvida por Bhirud *et al.* (2016).



2.2 Síntese da (*R*)-clorprenalina

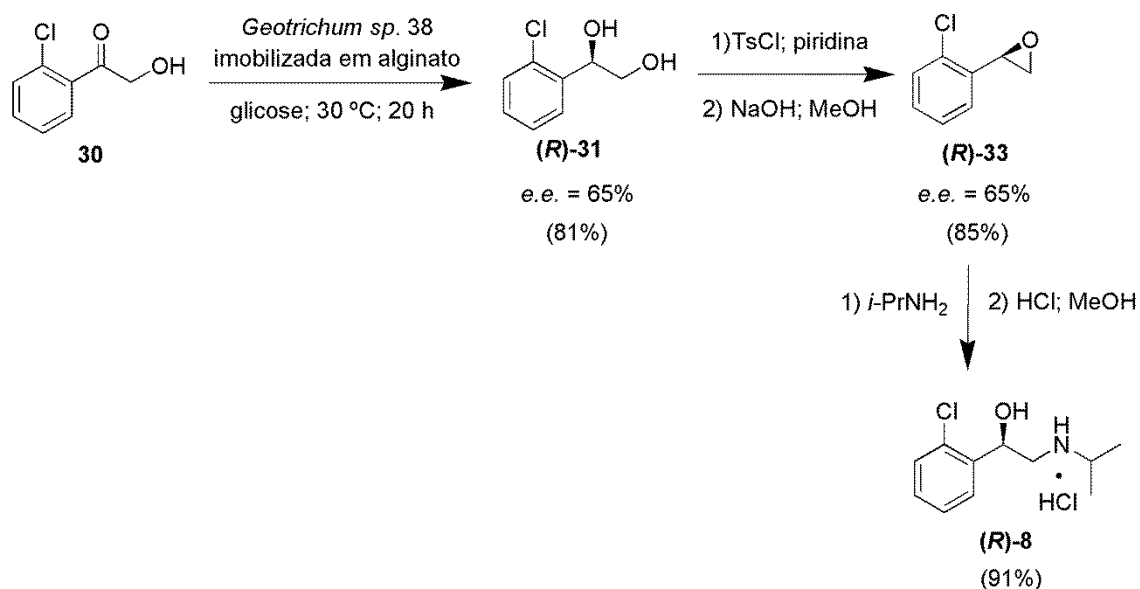
Diferentemente do (*R*)-luliconazol, existe um relato sobre a preparação da (*R*)-clorprenalina utilizando biocatálise. Porém, os outros relatos de síntese do referido fármaco são relacionados ao uso de catalisador ou reagente quiral. O período coberto foi de 1998-2014 e os referidos dados foram encontrados através do SciFinder. A seguir, descreveremos os relatos referentes à síntese da (*R*)-clorprenalina contidos em quatro artigos.

2.2.1 Síntese da (*R*)-clorprenalina via biocatálise

Em 1998, Wei, Li e Lin prepararam o diol quiral (**R**)-**31** a partir da biorredução da cetona 1-(2-clorofenil)-2-hidroxietanona (**30**), utilizando células íntegras de *Geotrichum sp.* 38 imobilizado em alginato, glicose como meio de cultivo do microrganismo, temperatura de $30\text{ }^\circ\text{C}$ e tempo de reação de 20 h. Nestas condições foi obtido o (*R*)-1-(2-clorofenil)etano-1,2-diol (**R**)-**31** com 81% de rendimento e *e.e.* = 65%. Em seguida, o (**R**)-**31** foi submetido a uma reação de tosilção regioseletiva na hidroxila primária, empregando TsCl e piridina, seguido de reação de hidrólise em meio básico, empregando NaOH , com obtenção do (*R*)-2-(2-clorofenil)oxirano (**R**)-**33** com 85% de rendimento e *e.e.* = 65%. Por último, o (**R**)-**33** foi submetido a uma reação com *i*- PrNH_2 , seguido por tratamento com HCl em MeOH , para a obtenção da (*R*)-

clorprenalina, **(R)**-8, com 91% de rendimento, no qual o valor de excesso enantiomérico não foi relatado, **Esquema 12**, (WEI; LI; LIN, 1998). O rendimento global da reação foi de 62%.

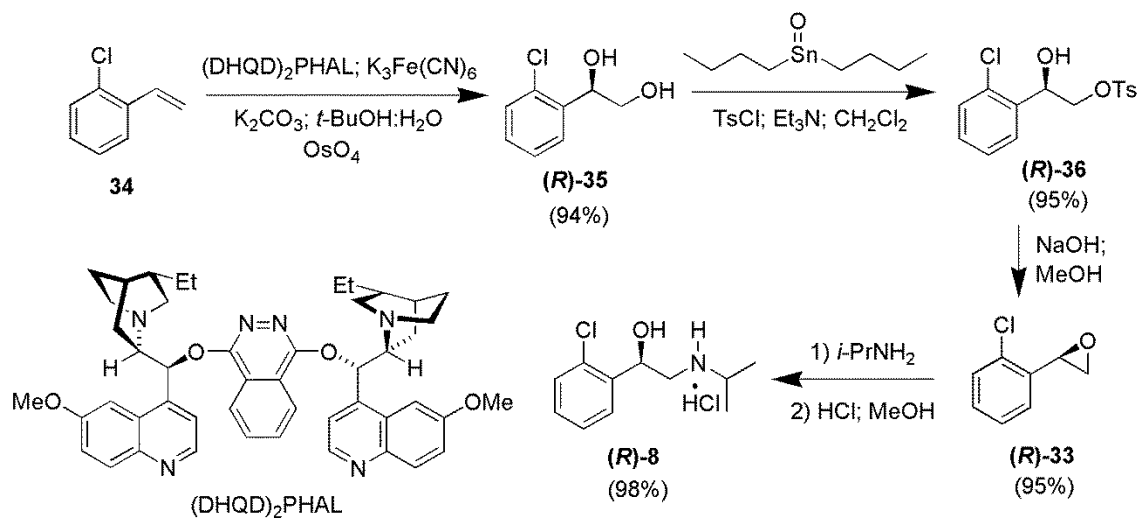
Esquema 12 – Síntese da *(R)*-clorprenalina desenvolvida por Wei, Li e Lin (1998).



2.2.2 Síntese da *(R)*-clorprenalina utilizando catalisador ou reagente quiral

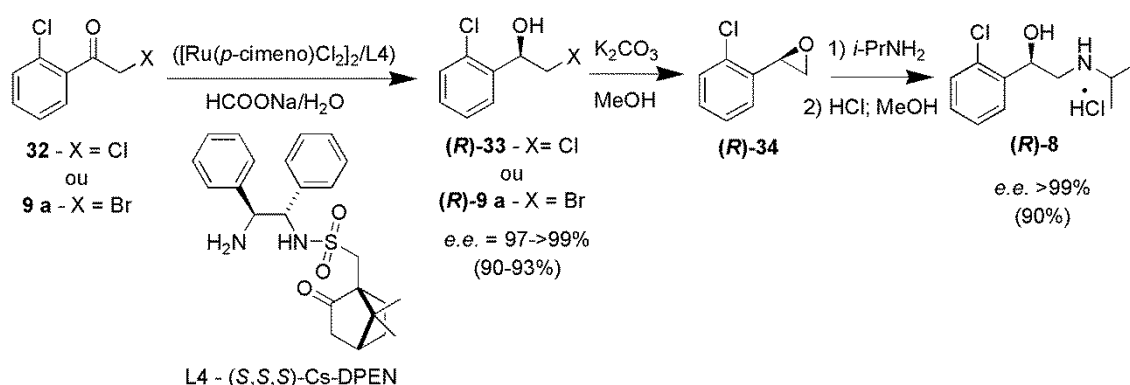
Outra estratégia empregada para sintetizar **(R)**-8 foi descrito por Pandey, Upadhyay e Kumar (2006). A síntese foi iniciada pela di-hidroxilação de Sharpless do *o*-cloroestireno (**34**, **Esquema 13**) empregando o tetróxido de ósmio e ferricianeto de potássio como agentes co-oxidantes, além de um catalisador quiral ((DHQD)₂PHAL), com obtenção de 94% do produto di-hidroxilado (**(R)**-35). Em seguida, **(R)**-35 foi submetido a uma reação regioseletiva de tosilção, na presença do catalisador óxido de dibutilina, com a proteção apenas da hidroxila primária, com um rendimento de 95% de **(R)**-36. Posteriormente, **(R)**-36 foi transformado no epóxido **(R)**-33 em meio básico (NaOH) com rendimento de 95%. Finalmente, **(R)**-33 foi submetido a uma abertura regioseletiva com *i*-PrNH₂, acompanhado de tratamento com uma solução aquosa de HCl em MeOH, resultando em **(R)**-8 com rendimento de 98% (**Esquema 13**). Cabe ressaltar que os autores não informaram no artigo os valores de excesso enantiomérico dos intermediários quirais, bem como de **(R)**-8. O rendimento global foi de 83%.

Esquema 13 – Síntese da (*R*)-clorprenalina desenvolvida por Pandey, Upadhyay e Kumar (2006).



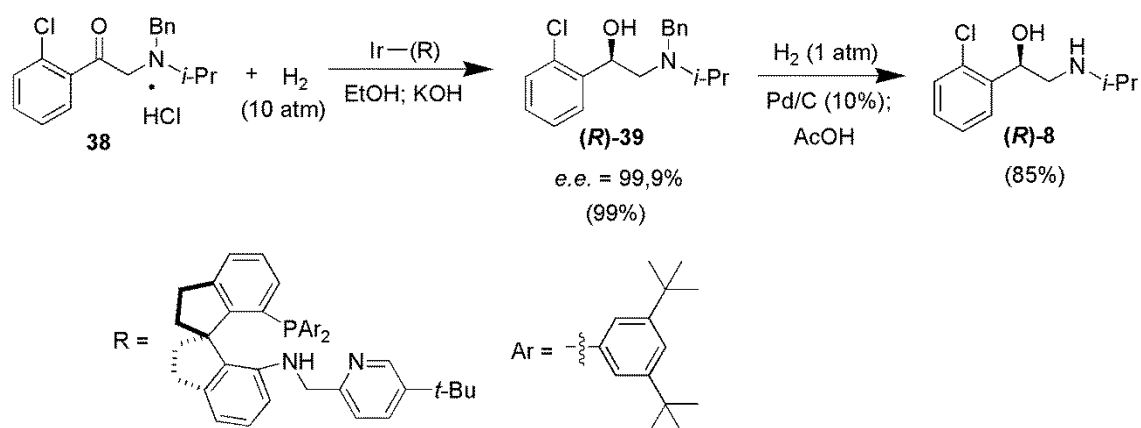
Em 2011, Lu *et al.* relatararam a síntese de (*R*)-**8** através da redução de uma α -haloacetona (**36** ou **9 a**, **Esquema 14**), em uma solução aquosa de HCOONa, empregando um catalisador quiral de rutênio II ([Ru(*p*-cumeno)Cl₂]₂/L4), com L4 atuando como o mais eficiente ligante quiral dentre os que foram testados referente a uma maior eficiência catalítica e de indução assimétrica. O produto da reação foi a halodrina quiral (**R-37** ou **R-10 a**) obtida com rendimentos de 90-93% e *e.e.* = 97- >99%. Em seguida, a halodrina foi convertida no epóxido (**R-33**), na presença de uma base (K₂CO₃), nos quais os valores de rendimento e excesso enantiomérico não foram divulgados. Finalmente, com a abertura regioseletiva de (**R-33**) utilizando *i*-PrNH₂, seguido de tratamento com solução aquosa de HCl em MeOH, foi obtida a (*R*)-clorprenalina, (**R-8**), com rendimento de 90% e *e.e.* >99%, **Esquema 14**, (LU *et al.*, 2011).

Esquema 14 – Síntese da (*R*)-clorprenalina desenvolvida por Lu *et al.* (2011).



A síntese da (*R*)-clorprenalina (**R-8**) foi relatada por Yuan *et al.*, 2014, tendo como etapa chave a redução assimétrica do cloridrato de 2-(*N*-benzil-*N*-isopropilamino)-1-(2-clorofenil)etanona (**38**) empregando um catalisador químico quiral a base de irídio e em meio básico (KOH), com obtenção do (*R*)-2-(*N*-benzil-*N*-isopropilamino)-1-(2-clorofenil)etanol (**R-39**) com 99% de rendimento e *e.e.*>99%. Por fim, (**R-39**) foi submetido a uma hidrogenólise (desproteção do grupo benzila) catalisada por Pd/C, com a obtenção da (*R*)-clorprenalina, (**R-8**), com 85% de rendimento, na qual o valor de excesso enantiomérico não foi informado, **Esquema 15**, (YUAN *et al.*, 2014).

Esquema 15 – Síntese da (*R*)-clorprenalina desenvolvida por Yuan *et al.* (2014).



No desenvolvimento de nosso trabalho, ambos os fármacos (*R*)-luliconazol e (*R*)-clorprenalina, assim como seus análogos quirais foram preparados a partir de um tipo de intermediário comum, uma β -halodrina quiral, obtida por resolução cinética do correspondente éster da β -halodrina racêmica na presença de lipases. Portanto,

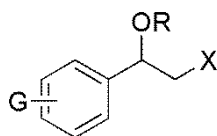
consideramos importante a inclusão de um item que abordasse a revisão de relatos de resolução cinética de *rac*- β -haloidrinas, via reação de acetilação ou dos correspondentes ésteres racêmicos de β -haloidrinas, via reação de hidrólise, ambos na presença de lipases.

2.3 Resolução cinética enzimática de β -haloidrinas

A obtenção de haloidrinas enantiomericamente puras é importante, uma vez que essas haloidrinas são intermediárias na síntese de produtos com alto valor agregado. Um dos métodos que pode ser empregado para a obtenção de β -haloidrinas e β -haloacetatos quirais é a resolução cinética enzimática empregando lipases (ADAM; BLANCAFORT; SAHA-MÖLLER, 1997).

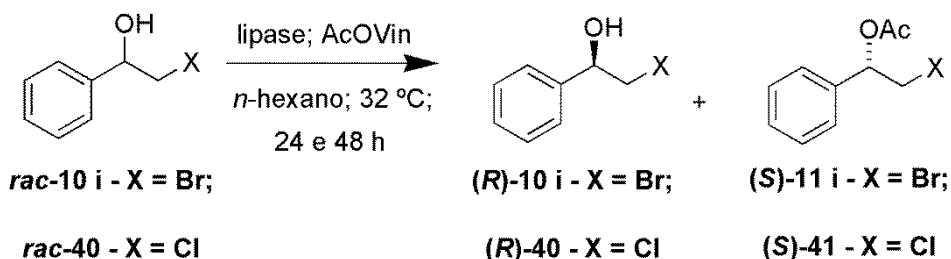
Dentro desse contexto, a seguir, iremos abordar a revisão bibliográfica acerca da resolução cinética enzimática de haloidrinas e haloésteres racêmicos que estejam de acordo com a estrutura geral ilustrada na **Figura 5**.

Figura 5 – Estrutura geral de haloidrinas e haloésteres racêmicos revisados no **Item 2.3**.



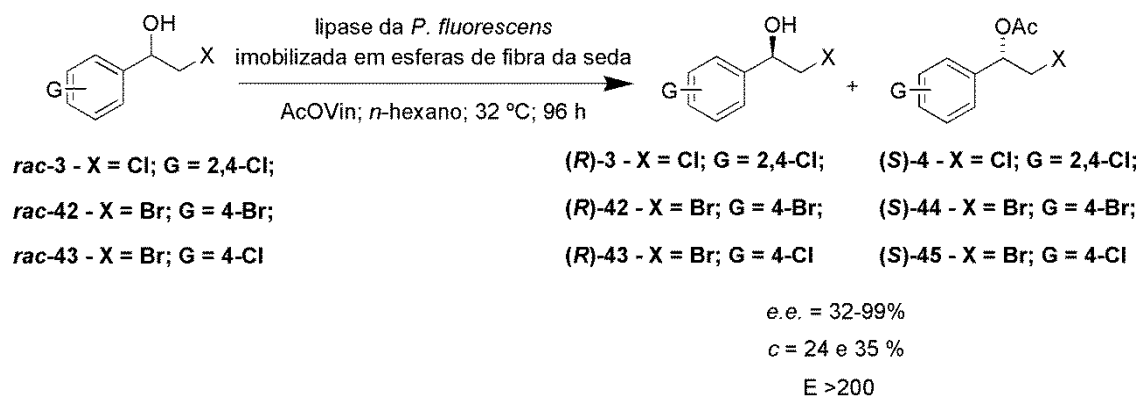
A resolução cinética enzimática de algumas β -haloidrinas racêmicas foram realizadas utilizando a Amano lipase a partir da *Pseudomonas fluorescens* imobilizada em esferas de fibra da seda, via reação de acetilação, visando à síntese de agentes antifúngicos quirais com estruturas análogas ao miconazol e o econazol. Inicialmente, os pesquisadores realizaram uma triagem de lipases na resolução cinética do *rac*-2-cloro-1-feniletanol (***rac*-40**) e do *rac*-2-bromo-1-feniletanol (***rac*-10 i**) empregando as lipases de *P. fluorescens*, *C. cylindracea*, *R. niveus* e de *A. niger*. A temperatura da reação foi de 32 °C, o doador de acila foi o acetato de vinila, o solvente orgânico foi o *n*-hexano e o tempo de reação foi de 24 h e 48 h (**Esquema 16**). Os melhores valores de $e.e._s = 38-88\%$, $e.e._p = 92-98\%$, $c = 28-48\%$ e $E = 70-168$ foram obtidos com a lipase de *P. fluorescens* (FERREIRA *et al.*, 2017).

Esquema 16 - Triagem de lipases na resolução cinética do *rac*-2-cloro-1-feniletanol e do *rac*-2-bromo-1-feniletanol.



Em seguida, outras halodrinhas racêmicas foram resolvidas, *via* reação de acetilação utilizando a lipase de *P. fluorescens* imobilizada em esferas de fibra da seda, tais como o *rac*-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (*rac*-3), *rac*-2-bromo-1-(4-bromofenil)etanol (*rac*-42) e o *rac*-2-bromo-1-(4-clorofenil)etanol (*rac*-43) nas condições acima citada (**Esquema 17**). Como resultados, foram obtidos *e.e.* = 32-99%, *c* = 24% a 35% e *E* >200 em um tempo reacional de 96 h. Porém, a lipase não foi capaz de realizar a resolução do *rac*-3 em 120 h de reação (FERREIRA *et al.*, 2017).

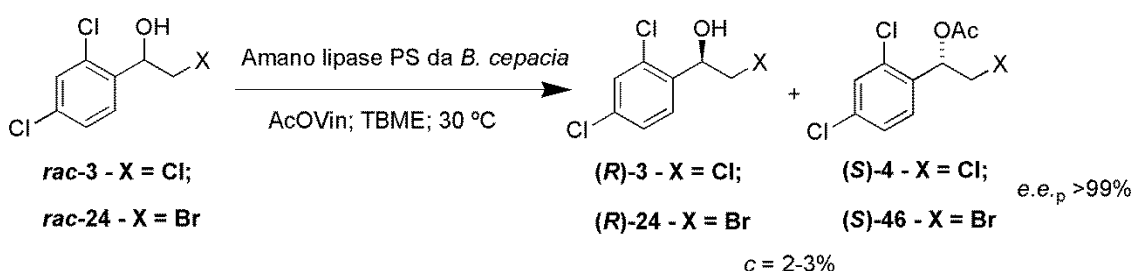
Esquema 17 – Resolução cinética de β-halodrinhas utilizando a lipase da *P. fluorescens* imobilizada em esferas de fibra da seda.



Mangas-Sánchez e colaboradores, em 2011, realizaram a resolução cinética enzimática do *rac*-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (*rac*-3) e do *rac*-2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanol (*rac*-24), *via* reação de acetilação, visando a síntese dos compostos antifúngicos miconazol e econazol, utilizando a lipase de *Candida antarctica* do tipo B e a Amano lipase PS de *Burkholderia cepacia* como biocatalisadores. Entretanto, os autores constataram que a lipase de *C. antarctica* do tipo B não apresentou qualquer atividade enzimática frente à reação de acetilação das referidas halodrinhas. Apenas a

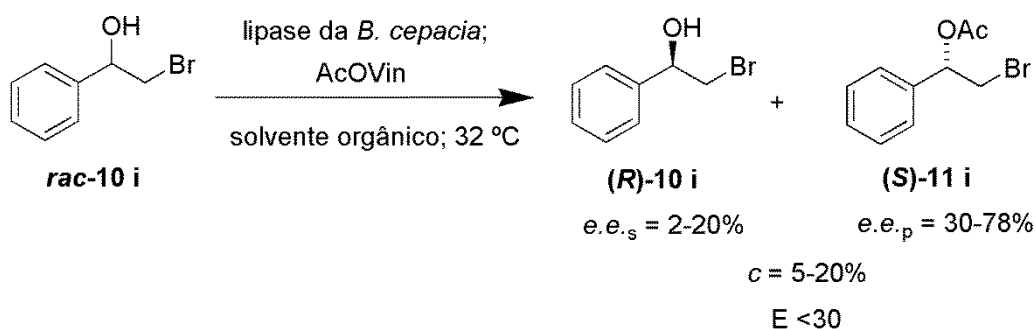
Amano lipase PS de *B. cepacia* promoveu a resolução cinética de tais halodrinhas racêmicas, resultando em valores de $e.e._p > 99\%$, porém com baixos valores de conversão ($c = 2-3\%$), na presença de acetato de vinila como doador de acila, éter metil-*tert*-butílico (MTBE) ou acetato de vinila como solventes orgânicos em uma temperatura de 30 °C (**Esquema 18**).

Esquema 18 - Resolução cinética enzimática do *rac*-2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanol e do *rac*-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol utilizando a Amano lipase PS de *B. cepacia*.



Andrade *et al.*, em 2010, realizaram a resolução cinética do *rac*-2-bromo-feniletanol (*rac*-10 i), o qual é um intermediário na síntese dos fármacos fluoxetina, tomoxetina e nisoxtina, mediada pela lipase de *Burkholderia cepacia* na forma livre, via reação de acetilação, na presença de acetato de vinila como doador de acila, tolueno ou éter metil-*tert*-butílico (MTBE) como solventes orgânicos, temperatura de 32 °C e tempo reacional variando de 5 a 24 h (**Esquema 19**). Os resultados obtidos foram de $c = 5-20\%$, $e.e._s = 2-20\%$, $e.e._p = 30-78\%$ e $E < 30$.

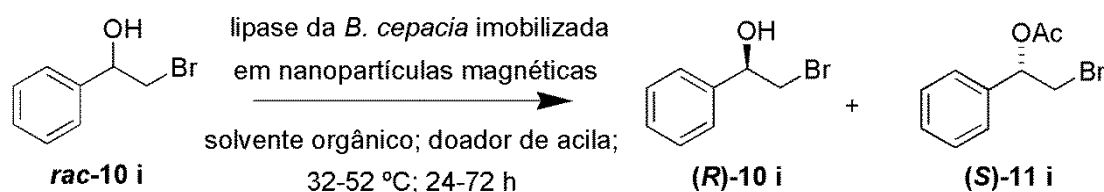
Esquema 19 - Resolução cinética do *rac*-2-bromo-feniletanol empregando a lipase da *B. cepacia* na forma livre.



Em seguida, os autores decidiram realizar o estudo da resolução do *rac*-10 i empregando a lipase de *B. cepacia* imobilizada em nanopartículas magnéticas usando o

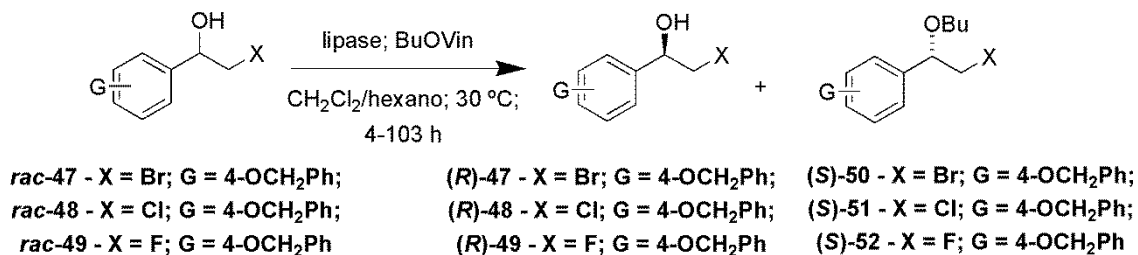
método de adsorção. A temperatura da reação variou de 32 a 52 °C, o tempo reacional de 24 a 72 h, na presença de tolueno ou éter metil-*terc*-butílico (MTBE) como solventes orgânicos e acetato de vinila, acetato de isoprenila ou acetato de etila como doadores de acila (**Esquema 20**). Os resultados de seletividade enzimática tiveram um aumento ($E > 200$ e $e.e._p > 99\%$), porém a atividade da enzima permaneceu baixa a moderada ($c = 0-34\%$ e $e.e._s = 0-51\%$). Adicionalmente, os pesquisadores decidiram realizar a resolução do *rac*-**10 i** empregando as mesmas condições descritas anteriormente, mas desta vez na presença da lipase de *B. cepacia* imobilizada covalentemente em nanopartículas magnéticas usando carboxibenaldeído e glutaraldeído (**Esquema 20**). Os resultados foram semelhantes aos obtidos com a referida lipase imobilizada pelo método de adsorção, com valores de $c = 0-29\%$, $e.e._s = 0-50\%$, $e.e._p > 99\%$ e $E > 200$ (ANDRADE *et al.*, 2010).

Esquema 20 - Resolução cinética do *rac*-2-bromo-feniletanol empregando a lipase da *B. cepacia* imobilizada em nanopartículas magnéticas.



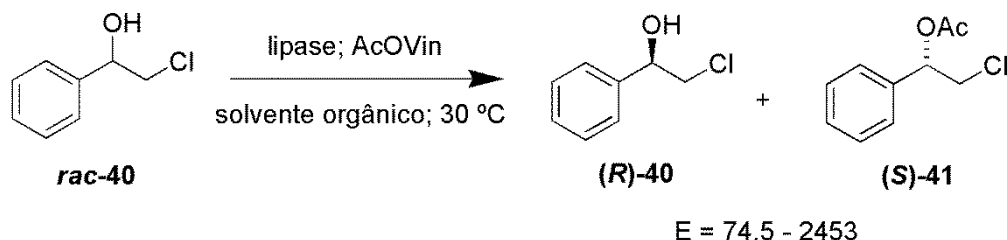
As β -haloidrinas *rac*-1-(4-(benziloxi)fenil)-2-bromoetanol (*rac*-**47**), *rac*-1-(4-(benziloxi)fenil)-2-cloroetanol (*rac*-**48**) e *rac*-1-(4-(benziloxi)fenil)-2-fluoroetanol (*rac*-**49**) foram resolvidas via resolução cinética mediadas por lipases, *via* reação de esterificação, empregando a lipase de *Candida antarctica* do tipo B imobilizada em resina acrílica (Novozym 435[®]), a lipase de *Candida antarctica* do tipo A imobilizada em MCM-41 (Novozym 735[®]) e a lipase de *Candida antarctica* imobilizada em partículas macroporosas (ViaZym[®] VZ 1031-3). O doador de acila foi o butanoato de vinila, em uma mistura de solventes CH_2Cl_2 /hexano (1/3), temperatura de 30 °C e tempo de reação que variou de 4 a 103 h (**Esquema 21**). Os melhores resultados foram obtidos com a Novozym 435[®], com valores de $e.e._s = 94-99\%$, $e.e._p = 99\%$ para todas β -haloidrinas e $E > 200$ (LYSTVET *et al.*, 2010).

Esquema 21 - Resolução cinética de β -haloidrinas utilizando lipases e butanoato de vinila.



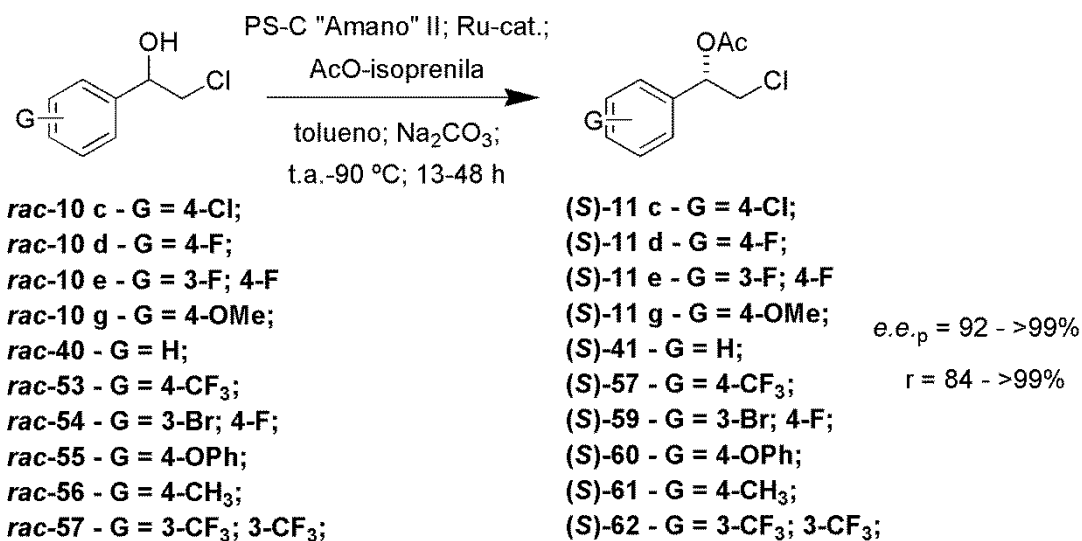
EMA *et al.*, em 2009, realizaram o estudo da resolução cinética enzimática de várias β -haloidrinas, entre as quais a *rac*-2-cloro-feniletanol (***rac*-40**) utilizando a lipase de *Burkholderia cepacia* (PS-C II), lipase de *Pseudomonas aeruginosa* (LIP) e lipase de *Candida antarctica* do tipo B (Chirazyme L-2). Foi utilizado como doador de acila o acetato de vinila e *i*-Pr₂O ou Et₂O como solventes orgânicos a 30 °C (**Esquema 22**). Os valores de enantiosseletividade (E) oscilaram entre 74,5 e 2453. O melhor resultado de seletividade enzimática (E = 2453) foi obtido com a LIP em *i*-Pr₂O (EMA *et al.*, 2009).

Esquema 22 – Resolução cinética do *rac*-2-cloro-feniletanol em diferentes solventes orgânicos.



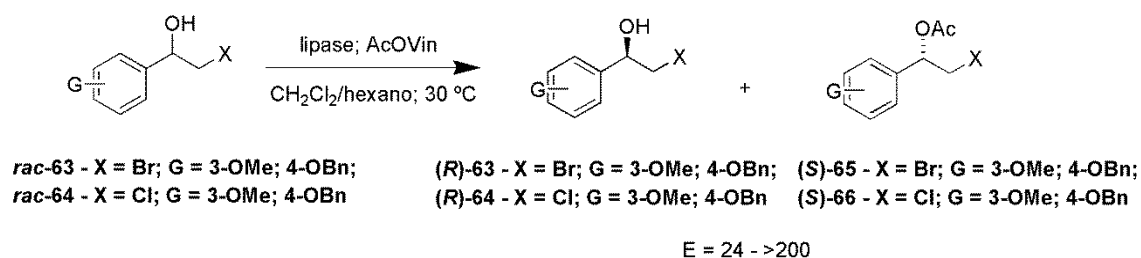
A resolução cinética dinâmica foi utilizada na resolução de várias β -cloroidrinas racêmicas (***rac*-10 c**, ***rac*-10 d**, ***rac*-10 e**, ***rac*-10 g**, ***rac*-40** e ***rac*-53-57**) para a obtenção de β -cloroacetatos quirais (***S*-11 c**, ***S*-11 d**, ***S*-11 e**, ***S*-11 g**, ***S*-41** e ***S*-58-62**), via reação de acetilação empregando a lipase da *Pseudomonas cepacia* (PS-C “Amano” II) na presença de um catalisador a base de rutênio para promover a racemização. Foi utilizado acetato de isoprenila como doador de acila em tolueno como solvente orgânico e Na₂CO₃ como base. As reações foram conduzidas a temperaturas que variaram de ambiente a 90 °C em tempos reacionais de 13 a 48 h (**Esquema 23**). Foram obtidos valores de *e.e.*_p = 92 - >99% e rendimentos entre 84 - >99% (TRÄFF *et al.*, 2008).

Esquema 23 – Resolução cinética dinâmica de β -cloroidrinas utilizando a PS-C “Amano” II na presença de um catalisador de rutênio.



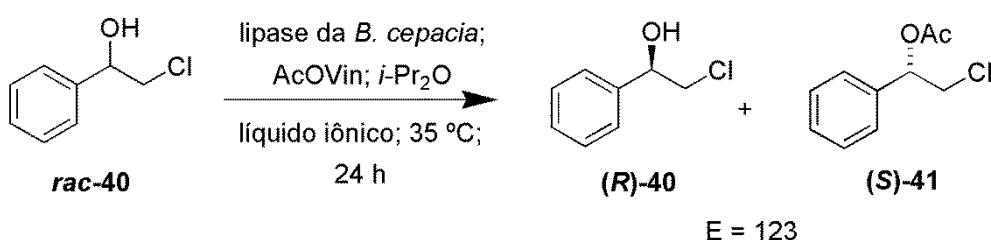
Fuglseth, Anthonsen e Hoff, em 2006, relataram a resolução cinética das β -haloidrinas *rac*-2-bromo-1-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)etanol (**rac-63**) e *rac*-2-cloro-1-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)etanol (**rac-64**) na presença das lipases de *Candida antarctica* do tipo B (Novozym435[®] e Novozym 735[®]), lipase de *Humicola lanuginosa* (HLL), lipase de *Rhizomucor miehei* (RML) e lipase de *Thermomyces lanuginosus* (Lipozyme[®] TL IM). As reações foram conduzidas a 30 °C na presença de acetato de vinila como doador de acila em uma mistura de CH₂Cl₂/hexano (1/1) (**Esquema 24**). Os valores de enantiosseletividade (E) nas reações de resolução cinética de **rac-63** e **rac-64** variaram entre 24 e > 200, com destaque para a Novozym 735[®] que proporcionou valor de E >200 na resolução cinética do **rac-63**, além de valores de *e.e.*_s = 94 e 97% e *e.e.*_p = 95 e 98% na resolução das β -haloidrinas **rac-63** e **rac-64**, respectivamente (FUGLSETH; ANTHONSEN; HOFF, 2006).

Esquema 24 – Resolução cinética de β -haloidrinas utilizando lipases e acetato de vinila.



Itoh *et al.*, em 2006, relataram o estudo da seletividade da lipase de *Burkholderia cepacia* na ausência e na presença de um líquido iônico referente à resolução cinética do *rac*-2-cloro-feniletanol (***rac*-40**) via reação de acetilação. A reação foi realizada na presença de acetato de vinila como doador de acila em *i*-Pr₂O como solvente orgânico, a 35 °C em 24 h, contendo o líquido iônico [bdmim][C₁₆H₃₃(OCH₂CH₂)₁₀OSO₃] (**Esquema 25**). Como resultados, na ausência do líquido iônico foi obtida uma enantioseletividade (E) igual a 12, porém na presença do líquido iônico este valor passou para 123 (ITOHO *et al.*, 2006).

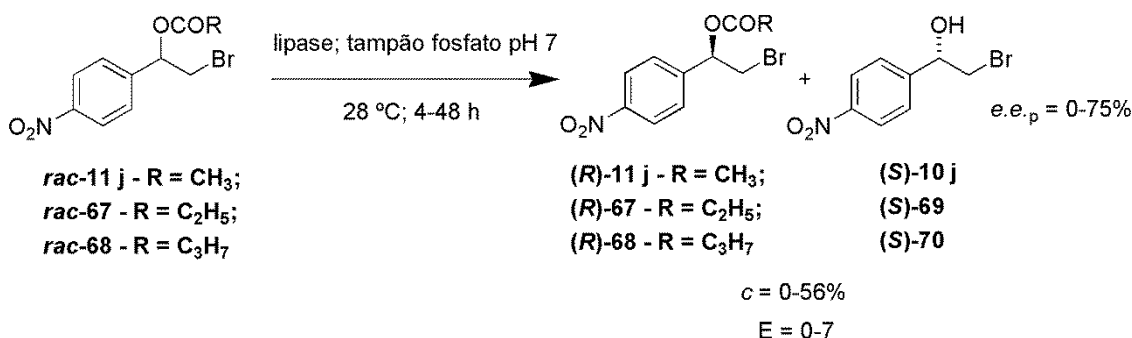
Esquema 25 – Resolução cinética do *rac*-2-cloro-feniletanol em líquido iônico.



Os fármacos (*S*)-sotalol e (*R*)-nifenalol são β-bloqueadores adrenérgicos utilizados no tratamento da asma, bronquite e doenças cardiovasculares. Os referidos fármacos podem ser sintetizados a partir de um intermediário comum, a 2-halo-1-(4-nitrofenil)etanol quiral. Kapoor *et al.*, em 2005, relataram o estudo da resolução cinética enzimática do *rac*-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol (***rac*-10 j**) e do *rac*-acetato de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etila (***rac*-11 j**) e análogos (***rac*-67** e ***rac*-68**) na presença de lipases. Inicialmente, os autores realizaram uma triagem de lipases, via reação de hidrólise de ***rac*-11 j**, ***rac*-67** e ***rac*-68**. Foram avaliadas as lipases de *Candida rugosa* (CRL), lipase de pâncreas do porco (PLAP), Amano lipase de *Burkholderia cepacia* (Lipase PS), Amano lipase de *Burkholderia cepacia* imobilizada em cerâmica (PS-C-II), lipase de *Bacillus subtilis* (RRLBB-1), lipase de *Arthrobacter sp.* (RRL-1 - MTCC 5225), lipase de *Trichosporon beigilii* (RRLY-15 - DSM 11829), lipase de *Bacillus sp.* (RRL-1789) e lipase da *Saccharomyces cerevisiae*. As reações foram realizadas a 28 °C em tampão fosfato (pH 7), 100 mM, com tempo reacional variando de 4 a 48 h (**Esquema 26**). Como resultados foram obtidos valores de conversão que variaram entre 0 e 56%, valores de *e.e.p* variando entre 0 e 75% e enantioseletividade (E) variando entre 0 e 7. Os autores consideraram os resultados não muito satisfatórios, porém

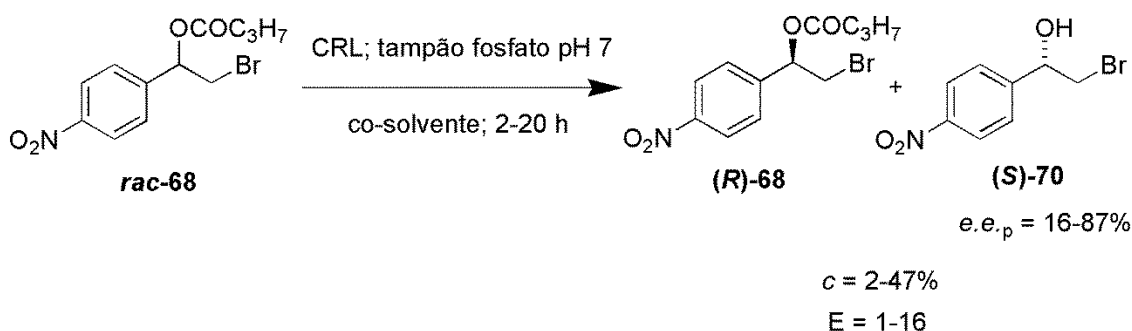
ressaltaram que a CRL teve seletividade ($e.e._p = 60\%$) e atividade ($c = 47\%$) razoáveis na resolução cinética de **rac-68**.

Esquema 26 – Resolução cinética do *rac*-acetato de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etila via reação de hidrólise enzimática.



A fim de melhorar a seletividade da CRL frente à hidrólise enzimática do **rac-68**, os autores realizaram um estudo do efeito de co-solventes (acetona, CH_3CN , benzeno, di-*n*-butiléter, Et_2O , diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano, hexano, isopropanol, THF e tolueno) (**Esquema 27**). Porém, os resultados continuaram não sendo satisfatórios, uma vez que a conversão variou de 2 a 47% e os valores de excesso enantiomérico do produto ($e.e._p$) variaram entre 16 e 87%, enquanto que os valores de enantiosseletividade (E) oscilaram entre 1 e 16, em reações conduzidas entre 2 e 20 h.

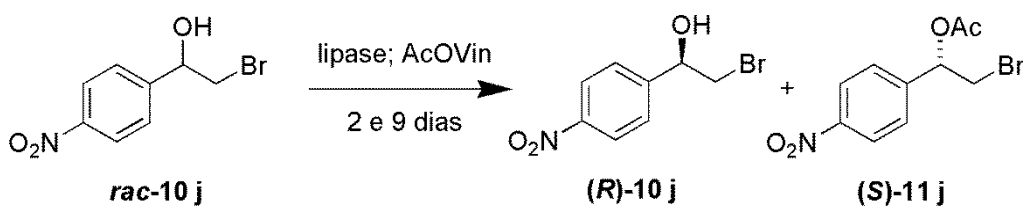
Esquema 27 – Resolução cinética de **rac-68** empregando a CRL em diferentes co-solventes.



Em seguida, os autores realizaram um estudo da resolução cinética de **rac-10 j**, via reação de acetilação, avaliando as lipases PS, CRL, PPL, lipase de *Mucor meihei*, de *Pseudomonas fluorescens*, de *Candida antarctica* (CAL), de *Candida cylindracea*

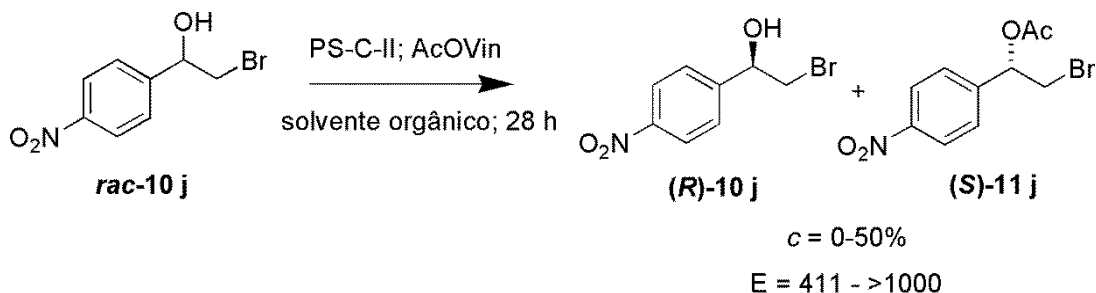
(CCL), RRL-1, lipase de *Bacillus pumilus* (RRL-191), NTM-105, RCCL e PS-C-II. O acetato de vinila foi utilizado como doador de acila e solvente orgânico. As reações foram conduzidas em tempos reacionais que variaram entre 2 e 9 dias (**Esquema 28**). Como resultados, apenas três lipases foram capazes de realizar a esterificação: CRL, CAL e PS-C-II com destaque para a PS-C-II que proporcionou valor de $c = 42\%$, $e.e.p >99,5\%$ e $E = 865$ em 48 h de reação.

Esquema 28 – Resolução cinética do *rac*-2-bromo-1(4-nitrofenil)etanol utilizando lipases, via acetilação.



Objetivando melhores resultados, os autores realizaram um estudo do efeito de diferentes solventes orgânicos (CH_3CN , benzeno, CH_2Cl_2 , dioxano, 1,2-dimetoxietano, diisopropiléter, Et_2O , heptano, hexano, 2-metoxietanol, THF e tolueno), utilizando a PS-C-II na resolução cinética do *rac*-10 j (**Esquema 29**). Foram obtidos valores de conversão que variaram entre 0 e 50% e enantiosseletividade (E) entre 411 e >1000 em 28 h de reação. O solvente mais eficiente foi o tolueno que proporcionou conversão de 50% e enantiosseletividade (E) >1000 (KAPOOR *et al.*, 2005).

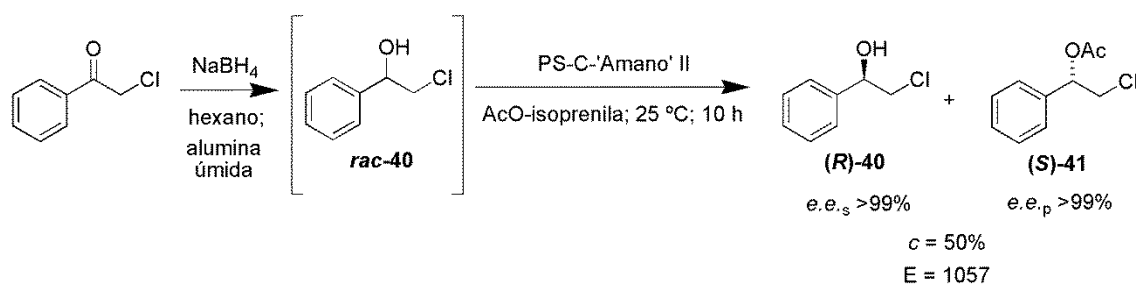
Esquema 29 – Resolução cinética do *rac*-2-bromo-1(4-nitrofenil)etanol utilizando a PS-C-II, via acetilação.



Kamal, Sandbhor e Ramana, em 2002, relataram um estudo sobre a resolução cinética de álcoois secundários na presença de lipases, partindo das respectivas cetonas

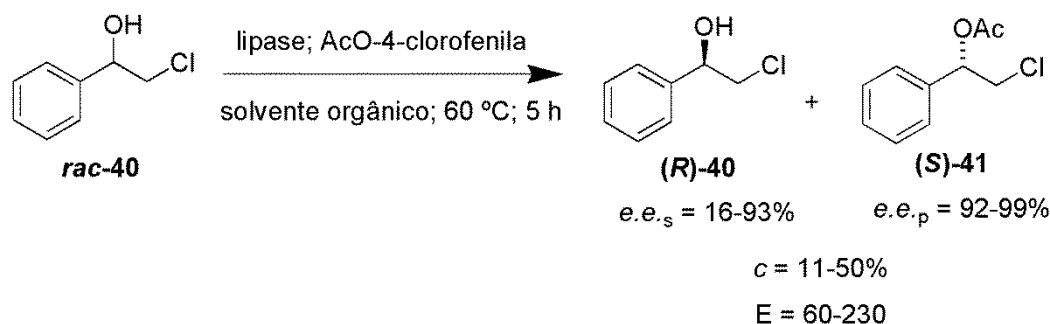
e realizando a redução e resolução cinética “one-pot”. Além de álcoois secundários, os autores realizaram a resolução de uma β -cloroidrina, a *rac*-2-cloro-feniletanol (***rac*-40**). Inicialmente, os pesquisadores realizaram uma triagem de lipases utilizando na resolução cinética do feniletanol, via reação de acetilação. A Amano lipase de *Pseudomonas cepacia* (PS-C ‘Amano’ II) foi a lipase mais efetiva. Esta lipase foi utilizada na resolução cinética da β -cloroidrina *rac*-2-cloro-feniletanol (***rac*-40**) na presença de acetato de isoprenila como doador de acila e hexano como solvente orgânico, a 25 °C em 10 h (**Esquema 30**). Foram obtidos valores de $c = 50\%$, $e.e._s > 99\%$, $e.e._p > 99\%$ e $E = 1057$ (KAMAL; SANDBHOR; RAMANA, 2002).

Esquema 30 – Resolução cinética do *rac*-2-cloro-feniletanol empregando a PS-C-‘Amano’ II, via acetilação.



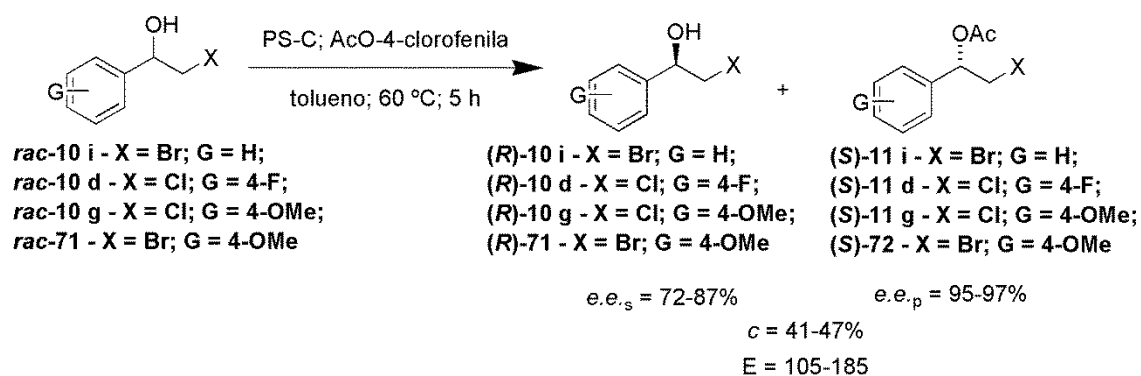
Pàmies e Bäckvall, em 2002, relataram a resolução cinética de uma série de β -haloidrinas, via reação de acetilação, na presença de lipases. Inicialmente, os pesquisadores realizaram uma triagem de lipases utilizando como substrato padrão o *rac*-2-cloro-1-feniletanol (***rac*-40**). Foram avaliadas as lipases de *Pseudomonas sp.* (PS-C), de *Candida antarctica* do tipo B (Novozym 435[®]) e a Amano lipase da *Pseudomonas fluorescens* (AK). As reações foram realizadas utilizando o acetato de 4-clorofenila como doador de acila, a 60 °C, em 5 h, na presença de solventes como tolueno, ciclo-hexano, *i*-Pr₂O ou éter metil-*terc*-butílico (MTBE), (**Esquema 31**). Foram obtidos valores de conversão que variaram entre 11 e 50%, valores de excesso enantiomérico do substrato ($e.e._s$) que variaram entre 16 e 93%, valores de excesso enantiomérico do produto ($e.e._p$) que variaram entre 92 e 99% e enantiosseletividade (E) oscilando entre 60 e 230. A lipase PS-C apresentou resultados satisfatórios, tais como conversão de 42% e enantiosseletividade (E) de 210, em tolueno como meio orgânico.

Esquema 31 – Triagem de lipases na resolução cinética do *rac*-2-cloro-1-feniletanol.



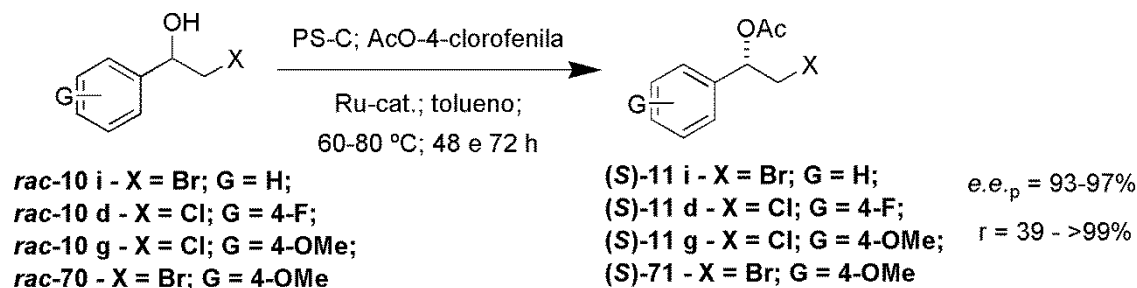
Após a escolha da lipase, o estudo de resolução cinética foi estendido para as β -halodrinhas *rac*-2-bromo-1-feniletanol (*rac*-10 i), *rac*-2-cloro-1-(4-fluorofenil)etanol (*rac*-10 d), *rac*-2-cloro-1-(4-metoxifenil)etanol (*rac*-10 g) e *rac*-2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanol (*rac*-71) mediada pela lipase PS-C, em tolueno e utilizando acetato de 4-clorofenila como doador de acila, a 60 °C, em 5 h de reação (**Esquema 32**). Foram obtidos valores de conversão entre 41 e 47%, valores de excesso enantiomérico de substratos (*e.e.*_s) variando entre 72 e 87%, valores de excesso enantiomérico de produtos (*e.e.*_p) variando entre 95 e 97% e enantiosseletividade (E) oscilando entre 105 e 185.

Esquema 32 – Resolução cinética de β -halodrinhas utilizando a PS-C, via acetilação.



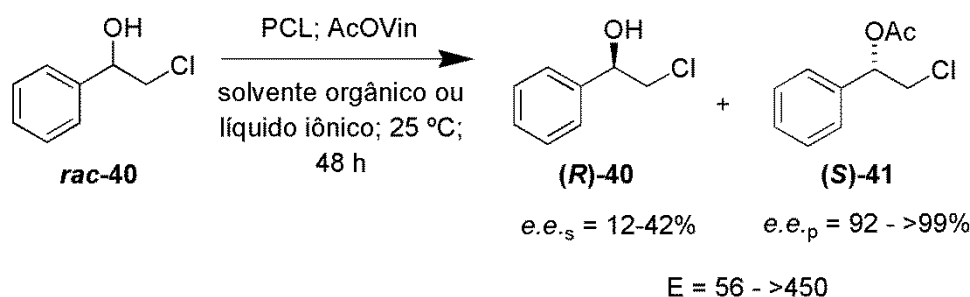
Por último, os autores realizaram a resolução cinética dinâmica das referidas β -halodrinhas (*rac*-10 i, *rac*-10 d, *rac*-10 g e *rac*-71) empregando a PS-C, acetato de 4-clorofenila como doador de acila, catalisador a base de rutênio para realização da racemização, tolueno como solvente orgânico, temperatura variando de 60 a 80 °C e tempo reacional de 48 a 72 h (**Esquema 33**). Os resultados obtidos foram de *e.e.*_p = 93 a 97% e conversões de 39 a >99% (PÀMIÉS; BÄCKVALL, 2002).

Esquema 33 – Resolução cinética dinâmica de β -haloidrinas utilizando a PS-C e catalisador a base de rutênio.



Kim *et al*, em 2001, relataram a resolução cinética do *rac*-2-cloro-1-feniletanol (*rac*-40) mediada pela lipase de *Pseudomonas cepacia* (PCL), utilizando acetato de vinila como doador de acila, a 25 °C em um tempo reacional de 48 h. Foram utilizados como solventes orgânicos THF ou tolueno, bem como os líquidos iônicos [EMIM]-[BF₄] (1, [EMIM]⁺ = 1-etil-3-metilimidazol) e [BMIM]-[PF₆] (2, [BMIM]⁺ = 1-butil-3-metilimidazol) (**Esquema 34**). Como resultados, foram obtidos valores de $e.e._s = 12-42\%$, $e.e._p = 95- >99\%$ e $E = 56- >450$. Os autores observaram que a seletividade da resolução cinética foi maior utilizando líquidos iônicos como solventes, com destaque para [BMIM]-[PF₆], o qual proporcionar uma enantiosseletividade (E) > 450 (KIM *et al*, 2001).

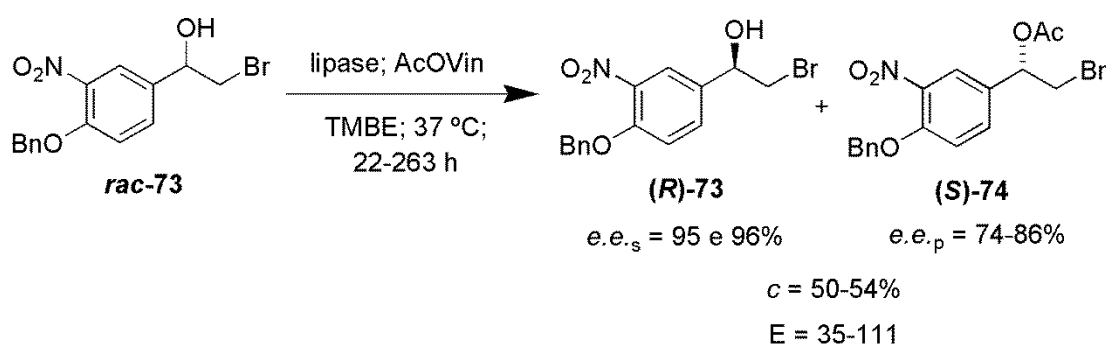
Esquema 34 – Resolução cinética do *rac*-2-cloro-1-feniletanol utilizando a PCL e líquido iônico.



Campos, Bosch e Guerrero, em 2000, relataram a resolução cinética enzimática de uma β -bromoidrina, a *rac*-1-(4-(benziloxi)-3-nitrofenil)-2-bromoetanol (*rac*-73), cuja forma quiral é um intermediário chave na síntese do (*R,R*)-formoterol, um potente receptor agonista β_2 -adrenérgico, utilizado no tratamento da asma e bronquite. A resolução foi realizada *via* reação de acetilação empregando lipases, tais como a lipase

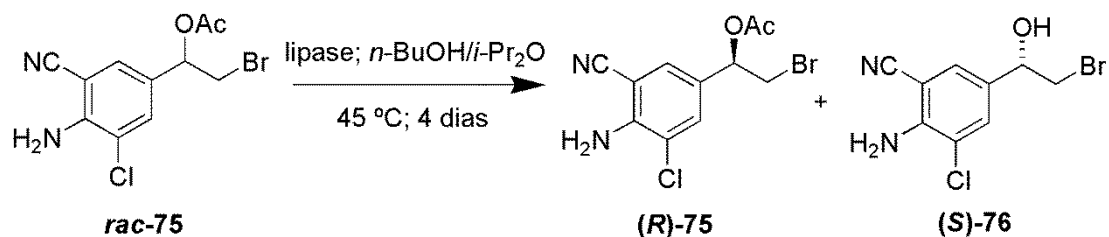
de pâncreas do porco (PPL), Amano lipase de *Pseudomonas cepacia* (PS) na forma livre e na forma imobilizada em Celite® (PS immob). Foi utilizado acetato de vinila como doador de acila, a 37 °C em éter metil-*terc*-butílico (MTBE). As reações foram conduzidas em tempos reacionais que variaram entre 22 e 263 h (**Esquema 35**). A PPL não apresentou atividade, porém a PS livre e na forma imobilizada levou a valores de $c = 50-54\%$, $e.e._s = 95-96\%$, $e.e._p = 74-86\%$ e $E = 35-111$ (CAMPOS; BOSCH; GUERRERO, 2000).

Esquema 35 – Resolução cinética do *rac*-1-(4-(benziloxi)-3-nitrofenil)-2-bromoetanol utilizando lipases, via acetilação.



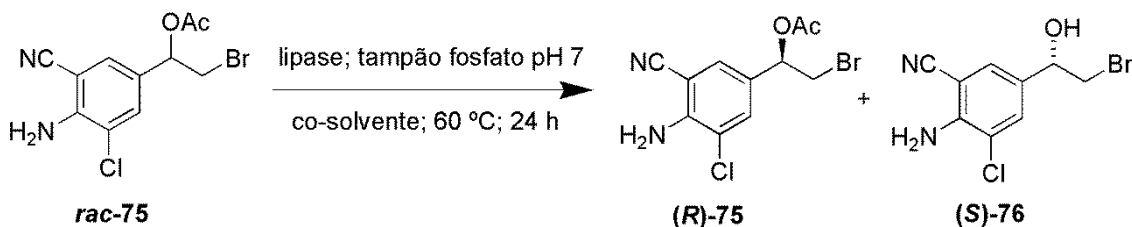
Conde *et al.*, em 1998, relataram a resolução cinética enzimática do *rac*-acetato de 1-(4-amino-3-cloro-5-cianofenil)-2-bromoetila (***rac*-75**) *via* reação de alcoólise e hidrólise. Cabe ressaltar que a correspondente bromidrina quiral é um intermediário chave na síntese do LAS 32.521, cujo (*R*)-enantiômero apresenta propriedades agonistas β -adrenérgicas. Com relação à resolução cinética, *via* alcoólise (*n*-BuOH em *i*-Pr₂O), foram avaliadas as lipases de *Candida rugosa*, Amano lipase de *Pseudomonas fluorescens*, Amano lipase de *Burkholderia cepacia* e a de *Candida antarctica* do tipo B (Novozym 435®), em uma mistura de *i*-Pr₂O e *n*-BuOH, a 45 °C em um tempo reacional de 4 dias (**Esquema 36**). Os melhores resultados ($c = 53,5\%$, $e.e._s = 99\%$, $e.e._p = 86\%$ e $E = 75$) foram obtidos empregando a Novozym 435®.

Esquema 36 – Resolução cinética do *rac*-acetato de 1-(4-amino-3-cloro-5-cianofenil)-2-bromoetila utilizando lipases, via alcoólise.



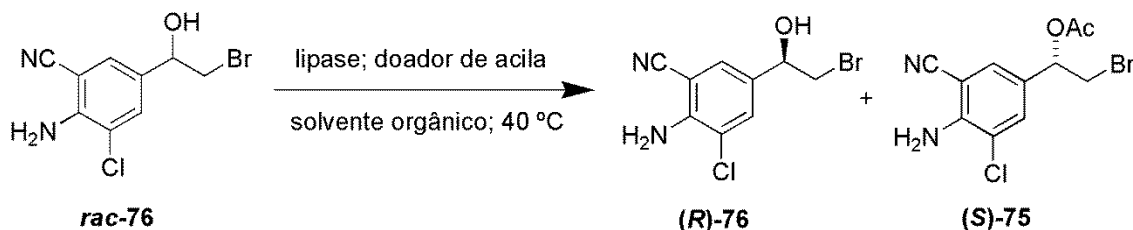
As lipases avaliadas nas reações de alcoólise foram empregadas na resolução cinética de *rac*-75 via hidrólise. As reações foram estudadas em três diferentes meios: *t*-BuOH/tampão fosfato pH = 7 (9/1), *i*-Pr₂O saturado com tampão fosfato pH = 7 e tampão fosfato pH = 7 (**Esquema 37**). Os melhores resultados ($c = 49,6\%$, $e.e.s = 96\%$, $e.e.p = 98\%$ e $E > 200$) foram obtidos com a Novozym 435[®] em *i*-Pr₂O saturado com tampão fosfato pH = 7, temperatura de 60 °C e tempo reacional de 24 h.

Esquema 37 - Resolução cinética do *rac*-acetato de 1-(4-amino-3-cloro-5-cianofenil)-2-bromoetila utilizando lipases, via hidrólise.



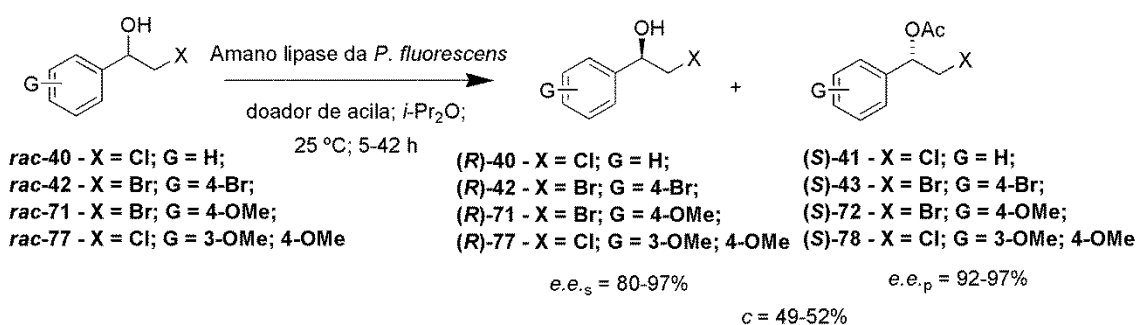
Os autores, também, realizaram a resolução cinética enzimática do *rac*-1-(4-amino-3-cloro-5-cianofenil)-2-bromoetanol (*rac*-75), via reação de acetilação, empregando as mesmas lipases que foram avaliadas na alcoólise e hidrólise. Os doadores de acila empregados foram o acetato de vinila e o butirato de trifluoroetila, em *i*-Pr₂O e acetato de vinila como solventes orgânicos e temperatura de 40 °C (**Esquema 38**). Os melhores resultados ($c = 53\%$, $e.e.s = 96\%$, $e.e.p = 90\%$ e $E = 85$) foram obtidos com a Amano lipase da *P. fluorescens* em 5 dias de reação (CONDE *et al.*, 1998).

Esquema 38 – Resolução cinética do *rac*-1-(4-amino-3-cloro-5-cianofenil)-2-bromoetanol utilizando lipases, via acetilação.



Hiratake *et al.*, em 1988, relataram a resolução cinética mediada por lipases das β -haloidrinas *rac*-2-cloro-1-feniletanol (*rac*-40), *rac*-2-bromo-1-(4-bromofenil)etanol (*rac*-42), *rac*-2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanol (*rac*-71) e *rac*-2-cloro-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol (*rac*-77). As referidas β -haloidrinas foram resolvidas através da resolução cinética enzimática empregando a Amano lipase de *Pseudomonas fluorescens* em *i*-Pr₂O como meio orgânico, temperatura de 25 °C, tempo reacional de 5-42 h. Como doadores de acila foram avaliados o acetato de vinila, acetato de isoprenila e butirato de vinila (**Esquema 39**). Os autores observaram que as reações ocorreram mais rapidamente na presença de acetato de vinila. Foram obtidos valores de conversão entre 49 e 52%, valores de excesso enantiomérico do substrato (*e.e.*_s) entre 80 e 97% e valores de excesso enantiomérico do produto (*e.e.*_p) entre 92 e 97% (HIRATAKE *et al.*, 1988).

Esquema 39 – Resolução cinética de β -haloidrinas utilizando a Amano lipase de *P. fluorescens*, via acetilação.

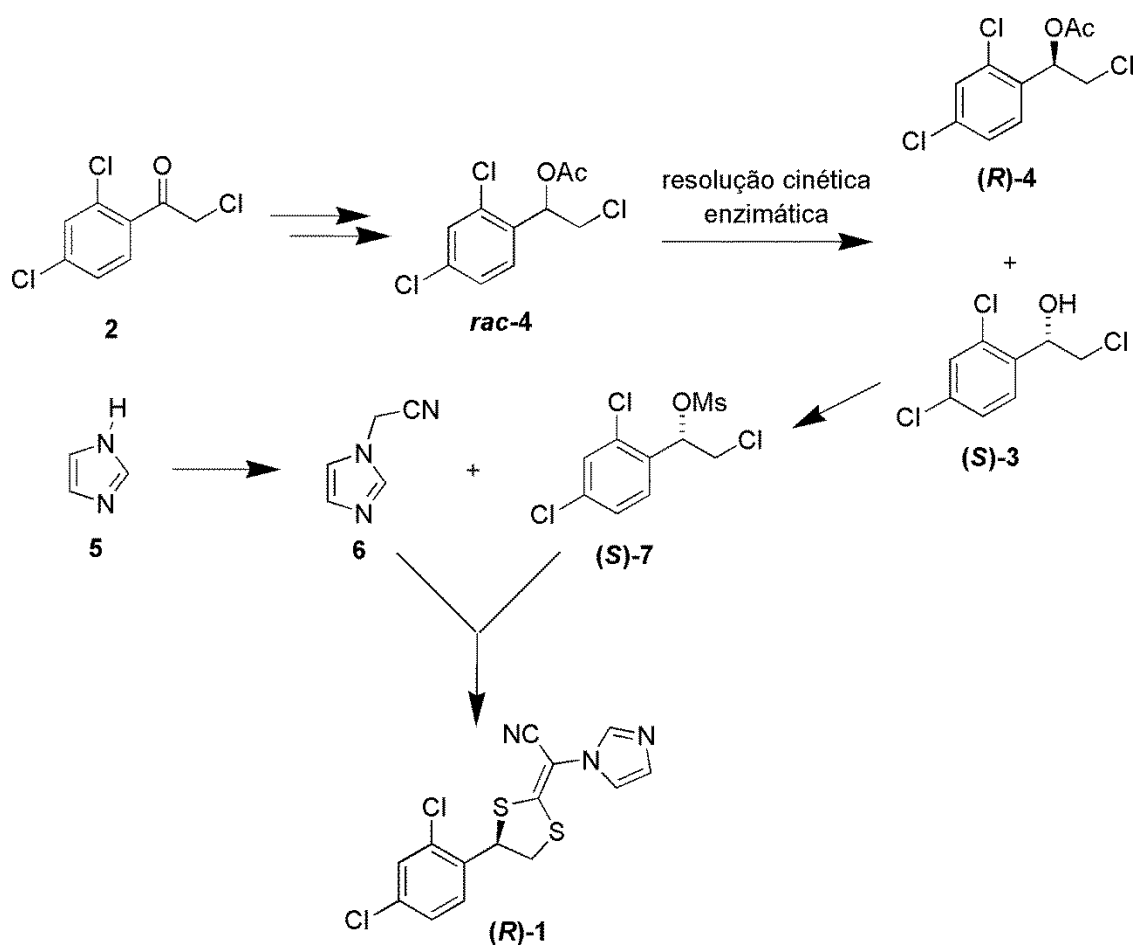


3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese quimioenzimática do (*R*)-luliconazol

Os itens apresentados e discutidos a seguir, são referentes a (i): síntese quimioenzimática do (*R*)-luliconazol (**R-1**) (Esquema 40).

Esquema 40 – Esquema geral da síntese quimioenzimática do (*R*)-luliconazol.

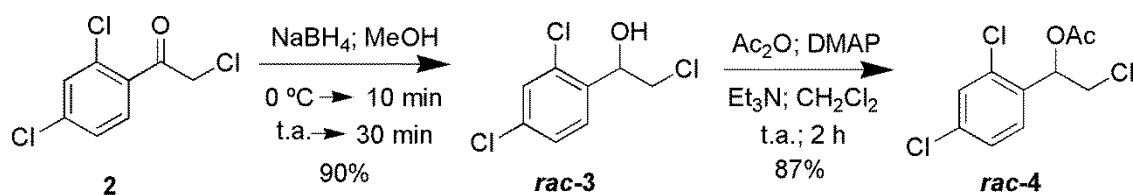


3.1.1 Síntese do *rac*-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (*rac*-3) e do *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (*rac*-4)

Inicialmente, foi necessário preparar o *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila, **rac-4**, e o *rac*-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol, **rac-3**, para serem analisados em CG-FID utilizando uma coluna quiral, com o objetivo de separar os enantiômeros e, portanto, estabelecer um método de acompanhamento da resolução

cinética. A haloidrina, *rac-3*, foi preparada a partir da redução química da 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanona (**2**) com NaBH₄ como agente redutor em MeOH. Em uma primeira tentativa, foram empregados 2 eq. de NaBH₄ em relação a **2** e um tempo reacional de 2 h. Entretanto, foi observada a formação de um subproduto, caracterizado como o correspondente epóxido, uma vez que o excesso de hidreto e a presença de um bom grupo abandonador presente no substrato contribuem para a formação deste subproduto. Sendo assim, reduziu-se a quantidade de NaBH₄ para 0,5 eq. em relação ao substrato **2** e concomitantemente, reduziu-se o tempo reacional para 40 min. Desta forma, foi produzido apenas o *rac-3* com um rendimento de 90%. Posteriormente, o *rac-3* foi submetido a uma reação de acetilação na presença de Ac₂O, DMAP, Et₃N e CH₂Cl₂, em um tempo reacional de 2 h, à temperatura ambiente. Nestas condições, o *rac-4* foi obtido com 87% de rendimento (**Esquema 41**).

Esquema 41 – Síntese do *rac-3* e do *rac-4*.



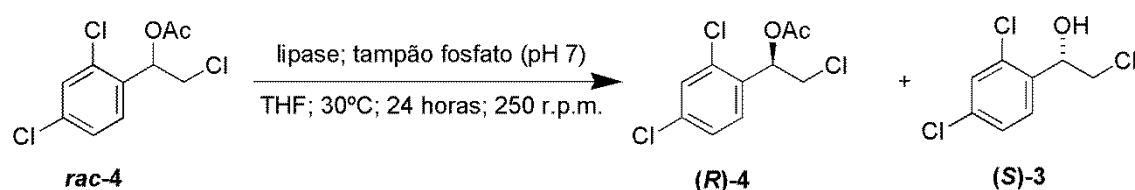
3.1.2 Triagem de lipases utilizando a reação de hidrólise do *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (*rac-4*)

Uma vez preparados a haloidrina *rac-3* e seu correspondente acetato *rac-4* e estabelecidas as condições de separação dos respectivos enantiômeros em CG-FID utilizando uma coluna quiral, realizamos a resolução cinética de *rac-4* na presença de lipases, *via* reação de hidrólise.

Com o objetivo de encontrar uma lipase ideal para mediar a referida resolução cinética (altas atividade e seletividade), realizou-se uma triagem com doze lipases comerciais, a saber: Amano lipase AK de *Pseudomonas fluorescens*, Amano lipase G de *Penicillium camemberti*, lipase de *Rhizomucor miehei* imobilizada em resina aniônica, Amano lipase PS de *Burkholderia cepacia* imobilizada em terra diatomácea, Amano lipase PS de *Burkholderia cepacia*, lipase de *Thermomyces lanuginosus* imobilizada em imobead-150, lipase de *Rhizopus oryzae*, Amano lipase M de *Mucor javanicus*, lipase

de *Candida rugosa*, lipase de pâncreas do porco, lipase de *Rhizopus niveus* e lipase de *Candida antarctica* do tipo B imobilizada em resina acrílica. As reações de hidrólise de **rac-4** foram realizadas em condições utilizadas, anteriormente, em nosso grupo de pesquisa (FONSECA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2014) para a resolução cinética de racematos, a saber: tampão fosfato 0,1M (pH 7), utilizando como cossolvente 20% de THF, a 30°C (**Esquema 42**). Inicialmente, as reações foram realizadas por um tempo de 24 h. Porém, em algumas reações o tempo reacional foi reduzido para que os valores de conversão fossem próximos a 50%. Os produtos foram analisados por CG-DIC, utilizando coluna quiral e os resultados encontram-se apresentados na **Tabela 1**. Vale ressaltar que os excessos enantioméricos foram calculados através da obtenção das áreas dos cromatogramas, nos quais os padrões foram injetados utilizando as condições descritas no **Item 5.1**. Além disso, encontram-se no **Anexo 46** os cromatogramas obtidos por CG do **rac-4**, **rac-3** e dos produtos enantiomericamente puros (**R**)-**4** e (**S**)-**3**.

Esquema 42 – Triagem de lipases empregando a resolução cinética do **rac-4**.



As configurações dos centros estereogênicos de (**R**)-**4** e (**S**)-**3** obedeceram a regra empírica de Kazlauskas (KAZLAUSKAS *et al.*, 1991). Tais configurações foram verificadas pelo método da polarimetria, com obtenção das seguintes rotações ópticas específicas: (**R**)-**4** = $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -52,3^{\circ}$ ($c = 1,00$ AcOEt), 99% *e.e.* e (**S**)-**3** = $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51,1^{\circ}$ ($c = 2,50$ CHCl₃), 99% *e.e.*; enquanto que o valor descrito na literatura: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -52,8^{\circ}$ ($c = 2,55$ CHCl₃), 99% *e.e.* para o (**R**)-**3** (JANECZKO; DYMARSKA; KOSTRZEWA-SUSŁOW, 2014).

Tabela 1 - Triagem de lipases na reação de hidrólise de **rac-4**.

Entrada	Lipase	<i>e.e.</i> (R)- 4 (%) ^a	<i>e.e.</i> (S)- 3 (%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	E ^c
1	Amano AK de <i>P. fluorescens</i>	77	70	52 ^d	13
2	Amano G de <i>P. camemberti</i>	3	3	50	1

3	<i>R. miehei</i> immobilizada em resina aniônica	60	57	51 ^e	6
4	Amano PS da <i>B. cepacia</i> immobilizada em terra diatomácea	73	66	52 ^d	10
5	Amano PS de <i>B. cepacia</i>	80	74	52 ^d	16
6	<i>T. lanuginosus</i> immobilizada em immovead-150	>99	92	52	128
7	<i>R. oryzae</i>	53	57	48 ^d	6
8	Amano M de <i>M. javanicus</i>	11	59	16	4
9	<i>C. rugosa</i>	9	48	16	3
10	Pâncreas de porco	3	3	50	1
11	<i>R. niveus</i>	1	64	2	5
12	<i>C. antarctica</i> B immobilizada em resina acrílica	97	95	50	185

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e._{(R)-4} / (e.e._{(R)-4} + e.e._{(S)-3})$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e._{(S)-3})] / \ln[1 - c(1 - e.e._{(S)-3})]$;

^d Valores de conversão obtidos em 19 h de reação;

^e Valores de conversão obtidos em 14 h de reação.

Dentre as lipases avaliadas, a lipase de *Thermomyces lanuginosus* (TLL) e a lipase de *Candida antarctica* B (Novozym 435[®]) foram as que proporcionaram melhores resultados de atividade enzimática e seletividade na reação de hidrólise do **rac-4**, uma vez que os valores de *c* ($c = 50-52\%$), *e.e.* (92-99%) e de enantiosseletividade (128-185) foram satisfatórios (**Entradas 6 e 12, Tabela 1**).

No tempo reacional de 24 h, cinco lipases apresentaram valores de conversão que ultrapassaram 50% ($c = 58-81\%$), a Amano lipase AK de *P. fluorescens*, a lipase de *R. miehei* immobilizada em resina aniônica, Amano lipase PS da *B. cepacia* immobilizada em terra diatomácea, Amano lipase PS de *B. cepacia* e a lipase de *R. oryzae* (**Entradas 1, 3, 4, 5 e 7, Tabela 1**). Sendo assim, decidiu-se realizar as análises em menores tempos reacionais, objetivando alcançar a conversão máxima de 50%. Nestes casos, foram necessárias 19 h para os sistemas reacionais que utilizaram as enzimas listadas nas **Entradas 1, 4, 5 e 7**, e 14 h para o sistema reacional na presença de *R. miehei* immobilizada em resina aniônica, **Entrada 3**. Porém, nestes casos, os valores de *e.e.* e enantiosseletividade (E) não foram satisfatórios. Tanto a Amano lipase G de *P. camemberti* quanto a lipase de pâncreas do porco apresentaram valores de conversão de 50%, porém com baixos valores de *e.e.* (3%), como também baixos valores de E (1), (**Entradas 2 e 10, Tabela 1**). Finalmente, a Amano lipase M de *M. javanicus*, a lipase de *C. rugosa* e a lipase de *R. niveus*, apresentaram baixos a moderados valores de *e.e.*

(1-64%), baixos valores de conversão (2-16%) e baixos valores de enantiosseletividade (E) que variaram entre 3 e 5 (**Entradas 8, 9 e 11, Tabela 1**).

3.1.3 Reação de hidrólise do *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (*rac*-4) utilizando lipases

Cabe lembrar que a TLL e a CAL-B foram as lipases capazes de catalisar a reação de hidrólise do *rac*-4 em meio aquoso com a obtenção de resultados satisfatórios (**Entradas 7 e 12, Tabela 1**). Portanto, decidimos empregar a referida metodologia que está descrita no **Esquema 3** para a síntese quimioenzimática do (*R*)-luliconazol.

Com objetivo de otimizar a etapa de resolução cinética enzimática do *rac*-4, realizamos um estudo detalhado das condições reacionais, variando alguns parâmetros, tais como: temperatura, tempo reacional, cossolventes, pH da solução tampão e razão enzima:substrato (massa/massa). Além disso, como se trata de duas lipases comercialmente imobilizadas, foram realizados os estudos de reuso. Os **Itens 3.1.3.1 a 3.1.3.5** descrevem com mais detalhes o referido estudo de otimização reacional.

3.1.3.1 Otimização da temperatura e tempo reacional

As lipases TLL e CAL-B foram efetivas na reação de hidrólise do *rac*-4 em um tempo reacional de 24 h e temperatura de 30 °C (**Item 3.1.2**). Decidimos realizar o aumento de temperatura e fazer a análise dos resultados em menores tempos reacionais, utilizando como cossolvente o THF, tampão fosfato pH 7 como meio hidrolítico e uma relação enzima:substrato 2:1 (m/m). Tais condições foram empregadas para ambas as lipases (**Esquema 43**). Os resultados obtidos com a CAL-B encontram-se sumariados na **Tabela 2** e os resultados obtidos com a TLL estão apresentados na **Tabela 3**.

Esquema 43 – Reação de hidrólise do *rac*-4 utilizando lipases e variando temperatura e tempo.

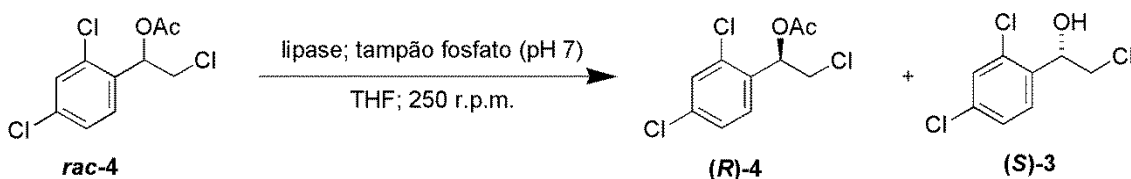


Tabela 2 - Resultados da reação de hidrólise do *rac*-**4** utilizando a CAL-B, em diferentes temperaturas e tempos reacionais.

Entrada	Temperatura	Tempo	<i>e.e.</i> (<i>R</i>)- 4 (%) ^a	<i>e.e.</i> (<i>S</i>)- 3 (%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	E ^c
1	35 °C	20 h	>99	>99	50	>200
2	35 °C	16 h	>99	>99	50	>200
3	35 °C	12 h	68	98	41	>200
4	40 °C	12 h	>99	>99	50	>200
5	40 °C	8 h	>99	98	50	>200
6	40 °C	4 h	>99	98	50	>200
7	40 °C	3 h	>99	>99	50	>200
8	40 °C	2 h	>99	98	50	>200
9	40 °C	1 h	90	88	50	48
10	45 °C	1 h	>99	>99	50	>200
11	45 °C	45 min	>99	>99	50	>200
12	45 °C	30 min	>99	>99	50	>200
13	45 °C	15 min	>99	>99	50	>200

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e.(R)\text{-}4 / (e.e.(R)\text{-}4 + e.e.(S)\text{-}3)$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e.(S)\text{-}3)] / \ln[1 - c(1 - e.e.(S)\text{-}3)]$.

Na presença da CAL-B, o (*R*)-**4** e (*S*)-**3** foram obtidos com *e.e.* >99%, *c* = 50% e *E* >200, nas temperaturas de 35 °C, 40 °C e 45 °C, nos tempos reacionais de 16 h, 2 h e 15 min, respectivamente (**Tabela 2, Entradas 2, 8 e 13**, respectivamente).

Tabela 3 - Resultados da reação de hidrólise do *rac*-**4** utilizando a TLL, em diferentes temperaturas e tempos reacionais.

Entrada	Temperatura	Tempo	<i>e.e.</i> (<i>R</i>)- 4 (%) ^a	<i>e.e.</i> (<i>S</i>)- 3 (%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	E ^c
1	35 °C	20 h	97	97	50	>200
2	35 °C	16 h	97	96	50	>200
3	35 °C	12 h	55	97	36	123
4	40 °C	12 h	>99	>99	50	>200
5	40 °C	8 h	>99	95	50	>200
6	40 °C	4 h	>99	>99	50	>200
7	40 °C	3 h	>99	>99	50	>200

8	40 °C	2 h	>99	>99	50	>200
9	40 °C	1 h	>99	96	51	>200
10	45 °C	1 h	>99	>99	50	>200
11	45 °C	45 min	>99	>99	50	>200
12	45 °C	30 min	>99	>99	50	>200
13	45 °C	15 min	>99	>99	50	>200

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e._{(R)-4} / (e.e._{(R)-4} + e.e._{(S)-3})$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e._{(S)-3})] / \ln[1 - c(1 - e.e._{(S)-3})]$.

Com a TLL, os resultados foram muito semelhantes, com ligeiro decréscimo nos valores de *e.e.* de **(R)-4** e **(S)-3** a 35 °C em 16 h, os quais foram de 97% e 96%, respectivamente, com $c = 50\%$ e $E >200$ (**Entrada 2, Tabela 3**). Com o aumento da temperatura para 40 °C e 45 °C, **(R)-4** e **(S)-3** foram obtidos com *e.e.* >99%, $c = 50\%$ e $E >200$, em tempos reacionais de 2 h e 15 min, respectivamente (**Tabela 3, Entradas 8 e 13**, respectivamente).

Portanto, na etapa de resolução cinética enzimática de *rac-4* na síntese quimioenzimática do (*R*)-luliconazol, a temperatura reacional ideal foi de 45 °C e o tempo reacional de 15 min, para ambas as lipases CAL-B e TLL, uma vez que a reação ocorre em um curto espaço de tempo, levando a resultados que configuram uma resolução cinética ideal, com máximo de $c = 50\%$, valores de *e.e.* >99% e $E >200$.

3.1.3.2 Efeito da variação do cossolvente

O ambiente aquoso é considerado ideal para as reações de biocatálise, pois possibilita a manutenção estrutural da enzima. Entretanto, o número de substratos orgânicos solúveis em água é limitado. Sendo assim, determinadas proporções de cossolventes orgânicos são empregadas nas reações hidrolíticas utilizando lipases, a fim de alcançar uma maior solubilidade do substrato dentro do meio reacional (GOTOR; ALFONSO; URDIALES, 2008).

O uso de solventes tanto em pequenas escalas em laboratórios de pesquisa, como em processos industriais têm causado certa preocupação, devido serem agressivos ao meio ambiente. Assim, um dos princípios da “Química Verde” é a maior utilização de “solventes verdes”, os quais apresentem baixa toxicidade e sejam benignos ao meio

ambiente, além da possibilidade de reciclagem e reuso dos mesmos (VALAVANIDIS; VLACHOGIANNI, 2008).

A *American Chemical Society* (ACS) elaborou uma lista de referência de alguns solventes orgânicos, contendo informações como fórmula molecular e CAS, além do grau de toxicidade e dos impactos ambientais. A lista completa que poder ser utilizada como um guia para escolha de cossolventes em processos biocatalíticos, é encontrada no seguinte endereço: <http://molsync.com/demo/greensolvents.php>

Tomando como base a referida lista desenvolvida pela ACS e da disponibilidade dos solventes em nosso laboratório, decidimos realizar o estudo da variação do cossolvente utilizando solventes orgânicos de toxicidade moderada para a saúde e para o meio ambiente. Dentre eles estão o AcOEt, acetona, CH₃CN e EtOH, além do THF utilizado nas reações apresentadas nos **Itens 3.1.2 e 3.1.3.1**

A lista contém codificações utilizando números de 1 a 10, sendo que quanto maior o número, maior o perigo ou toxicidade, sendo os números 1-3 (cor verde) de baixa toxicidade, números 4-7 (cor amarela) de toxicidade moderada e os números 8-10 (cor vermelha) de alta toxicidade (**Tabela 4**).

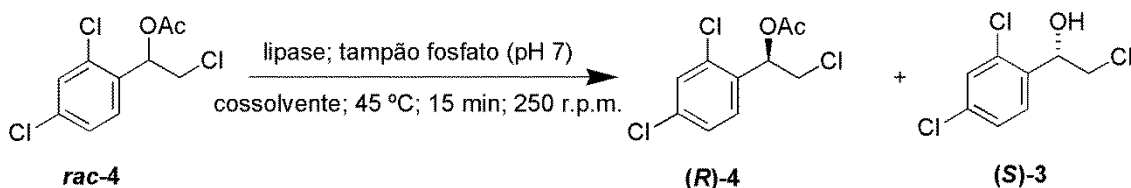
Tabela 4 - Grau de toxicidade de alguns solventes orgânicos, segundo a ACS.

Entrada	Solvente orgânico	Uso		Meio ambiente		
		Segurança	Saúde	Ar	Água	Resíduos
1	AcOEt	5	4	6	4	4
2	Acetona	4	4	7	1	5
3	CH ₃ CN	3	5	6	4	6
4	EtOH	4	3	5	1	6
5	THF	5	6	5	4	5

Além disso, os referidos cossolventes apresentam diferentes valores de log *P*, tais como: AcOEt = 0,73; acetona = -0,24; CH₃CN = -0,34; EtOH = -0,31 e THF = 0,50 (SOUZA *et al.*, 2011; FONSECA *et al.*, 2015). O log *P* representa o valor numérico do coeficiente de partição octanol/água, e pode ser representado como uma medida quantitativa da polaridade do solvente. Geralmente, as lipases sofrem uma mudança na sua atividade enzimática, quando se muda a polaridade do solvente (FONSECA *et al.*, 2015).

Sendo assim, o estudo da reação de hidrólise do **rac-4** empregando a TLL e a CAL-B variando o tipo de cossolvente (20% em relação ao tampão fosfato (volume/volume), foi realizado em tampão fosfato pH 7, temperatura de 45 °C, tempo reacional de 15 min e relação enzima:substrato 2:1 (m/m) para ambas lipases (**Esquema 44**).

Esquema 44 – Reação de hidrólise do **rac-4** utilizando lipases e variando o cossolvente.



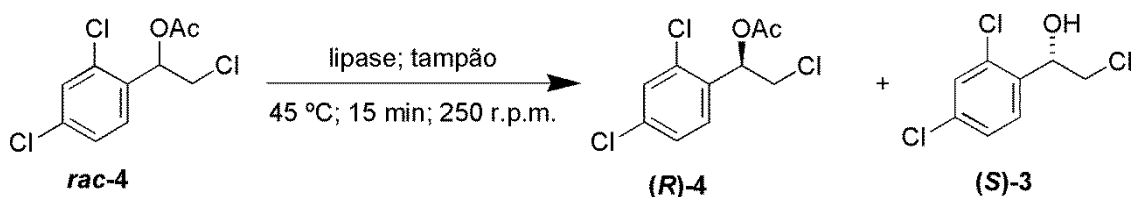
Como resultados, foram obtidos valores de *e.e.* do **(R)-4** e do **(S)-3** >99%, *c* = 50% e *E* >200 para ambas lipases e em todos os cossolventes avaliados. Posteriormente, decidiu-se realizar a reação de hidrólise do **rac-4** nas mesmas condições descritas neste item, porém sem a presença de cossolvente. Foram obtidos valores de *e.e.* do **(R)-4** e do **(S)-3** >99%, *c* = 50% e *E* >200, para ambas as lipases CAL-B e TLL. Com isso, podemos concluir que a reação ocorre na interfase do sistema meio hidrolítico/meio orgânico, sem a necessidade da adição de um cossolvente.

Com isso, a etapa de resolução cinética enzimática do **rac-4** na síntese quimioenzimática do (*R*)-luliconazol foi realizada sem a presença de um cossolvente, resultando em uma metodologia ambientalmente mais limpa e aceitável.

3.1.3.3 Efeito da variação do pH da solução tampão

Com o objetivo de avaliar a robustez das lipases, no caso a CAL-B e a TLL, outro parâmetro estudado na resolução cinética do **rac-4** foi o efeito de variação do pH das soluções tampões. As reações foram realizadas na ausência de cossolvente, temperatura de 45 °C, tempo reacional de 15 min e relação enzima:substrato 2:1 (m/m), para ambas as lipases TLL e CAL-B (**Esquema 45**).

