UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

DAYVSON JOSÉ PALMEIRA DE SOUZA

**Avanços e Desafios na Biocatálise dos
Compostos Orgânicos de Silício**

Versão corrigida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

08/10/2014

DAYVSON JOSÉ PALMEIRA DE SOUZA

**Avanços e Desafios na Biocatálise dos
Compostos Orgânicos de Silício**

*Tese apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São
Paulo para obtenção do Título de
Doutor em Química*

Orientador (a): Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade

São Paulo

2014

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

S729a Souza, Dayvson José Palmeira de
Avanços e desafios na biocatálise dos compostos orgânicos
de silício / Dayvson José Palmeira de Souza. -- São Paulo, 2014.
308p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de
São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Andrade, Leandro Helgueira de

1. Enzima 2. Silício I. T. II. Andrade, Leandro Helgueira de,
orientador.

547.758

CDD

ATA. Julgamento da Tese de Doutorado em **Química** de **DAYVSON JOSÉ PALMEIRA DE SOUZA**. Ao sétimo dia do mês de novembro do ano de dois mil e quatorze, às treze horas e trinta minutos, na sala 0662 "Anfiteatro Vermelho" bloco 06 superior deste Instituto, instalou-se a Comissão Julgadora da Tese de Doutorado intitulada "**Avanços e desafios na biocatálise dos compostos orgânicos de silício**", para a obtenção do título de Doutor em Ciências – Área: Química, apresentada por **DAYVSON JOSÉ PALMEIRA DE SOUZA**, cujos estudos pós-graduados visando o doutorado iniciaram-se em agosto de dois mil e dez, neste Instituto de Química. A Comissão Julgadora indicada nos termos do artigo 102 do Regimento Geral da Universidade de São Paulo constituiu dos Professores Doutores: Leandro Helgueira de Andrade (Orientador e Presidente), Cassius Vinicius Stevani (Instituto de Química - USP), Reinaldo Camino Bazito (Instituto de Química - USP), Márcio Weber Paixão (Universidade Federal de São Carlos), Cristiano Raminelli (Universidade Federal de São Paulo). Verificado o cumprimento das exigências regulamentares, a Comissão Julgadora passou a argüir o candidato na seguinte ordem: Professores Doutores: Cristiano Raminelli, Márcio Weber Paixão, Reinaldo Camino Bazito, Cassius Vinicius Stevani e Leandro Helgueira de Andrade. Concluídas as arguições, a Comissão Julgadora atribuiu, em sessão secreta, os seguintes conceitos: Professores Doutores: Cristiano Raminelli (Aprovado), Márcio Weber Paixão (Aprovado), Reinaldo Camino Bazito (Aprovado), Cassius Vinicius Stevani (Aprovado) e Leandro Helgueira de Andrade (Aprovado). Em conclusão, o candidato foi considerado **Aprovado**. Em seguida, a Comissão Julgadora elaborou relatório a ser encaminhado à Comissão de Pós-Graduação. Reaberta a sessão, o Senhor Presidente anunciou os resultados e deu por encerrados os trabalhos. E para constar eu, Milton Cesar Santos Oliveira *Milton Cesar Santos Oliveira* Técnico Acadêmico da Pós-Graduação de Nível II, lavrei a presente Ata, que vai datada e assinada pelos membros examinadores. São Paulo, 07 de novembro de 2014.

Prof. Dr. Cristiano Raminelli

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito

Prof. Dr. Cassius Vinicius Stevani

Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade

Dedico este trabalho à minha mãe, que sempre esteve
na vanguarda da minha torcida.

AGRADECIMENTOS

Tanta coisa acontece em 4 anos. Pessoas entram e saem de nossas vidas, e deixam marcas indeléveis em nós. Aqui fica o registro breve e o agradecimento às pessoas que ousaram deixar marcas.

Ao Professor Dr. Leandro H. Andrade, ou simplesmente Leandro, pela orientação e pela amizade. As oportunidades que me deu e os ensinamentos que me passou não serão deixados para trás.

Ao Professor Dr. Marco W. Fraaije, Professora Dra. Patrícia B. Brondani, Marzena Krzek e a todos do Laboratório de Bioquímica da Universidade de Groningen na Holanda, pela oportunidade de poder realizar uma parte deste trabalho em seu grupo de pesquisa e de conhecer seu país encantador.

Às duas Julianas que marcaram a minha vida acadêmica. Juliana M. de Oliveira, minha única doutoranda da época de IC, por ter me colocado no caminho da química orgânica. E Juliana C. Abreu, minha única IC do doutorado, pelas risadas, amizade e companheirismo. De uma maneira ou de outra, esta tese tem as mãos e o suor de vocês também.

Aos meus grandes amigos de laboratório, que aturaram todas as nuances da minha personalidade. Pessoas com as quais aprendi muito sobre ciência e sobre a vida: Caio, Camila, Carol, Caterina, Edna, Felipe, Joel, Lidianne, Márcio, Nathalie, Patrícia, Piovan, Priscila, Rodrigo, Thalita, Thiago e Wagner.

Aos colegas do Laboratório de Organocatálise e Síntese Orgânica, Grupo de Pesquisa em Química Verde e Ambiental, e do Laboratório de Química Orgânica Sintética Helena Ferraz.

À minha mãe e aos meus familiares, pelo amor incondicional e por terem me ajudado nesta caminhada, seja com ações ou palavras de incentivo.

A todos os meus amigos pessoais (que não são poucos!) sejam os que fiz em São Paulo ou os que deixei em Recife. Não preciso nomeá-los, quem é sabe que é. A vocês eu direciono minha profunda admiração e gratidão.

À FAPESP pelo suporte financeiro.

Viver é rolar dados. A cada ação, em cada encontro, um jogo de probabilidades.

Levando um relacionamento codependente com a teimosia, a vida aposta. O doente terminal deitado na cama, ainda acorda. A árvore na encosta de um vulcão ativo, ainda floresce. A espécie à beira de sua extinção, ainda procria. Por causa da aposta. Apesar da aposta.

“Aos que trazem coragem a este mundo, o mundo precisa quebrá-los, para conseguir eliminá-los, e é o que faz. O mundo os quebra, a todos; no entanto, muitos deles tornam-se mais fortes, justamente no ponto onde foram quebrados. Mas aos que não se deixam quebrar, o mundo os mata.

Mata os muito bons, os muito meigos, os muito bravos –
indiferentemente.”

Ernest Hemingway

RESUMO GRÁFICO DA TESE

Avanços e Desafios na Biocatálise dos Compostos Orgânicos de Silício.

RESUMO

Souza, D.J.P. **Avanços e Desafios na Biocatálise dos Compostos Orgânicos de Silício**. 2014. (308p). Tese - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Aliando reações enzimáticas a compostos orgânicos de silício, objetivou-se explorar o potencial destes substratos em reações biocatalisadas. A intenção era ampliar o escopo de substratos e desbravar novas transformações. Inicialmente foram abordados os trabalhos relativos ao uso de hidrolases em reações envolvendo organossilanos, cujo uso de lipases foi o foco da nossa contribuição. Nela, a resolução cinética enzimática (RCE) de alcoóis quirais benzílicos contendo silício e outros heteroátomos (fósforo e estanho) foi explorada e transesterificações enantiosseletivas eficientes foram alcançadas, em que tanto os produtos acetilados e os alcoóis remanescentes foram obtidos em excelentes excessos enantioméricos (e.e. >99% em todos os casos). Considerações sobre a relação estrutura/atividade das reações catalisadas por lipase foram feitas, e foi possível perceber que os compostos contendo silício reagiram mais rapidamente que aqueles contendo fósforo e estanho.

Em seguida, numa extensão natural da RCE, buscou-se realizar a resolução cinética dinâmica (RCD). Diversos experimentos de RCD foram realizados utilizando lipase e dois tipos de catalisadores de racemização diferentes: complexos de rutênio e uma resina de troca catiônica. Embora tenham sido encontrados indícios de que a racemização utilizando os catalisadores de rutênio estava acontecendo no meio reacional, a inativação do catalisador durante o processo foi uma dificuldade que, nos estudos realizados, não foi possível contornar. Foi então que uma resina de troca catiônica foi utilizada como alternativa de racemização, e dependendo do substrato utilizado foi possível realizar eficientes RCDs (rendimento até 93% e e.e. até 96%) através de uma esterificação enzimática empregando um acilante de cadeia longa.

O último trabalho empregando hidrolases foi na acilação de silanóis. A partir dos resultados interessantes envolvendo a acilação de um silanol arílico (conversão de 75% para o acetoxissilano derivado usando a CAL-B), tentou-se acilar um silanol benzílico racêmico e, embora o substrato tenha sido acetilado enzimaticamente (conversão de até 47% para o acetoxissilano derivado nas condições estudadas), a reação se deu sem enantiosseletividade.

Nas reações envolvendo oxidorreduções, tanto mono-oxigenases quanto enzimas provenientes da bactéria *Arthrobacter* sp., foram empregadas como biocatalisadores.

Na tentativa de se realizar a oxidação da ligação C–Si utilizando BVMOs (Baeyer-Villiger mono-oxigenases), foi possível concluir que a instabilidade dos silanos e alcoxissilanos nas reações em meio aquoso poderia configurar um entrave no desenvolvimento da metodologia. Por outro lado, evidências de oxidação enzimática da ligação Si–H foram observadas em dois substratos arílicos, que podem servir de direcionamento para futuros projetos envolvendo este tema.

Por fim, células íntegras da bactéria *Arthrobacter* sp. foram utilizadas em reações de desracemização aeróbica (*R*)-seletiva de alcoóis e redução anaeróbica (*S*)-seletiva de cetonas, ambas utilizando substratos contendo silício, fósforo, estanho e boro. Transformações com elevada enantiosseletividade foram encontradas, provando a versatilidade da *Arthrobacter* sp. em mediar reações enantiocomplementares.

Palavras-chave: Hidrolases, oxidorreduções, silanos, organossilanos, alcoóis, cetonas.

ABSTRACT

Souza, D.J.P. **Advances and Challenges in Biocatalysis of Organosilicon Compounds**. 2014. (308p). PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

By combining both enzymatic reactions and organosilicon compounds, we aimed to explore the potential of these substrates in biocatalytic reactions. The main goal was to expand the scope of substrates and breakthrough new transformations. Initially the study was based on the use of hydrolases in reactions involving organosilanes, in which lipases were the focus of our contribution. Thus, enzymatic kinetic resolution (EKR) of chiral benzylic alcohols containing silicon and other heteroatoms (phosphorus and tin) was explored and efficient enantioselective transesterifications were achieved, in which both acetylated products and remaining alcohols were obtained in excellent enantiomeric excesses (e.e. > 99% in all cases). Considerations about the structure/activity relationship of lipase-catalyzed reactions were done, and it was found out that silicon-containing compounds can react faster than those phosphorus- or tin-containing analogues.

Then, an extension of EKR was the dynamic kinetic resolution (DKR). Several experiments were performed using lipase and different racemization catalysts: ruthenium complexes and a cation exchange resin. Although racemization by ruthenium catalysts have been found, in our studies inactivation of the catalyst during the process was a problem that was not possible to be solved. A cation exchange resin was used in racemization, and depending on the substrate it was possible to perform efficient DKRs (yield up to 93% and e.e. up to 96%) via an enzymatic esterification using an acylating agent with long chain.

Another work with hydrolases was the enzymatic acylation of silanols. From the interesting results involving the acylation of an aryl-silanol (75% conversion to the acetoxy-silane derivative, by CAL-B), the acylation of a racemic benzyl-silanol was performed and although the substrate has been

successfully acetylated by a series of lipases (up to 47% conversion to the acetoxy-silane derivative under the conditions studied), the reaction occurred without any enantioselectivity.

In reactions involving oxidoreductases, both mono-oxygenases and enzymes from the bacterium *Arthrobacter* sp., were used as biocatalysts.

In an attempt to carry out the oxidation of the C–Si bond using BVMOs, it was found out that the instability of the substrates in aqueous media could set an obstacle in the development of the methodology. Moreover, evidence of enzymatic oxidation of Si–H bond were observed for two aryl substrates, which can serve as guidance for future projects involving the topic.

Finally, whole cells of the bacterium *Arthrobacter* sp. were used for (R)-selective deracemization of alcohols and (S)-selective reduction of ketones, both using silicon-, phosphorus-, tin- and boron-containing substrates. Transformations with high enantioselectivity were achieved, showing the versatility of *Arthrobacter* sp. in mediating enantiocomplementary reactions.