Esquema 45 – Reação de hidrólise do *rac*-4 utilizando lipases e variando o pH.



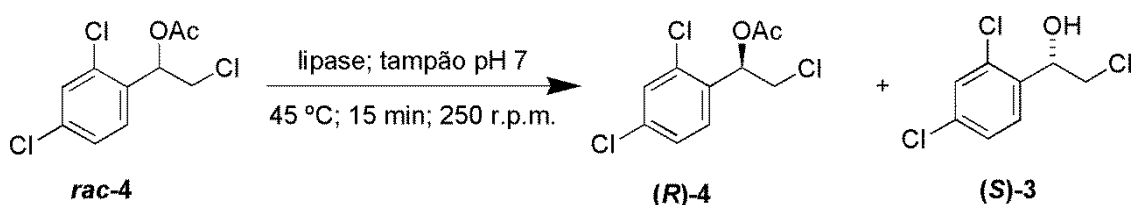
As reações foram avaliadas tanto em solução tampão ácido (acetato CH_3COO^- pH 5; 0,1 M quanto em solução tampão básica (carbonato CO_3^{2-} pH 10; 0,1 M). Para ambos os sistemas, pH ácido e pH básico e para ambas as enzimas CAL-B e TLL, foram obtidos valores de *e.e.* de (R)-4 e (S)-3 >99%, *c* = 50% e *E* > 200.

Apesar de tampões ácidos e básicos utilizados na resolução cinética enzimática do *rac*-4 terem gerados resultados satisfatórios de *e.e.*, *c* e *E*, decidiu-se utilizar apenas como meio hidrolítico a solução tampão fosfato pH 7, anteriormente empregada nos **Itens 3.1.2, 3.1.3.1 e 3.1.3.2**. O meio neutro para o sistema reacional pode ser considerado mais amigável ambientalmente, além de ter proporcionado valores satisfatórios de *e.e.*, *c* e *E*.

3.1.3.4 Efeito da razão substrato:enzima (*m/m*)

Foi realizado, também, o estudo do efeito da variação da razão substrato:enzima (*m/m*) na resolução cinética enzimática do *rac*-4 utilizando tampão fosfato pH 7, temperatura de 45 °C e um tempo reacional de 15 min para as reações mediadas por TLL e por CAL-B (**Esquema 46**).

Esquema 46 - Reação de hidrólise do *rac*-4 utilizando lipases e variando a razão enzima:substrato (*m/m*).



Os resultados encontram-se sumariados nas **Tabelas 5 e 6**.

Tabela 5 - Resultados da reação de hidrólise do *rac-4* utilizando a CAL-B, em diferentes razões substrato:enzima (m/m).

Entrada	Razão enzima:substrato	<i>e.e.</i> (<i>R</i>)-4(%) ^a	<i>e.e.</i> (<i>S</i>)-3(%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	<i>E</i> ^c
	(m/m)				
1	1,5 : 1	>99	>99	50	>200
2	1 : 1	>99	>99	50	>200
3	0,5 : 1	>99	>99	50	>200
4	0,25 : 1	76	>99	43	>200

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e.(R)-4 / (e.e.(R)-4 + e.e.(S)-3)$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e.(S)-3)] / \ln[1 - c(1 - e.e.(S)-3)]$.

A variação da razão enzima:substrato (m/m) foi realizada e avaliada em quatro diferentes proporções, tanto para TLL quanto para a CAL-B. Ao analisarmos os resultados apresentados na **Tabela 5** (CAL-B), é possível evidenciar os obtidos com a razão enzima:substrato, 0,5:1 (m/m) (**Entrada 3**), com obtenção de valores de *e.e.* do (*R*)-4 e do (*S*)-3 >99%, *c* = 50% e *E* >200. Entretanto, quando a razão enzima:substrato foi de 0,25:1 (m/m) (**Entrada 4**), a reação foi mais lenta, já que o valor de *c* diminuiu para 43% com consequente diminuição do valor de *e.e.* de (*R*)-4 para 76%.

A **Tabela 6** apresenta os resultados obtidos com a TLL, a qual se mostrou menos eficiente quando comparada com a CAL-B. Os valores de *e.e.*, *c* e *E* foram, respectivamente >99%, 50% e >200 apenas para a razão enzima:substrato, 1,5:1 (m/m) (**Entrada 1**). Quando a razão enzima:substrato passou para 1:1 (m/m), os valores de *e.e.* de (*R*)-4 diminuíram para 41% e *c* para 30%, indicando que para essa razão a reação foi mais lenta (**Entrada 2**).

Tabela 6 - Resultados da reação de hidrólise do *rac-4* utilizando a TLL, em diferentes razões substrato:enzima (m/m).

Entrada	Razão substrato:enzima	<i>e.e.</i> (<i>R</i>)-4(%) ^a	<i>e.e.</i> (<i>S</i>)-3(%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	<i>E</i> ^c
	(m/m)				
1	1,5 : 1	>99	>99	50	>200
2	1 : 1	41	>99	30	>200

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e.(R)-4 / (e.e.(R)-4 + e.e.(S)-3)$;

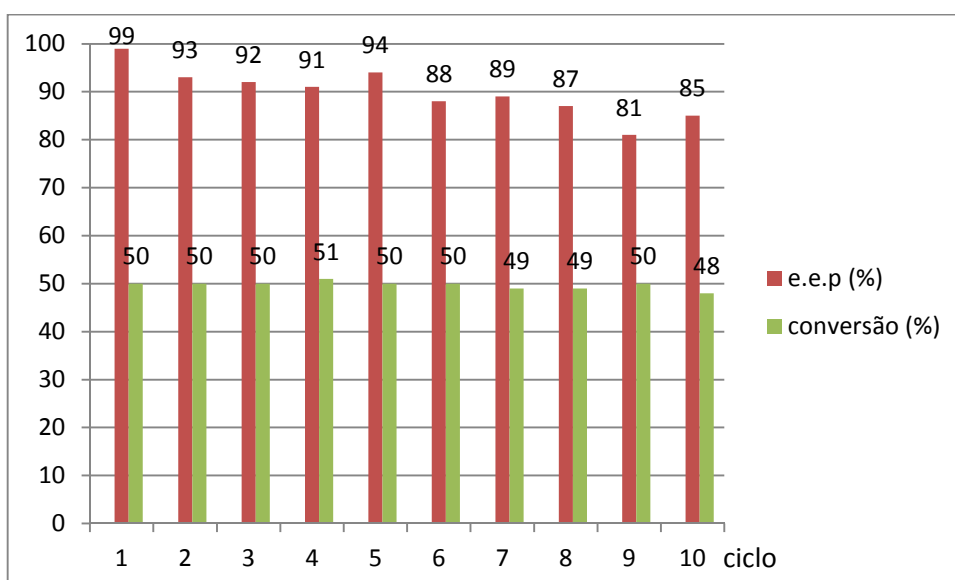
^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e.(S)-3)] / \ln[1 - c(1 - e.e.(S)-3)]$.

Finalmente, outro parâmetro estudado para efetuar a resolução cinética enzimática do **rac-4**, foi o estudo de reuso das enzimas, uma vez que a CAL-B (Novozym 435[®]) é uma lipase imobilizada comercialmente em resina acrílica e a TLL é uma lipase comercialmente imobilizada em imobead-150. Esse estudo foi realizado a fim de investigar a eficiência das lipases em manter os valores de conversão e enantiosseletividade satisfatórios em dez ciclos de reuso.

3.1.3.5 Estudo do reuso das enzimas utilizando a reação de hidrólise do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (**rac-4**)

Inicialmente, foi realizado o estudo do reuso da CAL-B imobilizada em resina acrílica empregando as seguintes condições: tampão fosfato pH 7, proporção enzima:substrato 0,5:1 (m/m), temperatura de 45°C e um tempo reacional de 15 min. Ao término de cada ciclo, a enzima foi filtrada a vácuo e lavada com hexano. Os resultados encontram-se apresentados no **Gráfico 1**. Foram obtidos valores de $c \approx 50\%$ durante os dez ciclos, além de valores de $e.e.p > 90\%$ até o quinto ciclo. A partir do sexto ciclo reacional, a enzima teve uma ligeira perda de sua seletividade, apresentando valores de $e.e.p$ entre 89 e 81%.

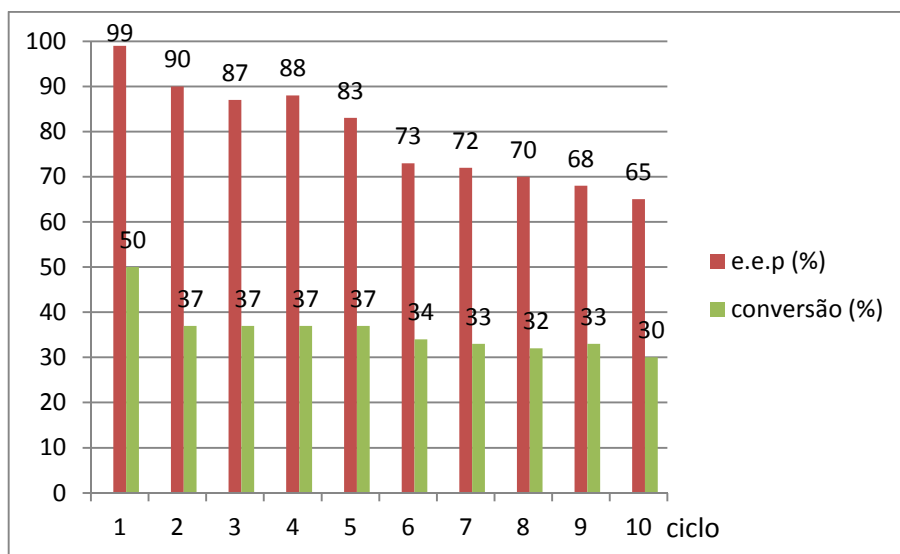
Gráfico 1 - Resultados do reuso da CAL-B imobilizada em resina acrílica.



Para a TLL imobilizada em imobead-150 foram utilizadas as condições otimizadas, a saber: tampão fosfato pH 7, proporção enzima:substrato 1,5:1 (m/m),

temperatura de 45°C e um tempo reacional de 15 min. Ao final de cada reação a TLL foi filtrada a vácuo e lavada com hexano. Os resultados encontram-se apresentados no **Gráfico 2**. Foram obtidos resultados satisfatórios apenas para o primeiro ciclo, $c = 50\%$ e $e.e.p > 99\%$. A partir, do segundo ciclo reacional até o décimo ciclo, a enzima perdeu atividade e seletividade, apresentando valores de conversão que variaram entre 30 e 37% e valores de $e.e.p$ que variaram entre 65 e 90%.

Gráfico 2 - Resultados do reuso da TLL imobilizada em immovead-150.



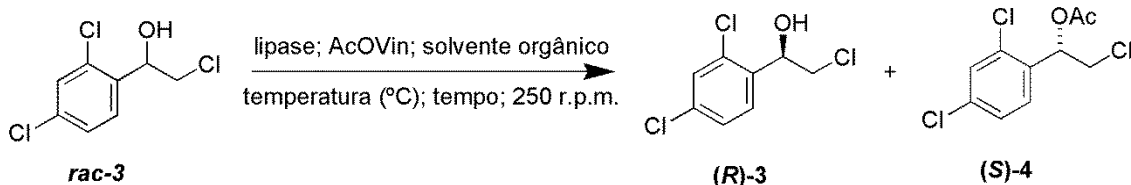
Sendo assim, a CAL-B foi mais eficiente do que a TLL no estudo de reuso na reação de hidrólise do **rac-4**. Portanto, a CAL-B foi escolhida como biocatalisador pelo fato de necessitar de uma menor quantidade de massa de enzima e por apresentar uma melhor eficiência no reuso em relação à TLL.

3.1.4 Reação de acetilação do *rac-2*-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (*rac-3*) utilizando lipases, em meio orgânico

A resolução cinética *via* acetilação, é um método complementar ao processo hidrolítico, objetivando a obtenção de resultados de conversão, razão enantiomérica e excesso enantiomérico de substrato e produto otimizados em um menor tempo reacional. As resoluções cinéticas enzimáticas da halodrina **rac-3** foram realizadas na presença dos solventes CH₂Cl₂, hexano ou THF, utilizando acetato de vinila como

doador de acila, temperatura de 30°C, tempo reacional entre 1 e 24 h e uma razão enzima:substrato 2:1 (m/m) (**Esquema 47**).

Esquema 47 – Resolução cinética enzimática *via* acetilação do **rac-3** utilizando lipases, em meio orgânico.



Após as análises realizadas no CG-FID, foi possível observar que o **rac-3** não sofreu a reação de acetilação nas condições citadas acima na presença dos solventes CH₂Cl₂, hexano ou THF.

Na literatura encontramos dois trabalhos referentes à resolução cinética enzimática do *rac*-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (**rac-3**), no caso a mesma β-haloidrina que está descrita no **Item 3.1.3**. O primeiro é o de Ferreira e colaboradores, em 2017, nos quais os mesmos realizaram a resolução cinética enzimática do **rac-3**, via reação de acetilação. Os autores relataram que não houve formação dos produtos empregando a lipase da *P. fluorescens* imobilizada em fibras de seda, tempo reacional de 120 h e 32 °C. O segundo trabalho relatado foi a realização da resolução cinética enzimática do **rac-3**, via reação de acetilação, empregando a Amano lipase PS e em uma temperatura de 30 °C, no qual foram obtidos valores de *c* = 2 e 3%, além de *e.e.*_p >99% (MANGAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2011).

Sendo assim, os resultados obtidos pelo nosso grupo corroboram com os encontrados na literatura. Assim, decidimos realizar a resolução cinética enzimática do *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (**rac-4**) empregando a CAL-B, via reação de hidrólise. O referido éster é proveniente da β-haloidrina **rac-3**, nos quais foram obtidos bons valores de *e.e.*, *c* e *E* em um tempo reacional relativamente curto (15 min), ausência de solvente orgânico na reação e uma boa eficiência no reuso da enzima em até dez ciclos.

A resolução cinética do **rac-4**, também, foi avaliada na presença de esterases.

3.1.5 Reação de hidrólise do *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (*rac*-4) utilizando esterases

Além do uso de lipases, foi realizada a resolução cinética enzimática do *rac*-4 na presença de três esterases recombinantes, empregando clones expressos em *E. coli*, além do controle positivo (enxerto do DNA da esterase) e do controle negativo (*E. coli* sem enxerto do DNA da esterase). As esterases recombinantes e os controles positivos e negativos foram fornecidas pelo Laboratório de Ecologia Microbiana e Biotecnologia (Lembitech) do Departamento de Biologia da UFC. Além das esterases recombinantes e dos controles, foi avaliada uma esterase comercial a partir do fígado do porco imobilizada em Eupergit® C.

Inicialmente, as condições empregadas para as esterases recombinantes e para os controles fornecidos pelo Lembitech, foram: temperatura de 35 °C e tempos de reação que variaram entre 16 h e 24 h (**Esquema 48**). A temperatura de 35 °C e o tempo reacional de 16 h foram escolhidos como condições reacionais para viabilizar uma comparação com os resultados obtidos na resolução cinética enzimática do *rac*-4 com lipases, conforme as **Entradas 2** das **Tabelas 2 e 3**. Além disso, a temperatura de 35 °C foi a mais próxima da temperatura ideal para a *E. coli* que é a de 37 °C (HACKETT; BRAGG, 1983). A concentração da enzima foi de 0,5 mg/mL, sendo que a mesma foi ressuspensa em tampão fosfato (pH 6,8). Os resultados encontram-se apresentados na **Tabela 7**.

Esquema 48 – Reação de hidrólise do *rac*-4 utilizando esterases recombinantes e controles.

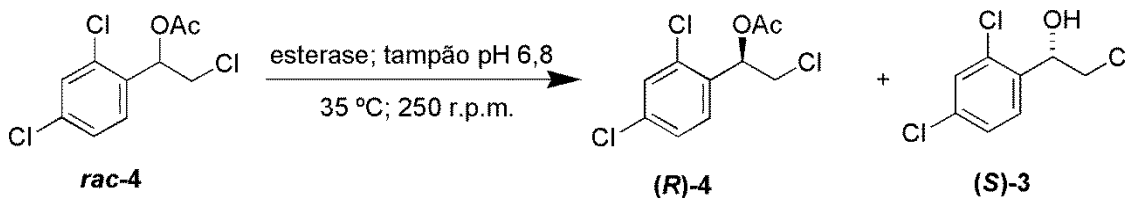


Tabela 7 – Resultados da reação de hidrólise do *rac-4* utilizando esterases recombinantes e controles.

Entrada	Tempo	Esterase	<i>e.e.</i> _{(R)-4} (%) ^a	<i>e.e.</i> _{(S)-3} (%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	E ^c
1	16 h	A1	10	40	20	3
2	16 h	A2	1	26	4	2
3	16 h	A3	11	39	22	3
4	16 h	A4	4	10	29	1
5	16 h	A5	8	37	18	2
6	24 h	A1	22	20	52	2
7	24 h	A2	20	5	80	2
8	24 h	A3	13	30	30	2
9	24 h	A4	31	38	45	3
10	24 h	A5	14	30	32	2

A1-Controle positivo; A2-Controle negativo com *E. coli* hospedeira; A3-Clone G6; A4-Clone G7; A5-Clone H7;

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e._{(R)-4} / (e.e._{(R)-4} + e.e._{(S)-3})$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e._{(S)-3})] / \ln[1 - c(1 - e.e._{(S)-3})]$.

Tanto em 16 como em 24 h de reação, as esterases recombinantes avaliadas apresentaram baixa seletividade ($E = 1-3$), além de valores de *e.e.* = 1-40% não satisfatórios (**Tabela 7**).

Posteriormente, a resolução cinética enzimática do *rac-4* foi realizada com as mesmas esterases recombinantes e os mesmos controles, mas esses tiveram juntamente ao seu crescimento, a presença da tributirina (**Esquema 49**). A princípio, considerava-se que essa substância promovia o aumento da produção de esterases no microrganismo, porém, verificou-se que a tributirina apenas indica que o microrganismo possui a referida enzima. As condições reacionais foram as mesmas empregadas para a resolução do *rac-4* utilizando as esterases recombinantes e os controles sem a presença da tributirina (**Esquema 49**). Os resultados encontram-se apresentados na **Tabela 8**.

Esquema 49 – Reação de hidrólise do *rac-4* utilizando esterases recombinantes e controles na presença da tributirina.

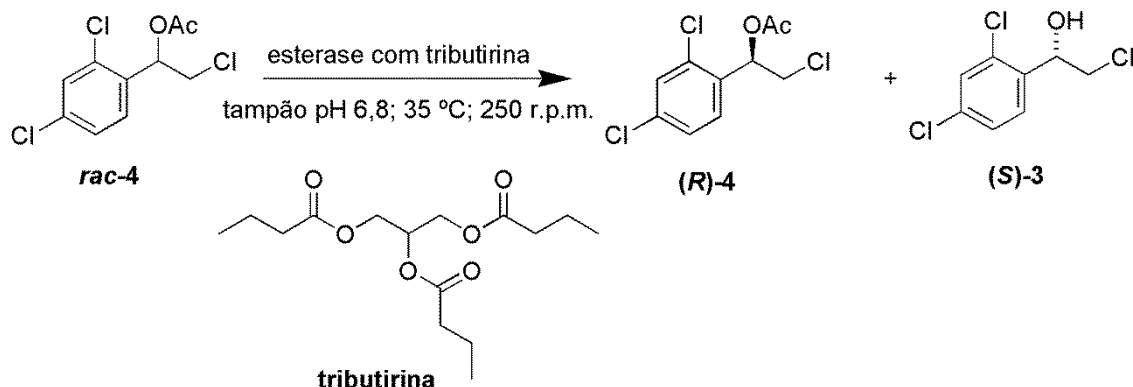


Tabela 8 – Resultados da reação de hidrólise do *rac-4* utilizando esterases recombinantes e controles na presença da tributirina.

Entrada	Tempo	Esterase	<i>e.e.</i> _{(<i>R</i>)-4} (%) ^a	<i>e.e.</i> _{(<i>S</i>)-3} (%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	<i>E</i> ^c
1	16 h	A1	4	8	33	1
2	16 h	A2	5	28	15	2
3	16 h	A3	15	46	25	3
4	16 h	A4	20	26	43	2
5	16 h	A5	10	2	83	1
6	24 h	A1	25	21	54	2
7	24 h	A2	20	9	69	1
8	24 h	A3	27	41	40	3
9	24 h	A4	40	25	61	2
10	24 h	A5	19	1	95	1

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e._{(R)-4} / (e.e._{(R)-4} + e.e._{(S)-3})$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e._{(S)-3})] / \ln[1 - c(1 - e.e._{(S)-3})]$.

Os resultados obtidos em 16 e 24 h de reação para as três esterases avaliadas e para os controles, também, não foram satisfatórios, apresentando uma baixa seletividade ($E = 1-3$), além de valores de *e.e.* que variaram entre 1 e 46% (**Tabela 8**).

Uma vez que os resultados obtidos na resolução cinética enzimática do *rac-4* empregando esterases recombinantes e os controles com ou sem a presença da tributirina não foram satisfatórios, decidimos realizar a resolução do *rac-4* utilizando

uma esterase recombinante e um controle obtidos do cultivo com indução na presença de (*rac*-4). Para a reação foi selecionado o controle positivo (A1), dentre os controles e o clone G7 (A4) foi o selecionado dentre os clones, uma vez que os mesmos apresentaram valores de *c* próximos de 50% (**Entradas 6 e 9, Tabela 7 e Entradas 6 e 9, Tabela 8**). As reações foram realizadas nas mesmas condições anteriores: temperatura de 35 °C e tempos reacionais de 16 h e 24 h (**Esquema 50**). Os resultados encontram-se sumariados na **Tabela 9**.

Esquema 50 – Reação de hidrólise do *rac*-4 utilizando esterase recombinante e controle positivo cultivados na presença do *rac*-4.

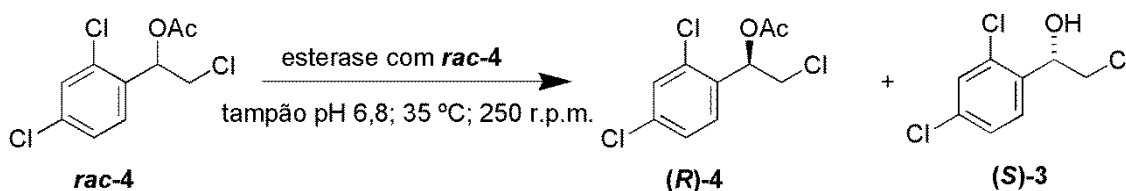


Tabela 9 – Resultados da reação de hidrólise do *rac*-4 utilizando esterase recombinante e controle positivo cultivados na presença do *rac*-4.

Entrada	Tempo	Esterase	<i>e.e.</i> _{(R)-4} (%) ^a	<i>e.e.</i> _{(S)-3} (%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	E ^c
1	16 h	A1	80	75	52	17
2	16 h	A4	26	28	48	2
3	24 h	A1	78	72	52	14
4	24 h	A4	25	30	45	2

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e._{(R)-4} / (e.e._{(R)-4} + e.e._{(S)-3})$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e._{(S)-3})] / \ln[1 - c(1 - e.e._{(S)-3})]$.

Ao analisarmos os resultados apresentados na **Tabela 9**, podemos destacar um aumento nos valores de *e.e.* de (*R*)-4 e de (*S*)-3, além de valores moderados de E (14 e 17) com valores de conversão próximos a 50%, empregando o controle positivo A1. Tais variáveis foram semelhantes tanto para um tempo reacional de 16 h, quanto para um tempo de 24 h (**Entradas 1 e 3, Tabela 9**). O aumento na seletividade pode ser explicado pela indução da esterase na presença de *rac*-4.

Por outro lado, para a resolução de *rac-4* com a esterase recombinante A4, os valores de *e.e.* de (*R*)-**4** e de (*S*)-**3** não foram satisfatórios, além de $E = 2$ (**Entradas 2 e 4, Tabela 9**).

A técnica de indução de crescimento do microrganismo com a adição de um substrato orgânico ao meio é descrita na literatura. Neste caso, ocorre a adaptação do microrganismo ao meio contendo a substância orgânica, aumentando a possibilidade da obtenção de resultados satisfatórios (CARVALHO, 2012), (SONI; KANSAL; BANERJEE, 2007).

Em decorrência dos valores de E obtidos na resolução cinética enzimática do *rac-4* utilizando esterases recombinantes terem sido baixos ou moderados (**Tabelas 7, 8 e 9**), decidiu-se realizar a referida resolução com a presença da resina polimérica Amberlite XAD-7[®]. Esta resina é considerada “moderadamente polar” e resiste a temperaturas de até 150 °C e em meios com valores de pH variando de 0 a 14 (SIGMA-ALDRICH[®]).

O uso das resinas hidrofóbicas do tipo Amberlite[®] XAD são descritas na literatura como uma forma de promover o aumento da seletividade enzimática em reações de biocatálise (CONCEIÇÃO; MORAN; RODRIGUES, 2003); (NAKAMURA; FUJII; IDA, 2000). A resina realiza o controle da concentração no meio do substrato e do produto, através do processo de adsorção, sendo que as substâncias devem possuir certo caráter hidrofóbico. A concentração do substrato presente na fase sólida (XAD) é maior do que a encontrada no meio aquoso, e assim a XAD atua como um reservatório de substrato, fornecendo apenas a quantidade necessária para o biocatalisador promover a reação, gerando produto com elevada enantiosseletividade (E) (CONCEIÇÃO; MORAN; RODRIGUES, 2003).

As esterases e as condições reacionais foram às mesmas descritas anteriormente, mas as esterases recombinantes não foram cultivadas na presença *rac-4*, como substrato indutor (**Esquema 51**). Os resultados encontram-se apresentados na **Tabela 10**.

Esquema 51 – Reação de hidrólise do *rac*-**4** utilizando esterase recombinante e controle positivo na presença da resina XAD-7.

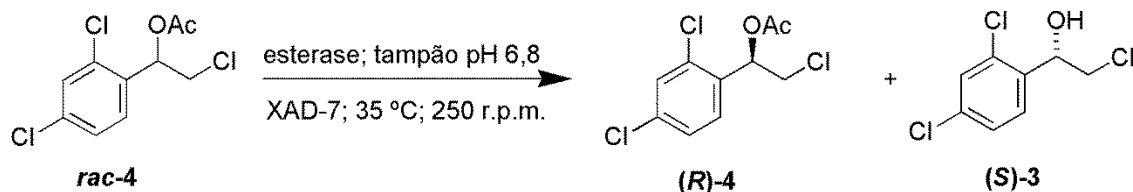


Tabela 10 – Resultados da reação de hidrólise do *rac*-**4** utilizando esterase recombinante e controle positivo na presença da resina XAD-7.

Entrada	Tempo	Esterase	<i>e.e.</i> _{(R)-4} (%) ^a	<i>e.e.</i> _{(S)-3} (%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	<i>E</i> ^c
1	16 h	A1	2	3	40	1
2	16 h	A4	6	1	86	1
3	24 h	A1	13	15	46	2
4	24 h	A4	6	2	75	1

^a Determinado por GC;

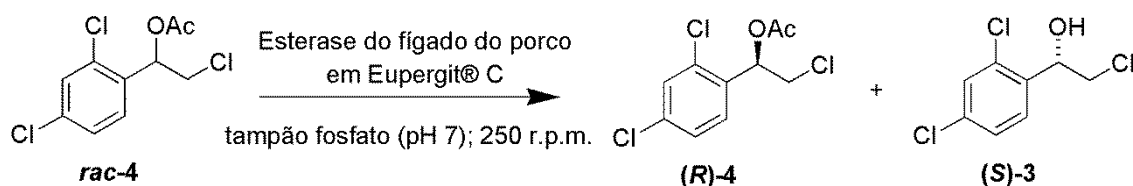
^b Conversão, $c = e.e._{(R)-4} / (e.e._{(R)-4} + e.e._{(S)-3})$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e._{(S)-3})] / \ln[1 - c(1 - e.e._{(S)-3})]$.

O uso da resina XAD-7 na resolução do *rac*-**4** utilizando esterases recombinantes não logrou sucesso. Os resultados obtidos, tanto em 16 h quanto em 24 h de reação *e.e.* de (*R*)-**4** e (*S*)-**3**, 2-13% e 1-15%, respectivamente e enantiosseletividade variando entre 1 e 2 (**Tabela 10**) foram inferiores aos obtidos no sistema reacional sem a referida resina (**Esquema 50** e **Tabela 9**).

Finalmente, a resolução cinética enzimática do *rac*-**4** foi realizada na presença da esterase comercial do fígado de porco imobilizada em Eupergit C[®], nas seguintes condições reacionais: tampão fosfato pH 7, razão enzima:substrato 2:1 (m/m), temperaturas de 30, 40 e 50 °C e tempo reacional de 24 h (**Esquema 52**).

Esquema 52 – Reação de hidrólise do *rac*-**4** utilizando esterase comercial.



No entanto, não ocorreu a reação de hidrólise de **rac-4** empregando a esterase do fígado de porco imobilizada em Eupergit C[®] e utilizando as condições acima citadas.

3.1.6 Síntese do (**R**)-luliconazol (**R-1**)

Após a otimização da resolução cinética enzimática do **rac-4**, procedemos com as etapas seguintes para a obtenção do (**R**)-luliconazol (**R-1**).

Cabe lembrar que, inicialmente, foi obtida a halodrina (**rac-3**) a partir da halocetona (**2**) através de uma redução química com NaBH₄ em MeOH por 40 min, obtendo-se 90% de rendimento. Posteriormente, **rac-3** foi acetilado na presença de Ac₂O, DMAP, Et₃N em CH₂Cl₂ por 2 h, obtendo-se **rac-4** com 87% de rendimento.

Na sequência, **rac-4** foi submetido à resolução cinética enzimática através de uma reação de hidrólise com a CAL-B, tampão fosfato (pH 7), 45 °C e 15 min de reação, levando a (**R**)-**4** e (**S**)-**3** com *e.e.* >99%, *c* = 50% e *E* >200.

Em seguida, a halodrina (**S**)-**3** foi submetida a uma reação de mesilação com MsCl, DMAP e Et₃N em CH₂Cl₂ por 7 h, obtendo-se o produto mesilado (**S**)-**7** com 89% de rendimento e *e.e.* >99%.

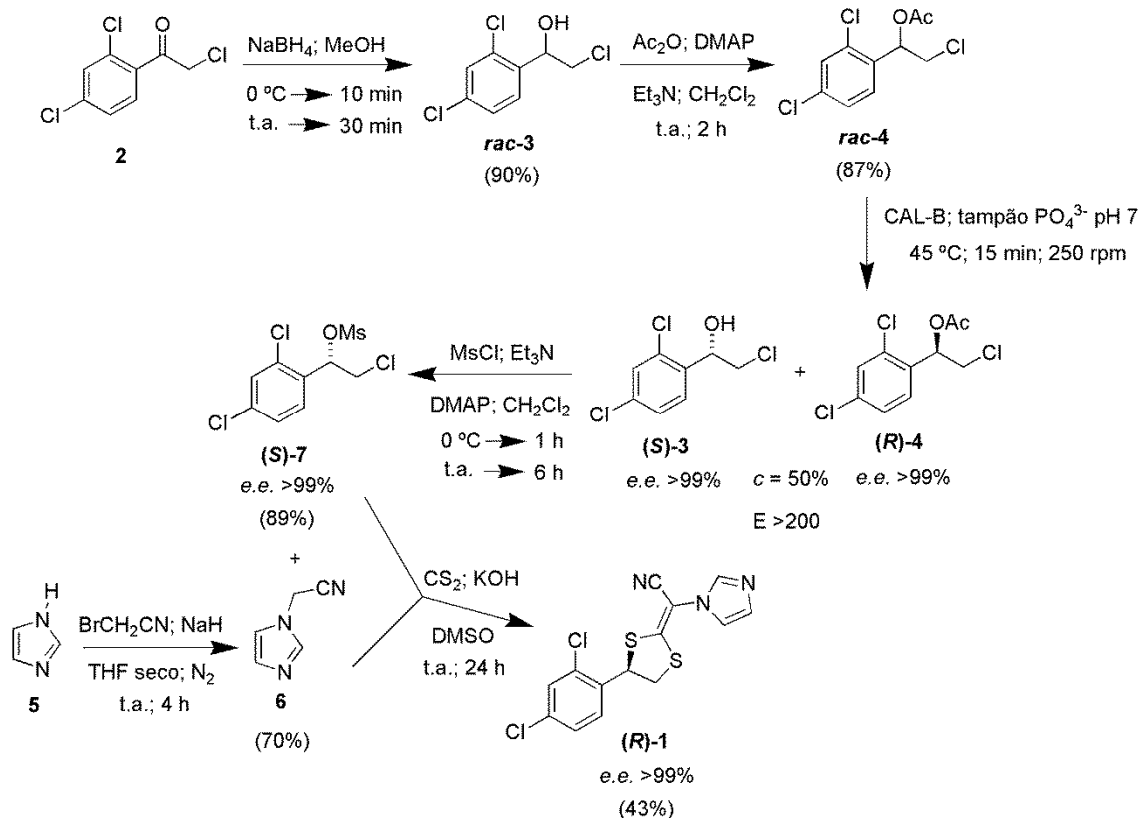
Paralelamente, foi obtido o 1-cianometilimidazol (**6**) com 70% de rendimento, a partir do imidazol (**5**) em uma reação de substituição nucleofílica com a BrCH₂CN, meio básico (NaH) em THF seco por 4 h.

Por último, realizou-se a reação de (**S**)-**7** com **6** na presença de CS₂, K₂CO₃ em DMF, temperatura ambiente e 24 h de reação, para sintetizar o (**R**)-luliconazol (**R**)-**1**, tomando como base o trabalho relatado por Ferreira e Figueroa-Villar (2015). Entretanto, observou-se em análise por CCD apenas a presença de (**S**)-**7** e a não formação de (**R**)-**1**. Então, decidimos utilizar a metodologia descrita por Kodama *et al.* (1997), empregando-se a reação de (**S**)-**7** com **6** na presença de CS₂, KOH em DMSO, temperatura ambiente e 24 horas de reação. Neste caso, o (**R**)-**1** foi obtido com 43% de rendimento e *e.e.* >99% (**Esquema 53**).

A síntese total deste fármaco envolveu seis etapas, sendo a etapa chave a resolução cinética enzimática de **rac-4**, mediada pela CAL-B. O rendimento global na síntese de (**R**)-**1** obtido por nosso grupo foi de 10%. Desse modo, esse valor é menor quando comparado ao da literatura (30%) obtido por Kodama *et al.*, 1997. Como foi mencionado anteriormente, foram encontrados apenas relatos da síntese de (**R**)-**1** empregando catalisadores quirais químicos. Sendo assim, nossa contribuição para este

trabalho foi realizar a síntese de **(R)-1**, *via* resolução cinética enzimática, na qual foi empregado um catalisador (lipase imobilizada) com alta seletividade enzimática, robusto, baixo custo, biodegradável e reutilizável em até cinco ciclos reacionais.

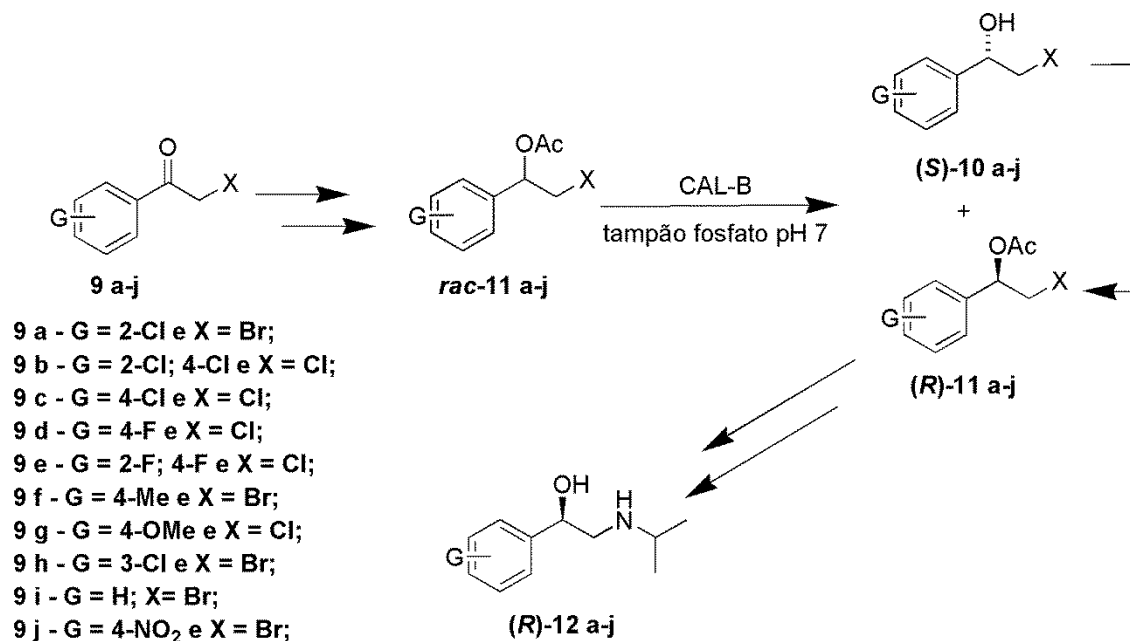
Esquema 53 - Síntese quimioenzimática do (R)-luliconazol.



3.2 Síntese quimioenzimática da (R)-clorprenalina e análogos

A síntese quimioenzimática da (R)-clorprenalina e análogos teve como etapa chave a obtenção de β-haloidrinas quirais *via* resolução cinética dos correspondentes acetatos racêmicos na presença da lipase CAL-B. Tal enzima foi a mais efetiva na etapa chave da síntese do (R)-luliconazol (**Item 3.1**), constituída pela resolução cinética do β-haloacetato *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (**rac-4**), *via* reação de hidrólise. Em seguida, apresentamos o esquema reacional para a obtenção da (R)-clorprenalina e análogos (**Esquema 54**).

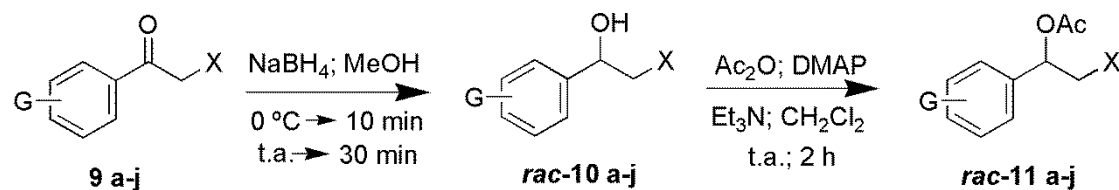
Esquema 54 – Esquema geral da síntese quimioenzimática da (*R*)-clorprenalina [(*R*)-12 a] e análogos [(*R*)-12 b-j].



3.2.1 Preparação das halodrinas racêmicas *rac-10 a-j* e dos correspondentes ésteres racêmicos *rac-11 a-j*

Inicialmente, realizou-se a reação de redução química das halocetonas **9 a-j** empregando NaBH₄ em MeOH. De acordo com a descrição do **Item 3.1.1**, utilizou-se 0,5 eq. de NaBH₄ em relação as halocetonas, além de um tempo reacional de 40 min à temperatura ambiente. Quando a reação foi realizada com excesso de NaBH₄ em relação ao substrato e/ou em um tempo maior que 40 min, ocorreu a formação do correspondente epóxido como sub-produto. Foram obtidas as halodrinas **rac-10 a-j** com rendimentos que variaram entre 87 e 93%. Em seguida, as halodrinas **rac-10 a-j** foram submetidas a reação de acetilação com Ac₂O, DMAP, Et₃N em CH₂Cl₂. Após 2 h de reação, à temperatura ambiente, foram obtidos os correspondentes ésteres racêmicos **rac-11 a-j** com rendimentos que variaram entre 83 e 91% (**Esquema 55**). Vale ressaltar que o éster **rac-11 b** corresponde ao **rac-4**, o qual foi utilizado como substrato “modelo” para otimizar as condições reacionais nas resoluções cinéticas, *via* processo hidrolítico, na presença de lipases (**Itens 3.1.3.1 - 3.1.3.5**).

Esquema 55 – Síntese geral das β -haloidrinas **rac-10 a-j** e dos correspondentes acetatos **rac-11 a-j**.

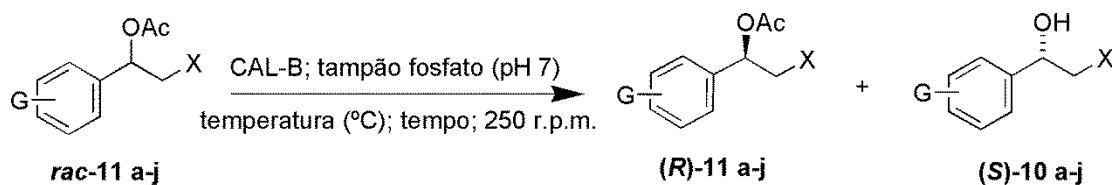


9 a - G = 2-Cl e X = Br;	rac-10 a (92%)	rac-11 a (86%)
9 b - G = 2-Cl; 4-Cl e X = Cl;	rac-10 b (90%)	rac-11 b (91%)
9 c - G = 4-Cl e X = Cl;	rac-10 c (93%)	rac-11 c (83%)
9 d - G = 4-F e X = Cl;	rac-10 d (93%)	rac-11 d (87%)
9 e - G = 2-F; 4-F e X = Cl;	rac-10 e (92%)	rac-11 e (83%)
9 f - G = 4-Me e X = Br;	rac-10 f (89%)	rac-11 f (83%)
9 g - G = 4-OMe e X = Cl;	rac-10 g (92%)	rac-11 g (83%)
9 h - G = 3-Cl e X = Br;	rac-10 h (90%)	rac-11 h (90%)
9 i - G = H; X = Br;	rac-10 i (87%)	rac-11 i (91%)
9 j - G = 4-NO ₂ e X = Br	rac-10 j (88%)	rac-11 j (90%)

3.2.2 Resolução cinética, via reação de hidrólise, dos ésteres racêmicos **rac-11 a-j** na presença de CAL-B

As reações de resolução cinética, *via* hidrólise enzimática, dos ésteres racêmicos **rac-11 a-j** (**Esquema 56**) foram realizadas empregando condições pré-estabelecidas na resolução cinética de **rac-4** (**rac-4** = **rac-11 b**), a saber: CAL-B como biocatalisador, temperatura de 45 °C, tampão fosfato pH 7, tempo reacional de 15 min e razão enzima:substrato 0,5:1 (m/m). Os produtos foram analisados por CG-DIC, utilizando coluna quiral e os resultados encontram-se apresentados nas **Tabelas 12 e 13**. Cabe salientar que os excessos enantioméricos foram calculados através da obtenção das áreas dos cromatogramas, nos quais os padrões foram injetados utilizando as condições descritas no **Item 5.1**. No **Anexo 46**, encontram-se apenas um exemplo de cromatogramas obtidos por CG, no caso o do **rac-11 b**, **rac-10 b** e dos produtos enantiomericamente puros (**R**)-**11 b** e (**S**)-**10 b**.

Esquema 56 – Resolução cinética, *via* reação de hidrólise, dos ésteres racêmicos **rac-11 a-j** na presença de CAL-B.

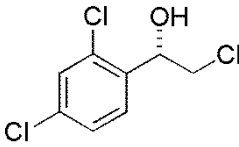
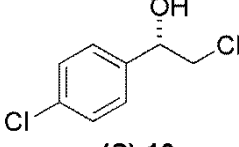
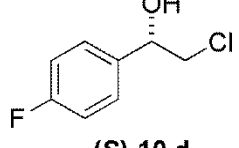
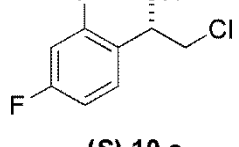
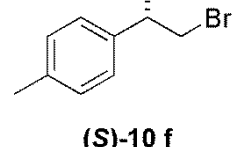
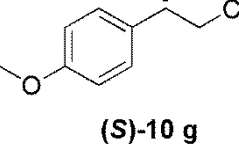
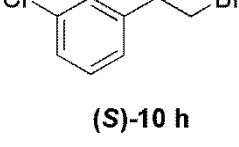
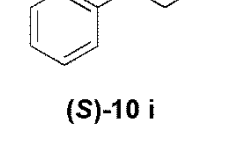


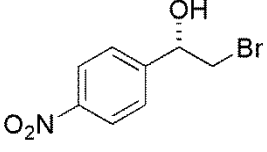
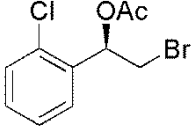
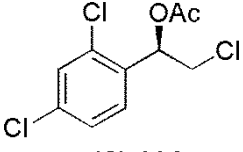
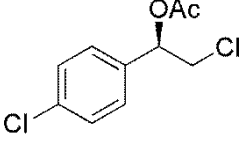
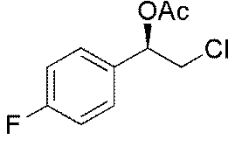
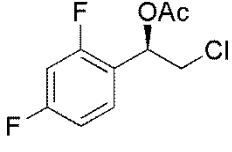
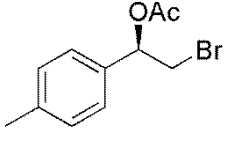
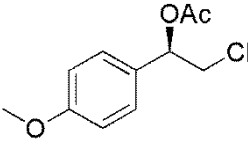
- rac-11 a** - G = 2-Cl e X = Br (intermediário da (R)-clorprenalina);
rac-11 b - G = 2-Cl; 4-Cl e X = Cl (*rac-4*, intermediário do (R)-luliconazol);
rac-11 c - G = 4-Cl e X = Cl;
rac-11 d - G = 4-F e X = Cl;
rac-11 e - G = 2-F; 4-F e X = Cl;
rac-11 f - G = 4-Me e X = Br;
rac-11 g - G = 4-OMe e X = Cl;
rac-11 h - G = 3-Cl e X = Br;
rac-11 i - G = H; X = Br;
rac-11 j - G = 4-NO₂ e X = Br

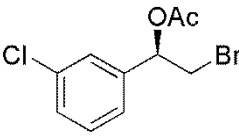
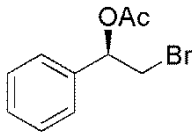
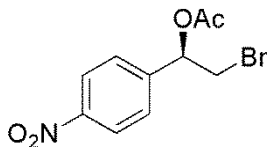
As configurações dos centros estereogênicos das β -haloidrinas (**S-15 a-j**) e dos acetatos remanescentes (**R-16 a-j**) obedeceram a regra empírica de Kazlauskas (KAZLAUSKAS *et al.*, 1991). Tais configurações foram especificadas pelo método da polarimetria, comparando os valores das rotações ópticas específicas obtidas com os relatados na literatura. No caso da haloidrina (**S-10 a**) e do respectivo éster (**R-11 a**), não foram encontrados dados na literatura das rotações ópticas específicas (**Entradas 1 e 11, Tabela 11**). Porém, inferiu-se que a partir do valor de rotação óptica específica do epóxido (**R-34 a**), o qual é um respectivo produto a partir do éster (**R-11 a**), as configurações de (**S-10 a**) e (**R-11 a**) estão corretas. Na **Tabela 11** são apresentados os valores das rotações ópticas específicas obtidos e os relatados na literatura.

Tabela 11 - Rotações ópticas específicas das haloidrinas (**S-10 a-j**) e dos ésteres (**R-11 a-j**).

Entrada	Molécula	Valor calculado	Valor da literatura
1	<p style="text-align: center;">(S)-10 a</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30,1^\circ$ (c = 1,00 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i>	Não relatado

2	 <p>(S)-10 b</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51,1^{\circ}$ (c = 2,50 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -52,8^{\circ}$ (c = 2,55 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i> para <i>R</i> ^a
3	 <p>(S)-10 c</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46,4^{\circ}$ (c = 1,40 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47,1^{\circ}$ (c = 1,47 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i> para <i>R</i> ^a
4	 <p>(S)-10 d</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50,0^{\circ}$ (c = 1,10 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51,1^{\circ}$ (c = 1,10 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i> para <i>R</i> ^a
5	 <p>(S)-10 e</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44,2^{\circ}$ (c = 5,00 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43,0^{\circ}$ (c = 5,00 CHCl ₃), 98% <i>e.e.</i> ^b
6	 <p>(S)-10 f</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46,8^{\circ}$ (c = 1,00 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +48,3^{\circ}$ (c = 1,00 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i> ^c
7	 <p>(S)-10 g</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39,3^{\circ}$ (c = 1,00 CHCl ₃), 95% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41,4^{\circ}$ (c = 1,00 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i> ^c
8	 <p>(S)-10 h</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23,4^{\circ}$ (c = 1,00 CHCl ₃), 97% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -22,1^{\circ}$ (c = 0,97 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i> para <i>R</i> ^d
9	 <p>(S)-10 i</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38,0^{\circ}$ (c = 1,30 CHCl ₃), 99% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33,0^{\circ}$ (c = 1,32 CHCl ₃), 93% <i>e.e.</i> para <i>R</i> ^a

10	 <p>(S)-10 j</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31,1^{\circ}$ (c = 1,00 CHCl ₃), 95% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29,8^{\circ}$ (c = 1,00 CHCl ₃), >99% <i>e.e.</i> para R ^c
11	 <p>(R)-11 a</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -37,4^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 97% <i>e.e.</i>	Não relatado
12	 <p>(S)-11 b</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -52,3^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 99% <i>e.e.</i>	Não relatado
13	 <p>(R)-11 c</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -69,2^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 99% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +72,8^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 99% <i>e.e.</i> para S ^f
14	 <p>(R)-11 d</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -55,7^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 96% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +58,6^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 99% <i>e.e.</i> para S ^f
15	 <p>(R)-11 e</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -49,4^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 98% <i>e.e.</i>	Não relatado
16	 <p>(R)-11 f</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -65,4^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 99% <i>e.e.</i>	Não relatado
17	 <p>(R)-11 g</p>	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -82,8^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 92% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +89,7^{\circ}$ (c = 1,00 AcOEt), 99% <i>e.e.</i> para S ^f

18	 (R)-11 h	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -30,5^{\circ}$ ($c = 1,00$ AcOEt), >99% <i>e.e.</i>	Não relatado
19	 (R)-11 i	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -64,3^{\circ}$ ($c = 1,00$ AcOEt), 95% <i>e.e.</i>	Não relatado
20	 (R)-11 j	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -50,4^{\circ}$ ($c = 1,00$ CHCl ₃), 93% <i>e.e.</i>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +51,2^{\circ}$ ($c = 1,00$ CHCl ₃), >99% <i>e.e.</i> para <i>S</i> ^c

^a JANECKO; DYMARSKA; KOSTRZEWA-SUSŁOW, 2014.

^b STEPANENKO *et al.*, 2009.

^c FARDELONE; RODRIGUES; MORAN, 2011.

^d LIN *et al.*, 2009.

^e KAPOOR *et al.*, 2005.

^f TRÄFF *et al.*, 2008.

Os resultados para as resoluções cinéticas dos acetatos *rac-11 a-j*, *via* reação de hidrólise, empregando a CAL-B como biocatalisador encontram-se apresentados nas Tabelas 12 e 13, sendo que na Tabela 12 estão listados os resultados para os haloacetatos que possuem o átomo de bromo na posição β ao grupo acetoxi e na Tabela 13 estão listados os resultados para os haloacetatos que possuem o átomo de cloro na posição β ao grupo acetoxi.

Tabela 12 - Resultados da resolução cinética, *via* reação de hidrólise, do *rac-11 a*, *rac-11 f* e *rac-11 h-j* utilizando a CAL-B, em diferentes temperaturas e tempos reacionais.

Entrada	Éster	Temperatura	Tempo	<i>e.e.</i> (<i>R</i>)-11 (%) ^a	<i>e.e.</i> (<i>S</i>)-10 (%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	E ^c
1	<i>rac-11 a</i>	45 °C	15 min	-	-	0	-
2	G = 2-Cl	45 °C	9 d	97	>99	49	>200
3		50 °C	15 min	1	>99	1	>200
4		50 °C	9 d	95	>99	49	>200
5	<i>rac-11 f</i>	45 °C	15 min	6	>99	6	>200

6	G = 4-Me	45 °C	20 h	98	>99	50	>200
7		50 °C	15 min	9	>99	8	>200
8		50 °C	20 h	>99	>99	50	>200
9	rac-11 h	45 °C	15 min	2	>99	2	>200
10	G = 3-Cl	45 °C	22 h	>99	97	50	>200
11		50 °C	15 min	2	>99	2	>200
12		50 °C	22 h	>99	98	50	>200
13	rac-11 i	45 °C	15 min	2	>99	2	>200
14	G = H	45 °C	16 h	95	>99	49	>200
15		50 °C	15 min	3	>99	3	>200
16		50 °C	16 h	94	>99	49	>200
17	rac-11 j	45 °C	15 min	-	-	0	-
18	G = 4-NO₂	45 °C	8 d	93	95	49	133
19		50 °C	15 min	2	>99	2	>200
20		50 °C	8 d	92	95	49	129

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e.(R)-11 / (e.e.(R)-11 + e.e.(S)-10)$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e.(S)-10)] / \ln[1 - c(1 - e.e.(S)-10)]$.

Tabela 13 - Resultados da resolução cinética, *via* reação de hidrólise, do **rac-11 b**, **rac-11 c-e** e **rac-11 g** utilizando a CAL-B, em diferentes temperaturas e tempos reacionais.

Entrada	Éster	Temperatura	Tempo	<i>e.e.</i> (R)-11 (%) ^a	<i>e.e.</i> (S)-10 (%) ^a	<i>c</i> (%) ^b	E ^c
1	rac-11 b	45 °C	15 min	>99	>99	50	>200
2	G = 2,4-Cl	50 °C	15 min	>99	>99	50	>200
3	rac-11 c	45 °C	15 min	20	>99	17	>200
4	G = 4-Cl	45 °C	4 h	95	>99	49	>200
5		50 °C	15 min	22	>99	18	>200
6		50 °C	4 h	>99	>99	50	>200
7	rac-11 d	45 °C	15 min	4	>99	4	>200
8	G = 4-F	45 °C	7 h	96	>99	49	>200
9		50 °C	15 min	7	>99	7	>200
10		50 °C	7 h	90	>99	48	>200
11	rac-11 e	45 °C	15 min	27	>99	21	>200

12	G = 2,4-F	45 °C	7 h	84	>99	46	>200
13		50 °C	15 min	30	>99	23	>200
14		50 °C	7 h	98	>99	50	>200
15	rac-11 g	45 °C	15 min	6	>99	6	>200
16	G =4-OMe	45 °C	18 h	90	95	49	120
17		50 °C	15 min	4	>99	4	>200
18		50 °C	18 h	92	95	49	129

^a Determinado por GC;

^b Conversão, $c = e.e.(R)-11 / (e.e.(R)-11 + e.e.(S)-10)$;

^c Razão enantiomérica, $E = \ln[1 - c(1 + e.e.(S)-10)] / \ln[1 - c(1 - e.e.(S)-10)]$.

Inicialmente, as reações foram realizadas à 45 °C em 15 min. Porém, observou-se que nessas condições, as reações foram lentas, com valores de conversão que variaram entre 0 e 21% e valores de excesso enantiomérico dos acetatos remanescentes variando entre 2 e 27% (**Entradas 1, 5, 9, 13 e 17, Tabela 12 e Entradas 3, 7, 11 e 15, Tabela 13**). Entretanto, a enzima manteve a alta seletividade, proporcionando valores de excesso enantiomérico dos produtos (β -haloidrinas) > 99% e E >200 (**Entradas 1, 5, 9, 13 e 17, Tabela 12 e Entradas 3, 7, 11 e 15, Tabela 13**).

Sendo assim, a temperatura de 45 °C foi mantida, aumentando o tempo de reação até que os valores de conversão se aproximassem de 50%. Como resultados, foram obtidos valores de conversão que variaram entre 46 e 50% e valores de excesso enantiomérico dos acetatos remanescentes que variaram entre 84 e >99% em tempos reacionais que oscilaram entre 4 h e 9 d. Cabe ressaltar que a alta seletividade enzimática foi mantida ($e.e.p = 95 - >99\%$, $E = 120 - >200$) (**Entradas 2, 6, 10, 14 e 18, Tabela 12 e Entradas 4, 8, 12 e 16, Tabela 13**).

Com o objetivo de promover uma diminuição no tempo reacional, foi feito um incremento de 5 °C na temperatura, passando de 45 °C para 50 °C. Entretanto, para todas as reações de hidrólise dos ésteres **rac-11 a-j**, os valores de excesso enantiomérico dos substratos ($e.e.s$), dos produtos ($e.e.p$), conversão (c) e de enantiosseletividade (E) não foram, significativamente, alterados quando comparados aos obtidos à 45 °C (**Entradas 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 19 e 20, Tabela 12 e Entradas 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17 e 18, Tabela 13**).

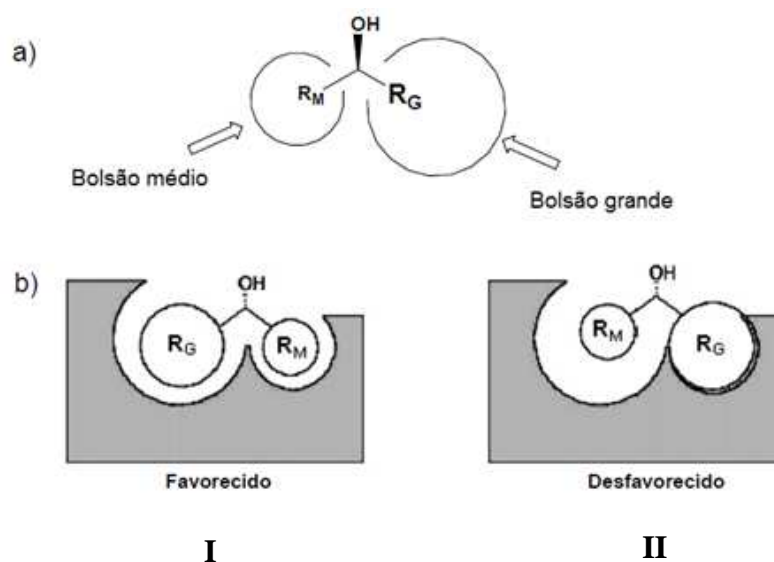
Para os ésteres **rac-11 b**, **rac-11 c**, **rac-11 d** e o **rac-11 e**, os tempos reacionais para que as resoluções cinéticas atingissem valores próximos a 50% foram de 15 min, 4

h, 7 h e 7 h, respectivamente. Nestes casos, os referidos ésteres possuem um átomo de cloro na posição β ao grupo acetoxi. Entretanto, para os ésteres *rac-11 a*, *rac-11 f*, *rac-11 h*, *rac-11 i* e *rac-11 j* os tempos reacionais para que as resoluções cinéticas atingissem valores próximos a 50% foram de 9 d, 20 h, 22 h, 16 h e 8 d, respectivamente. Nestes casos, no lugar do átomo de cloro, tem-se um átomo de bromo localizado na posição β ao grupo acetoxi. Com base em tais resultados, é possível notar que os tempos reacionais nas resoluções cinéticas dos ésteres racêmicos contendo um átomo de bromo na posição β ao grupo acetoxi são maiores quando comparados com os valores obtidos com os ésteres contendo um átomo de cloro na mesma posição. Cabe ressaltar que em todos os casos ocorreram apenas diferenças no tempo de reação com manutenção da alta seletividade enzimática.

Em uma tentativa de racionalizar tais resultados, analisamos dois fatores que poderiam influenciar na interação do substrato com os bolsões hidrofóbicos da CAL-B, a saber: efeito estérico que está relacionado com o tamanho dos substituintes (ligados na posição β ao grupo acetoxi ou ao anel benzênico), o qual correlacionamos com o raio de van der Waals (expresso em picômetro) e o fator eletrônico dos substituintes ligados ao anel benzênico, diminuindo ou aumentando a densidade eletrônica no anel benzênico.

Cabe lembrar que Kazlauskas (KAZLAUSKAS *et al.*, 1991), com base em estudos de raios-x, sugeriu para a resolução cinética de álcoois secundários mediada por lipases, a participação de dois bolsões hidrofóbicos no sítio ativo da enzima, um de tamanho médio e o outro grande, conforme a representado na **Figura 6**.

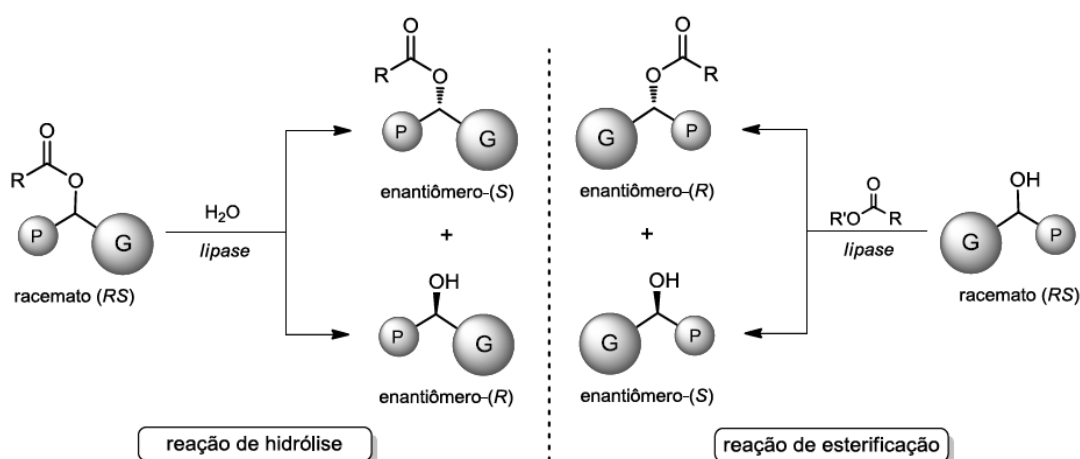
Figura 6. Representação dos bolsões hidrofóbicos, um de tamanho médio e o outro grande (a). Conexão favorável e desfavorável entre álcoois secundários com a lipase (b).



Neste caso, a estrutura do álcool é classificada em duas porções, uma mais volumosa (R_G), e outra menos volumosa (R_M), **Figura 6a**. Na sequência, é possível associar a interação da porção mais volumosa ao bolsão grande da enzima e a da menos volumosa com o bolsão médio, caracterizando-se como uma conexão favorável, **Figura 6b (I)**. A associação contrária é considerada desfavorável (**Figura 6b, II**).

Com base no exposto, Kazlauskas propôs uma regra empírica (regra de Kazlauskas) que pode ser visualizada e melhor compreendida pela **Figura 7**.

Figura 7. Representação esquemática de uma resolução cinética enzimática, mediada por lipases, de acordo com o modelo empírico de Kazlauskas. Prioridade de grupos $G > P$.



Conforme o modelo empírico de Kazlauskas (**Figura 7**), na resolução cinética de um éster, *via* hidrólise, ocorrerá a formação do correspondente (R)-álcool e do remanescente éster com configuração (S). Por outro lado, na resolução cinética de um álcool, *via* acetilação, ocorrerá a formação do (R)-éster e do remanescente álcool com configuração (S).

Ao analisarmos os β -haloacetatos racêmicos resolvidos neste trabalho, é possível classificar a porção contendo o anel aromático como a mais volumosa (G) e a porção contendo o átomo de halogênio (cloro ou bromo) com a porção menos volumosa (P). Assim, a porção menos volumosa parece ser muito mais sensível ao aumento de volume do halogênio, ao passar de um átomo de cloro – raio de van der Waals = 180 pm (BROWN *et al.*, 2013) para um de bromo – raio de van der Waals = 195 pm (BROWN *et al.*, 2013), tornando a reação mais lenta. Provavelmente, com o aumento de volume do halogênio, é necessário um tempo maior para uma interação efetiva desta porção da

molécula com o bolsão hidrofóbico pequeno da CAL-B. Tal argumento, explicaria os altos valores de tempo de reação para a resolução cinética dos acetatos contendo o átomo de bromo na posição β ao grupo acetoxi, a saber: ***rac-11 a*** (9 d), ***rac-11 f*** (20 h), ***rac-11 h*** (22 h), ***rac-11 i*** (16 h) e ***rac-11 j*** (8 d).

Ao analisarmos a porção mais volumosa dos β -haloacetatos racêmicos, a que contém o anel benzênico, verificamos que os substituintes ligados ao anel aromáticos influenciam na velocidade da resolução cinética *via* reação de hidrólise. Neste caso, sugerimos que a influência deve ocorrer não só pelo tamanho do grupo, mas, concomitantemente, somado a um fator eletrônico que pode aumentar ou diminuir a densidade eletrônica no anel aromático.

Com base nestas premissas, podemos sugerir que os halogênios cloro ou flúor no anel aromático devem atuar mais com a influência eletrônica. O ***rac-11 b***, que contém dois átomos de cloro no anel aromático (um na posição *orto* e outro na *para*) foi resolvido em apenas 15 min. Possivelmente, a presença de dois átomos de cloro nas referidas posições do anel benzênico conferem a este último uma densidade eletrônica ideal para uma interação efetiva com o bolsão hidrofóbico grande da CAL-B. Por outro lado, a presença de apenas um átomo de cloro, como é o caso do ***rac-11 c*** não é suficiente para que o anel benzênico atinja uma densidade eletrônica ideal para uma efetiva interação com o referido bolsão hidrofóbico, o que torna a reação mais lenta (4 h).

Com relação aos substratos contendo um átomo de flúor ligado ao anel aromático, ***rac-11 d*** (flúor na posição *para*) e ***rac-11 e*** (flúor na posição *orto*) os tempos reacionais foram idênticos (7 h). Portanto, parece que a posição em que o átomo de flúor se encontra ligado ao anel benzênico não influencia na velocidade da reação. Porém, ao compararmos o tempo reacional destes casos (7 h) com os substratos contendo átomos de cloro na porção aromática, ***rac-11 b*** (15 min) e ***rac-11 c*** (4 h), é possível inferir que o átomo de flúor exerce um efeito retirador de elétrons suficiente para tornar o anel benzênico deficiente eletronicamente, de tal forma a prejudicar em uma interação efetiva com a porção hidrofóbica do bolsão grande da CAL-B e, conseqüentemente, diminuir a velocidade da reação.

Diferentemente, a presença de um grupo muito volumoso no anel aromático pode influenciar de forma negativa na interação com bolsão hidrofóbico grande da CAL-B. Este parece ser o caso do ***rac-11 g***, que apesar de conter um átomo de cloro na porção menos volumosa da molécula (posição β ao grupo acetoxi), contém um grupo

muito volumoso, metoxila – raio de van der Waals = 420 pm (FUJITA, 1995), na posição *para* do anel benzênico. Neste caso, o tempo reacional foi de 18 h.

Dos substratos contendo bromo na porção menos volumosa, podemos destacar o ***rac-11 i***, que não contém substituinte no anel aromático e levou 16 h para ser resolvido. Por outro lado, a inserção de substituintes no anel aromático, como é o caso do ***rac-11 a***, contendo um átomo de cloro na posição *orto* – raio de van der Waals = 180 pm (BROWN *et al.*, 2013), do ***rac-11 f***, contendo uma metila – raio de van der Waals = 200 pm (BROWN *et al.*, 2013) em *para* e o ***rac-11 h***, contendo um átomo de cloro na posição *para* foram resolvidos em 9 d, 20 h e 22 h, respectivamente. Nestes casos, acreditamos que os fatores volume do grupo substituinte e eletrônico devem estar atuando conjuntamente.

Um caso interessante, é o do ***rac-11 j***, contendo bromo na porção menos volumosa e um grupo nitro ligado ao anel benzênico em *para*. O bromo na porção menos volumosa deve prejudicar uma interação efetiva rápida com o bolsão hidrofóbico médio e o grupo nitro na porção mais volumosa da molécula, também, vai prejudicar a interação com o bolsão grande da lipase. Neste caso, somado ao razoável volume do grupo nitro – raio de van der Waals = 260 pm (SZCZESNA; URBANČZYK-LIPKOWSKA, 2002), devemos ter um efeito eletrônico retirador de elétrons do anel aromático, que prejudicaria na interação deste último com o bolsão hidrofóbico da CAL-B. A soma de tais fatores deve ser a responsável pela demora em resolver este substrato, que foi de 8 d.

Relatos na literatura mostram os diferentes valores de atividade enzimática obtidos na resolução cinética enzimática de substratos e análogos. Dentre eles, encontram-se a resolução cinética de várias fenilalaninas mediada pela lipase AS ‘*Amano*’, em que foi obtido o valor de conversão de 37% na resolução de uma fenilalanina, em 4 h, com o átomo de cloro (180 pm) ligado ao anel aromático, enquanto que foi obtido o valor de conversão de 31% na resolução de uma fenilalanina com o grupo metila (200 pm) ligado ao anel aromático, no mesmo tempo reacional de 4 h (WANG *et al.*, 2012). Outro relato refere-se à resolução cinética de ésteres do ácido 2-bromofenilacético empregando a lipase de *P. cepacia*, em que foi obtida uma conversão de 47% em 84 h de reação de um éster sem nenhum ligante no anel aromático, enquanto para o éster com o grupo metila ligado ao anel aromático, foi necessário um tempo reacional de 120 h para atingir uma conversão de 41% (GUIEYSSE *et al.*, 2003).

3.2.3 Síntese quimioenzimática da (*R*)-clorprenalina e análogos utilizando a CAL-B

Finalmente, realizou-se a síntese quimioenzimática da (*R*)-clorprenalina e análogos utilizando a CAL-B. Após submetermos os ésteres racêmicos *rac*-**11 a-j** à resolução cinética com a CAL-B, via reação de hidrólise, e obtermos os ésteres (*R*)-**11 a-j** com *e.e.*= 92 - >99% e as haloidrinas (*S*)-**10 a-j** com *e.e.*= 95 - >99%, os referidos ésteres (*R*)-**11 a-j** foram submetidos a reação com *i*-PrNH₂ em MeOH em refluxo, tomando como base a metodologia descrita por Kapoor *et al.* (2005), objetivando a formação dos produtos (*R*)-**12 a-j**. Entretanto, a reação foi monitorada por CCD e não foi observada a formação dos referidos produtos.

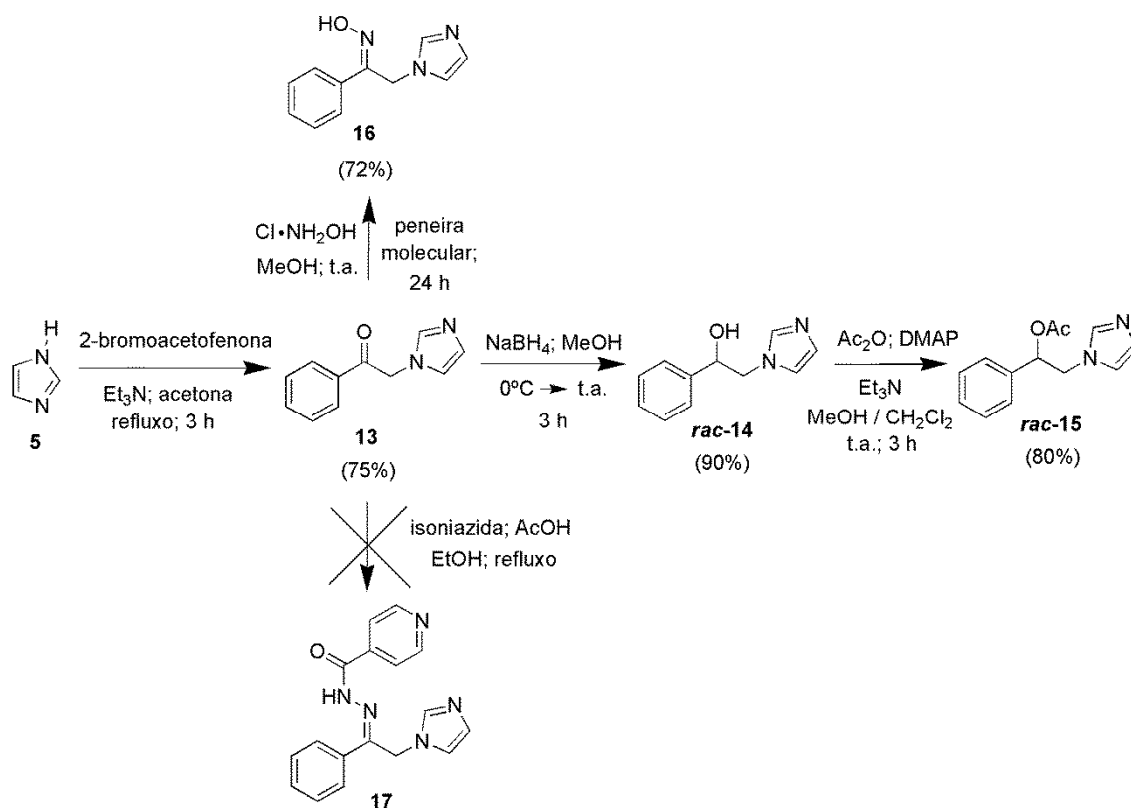
Então, realizamos a hidrólise dos ésteres (*R*)-**11 a-j**, tomando como base a metodologia descrita por Mangas-Sánchez *et al.* (2011): meio básico (K₂CO₃), presença de MeOH e H₂O, sob refluxo e tempo reacional de 3 h. Após este tempo, foram obtidos os respectivos epóxidos (*R*)-**34 a-f; h-j**, com rendimentos que variaram entre 68 e 75% e *e.e.*= 92 - >99%. No entanto, não foi possível obter o (*R*)-**34 g** a partir do éster (*R*)-acetato de 2-cloro-1-(4-metoxifenil)etila (*R*)-**11 g**). Assim, a haloidrina (*R*)-2-cloro-1-(4-metoxifenil)etanol (*R*)-**10 g** foi sintetizada com 60% de rendimento e *e.e.*= 92%, a partir da reação de hidrólise do (*R*)-**11 g** com HCl (aq.) em refluxo por 3 h, uma vez que foi observada a formação de sub-produtos quando a reação foi monitorada por CCD em tempos reacionais maiores que 3 h.

Finalmente, os epóxidos (*R*)-**34 a-f; h-j** e o (*R*)-**10 g** reagiram com *i*-PrNH₂, à temperatura ambiente por 30 min e a 60 °C por 6 h, com a obtenção da (*R*)-clorprenalina (*R*)-**12 a**), com rendimento de 78%, e análogos (*R*)-**12 b-j**) com rendimentos que variaram entre 71 e 80% e *e.e.*= 92 - >99%.

Paralelamente, foi realizada a reação de Mitsunobu, partindo das haloidrinas (*S*)-**10 a-j** na presença de AcOH, PPh₃ e DIAD, em tolueno seco e atmosfera de nitrogênio, a 4 °C por 30 min, e, em seguida, à temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo, foram obtidos os ésteres (*R*)-**11 a-j** com rendimentos entre 78 e 89%. Desta forma, realizamos uma economia atômica, ao transformarmos as (*S*)-haloidrinas nos respectivos (*R*)-acetatos, os quais foram convertidos nos respectivos (*R*)-epóxidos (Esquema 57).

Os produtos (*R*)-**12 a-j** foram sintetizados, separadamente, em cinco etapas e os rendimentos globais foram de 14-22%. Nossa contribuição para a referida síntese da (*R*)-clorprenalina (*R*)-**12 a**) e análogos (*R*)-**12 b-j**) foi a utilização da resolução cinética

Esquema 58 – Condições e rendimentos das sínteses das substâncias imidazólicas.



3.3.1 Condições e rendimentos das sínteses das substâncias imidazólicas

Inicialmente, realizou-se a síntese das substâncias imidazólicas através da reação de substituição nucleofílica da 2-bromoacetofenona com o imidazol **5**, na presença de Et_3N em acetona, **Esquema 56**. A reação permaneceu em refluxo por 3 h, levando ao 1-fenacilimidazol **13** com 75% de rendimento, **Esquema 58**.

Em seguida, a cetona **13** foi submetida a duas diferentes reações para a formação das substâncias imidazólicas **16** e **17**, **Esquema 58**. A oxima **16** foi obtida através da reação de **13** com $\text{HCl}\cdot\text{NH}_2\text{OH}$ em MeOH. A reação foi realizada à temperatura ambiente por 24 h, com adição de peneira molecular para a remoção de água formada no meio reacional. A substância **16** foi obtida com 72% de rendimento. Não foi possível obter a hidrazona **17** pela reação de **13** com isoniazida e ácido acético em EtOH a refluxo por 3 h. Além disso, foram realizadas algumas alterações na metodologia, como a adição de peneira molecular e aumento do tempo reacional para 24 h. No entanto, mesmo com tais modificações não foi obtido o produto desejado, com a detecção de **13**

e da isoniazida em CCD. Possivelmente, a reação não aconteceu por questões estéricas, uma vez que a isoniazida é uma molécula volumosa.

A cetona **13** foi reduzida na presença de NaBH₄ em MeOH. A reação foi realizada a 0 °C por 10 min e, em seguida, à temperatura ambiente por 3 h, com a obtenção do álcool *rac*-**14**, com rendimento de 90%, **Esquema 58**.

Finalmente, *rac*-**14** foi submetido a uma reação de acetilação na presença de Ac₂O, DMAP, Et₃N em CH₂Cl₂/MeOH (5/1 v/v). A reação foi realizada à temperatura ambiente por 3 h, com obtenção do produto acetilado *rac*-**15**, com 80% de rendimento, **Esquema 58**.

3.3.2 Testes antifúngicos das substâncias imidazólicas

Após a realização da síntese das substâncias imidazólicas (**13-16**), foram realizados os testes de atividade antifúngica frente a quatro tipos de fungos patogênicos: *Trichosporon asahii*, *Candida parapsilosis*, *C. albicans* e *C. krusei* (**Tabela 14**). Esses testes foram realizados por conta do relato feito na parte introdutória deste trabalho, no qual dizia que as substâncias imidazólicas possuem atividades antifúngicas relatadas pela literatura.

Os testes foram realizados pela Profa. Dra. Rossana de Aguiar Cordeiro do Centro Especializado em Micologia Médica (CEMM) da UFC. Os resultados obtidos não foram satisfatórios, uma vez que foram necessárias altas concentrações das substâncias imidazólicas para inibir o crescimento dos fungos em 50% e 100%. A substância antifúngica representada como referência foi o fluconazol.

Tabela 14 – Resultados da atividade antifúngica das substâncias **13-16**.

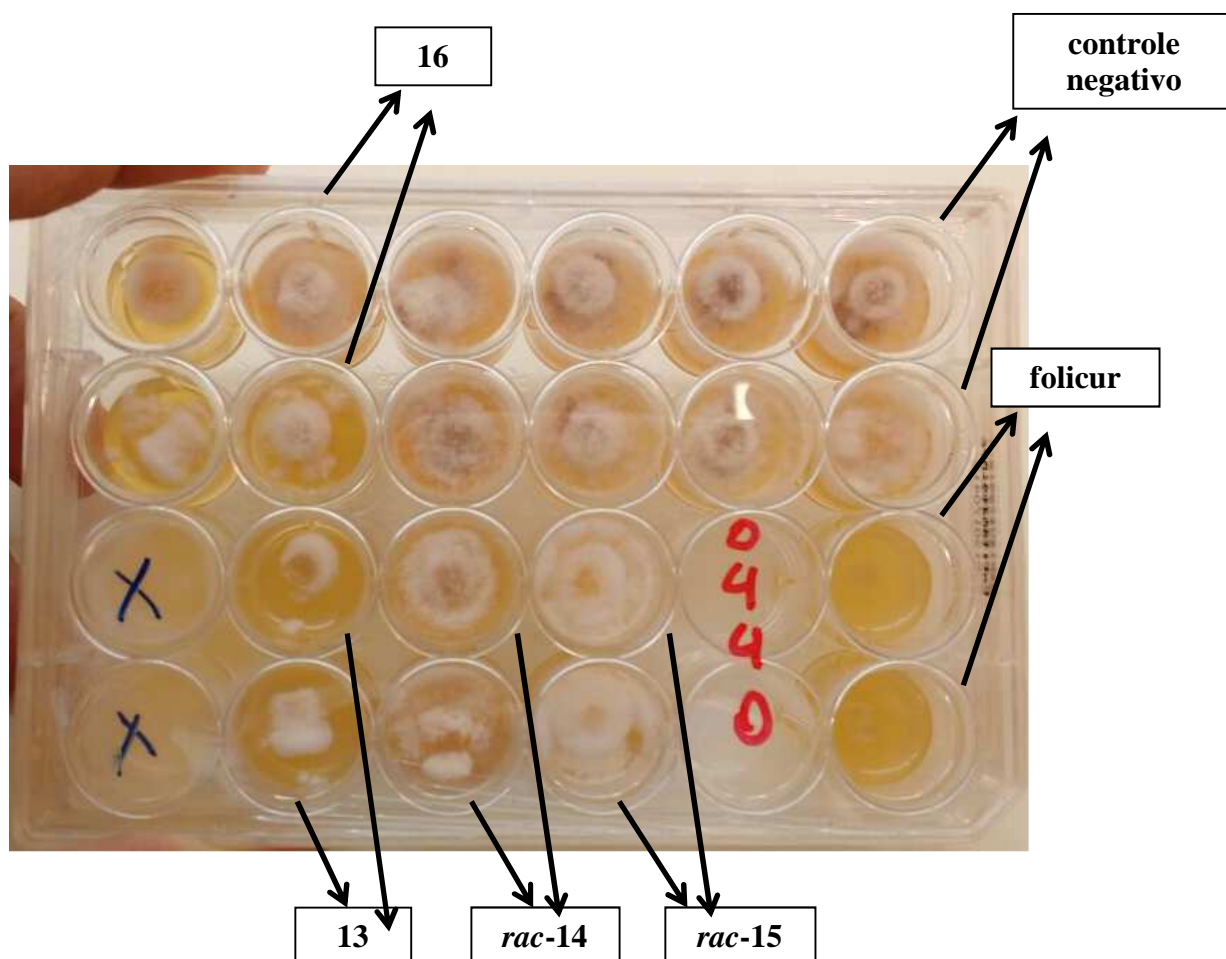
Entrada	Fungo	Inibição	Fluconazol	13	<i>rac</i> - 14	<i>rac</i> - 15	16
1	<i>Trichosporon</i>	50%	>20 ppm	1000 ppm	125 ppm	>1000 ppm	250 ppm
2	<i>asahii</i>	100%	>20 ppm	>1000 ppm	250 ppm	312,5 ppm	500 ppm
3	<i>Candida</i>	50%	>20 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm	500 ppm
4	<i>parapsilosis</i>	100%	>20 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm
5	<i>Candida</i>	50%	>20 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm
6	<i>albicans</i>	100%	>20 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm	>1000 ppm

7	<i>Candida</i>	50%	>20 ppm	ppm >1000 ppm	ppm >1000 ppm	ppm >1000 ppm	ppm 500 ppm
8	<i>krusei</i>	100%	>20 ppm	ppm >1000 ppm	ppm >1000 ppm	ppm >1000 ppm	ppm >1000 ppm

>1000 ppm = Não foi observada inibição do crescimento microbiano empregando a máxima concentração.

Foi ainda investigada a atividade fungicida de **13-16** contra o fungo fitopatogênico *Fusarium sacchari* (**Figura 8**). Os ensaios foram realizados pelo Laboratório de Micologia da UFC, coordenado pelo Prof. Dr. Cristiano Souza Lima. Observou-se que a substância **13** conseguiu inibir parcialmente o crescimento do fungo fitopatogênico. Porém, as demais substâncias *rac-14*, *rac-15* e **16** não foram efetivas na inibição do referido fungo. O controle positivo utilizado foi o folicur com concentração igual a 20 ppm.

Figura 8 - Teste de atividade antigúngica das substâncias **13-16** frente ao *Fusarium sacchari*.



3.3.3 Testes anticorrosivos das substâncias imidazólicas

Em seguida, foram realizados os testes com as substâncias imidazólicas frente à atividade anticorrosiva do aço carbono, uma vez que dentro da parte introdutória deste trabalho consta que na literatura existem relatos dos compostos imidazólicos como inibidores de corrosão. Os referidos ensaios foram realizados pelo Laboratório de Pesquisa de Corrosão (LPC) da UFC, coordenado pelo Prof. Dr. Pedro de Lima Neto.

Os testes foram realizados na concentração de 10^{-2} M das substâncias, e em HCl 0,1 M. Os resultados apresentados na **Tabela 15** indicam que a substância **13** (**Entrada 3, Tabela 15**) apresentou melhores resultados de resistência de transferência de carga (R_{tc}) e eficiência de inibição (E.I.) do que aos obtidos pelas substâncias *rac-14*, *rac-15* e **16** (**Entradas 4, 5 e 6, Tabela 15**).

Além disso, quando os resultados de inibição da corrosão do aço carbono obtidos pela substância **13** são comparados com a substância de referência, no caso o 4-(1*H*-imidazol-1-yl)benzaldeído (**Entrada 2, Tabela 15**), pode-se concluir que os valores de R_{tc} e E.I. obtidos por **13** são excelentes.

Tabela 15 - Valores de R_{tc} e E.I.% obtidos a partir do diagrama de impedância.

Entrada	Inibidor	R_{tc} (Ωcm^{-2})	E.I.%
1	Branco	35,15	-
2	4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)benzaldeído	299,94	92,76
3	13	455,11	92,28
4	<i>rac-14</i>	276,77	87,30
5	<i>rac-15</i>	145,90	65,67
6	16	189,90	74,76

R_{tc} – Resistência de transferência de carga; E.I. – Eficiência de inibição.

4 CONCLUSÕES

A síntese quimioenzimática do (*R*)-luliconazol (**R-1**) foi realizada utilizando a CAL-B (Novozym 435[®]), uma vez que essa enzima proporcionou valores de *e.e.* >99%, *c* = 50% e *E* >200 na resolução cinética de *rac-4* (intermediário na síntese de **R-1**), em 15 min, 45 °C e tampão fosfato pH 7. A CAL-B foi empregada como biocatalisador pelo fato de utilizar uma menor razão enzima:substrato 0,5:1 (m/m), quando comparada com a TLL (1,5:1 (m/m)), além de que a CAL-B foi mais eficiente no reuso, mantendo a atividade e seletividade durante cinco ciclos na resolução de *rac-4*.

Porém, a CAL-B e a TLL não foram capazes de realizar a resolução cinética do *rac-2*-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (*rac-3*), *via* reação de acetilação e a resolução cinética do *rac-4* utilizando esterases mostraram resultados insatisfatórios.

R-1 foi sintetizado em seis etapas com 10% de rendimento global e *e.e.* >99%, sendo que foi possível obter uma rota alternativa sintética de **R-1** usando um catalisador eficiente (*e.e.* >99%), robusto (diferentes valores de pH), biodegradável, econômico e que proporciona um tempo de reação relativamente curto (15 min) na etapa considerada como chave do processo.

As sínteses da (*R*)-clorprenalina (**R-12 a**) e análogos (**R-12 b-j**) foram realizadas pela resolução cinética dos ésteres *rac-11 a-j* com a CAL-B, gerando resultados de *e.e.* = 92 ->99%, *c* = 49-50% e *E* = 129 ->200 em 15 min - 9 d, 45 ou 50 °C e tampão fosfato pH 7. A partir desses resultados, foi possível inferir uma discussão acerca dos mesmos, tomando como base os efeitos estéricos (raio de van der Waals) e eletrônicos presentes em *rac-11 a-j* e as interações com os bolsões hidrofóbicos da lipase. Além disso, foi realizada uma economia atômica empregando a reação de Mitsunobu, partindo de (*S*)-**10 a-j**, obtendo-se os ésteres **R-11 a-j** com rendimentos de 78-89%. Finalmente, **R-12 a-j** foram sintetizados em cinco etapas com rendimentos globais de 14-22% e *e.e.* = 92 ->99%, representando uma rota alternativa na síntese de fármacos β -agonistas, a qual obedece aos critérios da Química Verde, uma vez que faz o emprego de um biocatalisador (CAL-B) na etapa chave da referida síntese.

Com relação à síntese de substâncias imidazólicas, foram sintetizadas quatro substâncias com rendimentos de 72-90%, porém apresentaram resultados insatisfatórios na inibição de fungos patogênicos, e somente o 1-fenacilimidazol (**13**) apresentou inibição parcial do fungo *Fusarium sacchari*, além de atividade anticorrosiva do aço carbono em meio ácido com valores de $R_{tc} = 455,11 \Omega\text{cm}^{-2}$ e E.I. = 92,28%.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 Instrumentos

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos no Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal do Ceará (CENAUREMN/UFC), utilizando-se Espectrômetros Bruker, modelo Avance DPX-300 e Avance DRX-500, que operam na frequência de 300 e 500 MHz para hidrogênio, respectivamente e 75 MHz e 125 MHz para o carbono.

Os acompanhamentos das reações de hidrólise e acetilação na resolução cinética enzimática foram realizados em um cromatógrafo gasoso da marca Shimadzu de modelo GC 2010 com um detector DIC, utilizando-se um auto-injetor da marca Shimadzu de modelo AOC-20i. A fase móvel utilizada foi o gás nitrogênio com 0,5 bar. Para a fase estacionária, utilizou-se uma coluna quiral do tipo CP-ChiraSil-DEX CB com um comprimento de 25 m, diâmetro interno de 0,25 mm, diâmetro externo de 0,39 mm e 0,25 μm da espessura de filme para a separação dos enantiômeros do:

- *rac*-2-bromo-1-(2-clorofenil)etanol (***rac*-10 a**) – rampa de temperatura: 155 °C; 1 °C/min. 165 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 170 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*S*)-haloidrina= 16,65 min.; (*R*)-haloidrina= 17,03 min.
- *rac*-2-cloro-1-(4-clorofenil)etanol (***rac*-10 c**) – rampa de temperatura: 185 °C; 1 °C/min. 190 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 200 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*S*)-haloidrina= 6,22 min.; (*R*)-haloidrina= 6,42 min.
- *rac*-2-cloro-1-(4-fluorofenil)etanol (***rac*-10 d**) – rampa de temperatura: 175 °C; 1 °C/min. 185 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 190 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*S*)-haloidrina= 4,54 min.; (*R*)-haloidrina= 4,70 min.
- *rac*-2-bromo-1-(4-metilfenil)etanol (***rac*-10 f**) – rampa de temperatura: 165 °C; 1 °C/min. 175 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 180 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*S*)-haloidrina= 8,68 min.; (*R*)-haloidrina= 8,96 min.
- *rac*-2-cloro-1-(4-metoxifenil)etanol (***rac*-10 g**) – rampa de temperatura: 165 °C; 1 °C/min. 175 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 180 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*S*)-haloidrina= 11,09 min.; (*R*)-haloidrina= 11,45 min.
- *rac*-2-bromo-1-(3-clorofenil)etanol (***rac*-10 h**) – rampa de temperatura: 155 °C; 1 °C/min. 165 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 170 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*S*)-haloidrina= 20,54 min.; (*R*)-haloidrina= 21,37 min.

- *rac*-2-bromo-feniletanol (***rac-10 i***) – rampa de temperatura: 165 °C; 1 °C/min. 175 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 180 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*S*)-haloidrina= 7,07 min.; (*R*)-haloidrina= 7,23 min.
- *rac*-acetato de 2-bromo-1-(2-clorofenil)etila (***rac-11 a***) - rampa de temperatura: 185 °C; 1 °C/min. 190 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 200 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 20,79 min.; (*S*)-acetato= 21,23 min.
- *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (***rac-11 b***) - rampa de temperatura: 135 °C; 1 °C/min. 145 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 150 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 8,33 min.; (*S*)-acetato= 8,82 min.
- *rac*-acetato de 2-cloro-1-(4-clorofenil)etila (***rac-11 c***) – rampa de temperatura: 175 °C; 1 °C/min. 185 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 190 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 6,24 min.; (*S*)-acetato= 6,40 min.
- *rac*-acetato de 2-cloro-1-(4-fluorofenil)etila (***rac-11 d***) – rampa de temperatura: 165 °C; 1 °C/min. 175 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 180 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 4,53 min.; (*S*)-acetato= 4,65 min.
- *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-difluorofenil)etila (***rac-11 e***) – rampa de temperatura: 155 °C; 1 °C/min. 165 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 170 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 5,91 min.; (*S*)-acetato= 6,04 min.
- *rac*-acetato de 2-bromo-1-(4-metilfenil)etila (***rac-11 f***) – rampa de temperatura: 165 °C; 1 °C/min. 175 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 180 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 7,56 min.; (*S*)-acetato= 7,73 min.
- *rac*-acetato de 2-cloro-1-(4-metoxifenil)etila (***rac-11 g***) – rampa de temperatura: 165 °C; 1 °C/min. 175 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 180 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 9,94 min.; (*S*)-acetato= 10,16 min.
- *rac*-acetato de 2-bromo-1-(3-clorofenil)etila (***rac-11 h***) - rampa de temperatura: 135 °C; 1 °C/min. 145 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 150 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 24,65 min.; (*S*)-acetato= 26,61 min.
- *rac*-acetato de 2-bromo-1-feniletila (***rac-11 i***) – rampa de temperatura: 165 °C; 1 °C/min. 175 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 180 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 5,63 min.; (*S*)-acetato= 5,77 min.

Utilizou-se, também, a coluna quiral com fase estacionária Rt@bDEXcst com um comprimento de 30 m, diâmetro interno de 0,25 mm, diâmetro externo de 0,39 mm e 0,25 µm da espessura de filme para a separação dos enantiômeros do:

- *rac*-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (***rac*-10 b**) - rampa de temperatura: 185 °C; 1 °C/min. 190 °C (5 min.); 0,5 °C/min. 200 °C (15 min.). Tempos de retenção foram: (*S*)-haloidrina= 17,89 min.; (*R*)-haloidrina= 18,50 min.
- *rac*-2-cloro-1-(2,4-difluorofenil)etanol (***rac*-10 e**) – rampa de temperatura: 186 °C; 0,5 °C/min. 187,3 °C (1 min.); 0,5 °C/min. 187,5 °C (1 min.); 0,1 °C/min. 187,6 °C (5 min.); 1 °C/min. 190 °C. Tempos de retenção foram: (*S*)-haloidrina= 6,11 min.; (*R*)-haloidrina= 6,24 min.

Foram realizadas, também, análises das reações enzimáticas utilizando um cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) da marca Shimadzu de modelo LC-20AT acoplado a um detector de UV da marca Shimadzu de modelo SPD-M20A. A coluna utilizada foi da marca Daicel Chiralcel OB-H com diâmetro interno de 4,6 mm, comprimento de 15 cm e 5 µm da espessura de filme para a separação dos enantiômeros do:

- *rac*-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol (***rac*-10 j**): hexano/isopropanol (90:10), fluxo: 1 mL/min, 215 nm. Tempos de retenção foram: (*S*)-halohidrina= 15,17 min.; (*R*)-halohidrina= 16,35 min.
- *rac*-acetato de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etila (***rac*-11 j**): hexano/isopropanol (90:10), fluxo: 1 mL/min, 215 nm. Tempos de retenção foram: (*R*)-acetato= 24,97 min.; (*S*)-acetato= 28,88 min.

As determinações de rotações ópticas específicas foram realizadas em um polarímetro Jasco P-2000 digital.

Os pontos de fusões não corrigidos das substâncias foram determinados em um aparelho da marca Microquímica de modelo MQAPF-302.

As reações com agitação foram realizadas em um shaker de bancada com uma incubação refrigerada da marca Analítica de modelo SI-300R.

5.2 Solventes e reagentes

5.2.1 Solventes empregados

Acetato de etila, acetona, tolueno, clorofórmio, diclorometano, dimetilformamida (DMF), etanol, hexano e o metanol foram todos de procedência Synth[®]. O Acetato de etila, acetonitrila e o hexano, grau CLAE, foram da marca TEDIA[®]. O THF foi de procedência Sigma-Aldrich[®].

5.2.2 Reagentes empregados

Imidazol, bromoacetona, hidreto de sódio, 2,2',4'-tricloroacetofenona, 2,4'-dicloroacetofenona, 2-cloro-2',4'-difluoroacetofenona, 2-cloro-4'-fluoroacetofenona, 2-bromoacetofenona, 2-bromo-4'-metilacetofenona, 2-cloro-4'-metoxiacetofenona, 2-bromo-2'-cloroacetofenona, 2-bromo-3'-cloroacetofenona, 2-bromo,4'-nitroacetofenona boridreto de sódio, trietilamina, dissulfeto de carbono, cloreto de mesila, diisopropilazodicarboxilato (DIAD), trifenilfosfina, benzofenona e acetato de vinila, todos comerciais de procedência Sigma-Aldrich®.

Ácido clorídrico concentrado, carbonato de potássio, sulfato de sódio anidro e bicarbonato de sódio, todos comerciais de procedência Vetec®. Anidrido acético, ácido acético e o cloridrato de hidroxilamina foram de procedência Dinâmica®. 4-dimetilaminopiridina (DMAP) comercial, de procedência Acros Organics®. Hidreto de cálcio comercial, de procedência Merck®.

5.3 Biocatalisadores utilizados

Amano lipase G a partir do *Penicillium camemberti*, Amano lipase AK a partir da *Pseudomonas fluorescens*, lipase a partir do *Rhizopus oryzae*, lipase a partir da *Thermomyces lanuginosus* imobilizada em imobead-150, Amano lipase PS a partir da *Burkholderia cepacia*, Amano lipase PS-IM a partir da *Burkholderia cepacia* imobilizada em terra diatomácea, Amano lipase M a partir do *Mucor javanicus*, lipase da *Candida rugosa* e a lipase a partir do *Rhizopus niveus*, a lipase a partir do pâncreas do porco e a esterase comercial do fígado de porco imobilizada em Eupergit C®, todas comerciais de procedência Sigma-Aldrich®.

A lipase a partir da *Candida antarctica* B (CAL-B, Novozym 435®) imobilizada em resina acrílica de procedência Novozyme. Lipozyme RM IM a partir do *Rhizomucor miehei* imobilizada em resina aniônica de procedência Novo Nordisk®.

5.4 Adsorventes utilizados

As cromatografias em coluna vertical foram efetuadas utilizando sílica gel 60-230 mesh, comercial, de procedência Vetec®. Nas análises por CCD foram empregadas cromatoplacas de sílica gel 60 G 5-40 µm comercial, sobre poliéster T-6145

provenientes da marca Sigma Chemical Co[®] com camada de 250 µm de espessura e dimensões de 10 x 5 cm.

Após eluição das substâncias nas cromatoplasmas, as mesmas foram reveladas através de pulverização com solução de vanilina (5 g) e ácido perclórico (0,75 mol/L, 100 mL) em etanol (C₂H₅O, 100 mL), seguida de aquecimento a 100 °C com pistola aquecedora da marca Dekel[®] modelo DK1060, por aproximadamente 1 min.

5.5 Secagem dos solventes utilizados na reação de biocatálise

Os solventes hexano e CH₂Cl₂ foram tratados com a adição de CaH₂ em refluxo empregando N₂ (LI; LIMBERAKIS; PFLUM, 2007).

O tratamento do THF foi realizado com a adição de sódio metálico na presença de benzofenona em refluxo utilizando N₂. O tratamento teve seu término com o aparecimento de uma coloração azul escura (LI; LIMBERAKIS; PFLUM, 2007).

5.6 Preparação das substâncias utilizadas como padrões

5.6.1 Síntese do 1-cianometilimidazol (6)

Em um balão tritubular de 100 mL, dissolveu-se 7,35 mmol (500 mg) de imidazol (**5**) em 50 mL de THF seco, sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, adicionou-se 7,35 mmol (176,4 mg) de NaH até completa liberação de hidrogênio. Posteriormente, adicionou-se, gota a gota, 7,35 mmol (0,51 mL) de BrCH₂CN, com aparecimento de uma coloração na reação. Agitou-se a reação por 4 h, à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a pressão reduzida, e em seguida, adicionou-se 10 mL de água e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), sendo a fase orgânica secada com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Evaporou-se o CH₂Cl₂ a pressão reduzida. Em seguida, purificou-se o produto realizando uma coluna cromatográfica, empregando gel de sílica como fase estacionária e como fase móvel a mistura CHCl₃/MeOH 5%. O composto **5** foi obtido com 70% de rendimento como um sólido marrom com p.f. = 141-142 °C Lit p.f. = 142 °C (CHEMICAL BOOK) e R_f (CHCl₃/MeOH 5%) = 0,5.

5.6.2 Síntese geral das halodrininas racêmicas (*rac-10 a-j*)

Em um balão de 250 mL, dissolveu-se 1 eq. de cetona (**9 a-j**) em MeOH (0,1M). Em seguida adicionou-se, lentamente, 0,5 eq. de NaBH₄, à temperatura de 0 °C. A reação procedeu-se por 30 min. Ao término, evaporou-se o MeOH a pressão reduzida. Adicionou-se 10 mL de uma solução de HCl 1 M e extraiu-se o produto com AcOEt (4 x 60 mL), sendo a fase orgânica tratada com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Evaporou-se o AcOEt a pressão reduzida. Em seguida, purificou-se o produto realizando uma coluna cromatográfica, empregando gel de sílica como fase estacionária e como fase móvel CHCl₃ 100%. Foram obtidas as halodrininas racêmicas (*rac-10 a-j*).

- ***rac-2-bromo-1-(2-clorofenil)etanol (rac-10 a)***: 92% de rendimento como um líquido incolor com Rf (100% CHCl₃) = 0,42.
- ***rac-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (rac-10 b)***: 90% de rendimento como um sólido laranja com p.f. = 47-49 °C Lit p.f. = 46-47 °C (MANGAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2011) e Rf (100% CHCl₃) = 0,45.
- ***rac-2-cloro-1-(4-clorofenil)etanol (rac-10 c)***: 93% de rendimento como um sólido branco com p.f. = 40-43 °C Lit p.f. = 39-41 °C (WOODCOCK, 1949) e Rf (100% CHCl₃) = 0,42.
- ***rac-2-cloro-1-(4-fluorofenil)etanol (rac-10 d)***: 93% de rendimento como um líquido amarelo com Rf (100% CHCl₃) = 0,44.
- ***rac-2-cloro-1-(2,4-difluorofenil)etanol (rac-10 e)***: 92% de rendimento como um líquido amarelo com Rf (100% CHCl₃) = 0,49.
- ***rac-2-bromo-1-(4-metilfenil)etanol (rac-10 f)***: 89% de rendimento como líquido incolor com Rf (100% CHCl₃) = 0,40.
- ***rac-2-cloro-1-(4-metoxifenil)etanol (rac-10 g)***: 92% de rendimento como um líquido amarelo com Rf (100% CHCl₃) = 0,43.
- ***rac-2-bromo-1-(3-clorofenil)etanol (rac-10 h)***: 90% de rendimento como um líquido amarelo com Rf (100% CHCl₃) = 0,48.
- ***rac-2-bromo-1-feniletanol (rac-10 i)***: 87% de rendimento como sólido branco com p.f. = 113-114 °C Lit p.f. = 114-115 °C (PODGORŠEK *et al.*, 2009) e Rf (100% CHCl₃) = 0,45.
- ***rac-2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol (rac-10 j)***: 88% de rendimento como um sólido amarelo com p.f. = 92-94 °C Lit p.f. = 96,5 °C (KAPOOR *et al.*, 2005) e Rf (100% CHCl₃) = 0,28.

5.6.3 Síntese geral dos ésteres racêmicos (*rac-11 a-j*)

Em um balão de 125 mL, dissolveu-se 1 eq. da haloidrina racêmica (*rac-10 a-j*) em CH₂Cl₂ (0,1M). Em seguida, adicionou-se 1 eq. de Et₃N e 0,5 eq. de DMAP. Posteriormente, adicionou-se 3 eq. de Ac₂O. A reação foi processada por 2 h, e logo após, adicionou-se 10 mL de água destilada e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), sendo a fase orgânica tratada com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Em seguida, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto purificado utilizando uma coluna cromatográfica de gel de sílica e como eluente CHCl₃ 100%.

- ***rac*-acetato de 2-bromo-1-(2-clorofenil)etila (*rac-11 a*):** 86% de rendimento como um líquido amarelo com Rf (100% CHCl₃) = 0,62.
- ***rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (*rac-11 b*):** líquido amarelo com rendimento de 91% e Rf (100% CHCl₃) = 0,61.
- ***rac*-acetato de 2-cloro-1-(4-clorofenil)etila (*rac-11 c*):** líquido amarelo com rendimento de 83% e Rf (100% CHCl₃) = 0,60.
- ***rac*-acetato de 2-cloro-1-(4-fluorofenil)etila (*rac-11 d*):** líquido amarelo com rendimento de 87% e Rf (100% CHCl₃) = 0,65.
- ***rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-difluorofenil)etila (*rac-11 e*):** líquido amarelo com rendimento de 83% e Rf (100% CHCl₃) = 0,67.
- ***rac*-acetato de 2-bromo-1-(4-metilfenil)etila (*rac-11 f*):** líquido amarelo com rendimento de 83% e Rf (100% CHCl₃) = 0,61.
- ***rac*-acetato de 2-cloro-1-(4-metoxifenil)etila (*rac-11 g*):** líquido amarelo com rendimento de 83% e Rf (100% CHCl₃) = 0,63.
- ***rac*-acetato de 2-bromo-1-(3-clorofenil)etila (*rac-11 h*):** 90% de rendimento como um líquido amarelo com Rf (100% CHCl₃) = 0,62.
- ***rac*-acetato de 2-bromo-1-feniletila (*rac-11 i*):** líquido amarelo com rendimento de 91% e Rf (100% CHCl₃) = 0,60.
- ***rac*-acetato de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etila (*rac-11 j*):** 90% de rendimento como um sólido branco com p.f. = 116-118 °C Lit p.f. = 118,5 °C (KAPOOR *et al.*, 2005) e Rf (100% CHCl₃) = 0,58.

5.6.4 Síntese do (S)-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)-2-metanossulfonato (S-7)

Em um balão de 50 mL, dissolveu-se 2,21 mmol (500 mg) de (S)-3 em 25 mL de CH₂Cl₂ à 0 °C. Em seguida, adicionou-se 2,21 mmol (307 µL) de Et₃N, 0,22 mmol (27 mg) de DMAP e 11,05 mmol (855 µL) de MsCl, deixando-se a reação agitando por 1 h à 0 °C. Posteriormente, a reação foi resfriada a temperatura ambiente com agitação por 6 h e ao seu término, adicionou-se 20 mL de água destilada e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Em seguida, a fase orgânica foi reunida e tratada com 20 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, depois a fase orgânica foi reunida, seca com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Por último, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado utilizando uma coluna cromatográfica com gel de sílica e como fase móvel a mistura CHCl₃/hexano 30%. O composto (S)-7 foi obtido com 89% de rendimento como um sólido amarelo com p.f. = 73-76 °C Rf (CHCl₃/hexano 30%) = 0,45. $[\alpha]_D^{20} = +64,0^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃) 99% *e.e.*

5.6.5 Síntese do (R)-luliconazol (R-1)

Em um balão de 15 mL, dissolveu-se 3,72 mmol (210 mg) de KOH em 3,1 mL de DMSO. Em seguida, adicionaram-se 0,93 mmol (100 mg) de 1-cianometilimidazol (6) e 0,93 mmol (56 µL) de CS₂ em 3,1 mL de DMSO à temperatura de 4 °C. A reação foi agitada por 2 h, à temperatura ambiente, para a formação do sal de ditiolato. Em seguida, foram adicionados 1,86 mmol (560 mg) de (S)-7 à temperatura de 4 °C. A reação foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. Ao término da reação, foram adicionados 30 mL de água gelada e, deixou-se em agitação por 10 min. Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 40 mL) e a fase orgânica foi lavada com água gelada (2 x 20 mL), seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada à vácuo. O produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica com gel de sílica e eluente: CHCl₃/MeCN 10%. O (R)-1 foi obtido com 43% de rendimento como um sólido amarelo com p.f. = 151-152 °C Lit p.f. = 150-154 °C (TOKYO CHEMICAL INDUSTRY) e Rf (CHCl₃/MeCN 10%) = 0,45.

5.6.6 Síntese geral dos (R)-ésteres (R-11 a-j) utilizando a reação de Mitsunobu

Em um tubo de Schlenk de 25 mL, adicionou-se 2,6 eq. de PPh₃ em tolueno seco (0,1M) sobre atmosfera de N₂. Em seguida, adicionou-se 2.6 eq. de DIAD, gota a gota, a temperatura de 4 °C por 30 min. Depois, adicionou-se (1 eq.) de (S)-10 a-j e 2.6 eq. de AcOH, sendo que a reação foi agitada por 24 h a temperatura ambiente. Ao término da reação, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica com gel de sílica e eluente: CHCl₃ 100%.

- (R)-acetato de 2-bromo-1-(2-clorofenil)etila (R-11 a): rendimento de 80%.
- (R)-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (R-11 b): rendimento de 83%.
- (R)-acetato de 2-cloro-1-(4-clorofenil)etila (R-11 c): rendimento de 82%.
- (R)-acetato de 2-cloro-1-(4-fluorofenil)etila (R-11 d): rendimento de 89%.
- (R)-acetato de 2-cloro-1-(2,4-difluorofenil)etila (R-11 e): rendimento de 83%.
- (R)-acetato de 2-bromo-1-(4-metilfenil)etila (R-11 f): rendimento de 85%.
- (R)-acetato de 2-cloro-1-(4-metoxifenil)etila (R-11 g): rendimento de 78%.
- (R)-acetato de 2-bromo-1-(3-clorofenil)etila (R-16 h): rendimento de 81%.
- (R)-acetato de 2-bromo-1-feniletila (R-11 i): rendimento de 86%.
- (R)-acetato de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etila (R-11 j): rendimento de 82%.

5.6.7 Síntese geral dos (R)-epóxidos (R-34)

Em um balão de 10 mL, adicionou-se 1 eq. de (R)-11 a-j foi dissolvido em MeOH/H₂O(1/1, 0,1M). Em seguida, adicionou-se 4,5 eq. de K₂CO₃ e a reação foi mantida sobre refluxo por 3 h. Posteriormente, o MeOH foi evaporado a pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo, sendo que o produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica com gel de sílica e eluente: CHCl₃/hexano 30%.

- (R)-2-(2-clorofenil)oxirano (R-34 a): líquido incolor com rendimento de 69% e R_f (CHCl₃/hexano 30%) = 0,43. $[\alpha]_D^{20} = -55,4^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃) 97% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{25} = -56,9^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃) 95% *e.e.* [PANDEY; UPADHYAY; KUMAR, 2006].
- (R)-2-(2,4-diclorofenil)oxirano (R-34 b): líquido amarelo com rendimento de 72% e R_f (CHCl₃/hexano 30%) = 0,42. $[\alpha]_D^{20} = -52,3^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃) 99%

- e.e.* Lit $[\alpha]_D^{20} = +54,2^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) $>99\%$ *e.e.* do (*S*)-enantiômero [MANGAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2011].
- **(R)-2-(4-clorofenil)oxirano (R-34 c):** líquido incolor com rendimento de 74% e R_f ($\text{CHCl}_3/\text{hexano } 30\%$) = 0,44. $[\alpha]_D^{20} = -15,4^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) 98% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{21} = -17,2^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) $>99\%$ *e.e.* [FORBES *et al.*, 2009].
 - **(R)-2-(4-fluorofenil)oxirano (R-34 d):** líquido amarelo com rendimento de 71% e R_f ($\text{CHCl}_3/\text{hexano } 30\%$) = 0,46. $[\alpha]_D^{20} = -7,4^\circ$ ($c = 1,20$, CHCl_3) 96% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{22} = +9,0^\circ$ ($c = 1,20$, CHCl_3) 99% *e.e.* do (*S*)-enantiômero [HUANG *et al.*, 2011].
 - **(R)-2-(2,4-difluorofenil)oxirano (R-34 e):** líquido amarelo com rendimento de 73% e R_f ($\text{CHCl}_3/\text{hexano } 30\%$) = 0,45. $[\alpha]_D^{20} = -7,2^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) 97% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{20} = +8,0^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) 98% *e.e.* do (*S*)-enantiômero [HUANG *et al.*, 2011].
 - **(R)-2-(4-metilfenil)oxirano (R-34 f):** líquido incolor com rendimento de 75% e R_f ($\text{CHCl}_3/\text{hexano } 30\%$) = 0,44. $[\alpha]_D^{20} = -18,0^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) 99% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{20} = +22,0^\circ$ ($c = 1,80$, CHCl_3) 98% *e.e.* do (*S*)-enantiômero [HUANG *et al.*, 2011].
 - **(R)-2-(3-clorofenil)oxirano (R-34 h):** líquido incolor com rendimento de 68% e R_f ($\text{CHCl}_3/\text{hexano } 30\%$) = 0,45. $[\alpha]_D^{20} = -9,8^\circ$ ($c = 1,30$, CHCl_3) 98% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{23} = +11,2^\circ$ ($c = 1,29$, CHCl_3) 98% *e.e.* do (*S*)-enantiômero [MATSUMOTO; OGUMA; KATSUKI, 2009].
 - **(R)-2-feniloxirano (R-34 i):** líquido incolor com rendimento de 68% e R_f ($\text{CHCl}_3/\text{hexano } 30\%$) = 0,48. $[\alpha]_D^{20} = -22,7^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) 94% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{21} = -24,0^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) $>99\%$ *e.e.* [FORBES *et al.*, 2009].
 - **(R)-2-(4-nitrofenil)oxirano (R-34 j):** sólido amarelo com p.f. = 87-90 °C Lit p.f. = 84-85 °C (FORBES *et al.*, 2009) com rendimento de 74% e R_f ($\text{CHCl}_3/\text{hexano } 30\%$) = 0,35. $[\alpha]_D^{20} = -42,0^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) 92% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{20} = +46,0^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3) 97% *e.e.* do (*S*)-enantiômero [HUANG *et al.*, 2011].

5.6.8 Síntese do (R)-2-cloro-1-(4-metoxifenil)etanol (R-10 g)

Em um balão de 10 mL, adicionou-se 100 mg (0,48 mmol) de (R)-11 g em 4,8 mL de uma solução de HCl 3 M. A reação foi processada por 3 horas em refluxo. Ao

término da reação, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 8 mL), sendo que a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica com gel de sílica e CHCl_3 100%, obtendo o (*R*)-2-cloro-1-(4-metoxifenil)etanol (**R-10 g**) como um líquido incolor com 60% de rendimento. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,2^\circ$ ($c = 1,00 \text{ CHCl}_3$), 92% *e.e.* Lit $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41,4^\circ$ ($c = 1,00 \text{ CHCl}_3$), 99% *e.e.* do (*R*)-enantiômero (FARDELONE; RODRIGUES; MORAN, 2011).

5.6.9 Síntese geral da (*R*)-clorprenalina e análogos (*R-12 a-j*)

Em um balão de 10 mL, adicionou-se 1 eq. de (**R-34 a-j**) em 37 eq. de *i*-PrNH₂. A reação foi agitada por 30 min. a temperatura ambiente e em seguida, aquecida a 60 °C por 6 h. Ao término da reação, a *i*-PrNH₂ foi evaporada a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de recristalização com hexano.

- (**R-1-(2-clorofenil)-2-(isopropilamino)etanol (R-12 a)**): sólido branco com p.f. = 77-78 °C Lit p.f. = 79-80 °C (PANDEY; UPADHYAY; KUMAR, 2006) com rendimento de 78% e Rf ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5%) = 0,37. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67,5^\circ$ ($c = 1,40, \text{EtOH}$) 97% *e.e.* Lit $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -69,2^\circ$ ($c = 1,40, \text{EtOH}$) 95% *e.e.* (PANDEY; UPADHYAY; KUMAR, 2006).
- (**R-1-(2,4-diclorofenil)-2-(isopropilamino)etanol (R-12 b)**): sólido laranja com p.f. = 74-77 °C com rendimento de 80% e Rf ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5%) = 0,48. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60,2^\circ$ ($c = 1,00, \text{EtOH}$) 99% *e.e.*
- (**R-1-(4-clorofenil)-2-(isopropilamino)etanol (R-12 c)**): sólido branco com p.f. = 79-81 °C com rendimento de 72% e Rf ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5%) = 0,42. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54,2^\circ$ ($c = 1,00, \text{EtOH}$) 97% *e.e.*
- (**R-1-(4-fluorofenil)-2-(isopropilamino)etanol (R-12 d)**): sólido branco com p.f. = 90-92 °C com rendimento de 73% e Rf ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5%) = 0,50. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40,1^\circ$ ($c = 1,00, \text{EtOH}$) 95% *e.e.*
- (**R-1-(2,4-fluorofenil)-2-(isopropilamino)etanol (R-12 e)**): sólido amarelo com p.f. = 74-76 °C com rendimento de 75% e Rf ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5%) = 0,52. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,7^\circ$ ($c = 1,00, \text{EtOH}$) 97% *e.e.*
- (**R-1-(4-metilfenil)-2-(isopropilamino)etanol (R-12 f)**): sólido branco com p.f. = 80-83 °C com rendimento de 75% e Rf ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5%) = 0,42. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71,4^\circ$ ($c = 1,00, \text{EtOH}$) 99% *e.e.*

- **(R)-1-(4-metoxifenil)-2-(isopropilamino)etanol (R-12 g):** sólido laranja com p.f. = 82-83 °C Lit p.f. = 84-86 °C (VENTER, 1991) com rendimento de 77% e Rf (CHCl₃/MeOH 5%) = 0,28. $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ (c = 1,00, EtOH) 92% *e.e.*
- **(R)-1-(3-clorofenil)-2-(isopropilamino)etanol (R-12 h):** sólido branco com p.f. = 78-80 °C Lit p.f. = 79,14 °C (SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY) com rendimento de 77% e Rf (CHCl₃/MeOH 5%) = 0,37. $[\alpha]_D^{20} = -34,5^\circ$ (c = 1,00, EtOH) 97% *e.e.*
- **(R)-2-(isopropilamino)-1-feniletanol (R-12 i):** sólido amarelo com p.f. = 83-84 °C Lit p.f. = 84-85 °C (WOLLWEBER *et al.*, 1996) com rendimento de 71% e Rf (CHCl₃/MeOH 5%) = 0,47. $[\alpha]_D^{20} = -77,2^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃) 94% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{20} = +79,4^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃) 95% *e.e.* do (*S*)-enantiômero [WOLLWEBER *et al.*, 1996].
- **(R)-1-(4-nitrofenil)-2-(isopropilamino)etanol (R-12 j):** sólido laranja com p.f. = 111-112 °C Lit p.f. = 113,2 °C (KAPOOR *et al.*, 2005) com rendimento de 80% e Rf (CHCl₃/MeOH 5%) = 0,27. $[\alpha]_D^{20} = -9,7^\circ$ (c = 1,00, EtOH) 92% *e.e.* Lit $[\alpha]_D^{25} = -11,3^\circ$ (c = 1,00, EtOH) >99% *e.e.* (KAPOOR *et al.*, 2005).

5.6.10 Síntese do 1-fenacilimidazol (13)

Em um balão de 10 mL, dissolveu-se 1,5 mmol (102 mg) de imidazol (**5**) em 6 mL de acetona. Em seguida, adicionou-se 0,5 mmol (70 µL) de Et₃N, deixando a reação em agitação vigorosa por 10 min. Posteriormente, adicionou-se 0,5 mmol (100 mg) de 2-bromoacetofenona e a reação foi deixada em refluxo por 3 h. Logo após, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e em seguida, adicionou-se 10 mL de água. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Em seguida, a fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o CH₂Cl₂ foi evaporado à pressão reduzida. Finalmente, o produto bruto foi purificado utilizando gel de sílica como fase estacionária e como fase móvel a mistura: CHCl₃/MeOH 5%. O composto **13** foi obtido como um sólido laranja com p.f. = 117-118 °C Lit p.f. = 116-118 °C (RAD; NEZHAD; BEHROUZB, 2009), Rf (CHCl₃/MeOH 5%) = 0,5 e rendimento de 85%.

5.6.11 Síntese do 2-imidazol-1-il-1-feniletanol (**14**)

Em um balão de 50 mL, adicionou-se 0,54 mmol (100 mg) de **13** em 6 mL de MeOH. Em seguida adicionou-se, lentamente, 1,08 mmol (41 mg) de NaBH₄ à 0 °C. A reação procedeu-se por 3 h. Ao término, evaporou-se o MeOH a pressão reduzida. Adicionou-se 10 mL de uma solução de água destilada e extraiu-se o produto com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), sendo a fase orgânica tratada com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Em seguida, purificou-se o produto realizando uma recristalização com acetona/hexano 1/1. Foi obtido o composto **14** como um sólido branco com 85% de rendimento, p.f. = 144-145 °C Lit p.f. = 146 °C (BANFI; BENEDINI; SALA, 1991) e R_f = 0,5 (CHCl₃/MeOH 10%).

5.6.12 Síntese do acetato de 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletila (**15**)

Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,53 mmol (100 mg) de **14** em 5 mL de CH₂Cl₂ e 1 mL de EtOH. Depois, adicionou-se 0,53 mmol (54 mg) de Et₃N, 0,053 mmol (6 mg) de DMAP e 1,6 mmol (150 µL) de Ac₂O. A reação durou 3 h a temperatura ambiente. Ao término, evaporou-se o solvente a pressão reduzida e em seguida, adicionou-se 10 mL de água e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), sendo a fase orgânica seca com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Por último, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica com gel de sílica e eluente: CHCl₃/MeOH 5%. O composto **15** foi obtido como um óleo marrom com R_f (CHCl₃/MeOH 5%) = 0,65 e rendimento de 80%.

5.6.13 Síntese da oxima da 2-imidazol-1-il-acetofenona (**16**)

Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,54 mmol (100 mg) de **13** em 10 mL de MeOH. Em seguida, adicionou-se peneira molecular e 5,4 mmol (370 mg) de HCl.NH₂OH. A reação durou 24 h a temperatura ambiente. Em seguida, evaporou-se o MeOH a pressão reduzida e adicionou-se 20 mL de água destilada, extraíndo a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Posteriormente, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por recristalização utilizando AcOEt. O composto **16** foi

obtido como um sólido branco com p.f. = 163-166 °C Lit p.f. = 163-165 °C (RAD; NEZHAD; BEHROUZB, 2009), R_f = 0,5 (CHCl₃/MeOH 5%) e rendimento de 72%.

5.7 Reações de resolução cinética enzimática

5.7.1 Resolução cinética enzimática dos ésteres racêmicos (*rac-16 a-j*) via reação de hidrólise empregando lipases comerciais

Em um erlenmeyer de 5 mL, dissolveu-se 1 eq. de éster (*rac-11 a-j*) em 20% de THF e 80% de tampão fosfato (PO₄²⁻), 0,1M, pH 7, e por último, adicionou-se 0,5 eq. de lipase. A reação foi processada em sua devida temperatura e tempo reacional, com uma rotação de 250 rpm. Posteriormente, realizou-se uma extração do produto com AcOEt (3 x 5 mL), sendo a fase orgânica tratada com Na₂SO₄ anidro. Evaporou-se o AcOEt a pressão reduzida. Em seguida, purificou-se o produto realizando uma coluna cromatográfica, empregando gel de sílica como fase estacionária, e como fase móvel CHCl₃ 100%. Para realizar a análise no CG, retirou-se 1 mg da amostra pura e diluiu-se em 1 mL de AcOEt grau HPLC. Na análise do HPLC, retirou-se 1 mg da amostra pura e diluiu-se em 1 mL da mistura hexano/isopropanol (90/10).

5.7.2 Resolução cinética enzimática do *rac-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (rac-3)* via reação de acetilação utilizando a CAL-B e a TLL

Em um erlenmeyer de 5 mL, adicionou-se 50 mg (0,20 mmol) do *rac-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (rac-3)* e 100 mg de lipase. Em seguida, o erlenmeyer foi vedado com um septo e realizou-se vácuo seguido de purga com N₂. Posteriormente, adicionou-se 2,0 mL de solvente, previamente seco e 1,0 mmol (94 µL) de AcOVin. A reação foi realizada em uma agitação de 250 rpm, variando-se a temperatura e o tempo reacional. Os solventes empregados foram: hexano, CH₂Cl₂ e THF. Retirou-se uma alíquota de 20 µL do meio reacional e diluiu-se em 1 mL de AcOEt grau HPLC a fim de realizar a análise no CG.

5.7.3 Resolução cinética enzimática do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (rac-4) via reação de hidrólise empregando esterases

Em um erlenmeyer de 5 mL, dissolveu-se 0,07 mmol (20 mg) de *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (***rac-4***) em 140 μ L de THF, 560 μ L de tampão fosfato (PO_4^{2-}), 0,1M, pH 6,8 e células de esterase recombinante em solução tampão. A reação foi processada a 35 °C, com uma rotação de 250 r.p.m e por um período de 16 h e 24 h. Posteriormente, realizou-se uma extração do produto com AcOEt (3x5 mL), sendo a fase orgânica tratada com Na_2SO_4 anidro. Para realizar a análise no CG, retirou-se 1 μ L da amostra pura e diluiu-se em 1 mL de AcOEt grau HPLC.

5.7.4 Resolução cinética enzimática do rac-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (rac-4) via reação de hidrólise empregando a esterase comercial do fígado de porco imobilizada em Eupergit C[®]

Em um erlenmeyer de 5 mL, dissolveu-se 0,07 mmol (20 mg) de *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (***rac-4***) em 140 μ L de THF, 560 μ L de tampão fosfato (PO_4^{2-}), 0,1M, pH 7, e por último, adicionou-se 40 mg de esterase. A reação foi processada, paralelamente, a 30 °C, 40 °C e 50 °C, com uma rotação de 250 r.p.m e por um período de 24 h. Posteriormente, realizou-se uma extração do produto com AcOEt (3 x 5 mL), sendo a fase orgânica tratada com Na_2SO_4 anidro. Para realizar a análise no CG, retirou-se 1 μ L da amostra pura e diluiu-se em 1 mL de AcOEt grau HPLC.

REFERÊNCIAS

ADAM, W.; BLANCAFORT, L.; SAHA-MÖLLER C. R. Kinetic resolution of racemic halohydrins, precursors of optically active di- and trialkyl-substituted epoxides, with lipase from *Pseudomonas sp.* **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, p. 3189-3192, 1997.

ALATORRE-SANTAMARÍA, S.; RODRIGUEZ-MATA, M.; GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; MATTOS, M. C.; SAYAGO, F. J.; JIMÉNEZ, A.I.; CATIVIELA, C.; GOTOR, V. Efficient access to enantiomerically pure cyclic α -amino esters through a lipase-catalyzed kinetic resolution. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 19, p. 1714-1719, 2008.

ANDRADE, L. H.; REBELO, L. P.; NETTO, C. G. C. M.; TOMA, H. E. Kinetic resolution of a drug precursor by *Burkholderia cepacia* lipase immobilized by different methodologies on superparamagnetic nanoparticles. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 66, p. 55–62, 2010.

BANFI, A.; BENEDINI, F.; SALA, A. Synthesis of new imidazole derivatives as potential inhibitors of thromboxane synthetase. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 28, p. 401-404, 1991.

BHIRUD, S. B.; BHUSKAN, K. H.; ZHOPE, S. S.; GHADIGAONKAR, S. G. SINGH, P.; DESHMUKH, S. A.; CHAND, P. Process for preparation of luliconazole. *WO2016092478*, 2016.

BROWN, W. H.; IVERSON, B. L.; ANSLYN, E.; FOOTE, C. S. **Organic Chemistry**. 7. ed.; Cengage Learning, 2013. 1312 p.

CAMPOS, F.; BOSCH, M. P.; GUERRERO, A. An efficient enantioselective synthesis of (*R,R*)-formoterol, a potent bronchodilator, using lipases. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 11, p. 2705-2717, 2000.

CARVALHO, A. C. L. M.; FONSECA, T. S.; MATTOS, M. C.; OLIVEIRA, M. C. F.; LEMOS, T. L. G.; MOLINARI, F.; ROMANO, D.; SERRA, I. Recent Advances in Lipase-Mediated Preparation of Pharmaceuticals and Their Intermediates. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, 29682–29716, 2015.

CARVALHO, A. C. L. M. **Biorredução de cetonas pró-quirais empregando *Pseudomonas sp.* isolada na *Nopalea cochenellifera* (L.) Salm-Dyck**. 2012. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

CHAHINIAN, H.; SARDA, L.; Distinction Between Esterases and Lipases: Comparative Biochemical Properties of Sequence-Related Carboxylesterases. **Protein & Peptide Letters**, v. 16, p. 1149-1161, 2009.

CHEMICAL BOOK. 18502-05-1(4(5)-CYANOMETHYLMIDAZOLE) PRODUCT DESCRIPTION. Disponível em:
<http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB6243795.aspx >. Acesso em: 15 de junho de 2016.

CONCEIÇÃO, G. J. A.; MORAN, P. J. S.; RODRIGUES, J. A. R. Highly efficient extractive biocatalysis in the asymmetric reduction of an acyclic enone by the yeast *Pichia stipites*. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, p. 43-45, 2003.

CONDE, S.; FIERROS, M.; RODRÍGUEZ-FRANCO, M. I.; PUIG, C. Resolution of 1-(4-amino-3-chloro-5-cyanophenyl)-2-bromo-1-ethanol by lipase mediated enantioselective alcoholysis, hydrolysis and acylation. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 9 p. 2229–2232, 1998.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 6. ed.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

DE LA HOZ, A.; BLASCO, H.; DÍAZ-ORTIZ, A.; ELGUERO, J.; FOCES-FOCES, C.; MORENO, A.; SÁNCHEZ-MIGALLÓN, A.; VALIENTE, G. Solvent-free synthesis and structural characterization of azolyl-substituted pyrimidines. **New Journal of Chemistry**, v. 26, p. 926-932, 2002.

EGBUTA, C.; LO, J.; GHOSH, D. Mechanism of Inhibition of Estrogen Biosynthesis by Azole Fungicides. **Endocrinology**, v. 155 p. 4622–4628, 2014.

EMA, T.; URA, N.; YOSHII, M.; KORENAGA, T.; SAKAI, T. Empirical method for predicting enantioselectivity in catalytic reactions: demonstration with lipase and oxazaborolidine. **Tetrahedron**, v. 65 p. 9583–9591, 2009.

FABER, K. **Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook**. 5. ed.; Berlin-Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2012.

FARDELONE, L. C.; RODRIGUES, J. A. R.; MORAN, P. J. S. Chiral Pharmaceutical Intermediaries Obtained by Reduction of 2-Halo-1-(4-substituted phenyl)-ethanones Mediated by *Geotrichum candidum* CCT 1205 and *Rhodotorula glutinis* CCT 2182. **Enzyme Research**, v. 2011, p. 1-8, 2011.

FERREIRA, I. M.; YOSHIOKA, S. A.; COMASSETO, J. V.; PORTO, A. L. M. Immobilization of Amano lipase from *Pseudomonas fluorescens* on silk fibroin spheres: an alternative protocol for the enantioselective synthesis of halohydrins. **RSC Advances** v. 7, p. 12650-12658, 2017.

FERREIRA, M. S.; VILLAR, J. D. F. Método alternativo para a síntese e mecanismo de 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetona. **Química Nova**, v. 38, p. 233-236, 2015.

FONSECA, T. S.; SILVA, M. R.; OLIVEIRA, M. C. F.; LEMOS, T. L. G.; MARQUES, R. A.; MATTOS, M. C. Chemoenzymatic synthesis of rasagiline mesylate using lipases. **Applied Catalysis A: General**, v. 492, p. 76-82, 2015.

FORBES, D. C.; BETTIGERI, S. V.; PATRAWALA, S. A.; PISCHEK, S. C.; STANDEN, M. C. (*S*)-Methylidene agents: preparation of chiral non-racemic heterocycles. **Tetrahedron**, v. 65, p. 70–76, 2009.

- FRANÇA, R. R. F.; CARVALHO, A. S.; BRANCO, F. S. C.; PINTO, A. C.; BOECHAT, N. Inibidores potentes da enzima esteroide 14 α -desmetilase contra *Trypanosoma cruzi*. **Revista Virtual de Química**, v. p. 2014.
- FUGLSETH, E.; ANTHONSEN, T.; HOFF, B. H. New chiral building blocks from acetovanillone using lipase A and B from *Candida antarctica*. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, p. 1290–1295, 2006.
- FUJITA, T. **QSAR and Drug Design: New Developments and Applications**. 1. ed.; Elsevier Science, 1995. 490 p.
- GOTOR, V.; ALFONSO, I.; URDIALES, E. G. **Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes**. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008. 325 p.
- GRAUL, A. I.; PROUS, J. R. The Year's New Drugs. A historical and research perspective on the 41 new products that reached their first markets in 2005. **Drug News & Perspectives**, v. 19, p. 33, 2006.
- GUIEYSSE, D.; SALAGNAD, C.; MONSAN, P.; REMAUD-SIMÉON, M. Lipase-catalyzed enantioselective transesterification toward esters of 2-bromo-tolylacetic acids. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, p. 317–323, 2003.
- HACKETT, N. R.; BRAGG, P. D. Membrane cytochromes of *Escherichia coli* grown aerobically and anaerobically with nitrate. **Journal of Bacteriology**, v. 154, p. 708-718, 1983.
- HIRATAKE, J.; INAGAKI, M.; NISHIOKA, T.; ODA, J. Irreversible and Highly Enantioselective Acylation of 2-halo-1-arylethanol in organic solvents catalyzed by a lipase from *Pseudomonas fluorescens*. **Journal of Organic Chemistry**, v. 53, p. 6130-6133, 1988.
- HUANG, K.; WANG, H.; STEPANENKO, V.; DE JESÚS, M.; TORRUELLAS, C.; CORREA, W.; MARCIALES, M. O. Chiral epoxides via borane reduction of 2-haloketones catalyzed by spiroborate ester: application to the synthesis of optically pure 1,2-hydroxy ethers and 1,2-azido alcohols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p. 1883–1886, 2011.
- ITOH, T.; MATSUSHITA, Y.; ABE, Y.; HAN, S. H.; WADA, S.; HAYASE, S.; KAWATSURA, M.; TAKAI, S.; MORIMOTO, M.; HIROSE, Y. Increased enantioselectivity and remarkable acceleration of lipase-catalyzed transesterification by using an imidazolium PEG-alkyl sulfate ionic liquid. **Chemistry - A European Journal**, v. 12, p. 9228 – 9237, 2006.
- JANECZKO, T.; DYMARSKA, M.; KOSTRZEWA-SUSŁOW, E. Highly enantioselective production of (*R*)-halohydrins with whole cells of *Rhodotorula rubra* KCh 82 culture. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, p. 22392-22404, 2014.
- JANG, J. ISHIDA, H. A study of corrosion protection on copper by new polymeric agents: Silane-modified imidazoles. **Corrosion Science**, v. 33, p. 1053-1066, 1992.

KAMAL, A.; SANDBHOR, M.; RAMANA, K. V. One-pot lipase-catalyzed synthesis of enantiopure secondary alcohols from carbonyl compounds: a new protocol for lipase-mediated resolution. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13 p. 815–820, 2002.

KAPOOR, M.; ANAND, N.; AHMAD, K.; KOUL, S.; CHIMNI, S. S.; TANEJAA, S. C.; QAZIA, G. N. Synthesis of *b*-adrenergic blockers (*R*)-(-)-nifenalol and (*S*)-(+)-sotalol via a highly efficient resolution of a bromohydrin precursor. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, p. 717–725, 2005.

KAZLAUSKAS, R. J.; WEISSFLOCH, A. N. E.; RAPPAPORT, A. T.; CUCCIA, L. A. A rule to predict which enantiomer of a secondary alcohol reacts faster in reactions catalyzed by cholesterol esterase, lipase from *Pseudomonas cepacia*, and lipase from *Candida rugosa*. **Journal of Organic Chemistry**, v. 56, p. 2656–2665, 1991.

KIM, K. W.; SONG, B.; CHOI, M. Y.; KIM, M. J. Biocatalysis in ionic liquids: markedly enhanced enantioselectivity of lipase. **Organic Letters**, v. 3, p. 1507-1509, 2001.

KODAMA, H.; NIWANO, Y.; KANAI, K.; YOSHIDA, M. Antifungal agent, compound therefor, process for producing the same. *WO1997002821*, 1997.

LEE, W. J. Inhibiting effects of imidazole on copper corrosion in 1 M HNO₃ solution. **Materials Science and Engineering**, v. A348, p. 217-226, 2003.

LENNON, I. C.; RAMSDEN, J. A. An efficient catalytic asymmetric route to 1-aryl-2-imidazol-1-yl-ethanols. **Organic Process Research & Development**, v. 9, p. 110-112, 2005.

LEPESHEVA, G. I.; OTT, R. D.; HARGROVE, T. Y.; KLESHCHENKO, Y. Y.; SCHUSTER, I.; NES, W. D.; HILL, G. C.; VILALTA, F.; WALTERMAN, M. R. Sterol 14a-demethylase as a potential target for antitrypanosomal therapy: enzyme inhibition and parasite cell growth. **Chemistry & Biology**, v. 14, p. 1283-1293, 2007.

LI, J. J.; LIMBERAKIS, C.; PFLUM, D. A. **Modern Organic Synthesis in the Laboratory: a collection of standard experimental procedures**. 3. ed.; New York: Oxford University Press, Inc, 2007. 198 p.

LIN, H.; CHEN, Y. Z.; XU, X. Y.; XIA, S. W.; WANG, L. X. Preparation of key intermediates of adrenergic receptor agonists: Highly enantioselective production of (*R*)- α -halohydrins with *Saccharomyces cerevisiae* CGMCC 2.396. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 57, p. 1–5, 2009.

LU, C.; LUO, Z.; HUANG, L.; LI, X. The Ru-catalyzed enantioselective preparation of chiral halohydrins and their application in the synthesis of (*R*)-clorprenaline and (*S*)-sotalol. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 22, p. 722-727, 2011.

LYSTVET, S. M.; HOFF, B. H.; ANTHONSEN, T.; JACOBSEN, E. E. Chemoenzymatic synthesis of enantiopure 1-phenyl-2-haloethanols and their esters. **Biocatalysis and Biotransformation**, v. 28, p. 272–278, 2010.

- MANGAS-SÁNCHEZ, J.; BUSTO, E.; GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; MALPARTIDA, F.; GOTOR, V. Asymmetric chemoenzymatic synthesis of miconazole and econazole enantiomers. The importance of chirality in their biological evaluation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p. 2115-2122, 2011.
- MATSUMOTO, K.; OGUMA, T.; KATSUKI, T. Highly enantioselective epoxidation of styrenes catalyzed by proline-derived C1-symmetric titanium (salen) complexes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, p. 7432–7435, 2009.
- MCCARRON, J. A.; PIKE, V. W. Synthesis of no-carrier-added [11C]methanesulfonyl chloride as a new labeling agent for PET radiopharmaceutical development. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 46, p. 1127-1140, 2003.
- MULLARD, A. 2013 FDA drug approvals. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 13, p. 85-89, 2014.
- NAKAMURA, K.; FUJII, M.; IDA, Y. Asymmetric reduction of ketones by *Geotrichum candidum* in the presence of Amberlite™ XAD, a solid organic solvent. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 3205-3211, 2000.
- NOBRE, M. O.; NASCENTE, P. S.; MEIRELES, M. C.; FERREIRO, L. Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais. **Ciência Rural**, v. 32, p. 175-184, 2002.
- OU, L.; XU, Y.; LUDWIG, D.; PAN, J.; XU, J. H. Chemoenzymatic deracemization of chiral secondary alcohols: process optimization for production of (*R*)-1-indanol and (*R*)-1-phenylethanol. **Organic Process Research & Development**, v. 12, p. 192-195, 2008.
- PÀMIES, O.; BÄCKVALL, J. E. Chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of β-halo alcohols. An efficient route to chiral epoxides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, p. 9006-9010, 2002.
- PANDEY, R. K.; UPADHYAY, R. K.; KUMAR, P. An asymmetric dihydroxylation route towards the synthesis of (*R*)-clorprenaline hydrochloride. **Arkivoc**, v. 14, p. 10-14, 2006.
- PODGORŠEK, A.; STAVBER, S.; ZUPAN, M.; ISKRA, J. Environmentally benign electrophilic and radical bromination 'on water': H₂O₂-HBr system versus *N*-bromosuccinimide. **Tetrahedron**, v. 65, p. 4429–4439, 2009.
- RAD, M. N. S.; NEZHAD, A. K.; BEHROUZB, S. Design and synthesis of some novel oxiconazole-like carboacyclic nucleoside analogues, as potential chemotherapeutic agents. **Helvetica Chimica Acta**, v. 92 p. 1760-1774, 2009.
- RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 4. ed.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- RÖHRIG, U. F.; MAJJIGAPU, S. R.; CHAMBON, M.; BRON, S.; PILOTTE, L.; COLAU, D.; VAN DEN EYNDE, B.; TURCATTI, G.; VOGEL, P.; ZOETE, V.; MICHIELIN, O. Detailed analysis and follow-up studies of a high-throughput

screening for indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 84, p. 284-301, 2014.

ROMANO, D.; BONOMI, F.; MATTOS, M. C.; FONSECA, T. S.; OLIVEIRA, M. C. F.; MOLINARI, F. Esterases as stereoselective biocatalysts. **Biotechnology Advances**, v. 33, p. 547-565, 2015.

SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY. 1-(3-Chlorophenyl)-2-(isopropylamino)ethanol (CAS 23299-18-5). Disponível em: <<https://www.scbt.com/scbt/product/1-3-chlorophenyl-2-isopropylamino-ethanol-23299-18-5>>. Acesso em: 26 de abril de 2017.

SCHER, R. K.; NAKAMURA, N.; TAVAKKOL, A. Luliconazole: a review of a new antifungal agent for the topical treatment of onychomycosis. **Mycoses**, v. 57, p. 389-393, 2014.

SZCZESNA, B.; URBAŃCZYK-LIPKOWSKA, Z. Cooperative effect of multiple hydrogen bonding involving the nitro group: solid state dimeric self-assembly of *o*-, *m*- and *p*-hydroxyphenyl-2,4-dinitrophenylhydrazones. **New Journal of Chemistry**, v. 26, p. 243-249, 2002.

SIGMA-ALDRICH®. Amberlite® XAD7HP. Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/1/xad7pis.pdf>. Acesso em: 19 de abril de 2016.

SILVA, M. R.; MONTENEGRO, T. G. C.; MATTOS, M. C.; OLIVEIRA, M. C. F.; LEMOS, T. L. G.; GONZALO, G.; LAVANDERA, I.; GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; GOTOR, V. Regioselective preparation of thiamphenicol esters through lipase-catalyzed processes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, p. 987-994, 2014.

SONI, P.; KANSAL, H.; BANERJEE, U. C. Purification and characterization of an enantioselective carbonyl reductase from *Candida viswanathii* MTCC 5158. **Process Biochemistry**, v. 42, p. 1632-1640, 2007.

SOUZA, E. S.; ZARAMELLO, L.; KUHNEN, C. A.; JUNKES, B. S.; YUNES, R. A.; HEINZEN, V. E. F. Estimating the Octanol/Water Partition Coefficient for Aliphatic Organic Compounds Using Semi-Empirical Electrotopological Index. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, p. 7250-7264, 2011.

STEPANENKO, V.; ORTIZ-MARCIALESA, M.; BARNESB, C. L.; GARCIA, C. Novel dimethoxy(aminoalkoxy)borate derived from (*S*)-diphenylprolinol as highly efficient catalyst for the enantioselective boron-mediated reduction of prochiral ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 995-998, 2009.

TATSUMI K.; ARIMA N.; YAMATO C.; YOSHIMURA H.; TSUKAMOTO H. Metabolism of drugs. LXVII. The metabolic fate of isoprophenamine. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 18, p. 1254-1261, 1970.

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY COMPANY LTDA. Luliconazole (CAS Number : 187164-19-8 Product Number : L0306). Disponível em: <<http://www.tcichemicals.com/eshop/en/jp/commodity/L0306>>. Acesso em: 06 de abril de 2017.

TRÄFF, A.; BOGÁR, K.; WARNER, M.; BÄCKVALL, J. E. Highly efficient route for enantioselective preparation of chlorohydrins via dynamic kinetic resolution. **Organic Letters**, v. 10, p. 4807-4810, 2008.

VALAVANIDIS, A.; VLACHOGIANNI, T. GREEN CHEMISTRY and GREEN ENGINEERING From Theory to Practice for the Protection of the Environment and Sustainable Development. Athens: Synchrona Themata, 2012. 244 p.

VASCONCELOS, R. S. Processo para a preparação de compostos derivados de (fenil-substituído 1,3-ditiolan-2-ilideno)-1-imidazol acetonitrila opticamente ativos. *PI11040742*, 2011.

VENTER, D. P. The acid-catalysed racemisation mechanism of catecholamines. **Tetrahedron**, v. 41. p. 5019-5024, 1991.

WANG, B.; LIU, Y.; ZHANG, D.; FENG, Y.; LI, J. Efficient kinetic resolution of amino acids catalyzed by lipase AS 'Amano' via cleavage of an amide bond. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 23, p. 1338-1342, 2012.

WEI, Z. L.; LI, Z. Y.; LIN, G. Q. *anti*-Prelog microbial reduction of aryl α -halomethyl or α -hydroxymethyl ketones with *Geotrichum sp.* 38. **Tetrahedron**, v. 54, p. 13059-13072, 1998.

WOLLWEBER, H.; HILTMANN, R.; KALLER, H.; KRONEBERG, H. G. (D)-(-)-*N*-alkyl-1-phenyl-2-aminoethanols. 1043510, 1966.

WOODCOCK, D. 48. Insecticidal activity and chemical constitution. Part I. Chlorinated *p*-chloroethylbenzenes. **Journal of the Chemical Society**, p. 203-207, 1949.

XUE, G.; DING, J.; WU, P.; JI, G. The formation of a compact polymer film on a copper electrode from benzimidazole solution. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 270, p. 163-113, 1989.

YUAN, M. L.; XIE, J. H.; YANG, X. H.; ZHOU, Q. L. Enantioselective synthesis of chiral 1,2-Amino alcohols via asymmetric hydrogenation of α -amino ketones with chiral spiro iridium catalysts. **Synthesis**, v. 46, p. 2910-2916, 2014.

ZAÏDI, A.; KHELASSI, M. M.; ZOUIOUECHE, L. A. *CAL-B*-catalyzed enantioselective deacetylation of some benzylic acetate derivatives via alcoholysis in non-aqueous media. **Catalysis Letters**, v. 145, p. 1054-1061, 2015.

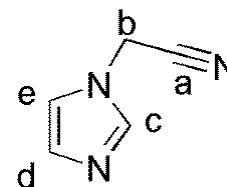
ANEXOS

DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO CIANOMETILIMIDAZOL (6) (ANEXO 1)

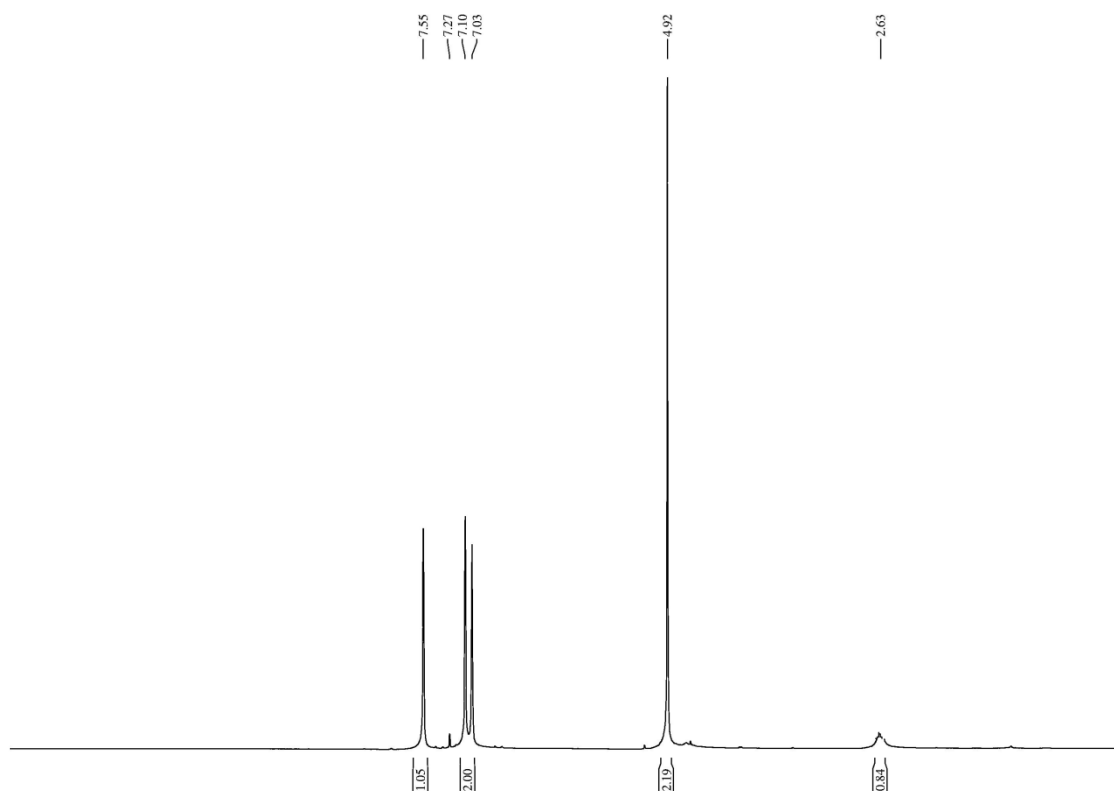
RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 4,92 (s, 2H_b); 7,10 (s, 1H_e); 7,27 (s, 1H_d); 7,55 (s, 1H_c).

RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 34,51 (C_b); 113,88 (C_a); 119,13 (C_e); 130,94 (C_d); 137,20 (C_c).

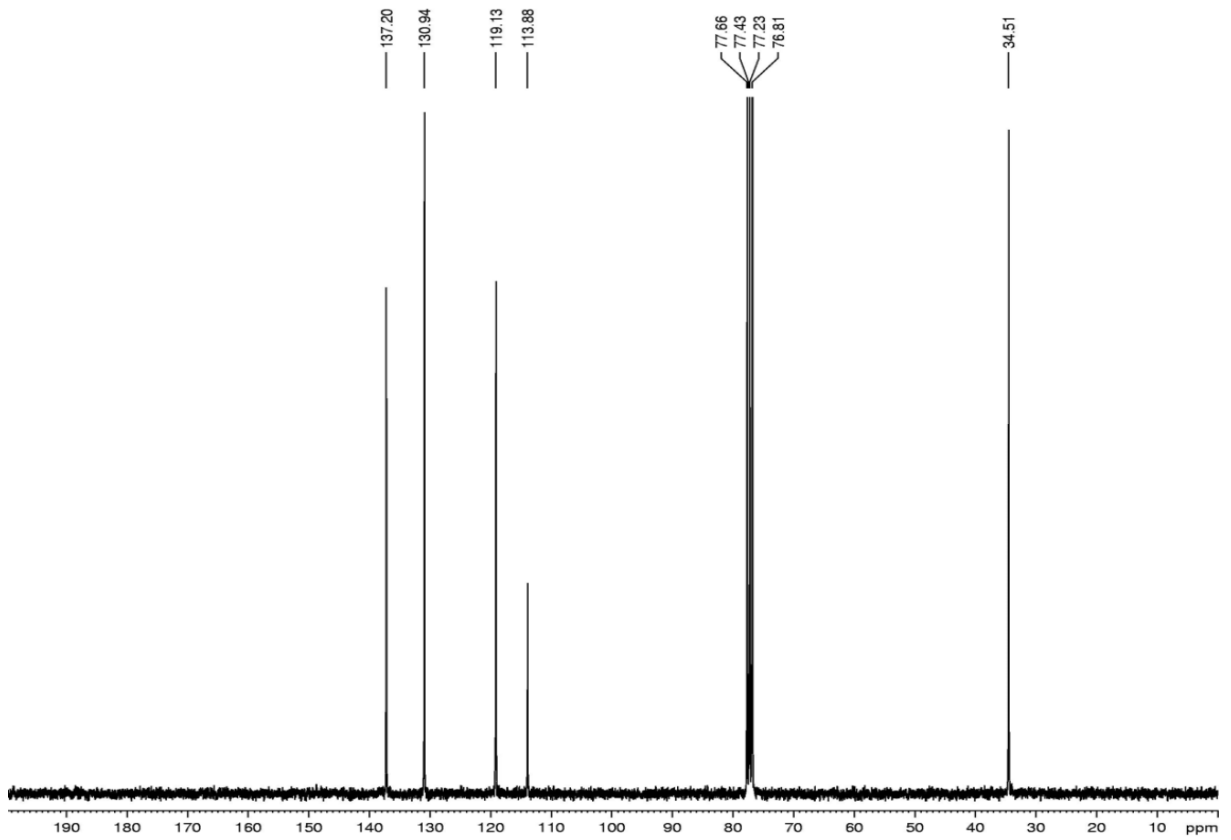
DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 34,51 (C_b);
119,13 (C_e); 130,94 (C_d); 137,20 (C_c).



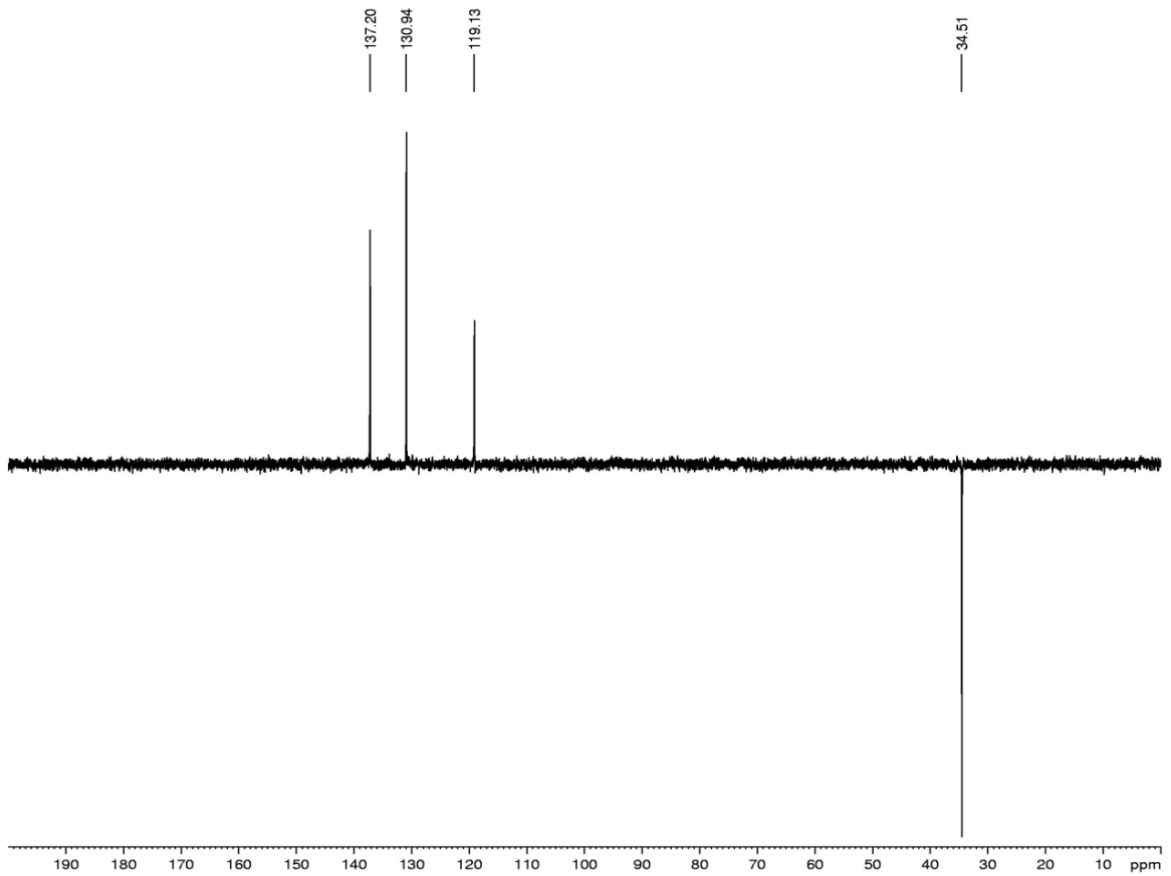
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



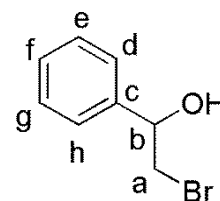
DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-2-BROMO-1-FENILETANOL (RAC-10 A) (ANEXO 2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 3,55-3,58 (d, $J= 9$ Hz, 1H_a);

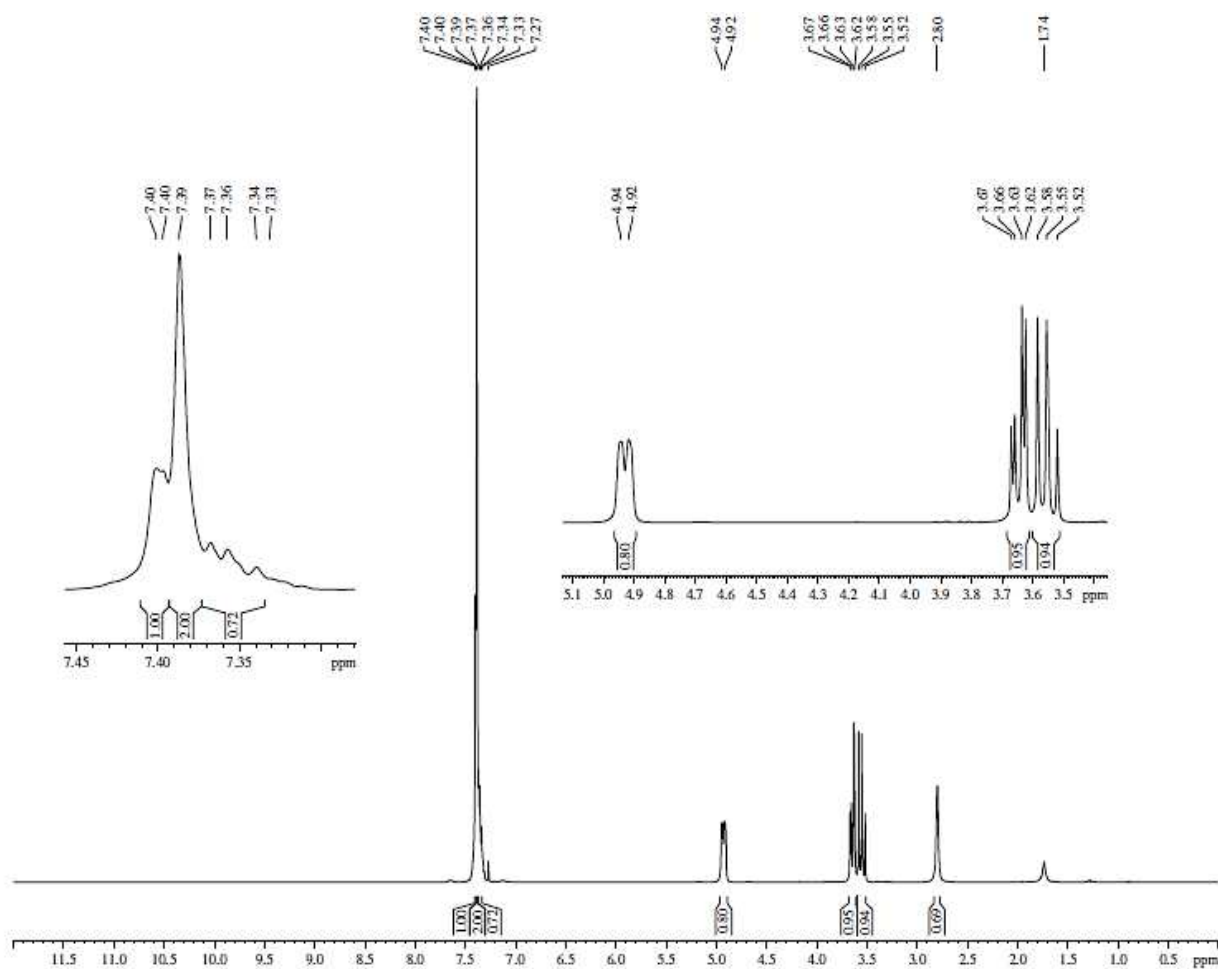
3,62-3,67 (m, 1H_a); 4,92-4,94 (d, $J= 6,0$ Hz, 1H_b); 7,27-7,40 (m, 5H_{defgh}).

RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 40,3 (C_a); 74,0 (C_b); 126,1 (C_h , C_d); 128,6 (C_f); 128,8 (C_g , C_e); 140,5 (C_c).

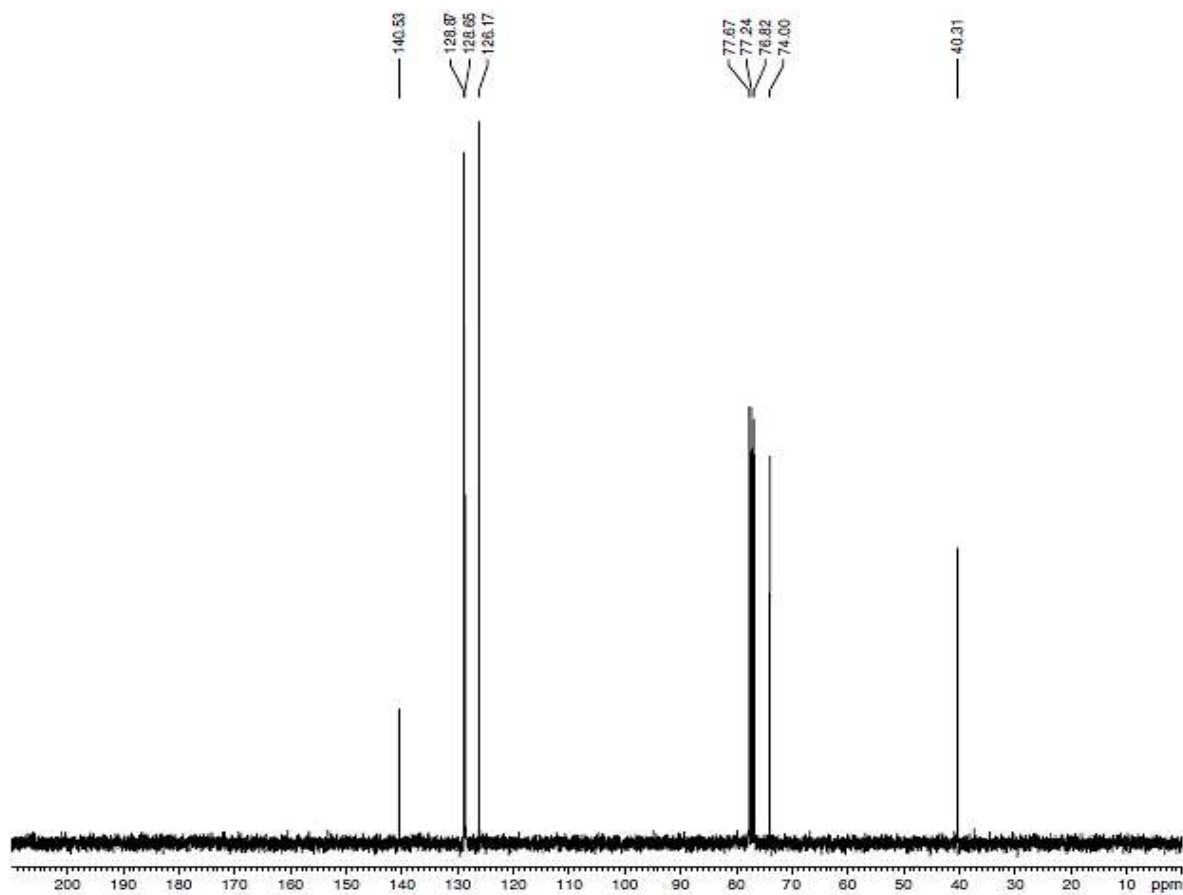
DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 40,3 (C_a); 74,0 (C_b); 126,1 (C_f); 128,6 (C_g , C_e); 128,8 (C_h , C_d).



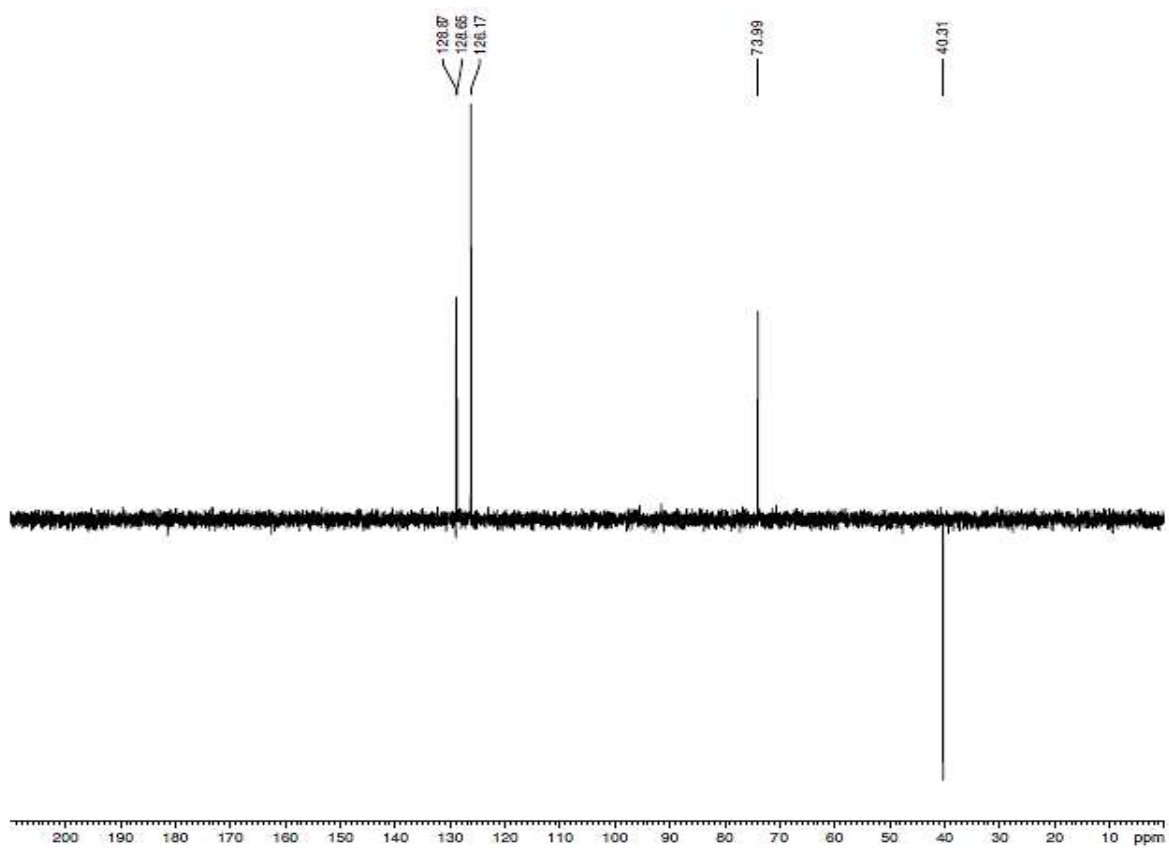
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

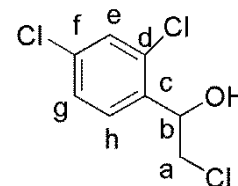


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO *RAC*-2-CLORO-1-(2,4-DICLOROFENIL)ETANOL (*RAC*-10 B) (ANEXO 3)

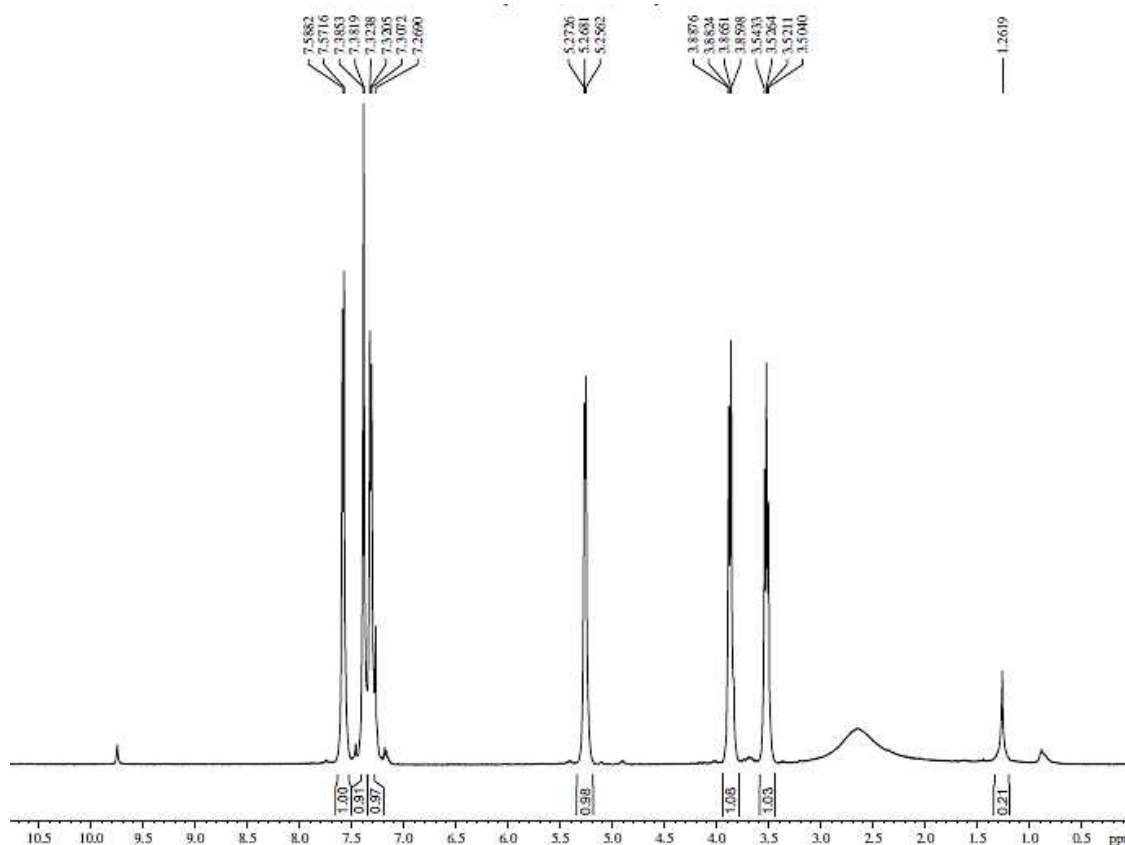
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,5 (OH); 3,50-3,54 (dd, *J*= 11,8 Hz e 5,0 Hz, 1H_a); 3,85-3,88 (dd, *J*= 8,3 Hz e 2,0 Hz, 1H_a); 5,22-5,27 (dd, *J*= 6,0 Hz e 2,7 Hz, 1H_b); 7,26-7,32 (dd, *J*= 10,1 Hz e 2,3 Hz, 1H_g); 7,38 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H_e); 7,57-7,58 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H_h).



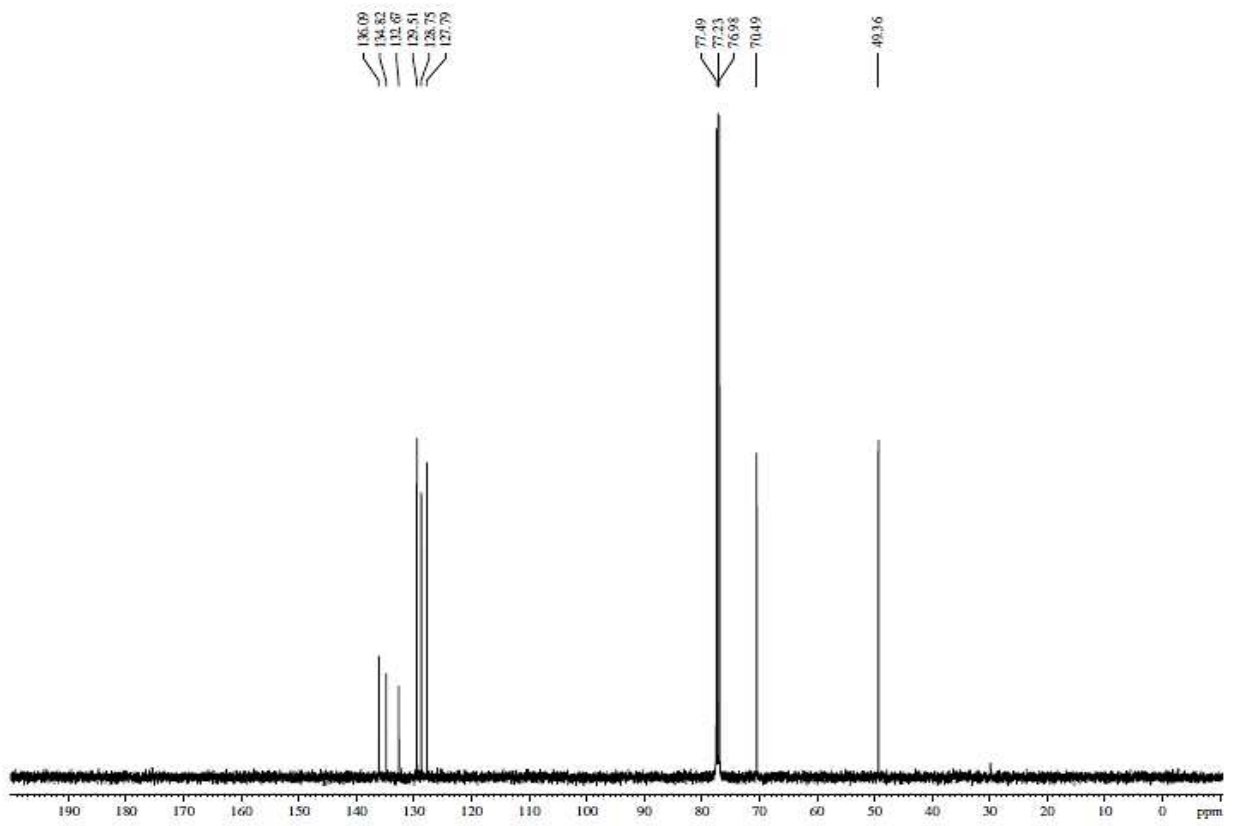
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 49,4 (C_a); 70,5 (C_b); 127,8 (C_e); 128,7 (C_g); 129,5 (C_h); 132,7 (C_f); 134,8 (C_d); 136,1 (C_c).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 49,4 (C_a); 70,5 (C_b); 127,8 (C_e); 128,7 (C_g); 129,5 (C_h).

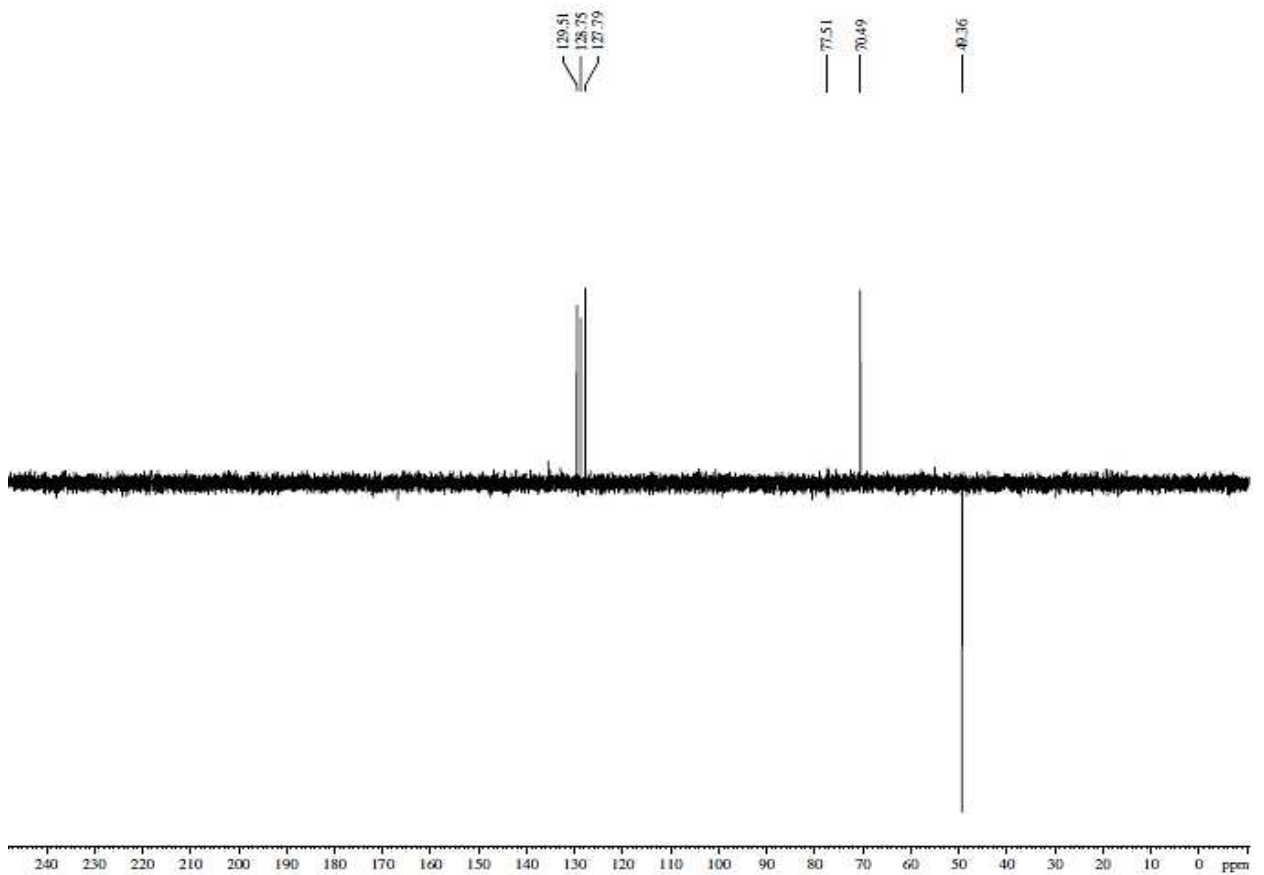
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

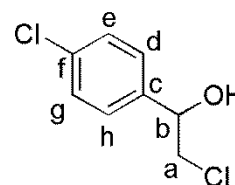


**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-2-CLORO-1-(4-
CLOROFENIL)ETANOL (RAC-10 C) (ANEXO 4)**

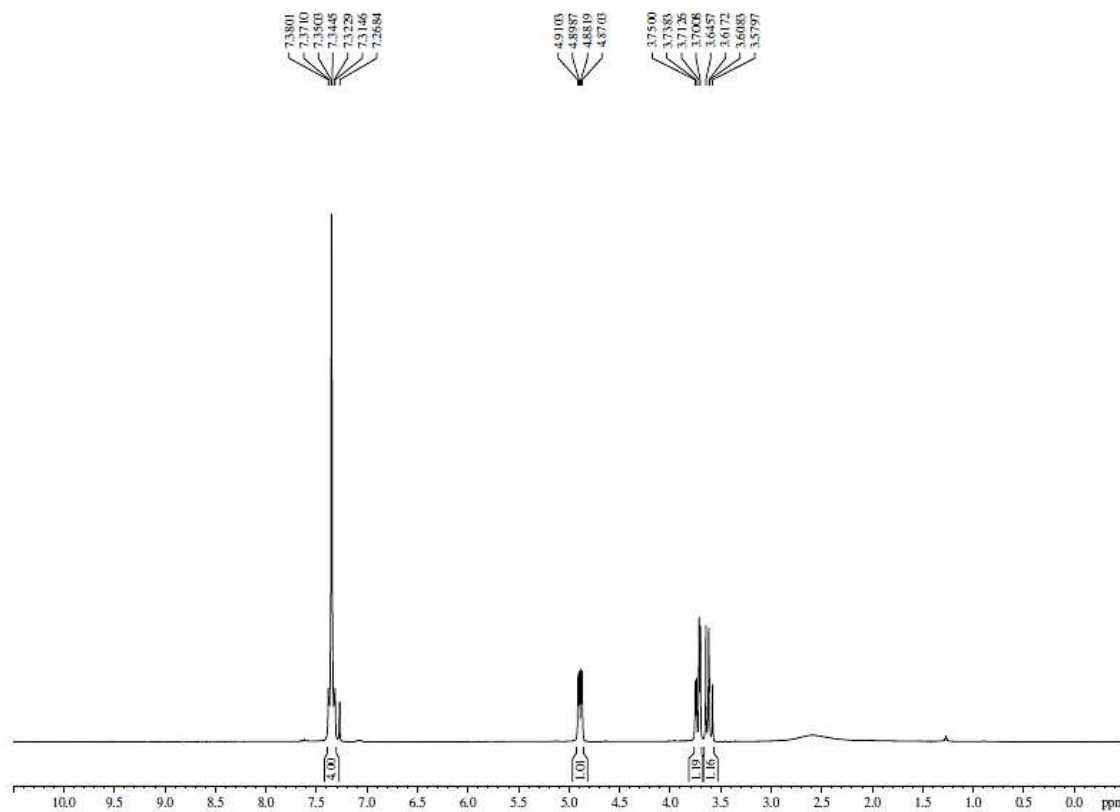
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 3,57-3,64 (dd, *J*= 11,2 Hz e 8,5 Hz, 1H_a);
3,70-3,75 (dd, *J*= 14,7 Hz e 3,5 Hz, 1H_a); 4,87-4,91 (dd, *J*= 14,0 e 3,4 Hz
Hz, 1H_b); 7,26-7,37 (m, 4H_{degh}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 50,80 (C_a); 73,50 (C_b); 127,60
(C_e, C_g); 129,00 (C_d, C_h); 134,40 (C_c); 138,60 (C_f).