Keywords: Hydrolases, oxidoreductases, silanes, organosilanes, alcohols, ketones.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVMO	Baeyer-Villiger mono-oxigenase
CAL-B	<i>Candida antarctica</i> lipase B
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N, N</i> -Dimetilformamida
<i>E</i>	Razão enantiomérica
e.e.	Excesso enantiomérico
EMAR	Espectroscopia de Massas de Alta Resolução
ESI	Ionização por elétron-spray
HAPMO	4-hidróxi-acetofenona mono-oxigenase
IV-TF	Infravermelho com transformada de Fourier
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
M^+	Íon molecular
PAMO	Fenil-acetona mono-oxigenase
ppm	Partes por milhão
RCD	Resolução Cinética Dinâmica
RCE	Resolução Cinética Enzimática
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
rpm	Rotações por minuto
t. a.	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
t_R	Tempo de retenção

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	15
1.1 – Compostos orgânicos de silício: De onde vieram e para onde vão?	16
1.2 – Objetivos	27
1.2.1 – Objetivos gerais	27
1.2.2 – Objetivos específicos	27
2- REAÇÕES ENVOLVENDO HIDROLASES	29
2.1 – Resolução cinética enzimática catalisada por lipases	30
2.2 – Resolução cinética dinâmica quimioenzimática	65
2.2.1 – RCD envolvendo catalisadores de Rutênio	67
2.2.2 – RCD envolvendo resinas de troca iônica	97
2.3 – Transesterificação enzimática de silanóis catalisada por lipases	126
3- REAÇÕES ENVOLVENDO OXIDORREDUTASES	145
3.1 – Oxidação enzimática mediada por Baeyer-Villiger mono-oxigenases..	146
3.2 – Desracemização aeróbica (<i>R</i>)-seletiva de alcoóis e redução anaeróbica (<i>S</i>)-seletiva de cetonas, mediada pela <i>Arthrobacter</i> sp isolada da Antártica	179
4- AVANÇOS E DESAFIOS	183
5- PARTE EXPERIMENTAL	187
6- ESPECTROS SELECIONADOS	225
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	255
8- ANEXOS	261

CAPÍTULO 1

Introdução

INTRODUÇÃO

1.1. Compostos orgânicos de silício: De onde vieram e para onde vão?

Quando Berzelius isolou pela primeira vez o silício em 1824 a partir do hexafluorossilicato de potássio; ou quando Davy sugeriu o nome “silicium” para refletir as fontes de obtenção do elemento (a palavra deriva do latim, *sillex*, que significa “rocha”); ou mesmo quando Thompson mudou o nome para a presente forma, silício (do inglês, *silicon*), para fazer uma relação direta com os elementos carbono (*carbon*), que também pertence ao grupo 14, e boro (*boron*) por até então ambos serem definidos como semimetais;¹ eles não poderiam imaginar que tais analogias, quanto à natureza do elemento e semelhança dele com outros, pudessem ter tamanha influência sobre o desenvolvimento da química de silício.

É natural que o silício, a princípio, tenha sido comparado com o elemento mais famoso do grupo 14, o carbono. As razões para tal comparação são muitas. Devido ao fato de ambos possuírem quatro elétrons na camada de valência, e podendo formar quatro ligações simples em uma geometria tetraédrica, o paralelo entre a química dos dois elementos era inevitável. Além disso, parafinas e os silico-hidrocarbonetos análogos possuem propriedades físico-químicas semelhantes, o que reforçaria a relação entre os dois elementos.²

Somando-se às características anteriores, o silício é o segundo elemento mais abundante da crosta terrestre, perdendo apenas para o oxigênio. A título de

¹ Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; 1ª Ed., Wiley, New York, 1989, 1673 pp.

² Kipping, F. S. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1937**, 159, 139-148.

comparação, o carbono não está nem entre os dez primeiros elementos nesta categoria. Embora o silício não exista em sua forma livre na natureza, ele geralmente é encontrado na forma de sílica ou de silicatos metálicos.

Sendo assim, é fácil concluir que, se o silício é tão abundante e possui características em comum com o carbono, o desenvolvimento de uma química para este composto seria, além de trivial – levando-se em consideração todo o conhecimento adquirido até então para a síntese e utilização de compostos contendo carbono – extremamente favorável, dada a disponibilidade do elemento na natureza.

Diante de um cenário tão otimista, a citação de Frederic S. Kipping, um dos pioneiros da química de silício, nas conclusões de uma palestra dada 35 anos após o primeiro trabalho publicado por ele nesta área, traduz o tamanho da sua frustração após anos de expectativa de que existisse uma relação próxima entre os compostos de carbono e os análogos de silício:²

“A maioria, se não todos, os compostos orgânicos de silício conhecidos já foram considerados e pode-se constatar o quão poucos são em comparação com aqueles completamente orgânicos; além disso, como os poucos que são conhecidos são muito limitados em suas reações, a perspectiva de qualquer avanço importante e imediato nesta parte da química orgânica não parece ser muito esperançosa.”

Frederic Stanley Kipping, 1936.

As conclusões de Kipping em 1936 dão a entender que ele encarava o silício como um “fracasso”, por não seguir a evolução que a química dos compostos de

carbono havia alcançado. É provável que este fosse um pensamento vigente na época, mas é possível compreender o motivo, que está relacionado com o objeto da comparação.

Se por um lado o desenvolvimento da química de silício foi prejudicado pela comparação com os compostos análogos de carbono, o que Kipping e seus contemporâneos não poderiam imaginar é que a exploração adequada da química de silício estivesse diretamente associada a uma constatação contrária ao pensamento inicial deles: embora o silício possuísse características semelhantes ao carbono, as descobertas mais interessante residiam nas características que eram *diferentes*.

Acerca das propriedades do carbono e do silício, duas delas se destacam quando a comparação entre os elementos é feita: os efeitos dos tamanhos e das eletronegatividades dos dois átomos.

O átomo de silício é cerca de 50% maior que o de carbono (Raio atômico (Si) = 110 pm enquanto raio atômico (C) = 70 pm), e a diferença de tamanho está ligada com a diminuição da barreira energética para a rotação da ligação silício-elemento (Si–El), que por sua vez acarreta na formação de ligações- π menos estáveis quando comparadas com aquelas formadas pelo carbono.¹

Já a pequena eletronegatividade do silício (1.9) em comparação com o carbono (2.5) resulta em uma ligação Si–El mais polarizada que a carbono-elemento (C–El), contribuindo para a formação de ligações fortes Si–El.

Estas duas características acabam acarretando em estabilidades distintas entre os compostos de silício e carbono, no que se refere à formação de ligações múltiplas com um mesmo átomo ou na formação de mais de quatro ligações (Figura 1.1).

Figura 1.1. Geometrias em comum entre os compostos de carbono e silício.

A única geometria que os compostos de silício e carbono têm em comum em termos de estabilidade é a tetraédrica. Para todas as outras, as diferenças são diametralmente opostas.

Enquanto o carbono forma ligações múltiplas com um mesmo elemento gerando compostos estáveis, para os compostos análogos de silício esta é uma situação complicada. Os compostos de silício com hibridização sp ou sp^2 são mais difíceis de se formar devido ao fato das ligações múltiplas serem mais longas e mais fracas que os congêneres de carbono. Para se ter uma ideia, a seguir segue uma comparação entre dados obtidos por simulações computacionais para as energias calculadas das ligações- π de três compostos contendo duplas ligações (Figura 1.2):³

³ Luke, B. T.; Pople, J. A.; Krogh-Jespersen, M.-B.; Apeloig, Y.; Karni, M.; Chandrasekhar, J.; von Ragué Schleyer, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 270-284.

Figura 1.2. Energias calculadas das duplas ligações de compostos de carbono e silício.

A ligação C=C é 105 kcal/mol mais estável que a ligação Si=Si. Experimentalmente essa instabilidade dos compostos de silício com hibridização sp ou sp^2 , quando formados, se traduz em elevada reatividade, seja na presença de outros reagentes (O_2 , por exemplo) ou em dimerizações.

A dificuldade de se formar compostos estáveis em que o silício faz ligações múltiplas com outros elementos, diminui as possibilidades sintéticas para a química de silício. É bem verdade que após a abordagem de Brook para a síntese de silenos estáveis,⁴ um considerável avanço vem sendo realizado nesta área nas últimas décadas, em que cada vez mais compostos de silício com hibridização sp ou sp^2 têm sido preparados e utilizados em estratégias sintéticas,⁵ mas ainda há muito o que se explorar nesse assunto.

Em contrapartida, o silício é capaz de formar espécies hipervalentes com maior facilidade que o carbono. Sabe-se que apesar de apresentar estruturas com no máximo quatro ligações, o carbono é capaz de formar espécies penta- ou hexacoordenadas em casos especiais, quando inserido em uma estrutura molecular rígida.⁶

⁴ Brook, A. G.; Abdesaken, F.; Gutekunst, B.; Gutekunst, G.; Kallury, R. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 191-192.

⁵ Ottosson, H.; Steel, P. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1576-1585.

⁶ (a) Akiba, K.; Yamashita, M.; Yamamoto, Y.; Nagase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10644-10645. (b) Yamaguchi, T.; Yamamoto, Y.; Kinoshita, D.; Akiba, K.; Zhang, Y.; Reed, C. A.; Hashizume, D.; Iwasaki, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6894-6895.

A ocorrência de espécies hipervalentes de compostos de silício é tão comum quanto é incompreendida. Acredita-se que a existência de tais espécies esteja relacionada com a participação dos orbitais *d* na formação das novas ligações.⁷ Este ainda é um tópico aberto a investigações, mas as implicações dessa característica dos compostos de silício são bem compreendidas, pois estão relacionadas com energias de ativação menores em substituições nucleofílicas no átomo de silício em relação ao carbono, bem como numa gama de caminhos reacionais envolvendo o silício penta(ou hexa)coordenado, como nas reações de oxidação do tipo Tamao-Kumada.⁸

Estas constatações acerca da reatividade de espécies de silício só puderam ser obtidas com o advento dos reagentes organometálicos, que possibilitou a síntese de uma grande variedade estrutural de compostos orgânicos de silício. Em termos gerais, as principais classes de compostos organossilanos podem ser enunciadas da seguinte maneira (Tabela 1.1).

⁷ Bogan, D. J.; Kaufman, M.; Hand, C. W.; Sanders, W. A.; Brauer, B. E. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8128-8134.

⁸ (a) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371-1448. (b) Jones, G. R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662.

Tabela 1.1. Principais classes de compostos orgânicos de silício.

Estrutura	Classe	Estrutura	Classe
Silano		Silazana
Halossilano ^a		Sileno ^b
Silanol		Dissileno
Alcóxissilano		Silino ^c
Siloxano		Dissilino
Acetóxissilano		Silanona
Silanotiol		Silicato pentacoordenado
Silil-amina		Silicato hexacoordenado

^a X = F, Cl, Br ou I. ^b Também conhecido como sila-alqueno. ^c Também conhecido como sila-alquino.

A diversidade estrutural dos compostos de silício é ao mesmo tempo produto e matéria-prima da diversidade reacional destes compostos em síntese orgânica.

Dentre as mais populares reações envolvendo compostos de silício, pode-se destacar a utilização de organossilanos como grupos protetores,⁹ na reação de olefinação de Peterson,¹⁰ na reação de hidrossililação de alquenos ou alquinos,¹¹ no

⁹ (a) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; 3ª Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 668 pp. (b) Crouch, R. D. *Synthetic Commun.* **2013**, 43, 2265-2279.

¹⁰ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780-784.

rearranjo de Brook,¹² na oxidação do tipo Tamao-Kumada-Fleming^{8b,13} e no acoplamento cruzado catalisado por paládio do tipo Hiyama-Denmark¹⁴ (Esquema 1.1)

Esquema 1.1. Exemplos de reações envolvendo compostos orgânicos de silício.

¹¹ (a) Molander, G. A.; Retsch, W. H. *Organometallics*, **1995**, 14, 4570-4575. (b) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nishino, A.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2645-2652. (c) Sabourault, N.; Mignani, G.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2117-2119.

¹² (a) Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 77-84. (b) Moser, W. H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2065-2084.

¹³ (a) Tamao, K.; Ishida, N.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2120-2122. (b) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, 2, 1694-1696 (c) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31. (d) Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4229-4232.

¹⁴ (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918-920. (b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 835-846. (c) Gordillo, A.; Ortuño, M. A.; López-Mardomingo, C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; de Jesús, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13749-13763.

Se a própria química orgânica clássica de compostos de silício é considerada relativamente nova, não é de se espantar que a biocatálise destes compostos ainda esteja em sua infância.

Considerando que o primeiro trabalho acerca de reações biocatalisadas envolvendo organossilanos foi publicado por Tacke apenas em 1983,¹⁵ fica fácil constatar que ainda existe muito a se explorar.

Neste sentido, a biocatálise desponta como uma nova fronteira para a exploração do potencial dos compostos de silício.