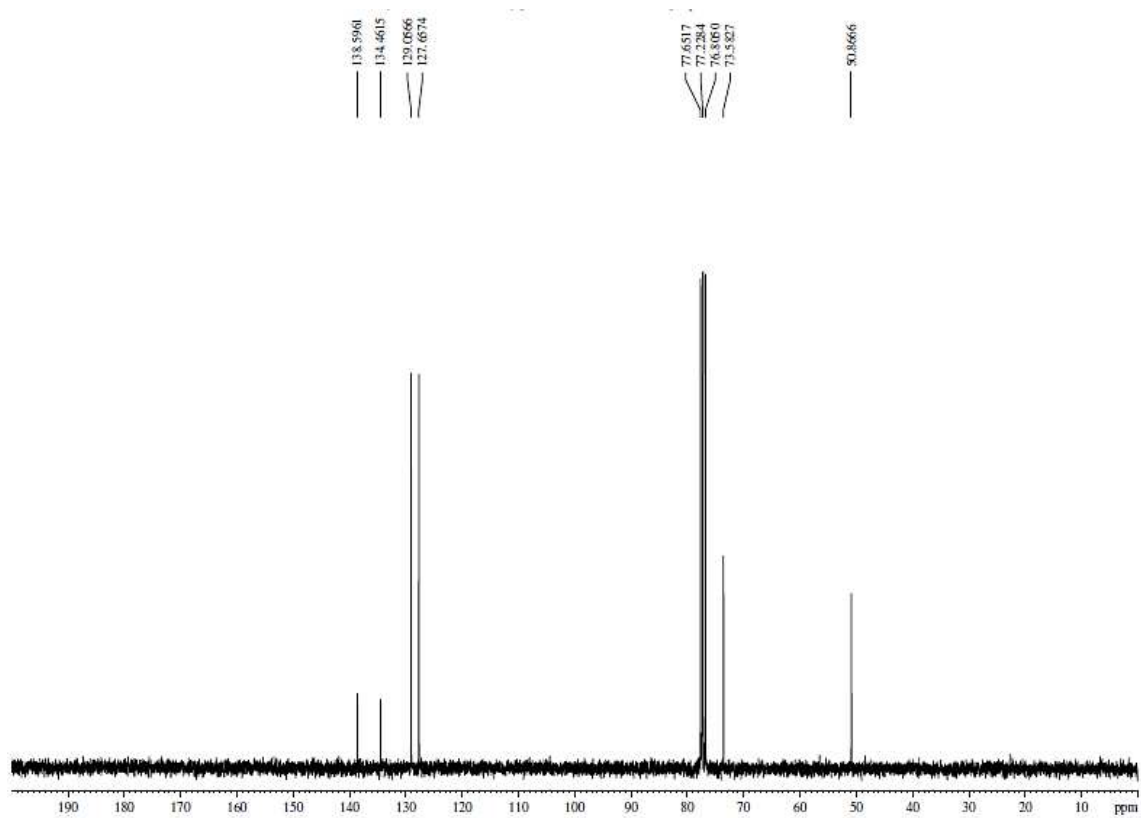
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 50,80 (C_a); 73,50 (C_b); 127,60 (C_e, C_g); 129,00
(C_d, C_h).



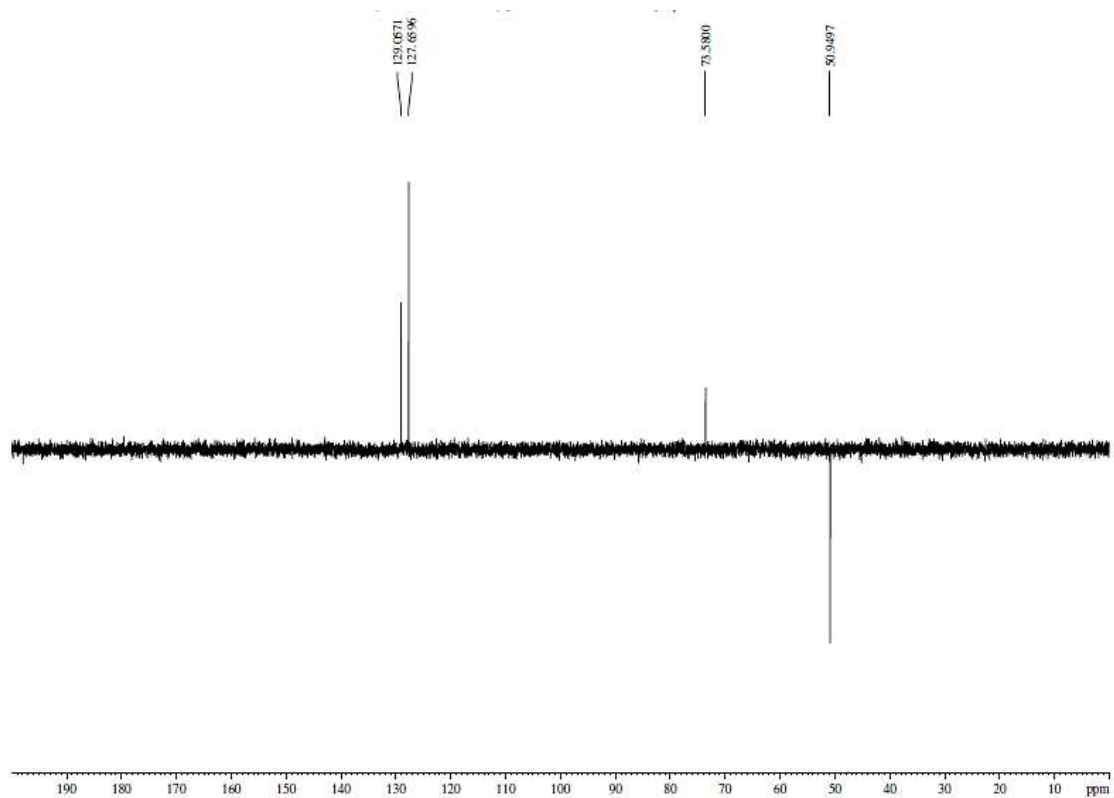
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

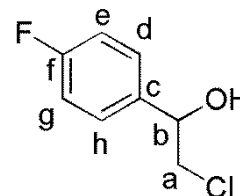


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-2-CLORO-1-(4-
FLUOROFENIL)ETANOL (RAC-10 D) (ANEXO 5)**

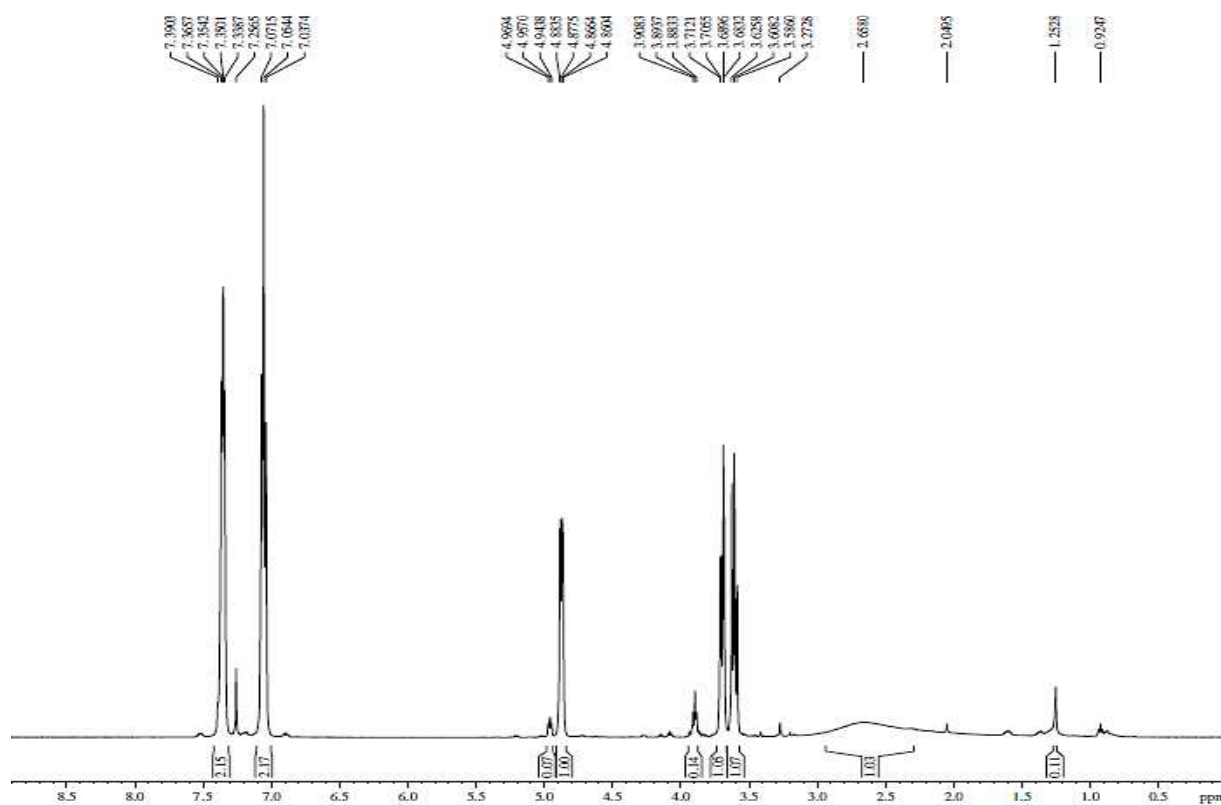
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,60 (OH); 3,58-3,62 (dd, *J*= 13,0 Hz e 5,3 Hz, 1H_a); 3,68-3,71 (dd, *J*= 8,0 Hz e 2,0 Hz, 1H_a); 4,80-4,88 (dd, *J*= 6,0 Hz e 2,0 Hz, 1H_b); 7,03-7,07 (dd, *J*= 12,0 Hz e 9,0 Hz, 2H_{ge}); 7,35-7,39 (dd, *J*= 12,0 Hz e 9,0 Hz, 1H_{dh}).



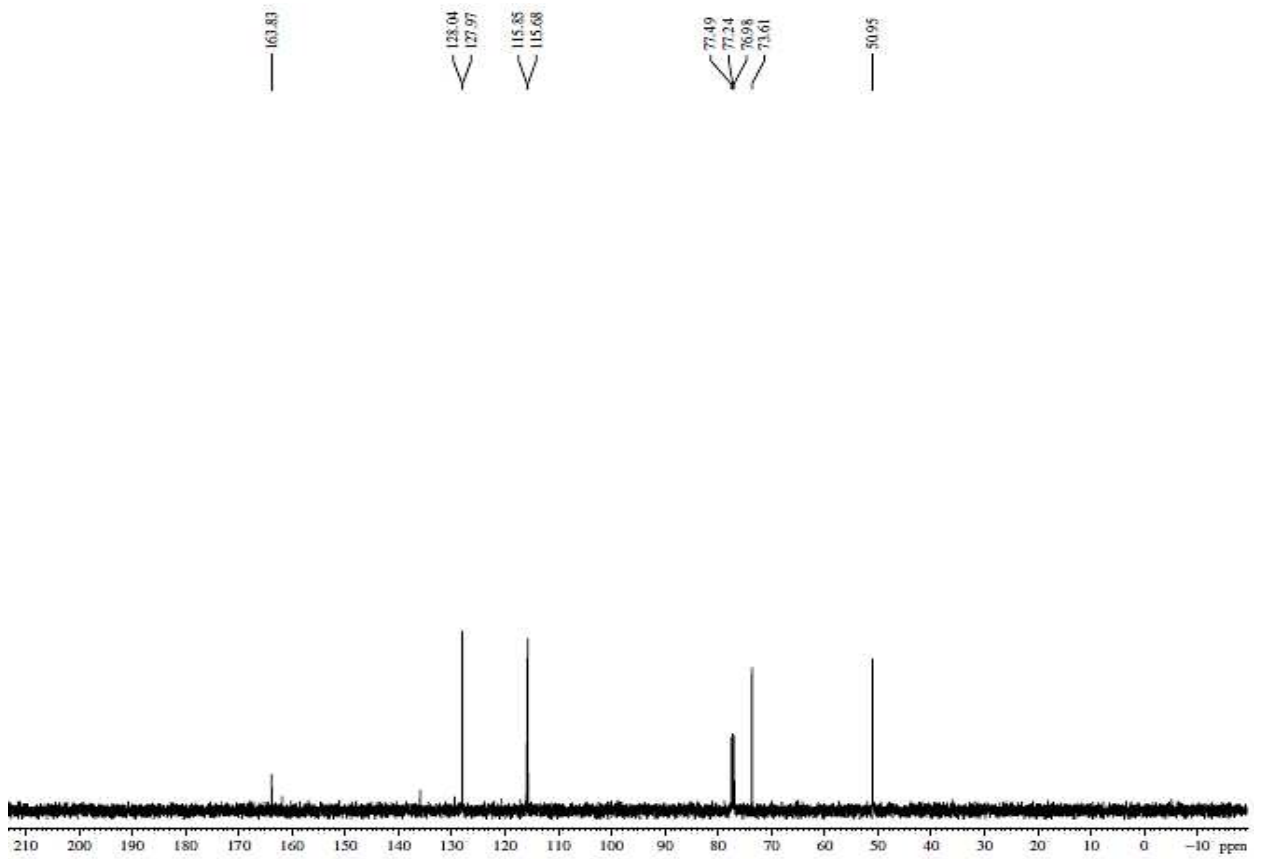
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 50,9 (C_a); 73,6 (C_b); 115,6 (C_e, C_g); 127,9 (C_d, C_h); 163,8 (C_c).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 50,9 (C_a); 73,6 (C_b); 115,6 (C_e, C_g); 127,9 (C_d, C_h).

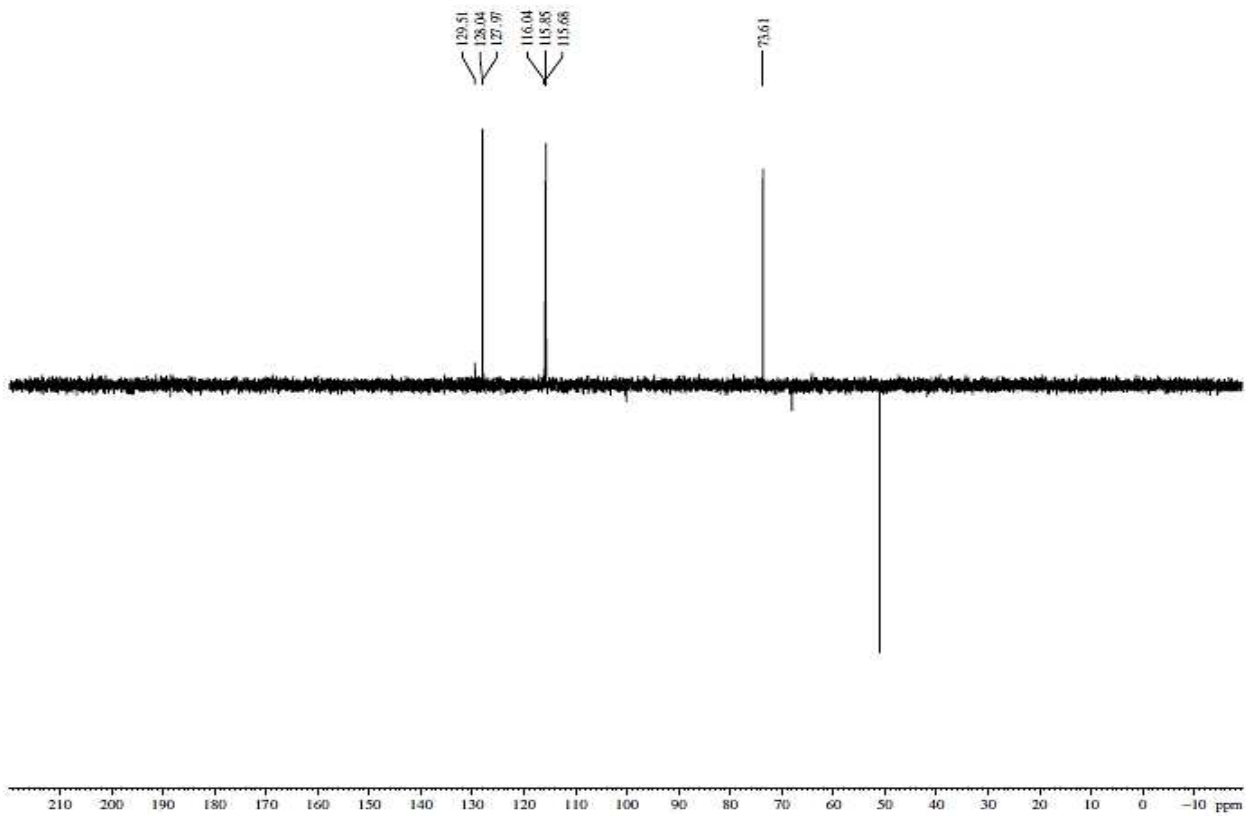
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

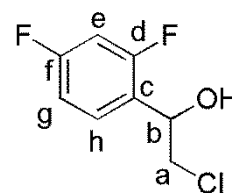


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-2-CLORO-1-(2,4-DIFLUOROFENIL)ETANOL (RAC-10 E) (ANEXO 6)

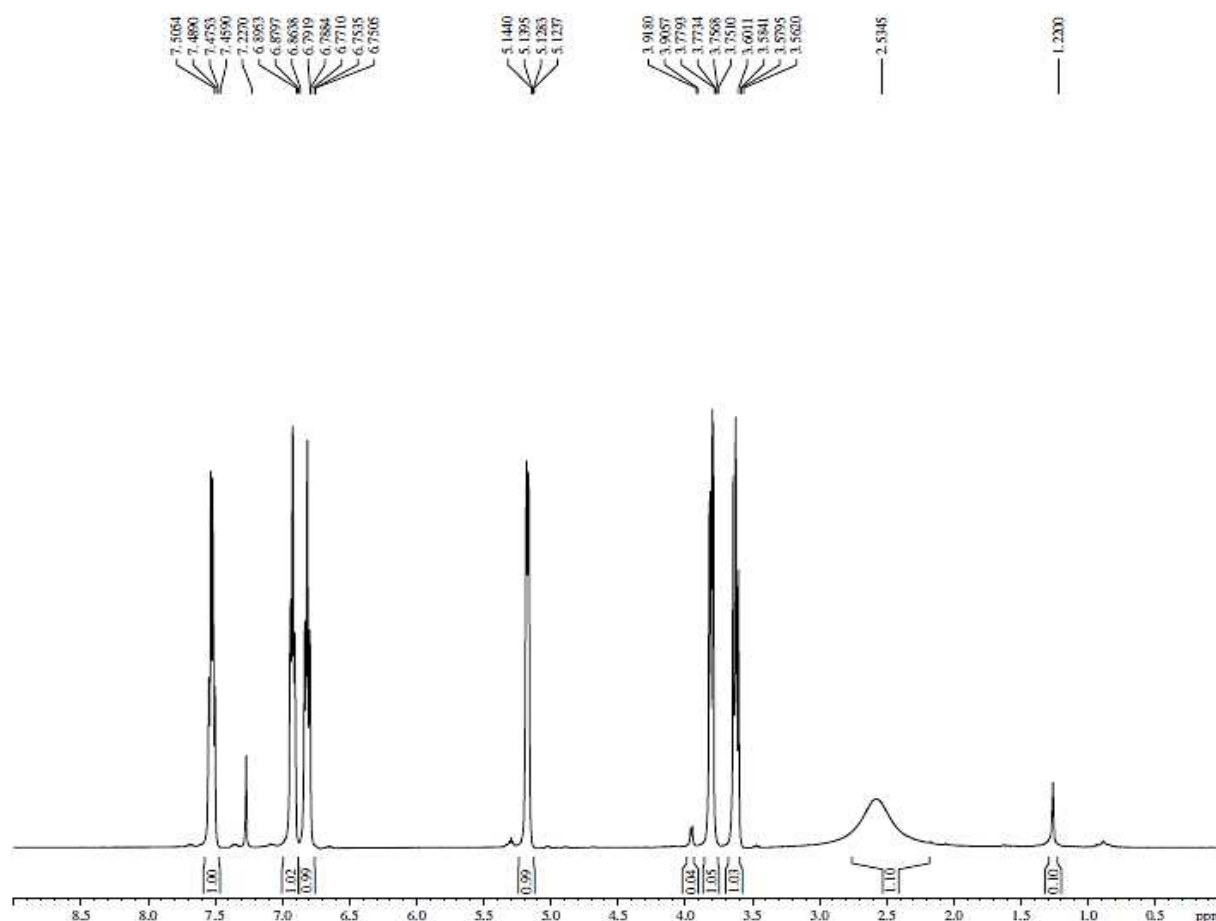
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,53 (OH); 3,56-3,60 (dd, *J*= 11,0 Hz e 5,1 Hz, 1H_a); 3,75-3,77 (dd, *J*= 8,5 Hz e 2,1 Hz, 1H_a); 5,12-5,14 (dd, *J*= 6,0 Hz e 2,0 Hz, 1H_b); 6,75-6,79 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_g); 6,86-6,89 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_e); 7,45-7,50 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_h).



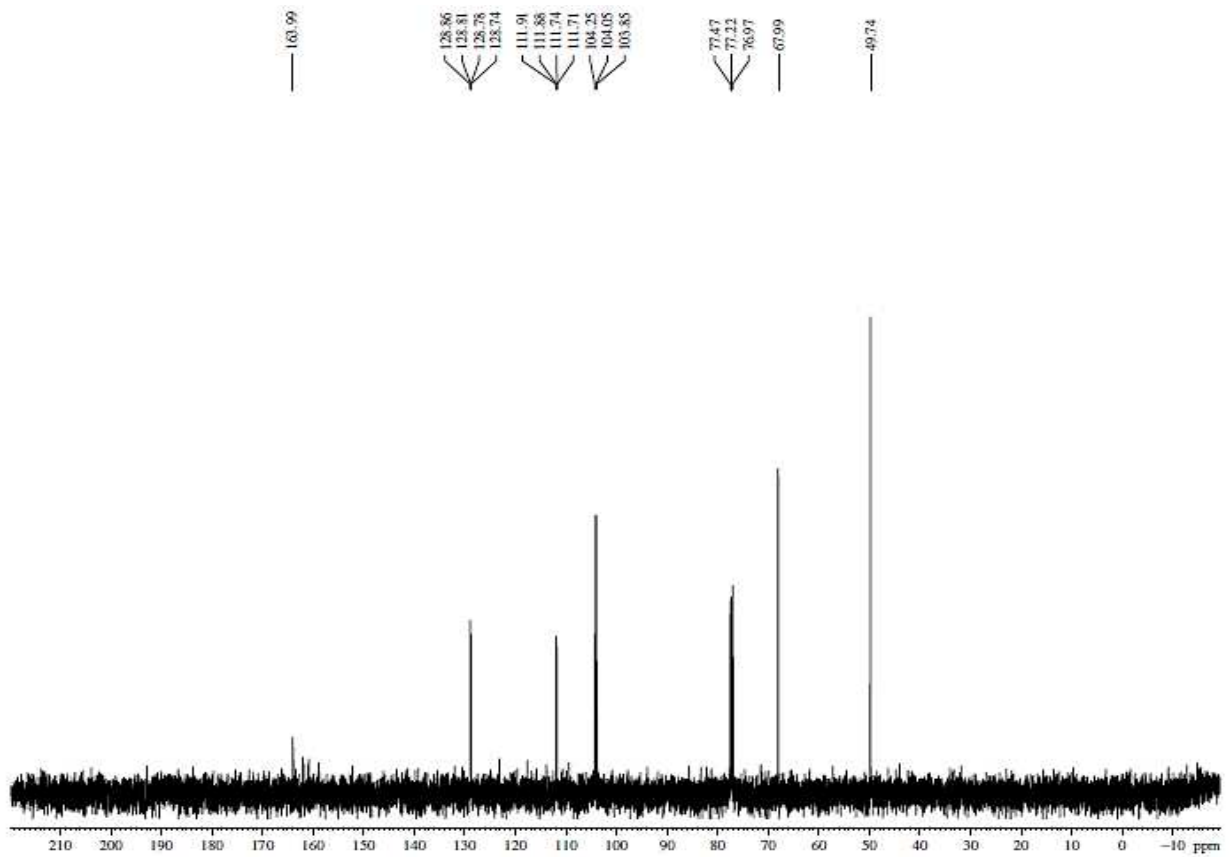
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 49,7 (C_a); 68,0 (C_b); 104,0 (C_e); 111,7 (C_g); 128,8 (C_h); 164,0 (C_f).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 49,7 (C_a); 68,0 (C_b); 104,0 (C_g); 111,7 (C_h); 128,8 (C_e).

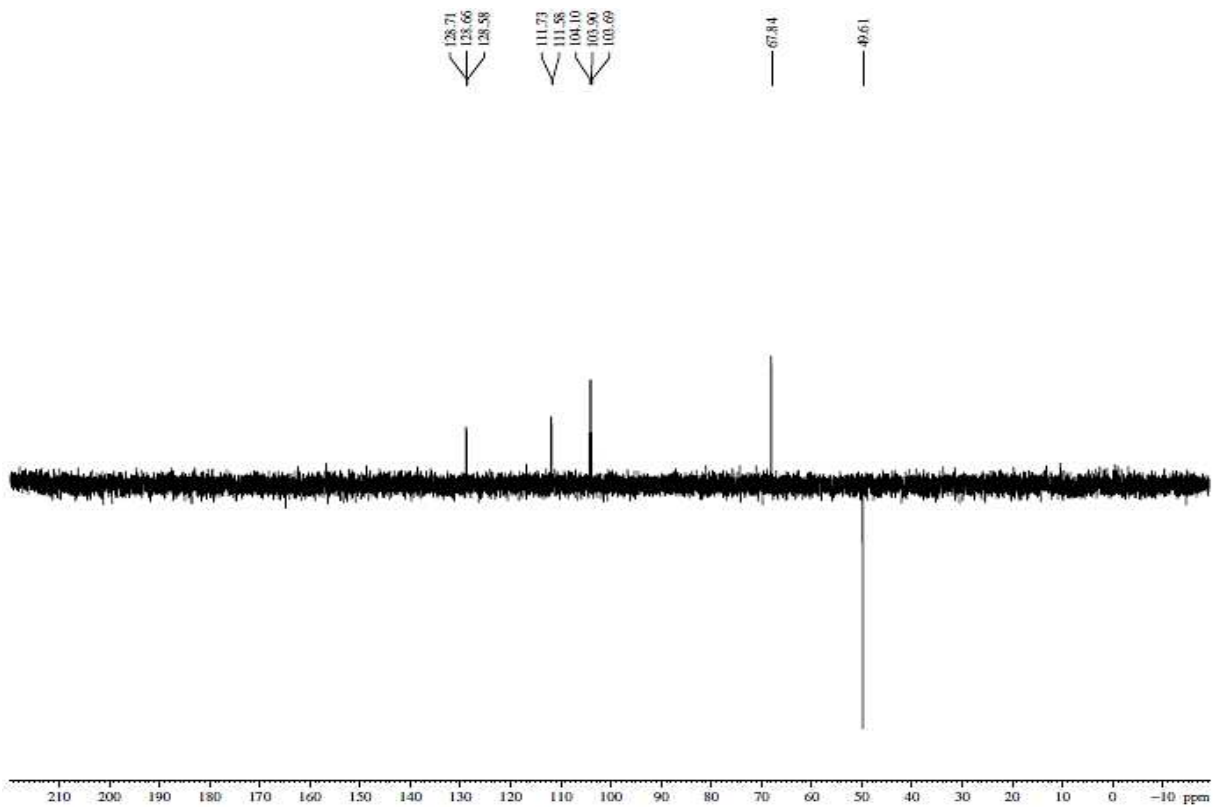
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



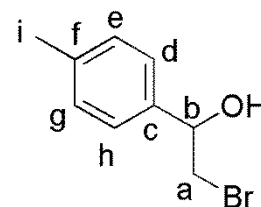
Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-2-BROMO-1-(4-METILFENIL)ETANOL (RAC-10 F) (ANEXO 7)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,38 (s, 3H_i);

3,54-3,58 (dd, *J*= 11,6 Hz e 5,4 Hz, 1H_a); 3,63-3,65 (dd, *J*= 8,2 Hz e 2,0 Hz, 1H_a); 4,90-4,93 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,20-7,22 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H_g); 7,28-7,30 (t, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 2H_{dh}).



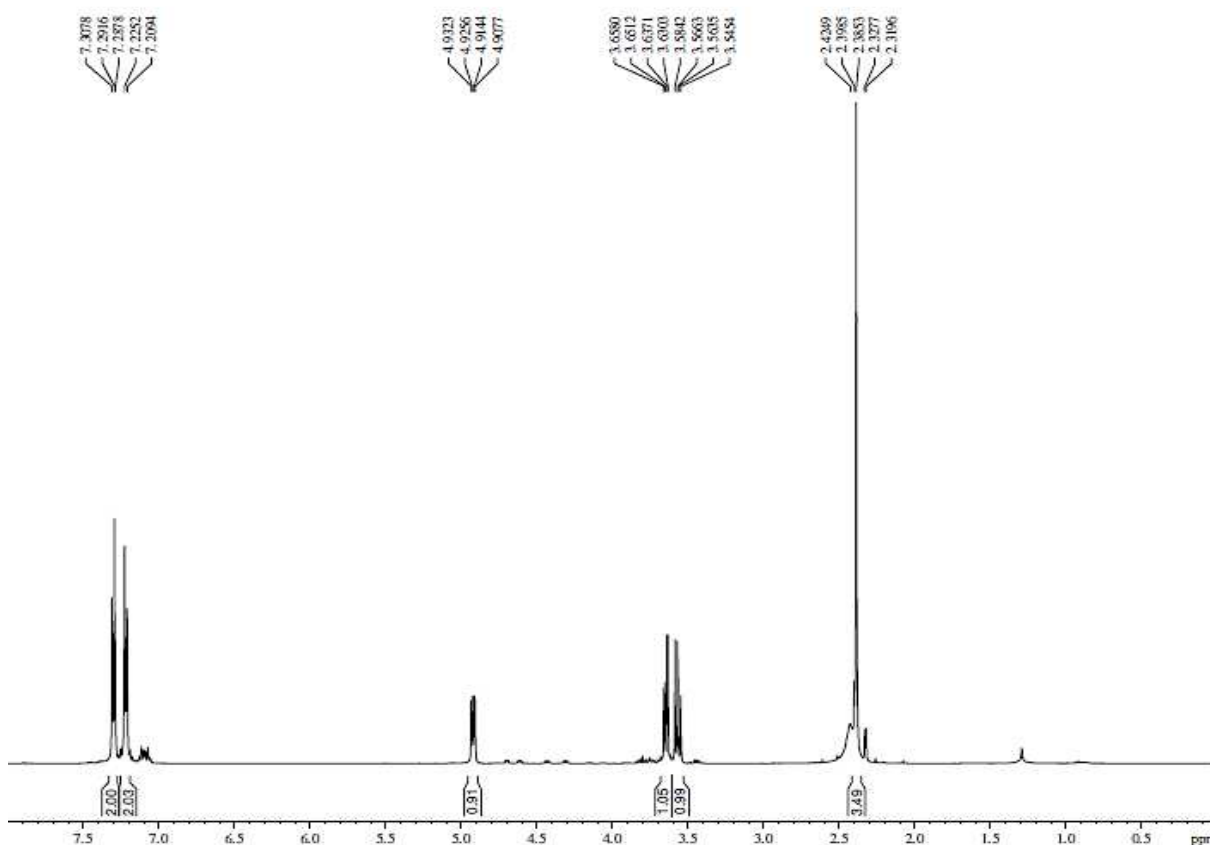
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,3 (C_i); 36,4 (C_a); 73,8 (C_b);

126,3 (C_g, C_e); 129,2 (C_h, C_d); 137,5 (C_f); 138,1 (C_c).

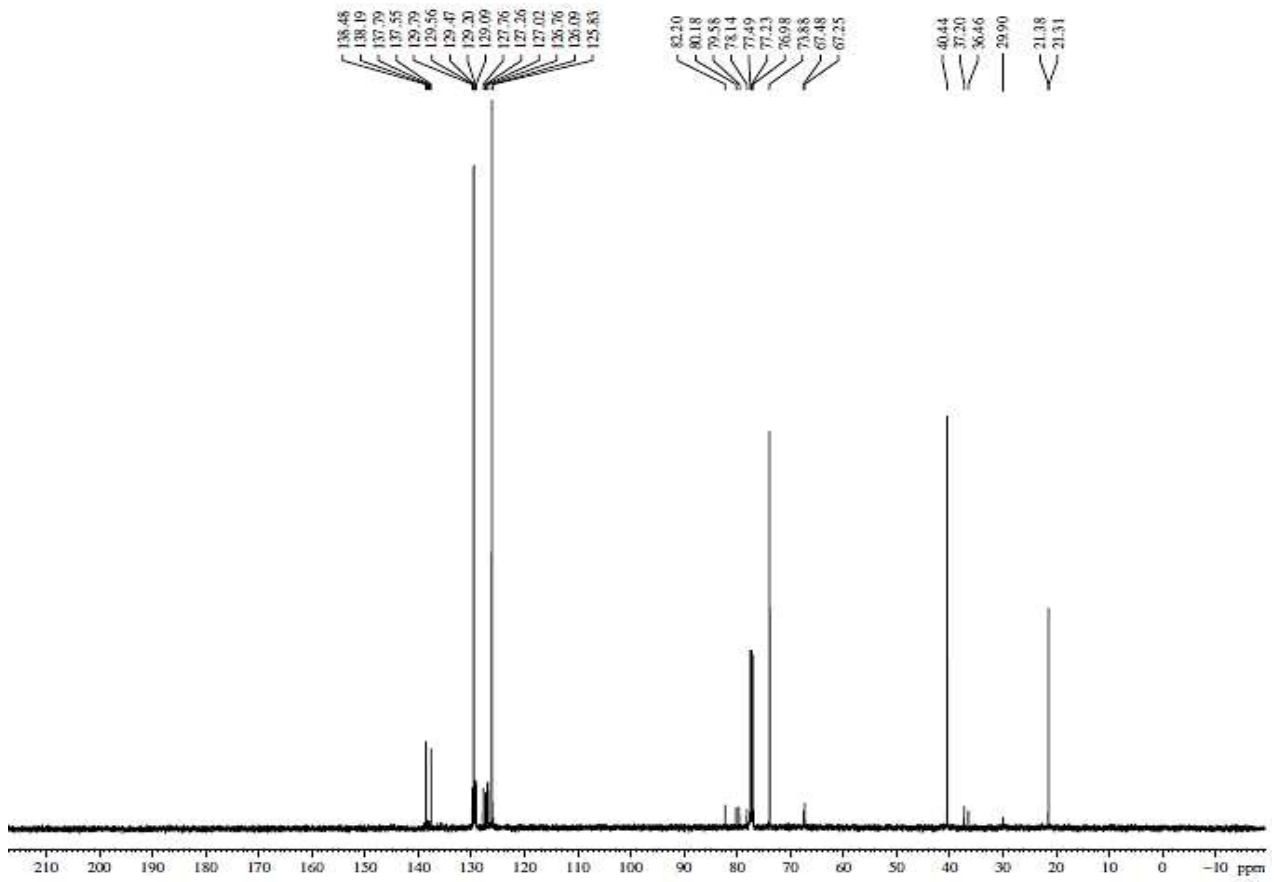
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,3 (C_i); 36,4 (C_a); 73,8 (C_b); 126,3 (C_g, C_e);

129,2 (C_h, C_d).

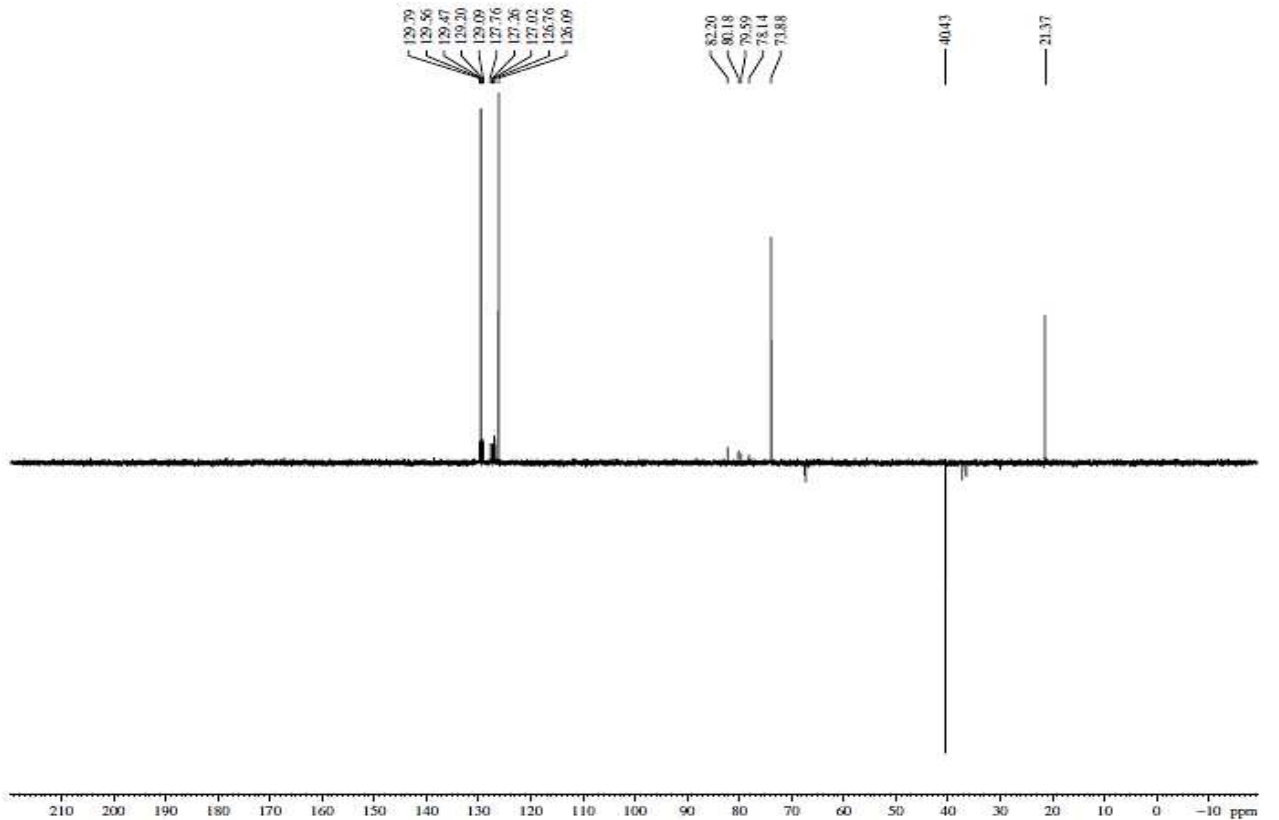
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

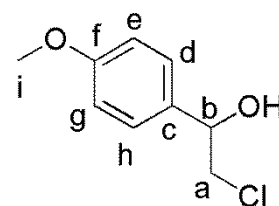


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO *RAC*-CLORO-1-(4-METOXIFENIL)ETANOL (*RAC*-10 G) (ANEXO 8)

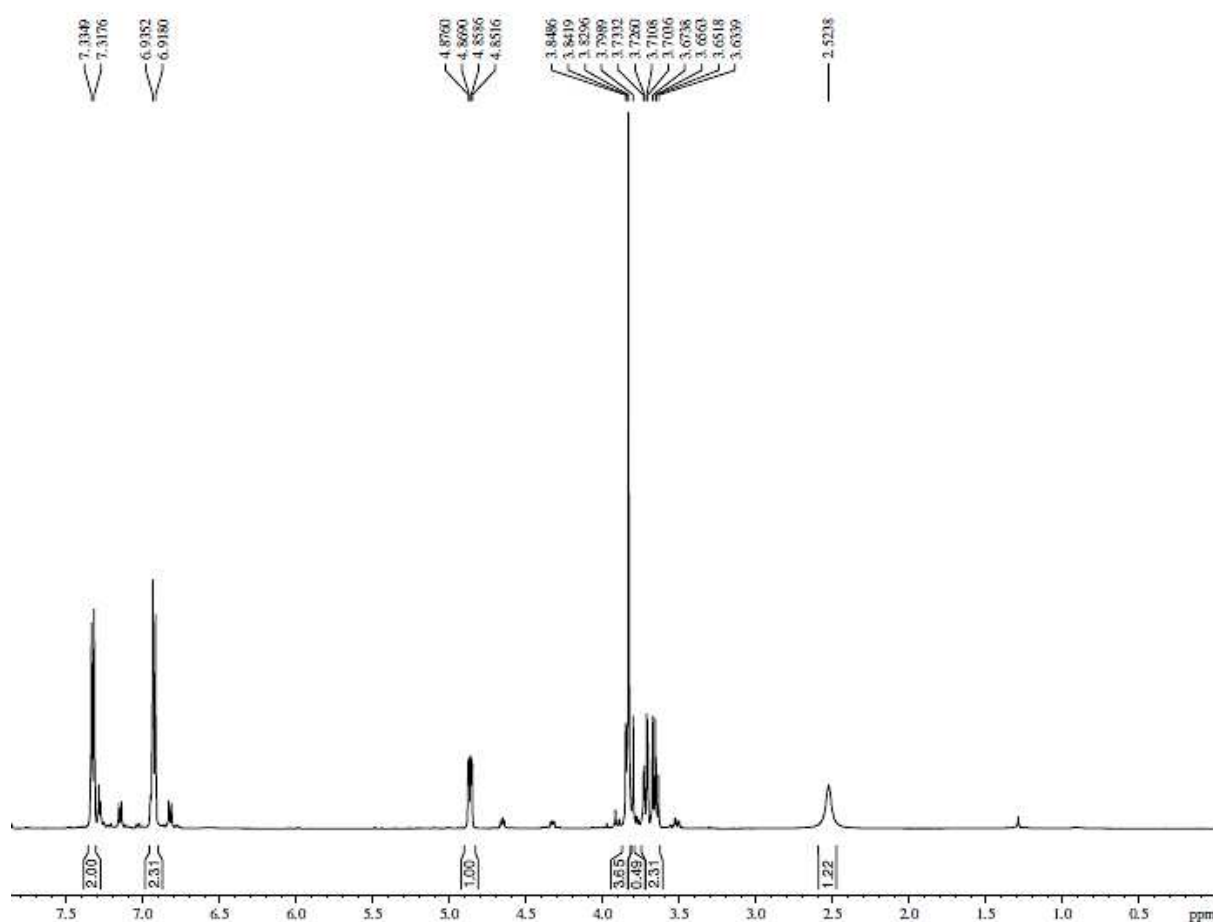
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 3,63-3,67 (dd, *J*= 12,0 Hz e 2,2 Hz, 1H_a); 3,70-3,73 (dd, *J*= 9,7 Hz e 2,2 Hz, 1H_a); 3,80 (s, 3H_i); 4,85-4,87 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 6,91-6,93 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H_{eg}); 7,31-7,33 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H_{dh}).



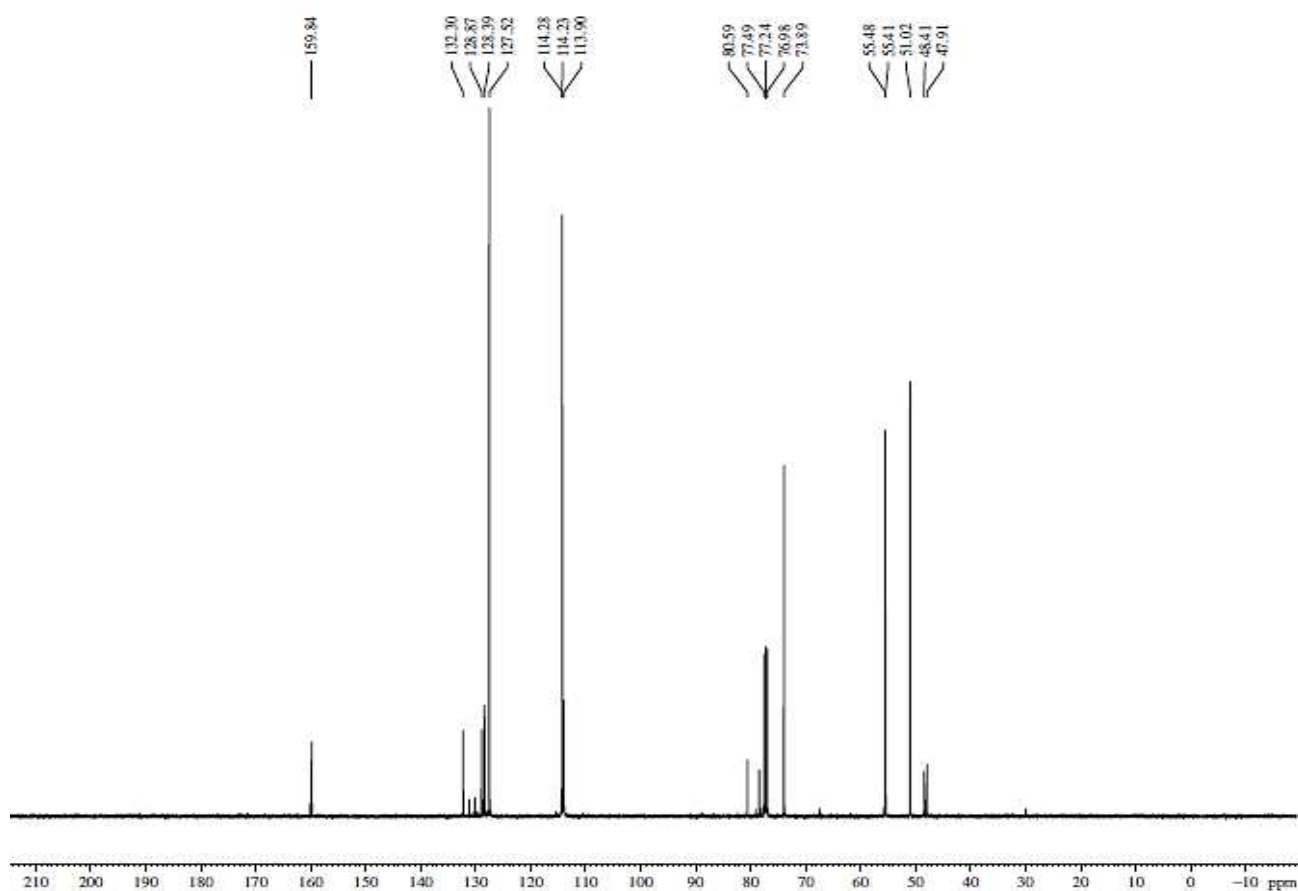
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 48,0 (C_a); 55,4 (C_i); 73,9 (C_b); 114,2 (C_g, C_e); 128,4 (C_h, C_d); 132,3 (C_c); 159,8 (C_f).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 48,0 (C_a); 55,4 (C_i); 73,9 (C_b); 114,2 (C_g, C_e); 128,4 (C_h, C_d).

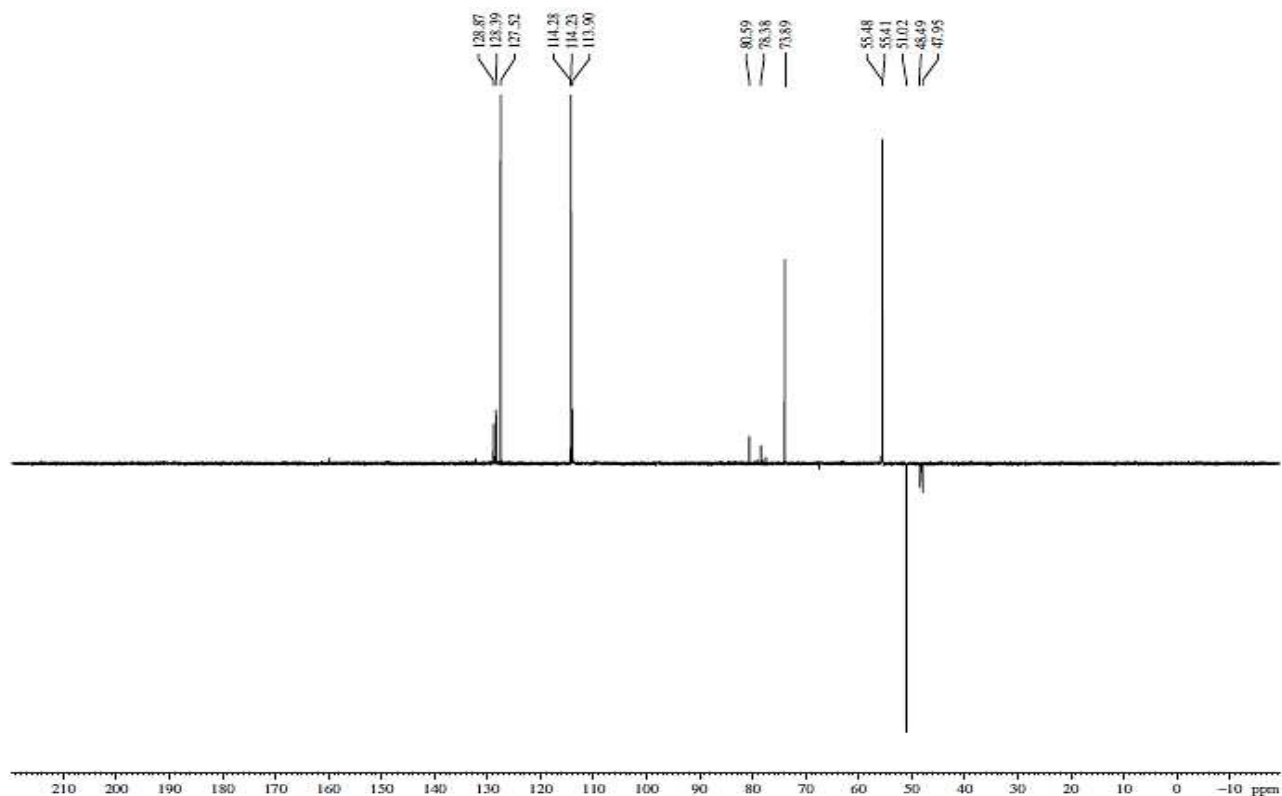
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

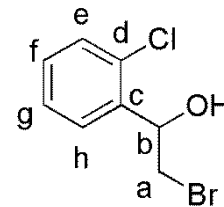


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-BROMO-1-(2-
CLOROFENIL)ETANOL (RAC-10 H) (ANEXO 9)**

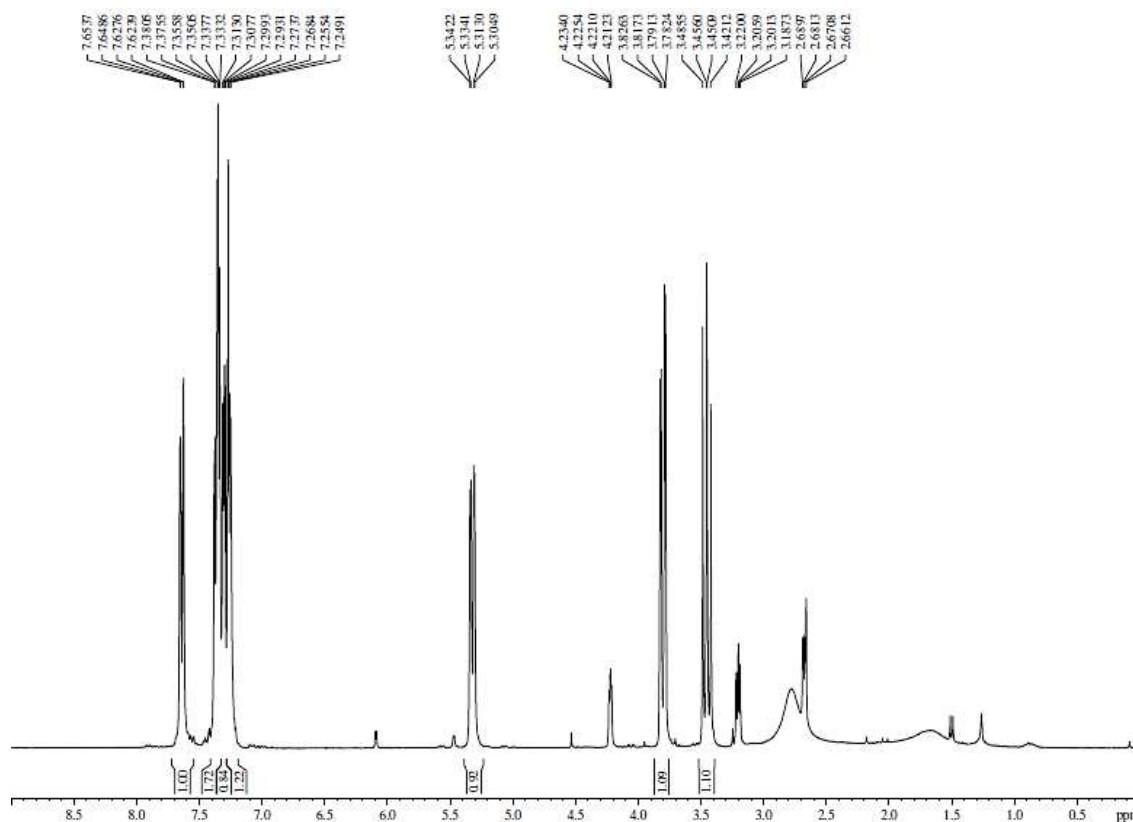
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 3,42-3,48 (dd, *J*= 18,0 Hz e 9,0 Hz, 1H_a); 3,78-3,82 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 5,30-5,34 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,24-7,38 (m, 3H_{egh}); 7,62-7,65 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_f).



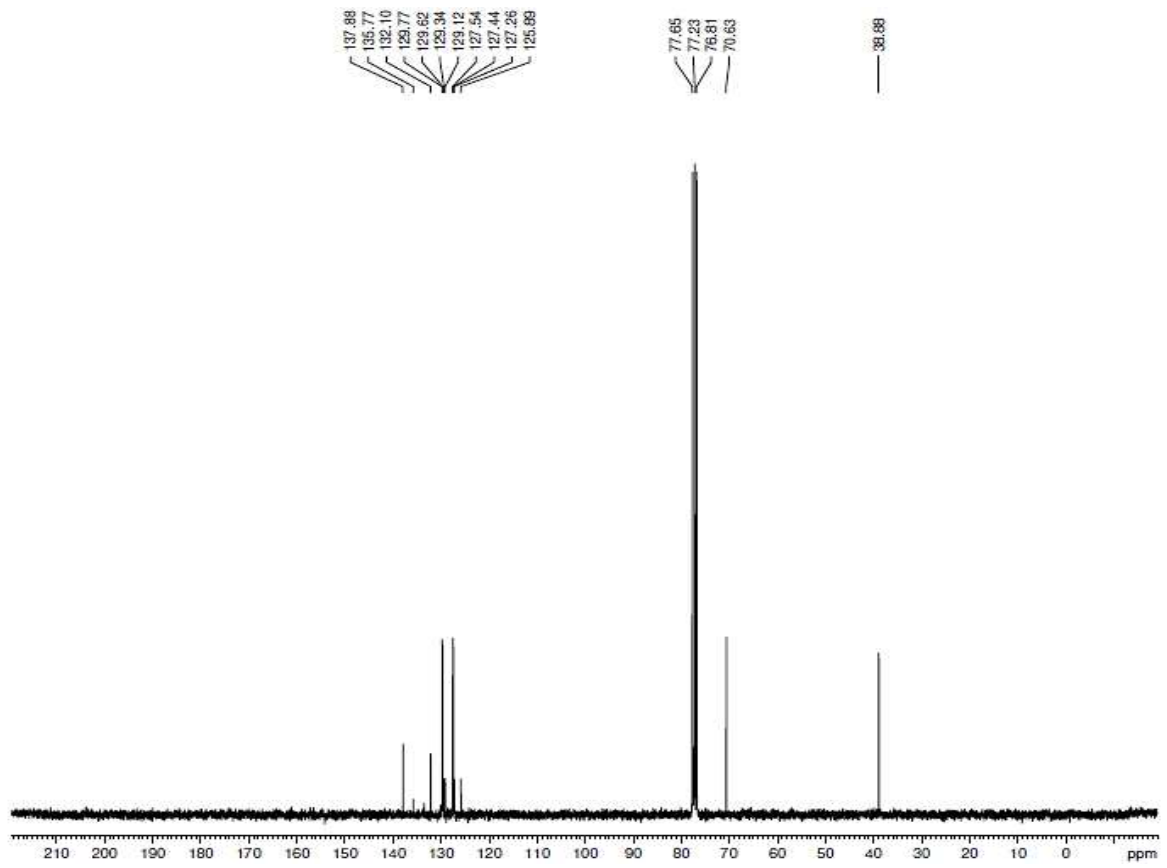
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 38,8 (C_a); 70,6 (C_b); 127,4 (C_c); 127,5 (C_e); 129,6 (C_h); 129,7 (C_f); 132,1 (C_e); 137,8 (C_d).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 438,8 (C_a); 70,6 (C_b); 127,4 (C_c); 127,5 (C_e); 129,6 (C_h); 129,7 (C_f).

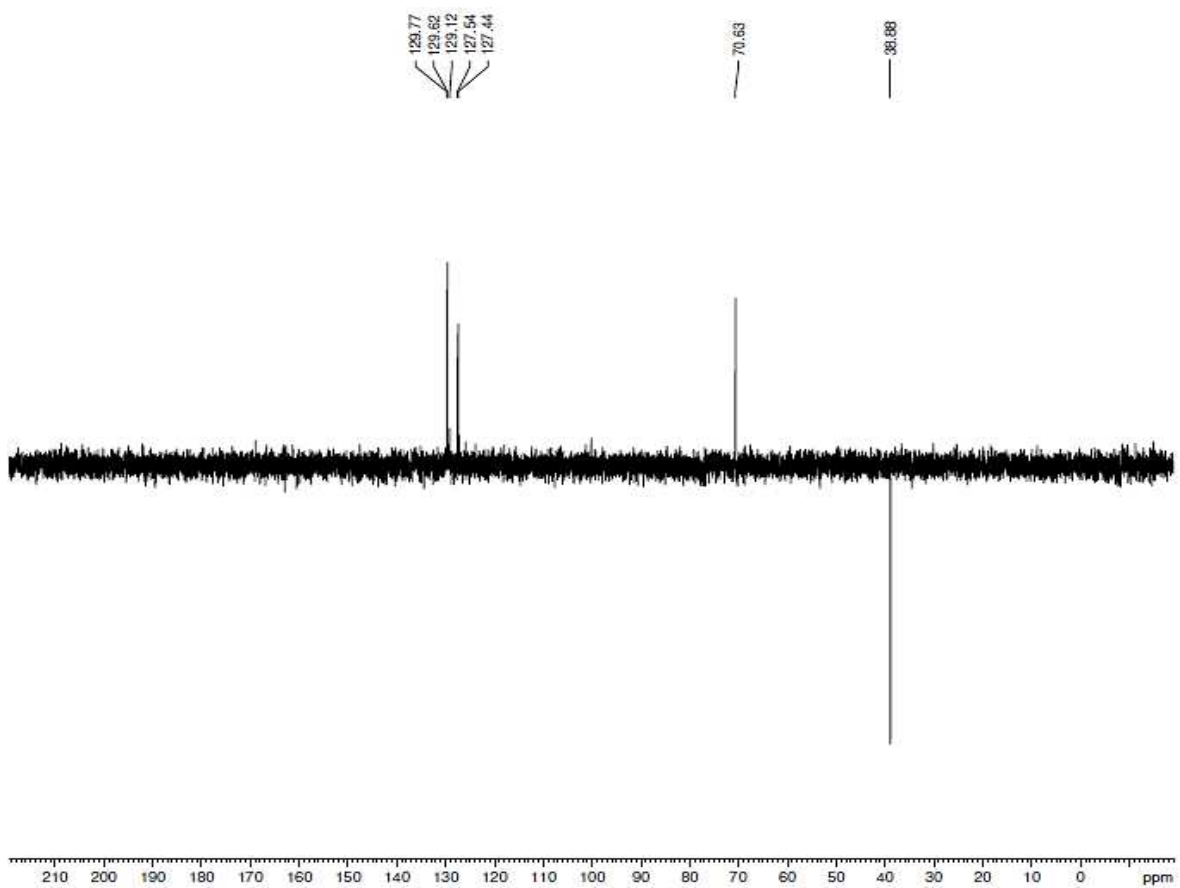
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

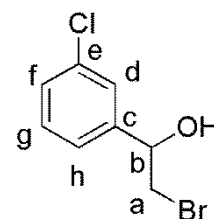


**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-BROMO-1-(3-
CLOROFENIL)ETANOL (RAC-10 I) (ANEXO 10)**

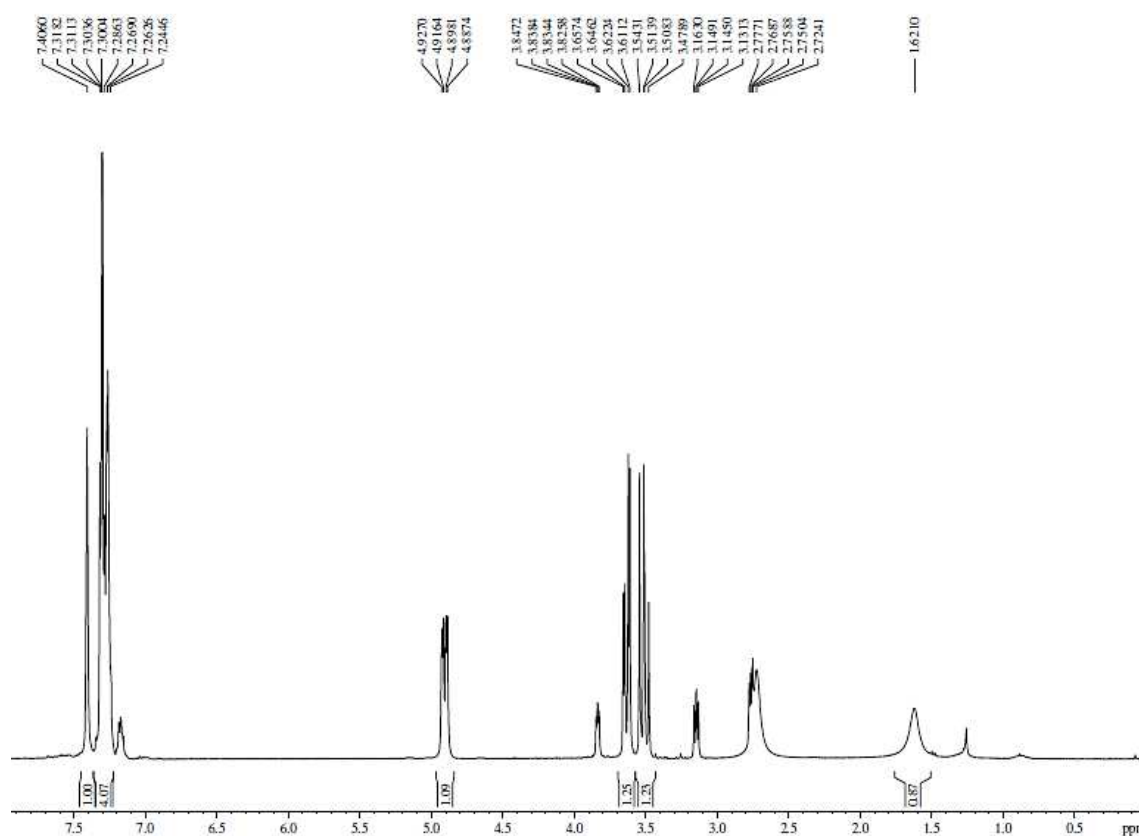
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 1,62 (OH); 3,47-3,54 (dd, *J*= 18,0 Hz e 9,0 Hz, 1H_a); 3,61-3,65 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 4,72-4,88 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,24-7,31 (m, 3H_{fgh}); 7,40 (s, 1H_d).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 40,0 (C_a); 73,3 (C_b); 124,3 (C_d); 126,4 (C_f); 128,8 (C_h); 130,1 (C_g); 134,8 (C_c); 142,5 (C_e).

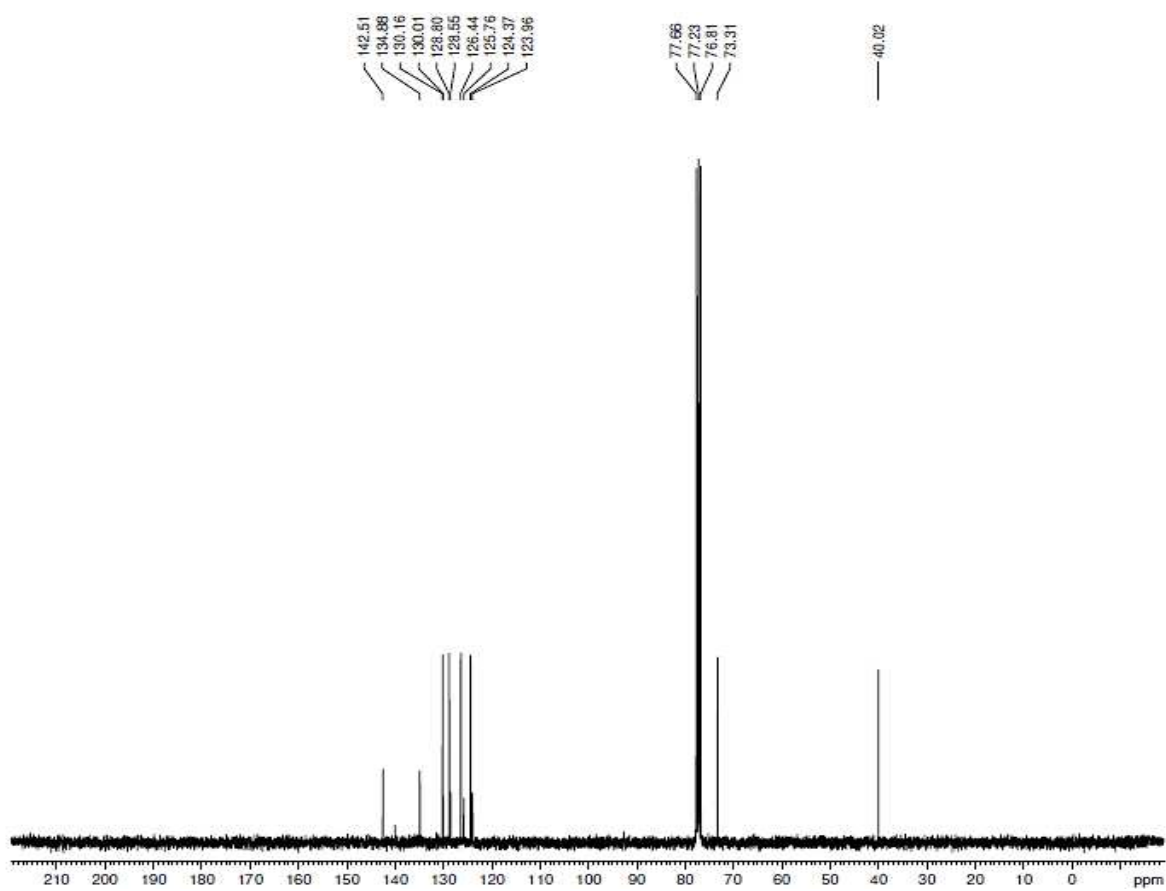
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 40,0 (C_a); 73,3 (C_b); 124,3 (C_d); 126,4 (C_f); 128,8 (C_h); 130,1 (C_g).



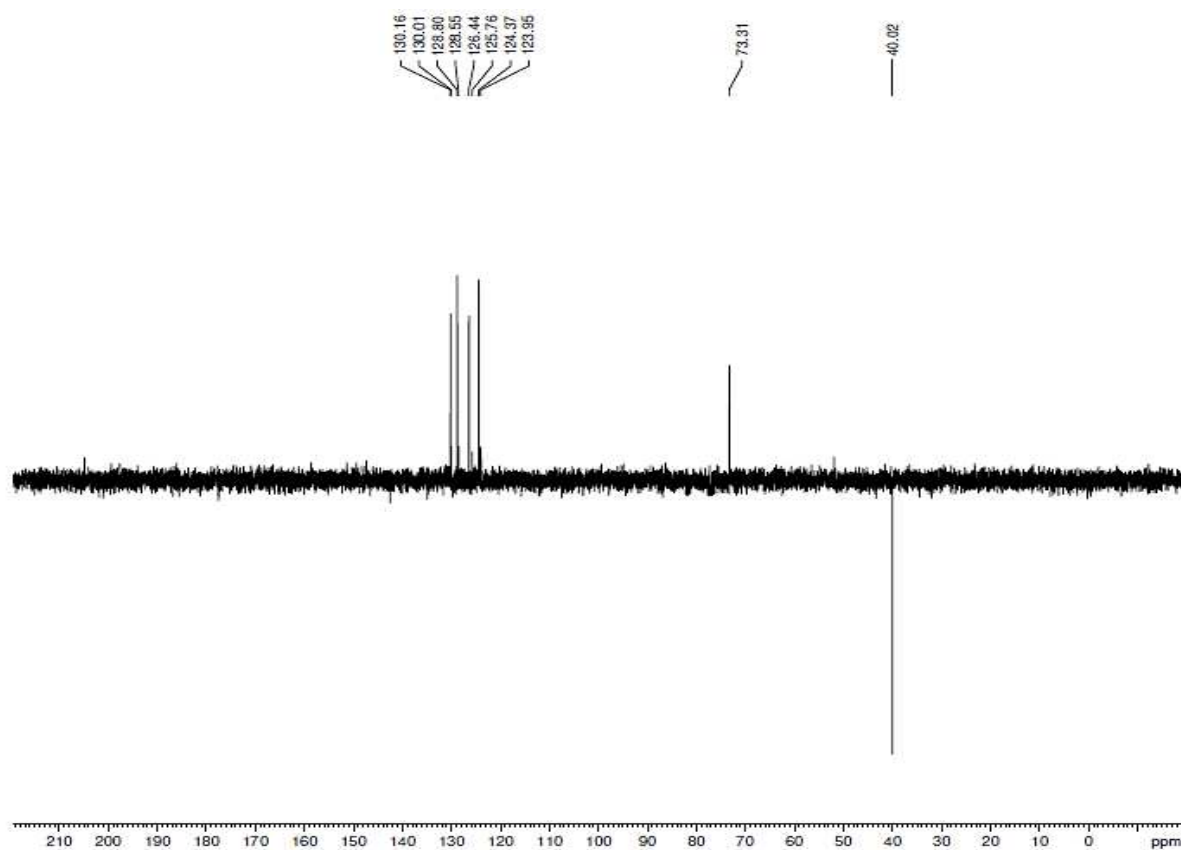
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

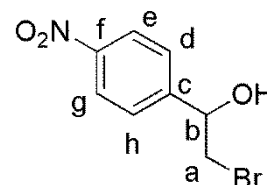


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-BROMO-1-(4-NITROFENIL)ETANOL (RAC-10 J) (ANEXO 11)

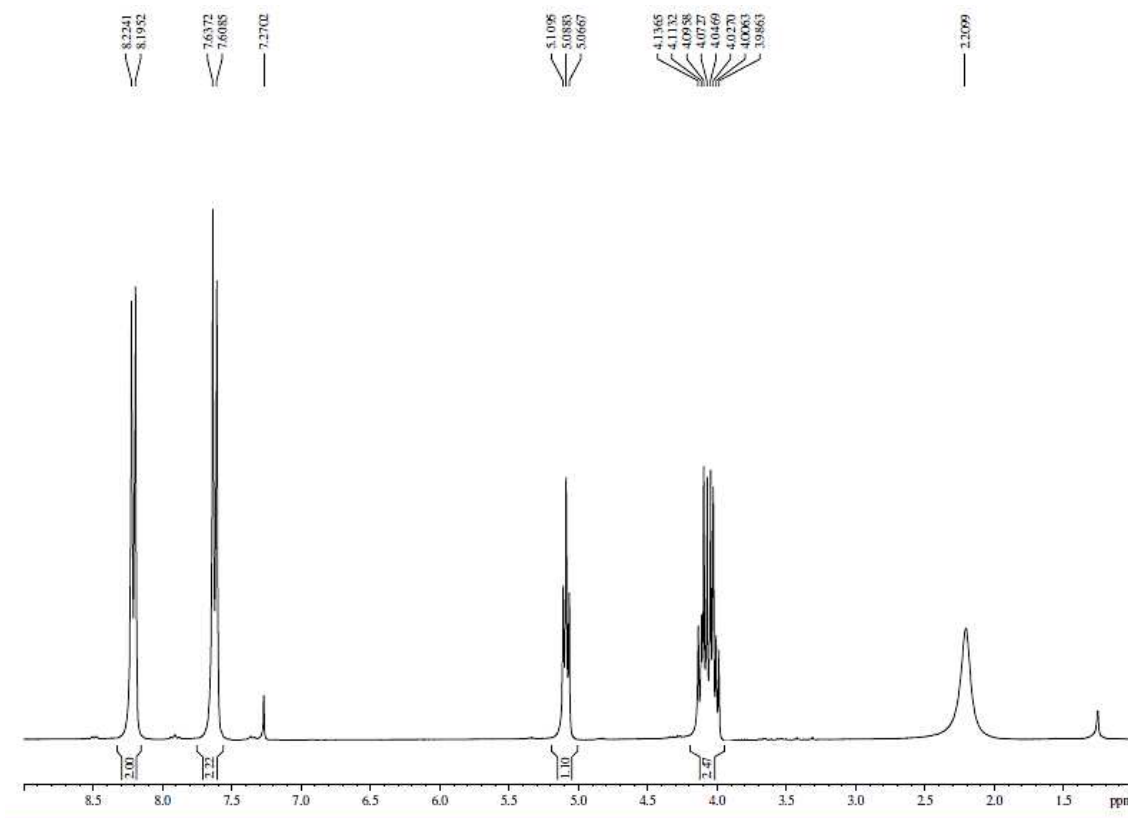
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,20 (OH); 3,98-4,13 (m, 2H_a); 5,06-5,10 (t, J= 12,8 Hz e 6,3 Hz, 1H_b); 7,60-7,63 (d, J= 8,6 Hz, 2H_{dh}); 8,19-8,22 (d, J= 8,6 Hz, 2H_{eg}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 53,8 (C_b); 67,2 (C_a); 124,1 (C_d, C_h); 129,2 (C_e, C_g); 145,7 (C_c); 148,0 (C_f).

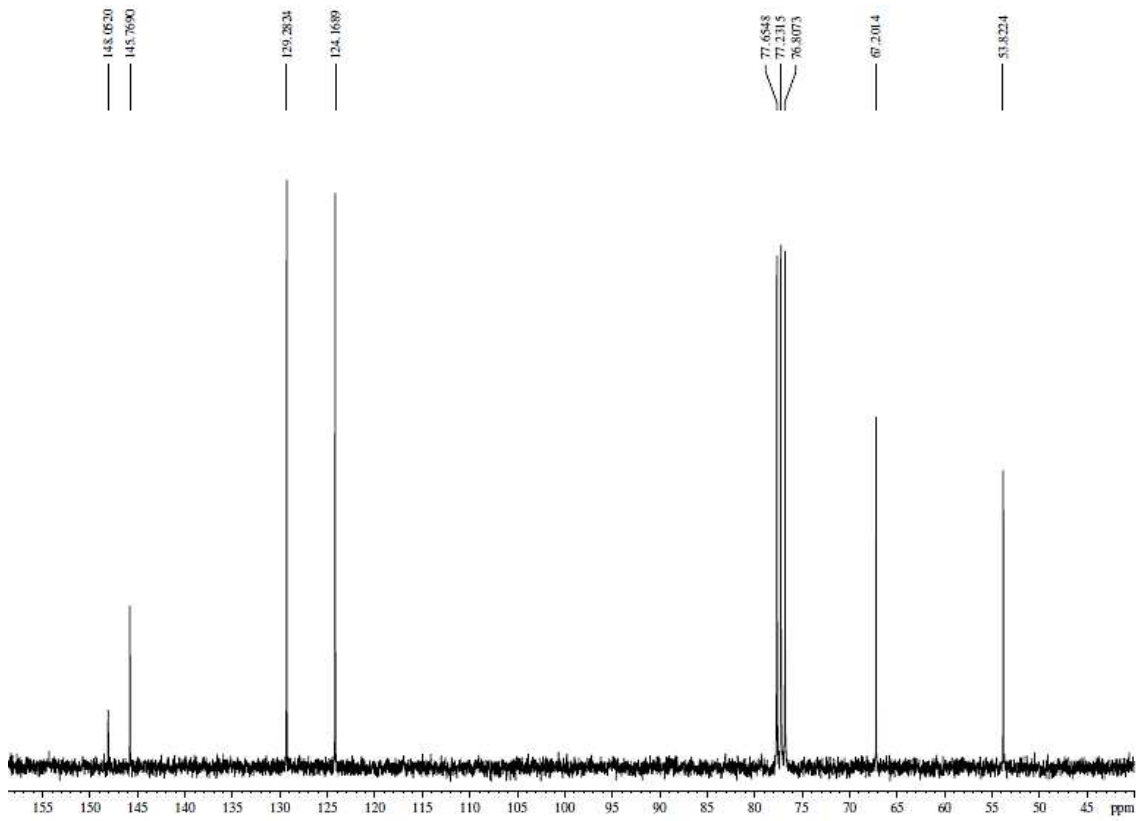
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 53,8 (C_b); 67,2 (C_a); 124,1 (C_d, C_h); 129,2 (C_e, C_g).



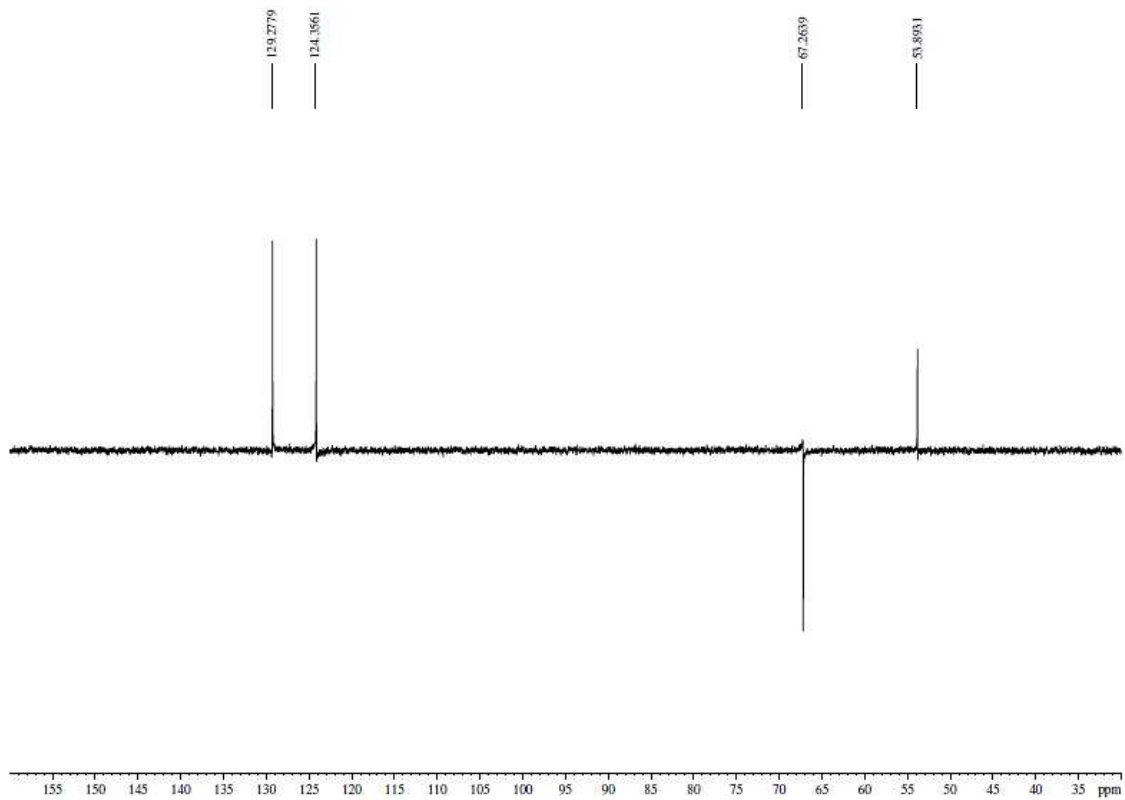
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



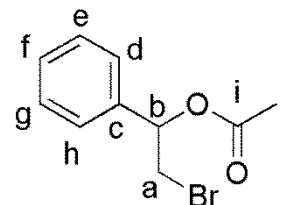
DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-ACETATO DE 2-BROMO-1-FENILETILA (RAC-11 A) (ANEXO 12)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,15 (s, 3H_i);

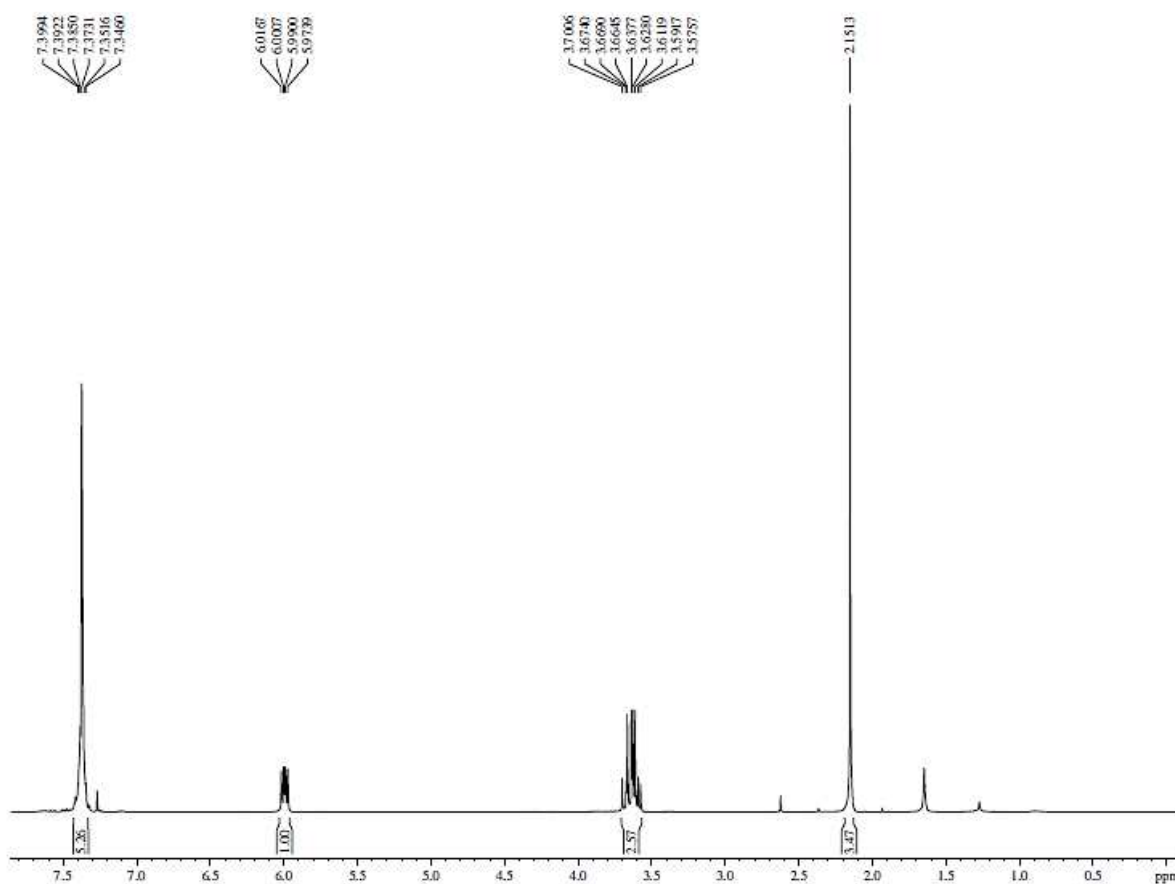
3,573,60 (m, 2H_a); 5,97-6,01 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,34-7,39 (m, 5H_{defgh}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (C_j); 34,3 (C_a); 75,0 (C_b); 126,7 (C_d, C_h); 128,9 (C_f); 129,0 (C_e, C_g); 137,8 (C_c); 170,0 (C_i).

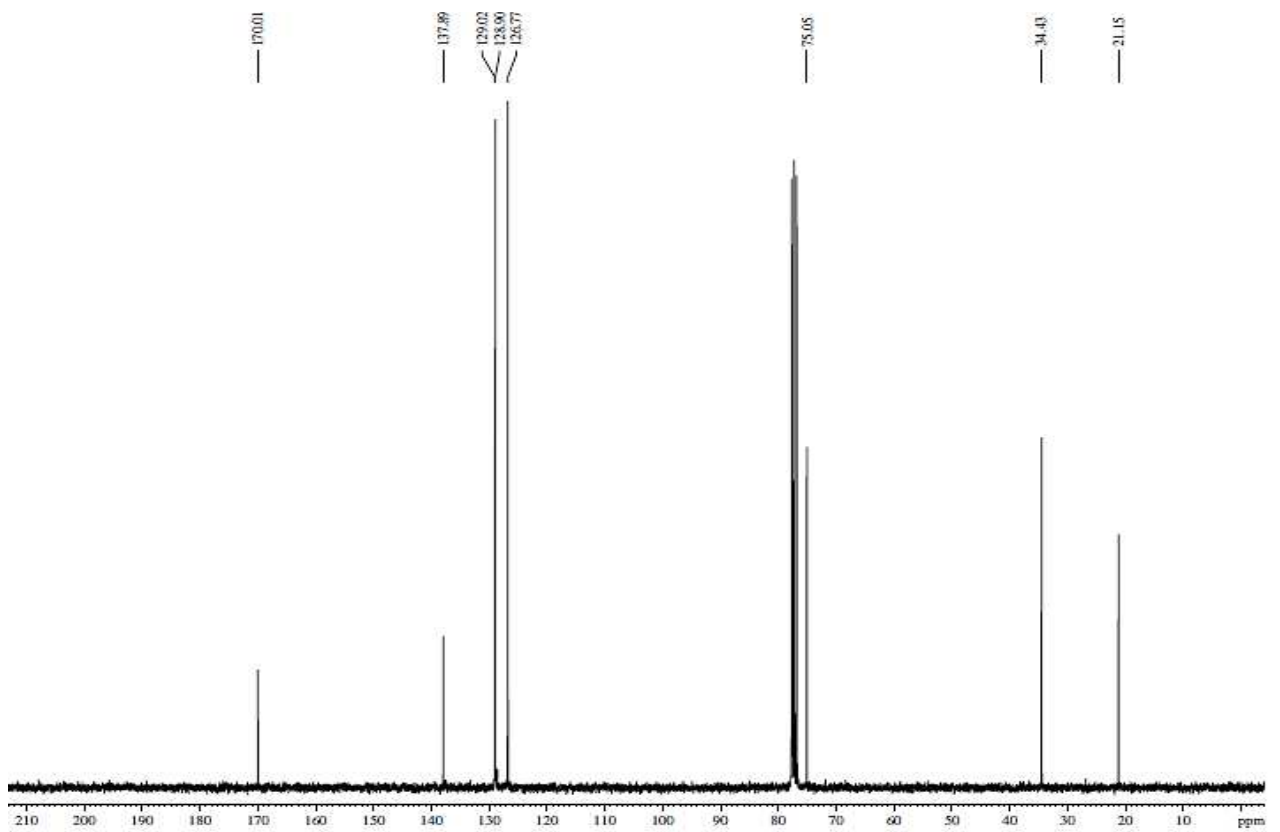
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (C_j); 34,3 (C_a); 75,0 (C_b); 126,7 (C_d, C_h); 128,9 (C_f); 129,0 (C_e, C_g).