Os trabalhos sobre reações biocatalisadas de compostos orgânicos de silício se concentram, principalmente, na utilização de hidrolases e oxidoredutases como catalisadores, com pouquíssimos exemplos envolvendo enzimas de outras classes.

Na classe das hidrolases, a maioria dos trabalhos envolve policondensações catalisadas por lipases,¹⁶ formação de ligações em siloxanos¹⁷ e, em menor proporção, a dessimetriação de compostos pró-quirais.¹⁸ No que diz respeito a reações catalisadas por oxidoredutases, a grande maioria dos trabalhos encontrados aborda a

¹⁵ Frampton, M. B.; Zelisko, P. M. *Silicon* **2009**, *1*, 147-163.

¹⁶ (a) Sahoo, B.; Brandstadt, K. F.; Lane, T. H.; Gross, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3857-3860. (b) Poojari, Y.; Palsule, A. S.; Cai, M.; Clarson, S. J.; Gross, R. A. *Eur. Polym. J.* **2008**, *44*, 4139-4145. (c) Frampton, M. B.; Séguin, J. P.; Marquardt, D.; Harroun, T. A.; Zelisko, P. M. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *86*, 149-155.

¹⁷ (a) Bassindale, A. R.; Brandstadt, K. F.; Lane, T. H.; Taylor, P. G. *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *96*, 401-406. (b) Abbate, V.; Bassindale, A. R.; Brandstadt, K. F.; Taylor, P. G. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 268-275. (c) Frampton, M. B.; Zelisko, P. M. *Silicon* **2012**, *4*, 51-56.

¹⁸ (a) De Jeso, B.; Belair, N.; Deleuze, H.; Rascle, M.-C.; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 653-654. (b) Djerourou, A.-H.; Blanco, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6325-6326. (c) Lu, X.; Li, L.; Yang, W.; Jiang, K.; Yang, K.-F.; Zheng, Z.-J.; Xu, L.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5814-5819.

redução enantiosseletiva de compostos carbonilados próquirais contendo silício,¹⁹ enquanto alguns poucos trabalhos tratam da oxidação enzimática de alcoóis primários ou secundários,²⁰ também contendo silício (Esquema 1.2).

Esquema 1.2. Exemplos de reações catalisadas por hidrolases e oxidorredutases empregando compostos orgânicos de silício como substratos.

¹⁹ (a) Syltatk, C.; Andree, H.; Stoffregen, A.; Wagner, F.; Stumpf, B.; Ernst, L.; Zilch, H.; Tacke, R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1987**, *27*, 152-158. (b) Lou, W.-Y.; Zong, M.-H.; Zhang, Y.-Y.; Wu, H. *Enzyme Microb. Tech.* **2004**, *35*, 190-196. (c) Zhang, B.-B.; Lou, W.-Y.; Zong, M.-H.; Wu, H. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2008**, *54*, 122-129.

²⁰ Fukui, T.; Zong, M.-H.; Kawamoto, T.; Tanaka, A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1992**, *38*, 209-213.

De maneira resumida, nesta introdução foram apresentados os temas em comum a todos os trabalhos que serão descritos na tese. As fundamentações teóricas – mais detalhadas – pertinentes a cada trabalho serão expostas nos capítulos seguintes.

1.2. Objetivos

1.2.1. *Objetivos gerais*

Desenvolver metodologias utilizando hidrolases e oxidorreduções em reações biocatalisadas envolvendo compostos de silício e outros heteroátomos, avaliando, quando possível, a quimio- e/ou enantiosseletividade do processo, além da compatibilidade dos substratos com metodologias enzimáticas.

1.2.2. *Objetivos específicos*

(i) Reações envolvendo hidrolases

Realizar a resolução cinética enzimática catalisada por lipase de alcoóis secundários benzílicos contendo silício e outros heteroátomos, tentando encontrar condições ótimas em que transformações enantiosseletivas pudessem ser alcançadas.

Realizar a resolução cinética dinâmica quimioenzimática catalisada por lipases de alcoóis secundários benzílicos contendo silício e outros heteroátomos, avaliando as vantagens e desvantagens de dois catalisadores de racemização diferentes.

Realizar acetilação enzimática de um silanol arílico e a resolução cinética enzimática catalisada por lipases de um silanol benzílico através da transesterificação enantiosseletiva, este último, almejando a obtenção de um acetóxissilano enantiomericamente enriquecido, em que o átomo de silício estivesse diretamente ligado ao carbono quiral.

(ii) Reações envolvendo oxidoredutases

Promover a oxidação enzimática da ligação Si–C em silanos, silanóis e alcóxissilanos, catalisada por Baeyer-Villiger mono-oxigenases, buscando transformações quimio- e/ou enantiosseletivas para a formação dos respectivos produtos oxidados.

Desenvolver metodologias de oxidação enantiosseletiva de alcoóis racêmicos e redução enantiosseletiva de cetonas próquirais, ambos contendo silício e outros heteroátomos, utilizando células íntegras da bactéria *Arthrobacter* sp. isolada de sedimentos lacustres da Antártica.

CAPÍTULO 2

Reações Envolvendo Hidrolases

REAÇÕES ENVOLVENDO HIDROLASES

2.1. Resolução cinética enzimática catalisada por lipases

A síntese assimétrica é uma das áreas mais desafiadoras atualmente. A indústria farmacêutica é uma das principais beneficiadas com os avanços desta área, uma vez que muitos dos compostos com atividade biológica são quirais e as agências reguladoras da maioria dos países vêm recomendando a realização de testes clínicos utilizando os compostos em sua forma enantiopura. Além disso, também as indústrias agroquímica e de aditivos alimentares aparecem como estimuladoras do desenvolvimento da síntese assimétrica.²¹

Moléculas opticamente ativas podem ser obtidas através de três processos principais: derivadas de compostos enantiopuros presentes na natureza (*chiral pool*, do inglês piscina quiral); síntese assimétrica, onde um centro aquiral ou proquiral presente na molécula é transformado em um centro estereogênico de maneira seletiva; e, no caso que diz respeito ao tema abordado neste tópico, a resolução de racematos.

A resolução de racematos pode ser realizada através de cromatografia com fase estacionária quiral, cristalização diastereoisoméria preferencial ou através de resolução cinética mediada por agentes químicos ou enzimas.

A resolução cinética enzimática (RCE) se baseia na diferença de energias de transição diastereoisoméricas (e por consequência, diferença da velocidade de reação) entre os enantiômeros da mistura racêmica com uma enzima. Em uma RCE ideal, a

²¹ (a) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313-354. (b) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824. (c) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1591-1599.

um dado tempo reacional, a diferença de energia entre os dois estados de transição é tão grande, que apenas um dos enantiômeros é convertido em produto rapidamente, enquanto o outro permanece sem reagir (Esquema 2.1).²²

Esquema 2.1. Representação de uma RCE ideal.

A RCE catalisada por hidrolases é uma estratégia interessante quando se deseja obter os dois enantiômeros de uma mistura racêmica e vem sendo amplamente empregada com sucesso, principalmente para a resolução de diversos alcoóis e aminas racêmicos.

Lançando um olhar sobre os trabalhos envolvendo RCE de alcoóis secundários contendo silício, publicados até o momento, é possível perceber que apesar do fato que compostos de silício, de uma maneira geral, são excelentes substratos em reações de RCE, ainda existe uma escassez de trabalhos relacionados ao tema.

²² (a) Robinson, D. E. J. E.; Bull, S. D. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1407-1446.
(b) Fogassy, E.; Nogradi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Palovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011-3030.

A seguir, uma análise criteriosa dos trabalhos de RCE envolvendo álcoois secundários contendo silício será feita, de modo que seja possível ter uma visão global das principais características desse tipo de transformação.

Um dos primeiros trabalhos envolvendo RCEs catalisadas por hidrolases foi publicado por Tacke em 1989.²³ Neste trabalho, a lipase proveniente da *Candida cylindracea* (CCL) foi utilizada como biocatalisador, tanto na transesterificação quanto na hidrólise enantiosseletivas de derivados do sila-cicloexano (Esquema 2.2).

Esquema 2.2. RCEs do álcool- e éster-sila-cicloexano racêmicos através de (a) transesterificação e (b) hidrólise enantiosseletivas, respectivamente, catalisadas pela CCL.

Na transesterificação enantiosseletiva do álcool racêmico (Esquema 2.2a), tanto o triacil-glicerol como acilante quanto o iso-octano como solvente foram escolhidos após uma triagem em que estes dois levavam aos melhores resultados. Em pouco mais de 18 h de reação, o uso da CCL como biocatalisador resultou na formação do

²³ Fritsche, K.; Syldatk, C.; Wagner, F.; Hengelsberg, H.; Tacke, R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1989**, *31*, 107-111.

produto acetilado-(*S*) com elevados rendimento (46%) e excesso enantiomérico (95%). O álcool-(*R*) remanescente foi recuperado em bom rendimento (38%) e elevado excesso enantiomérico (96%).

A hidrólise enantiosseletiva do éster racêmico aconteceu de maneira mais rápida que a transesterificação (Esquema 2.2b), e em apenas 2,25 h o produto de hidrólise, álcool-(*S*) foi obtido em um bom rendimento de 35% e ótimo excesso enantiomérico de 95%. Por outro lado, o composto acetilado-(*R*) foi recuperado em bom rendimento (40%) porém com excesso enantiomérico moderado (57%). Os autores ainda observaram que a faixa de pH ótima para a reação de hidrólise estava entre 5-7 e que acima de 7 a conversão era diminuída dramaticamente. Além disso, um aumento na temperatura reacional, de 30° C para 48° C, embora tenha elevado a conversão, acarretou em uma pequena diminuição do excesso enantiomérico dos produtos.

Tacke mais uma vez provou que compostos orgânicos de silício poderiam ser utilizados em reações biocatalisadas – neste caso empregando uma hidrolase – e que a presença do átomo na molécula orgânica não exercia nenhum efeito deletério na atividade enzimática.

Nos anos que se seguiram, os trabalhos relativos a este tema focaram mais na resolução cinética enzimática (RCE) catalisada por lipase através da transesterificação de alcoóis secundários alquenílicos e alquinílicos, já que os dois tipos de compostos citados podem ser precursores interessantes na síntese de moléculas bioativas.

Em 1991 um estudo extensivo envolvendo diversos alcoóis alílicos, homopropargílicos e propargílicos, foi realizado.²⁴ No que diz respeito aos alcoóis secundários alílicos, a partir de experimentos preliminares os autores foram capazes

²⁴ Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129-6139.

de enunciar uma regra geral para prever a o aumento ou diminuição da enantiosseletividade e velocidade de reação para a formação dos produtos de RCE catalisada pela lipase AK proveniente da *Pseudomonas* sp. (Figura 2.1).

Figura 2.1. Regra geral para prever o aumento ou diminuição da enantiosseletividade e velocidade de reação na RCE de alcoóis alílicos catalisada pela lipase AK.

A regra empírica prevê que quanto maior for o grupo R^1 , mais lenta será a RCE desse composto. Em contrapartida, o aumento de R^2 está diretamente relacionado com o aumento da enantiosseletividade da reação. Dentre os compostos escolhidos para validar a regra, um deles continha o átomo de silício na posição do grupo R^2 . O silício é uma escolha importante quando se deseja um grupo volumoso, pelo próprio fato de que seu raio atômico é bem maior que o do carbono. Neste caso, em que a enantiosseletividade está diretamente ligada ao tamanho do grupo foi também uma escolha pertinente (Esquema 2.3).

Esquema 2.3. RCE de um álcool alenílico catalisada pela lipase AK.

Como previsto pela regra, o produto acetilado-(*R*) foi obtido com um ótimo excesso enantiomérico (>95%), evidenciando o efeito positivo do grupo volumoso de

silício na seletividade. Entretanto, mesmo com um grupo metila (pequeno) ligado ao carbono quiral, a presença do átomo de silício acabou diminuindo a velocidade da reação e um tempo reacional longo de 120 h foi necessário para que uma proporção cromatográfica de 45% fosse obtida. Para se ter uma ideia, as RCE de alcoóis alílicos *sem* a presença do átomo de silício na molécula, realizadas neste trabalho, levaram em média 10 h para que concentrações cromatográficas por volta de 50% fossem obtidas.

Esse efeito do átomo de silício pôde ser comprovado também no caso de alcoóis homo-propargílicos (Esquema 2.4).

Esquema 2.4. RCEs catalisadas pela lipase AK de alcoóis homo-propargílicos (a) *sem* e (b) *com* a presença do átomo de silício na molécula.

Em apenas 3 h, a RCE do composto em que $\text{R} = \text{Et}$ (Esquema 2.4a) atingiu uma proporção cromatográfica de 55%, enquanto que para o composto de silício (Esquema 2.4b) foram necessárias 24 h para que a proporção cromatográfica chegasse a 50%. Por outro lado, a seletividade das reações foram bem distintas. Enquanto na RCE do composto *sem* silício a razão enantiomérica (E) foi de 67, na RCE do *com* silício a reação foi mais enantiosseletiva ($E > 140$).