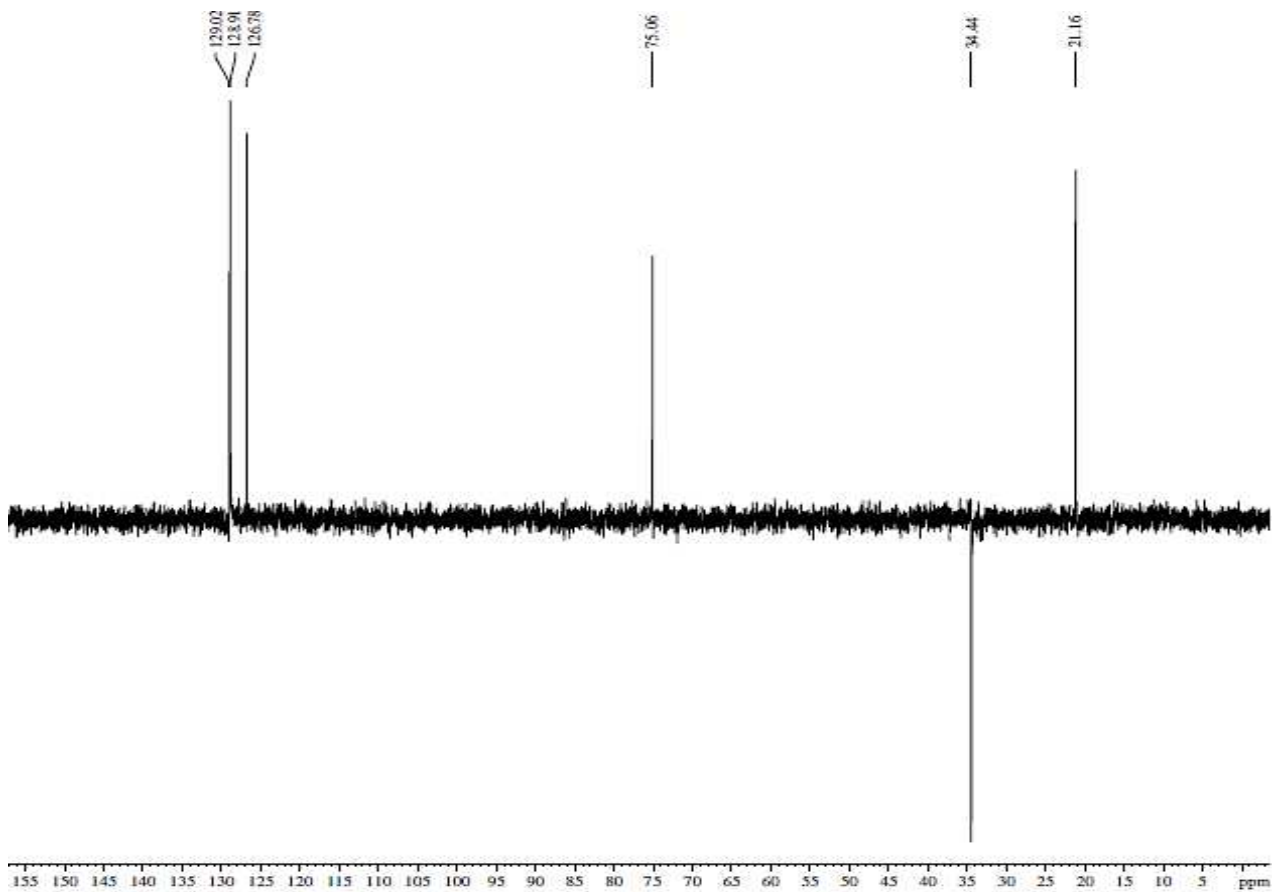
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



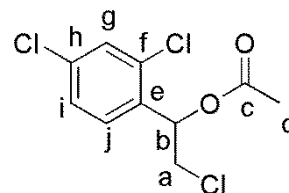
Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-ACETATO DE 2-CLORO-1-(2,4-DICLOROFENIL)ETILA (RAC-11 B) (ANEXO 13)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,17 (s, 3H_d);

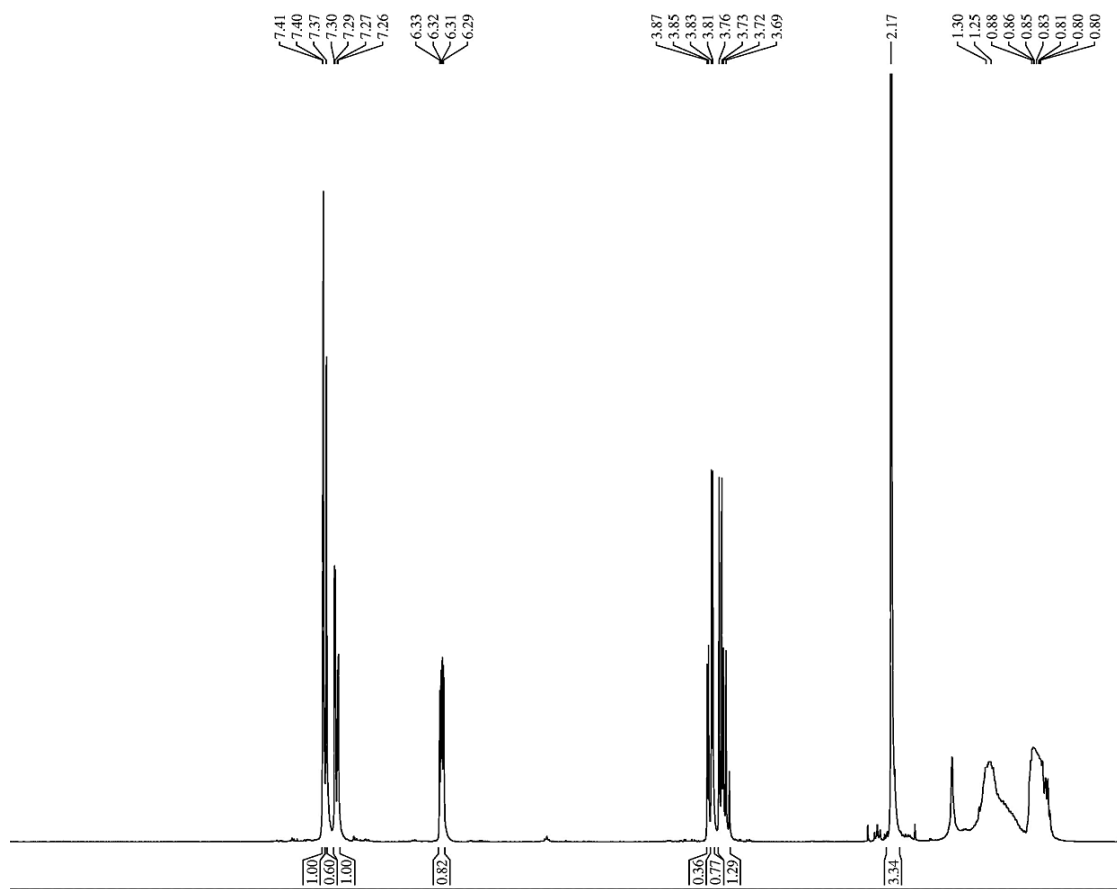
3,69-3,76 (dd, *J*= 11,8 Hz e 4,9 Hz, 1H_a); 3,81-3,87 (dd, *J*= 11,8 Hz e 8,1 Hz, 1H_a); 6,29-6,33 (dd, *J*= 10,6 Hz e 3,7 Hz, 1H_b); 7,26-7,30 (dd, *J*= 10,5 Hz e 2,1 Hz, 1H_i); 7,37-7,41 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H_j); 7,40 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H_g).



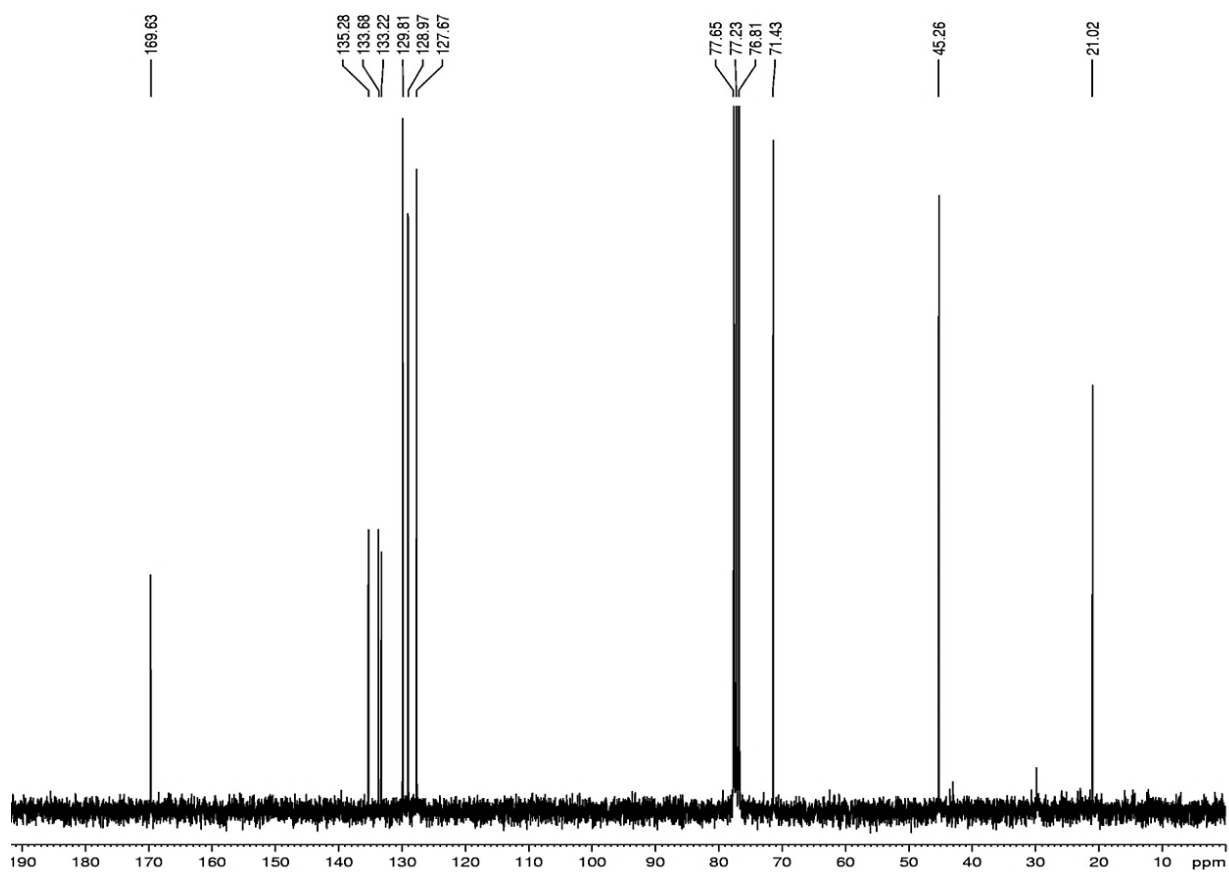
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_d); 45,2 (C_a); 71,4 (C_b); 127,7 (C_g); 128,9 (C_i); 129,8 (C_j); 133,2 (C_h); 133,7 (C_f); 135,3 (C_e); 169,6 (C_c).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_d); 45,2 (C_a); 71,4 (C_b); 127,7 (C_g); 128,9 (C_i); 129,8 (C_j).

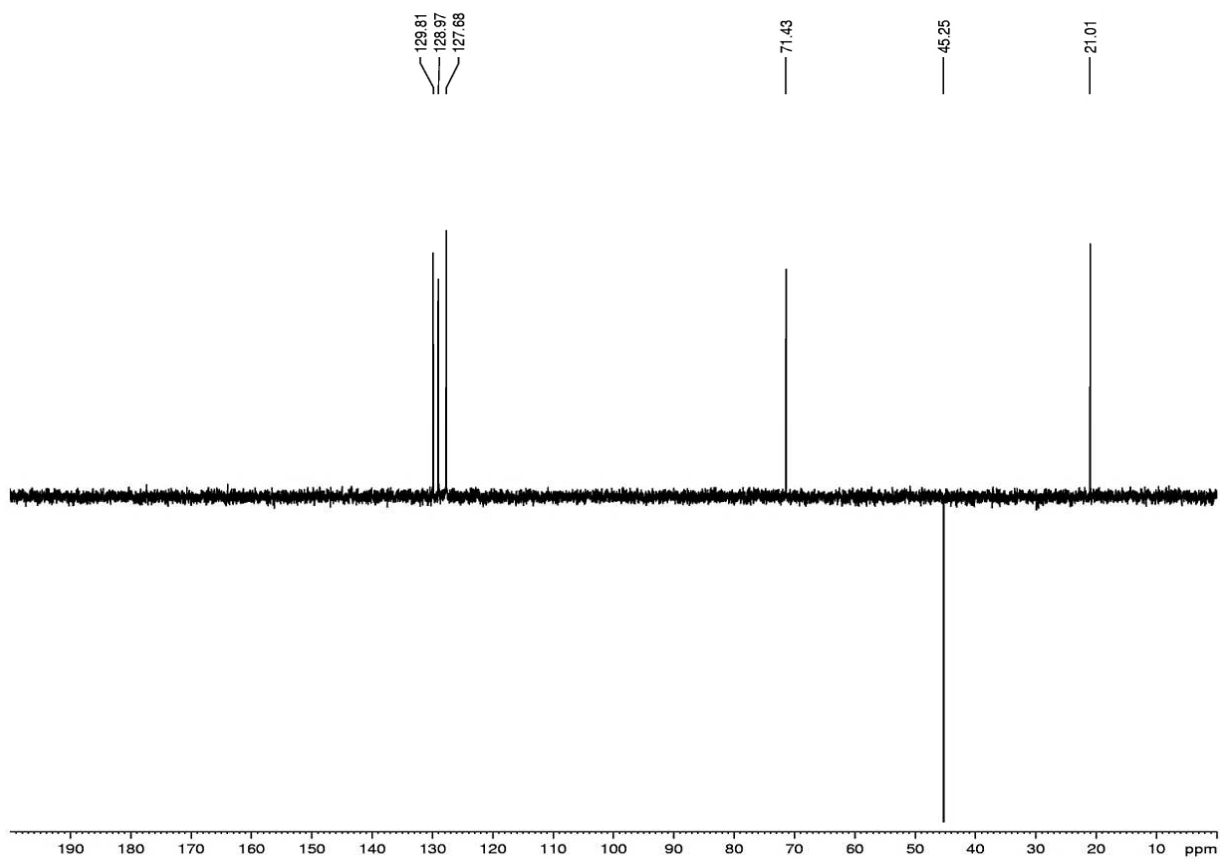
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO *RAC*-ACETATO DE 2-CLORO-1-(4-CLOROFENIL)ETILA (*RAC*-11 C) (ANEXO 14)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,14 (s, 3H_d);

3,69-3,78 (m, 2H_a); 5,91-5,93 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,27-7,36 (m, 4H_{f,g,i,j}).

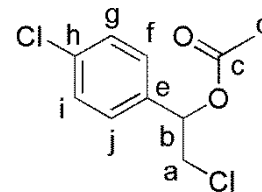
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (C_d); 46,3 (C_a); 74,5 (C_b);

128,3 (C_g, C_i); 129,1 (C_f, C_j); 134,9 (C_e); 135,8 (C_h);

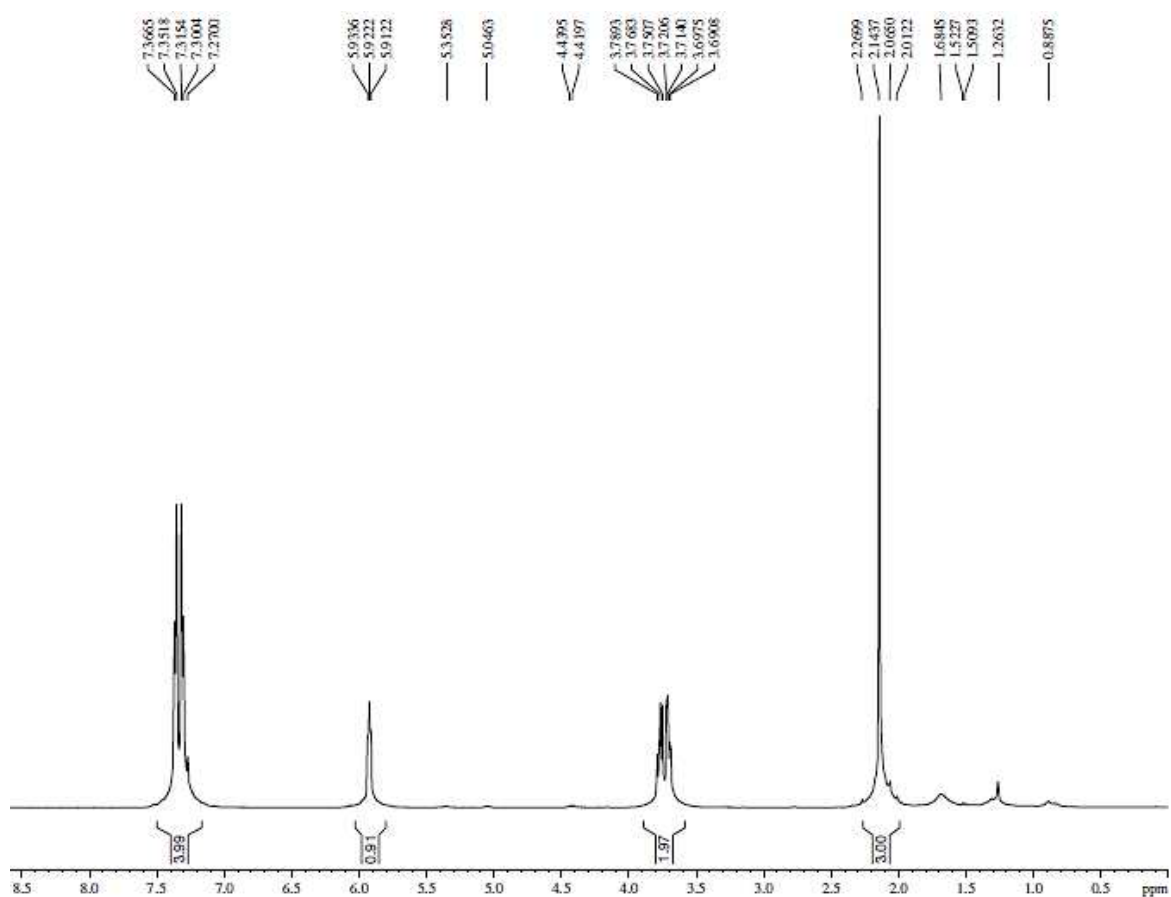
170,0 (C_c).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (C_d); 46,3 (C_a); 74,5 (C_b); 128,3 (C_g, C_i);

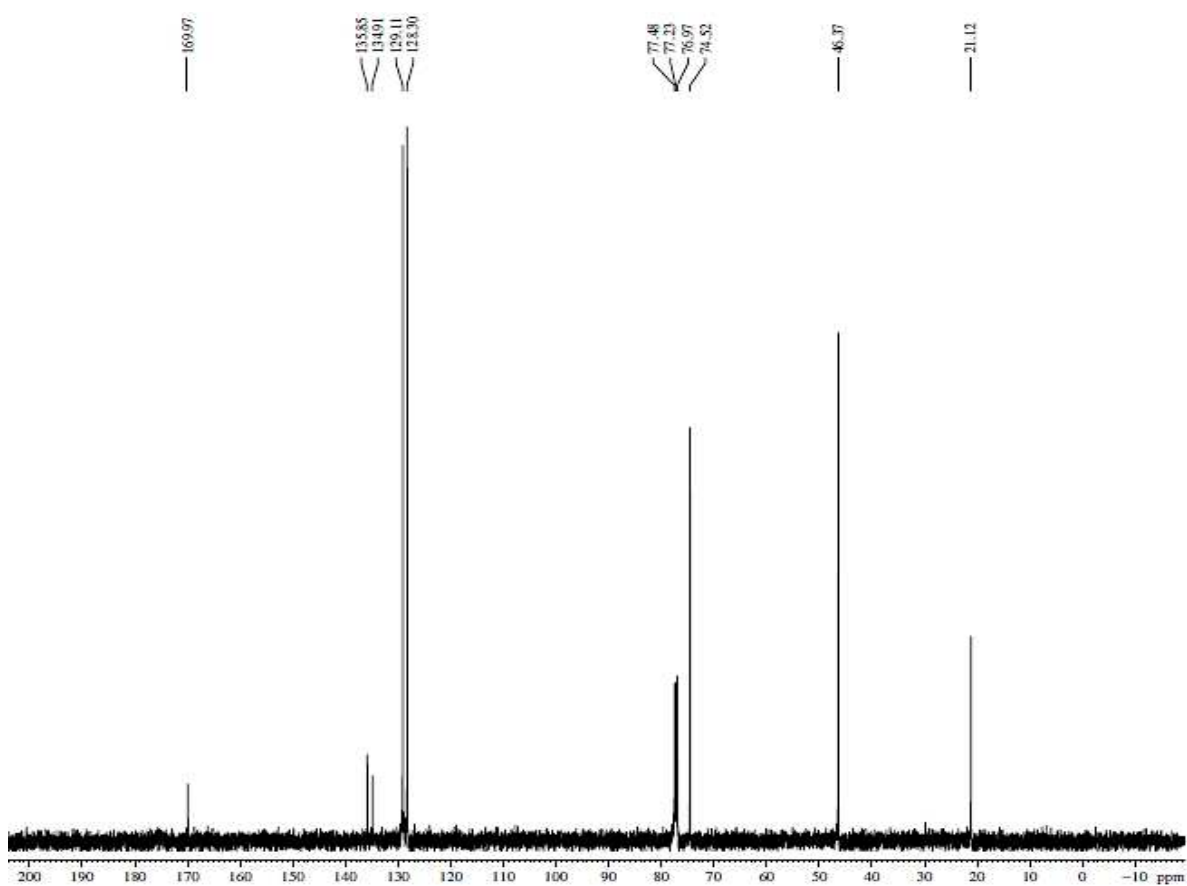
129,1 (C_f, C_j).



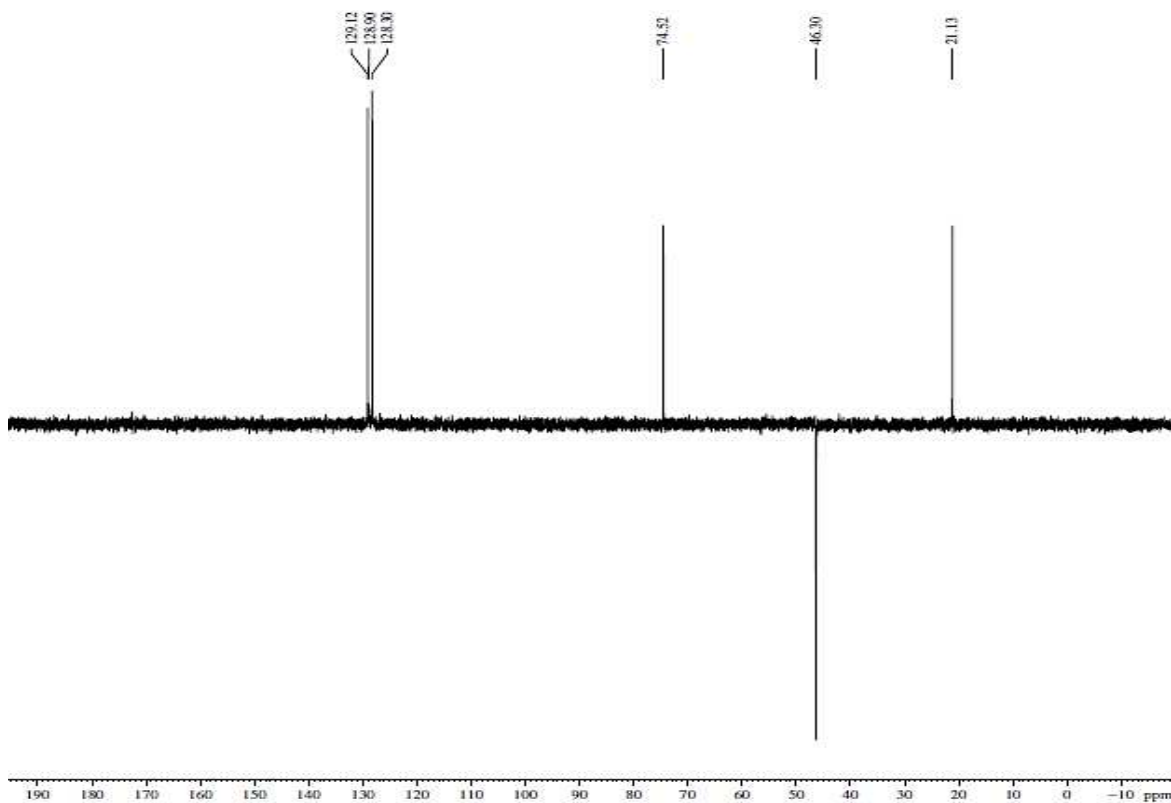
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



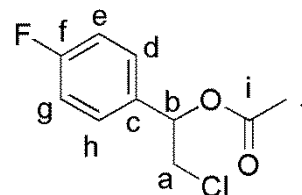
**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO *RAC*-ACETATO DE 2-CLORO-1-(4-
FLUOROFENIL)ETILA (*RAC*-11 D) (ANEXO 15)**

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,14 (s, 3H_j);

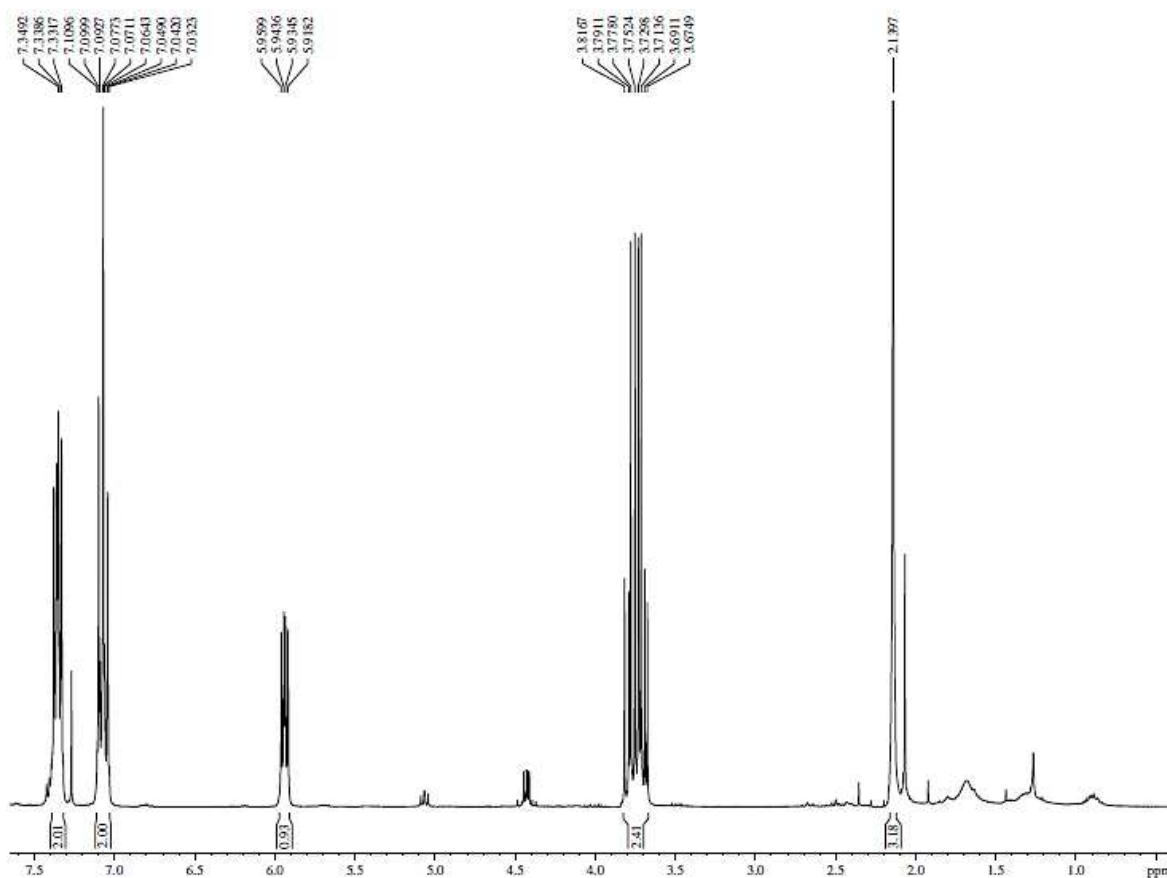
3,67-3,81 (m, 2H_a); 5,91-5,95 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,03-7,10 (m, 2H_{eg}); 7,33-7,34 (m, 2H_{dh}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (C_j); 46,5 (C_a); 74,6 (C_b); 115,7 (C_g, C_e); 128,7 (C_d, C_h); 161,4 (C_c); 164,7 (C_f); 170,0 (C_i).

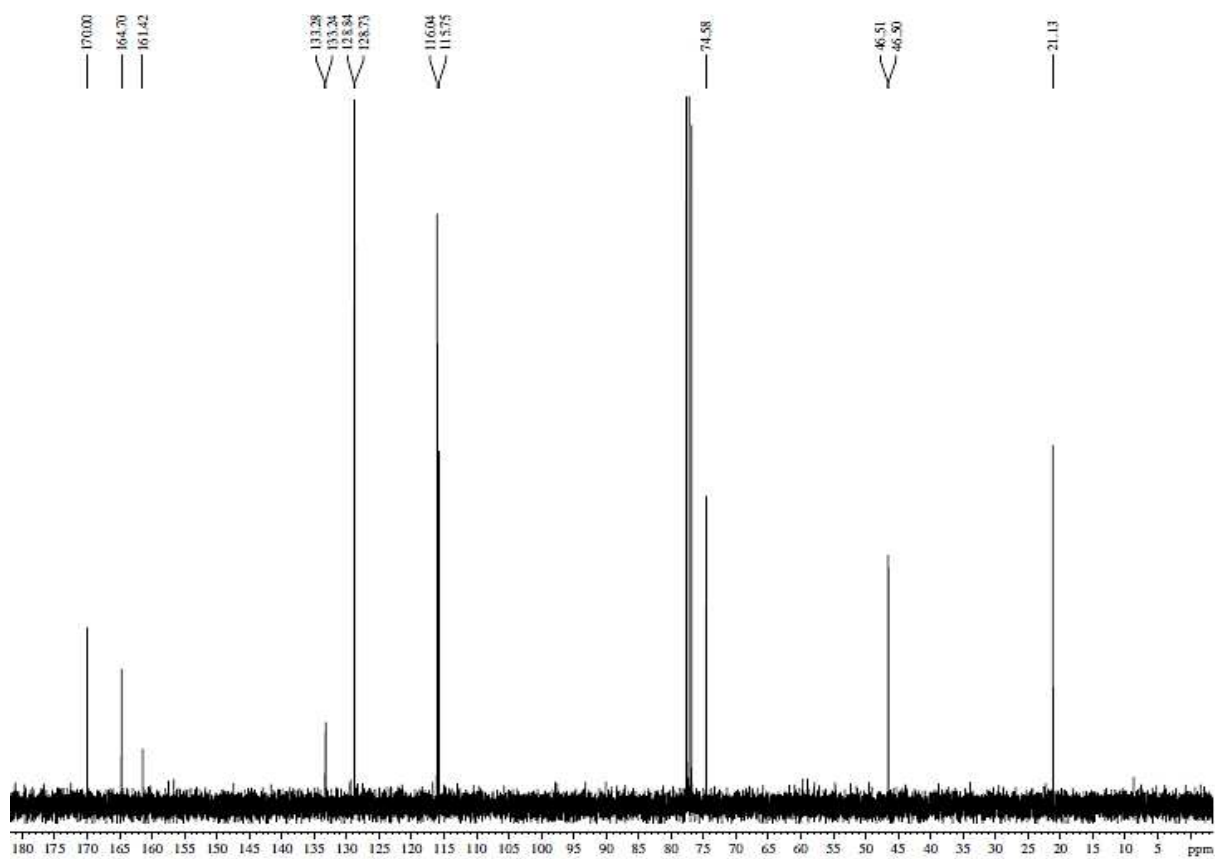
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (C_j); 46,5 (C_a); 74,6 (C_b); 115,7 (C_g, C_e); 128,7 (C_d, C_h).



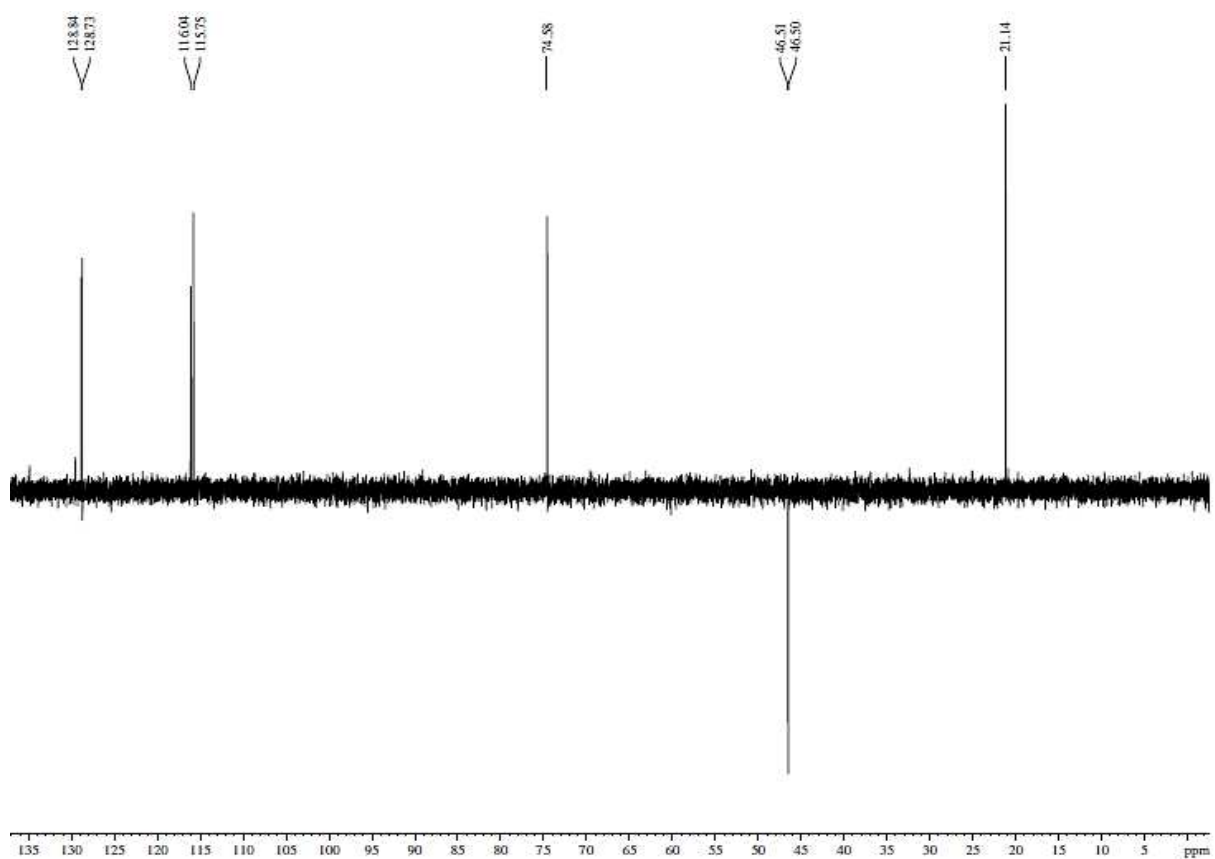
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



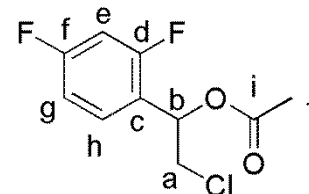
DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-ACETATO DE 2-CLORO-1-(2,4-DIFLUOROFENIL)ETILA (RAC-11 E) (ANEXO 16)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,06 (s, 3H_i);

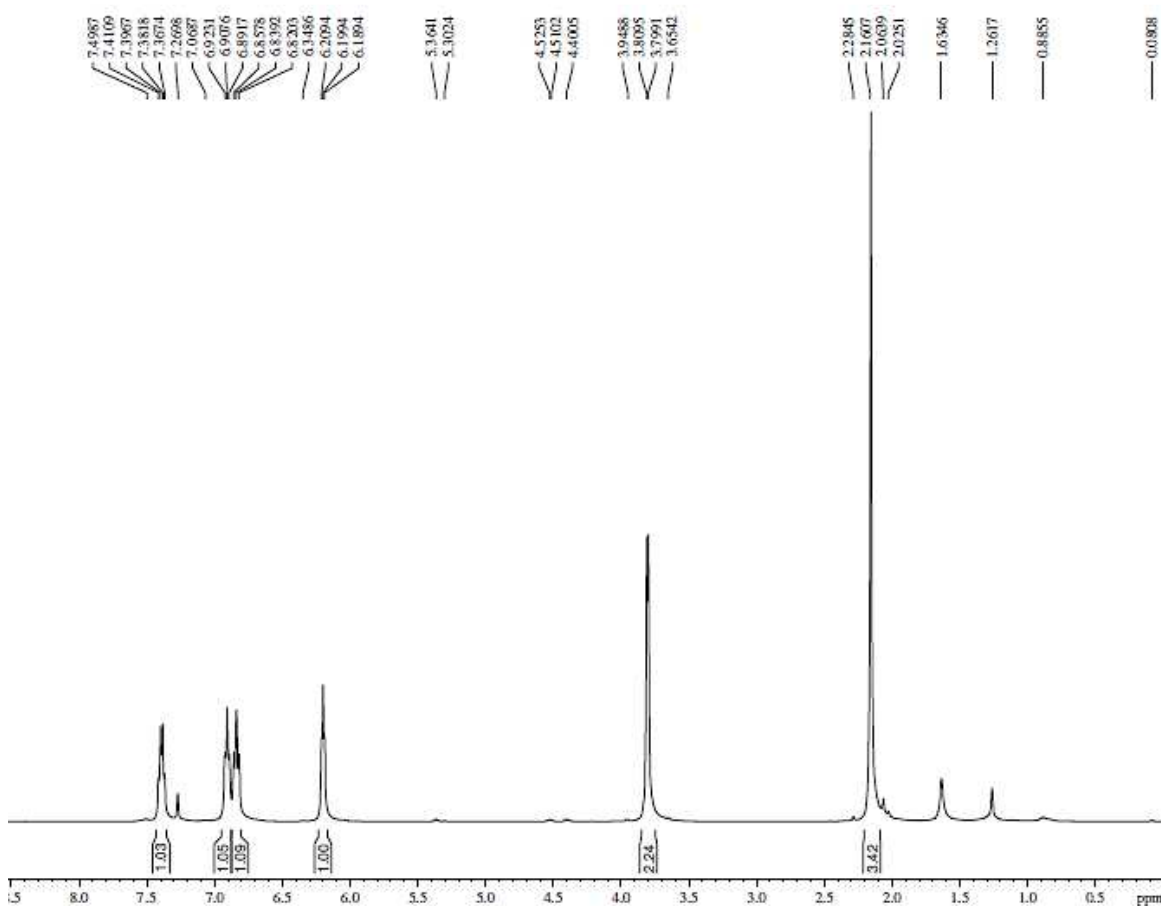
3,79-3,80 (m, 2H_a); 6,18-6,20 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 6,82-6,85 (m, 1H_e); 6,89-6,92 (m, 1H_g); 7,36-7,41 (m, 1H_h).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_j); 45,4 (C_a); 69,3 (C_b); 104,4 (C_e); 111,7 (C_g); 120,6 (C_c); 129,5 (C_h); 161,3 (C_d); 164,2 (C_f); 169,7 (C_i).

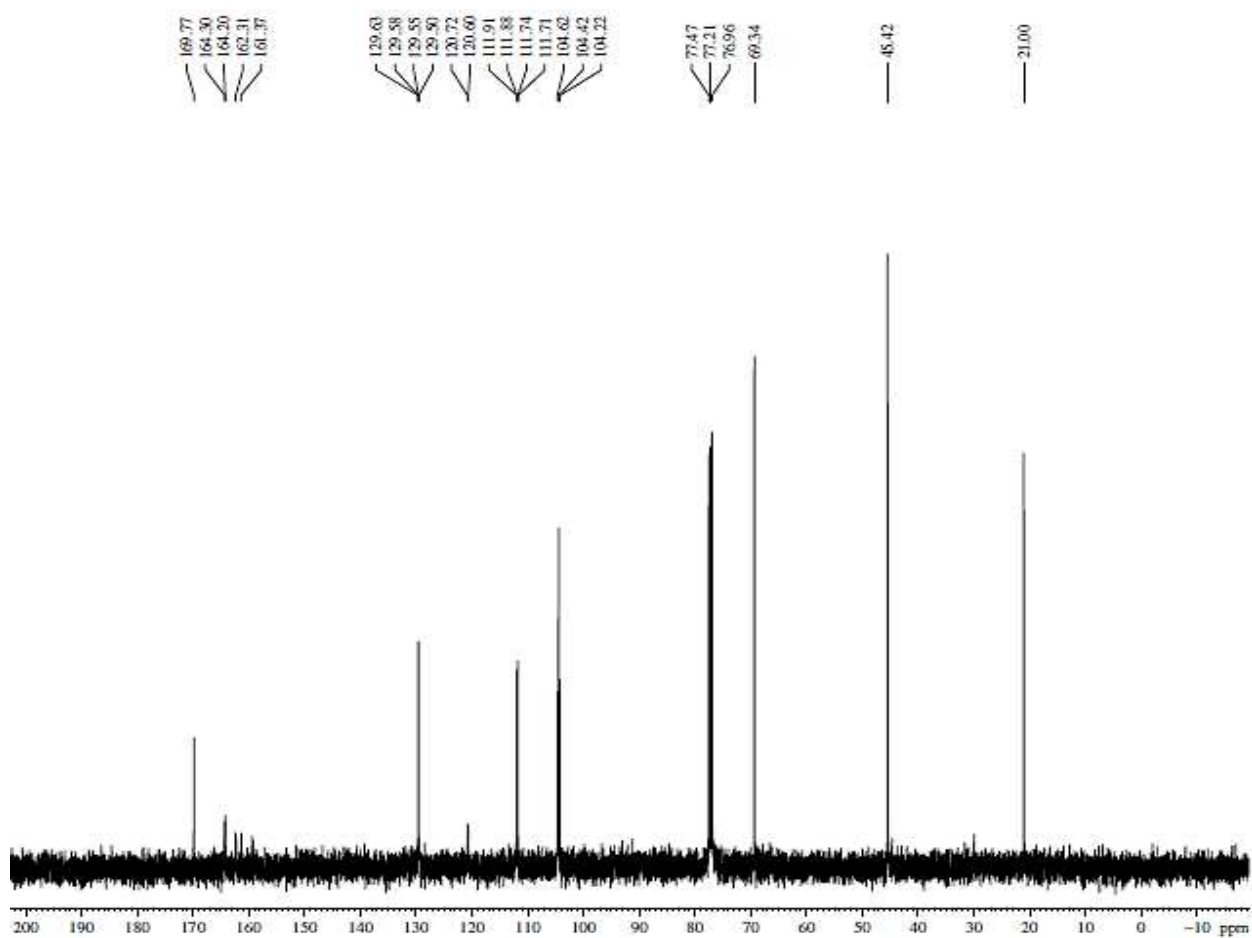
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_j); 45,4 (C_a); 69,3 (C_b); 104,4 (C_e); 111,7 (C_g); 129,5 (C_h).



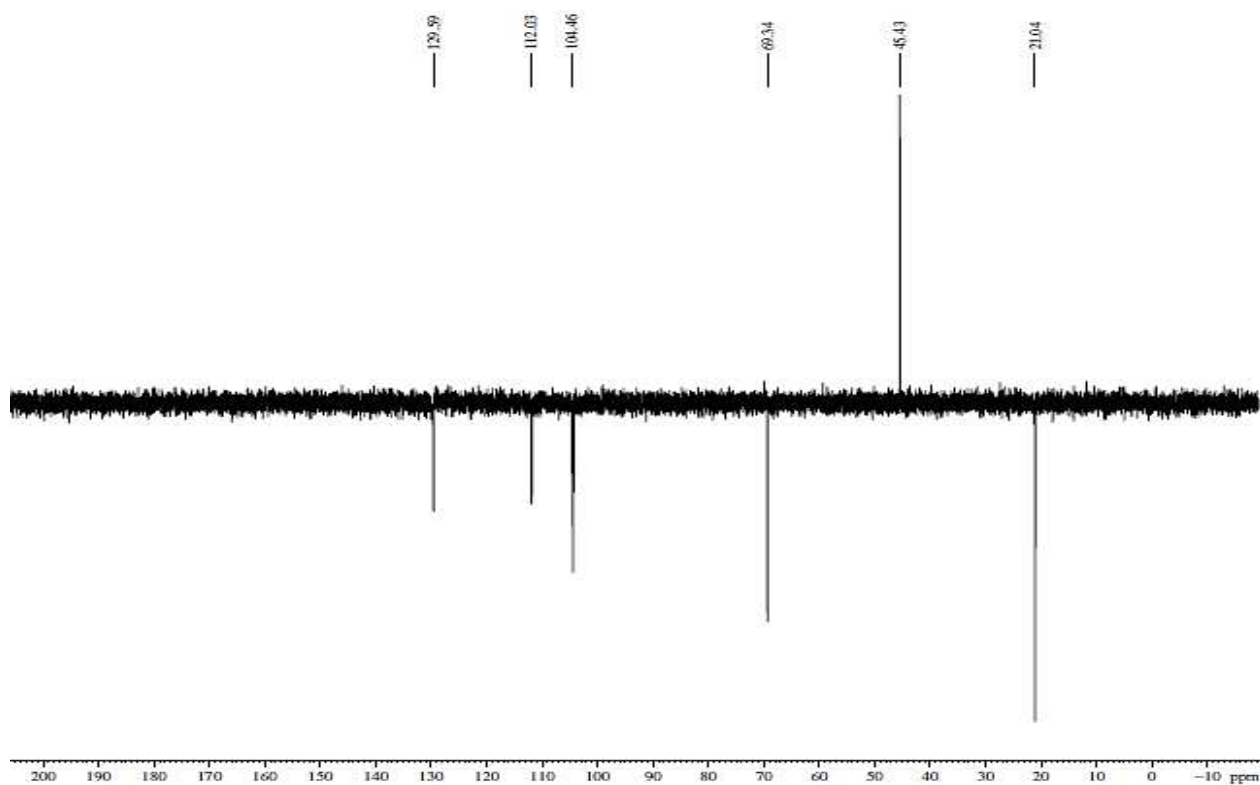
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

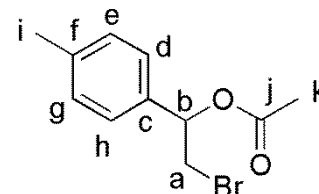


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO *RAC*-ACETATO DE 2-BROMO-1-(4-METILFENIL)ETILA (*RAC*-11 F) (ANEXO 17)

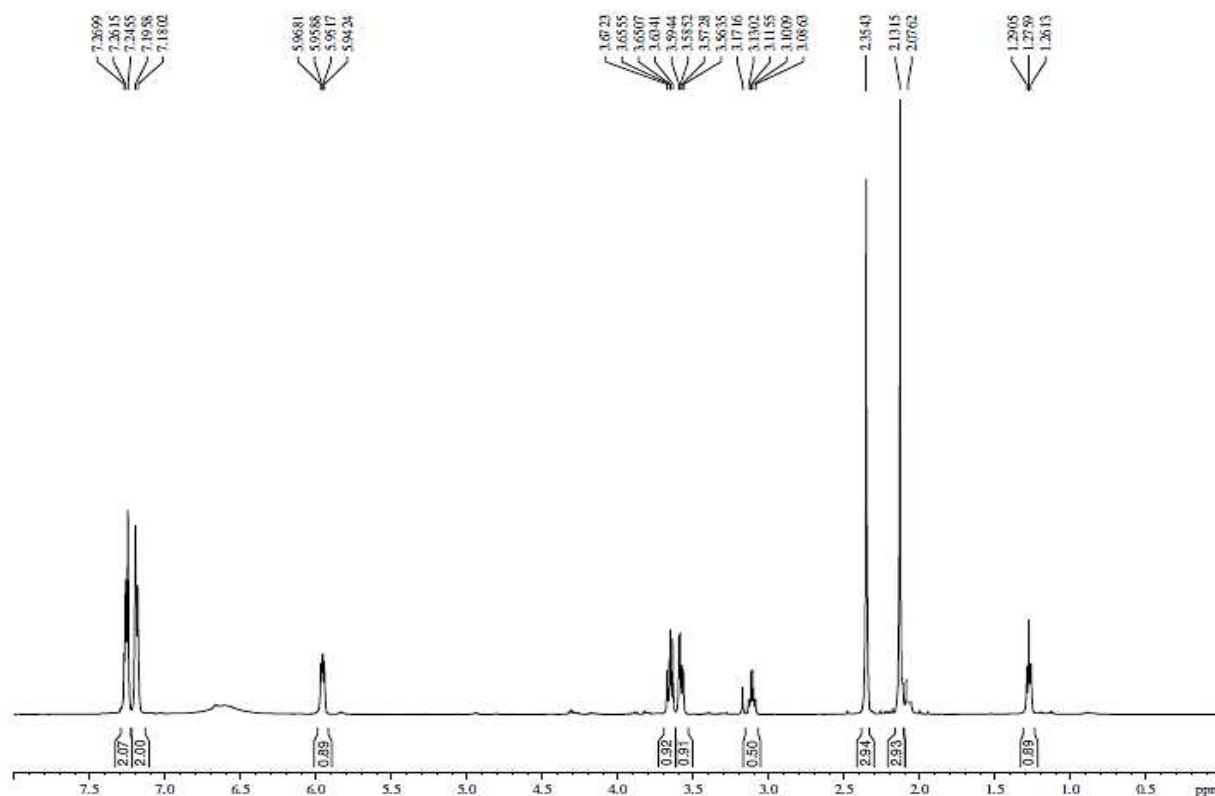
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,13 (s, 3H_k); 2,35 (s, 3H_i); 3,56-3,59 (dd, *J*= 9,2 Hz e 2,7 Hz, 1H_a); 3,63-3,67 (dd, *J*= 11,4 Hz e 5,7 Hz, 1H_a); 5,94-5,96 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,18-7,19 (d, *J*= 4,7 Hz, 2H_{cg}); 7,24-7,26 (t, *J*= 7,3 Hz e 2,5 Hz, 2H_{dh}).



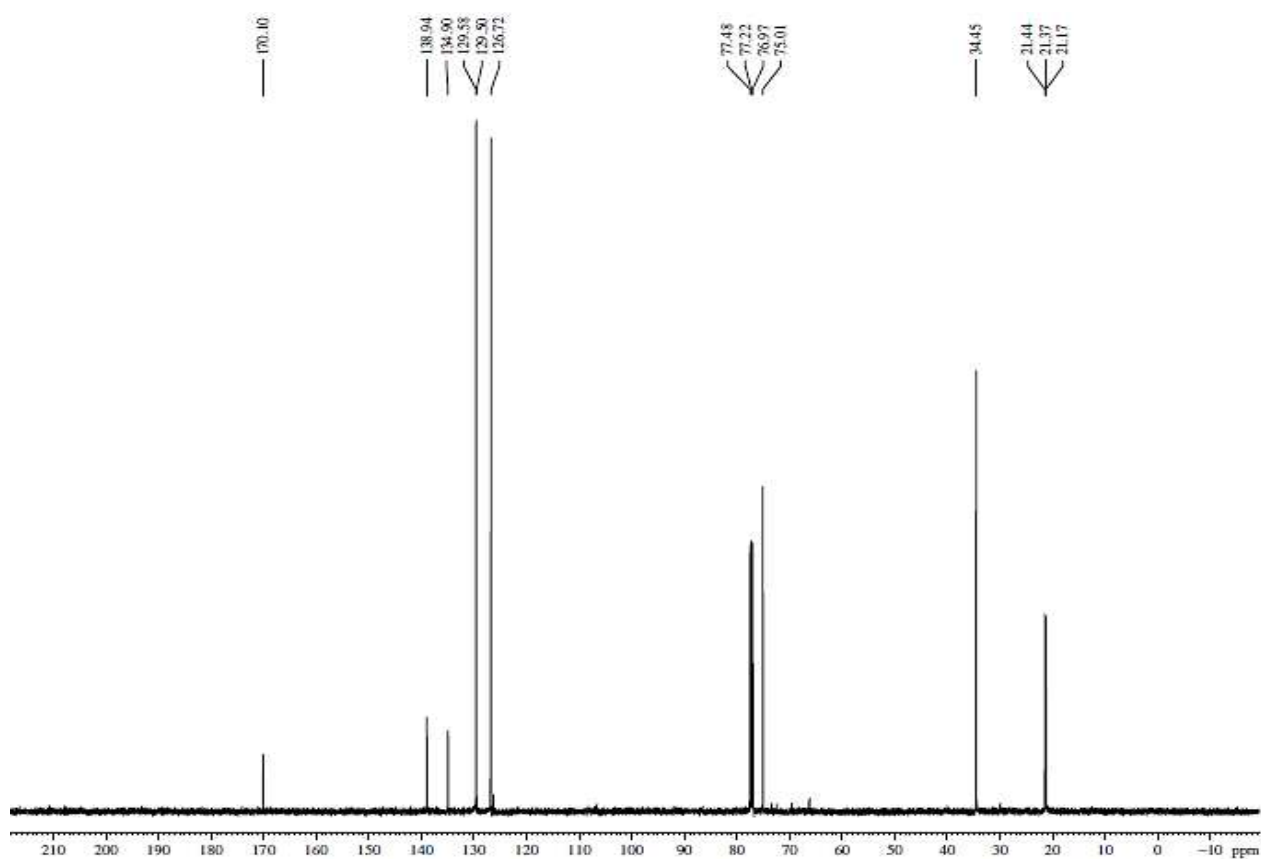
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (C_k); 21,4 (C_i); 34,3 (C_a); 75,0 (C_b); 126,7 (C_e, C_g); 129,5 (C_d, C_h); 134,9 (C_f); 138,9 (C_c); 170,1 (C_j).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (C_k); 21,4 (C_i); 34,3 (C_a); 75,0 (C_b); 126,7 (C_e, C_g); 129,5 (C_d, C_h).

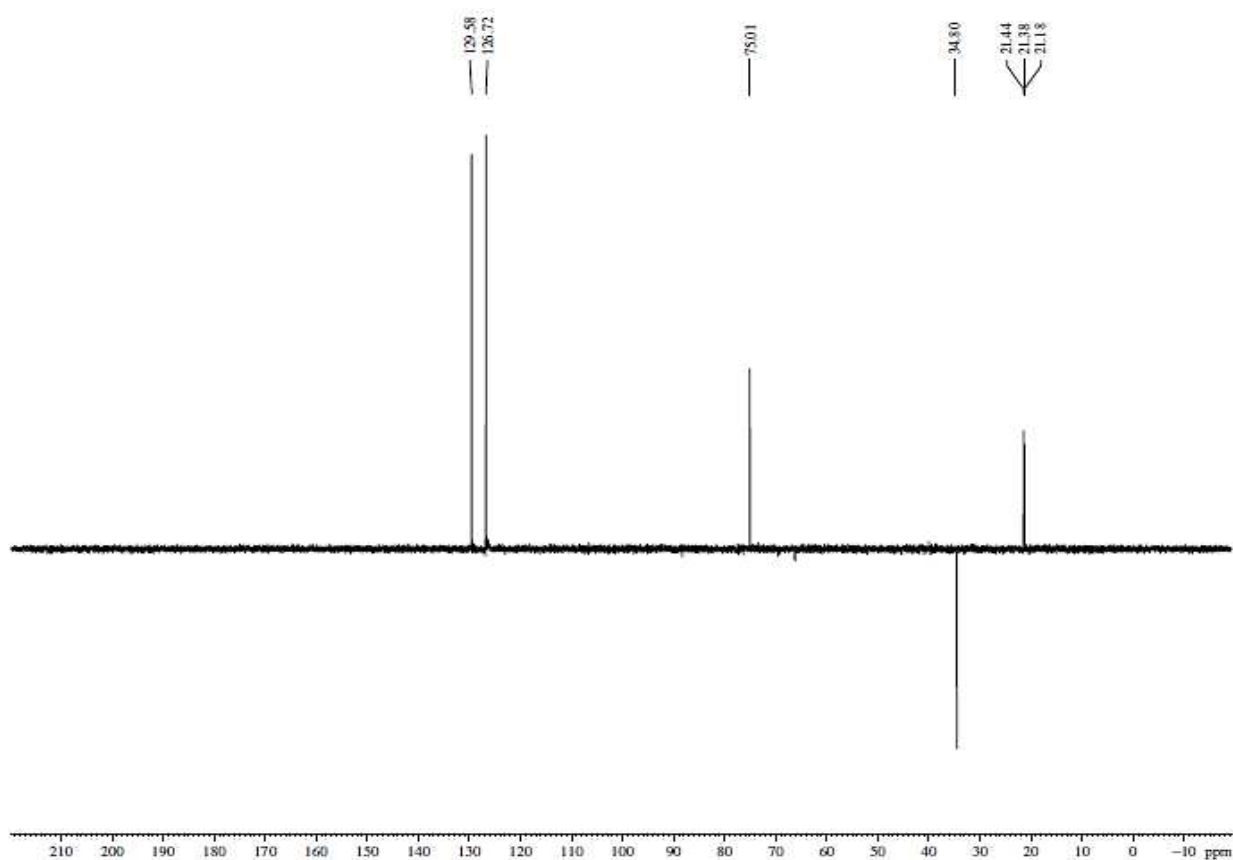
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

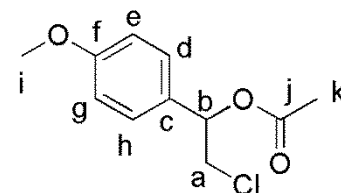


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO RAC-ACETATO DE 2-CLORO-1-(4-METOXIFENIL)ETILA (RAC-11 G) (ANEXO 18)

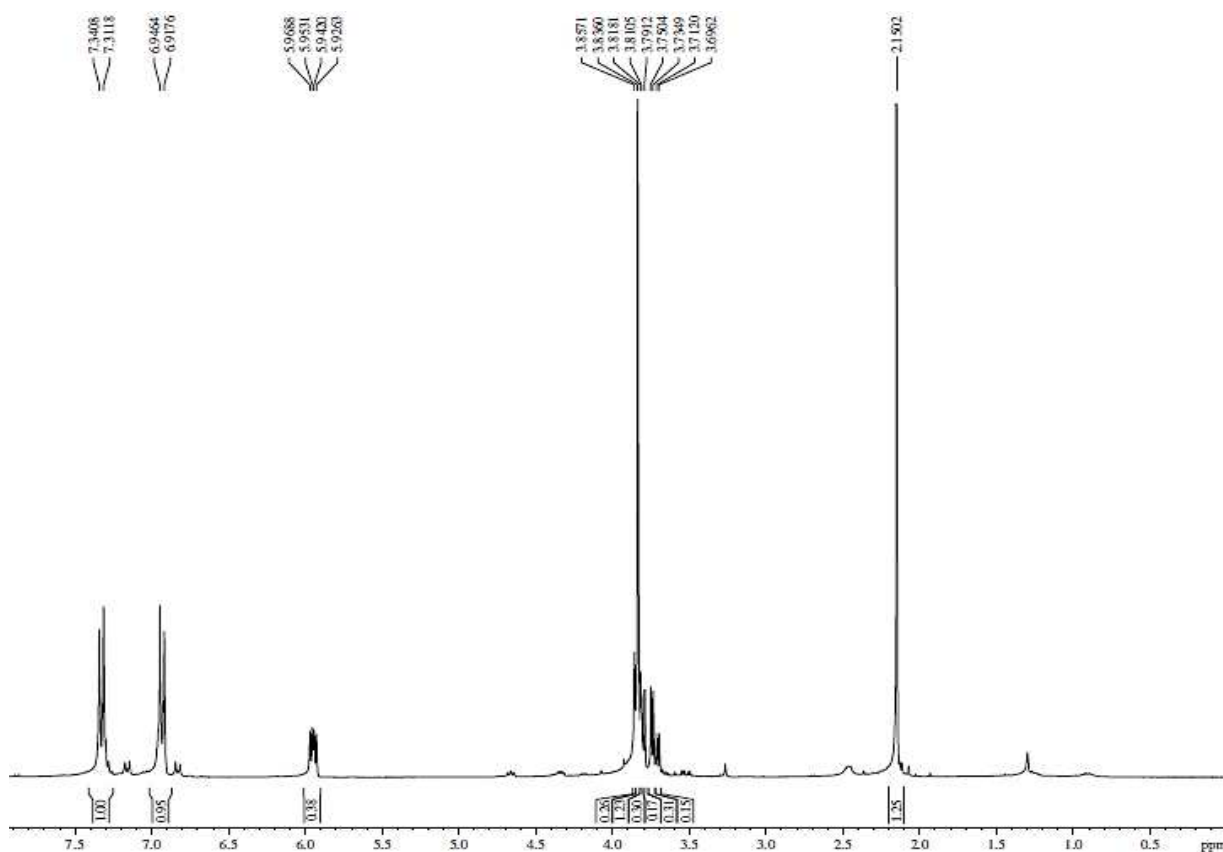
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,19 (s, 3H_k); 3,69-3,85 (m, 2H_a); 3,79 (s, 3H_i); 5,92-5,96 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 6,91-6,94 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H_{eg}); 7,31-7,34 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H_{dh}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_k); 46,4 (C_i); 55,2 (C_a); 74,8 (C_b); 114,1 (C_e, C_g); 128,1 (C_d, C_h); 129,3 (C_c); 160,0 (C_f); 169,9 (C_j).

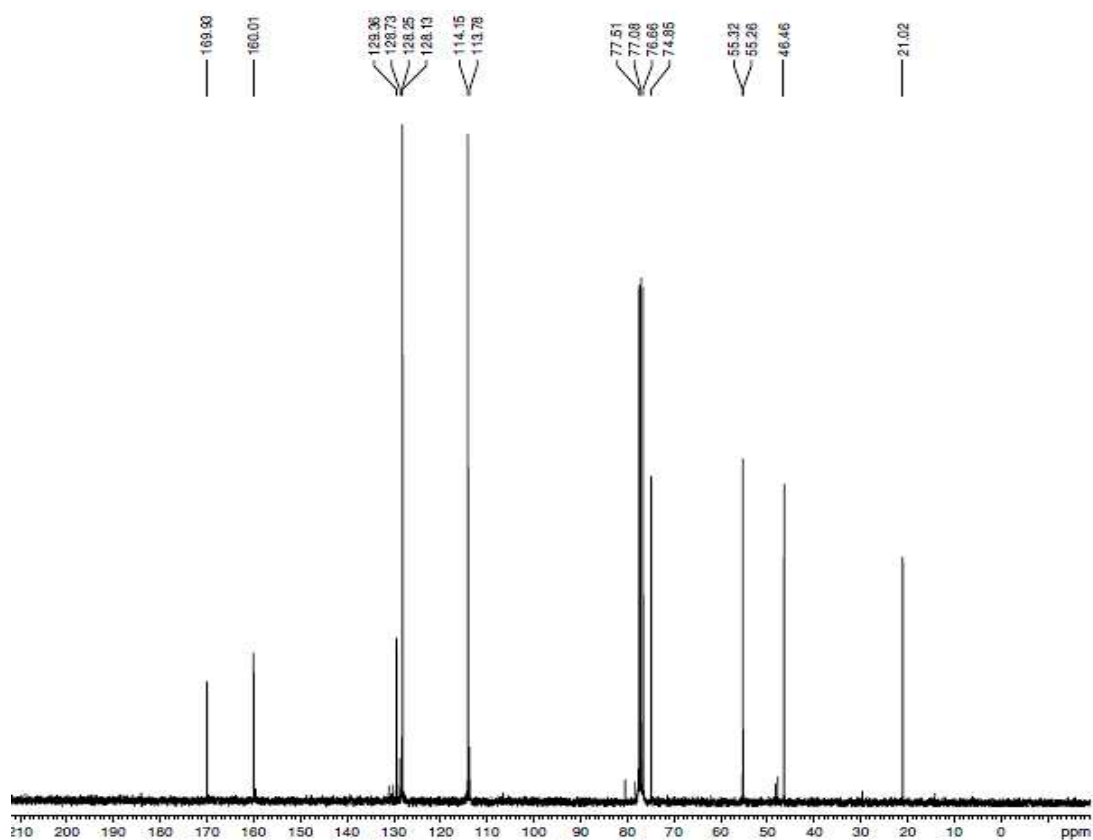
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_k); 46,4 (C_i); 55,2 (C_a); 74,8 (C_b); 114,1 (C_e, C_g); 128,1 (C_d, C_h).



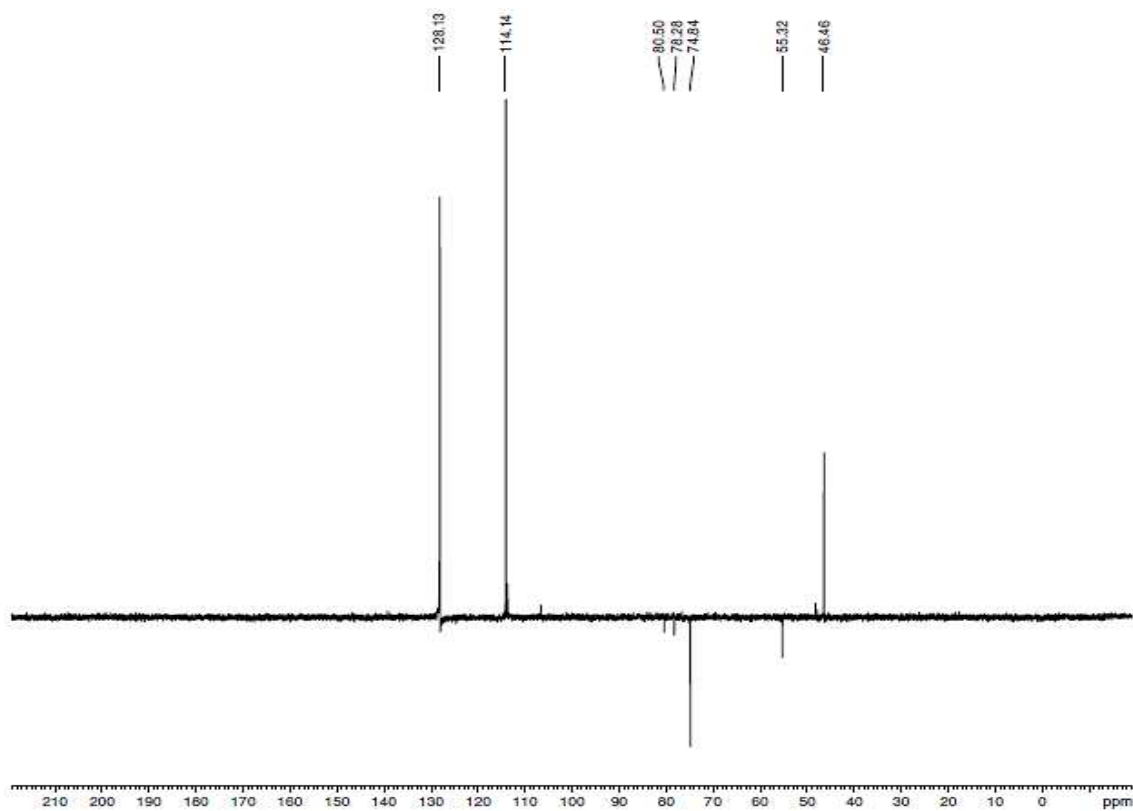
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

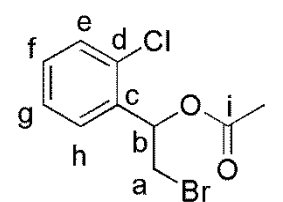


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO *RAC*-ACETATO DE 2-BROMO-1-(2-
CLOROFENIL)ETILA (*RAC*-11 H) (ANEXO 19)**

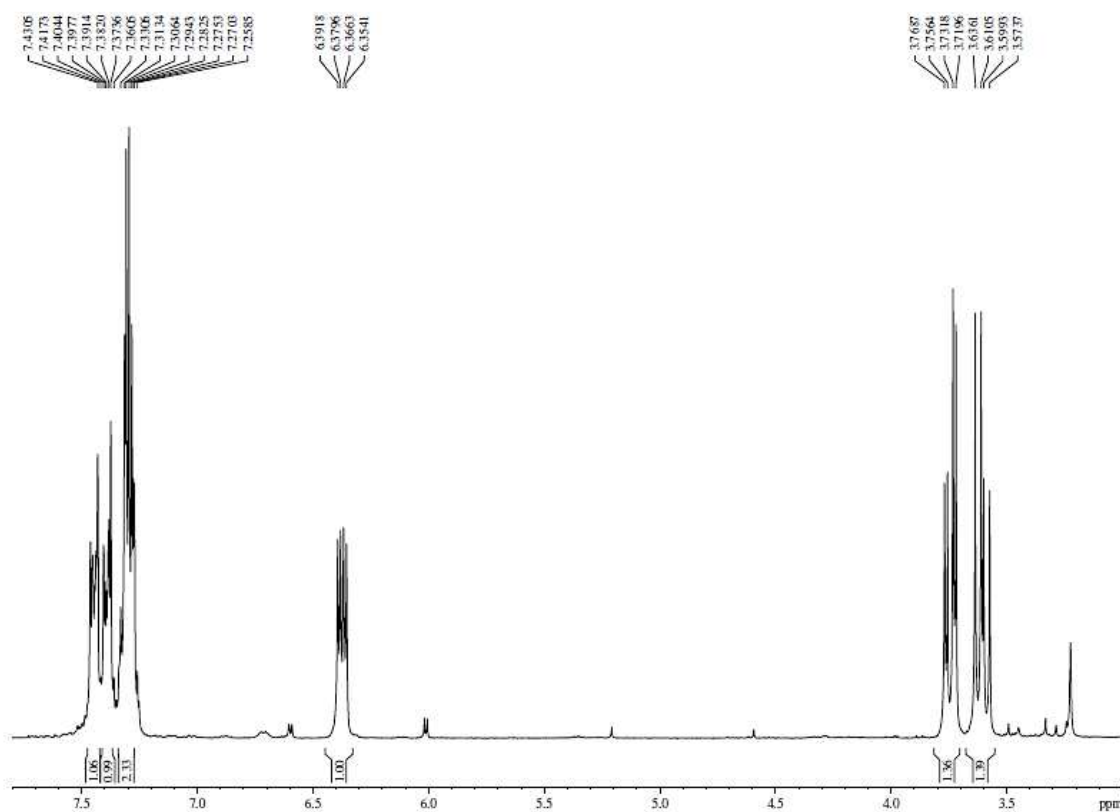
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,18 (s, 3H_k); 3,57-3,63 (dd, *J*= 18,7 Hz e 7,7 Hz, 1H_a); 3,71-3,76 (dd, *J*= 14,7 Hz e 3,7 Hz, 1H_a); 6,35-6,39 (dd, *J*= 11,3 Hz e 3,6 Hz, 1H_b); 7,25-7,33 (m, 2H_{eg}); 7,36-7,39 (dd, *J*= 9,2 Hz e 2,8 Hz, 1H_h); 7,39-7,43 (dd, *J*= 10,0 Hz e 4,0 Hz, 1H_f).



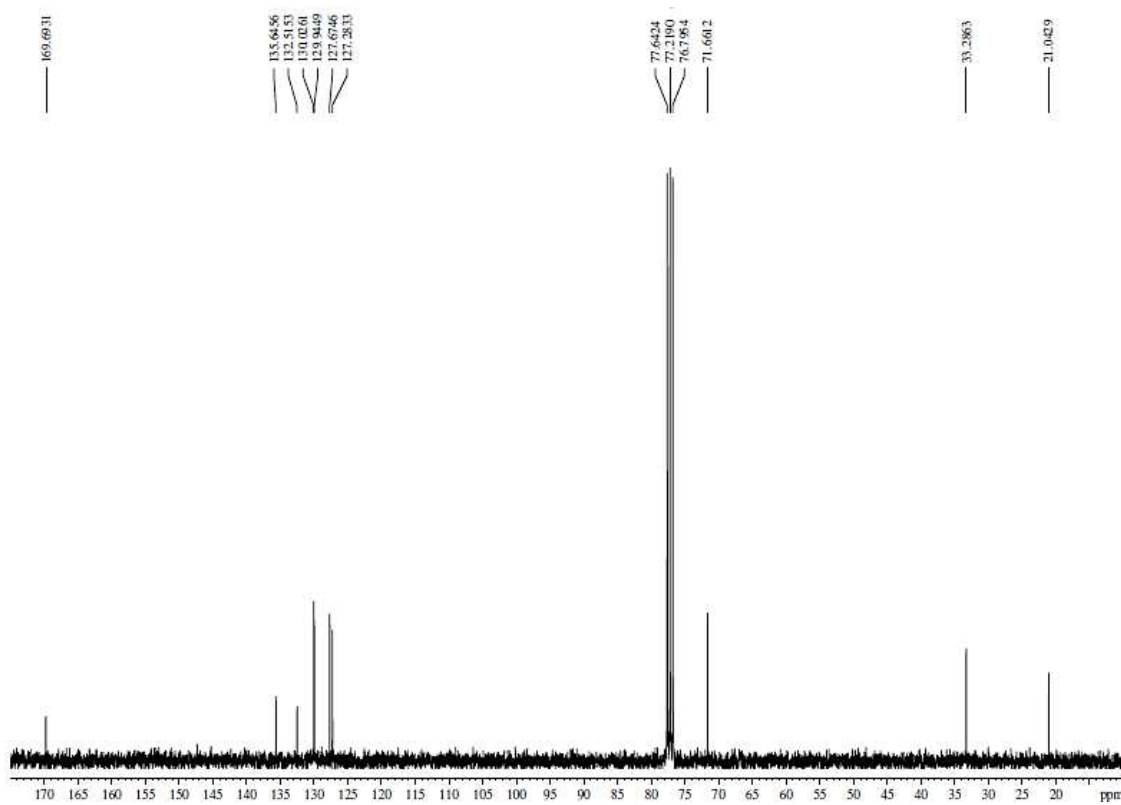
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_j); 33,2 (C_a); 71,6 (C_b); 127,2 (C_e); 127,6 (C_g); 129,9 (C_h); 130,0 (C_f); 132,5 (C_e); 135,6 (C_d); 169,9 (C_i).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_j); 33,2 (C_a); 71,6 (C_b); 127,2 (C_e); 127,6 (C_g); 129,9 (C_h); 130,0 (C_f).

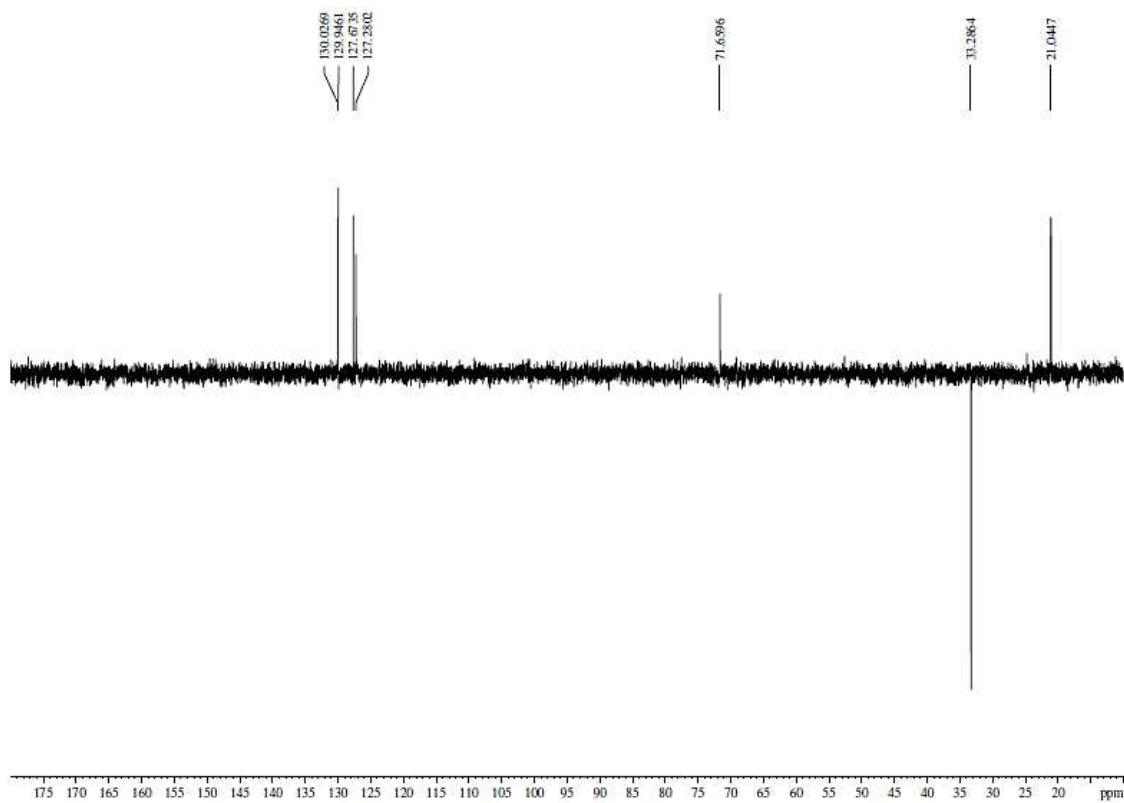
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

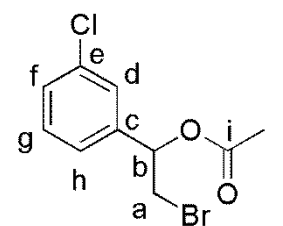


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO *RAC*-ACETATO DE 2-BROMO-1-(3-
CLOROFENIL)ETILA (*RAC*-11 I) (ANEXO 20)**

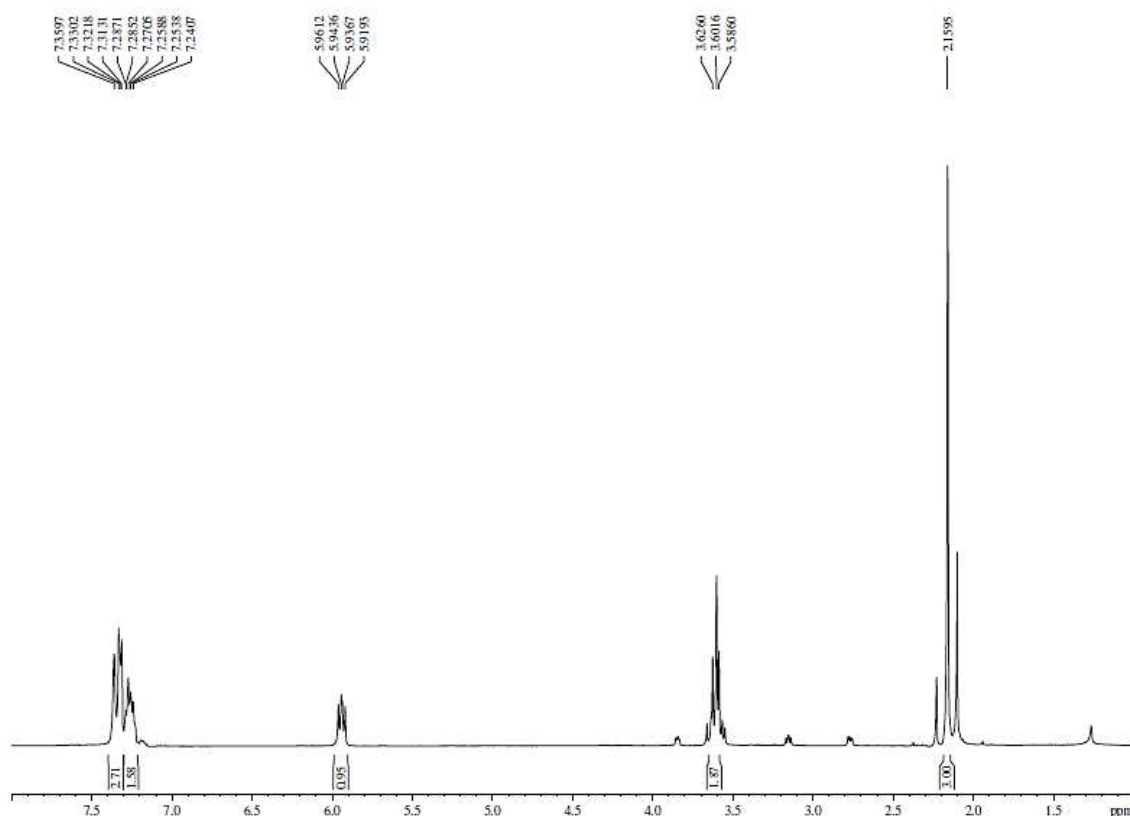
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,16 (s, 3H_j); 3,58-3,62 (t, *J*= 12,0 Hz e 7,3 Hz, 2H_a); 5,91-5,96 (dd, *J*= 12,5 Hz e 5,3 Hz, 1H_b); 7,24-7,35 (m, 4H_{dfgh}).



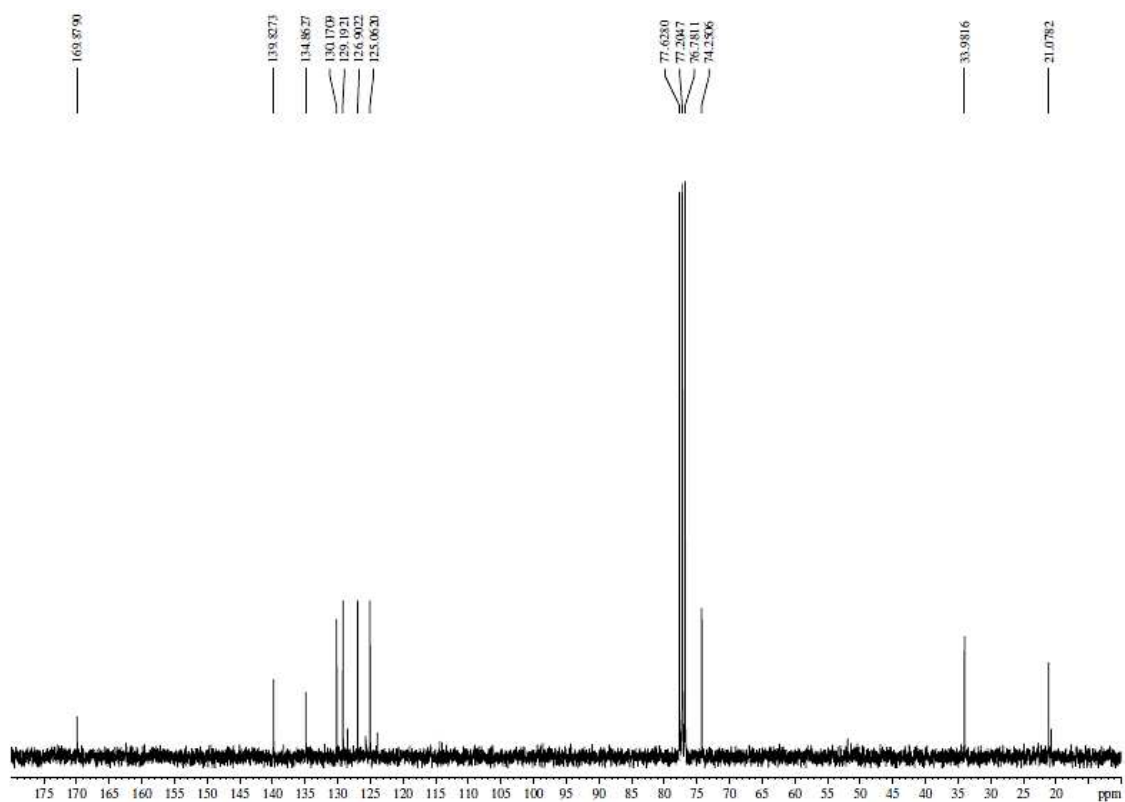
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_j); 33,9 (C_a); 74,2 (C_b); 125,0 (C_d); 126,9 (C_f); 129,1 (C_h); 130,1 (C_g); 134,8 (C_c); 139,8 (C_e); 169,8 (C_i).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_j); 33,9 (C_a); 74,2 (C_b); 125,0 (C_d); 126,9 (C_f); 129,1 (C_h); 130,1 (C_g).

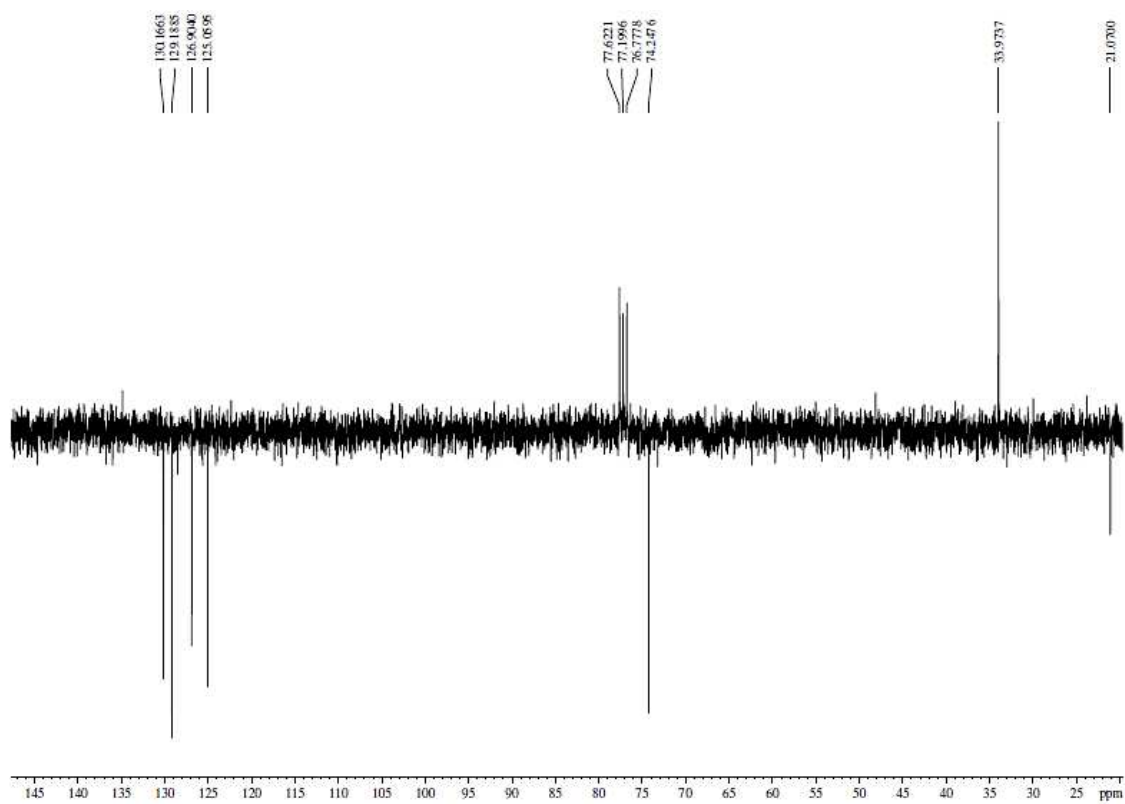
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

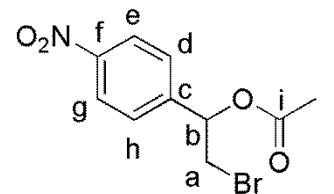


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO *RAC*-ACETATO DE 2-BROMO-1-(4-NITROFENIL)ETILA (*RAC*-11 J) (ANEXO 21)

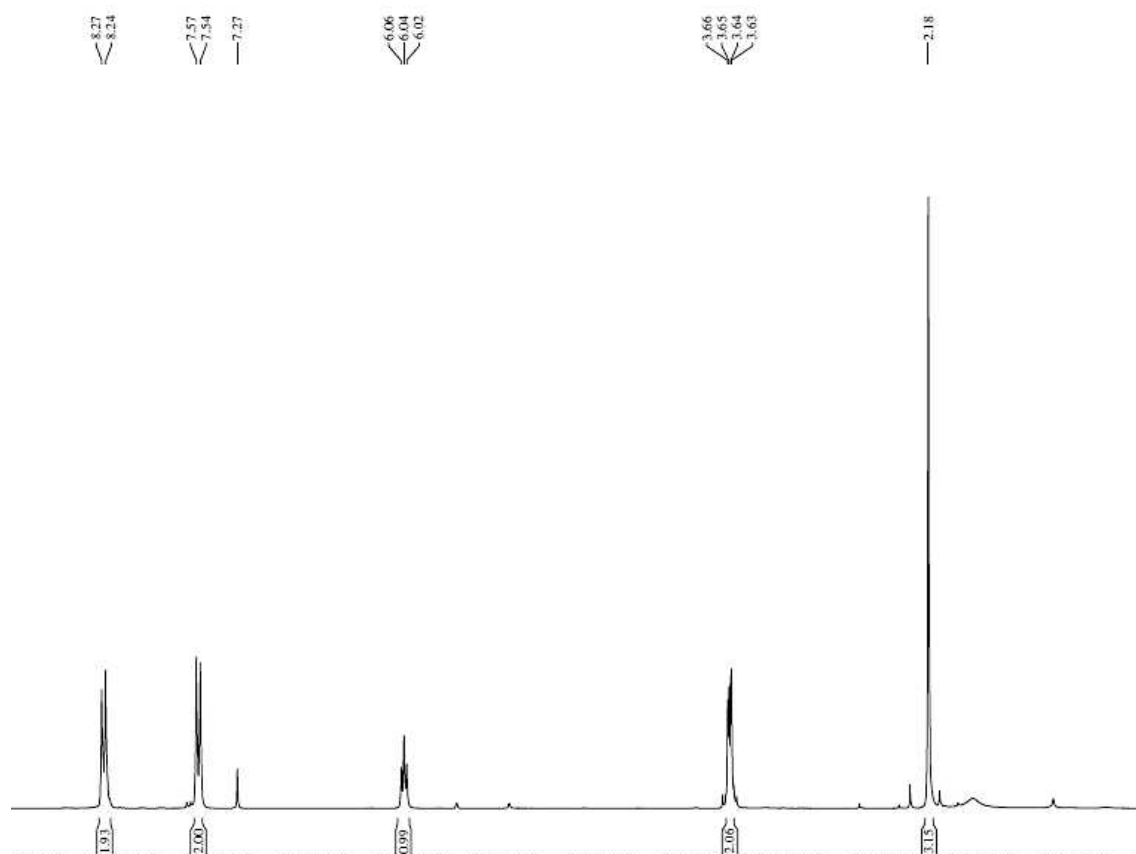
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,18 (s, 3H_j); 3,63-3,66 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 2H_a); 6,02-6,06 (t, *J*= 12,0 Hz e 6,0 Hz, 1H_b); 7,54-7,57 (d, *J*= 9 Hz, 2H_{dh}); 8,24-8,27 (d, *J*= 9 Hz, 2H_{eg}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_j); 33,5 (C_a); 73,8 (C_b); 124,1 (C_d, C_h); 127,8 (C_e, C_g); 144,7 (C_c); 148,3 (C_f); 169,7 (C_i).

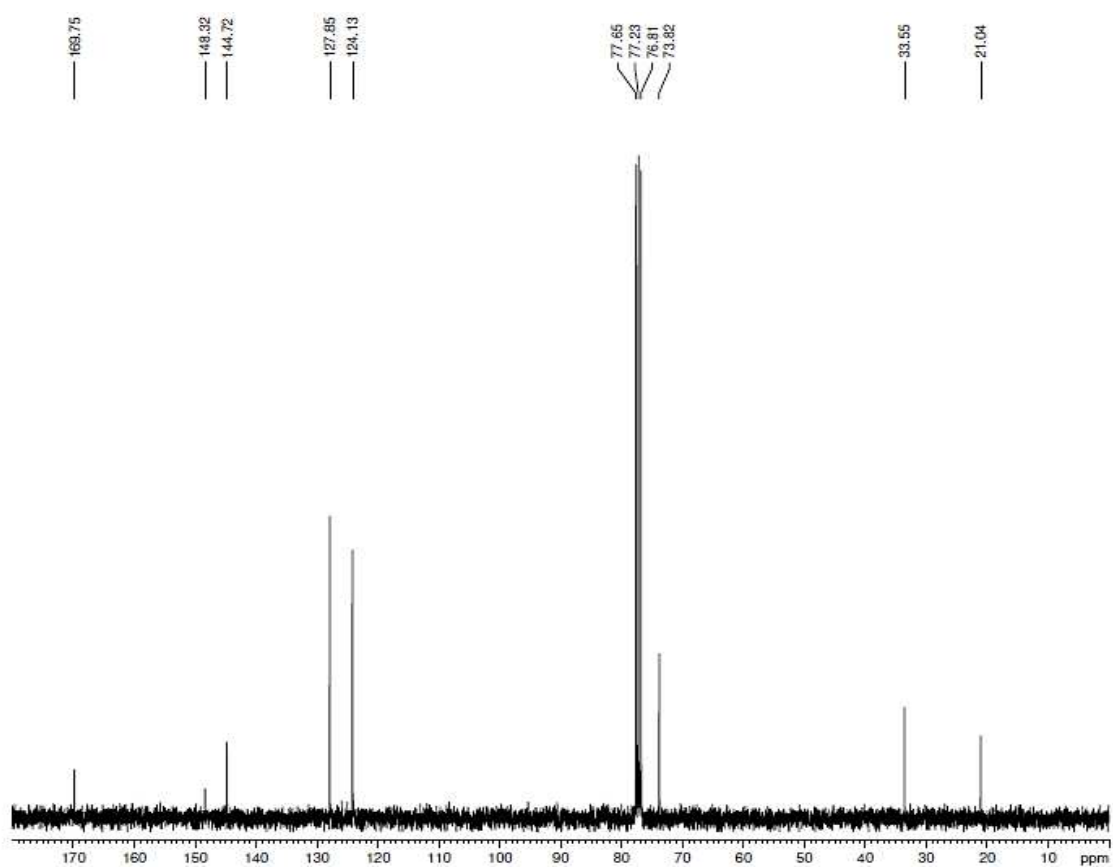
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,0 (C_j); 33,5 (C_a); 73,8 (C_b); 124,1 (C_d, C_h); 127,8 (C_e, C_g).