Nos casos de RCE envolvendo alcoóis propargílicos, não houve diferenças pronunciadas no que se refere aos rendimentos e seletividades, quando compostos com estrutura semelhante foram empregados, seja contendo silício ou não. Entretanto, a tendência da velocidade da reação catalisada pela lipase AK ser mais lenta quando o composto contendo silício foi empregado, se manteve (Esquema 2.5).

Esquema 2.5. RCEs de alcoóis propargílicos catalisadas pela lipase AK.

A razão enantiomérica para todas as RCEs foi >140 , pois tanto os produtos acetilados e alcoóis remanescentes foram obtidos com e.e. $>95\%$. A reação envolvendo o composto em que $\text{R} = \text{SiMe}_3$ precisou de 48 h para atingir 50% de proporção cromatográfica, enquanto que para os compostos em que $\text{R} = \text{Ph}$ ou $n\text{-Oct}$, pudessem atingir o mesmo valor de proporção cromatográfica, em média um tempo reacional de 3 h foi suficiente.

Os motivos para essa diferença nas velocidades de reação não foram discutidos pelos autores desse trabalho, mas pode ser que estivessem relacionados com fatores envolvendo a acomodação dos substratos volumosos de silício no sítio ativo da lipase AK.

Um estudo de RCE de alquinóis contendo o grupo trimetil-silila ampliou o escopo de reações catalisadas por lipase, envolvendo compostos de silício.²⁵ Oito substratos foram escolhidos para este estudo, que tinha como objetivo sintetizar blocos estruturais com centro assimétrico definido, para a posterior preparação de lactonas insaturadas entantiomericamente puras.

Um alquinol foi então escolhido como substrato modelo para a triagem de enzimas, solventes e acilantes, e a condição ótima foi encontrada quando utilizou-se a lipase PS proveniente da *Pseudomonas* sp., Et₂O e acetato de vinila (Esquema 2.6).

Esquema 2.6. Condições ótimas encontradas para a RCE de um alquinol como substrato modelo.

De posse das condições otimizadas, a metodologia foi aplicada aos outros sete substratos e uma tendência foi observada (Esquema 2.7).

²⁵ Allevi, P.; Ciuffreda, P.; Anastasia, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8, 93-99.

Esquema 2.7. RCE de sete alquinóis catalisada pela lipase PS.

Para os substratos alifáticos a seletividade aumentou de acordo com o aumento do tamanho do grupo **R** ligado ao carbono quiral. As RCEs envolvendo os compostos em que **R** = Et, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Pr}$, com cadeias menores, apresentaram razões enantioméricas entre 40 e 50. Já as RCEs dos compostos com cadeias laterais maiores, em que **R** = *n*-pentila, *n*-undecila e *n*-dodecila, apresentaram $E > 100$ em todos os casos. O único caso de RCE em que na estrutura do substrato continha um grupo aromático, **R** = Ph, resultou na pior seletividade da série, com $E = 16$.

Em todos os casos, tempos reacionais superiores à 20 h foram necessários para que uma proporção cromatográfica por volta de 50% fosse alcançada, o que indica os longos tempos reacionais podem ser uma característica das RCEs catalisadas por lipase, envolvendo compostos desse tipo.

Em um outro trabalho, a RCE de um álcool propargílico contendo silício foi realizada para a obtenção de um precursor que foi posteriormente utilizado numa elegante síntese estereosseletiva de éteres homo-propargílicos (Esquema 2.8).²⁶

Esquema 2.8. Utilização de um precursor enantiomericamente puro contendo silício, para a síntese estereosseletiva de éteres homo-propargílicos.

Diferente dos casos anteriores, em que o grupo de silício escolhido foi o trimetil-silila, neste caso um grupo mais volumoso, fenil-dimetil-silila, estava presente na molécula. Os autores então utilizaram a lipase AK para realizar a RCE de um álcool propargílico, utilizando pentano como solvente e acetato de vinila como acilante (Esquema 2.9).

Esquema 2.9. RCE através da transesterificação enantiosseletiva de um álcool propargílico catalisada pela lipase AK.

²⁶ Brawn, A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2689-2692.

Após a RCE o álcool-*(S)* remanescente foi obtido com um elevado rendimento (49%) e ótimo excesso enantiomérico (>95%). O produto acetilado-*(R)* também foi obtido com um elevado rendimento (48%), no entanto, os autores não reportaram o e.e. do composto. Por necessitar dos dois entantiômeros do álcool propargílico para os estudos posteriores, após etapa de purificação, o acetato propargílico-*(R)* foi submetido a uma hidrólise enzimática catalisada pela mesma lipase AK (Esquema 2.10).

Esquema 2.10. Hidrólise enantiosseletiva do acetato propargílico-*(R)* catalisada pela lipase AK.

Após a hidrólise enzimática, o álcool propargílico-*(R)* foi obtido em 77% de rendimento e e.e. >99%.

A lacuna neste tópico é evidente. Salvo os estudos envolvendo alquenóis e alquinóis, a RCE catalisada por hidrolases de alcoóis secundários contendo silício foi pouco explorada até o presente momento.

Esta constatação nos motivou a investir em estudos que pudessem gerar informações importantes sobre a reatividade de substratos que possuíssem uma variedade estrutural nunca antes explorada (Figura 2.2).

Figura 2.2. Avaliação das questões estruturais que podem influenciar na RCE de alcoóis contendo silício.

A influência do grupo **R** diretamente ligado ao carbono quiral pode ser prevista pela regra empírica de Kazlauskas,²⁷ que diz que quanto maior for a diferença de tamanhos entre os grupos ligados ao carbono quiral, maior deve ser a enantiosseletividade em reações catalisadas por lipase. Neste caso, como o anel aromático substituído com o grupo de silício é relativamente grande, quanto menor for o grupo **R**, maior deve ser a seletividade.

Por outro lado, quando se pensa na influência da posição do grupo de silício em diferentes substituições no anel aromático, pouco pode-se concluir. Sabe-se que a natureza volumosa do grupo e a baixa eletronegatividade do silício podem influenciar na reação, mas que outros aspectos estariam envolvidos?