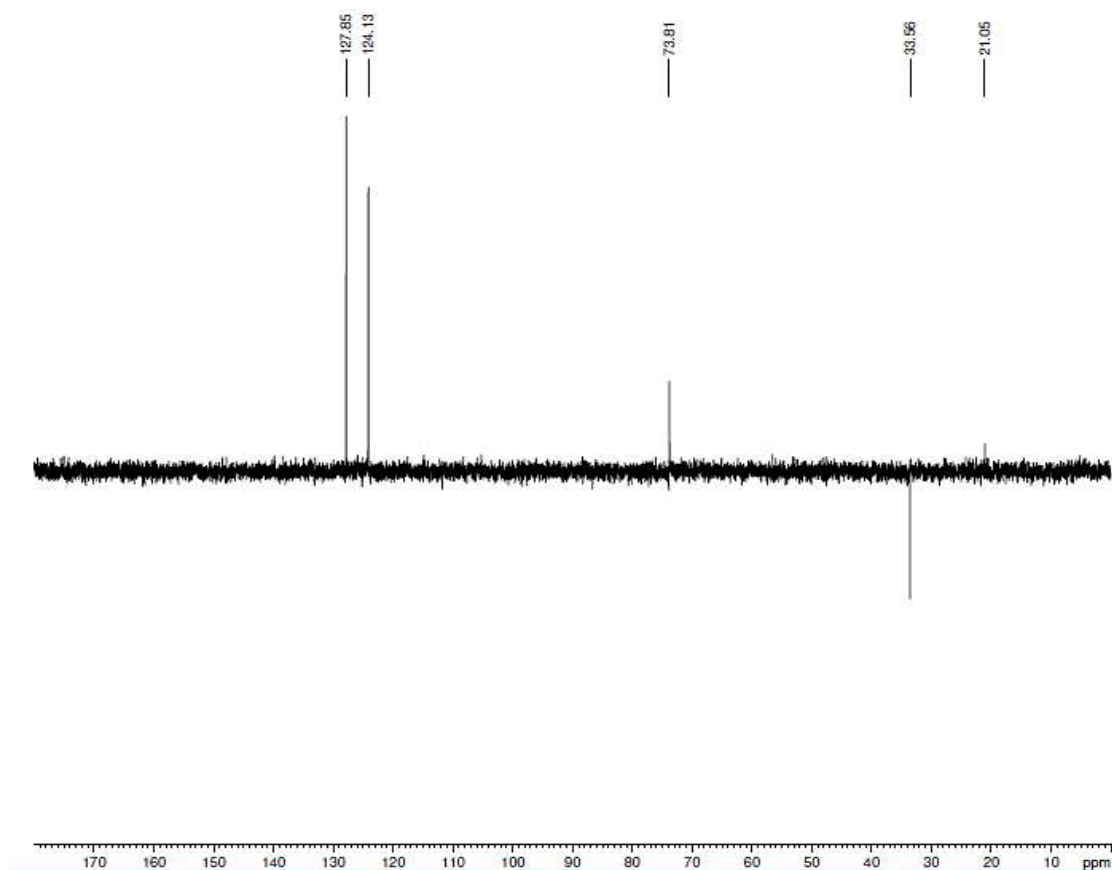
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (S)-2-CLORO-1-(2,4-DICLOROFENIL)-2-METANOSSULFONATO (S)-7 (ANEXO 22)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 3,09 (s, 3H_i);

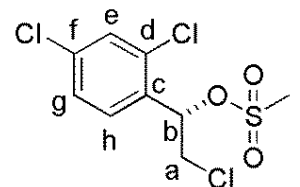
3,73-3,77 (dd, *J* = 12,1 Hz e 4,7 Hz, 1H_a); 3,84-3,87 (m, 1H_a); 6,04-6,07 (dd, *J* = 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,27-7,32 (m 1H_g); 7,34-7,38 (m, 1H_e); 7,51-7,59 (m, 1H_h).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 38,9 (C_i); 45,3 (C_a); 78,7

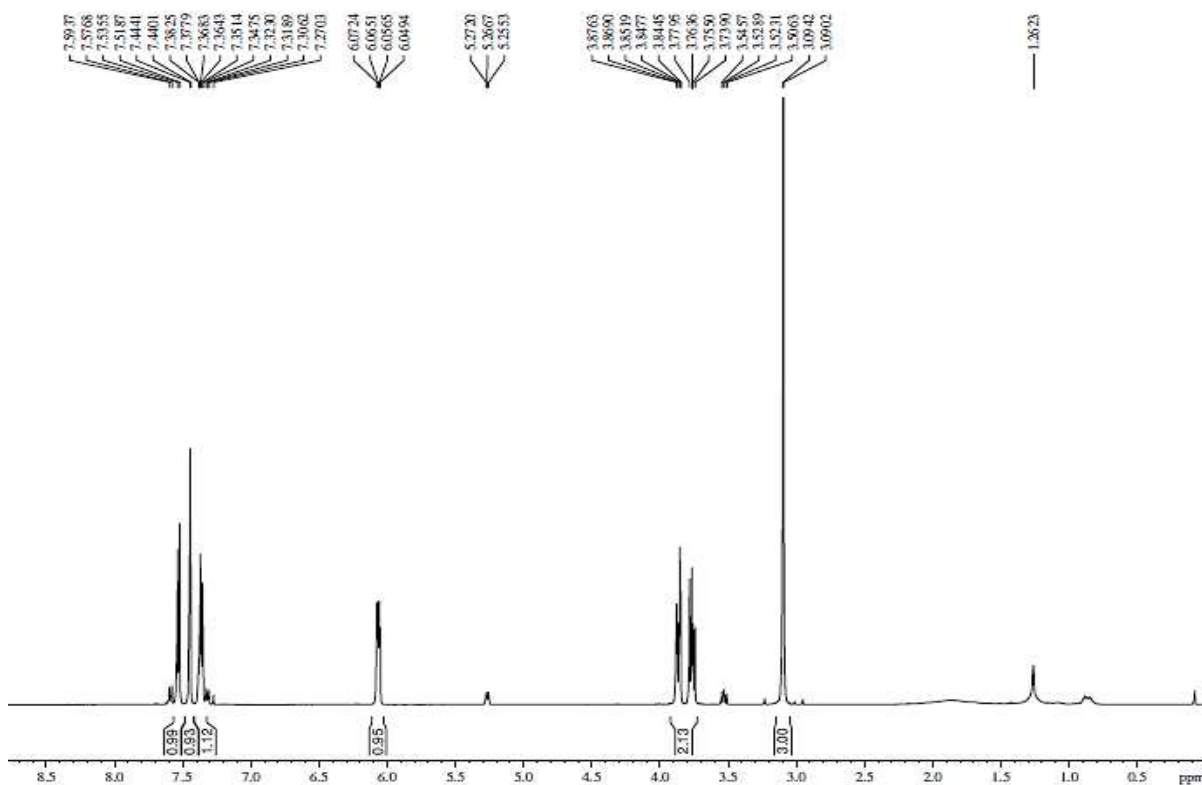
(C_b); 128,1 (C_g); 129,1 (C_e); 129,9 (C_h); 132,4 (C_c); 132,7 (C_d); 136,2 (C_f).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 38,9 (C_i); 45,3 (C_a); 78,7 (C_b); 128,1 (C_g);

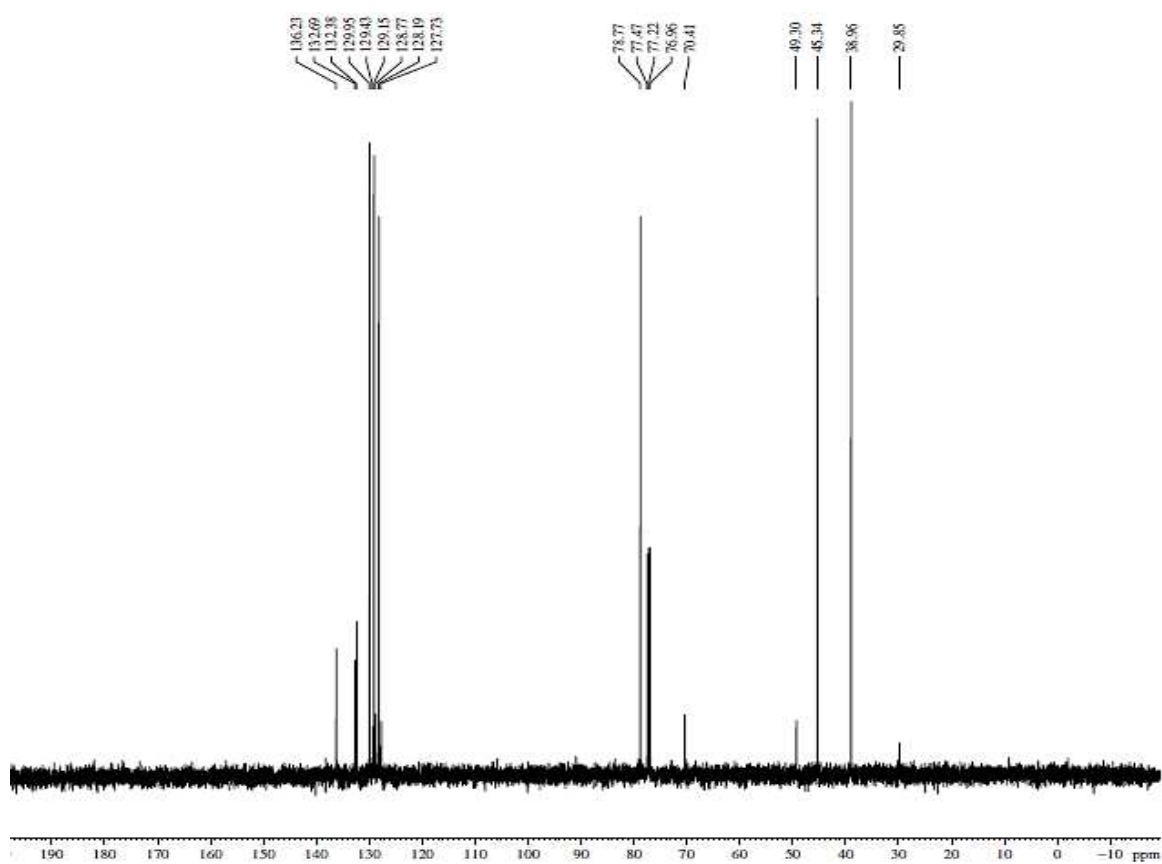
129,1 (C_e); 129,9 (C_h); 132,4 (C_c).



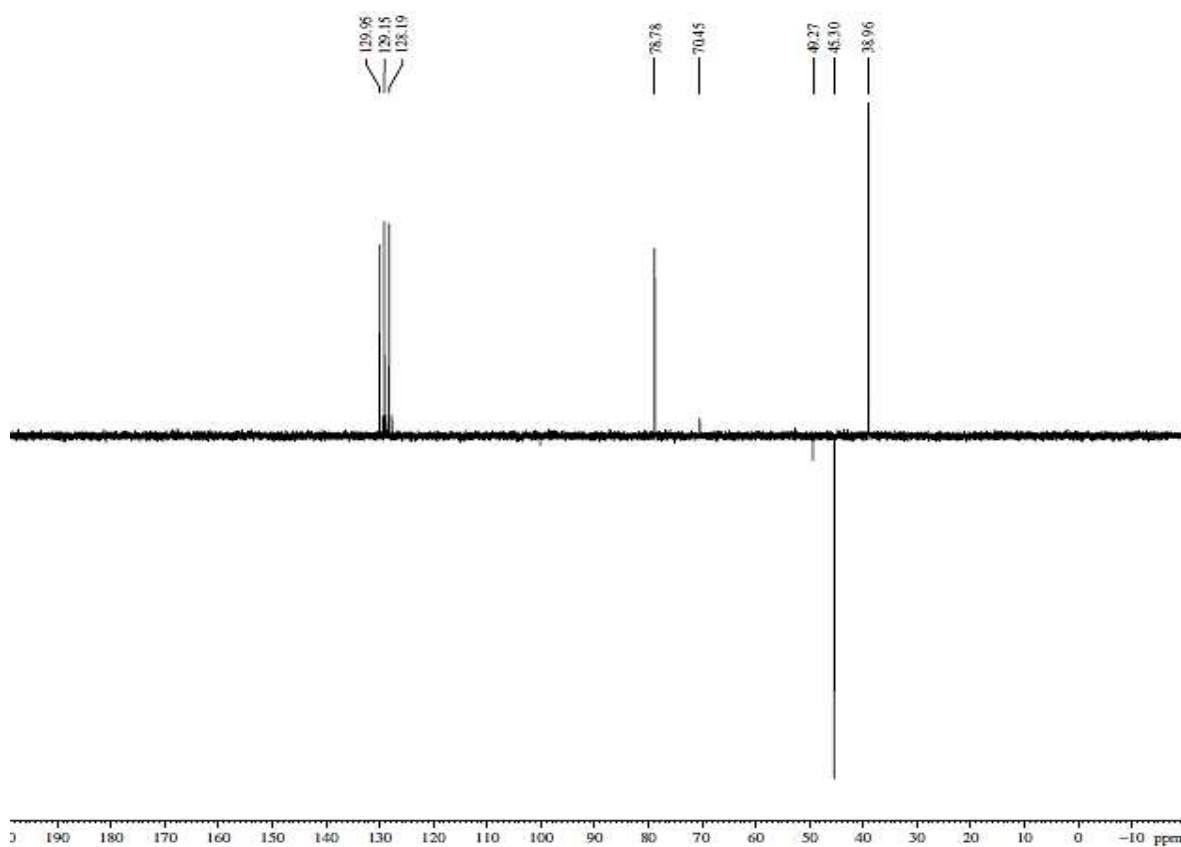
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



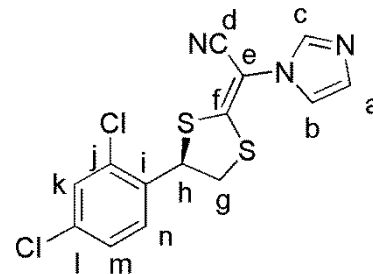
DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-LULICONAZOL (R)-1 (ANEXO 23)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 3,64-3,68 (dd, *J*= 11,6 Hz e 4,4 Hz, 1H_g);

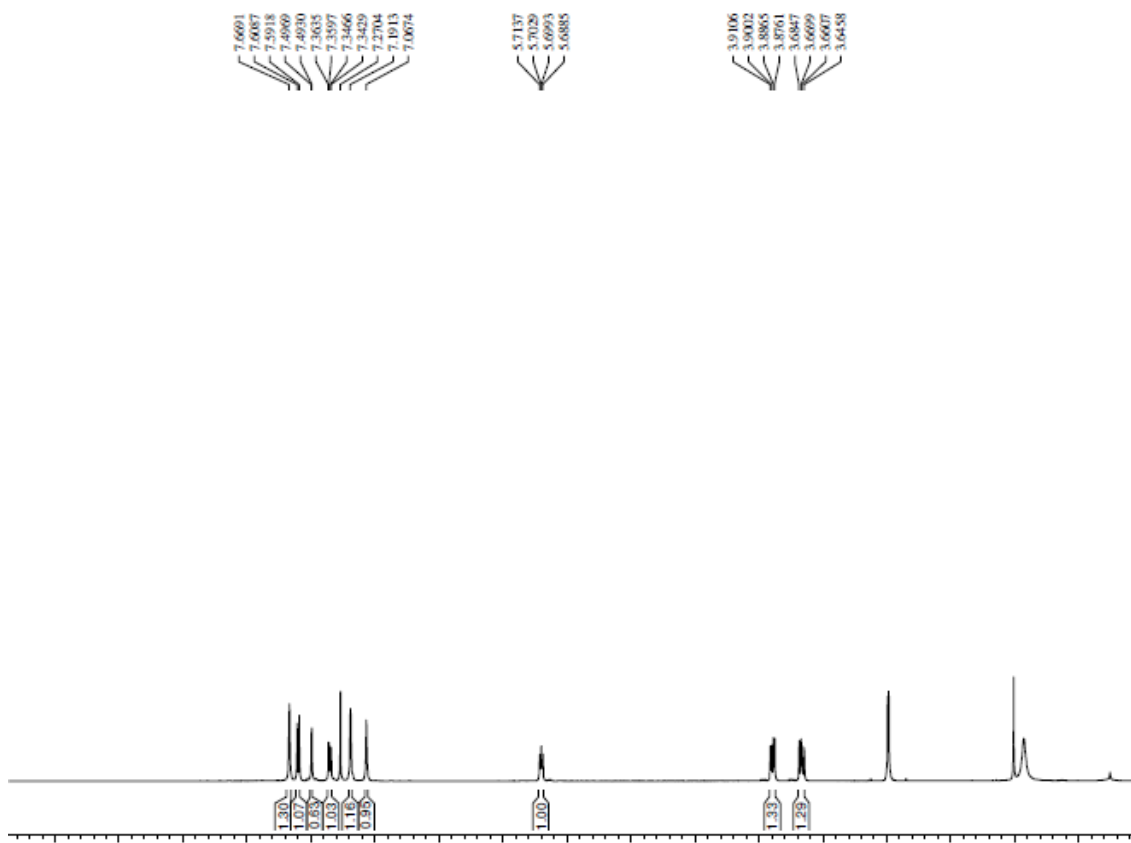
3,87-3,91 (dd, *J*= 10,3 Hz e 3,1 Hz, 1H_g); 5,68-5,71 (dd, *J*= 7,6 Hz e 3,2 Hz, 1H_h); 7,06 (s, 1H_b); 7,19 (s, 1H_a); 7,34-7,36 (dd, *J*= 6,1 Hz e 1,1 Hz, 1H_m); 7,49-7,49 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H_k); 7,59-7,60 (d, *J*= 5,0 Hz, 1H_n); 7,66 (s, 1H_c).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 42,8 (C_g); 44,4 (C_h); 77,4 (C_e); 114,7 (C_d); 119,4 (C_b); 128,2 (C_m); 129,2 (C_a); 130,3 (C_n, C_k); 130,4 (C_l); 131,5 (C_j); 134,4 (C_c); 136,1 (C_i); 137,2 (C_f).

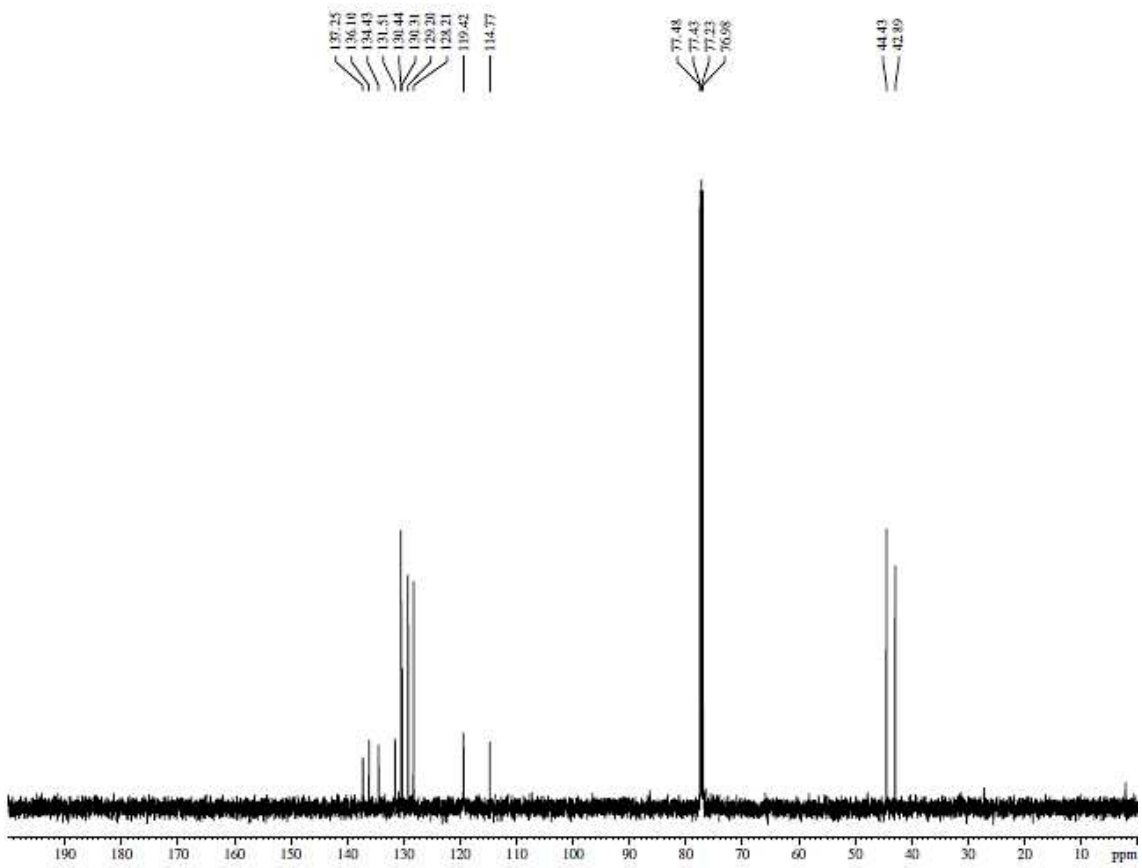
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 42,8 (C_g); 44,4 (C_h); 119,4 (C_b); 128,2 (C_m); 129,2 (C_a); 130,3 (C_n, C_k); 134,4 (C_c).



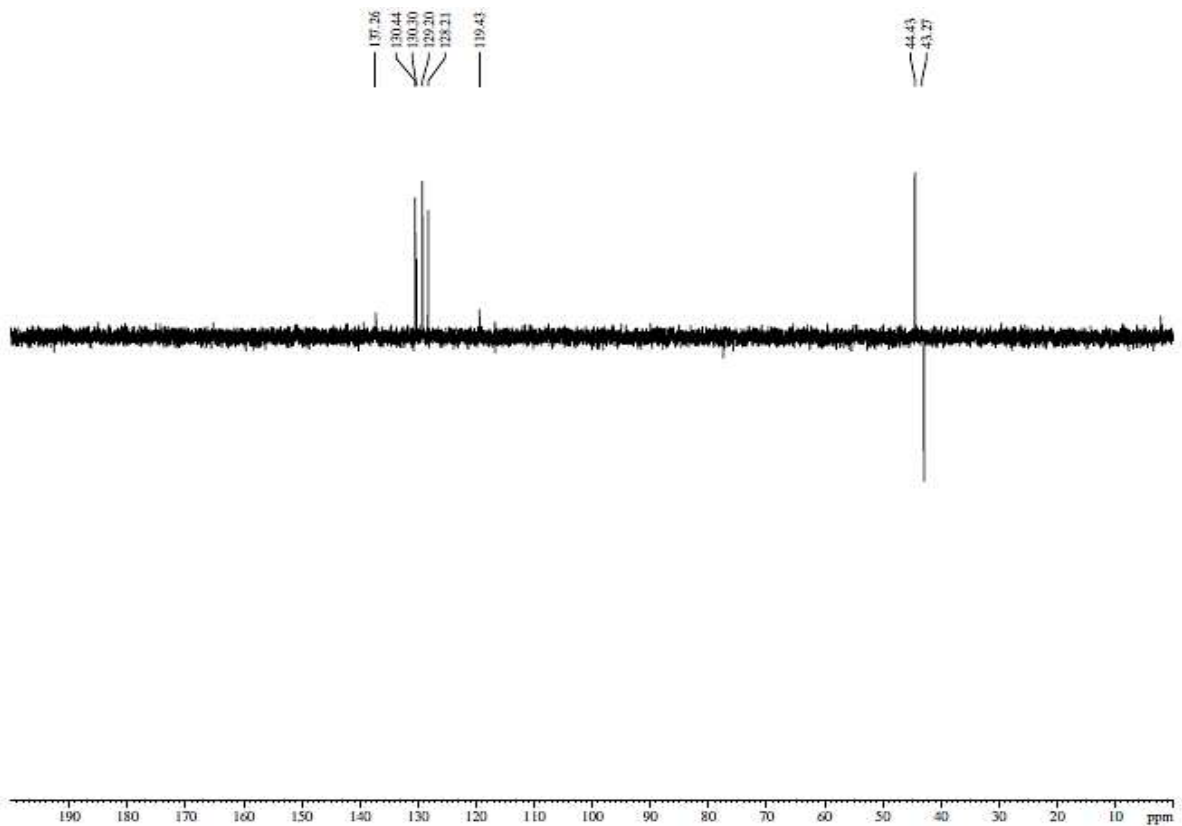
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO 1-FENACILIMIDAZOL (13) (ANEXO 24)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 5,39 (s, 2H_d);

6,92 (s, 1H_c); 7,10 (s, 1H_b); 7,49-7,51 (m, 2H_{hij}); 7,53 (s,

1H_a); 7,62-7,67 (m, 2H_i); 7,94-7,96 (m, 2H_{gk})

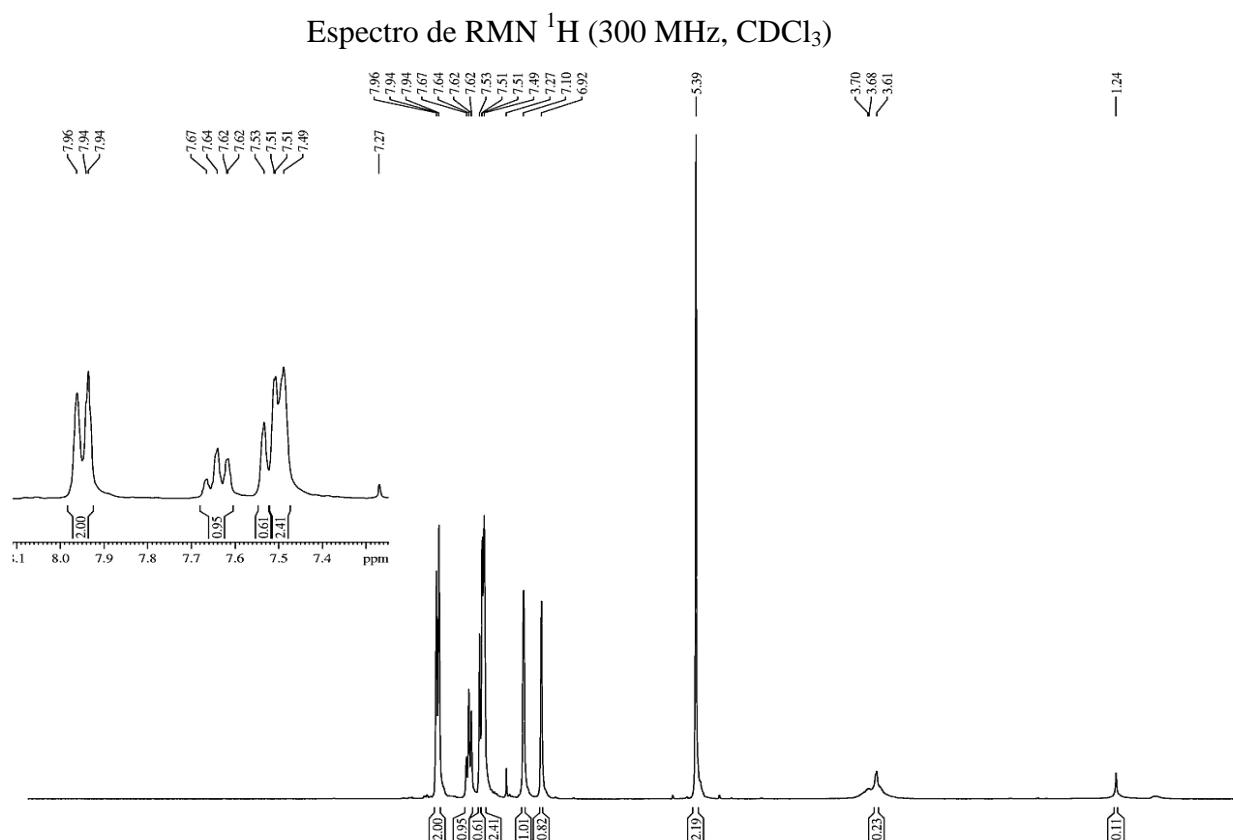
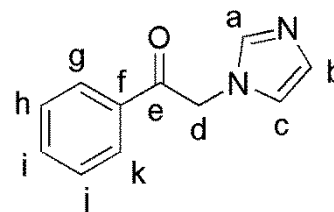
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 52,61 (C_d);

120,49 (C_c); 128,08 (C_b); 129,22 (C_h, C_j); 129,47 (C_g, C_k);

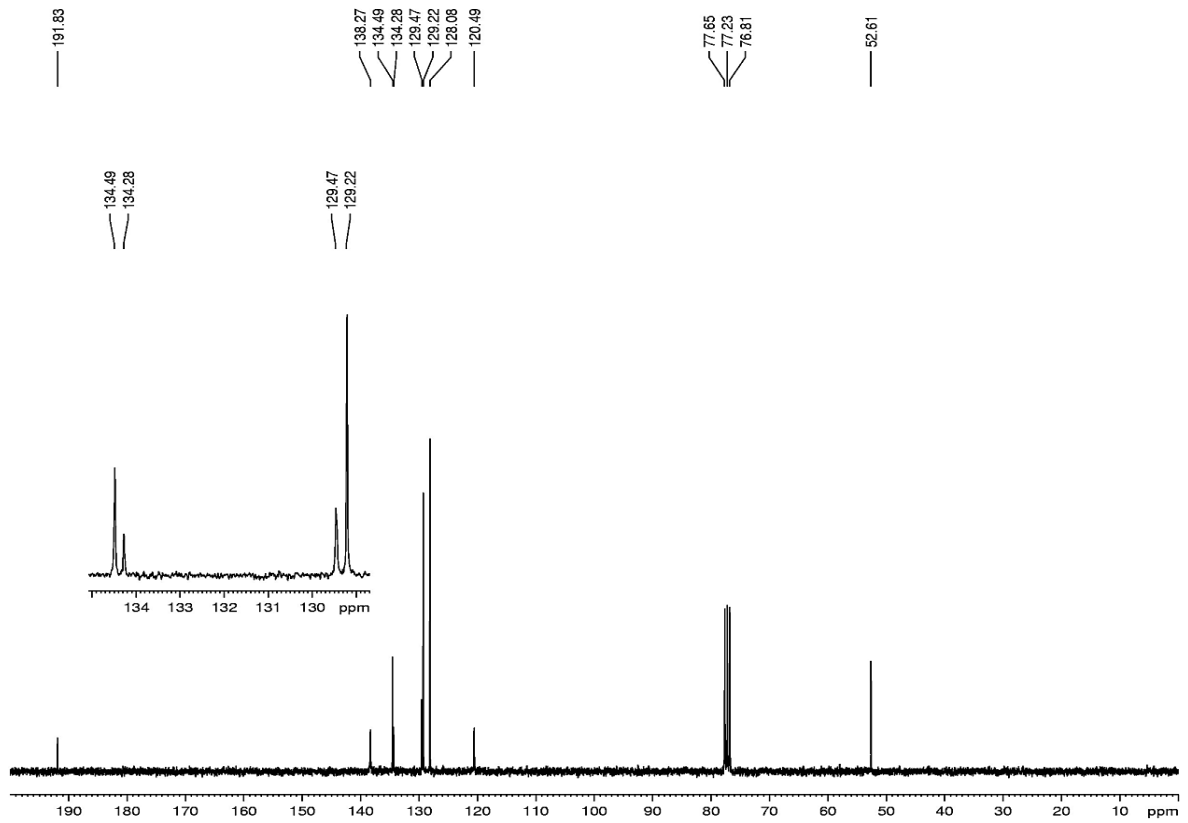
134,28 (C_f); 134,49 (C_i); 138,27 (C_a); 191,83 (C_e)

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 52,61 (C_d);

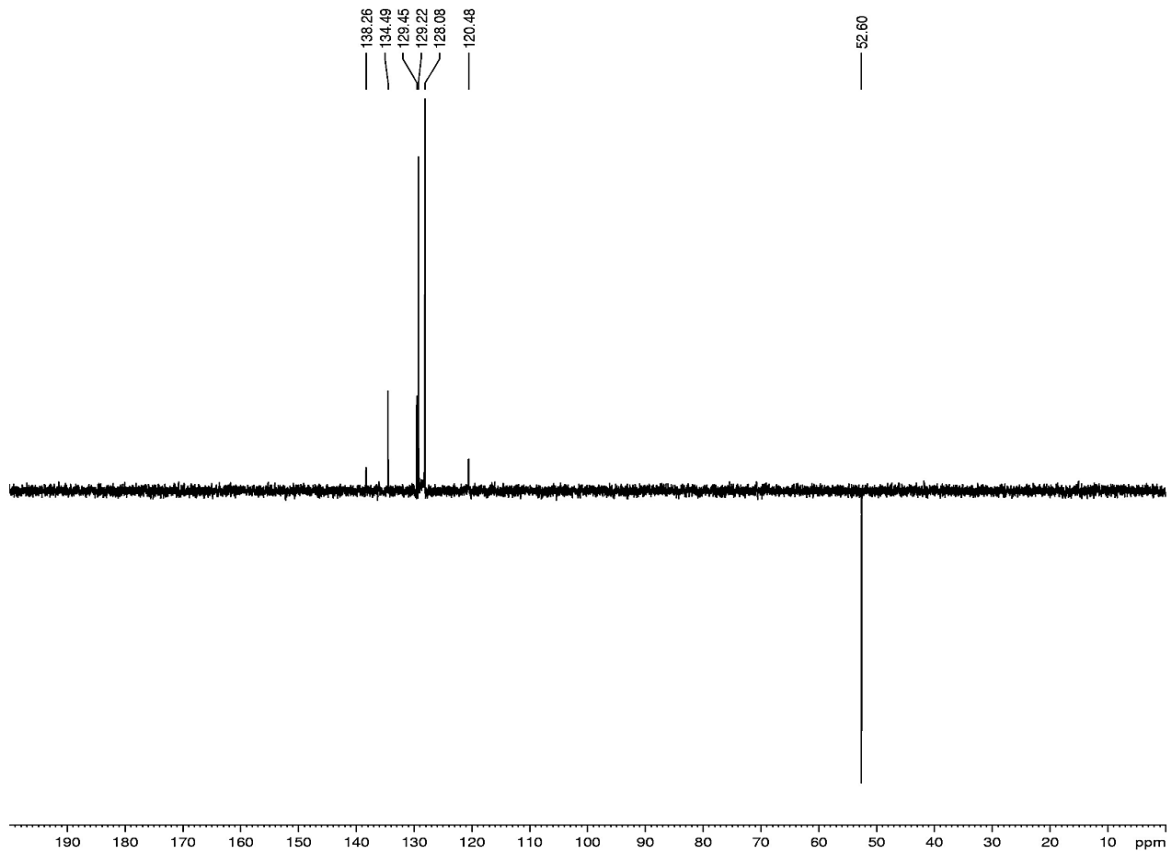
120,49 (C_c); 128,08 (C_b); 129,22 (C_h, C_j); 129,47 (C_g, C_k); 134,49 (C_i); 138,27 (C_a).



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO 2-IMIDAZOL-1-IL-1-FENILETANOL (14)
(ANEXO 25)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 2,17 (OH);

4,05-4,18 (m, 2H_d); 4,92-4,96 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz 1H_e); 7,31-7,40
 (m, 8H_{abcghijk}).

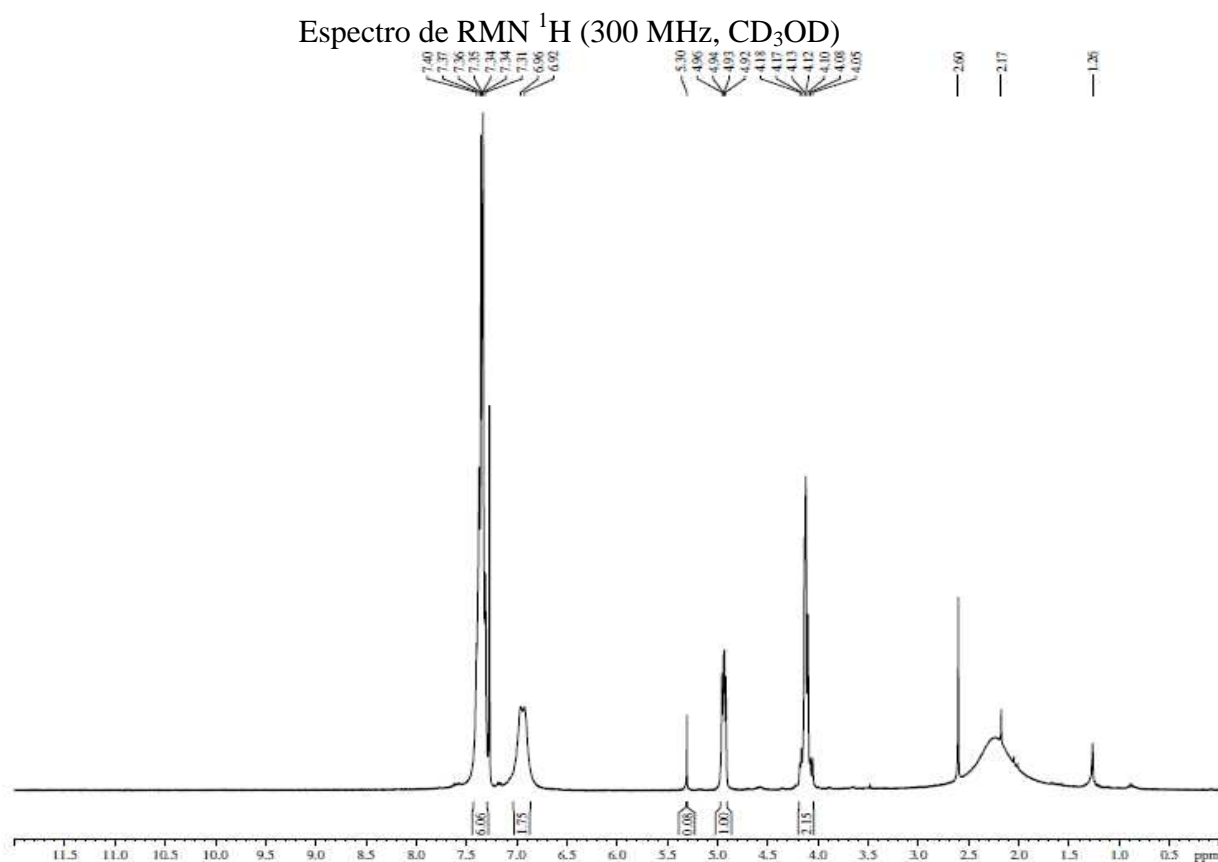
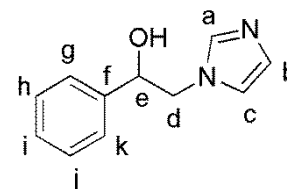
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 55,4 (C_d);

74,3 (C_e); 121,6 (C_c); 127,2 (C_g, C_k); 128,5 (C_i);

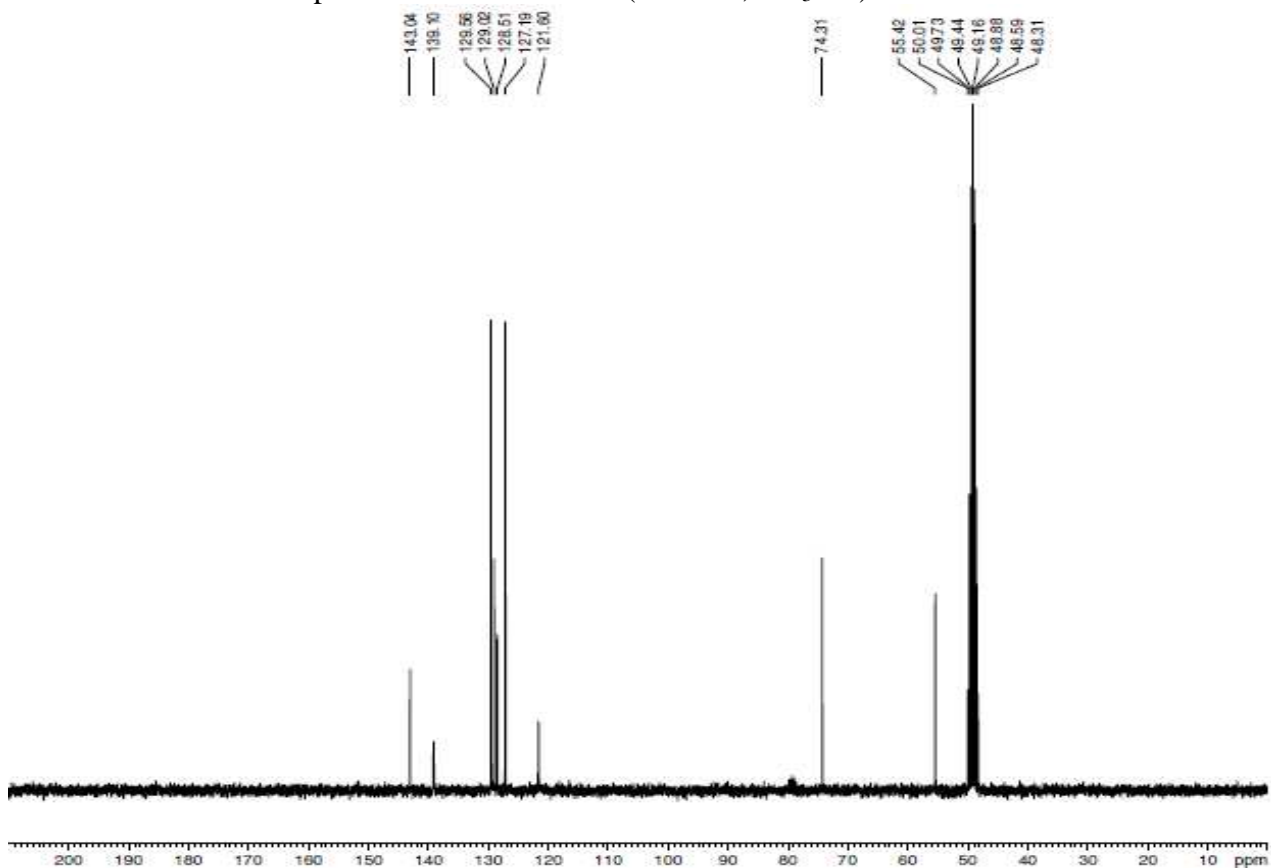
129,0 (C_b); 129,5 (C_h, C_j); 139,1 (C_a); 143,0 (C_f).

DEPT 135° (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 55,4 (C_d);

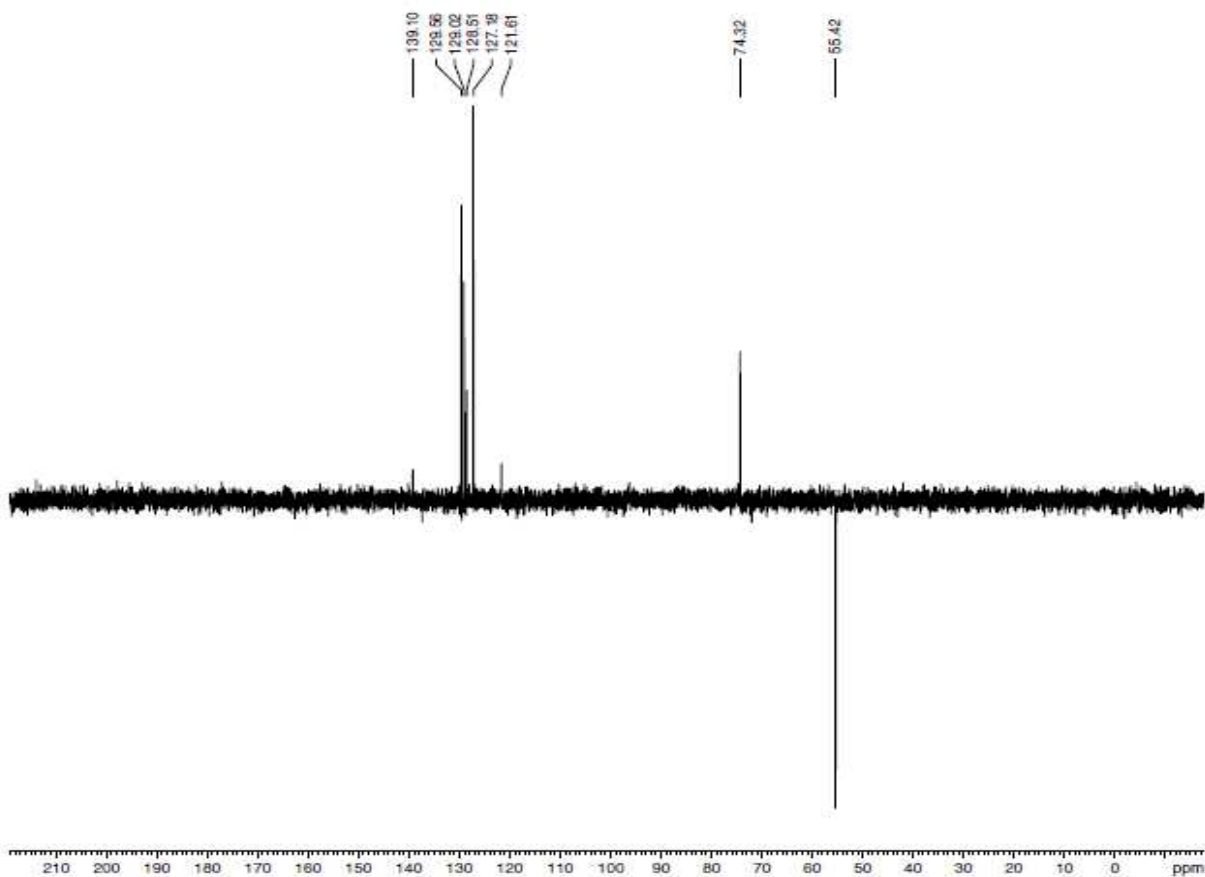
74,3 (C_e); 121,6 (C_c); 127,2 (C_g, C_k); 128,5 (C_i); 129,0 (C_b); 129,5 (C_h, C_j); 139,1 (C_a).



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO ACETATO DE 2-(1H-IMIDAZOL-1-IL)-1-FENILETILA (15) (ANEXO 26)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 2,07 (s, 3H_m);

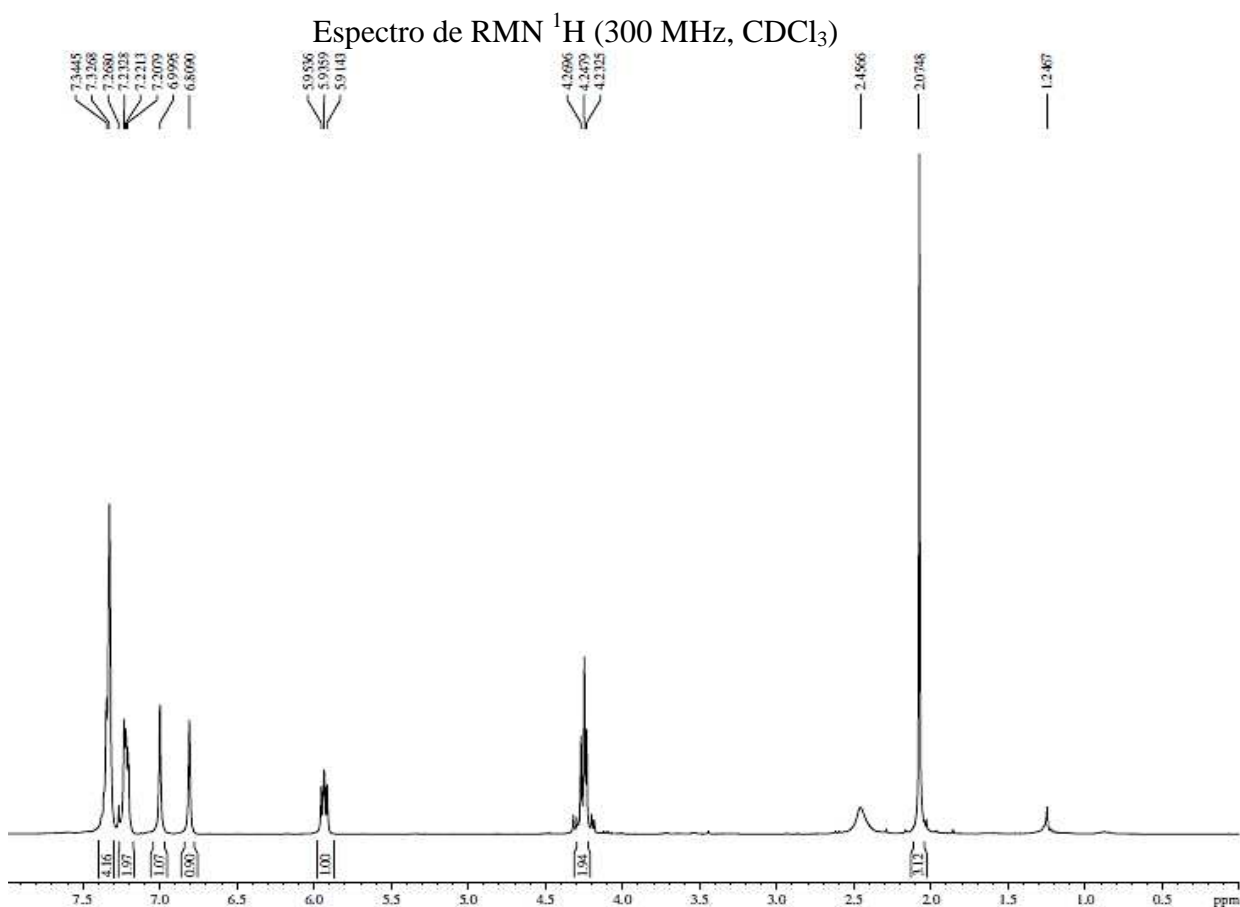
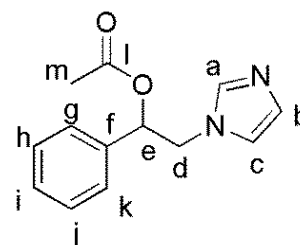
4,23-4,26 (t, *J*= 11,1 Hz e 6,5 Hz, 2H_d); 5,91-5,95 (t, *J*= 11,8 Hz e 5,3 Hz, 1H_e); 6,80 (s, 1H_a); 6,99 (s, 1H_i); 7,20-7,23 (t, *J*= 7,4 Hz e 3,4 Hz, 2H_{bc}); 7,32-7,34 (m, 4H_{gkhj})

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 20,92 (C_m);

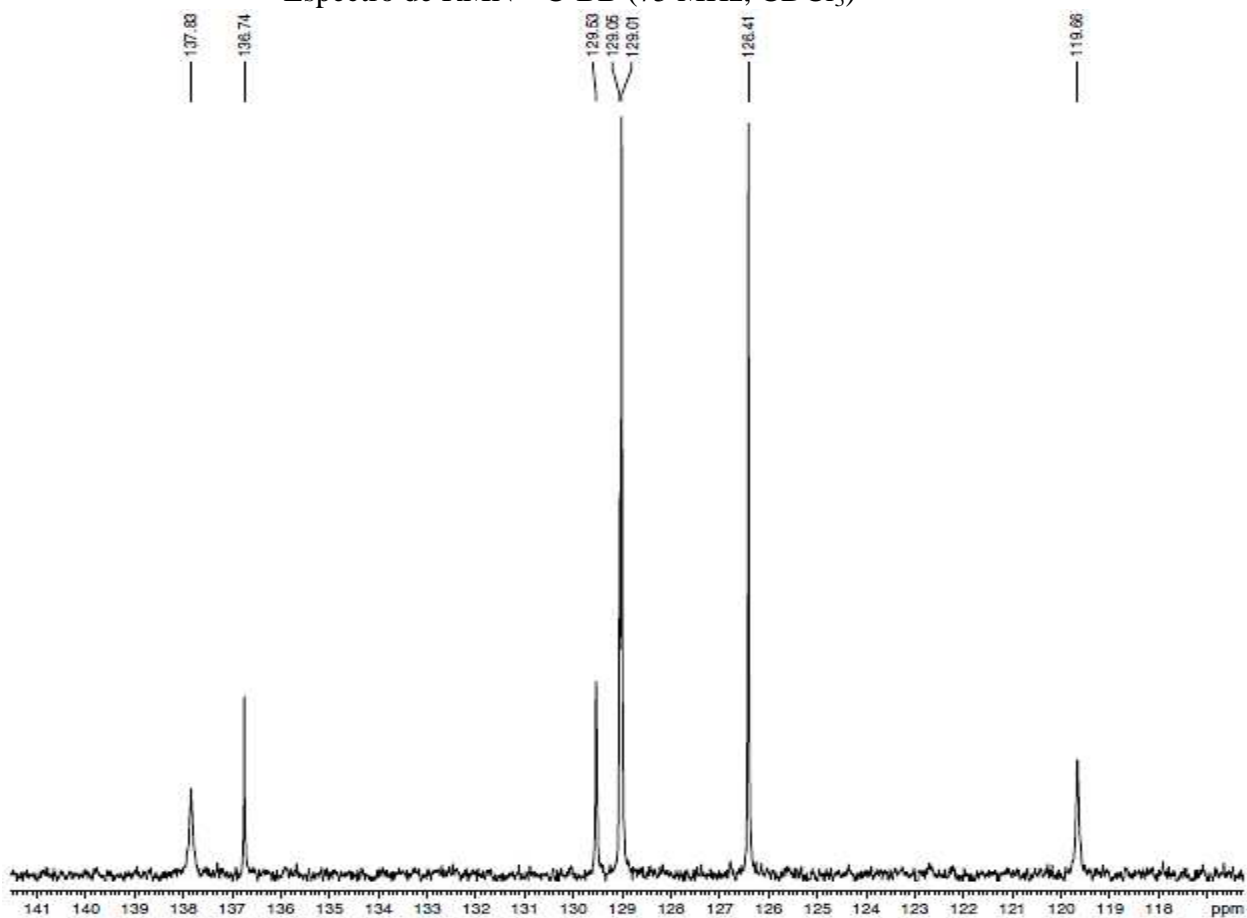
51,61 (C_d); 74,50 (C_e); 119,66 (C_c); 126,4 (C_h, C_j); 129,01 (C_g, C_k); 129,05 (C_b); 129,5 (C_f); 136,7 (C_i); 137,8 (C_a).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 20,92 (C_m);

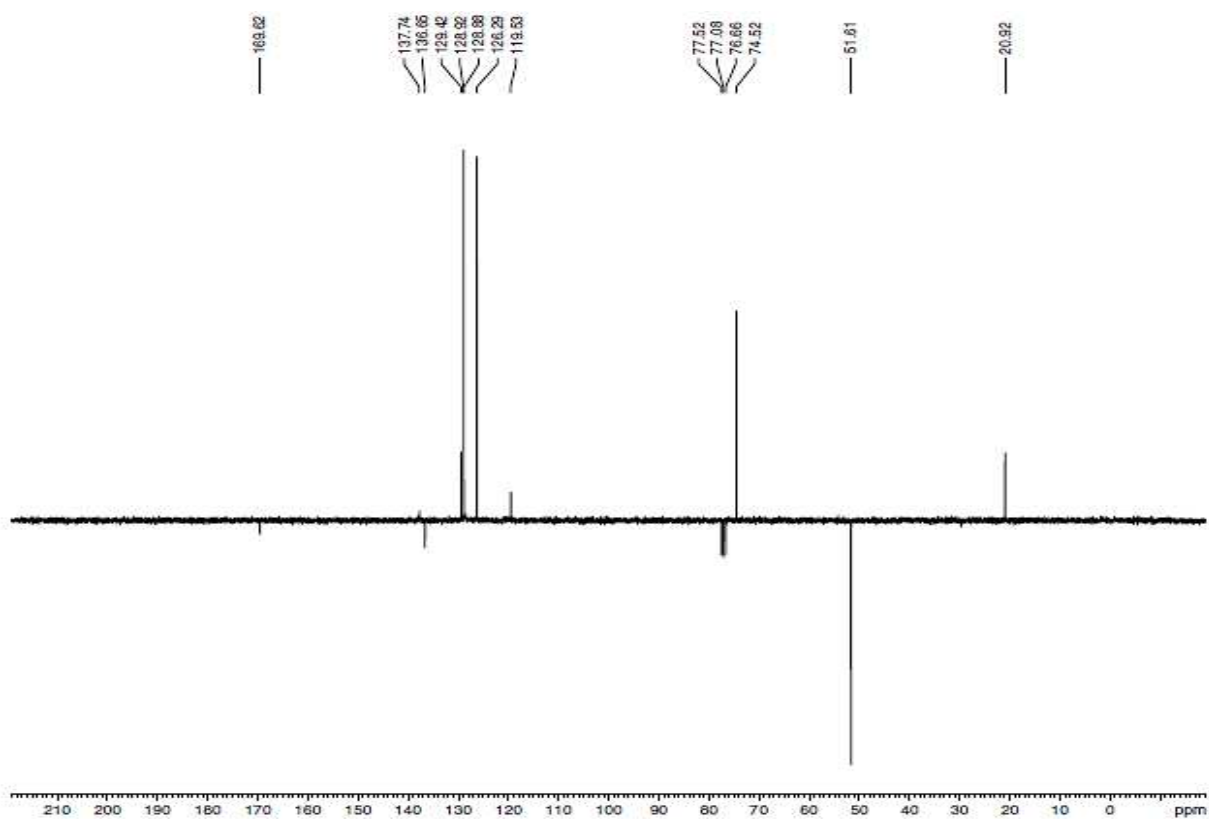
51,61 (C_d); 74,50 (C_e); 119,66 (C_c); 126,4 (C_h, C_j); 129,01 (C_g, C_k); 129,05 (C_b); 137,8 (C_a).



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DA OXIMA DA 2-IMIDAZOL-1-IL-
ACETOFENONA (16) (ANEXO 27)**

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 5,31 (s, 2H_d);

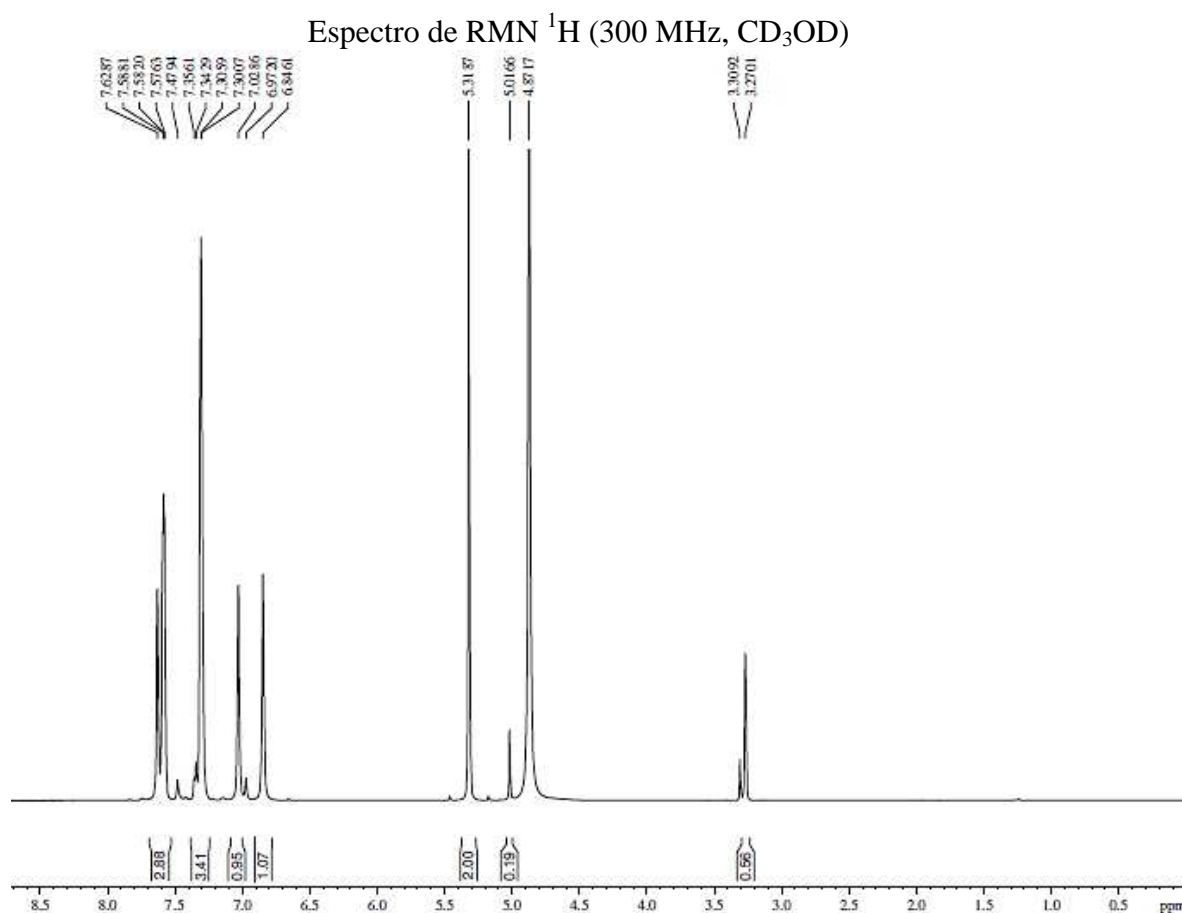
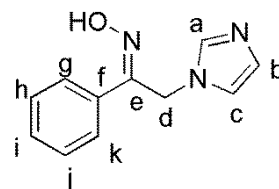
6,84 (s, 1H_c); 7,02 (s, 1H_b); 7,30-7,35 (m, 3H_{ahj}); 7,57-7,62 (m, 3H_{gki}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 39,40 (C_d);

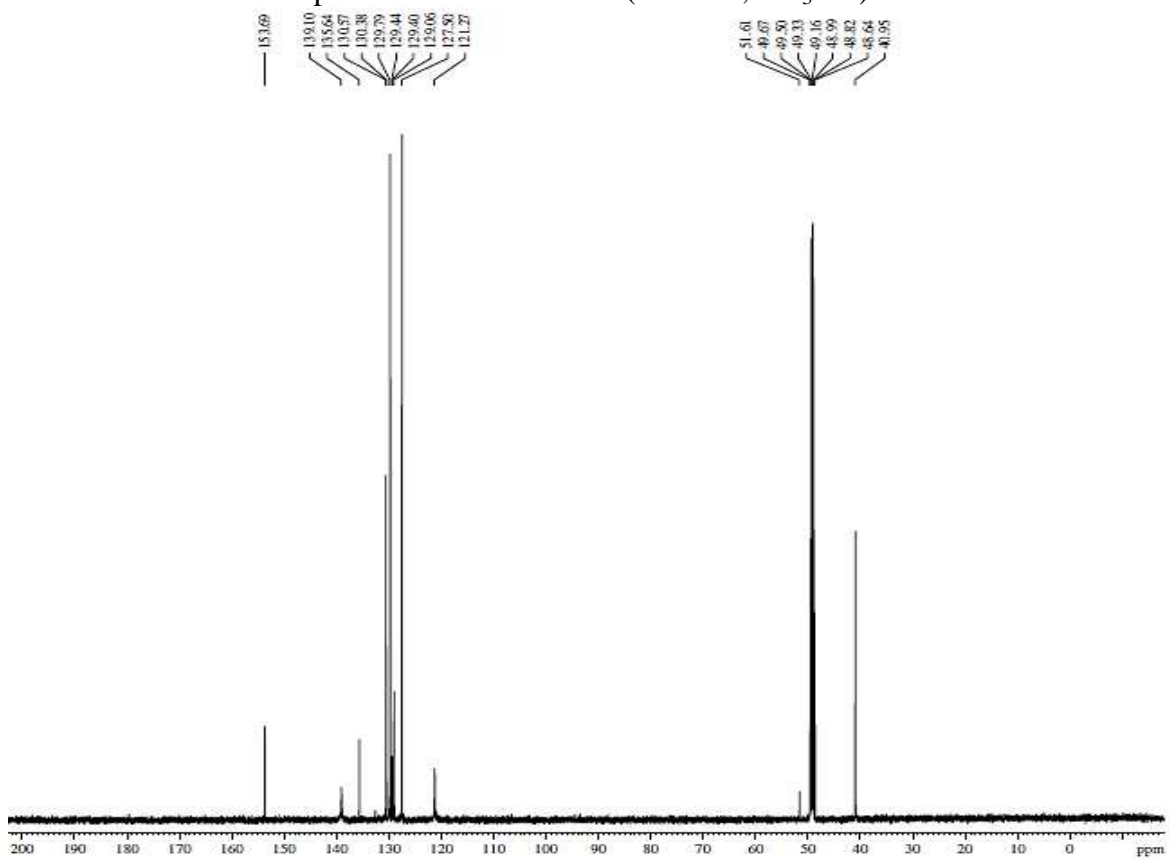
125,9 (C_c); 127,5 (C_h); 127,8 (C_j); 127,9 (C_g); 128,2 (C_k, C_b); 128,8 (C_i); 129,05 (C_a); 135,6 (C_f); 153,7 (C_e).

DEPT 135° (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 39,40 (C_d);

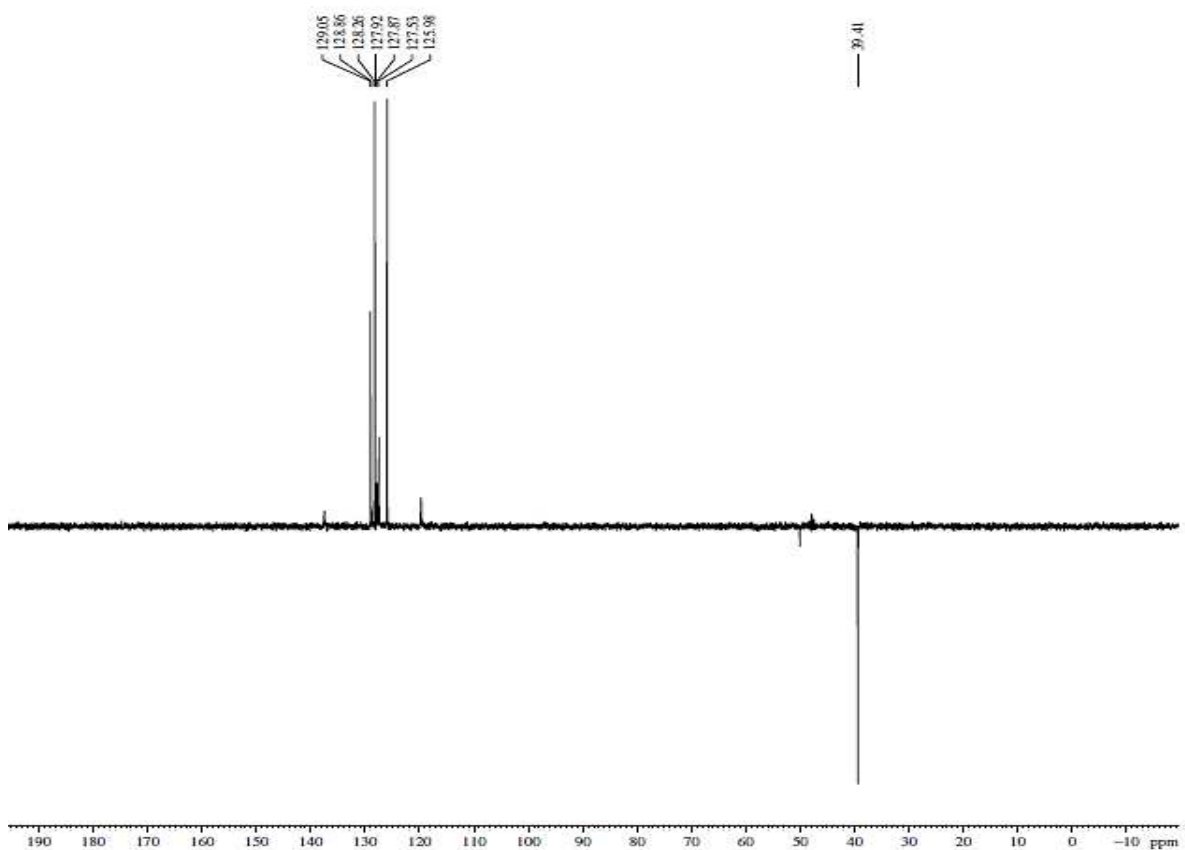
125,9 (C_c); 127,5 (C_h); 127,8 (C_j); 127,9 (C_g); 128,2 (C_k, C_b); 128,8 (C_i); 129,05 (C_a).



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CD_3OD)

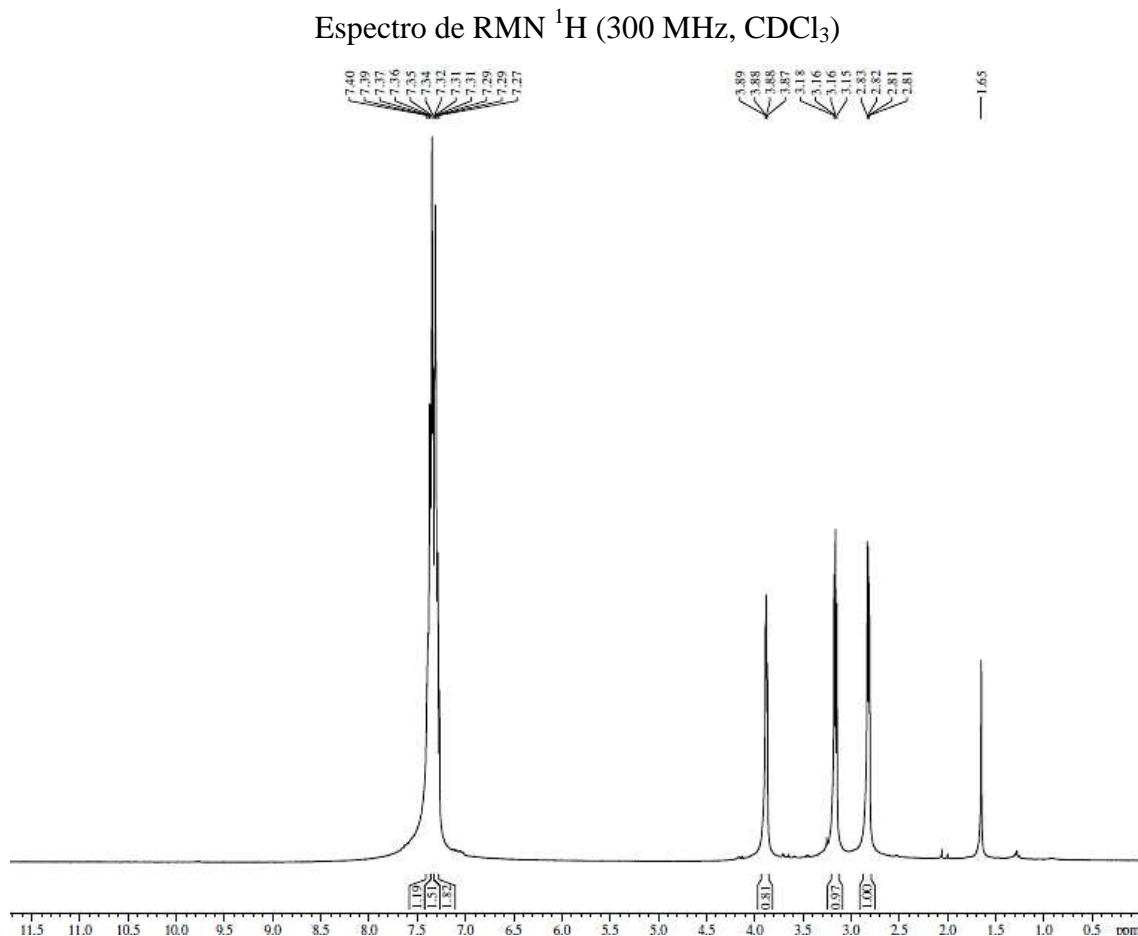
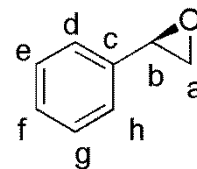


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-2-FENILOXIRANO (R)-34 A (ANEXO 28)

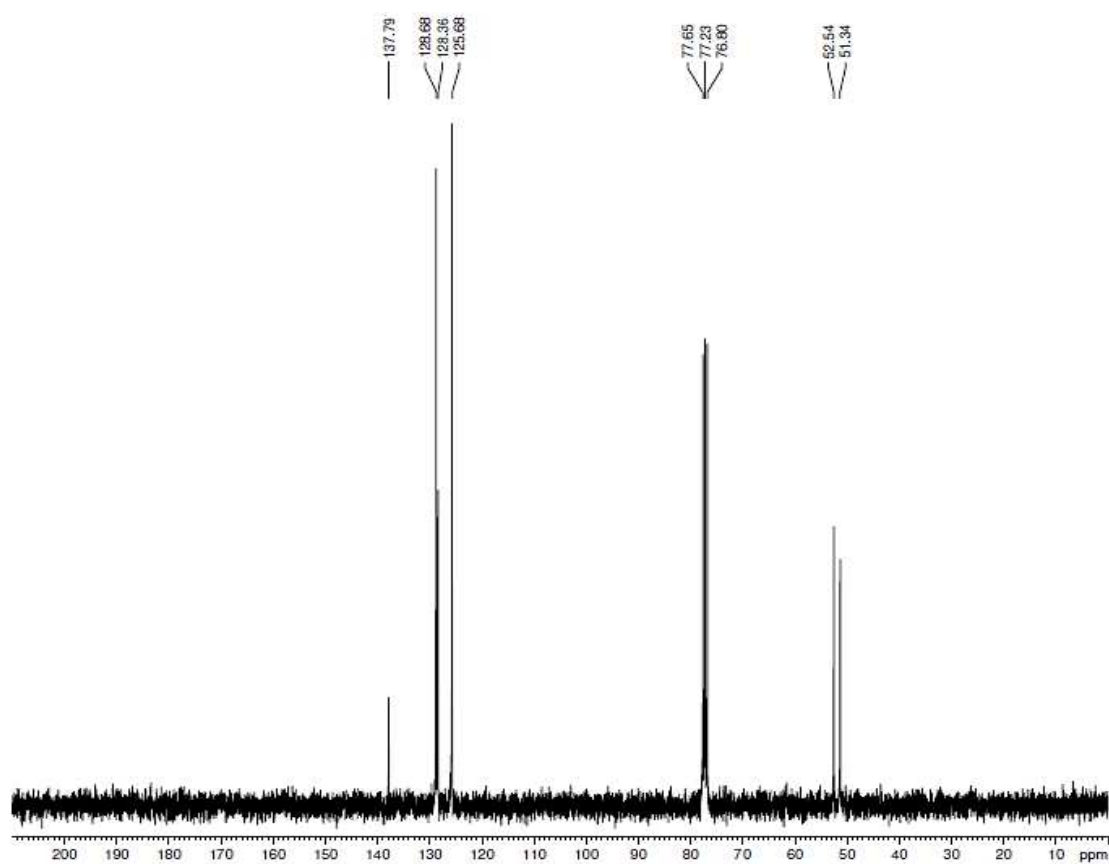
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,81-2,83 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,15-3,18 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,87-3,89 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,27-7,40 (m, 5H_{defgh}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 51,3 (C_a); 52,5 (C_b); 125,6 (C_d, C_h); 128,3 (C_f); 128,6 (C_e, C_g); 137,7 (C_c).

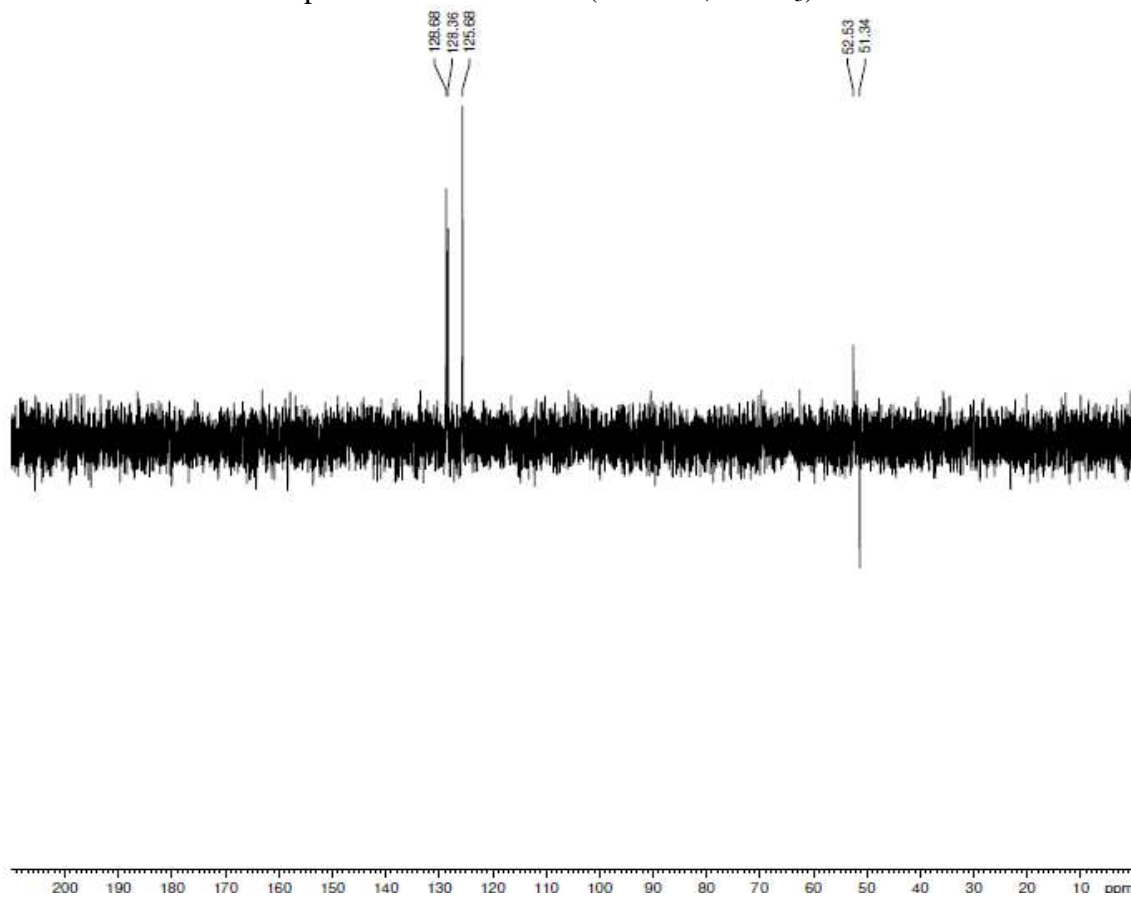
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 51,3 (C_a); 52,5 (C_b); 125,6 (C_d, C_h); 128,3 (C_f); 128,6 (C_e, C_g).



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

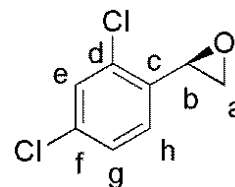


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-2-(2,4-DICLOROFENIL)OXIRANO
(R)-34 B (ANEXO 29)**

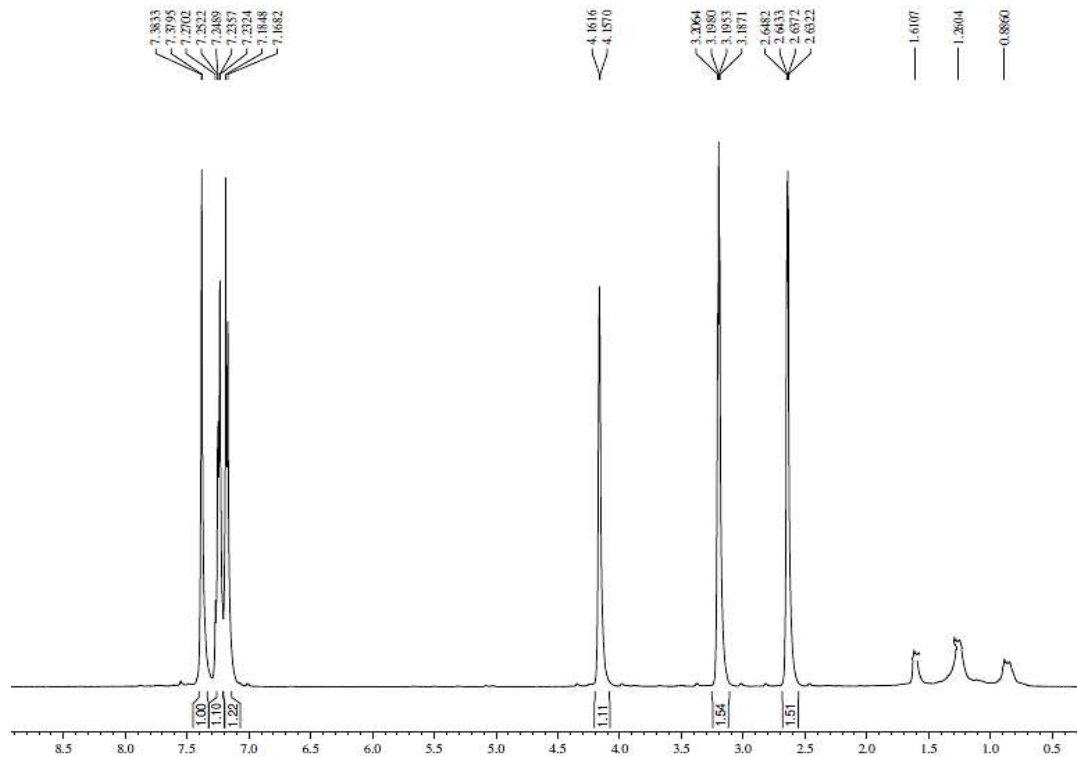
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,63-2,64 (dd, *J*= 4,8 Hz e 1,5 Hz, 1H_a); 3,18-3,20 (dd, *J*= 5,8 Hz e 2,5 Hz, 1H_a); 4,15-4,16 (d, *J*= 1,4 Hz, 1H_b); 7,16-7,18 (d, *J*= 5,0 Hz, 1H_h); 7,23-7,27 (dd, *J*= 11,3 Hz e 1,0 Hz, 1H_e); 7,37-7,38 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H_e).



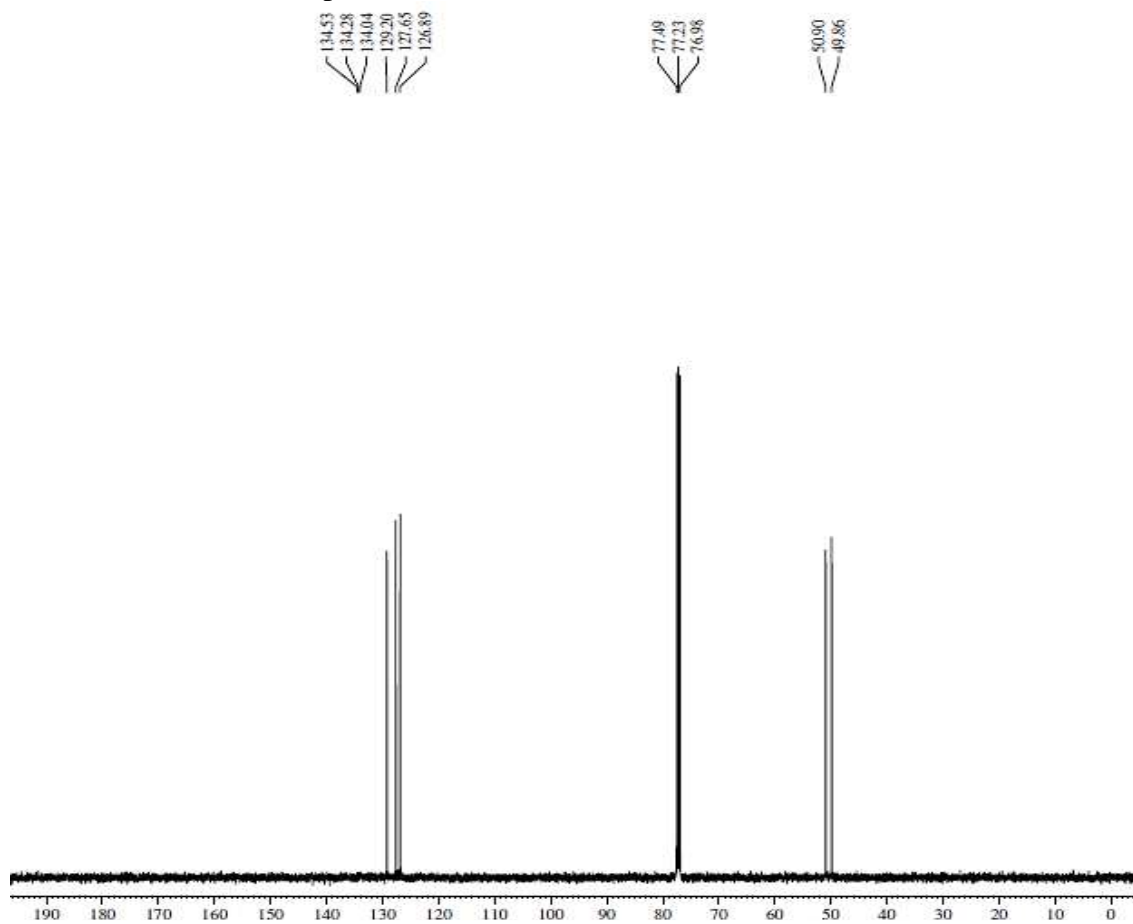
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 49,8 (C_b); 50,9 (C_a); 126,9 (C_e); 127,6 (C_g); 129,2 (C_h); 134,0 (C_f); 134,3 (C_d); 134,5 (C_c).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 49,8 (C_b); 50,9 (C_a); 126,9 (C_e); 127,6 (C_g); 129,2 (C_h).

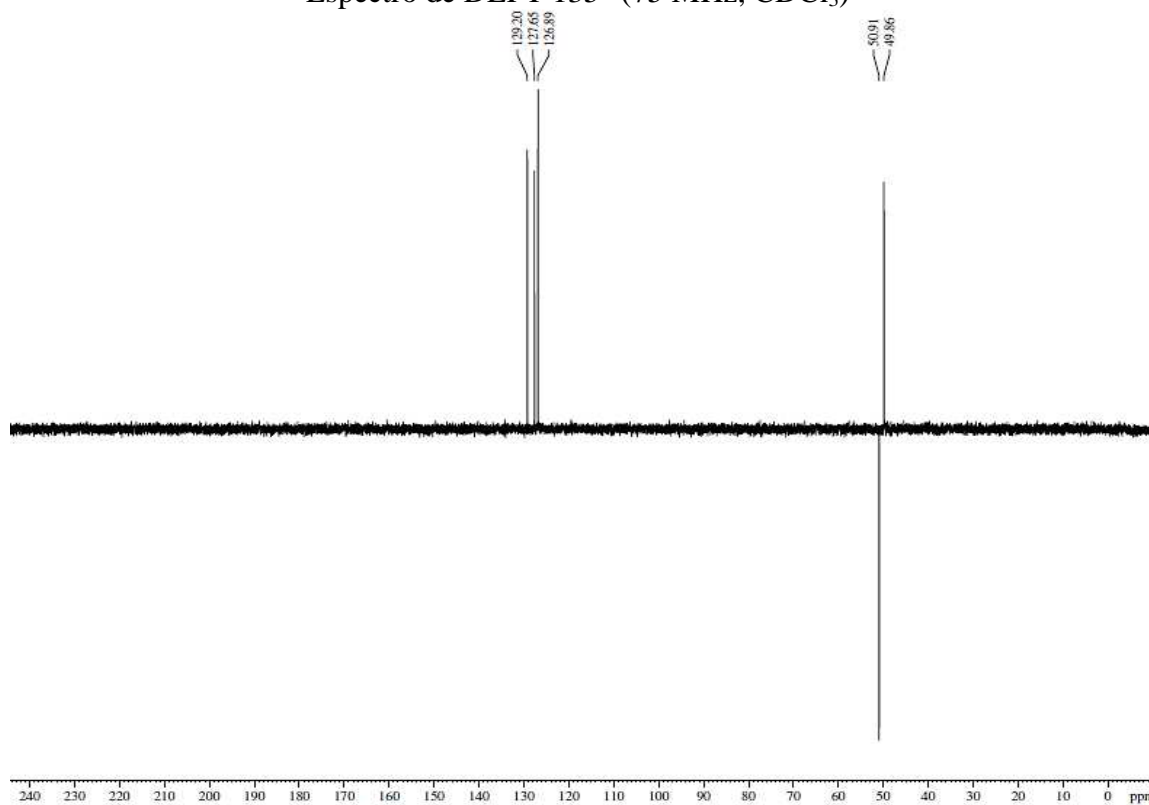
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

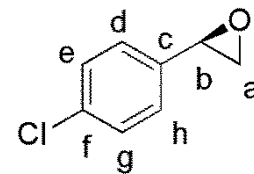


**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-2-(4-CLOROFENIL)OXIRANO (R)-34
C (ANEXO 30)**

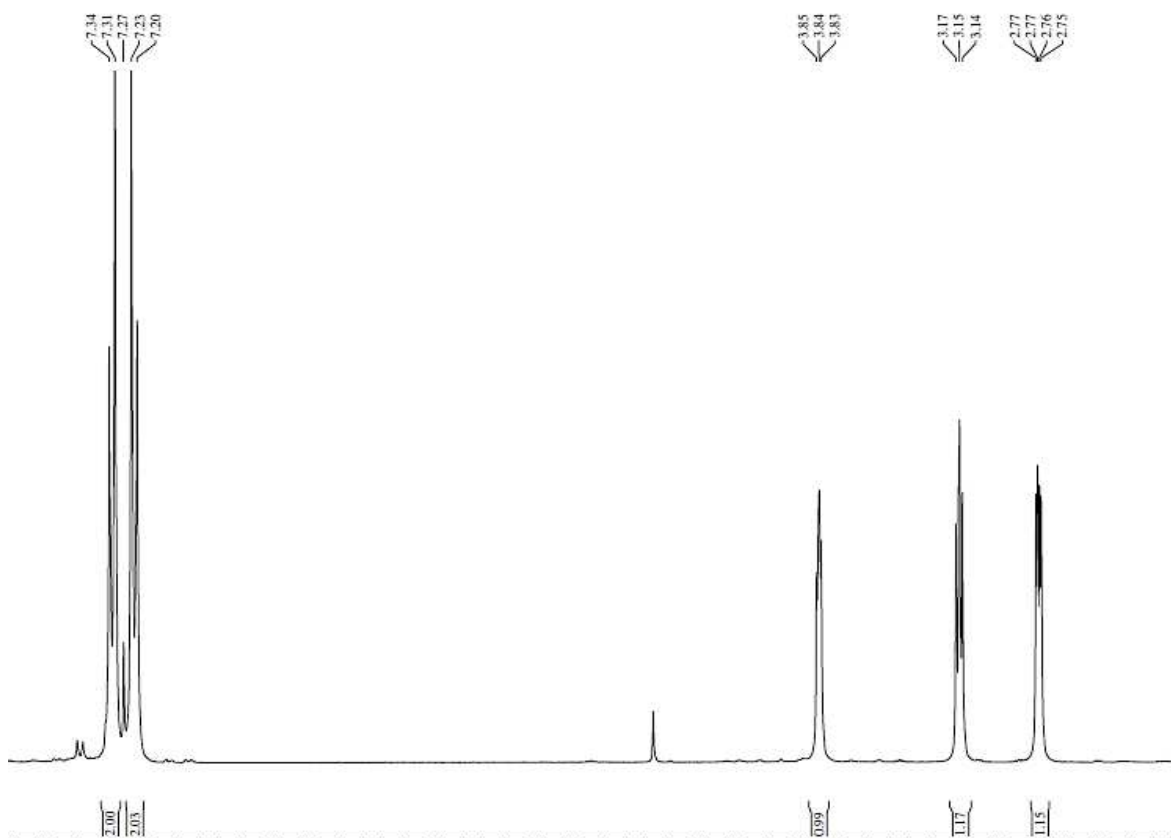
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,75-2,77 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,14-3,17 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,83-3,85 (t, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,20-7,23 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H_{eg}); 7,31-7,34 (d, *J*= 9,0 Hz 2H_{dh}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 51,4 (C_a); 52,0 (C_b); 127,1 (C_e,C_g); 128,9 (C_d,C_h); 134,2 (C_c); 136,4 (C_f).

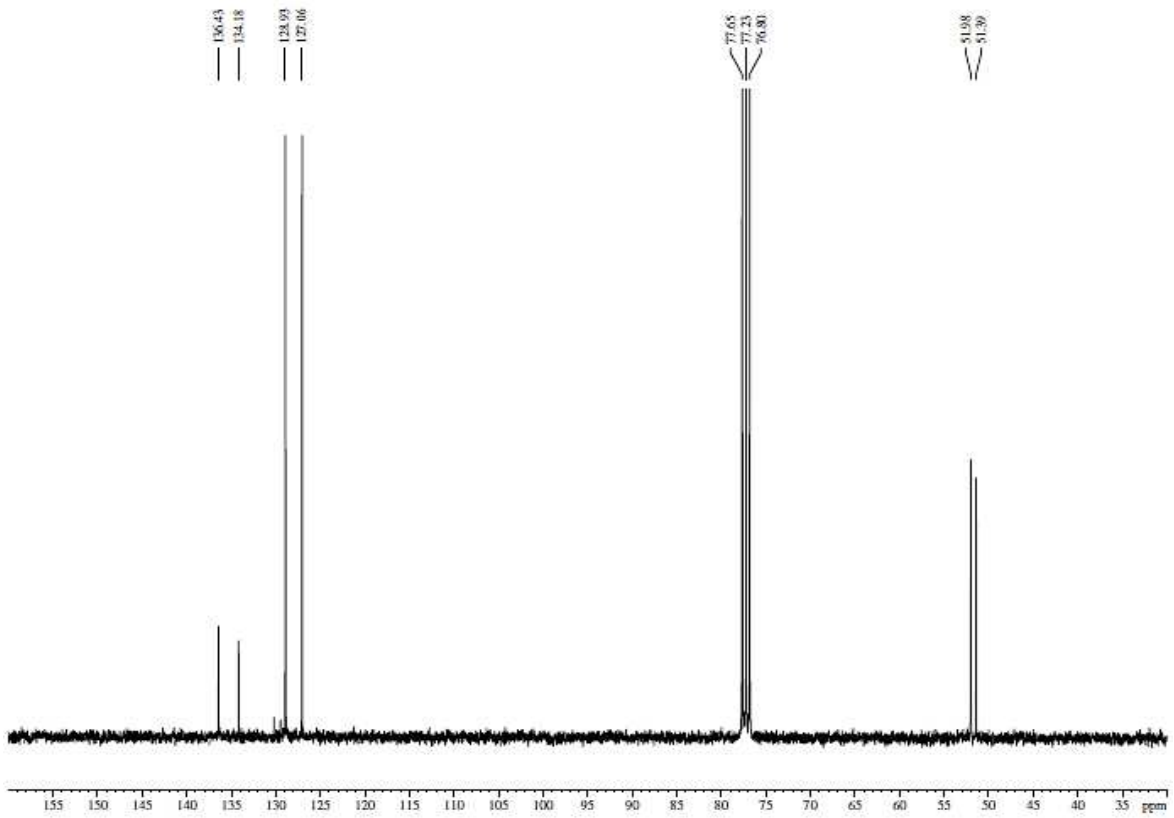
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 51,4 (C_a); 52,0 (C_b); 127,1 (C_e,C_g); 128,9 (C_d,C_h).



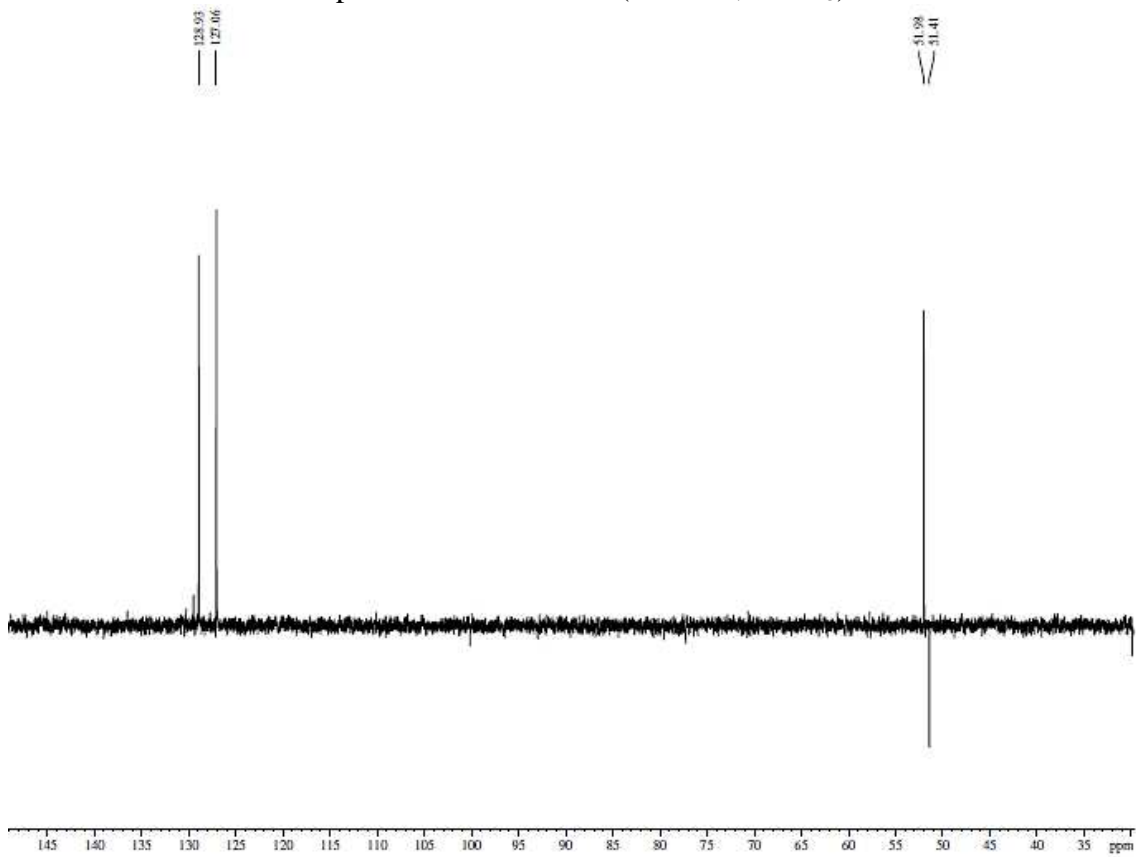
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

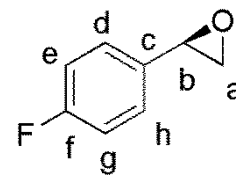


**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-2-(4-FLUOROFENIL)OXIRANO (R)-34
D (ANEXO 31)**

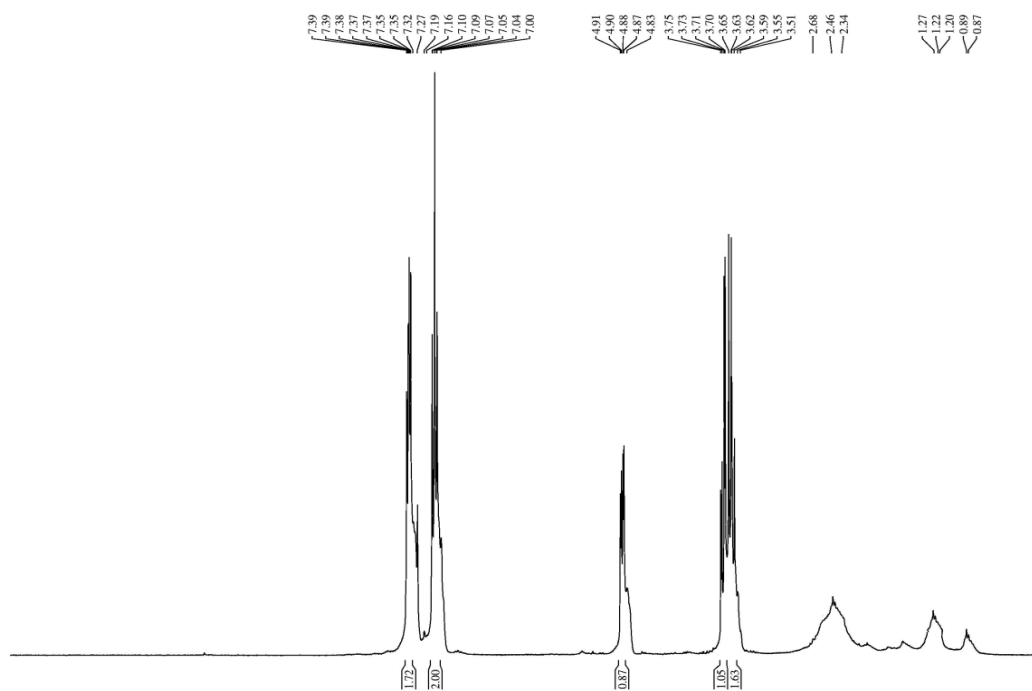
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 3,51-3,65 (m, 1H_a); 3,70-3,75 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 4,87-4,91 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,00-7,10 (m, 2H_{eg}); 7,35-7,39 (m, 2H_{dh}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 50,9 (C_a); 73,6 (C_b); 115,6-115,9 (C_e,C_g); 127,9-128,0 (C_d,C_h); 135,9 (C_c); 164,5 (C_f).

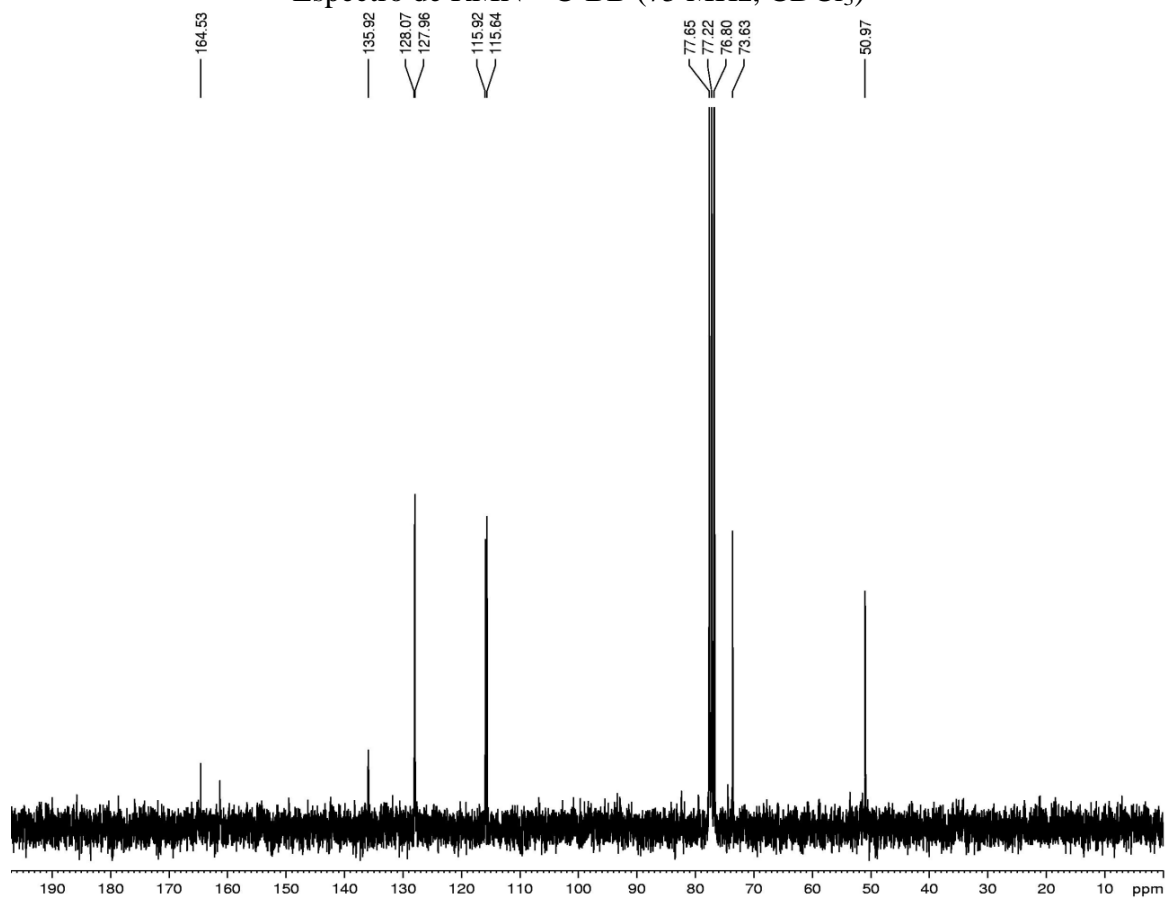
DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 50,9 (C_a); 73,6 (C_b); 115,6-115,9 (C_e,C_g); 127,9-128,0 (C_d,C_h).



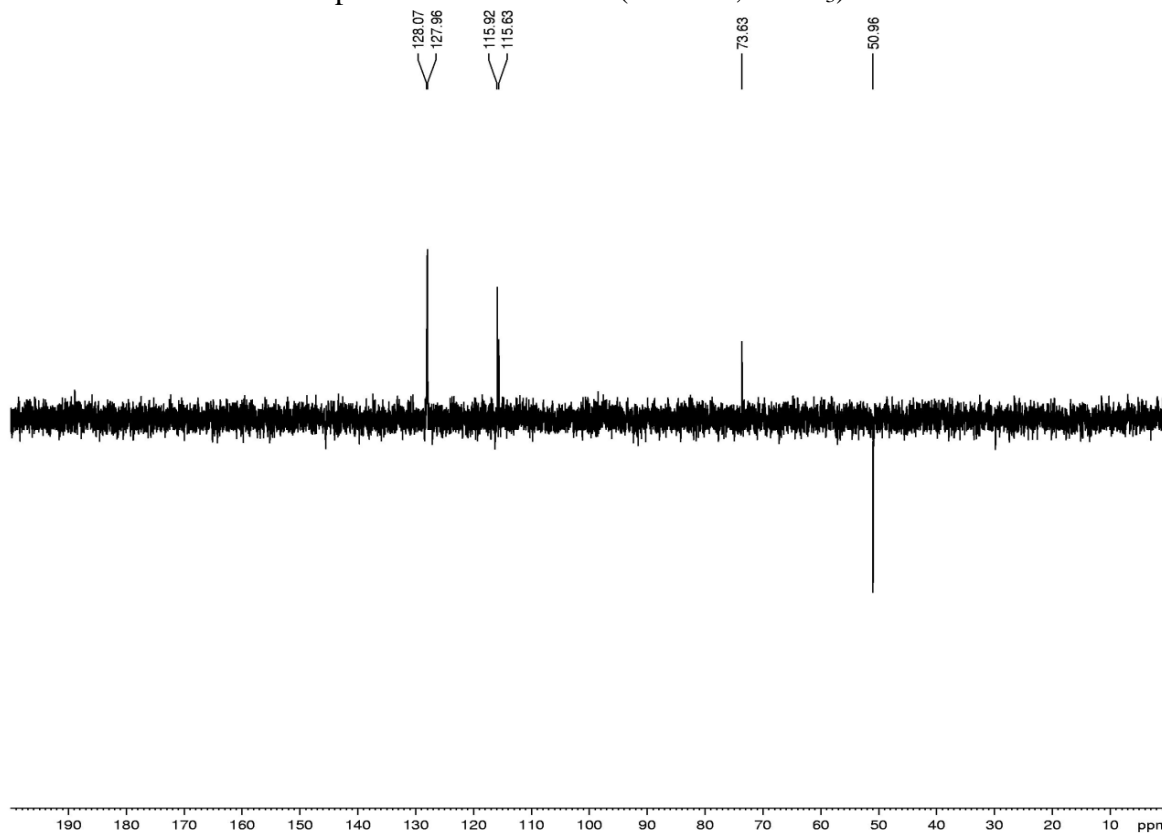
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

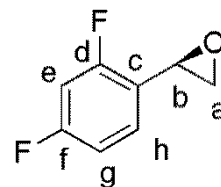


**DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-2-(2,4-DIFLUOROFENIL)OXIRANO
(R)-34 E (ANEXO 32)**

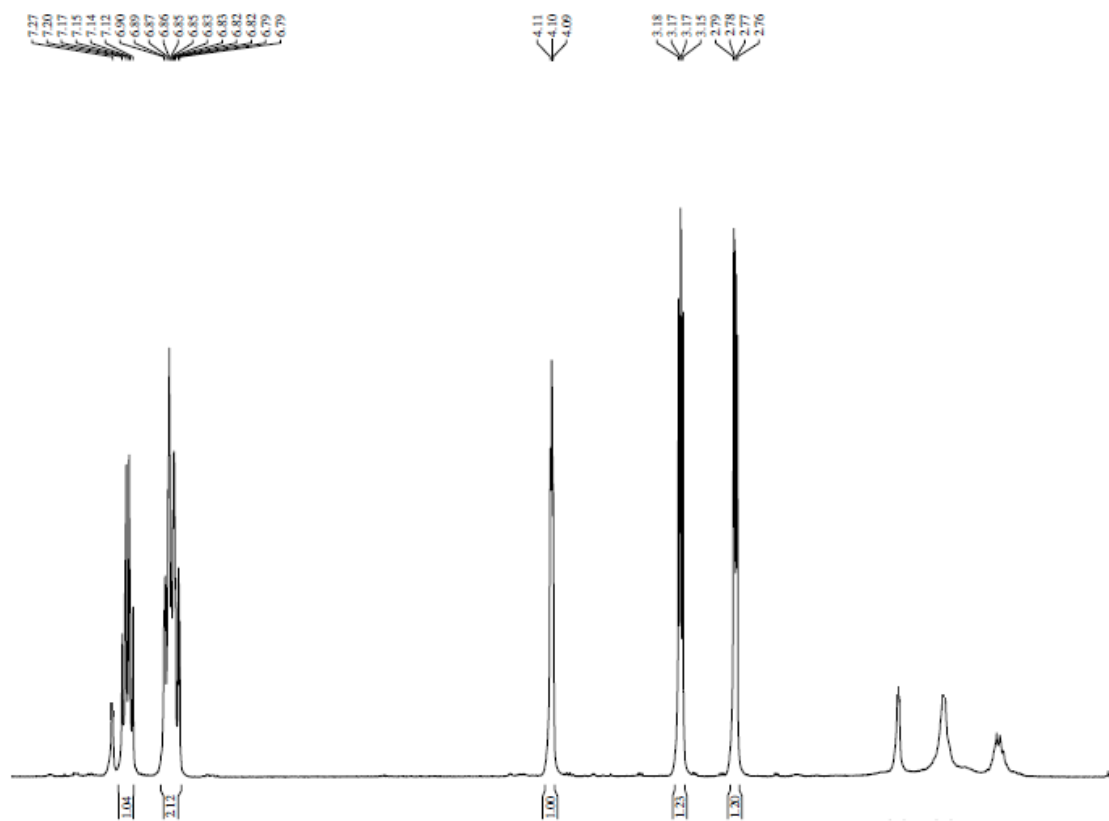
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,76-2,79 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,15-3,18 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 4,09-4,11 (t, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 6,79-6,90 (m, 2H_{gh}); 7,12-7,27 (m, 1H_e).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 46,9 (C_b); 50,4 (C_a); 103,9 (C_e); 111,8 (C_g); 121,2 (C_c); 127,1 (C_h); 160,2 (C_d).

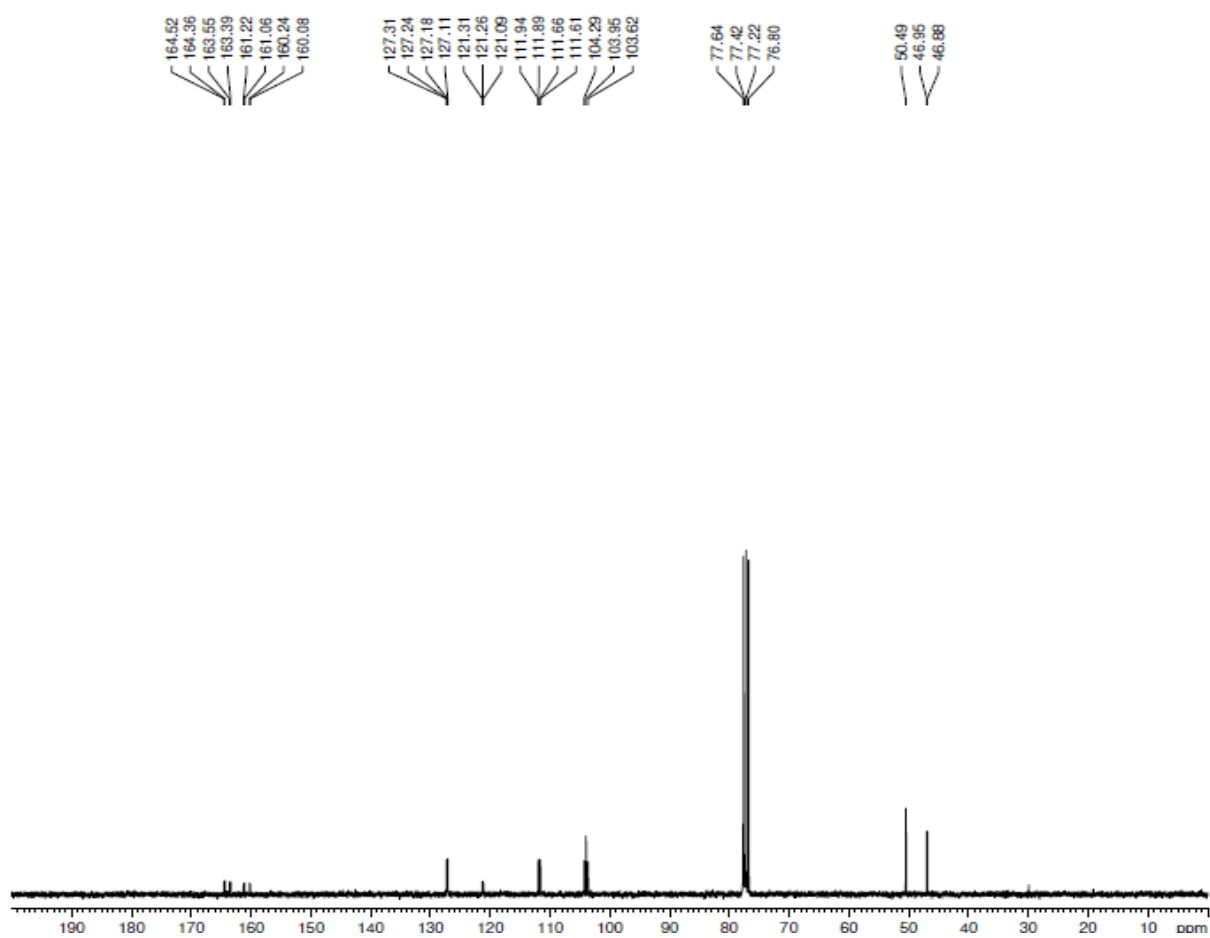
DEPT 135° (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 46,9 (C_b); 50,4 (C_a); 103,9 (C_e); 111,8 (C_g); 127,1 (C_h).



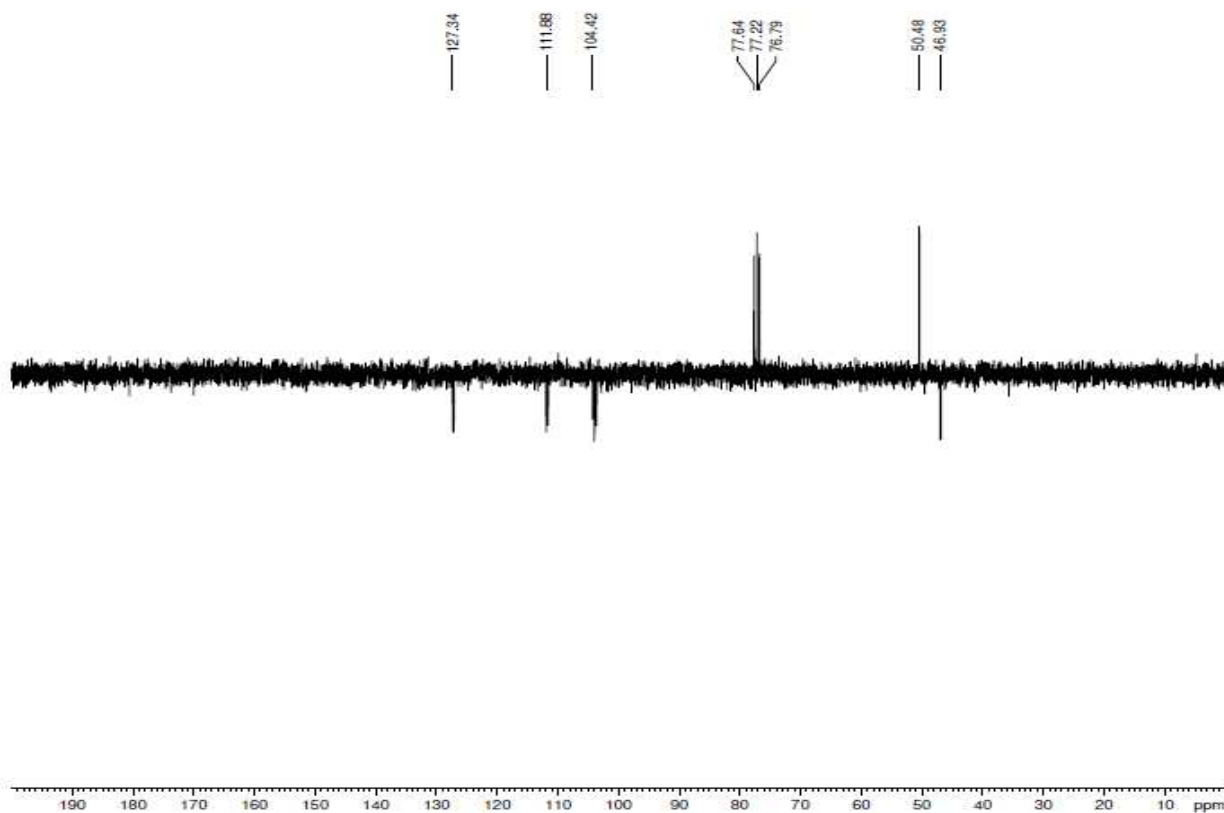
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN JMOD (75 MHz, CDCl_3)

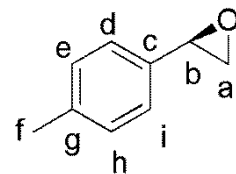


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-2-(4-METILFENIL)OXIRANO (R)-34 F
(ANEXO 33)

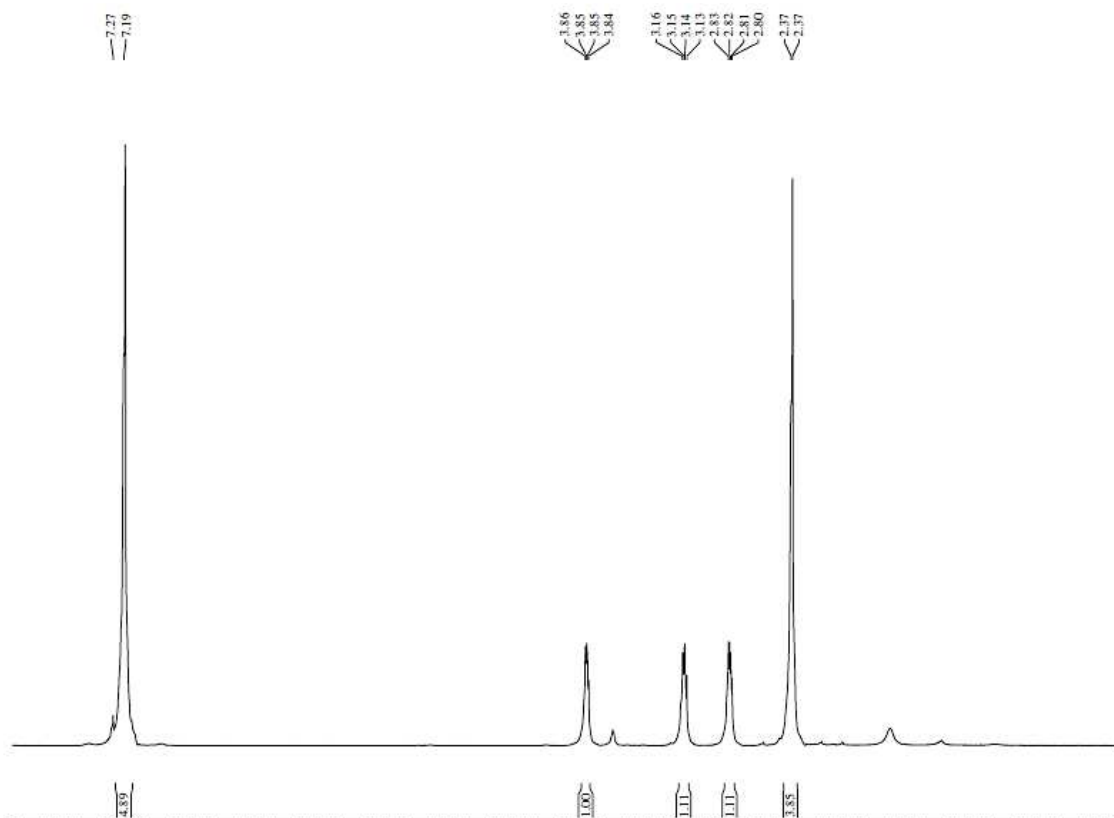
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,37 (s, 3H_f); 2,80-2,83 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,13-3,16 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,84-3,86 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,19-7,27 (m, 4H_{dghi}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,3 (C_f); 51,2 (C_a); 52,5 (C_b); 125,6 (C_e, C_h); 129,3 (C_d, C_i); 134,7 (C_g); 138,1 (C_c).

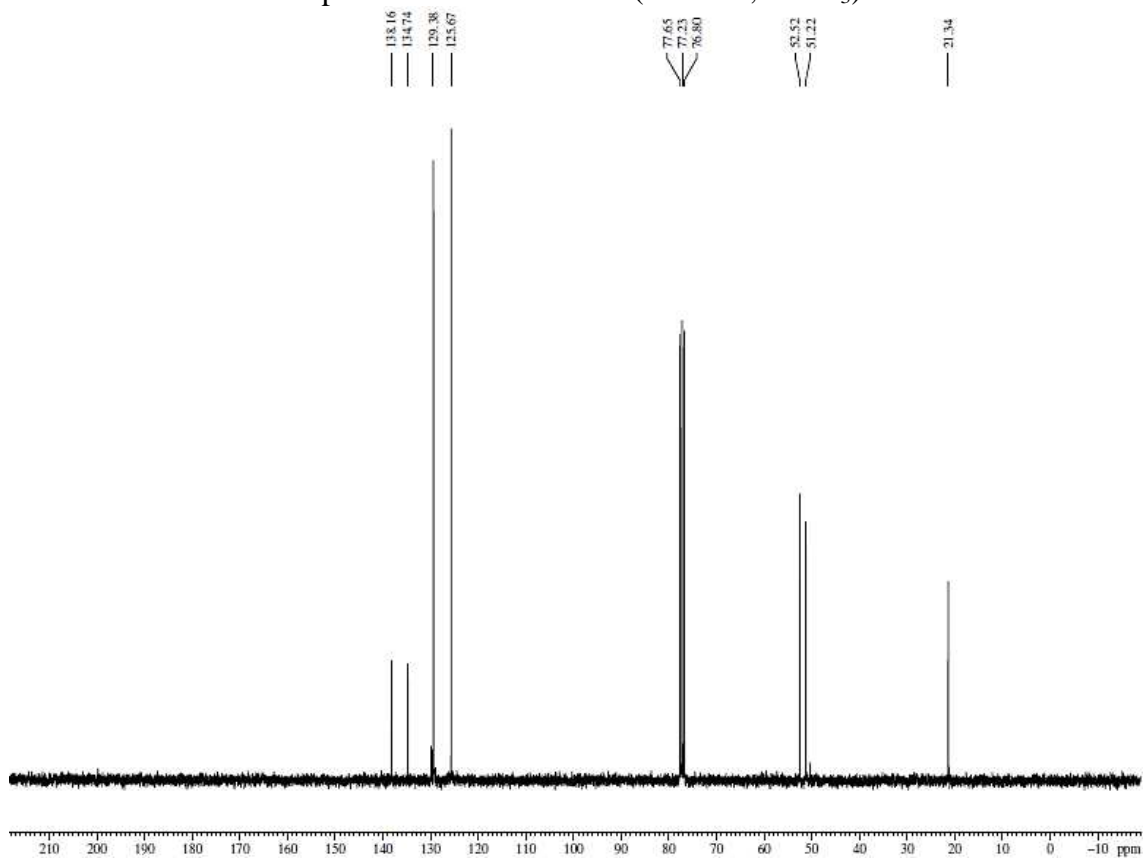
DEPT 135° (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,3 (C_f); 51,2 (C_a); 52,5 (C_b); 125,6 (C_e, C_h); 129,3 (C_d, C_i).



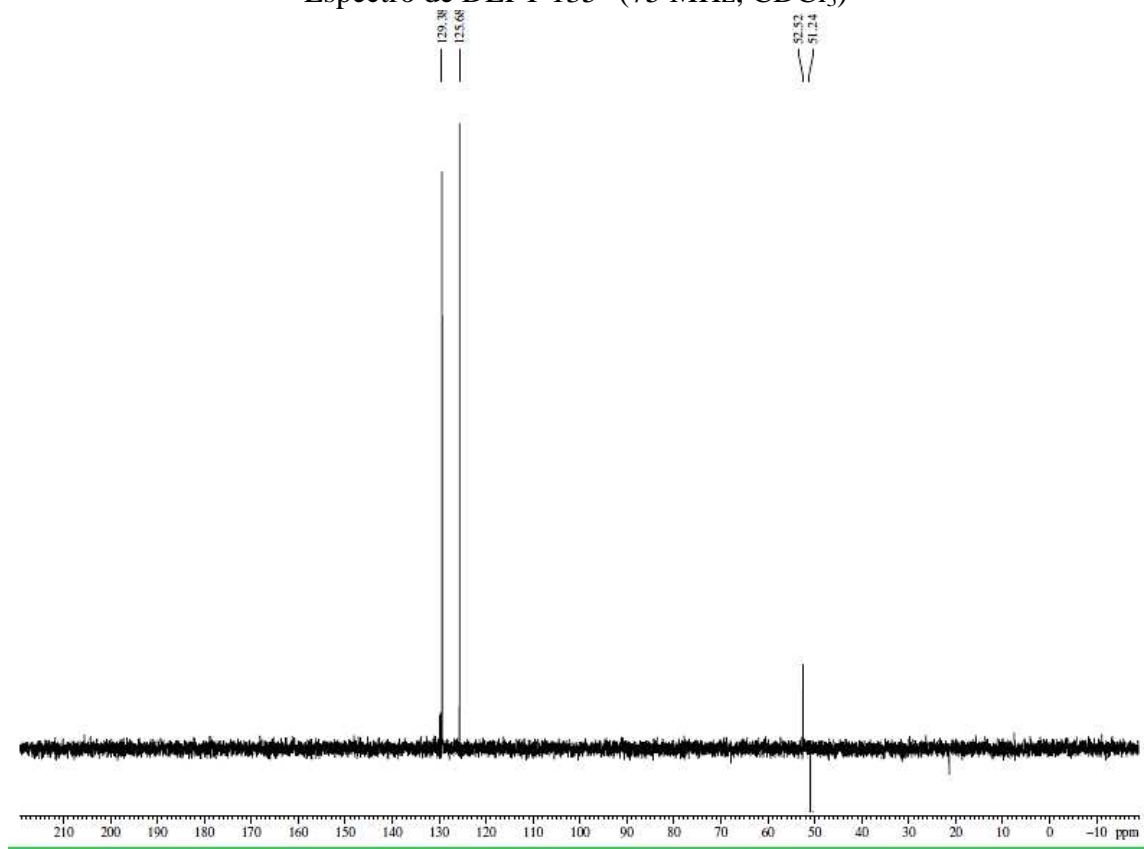
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

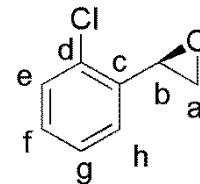


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-2-(2-CLOROFENIL)OXIRANO (R)-34
H (ANEXO 34)

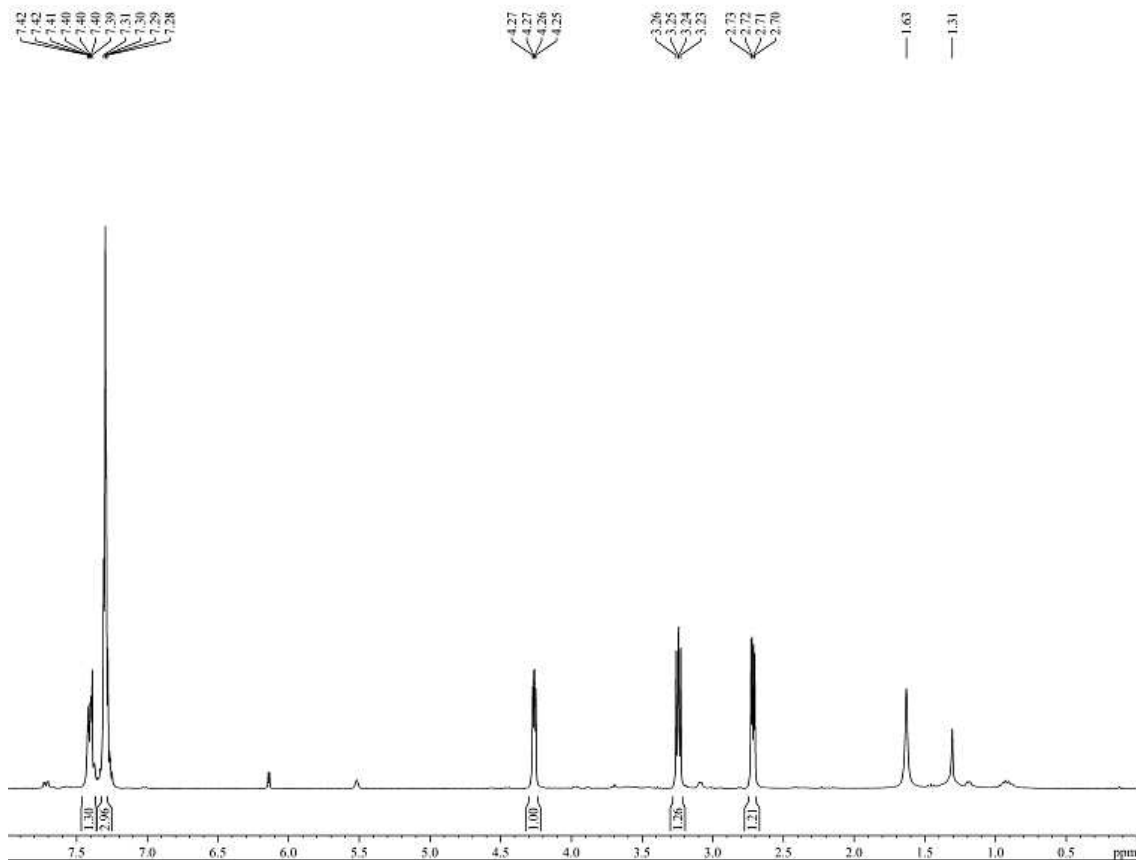
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,70-2,73 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,23-3,26 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 4,25-4,27 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,28-7,31 (m, 3H_{egh}); 7,39-7,42 (m, 1H_f).



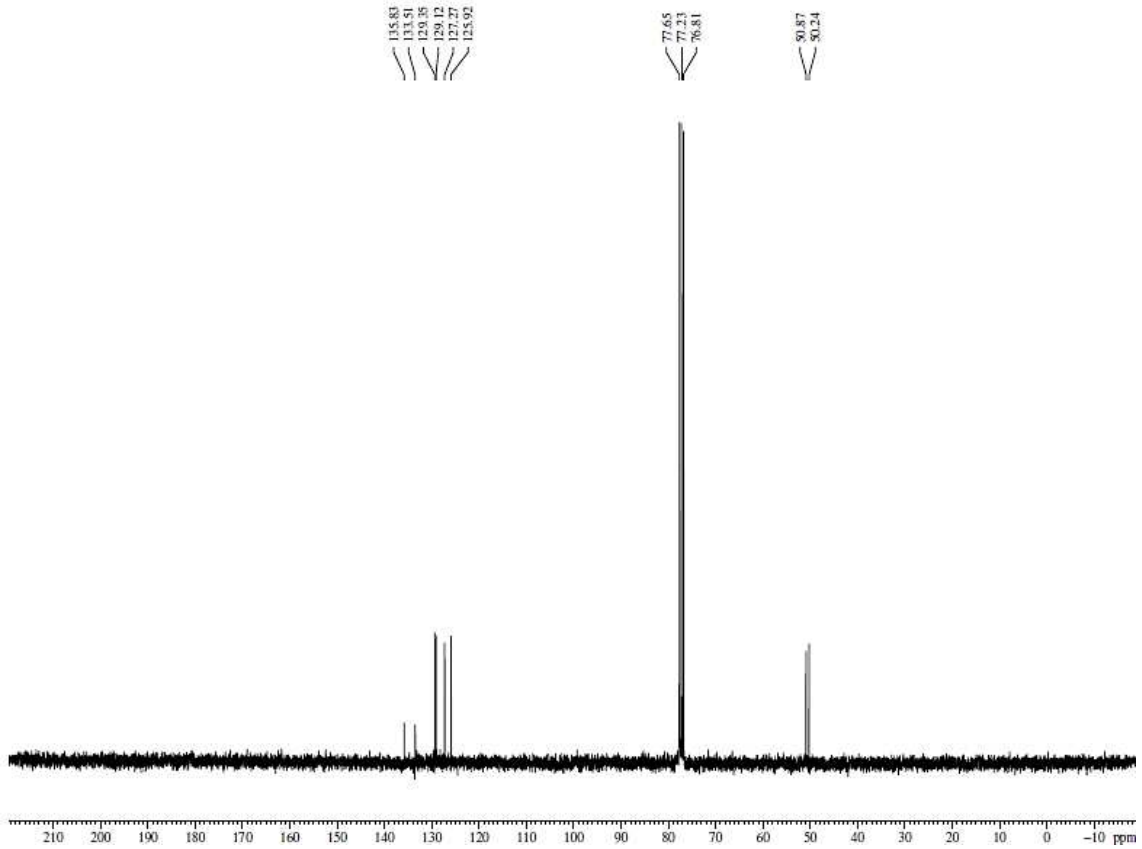
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 50,2 (C_b); 50,8 (C_a); 125,9 (C_e); 127,2 (C_g); 129,1 (C_h); 129,3 (C_f); 133,5 (C_c); 135,8 (C_d).

DEPT 135° (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 50,2 (C_b); 50,8 (C_a); 125,9 (C_e); 127,2 (C_g); 129,1 (C_h); 129,3 (C_f).

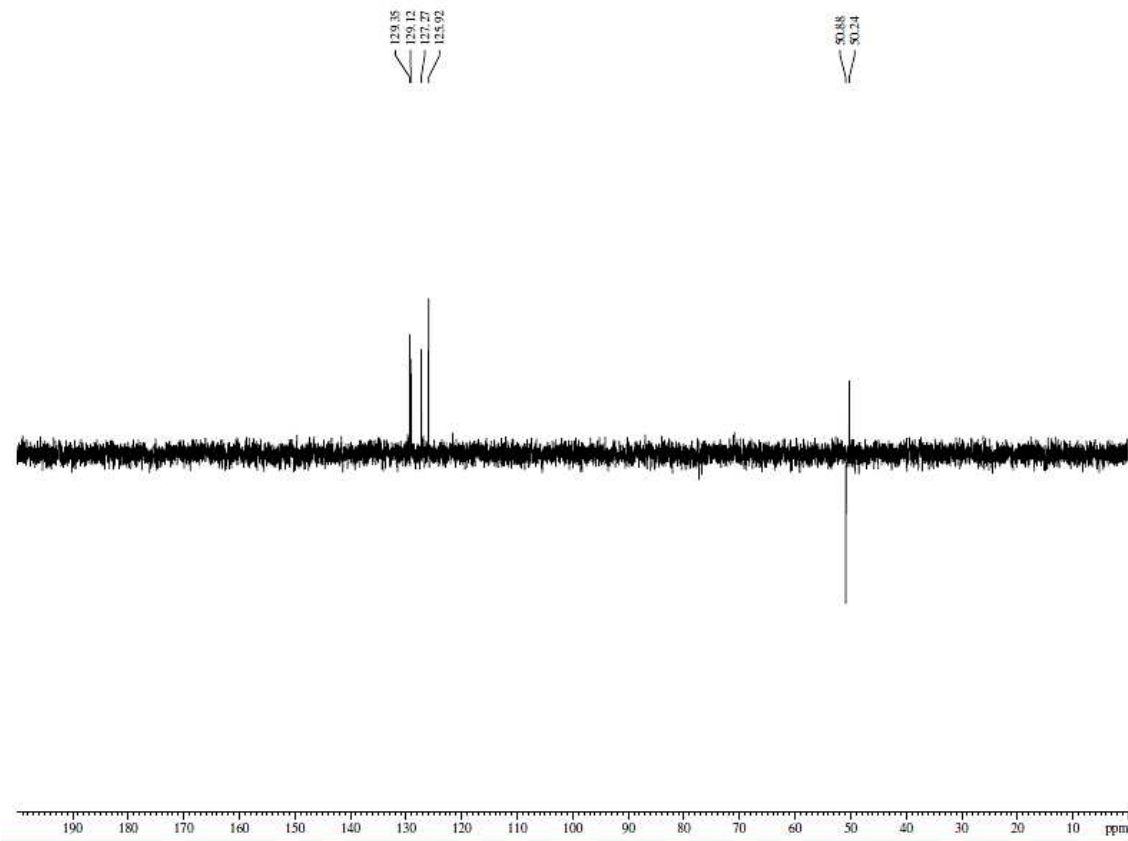
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

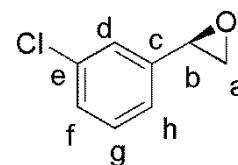


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-2-(3-CLOROFENIL)OXIRANO (R)-34 I
(ANEXO 35)

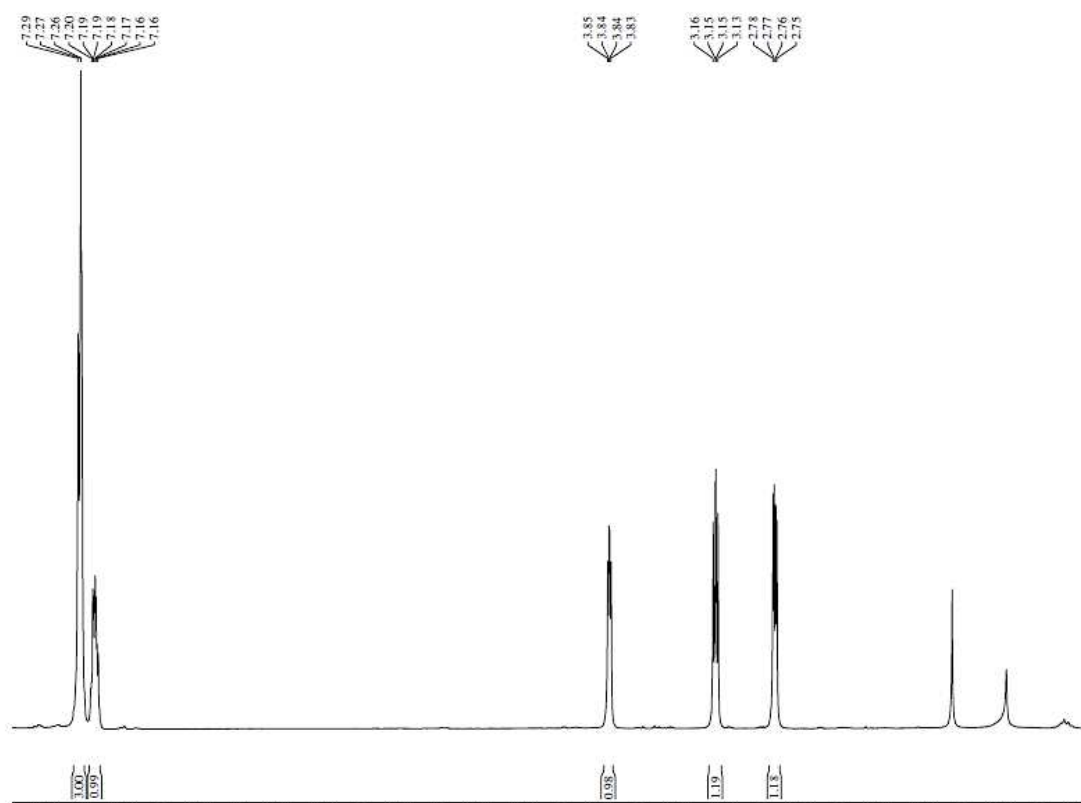
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 2,75-2,78 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,13-3,16 (dd, *J*= 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_a); 3,83-3,85 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_b); 7,16-7,20 (m, 1H_e); 7,26-7,29 (m, 3H_{fg}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 51,4 (C_a); 51,9 (C_b); 123,9 (C_e); 125,7 (C_g); 128,5 (C_f); 129,9 (C_h); 134,8 (C_c); 140,0 (C_d).

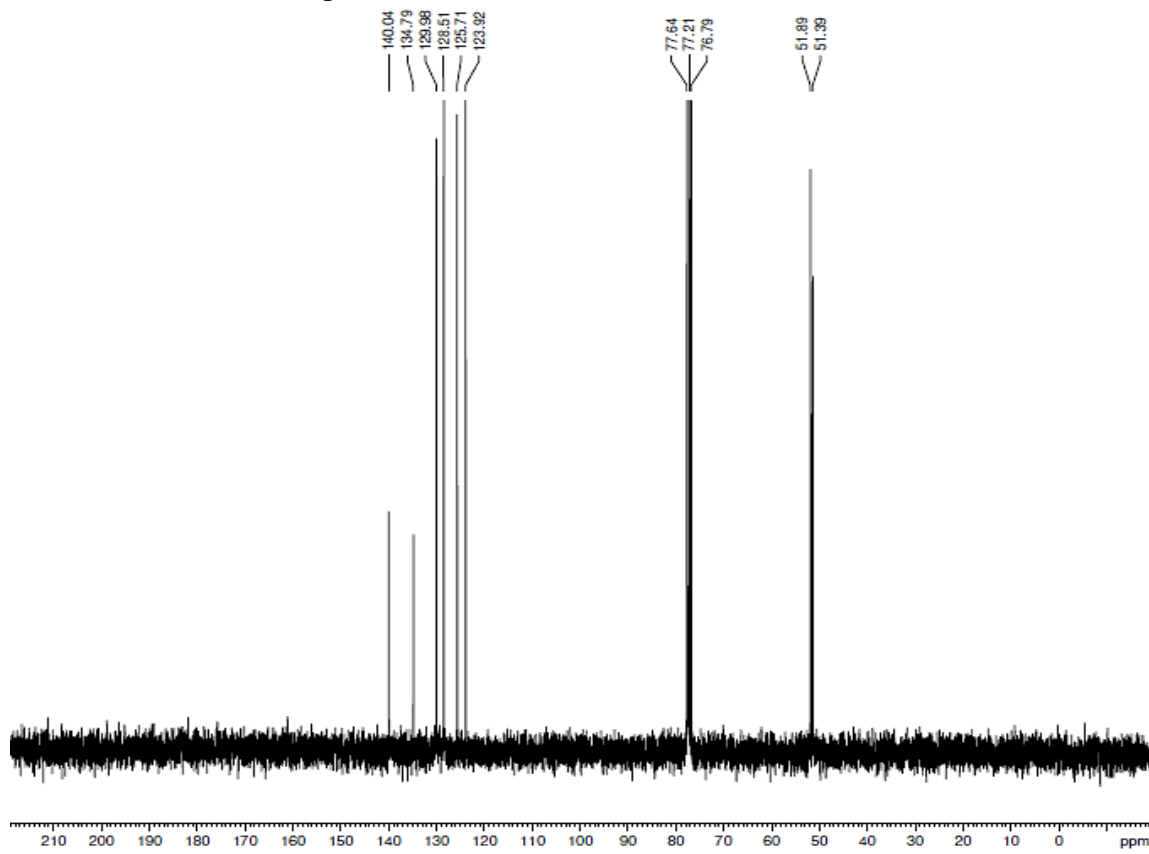
DEPT 135° (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 51,4 (C_a); 51,9 (C_b); 123,9 (C_e); 125,7 (C_g); 128,5 (C_f); 129,9 (C_h).



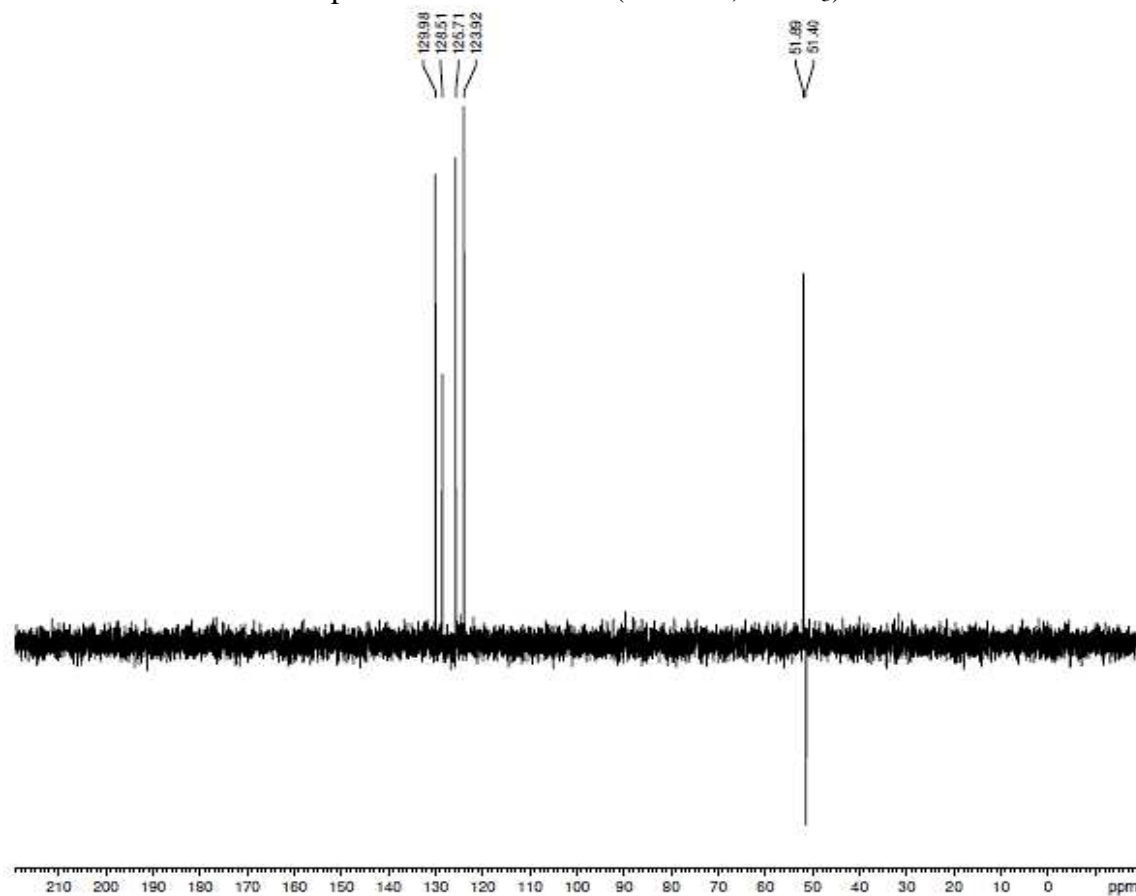
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

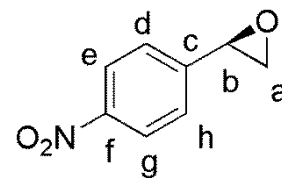


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-2-(4-NITROFENIL)OXIRANO (R)-34 J
(ANEXO 36)

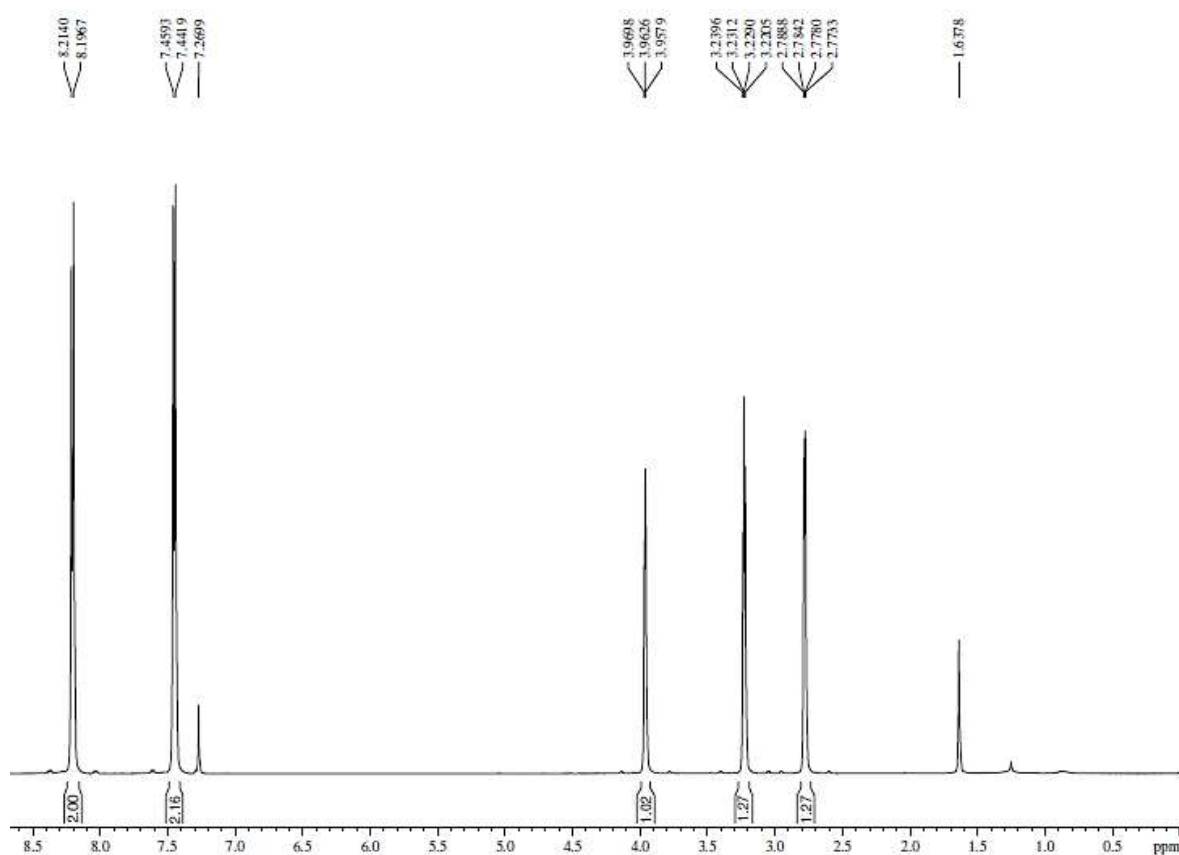
RMN ¹H (CDCl₃, 500MHz): δ (ppm) 2,77-2,78 (dd, *J*= 7,8 Hz e 2,3 Hz, 1H_a); 3,22-3,23 (dd, *J*= 9,5 Hz e 4,2 Hz, 1H_a); 3,95-3,96 (t, *J*= 5,9 Hz e 2,3 Hz, 1H_b); 7,44-7,45 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H_{dh}); 8,19-8,21 (d, *J*= 8,6 Hz 2H_{ge}).

RMN ¹³C-BB (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 51,6 (C_b); 51,8 (C_a); 123,99 (C_d,C_h); 126,4 (C_g,C_e); 145,4 (C_c); 148,0 (C_f).

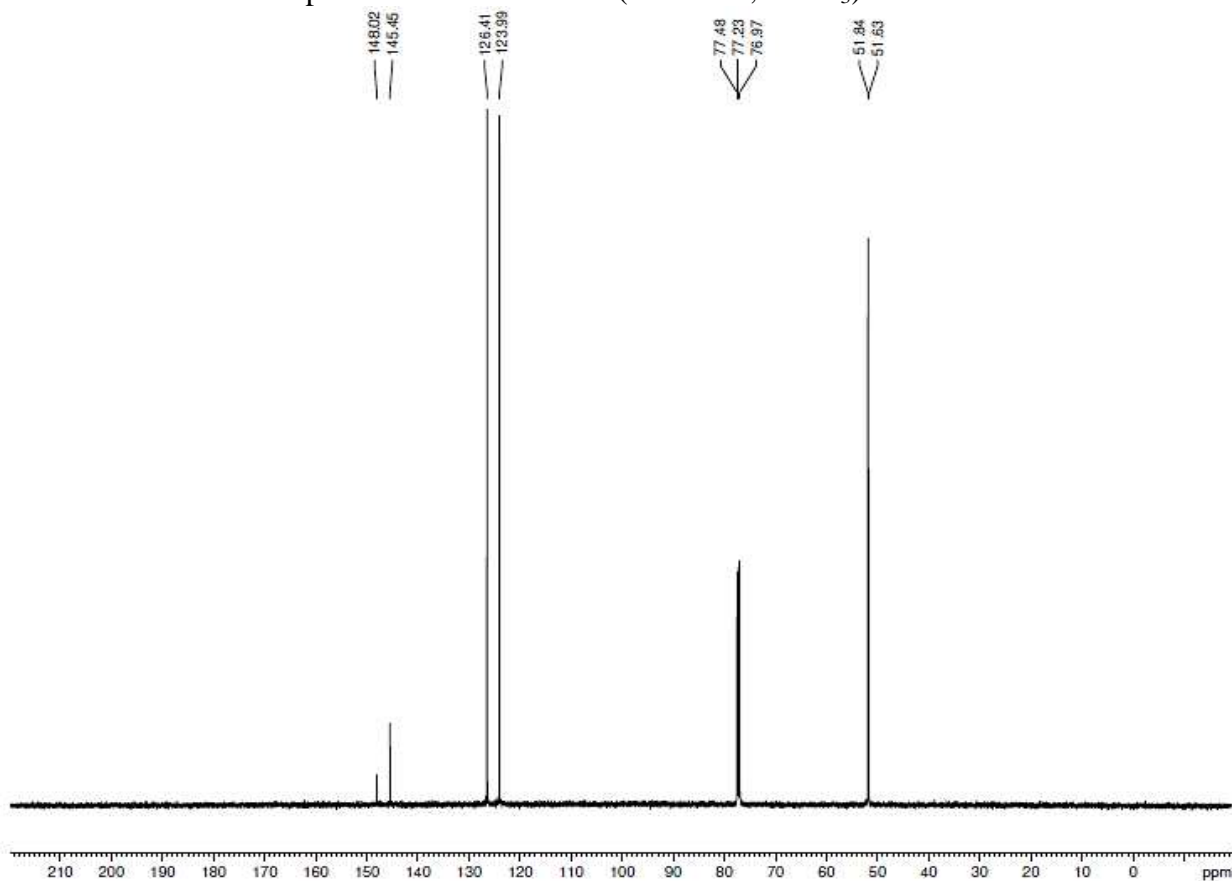
DEPT 135° (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 51,6 (C_b); 51,8 (C_a); 123,99 (C_d,C_h); 126,4 (C_g,C_e).



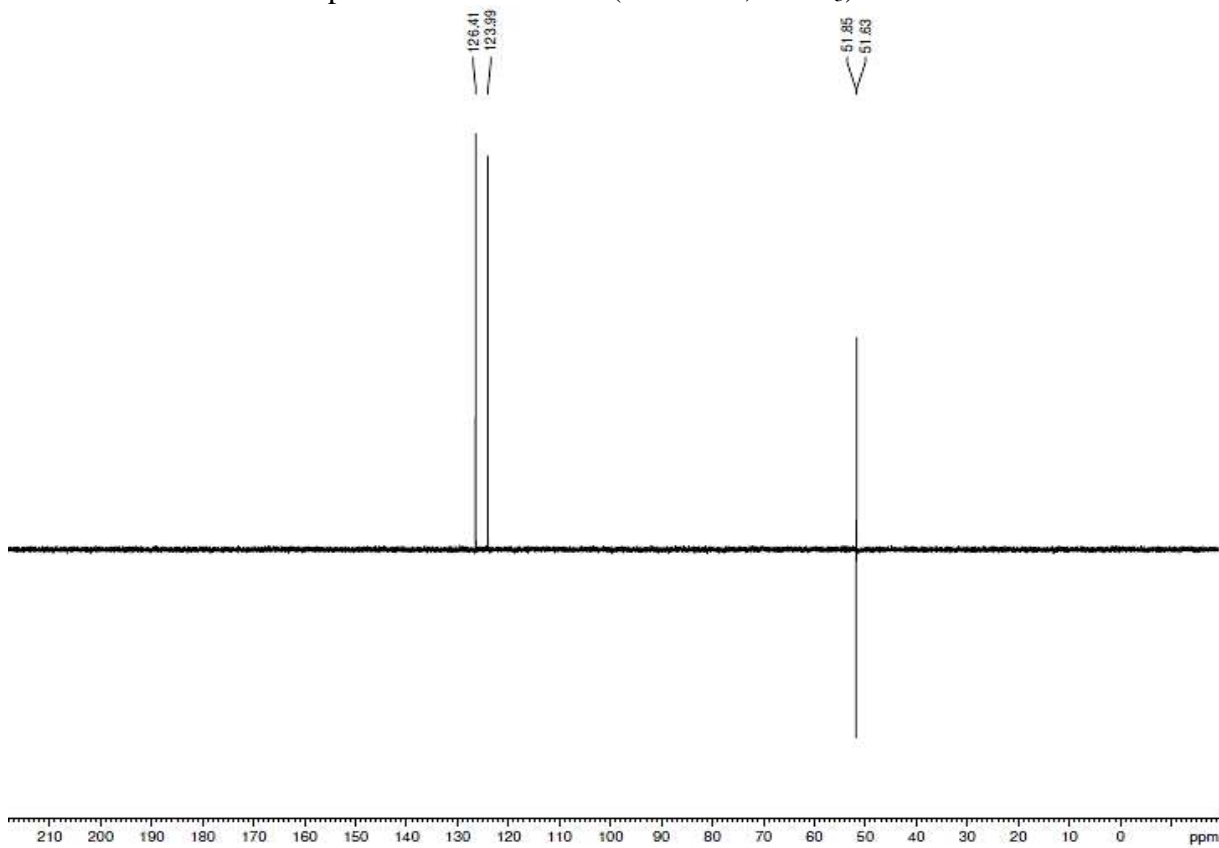
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (125 MHz, CDCl_3)

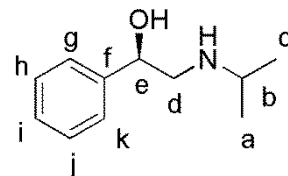


Espectro de DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(FENIL)-2-ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 A (ANEXO 36)

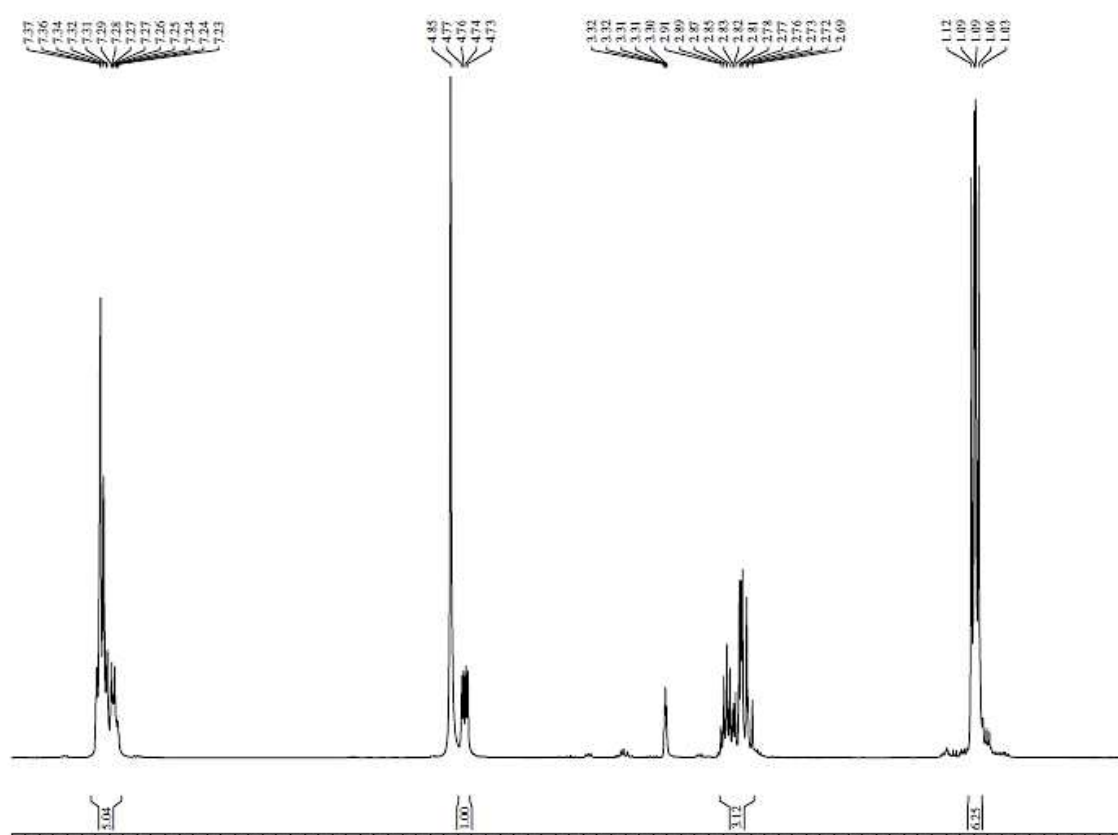
RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ (ppm) 1,03-1,12 (m, 6H_{ac}); 2,69-2,91 (m, 3H_{db}); 4,73-4,77 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_e); 7,23-7,39 (m, 5H_{gkhji}).



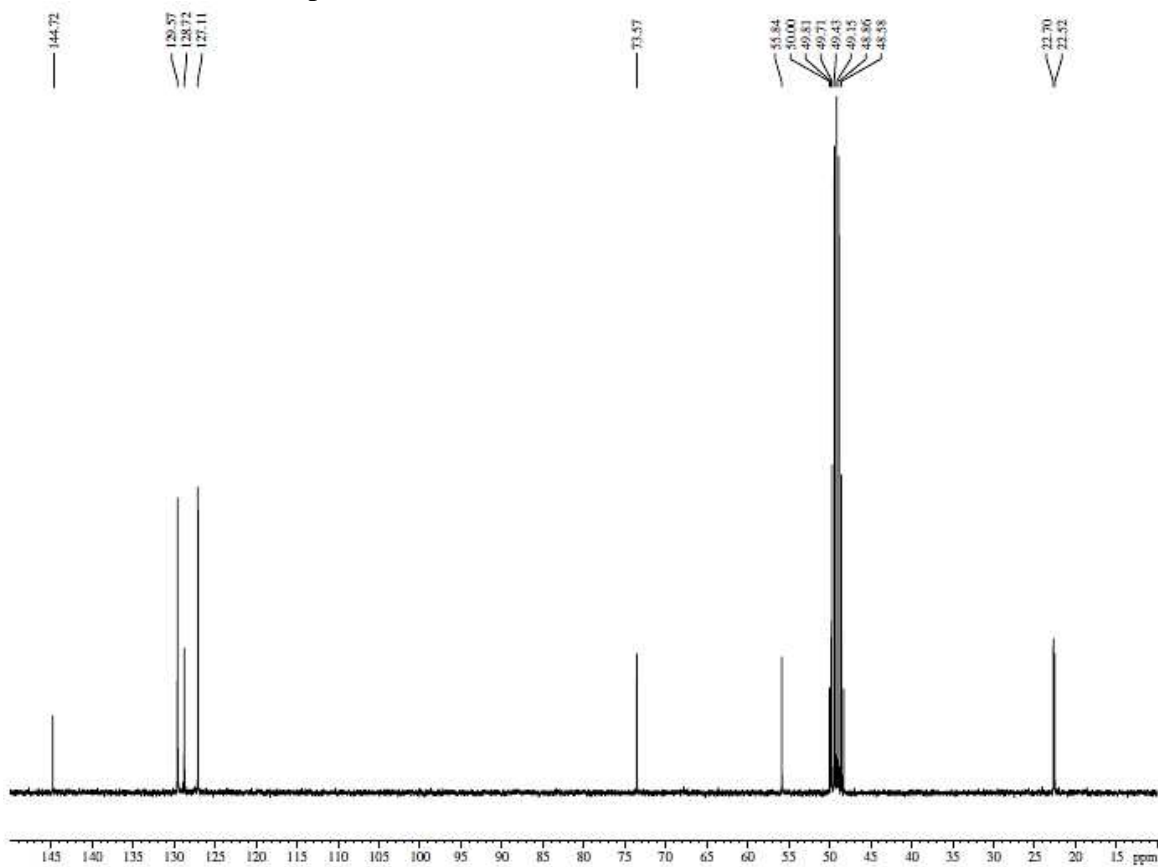
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,5-22,7 (C_c,C_a); 49,8 (C_b); 55,8 (C_d); 73,5 (C_e); 127,1 (C_g,C_k); 128,7 (C_i); 129,5 (C_h,C_j); 144,7 (C_f).

DEPT 135° (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,5-22,7 (C_c,C_a); 49,8 (C_b); 55,8 (C_d); 73,5 (C_e); 127,1 (C_g,C_k); 128,7 (C_i); 129,5 (C_h,C_j).

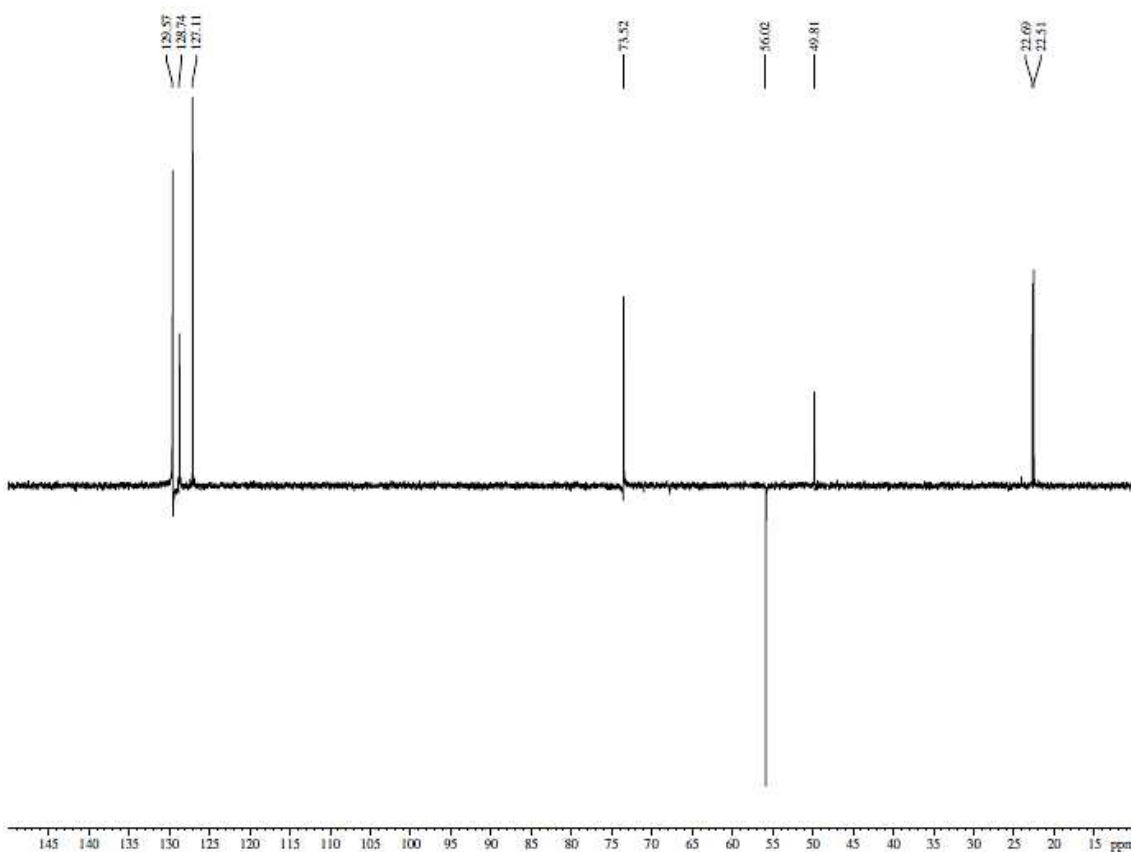
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD)

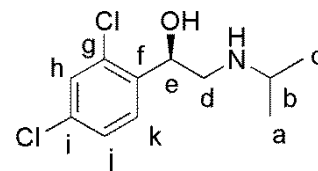


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CD_3OD)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(2,4-DICLOROFENIL)-2-(ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 B (ANEXO 37)

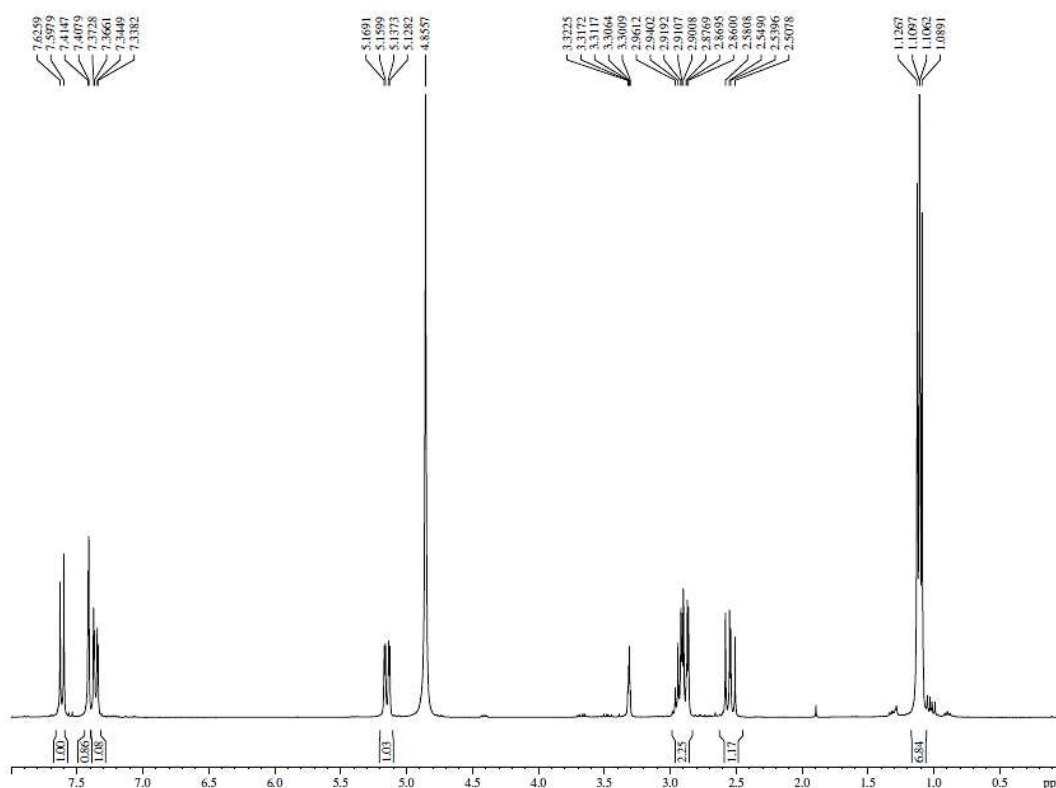
RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ (ppm) 1,08-1,12 (m, 6H_{ac}); 2,50-2,58 (m, 1H_b); 2,86-2,96 (m, 2H_d); 5,12-5,16 (dd, *J*= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_e); 7,33-7,37 (dd, *J*= 6,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_j); 7,40-7,41 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H_h); 7,59-7,62 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H_k).



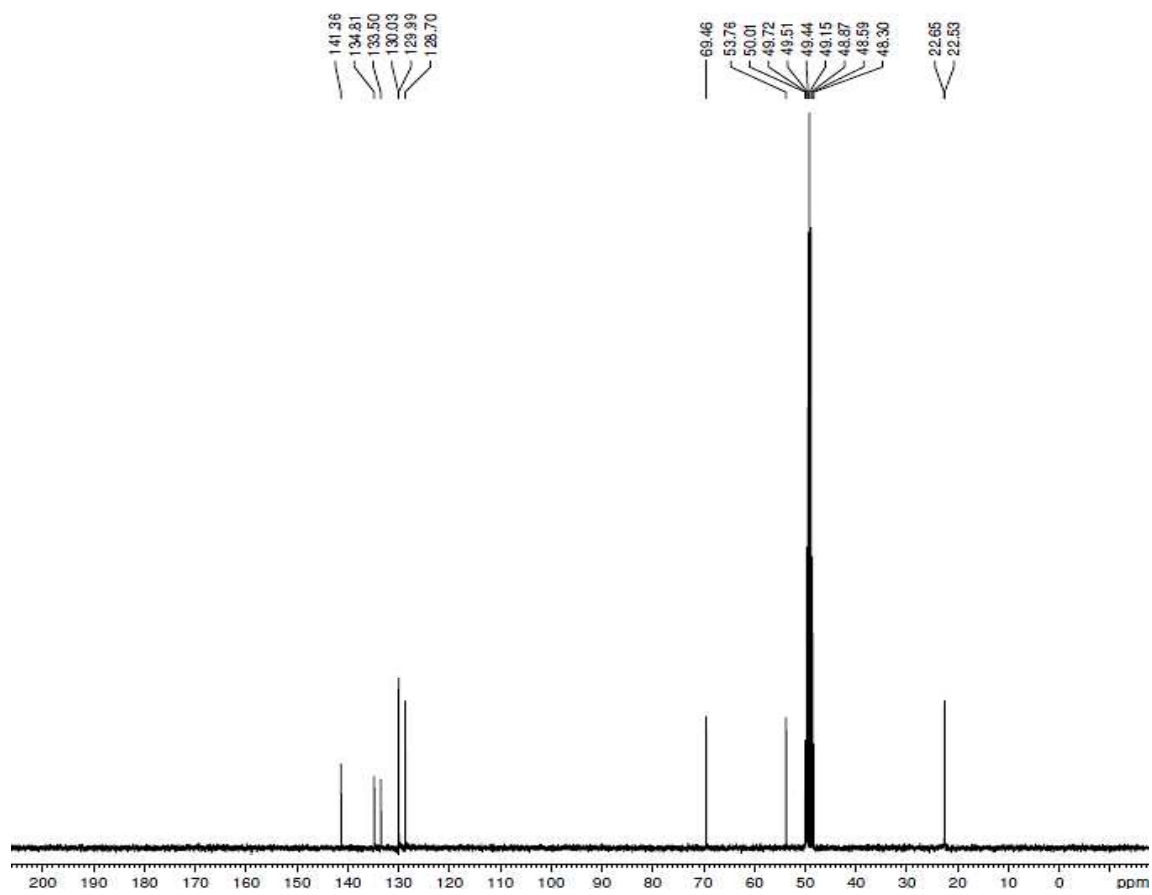
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,5-22,6 (C_c,C_a); 49,4 (C_b); 53,8 (C_d); 69,6 (C_e); 128,7 (C_h); 129,9 (C_j); 130,0 (C_k); 133,5 (C_i); 134,8 (C_g); 141,3 (C_f).

DEPT 135° (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,5-22,6 (C_c,C_a); 49,4 (C_b); 53,8 (C_d); 69,6 (C_e); 128,7 (C_h); 129,9 (C_j); 130,0 (C_k).

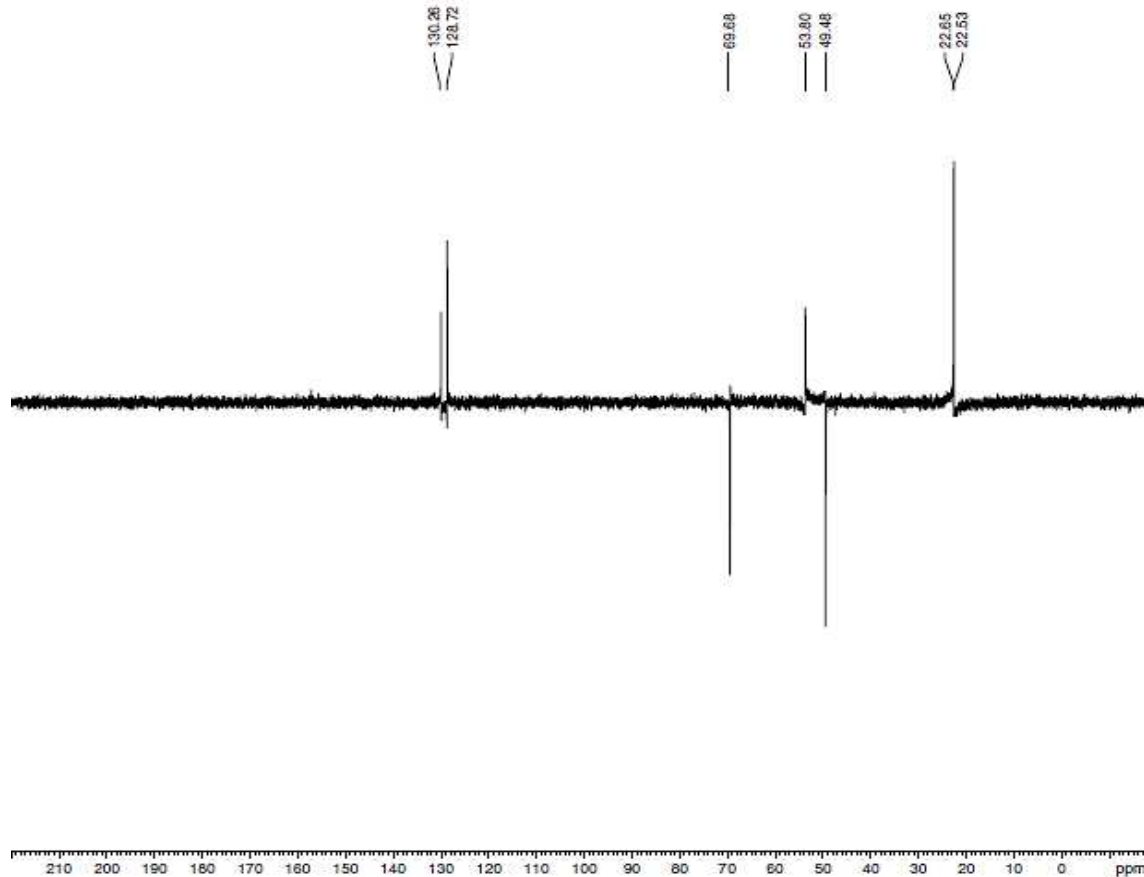
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD)



Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CD_3OD)

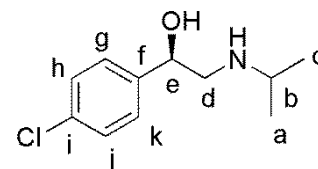


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(4-CLOROFENIL)-2-(ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 C (ANEXO 38)

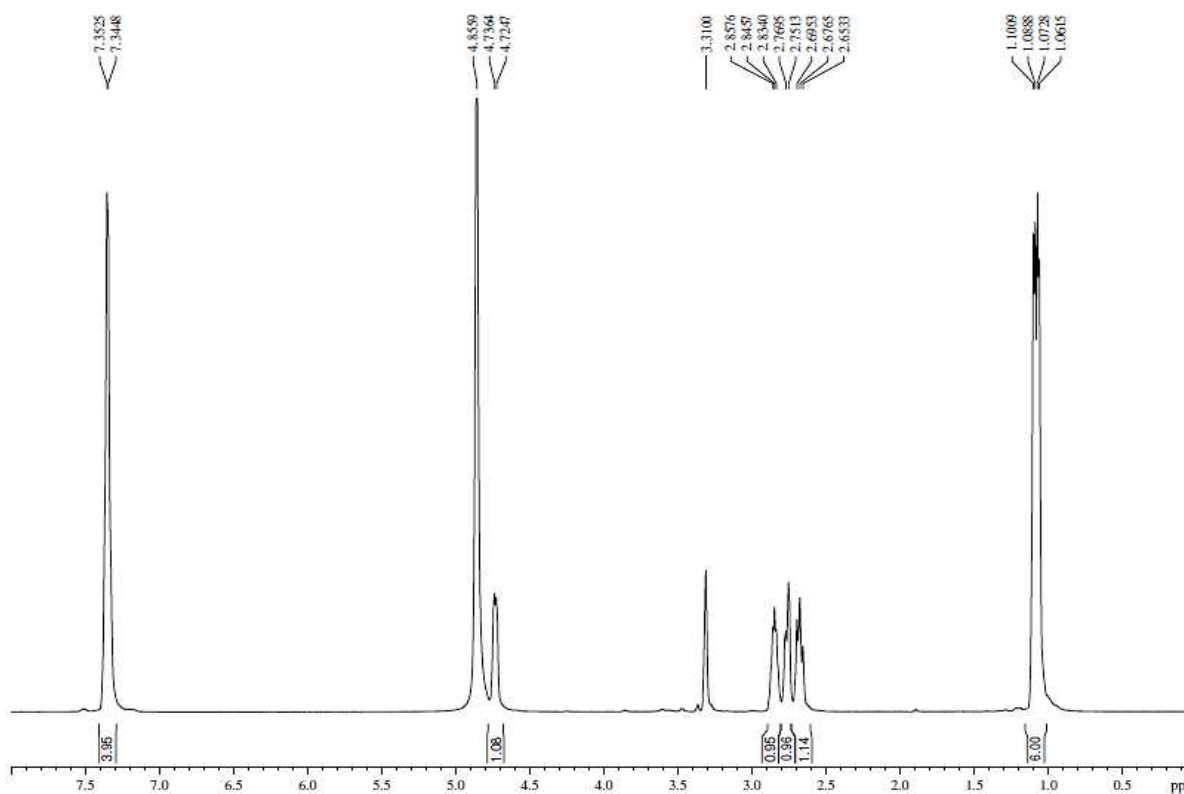
RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz): δ (ppm) 1,06-1,10 (m, 6H_{ac}); 2,65-2,69 (m, 1H_b); 2,75-2,76 (d, *J*= 5,4 Hz, 1H_d); 2,83-2,85 (dd, *J*= 7,0 Hz e 3,6 Hz, 1H_d); 4,72-4,73 (d, *J*= 3,5 Hz, 1H_e); 7,34-7,35 (d, *J*= 2,3 Hz, 4H_{hijkl}).

RMN ¹³C-BB (125 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,6-22,8 (C_c,C_a); 49,7 (C_b); 56,0 (C_d); 72,9 (C_e); 128,7 (C_h,C_j); 129,6(C_g,C_k); 134,3 (C_f); 143,8 (C_i).

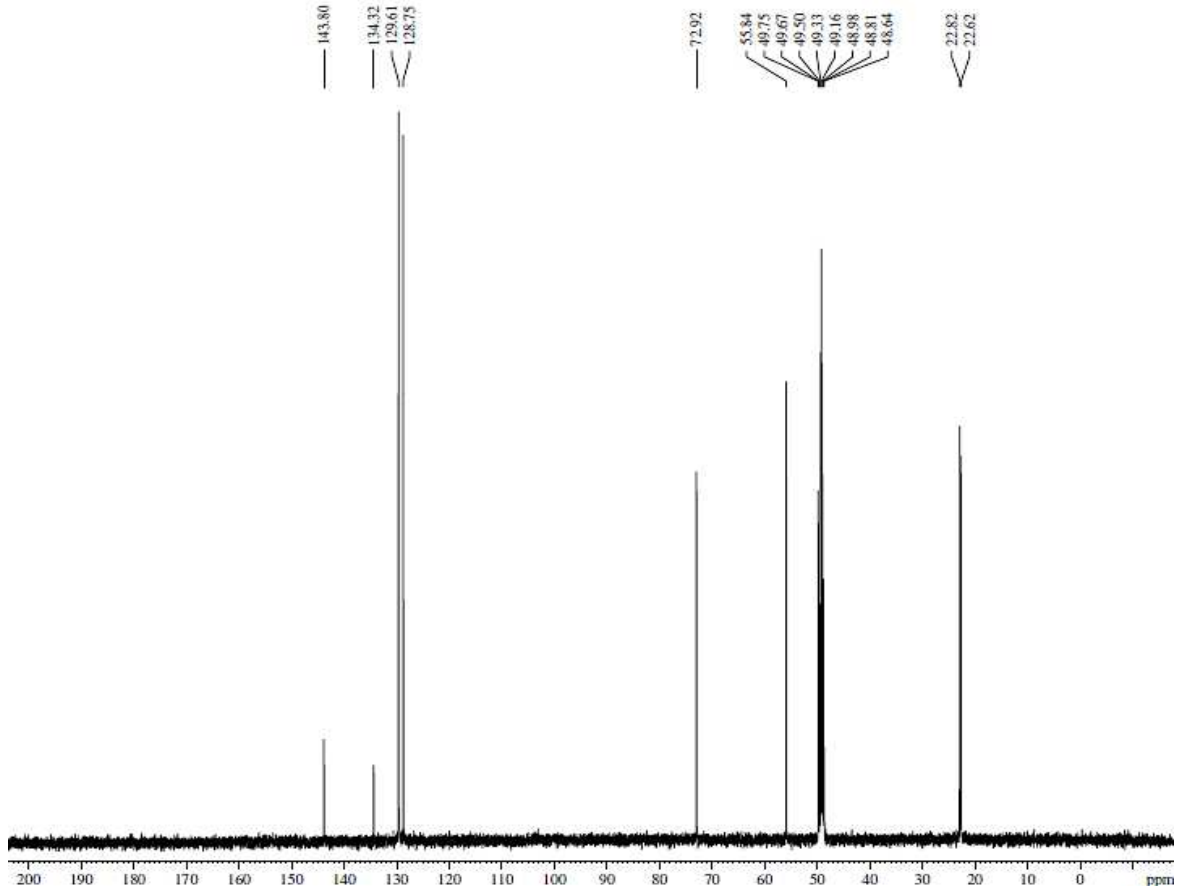
DEPT 135° (125 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,6-22,8 (C_c,C_a); 49,7 (C_b); 56,0 (C_d); 72,9 (C_e); 128,7 (C_h,C_j); 129,6(C_g,C_k).



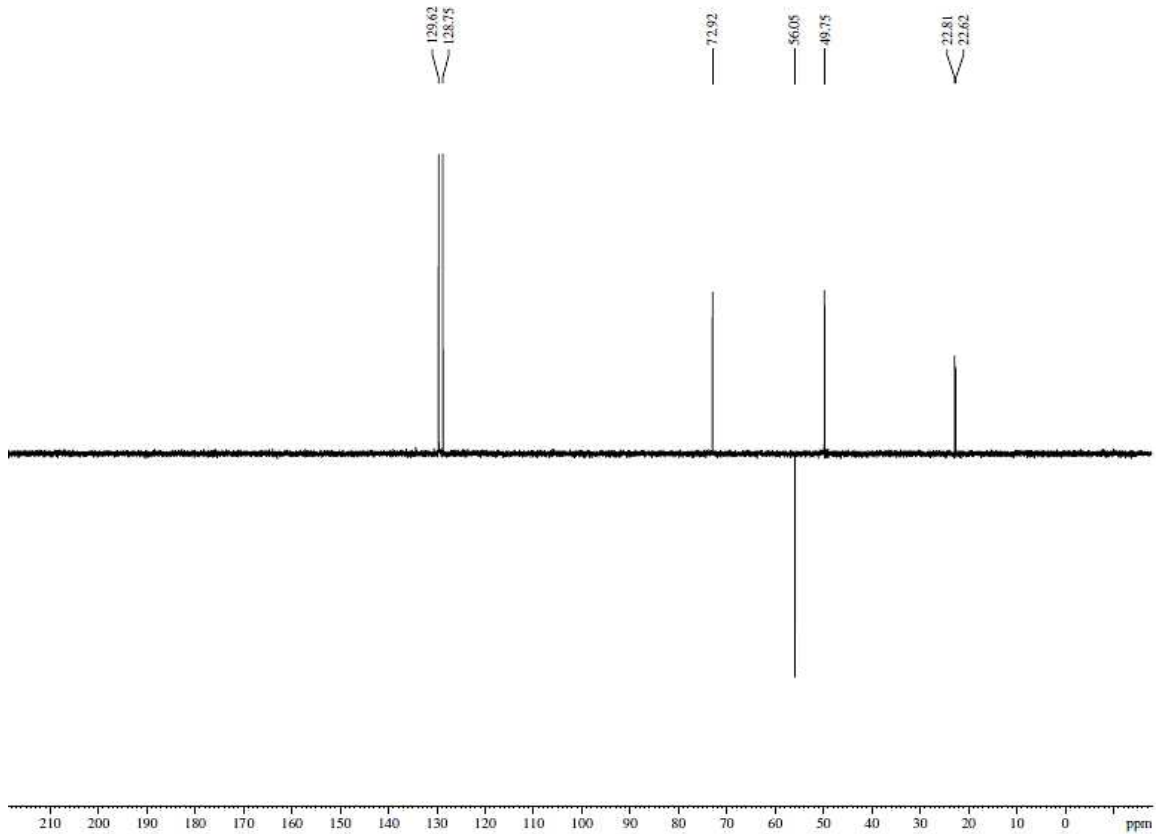
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (125 MHz, CD_3OD)

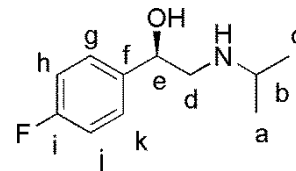


Espectro de DEPT 135° (125 MHz, CD_3OD)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(4-FLUOROFENIL)-2-(ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 D (ANEXO 39)

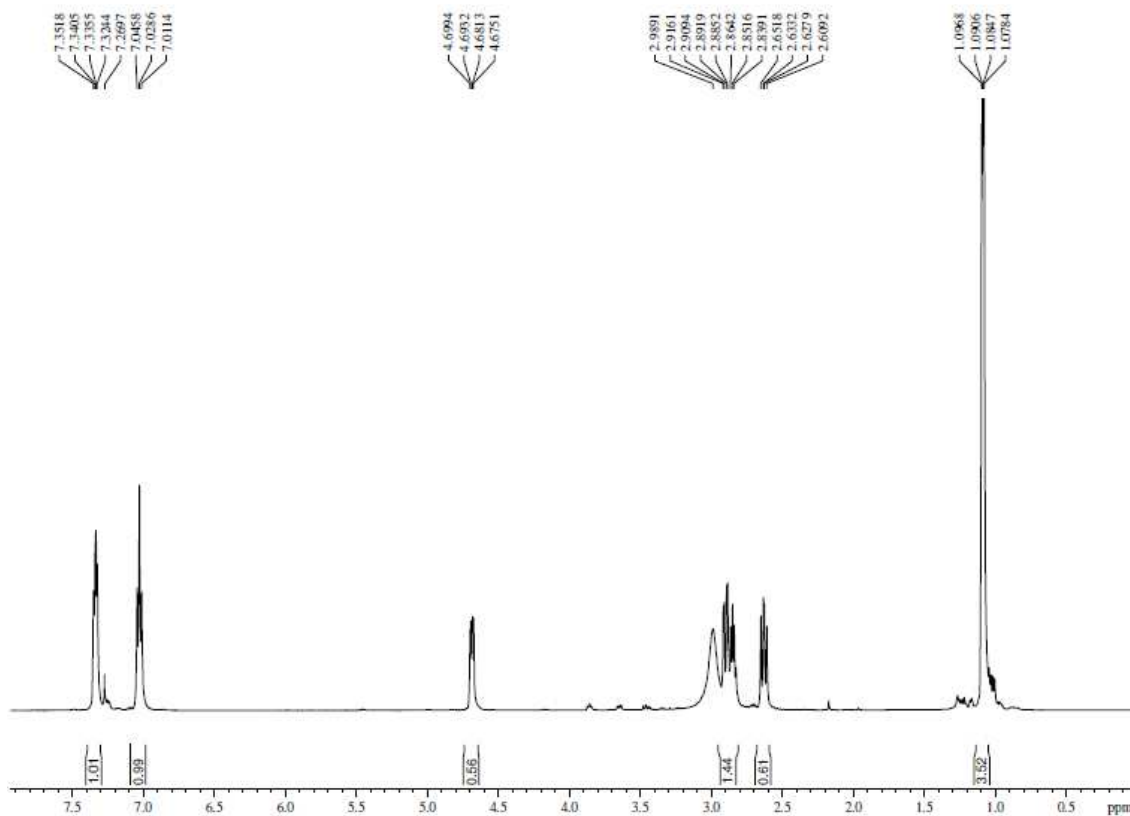
RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz): δ (ppm) 1,07-1,09 (m, 6H_{ac}); 2,60-2,65 (m, 1H_b); 2,83-2,91 (m, 2H_d); 4,67-4,69 (dd, *J*= 12,7 Hz e 3,5 Hz, 1H_e); 7,01-7,04 (dd, *J*= 12,4 Hz e 5,0 Hz, 2H_{hi}); 7,32-7,35 (dd, *J*= 2H_{gk}).



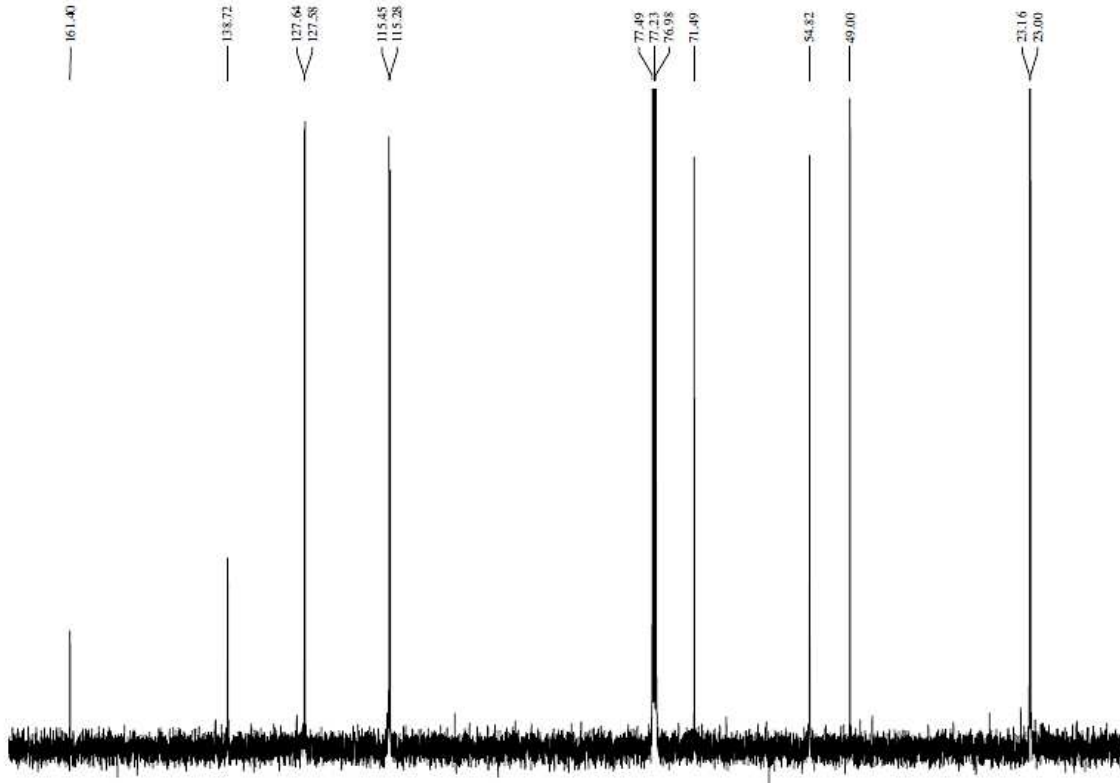
RMN ¹³C-BB (125 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 23,0-23,1 (C_c,C_a); 49,0 (C_b); 54,8 (C_d); 71,4 (C_e); 115,2-115,4 (C_h,C_j); 127,5-127,6 (C_g,C_k); 138,7 (C_f); 161,4 (C_i).

DEPT 135° (125 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 23,0-23,1 (C_c,C_a); 49,0 (C_b); 54,8 (C_d); 71,4 (C_e); 115,2-115,4 (C_h,C_j); 127,5-127,6 (C_g,C_k).

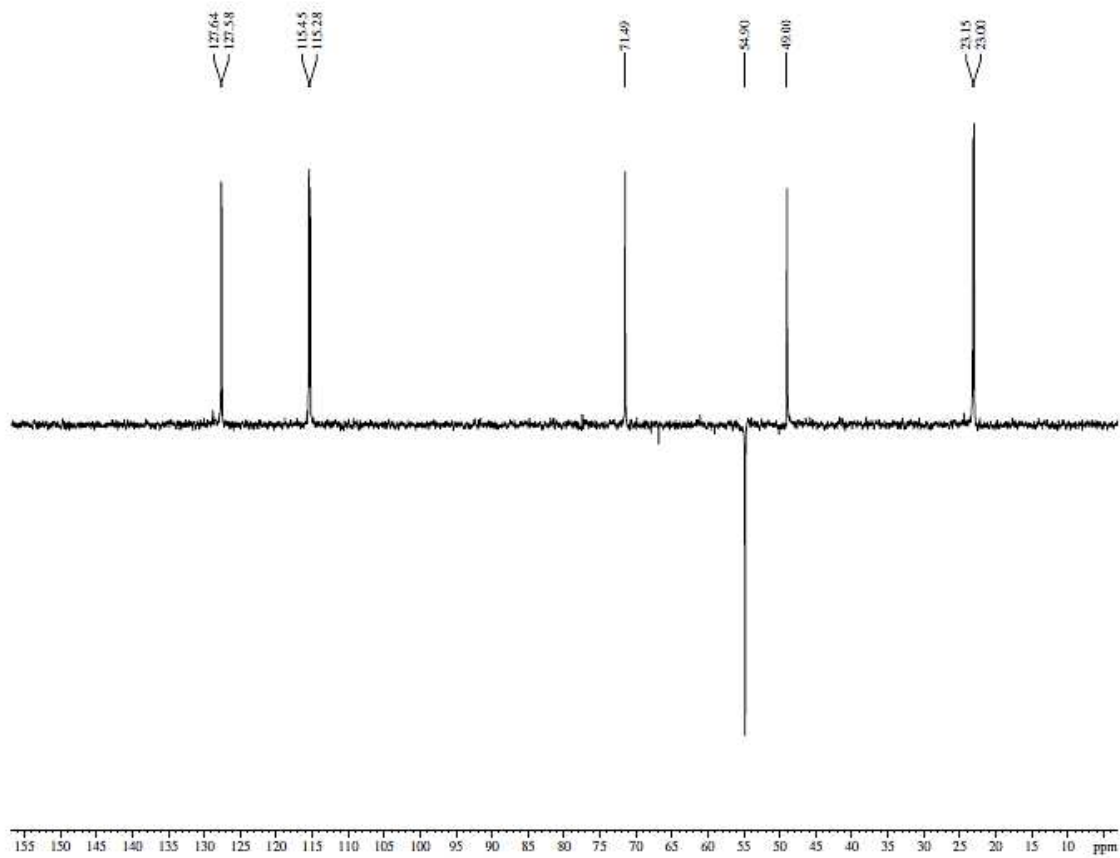
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (125 MHz, CD_3OD)



Espectro de DEPT 135° (125 MHz, CD_3OD)

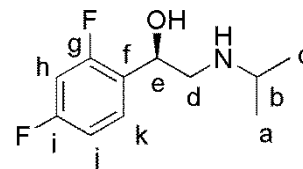


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(2,4-DIFLUOROFENIL)-2-(ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 E (ANEXO 40)

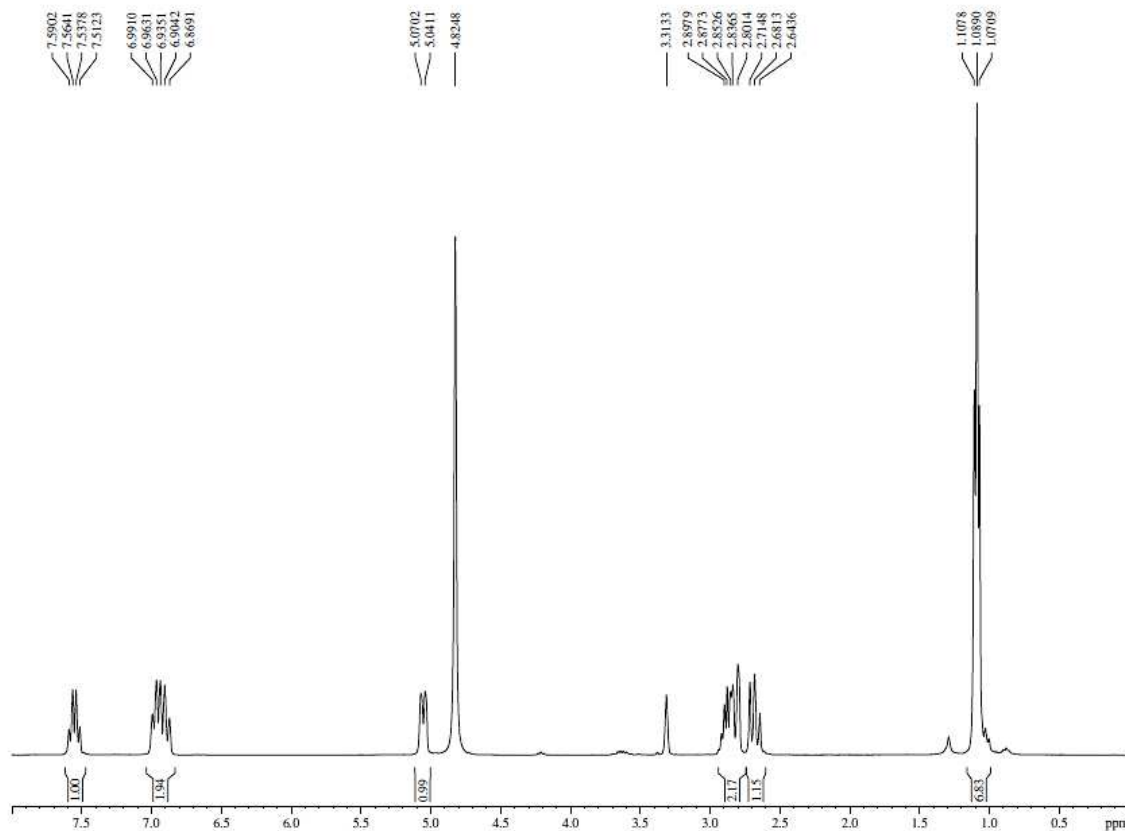
RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ (ppm) 1,07-1,10 (m, 6H_{ac}); 2,64-2,71 (m, 1H_b); 2,80-2,89 (m, 2H_d); 5,04-5,07 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H_e); 6,86-6,99 (m, 2H_{hj}); 7,51-7,59 (m, 1H_k).

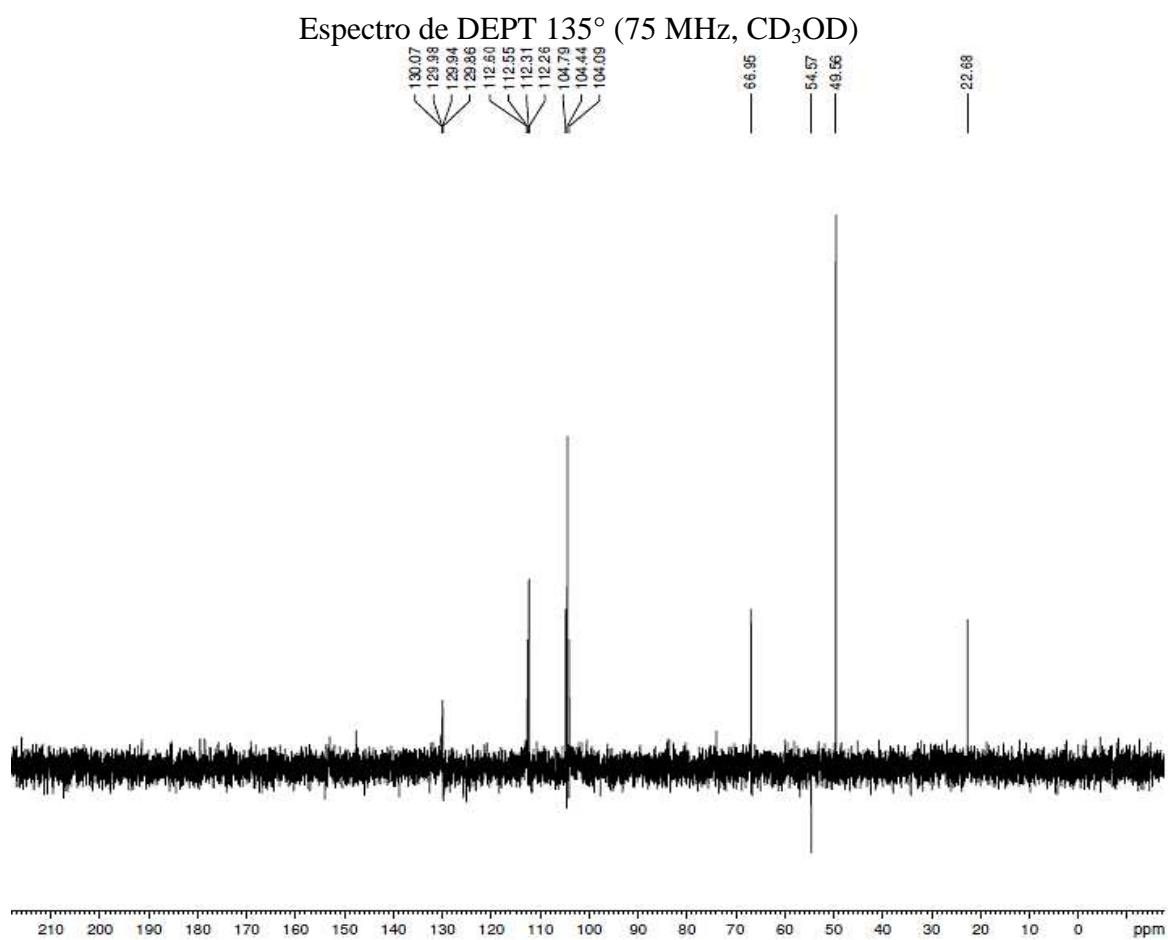
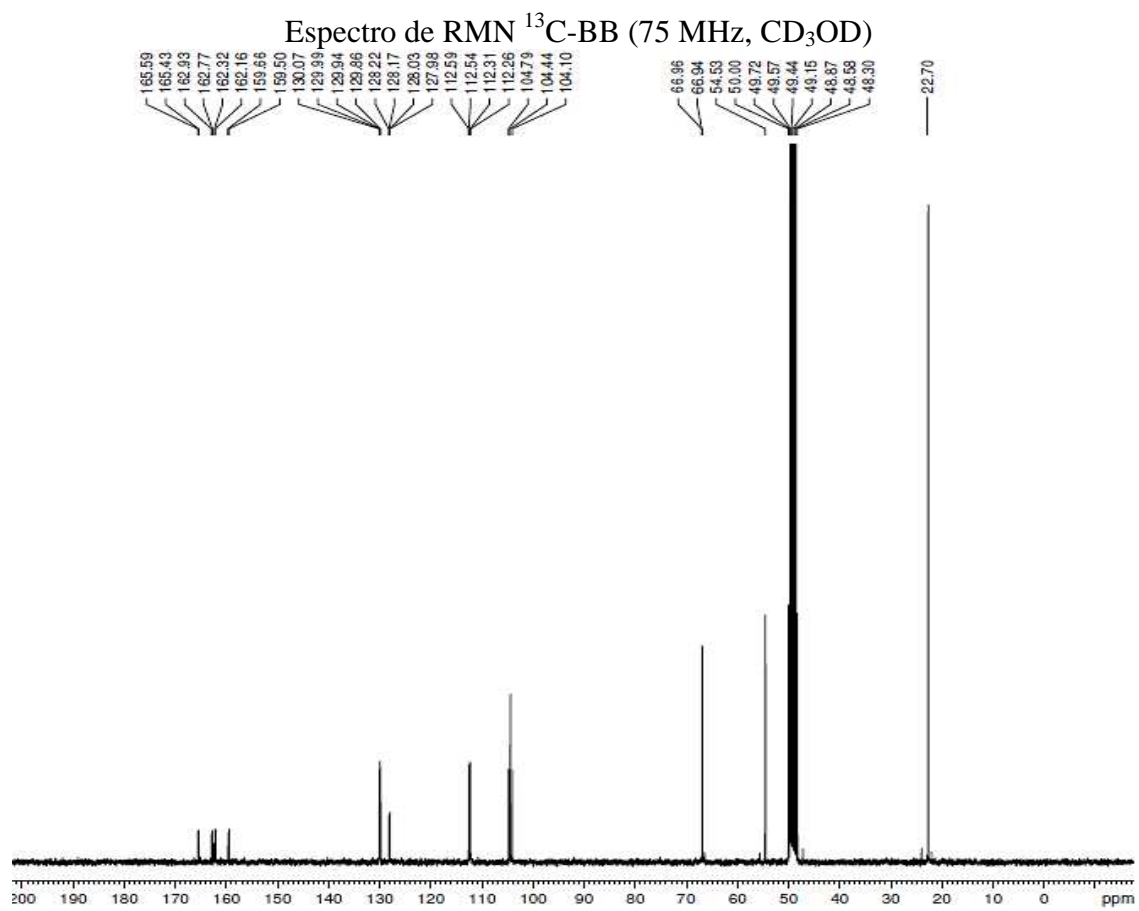
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,7 (C_c,C_a); 49,5 (C_b); 54,5 (C_d); 66,9 (C_e); 104,0-104,7 (C_h); 112,2-112,6(C_j); 129,8-130,0 (C_k); 159,5-159,6 (C_f); 162,1-162,9 (C_g); 165,4-165,6 (C_i).

DEPT 135° (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,7 (C_c,C_a); 49,5 (C_b); 54,5 (C_d); 66,9 (C_e); 104,0-104,7 (C_h); 112,2-112,6(C_j); 129,8-130,0 (C_k).



Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD)



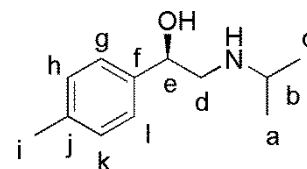


DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(4-METILFENIL)-2-(ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 F (ANEXO 41)

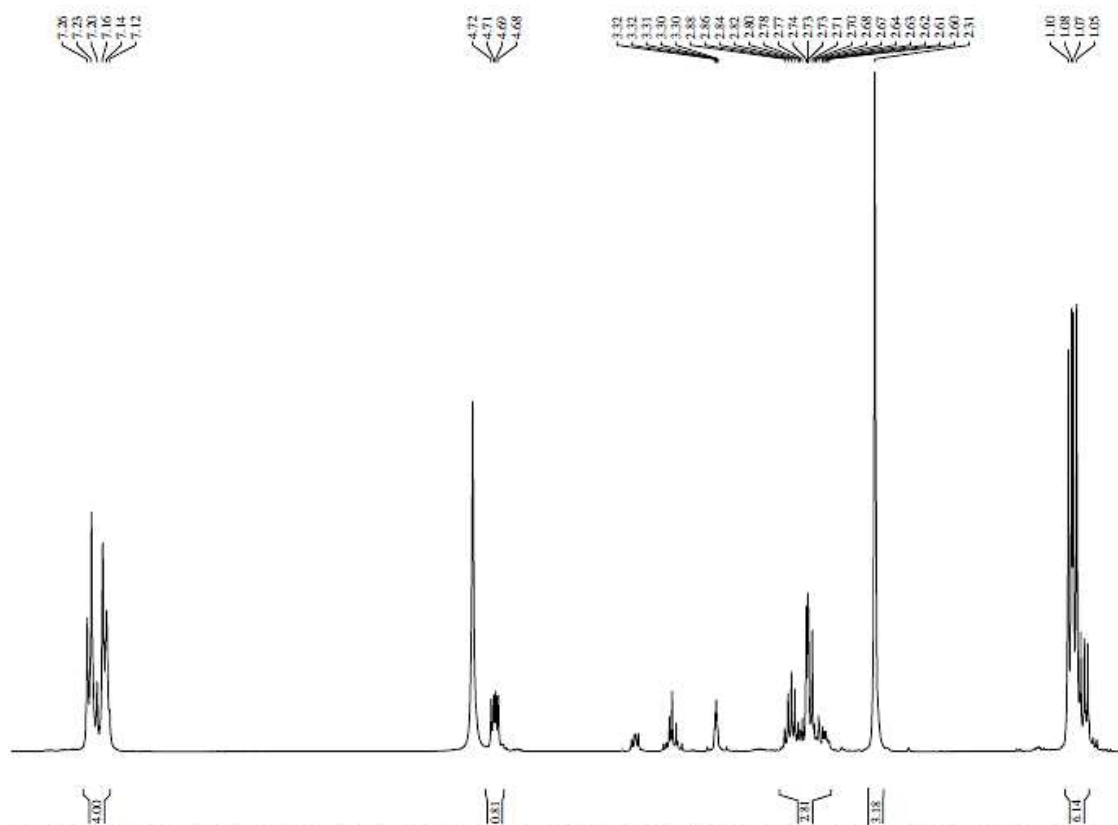
RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ (ppm) 1,05-1,10 (m, 6H_{ac}); 2,31 (s, 3H_i); 2,60-2,88 (m, 3H_{db}); 4,68-4,72 (dd, J= 12,0 Hz e 3,0 Hz, 1H_e); 7,12-7,26 (m, 4H_{ghkf}).

RMN ¹³C-BB (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 21,2 (C_i); 22,6-22,8 (C_c,C_a); 49,7 (C_b); 55,9 (C_d); 73,5 (C_e); 127,0 (C_k); 128,8 (C_h); 130,1 (C_l); 130,2 (C_g); 138,4 (C_j); 141,7 (C_f).

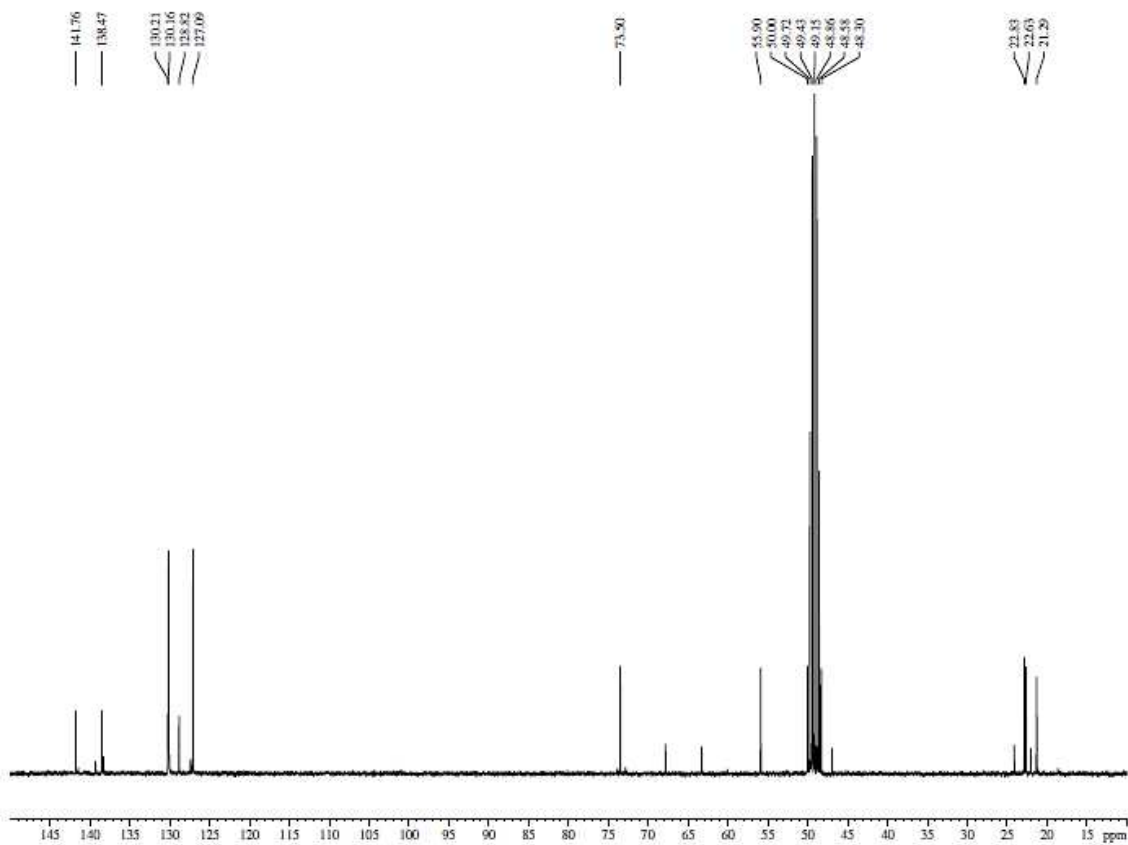
DEPT 135° (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 21,2 (C_i); 22,6-22,8 (C_c,C_a); 49,7 (C_b); 55,9 (C_d); 73,5 (C_e); 127,0 (C_k); 128,8 (C_h); 130,1 (C_l); 130,2 (C_g).



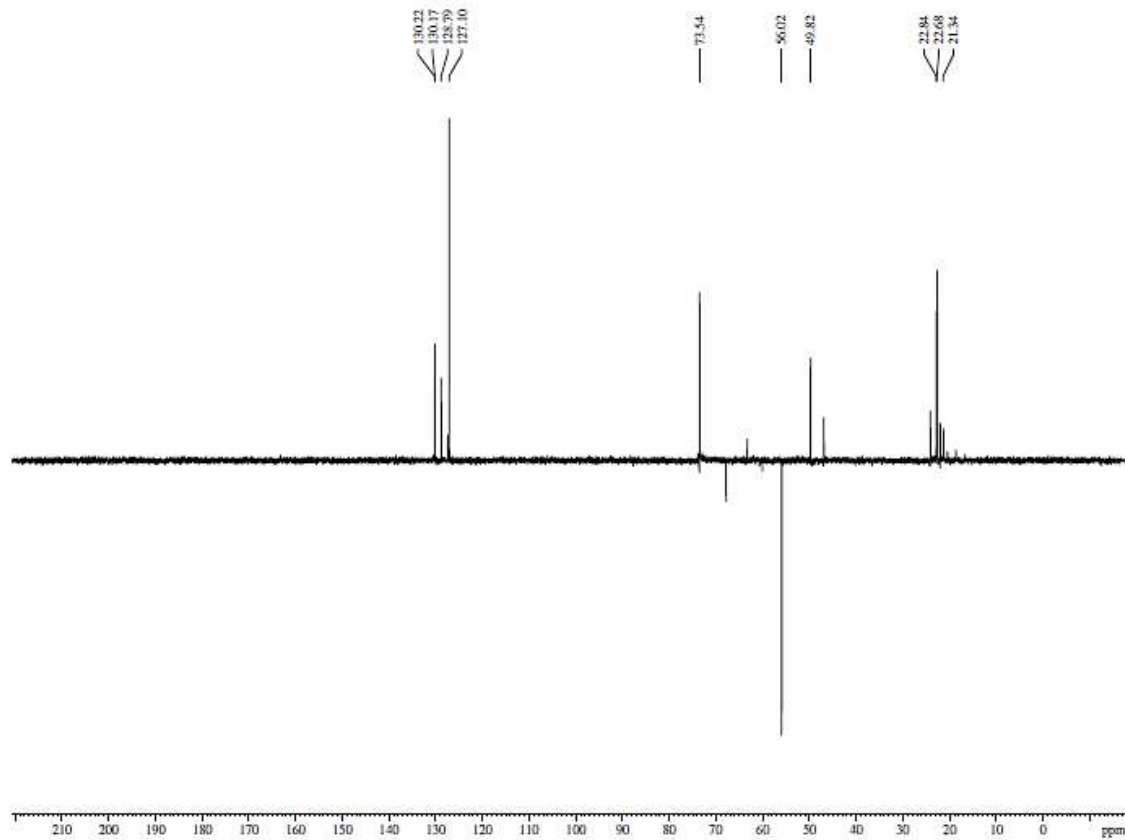
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD)

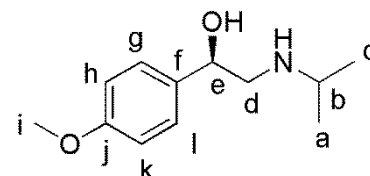


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CD_3OD)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(4-METOXIFENIL)-2-(ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 G (ANEXO 42)

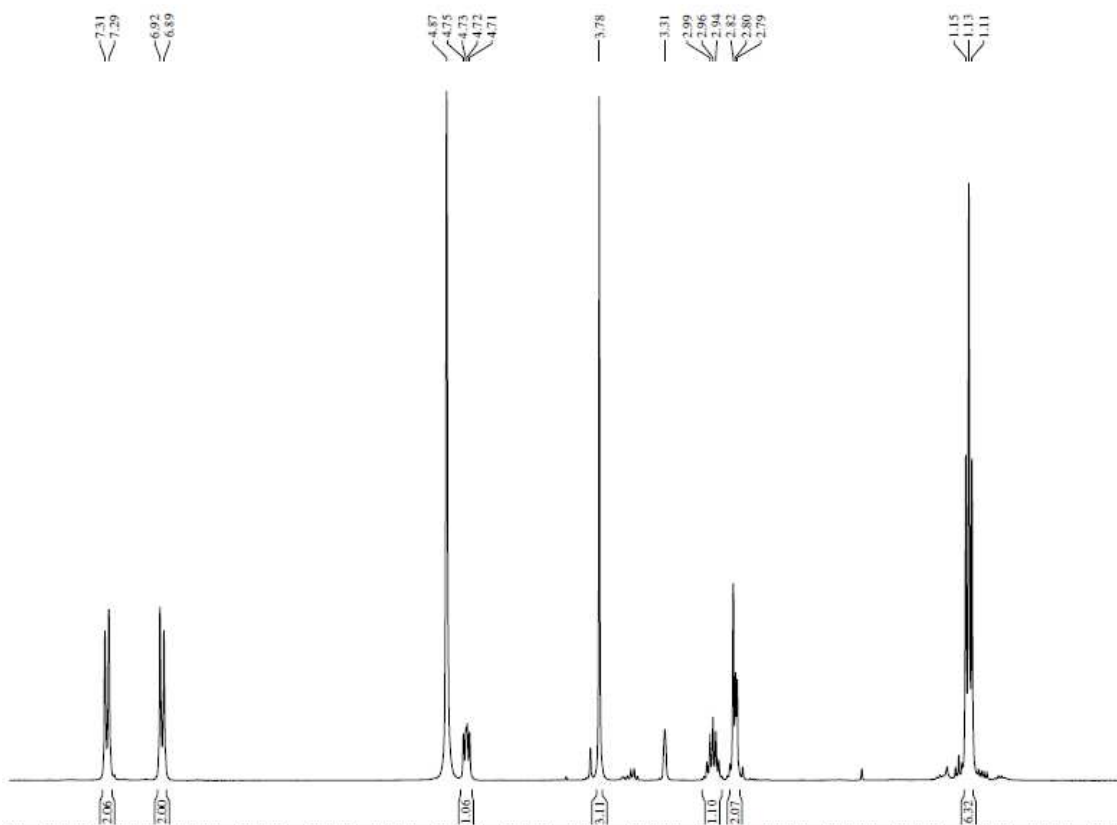
RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ (ppm) 1,11-1,15 (t, *J*= 12,0 Hz e 6,0 Hz, 6H_{ac}); 2,79-2,82 (m, 2H_d); 2,94-2,99 (m, 1H_b); 3,78 (s, 1H_i); 4,71-4,75 (dd, *J*= 12,0 Hz e 6,0 Hz, 1H_e); 6,89-6,92 (d, *J*= 9 Hz, 2H_{hk}); 7,29-7,31 (d, *J*= 9 Hz, 2H_{hk}).



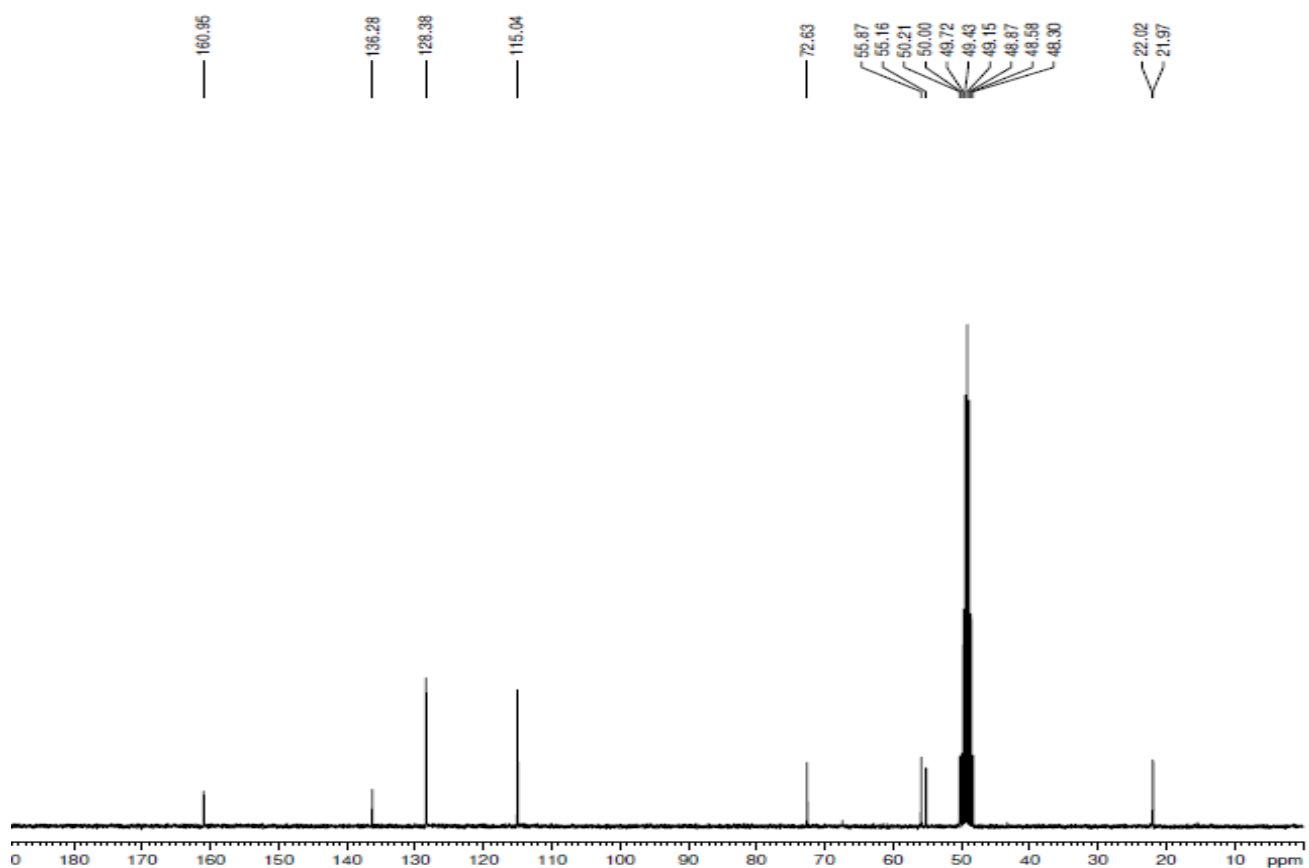
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 21,9-22,0 (C_c,C_a); 50,2 (C_i); 55,1 (C_d); 55,8 (C_b); 72,6 (C_e); 115,0 (C_h, C_k); 128,3 (C_g, C_l); 136,2 (C_f); 160,9 (C_j).

DEPT 135° (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 21,9-22,0 (C_c,C_a); 50,2 (C_i); 55,1 (C_d); 55,8 (C_b); 72,6 (C_e); 115,0 (C_h, C_k); 128,3 (C_g, C_l).

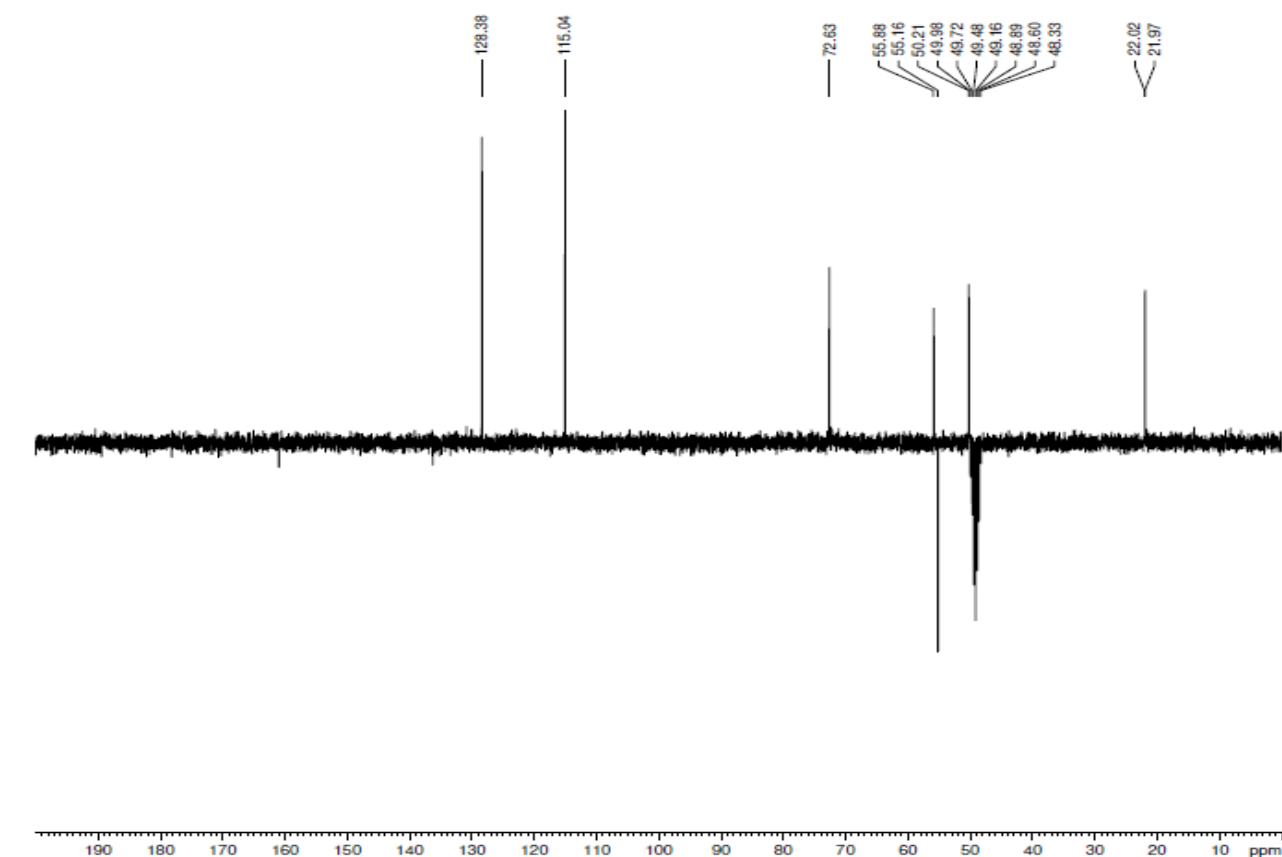
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD)

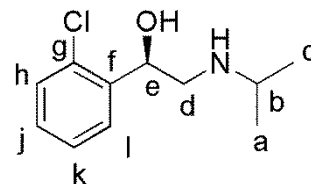


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CD_3OD)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(2-CLOROFENIL)-2-(ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 H (ANEXO 43)

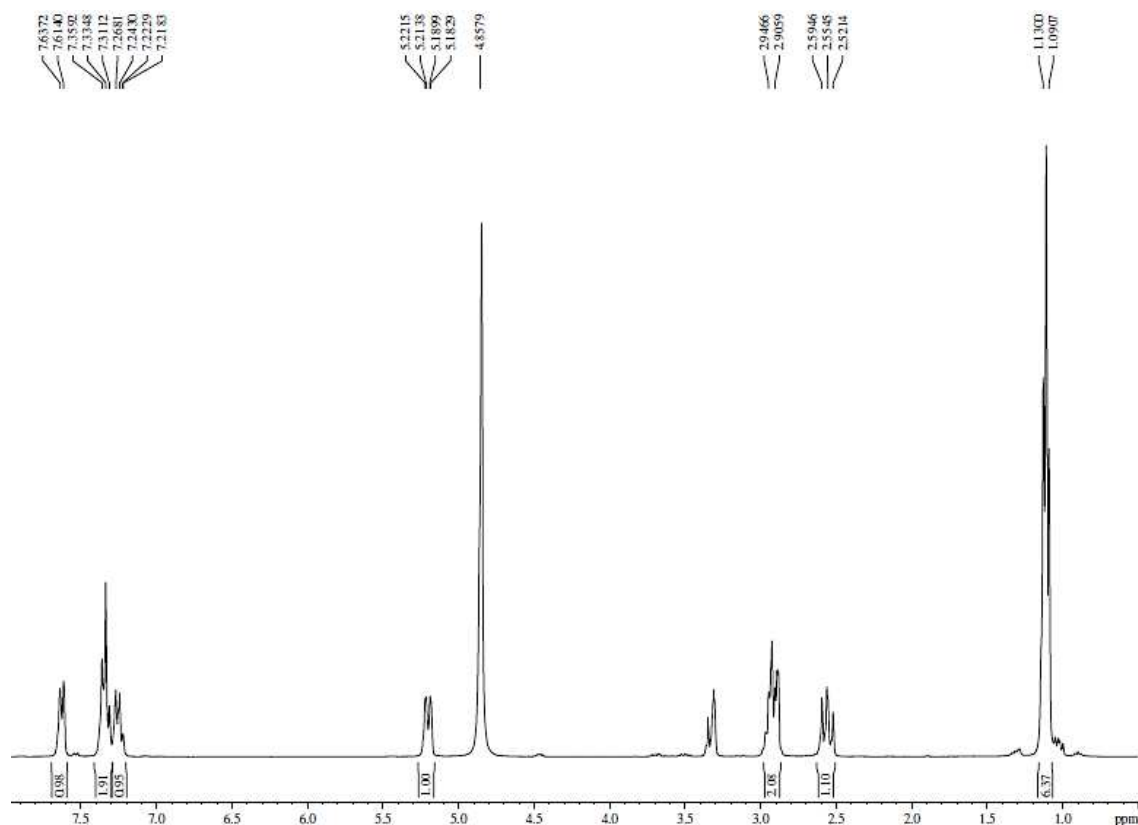
RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz): δ (ppm) 1,09-1,13 (d, *J*= 11,8 Hz, 6H_{ac}); 2,52-2,59 (t, *J*= 21,9 Hz e 12,0 Hz, 1H_b); 2,90-2,94 (d, *J*= 12,2 Hz, 2H_d); 5,18-5,22 (dd, *J*= 11,6 Hz e 2,3 Hz, 1H_e); 7,21-7,22 (d, *J*= 1,4 Hz, 1H_j); 7,24-7,35 (m, 2H_{ik}); 7,61-7,63 (d, *J*= 6,9 Hz, 1H_h).



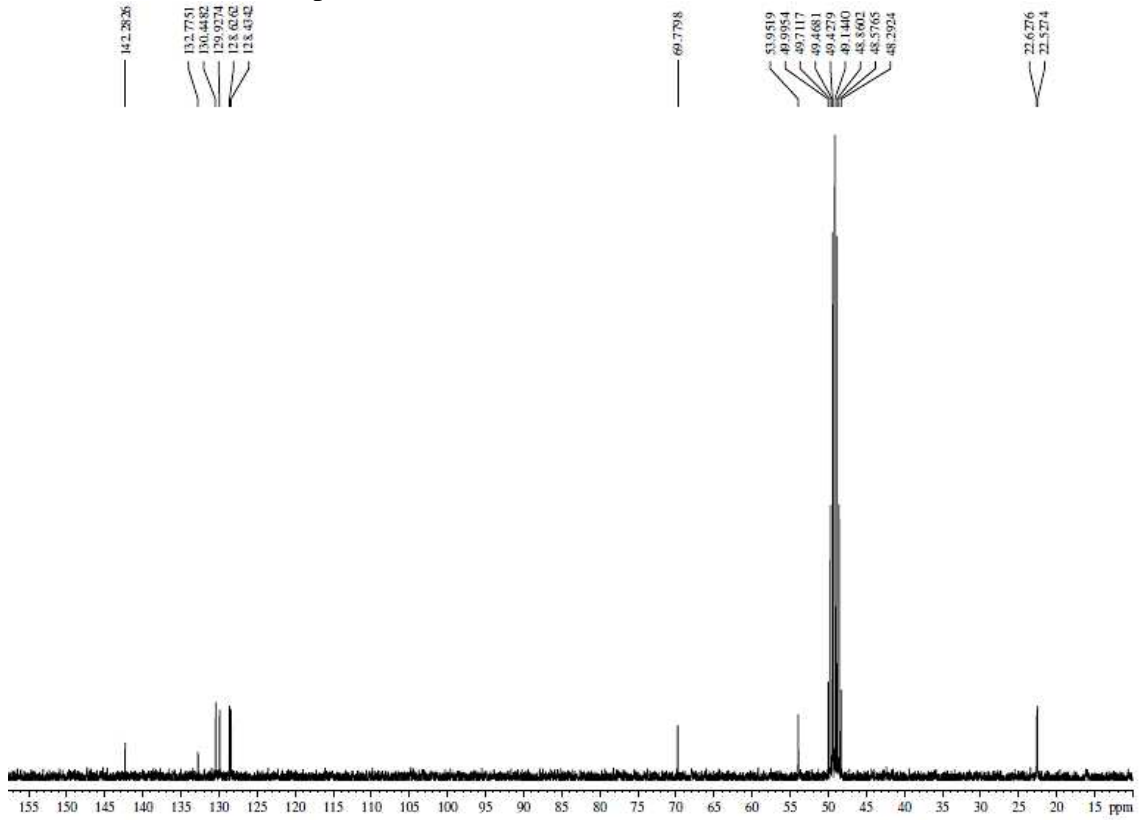
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,5-22,6 (C_c,C_a); 49,4 (C_b); 53,9 (C_d); 69,7 (C_e); 128,4 (C_h); 128,6 (C_j); 129,9 (C_k); 130,4 (C_i); 132,7 (C_f); 142,2 (C_g).

DEPT 135° (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 22,5-22,6 (C_c,C_a); 49,4 (C_b); 53,9 (C_d); 69,7 (C_e); 128,4 (C_h); 128,6 (C_j); 129,9 (C_k); 130,4 (C_i).

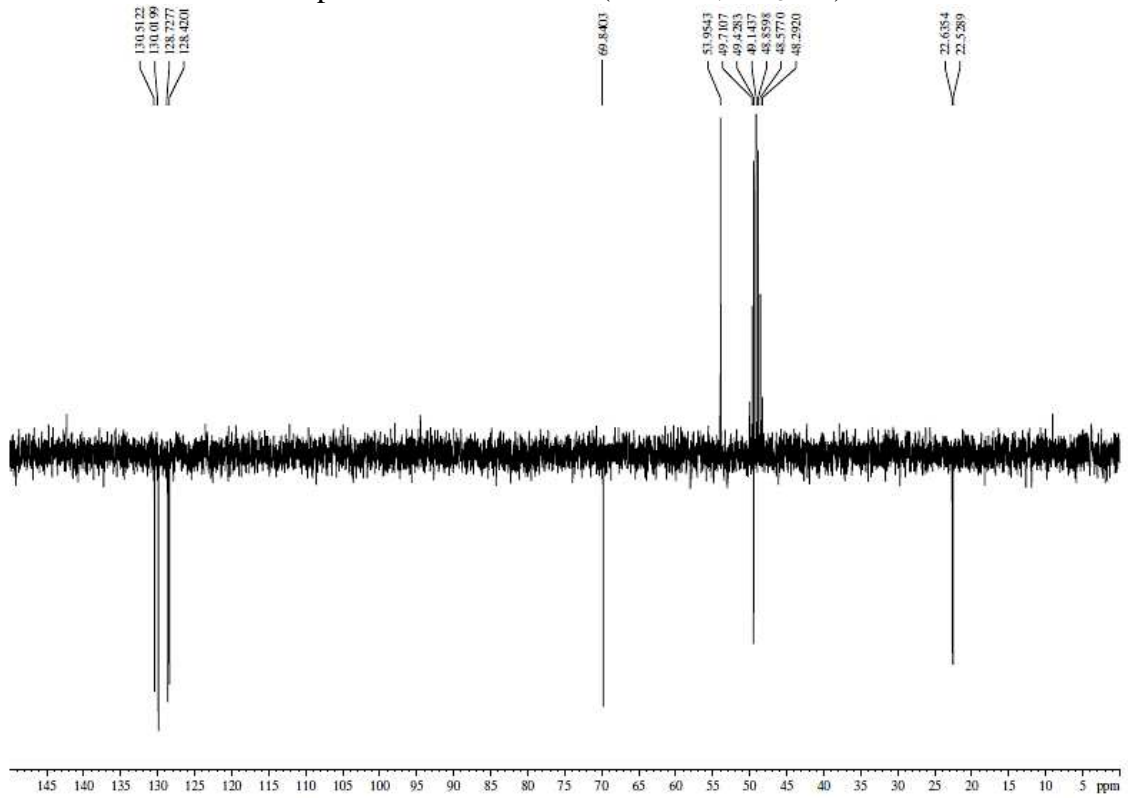
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD)

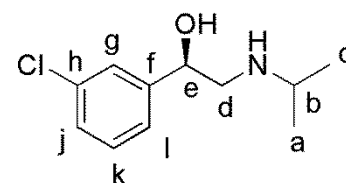


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CD_3OD)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(3-CLOROFENIL)-2-(ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 I (ANEXO 44)

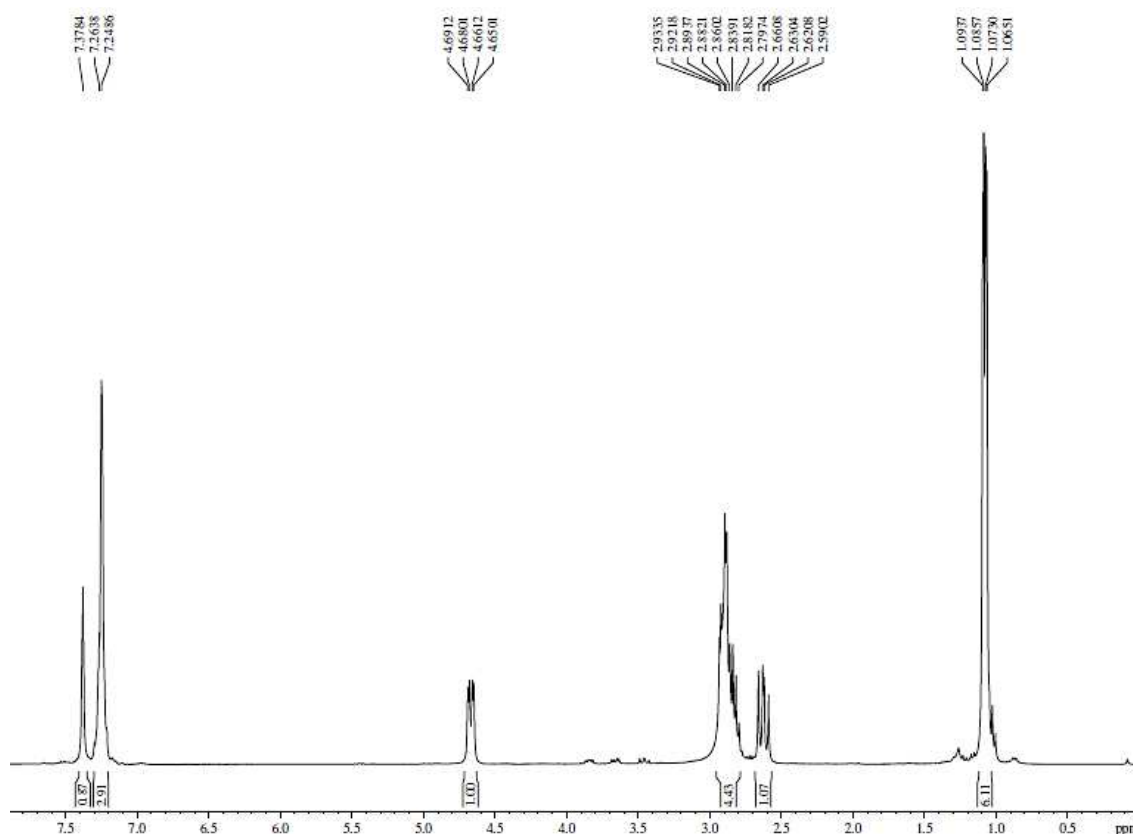
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 1,06-1,09 (dd, *J*= 8,6 Hz e 2,4 Hz, 6H_{ac}); 2,59-2,66 (dd, *J*= 21,1 Hz e 9,1 Hz, 1H_b); 2,79-2,93 (m, 2H_a, OH, NH); 4,65-4,69 (dd, *J*= 12,3 Hz e 3,3 Hz, 1H_e); 7,24-7,26 (d, *J*= 4,5 Hz, 3H_{gik}); 7,37 (s, 1H_j).



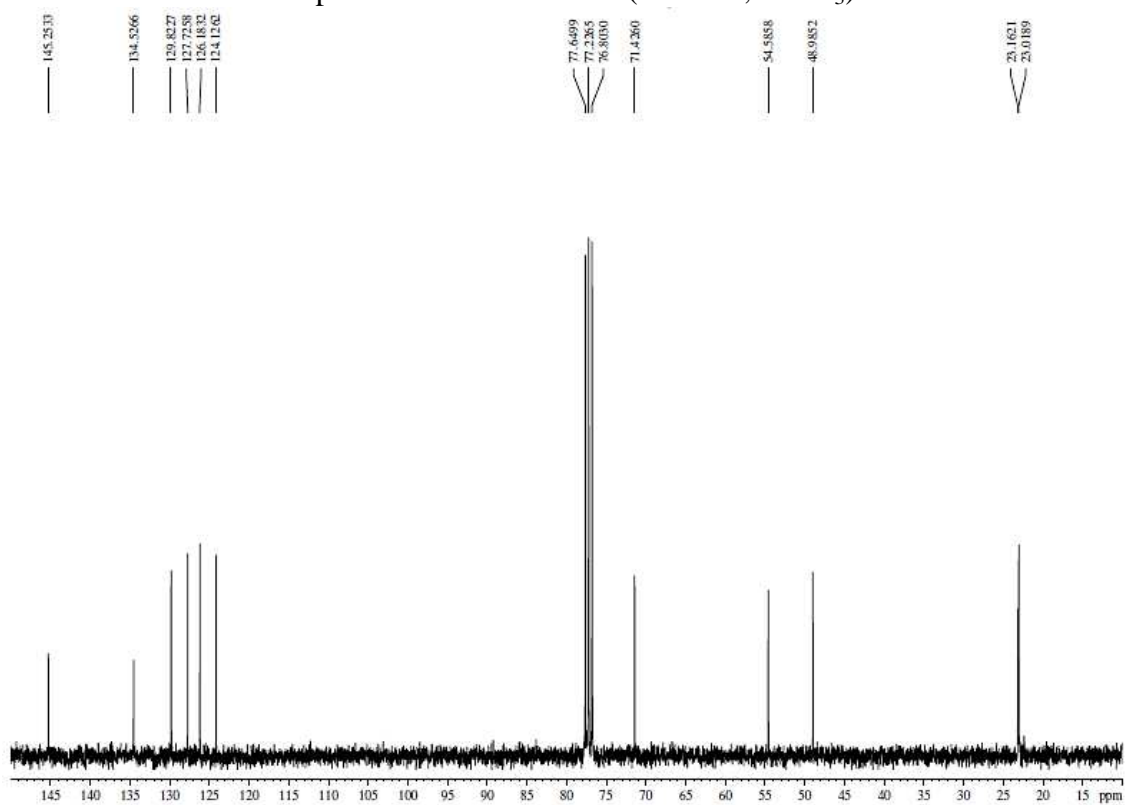
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 23,0-23,1 (C_c,C_a); 48,9 (C_b); 54,5 (C_d); 71,4 (C_e); 124,1 (C_g); 126,1 (C_i); 127,7 (C_k); 129,8 (C_j); 134,5 (C_f); 145,2 (C_h).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 23,0-23,1 (C_c,C_a); 48,9 (C_b); 54,5 (C_d); 71,4 (C_e); 124,1 (C_g); 126,1 (C_i); 127,7 (C_k); 129,8 (C_j).

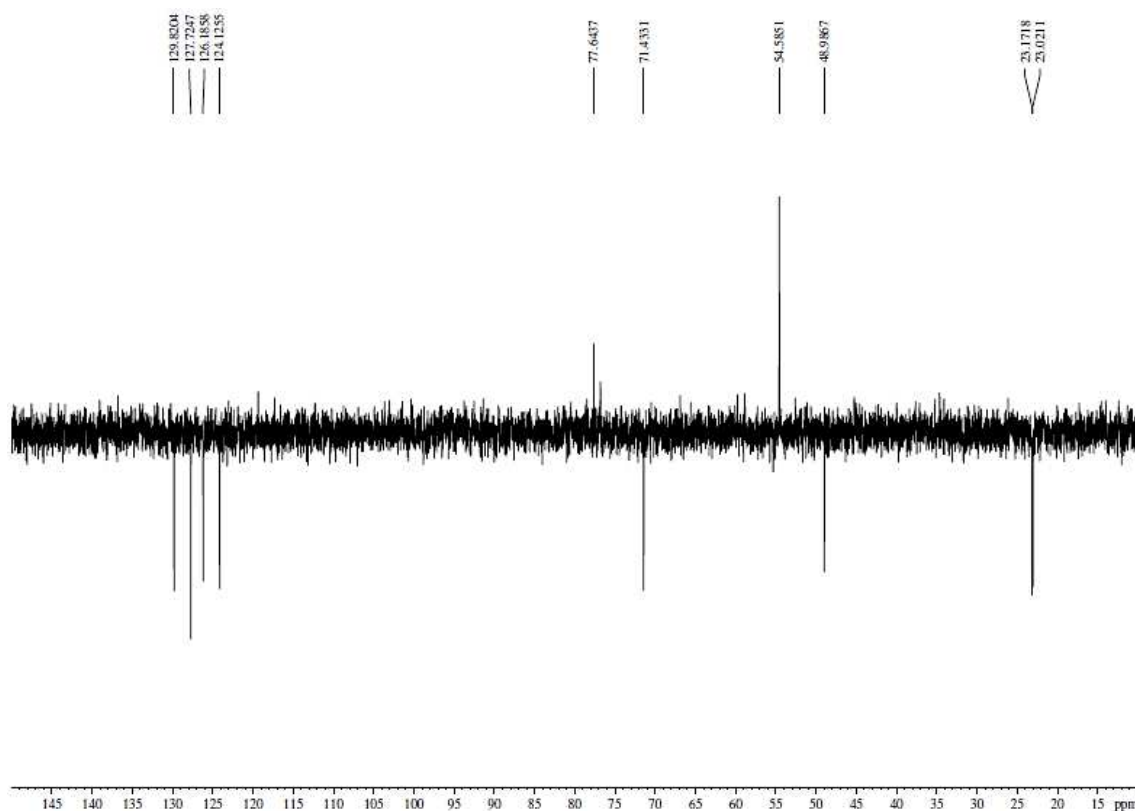
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

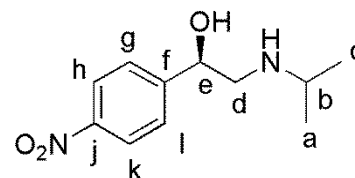


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)



DADOS ESPECTROSCÓPICOS DO (R)-1-(4-NITROFENIL)-2-(ISOPROPILAMINO)ETANOL (R)-12 J (ANEXO 45)

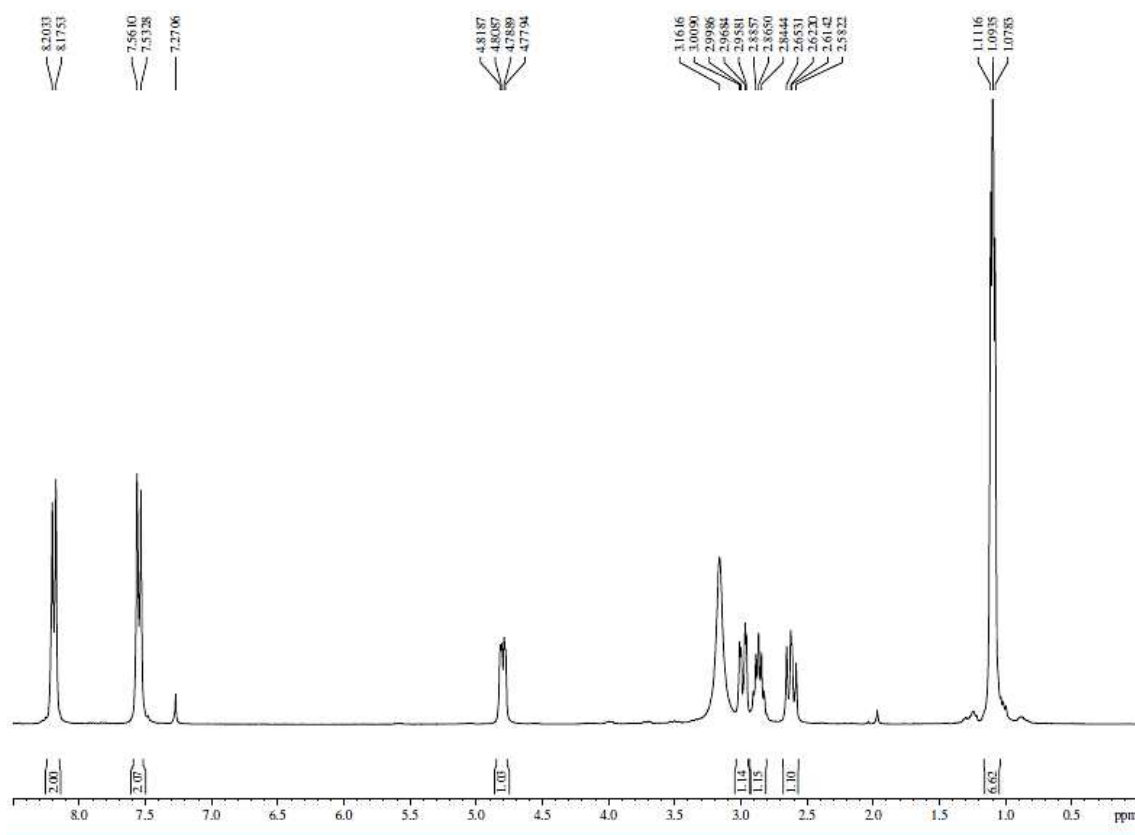
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 1,07-1,11 (t, *J*= 10,0 Hz e 5,4 Hz, 6H_{ac}); 2,58-2,65 (dd, *J*= 21,2 Hz e 9,3 Hz, 1H_d); 2,84-2,88 (t, *J*= 12,4 Hz e 6,2 Hz, 1H_d); 2,95-3,00 (dd, *J*= 15,2 Hz e 3,1 Hz, 1H_e); 7,53-7,56 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H_{gk}); 8,17-8,20 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H_{hj}).



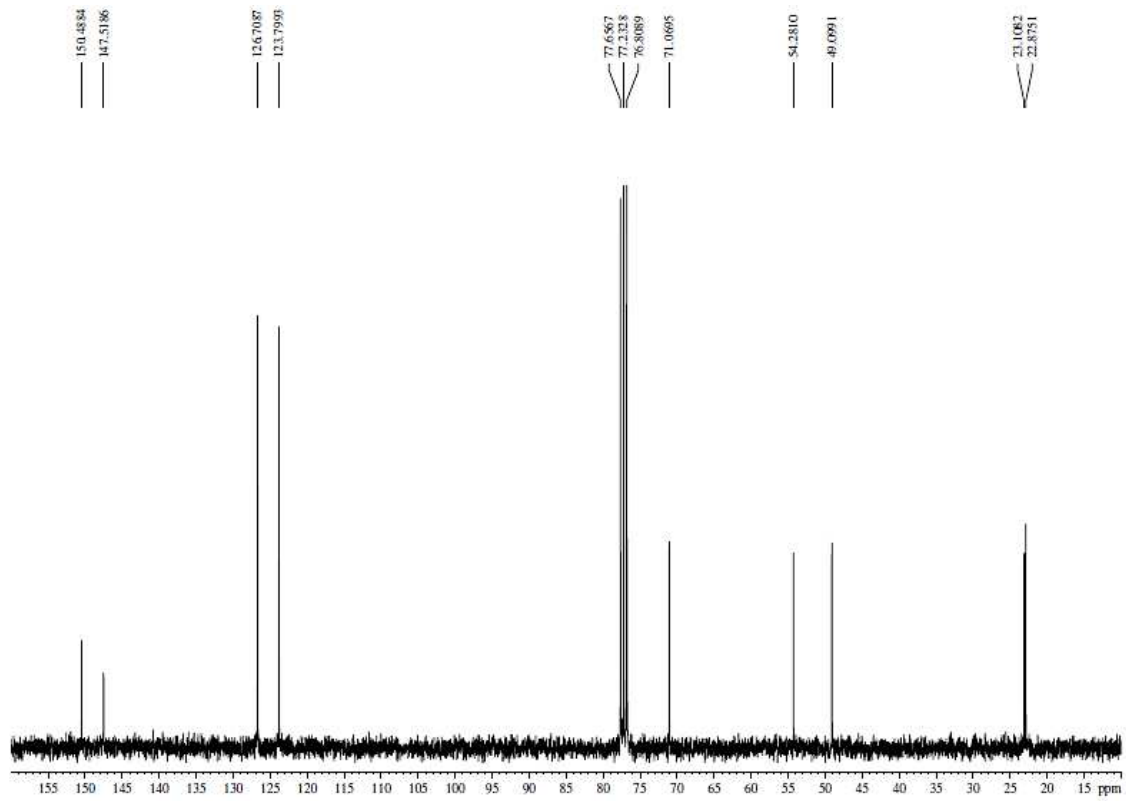
RMN ¹³C-BB (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 22,8-23,1 (C_a, C_c); 49,0 (C_b); 54,2 (C_d); 71,0 (C_e); 123,8 (C_k, C_g); 126,7 (C_h, C_j); 147,5 (C_f); 150,4 (C_i).

DEPT 135° (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 22,8-23,1 (C_a, C_c); 49,0 (C_b); 54,2 (C_d); 71,0 (C_e); 123,8 (C_k, C_g); 126,7 (C_h, C_j).

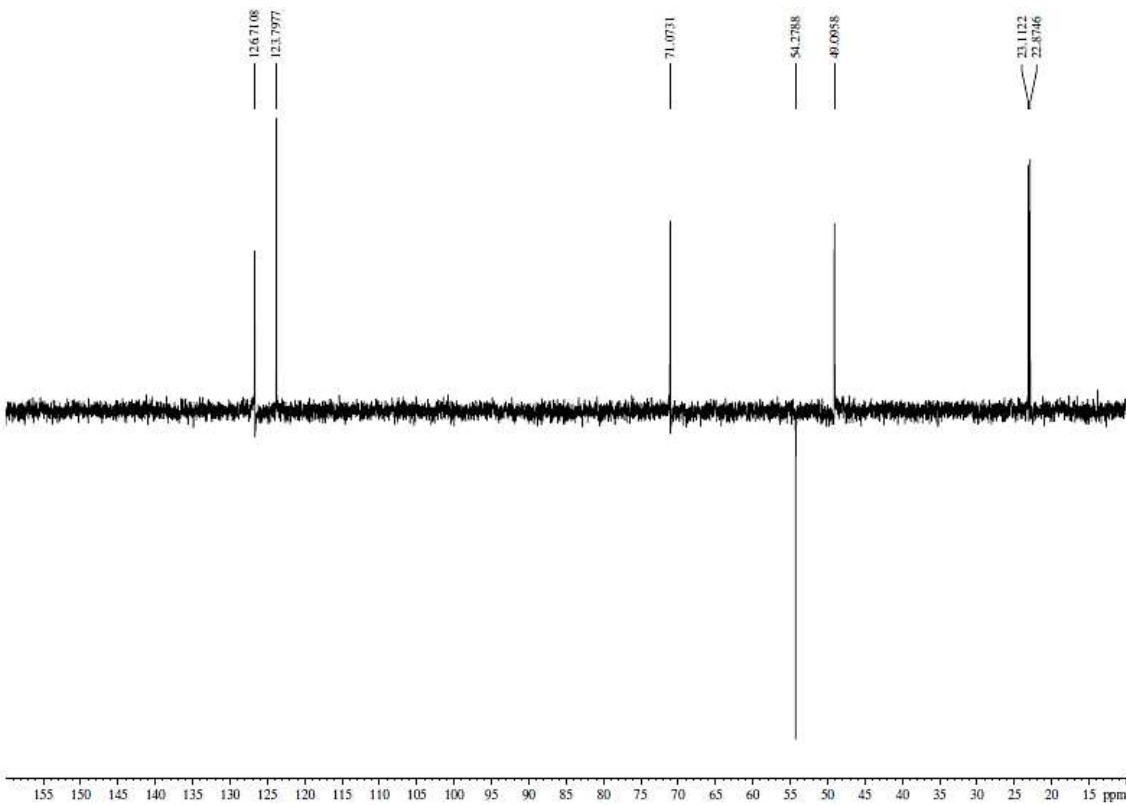
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



Espectro de RMN ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3)

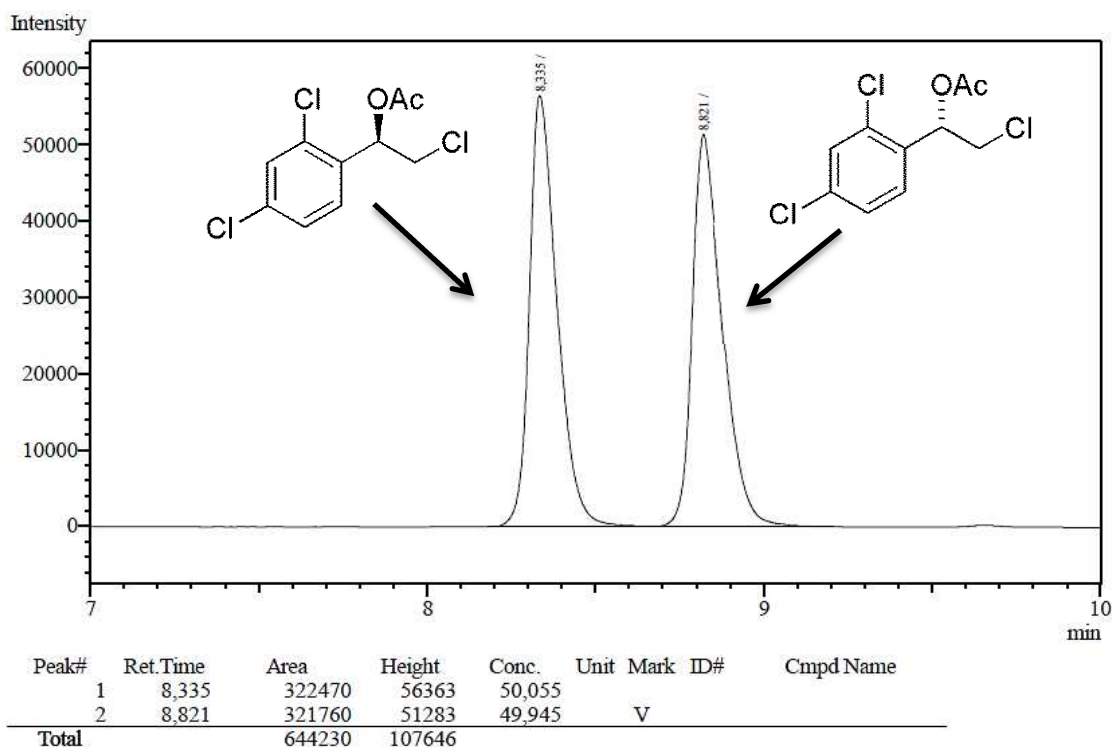


Espectro de DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3)

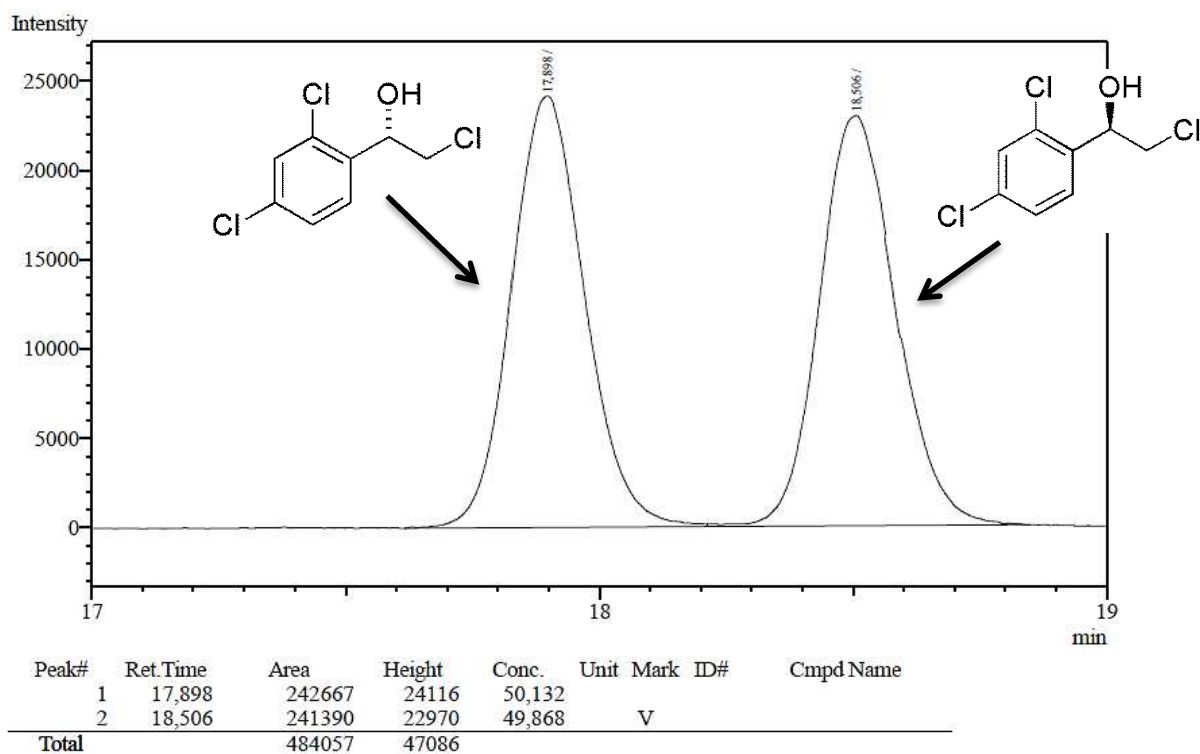


CROMATOGRAMAS (ANEXO 46)

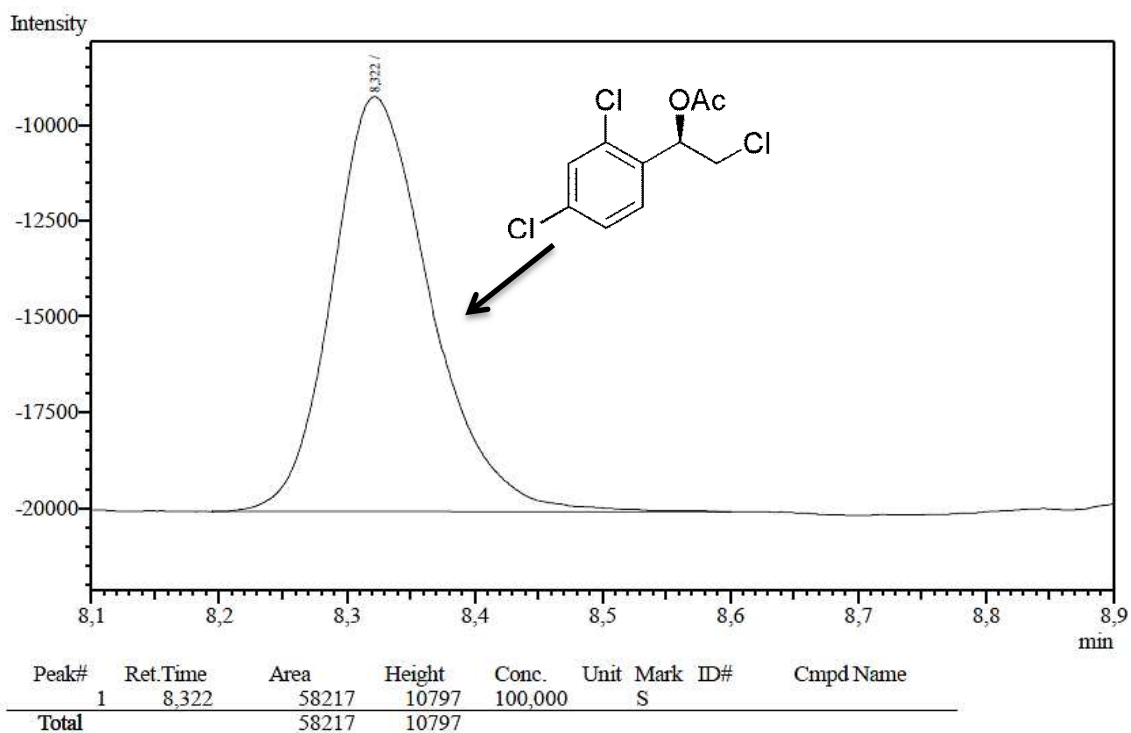
Cromatograma obtido por CG do *rac*-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (*rac*-4 ou *rac*-11 b)



Cromatograma obtido por CG do *rac*-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (*rac*-3 ou *rac*-10 b)



Cromatograma obtido por CG do (*R*)-acetato de 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etila (**R-4** ou **R-11 b**)



Cromatograma obtido por CG do (*S*)-2-cloro-1-(2,4-diclorofenil)etanol (**S-3** ou **S-10 b**)