Com estas questões estruturais em mente, uma série de compostos de silício foi escolhida e suas sínteses foram realizadas a partir de reação de troca halogênio-lítio dos brometos arílicos apropriados, seguida de captura do organo-lítio formado, pelo eletrófilo de silício, resultando nos compostos **2a-f** em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 2.11).

²⁷ Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656-2665.

Esquema 2.11. Síntese dos alcoóis quirais contendo o grupo fenil-trimetil silila **2a-f**.

A partir dos alcoóis **2a-f**, através de uma reação de acetilação com anidrido acético, piridina e DMAP, foi possível obter os padrões racêmicos dos respectivos acetatos, compostos **3a-f** (Esquema 2.12).

Esquema 2.12. Síntese dos acetatos quirais contendo o grupo fenil-trimetil silila **3a-f**.

De posse dos compostos sintetizados, partiu-se para a escolha da melhor fonte de lipase para a RCE dos compostos **2a-f**, através de uma reação de transesterificação enantiosseletiva.

Para a triagem das fontes de lipase, foram escolhidos o acetato de vinila como doador do grupo acila, hexano como solvente e o composto (*RS*)-**2c** como substrato modelo. Onze tipos de fontes de lipase, entre enzimas livres ou imobilizadas, foram escolhidas para os testes de RCE do composto (*RS*)-**2c**. Os resultados encontrados estão sumarizados na Tabela 2.1.

Tabela 2.1. Triagem de fontes de lipase para a RCE do composto (RS)-2c.^a

<p style="text-align: center;"> <chem>CC(C)(O)c1ccc(cc1)[Si](C)(C)C</chem> (RS)-2c $\xrightarrow[\text{Hexano, 30 °C, 6 h}]{\text{Lipase}}$ <chem>CC(C)(OC(=O)C)c1ccc(cc1)[Si](C)(C)C</chem> (R)-3c + <chem>CC(C)(O)c1ccc(cc1)[Si](C)(C)C</chem> (S)-2c </p>					
Entrada	Lipase (fonte)	e.e. (%) ^b		c (%) ^c	E ^d
		(R)-3c	(S)-2c		
1	<i>Mucor javanicus</i> (Amano M)	—	—	—	—
2	<i>Candida cylindracea</i> (Fluka)	—	—	—	—
3	<i>Candida antarctica</i> (CAL-B, Novozym 435)	> 99	74	43	> 200
4	<i>Pseudomonas cepacia</i> (Amano PS)	> 99	48	33	> 200
5	<i>Aspergillus niger</i> (Amano A)	—	—	—	—
6	<i>Pseudomonas cepacia</i> (Amano PS-D I)	> 99	98	49	> 200
7	<i>Candida rugosa</i> (Amano, type VII)	—	—	—	—
8	<i>Pseudomonas cepacia</i> (Amano PS-C II)	> 99	> 99	50	> 200
9	<i>Mucor meihei</i> (Sigma)	—	—	—	—
10	<i>Pseudomonas fluorescens</i> (Amano AK)	> 99	58	37	> 200
11	Pâncreas de porco (Sigma, type II)	—	—	—	—

^a Condições gerais: Substrato (0,05 mmol), enzima (2 mg), acetato de vinila (0,11 mmol) e hexano (0,2 mL). ^b Determinado por análise de CG com fase estacionária quiral. ^c Conversão: $c = e.e._S / (e.e._S + e.e._P)$. ^d $E = \ln \{ [e.e._P(1 - e.e._S) / (e.e._P + e.e._S)] \} / \ln \{ [e.e._P(1 + e.e._S) / (e.e._P + e.e._S)] \}$. (—) = Produtos não foram observados.

As lipases provenientes do *Mucor javanicus*, *Candida cylindracea*, *Aspergillus niger*, *Candida rugosa*, *Mucor meihei* e pâncreas de porco (entradas 1, 2, 5, 7, 9 e 11) não apresentaram atividade para a reação de transesterificação do composto (RS)-2c, e

apenas o álcool de partida foi recuperado ao final do processo. Por outro lado, elevadas enantiosseletividades ($E > 200$) e excelentes excessos enantioméricos para o acetato (*R*)-**3c** ($ee > 99\%$) foram alcançados quando lipases provenientes da *Candida antarctica* (CAL-B), *Pseudomonas cepacia* [em sua forma livre (Amano PS), imobilizada em diatomita (Amano PS-DI) ou imobilizada em cerâmica (Amano PS-CII)] e *Pseudomonas fluorescens* (entradas 3, 4, 6, 8 e 10) foram usadas como biocatalisadores. Quando as lipases de *Pseudomonas cepacia* imobilizadas em diatomite (Amano PS-DI) ou cerâmica (Amano PS-CII) (entradas 6 e 8) foram utilizadas, também elevadas conversões (49% e 50%, respectivamente) foram obtidas.

Baseando-se nestes resultados, a lipase proveniente da *Pseudomonas cepacia* Amano PS-C II (entrada 8) foi escolhida como fonte de lipase para os estudos subsequentes, por apresentar excelentes atividade e enantiosseletividade na RCE do composto (*RS*)-**2c**.

A quantidade de enzima e o tempo reacional também foram avaliados, de maneira a que se pudesse otimizar o processo de RCE do composto (*RS*)-**2c**. A influência da diminuição da quantidade de enzima e do tempo reacional, pode ser analisada a partir dos resultados da Tabela 2.2.

Tabela 2.2. Avaliação do tempo reacional e da razão enzima/substrato para a RCE do composto *(RS)*-**2c**.^a

Entrada	Substrato (mmol)	Amano PS-C II (mg)	Tempo (h)	e.e. (%) ^b		<i>c</i> (%) ^c	<i>E</i> ^d
				(<i>R</i>)- 3c	(<i>S</i>)- 2c		
1	0,05	2	6,0	> 99	> 99	50	> 200
2	0,05	2	3,0	> 99	> 99	50	> 200
3	0,05	1	6,0	> 99	> 99	50	> 200
4	0,05	1	3,0	> 99	> 99	50	> 200
5	0,05	1	1,5	> 99	86	46	> 200
6	0,10	1	6,0	> 99	> 99	50	> 200
7	0,10	1	3,0	> 99	83	45	> 200
8	0,10	1	1,5	> 99	48	33	> 200

^a Condições gerais: acetato de vinila (2,2 eq.), hexano (0,2 mL). ^b Determinado por análise de CG com fase estacionária quiral. ^c Conversão: $c = e.e._S / (e.e._S + e.e._P)$. ^d $E = \ln \{ [e.e._P(1 - e.e._S) / (e.e._P + e.e._S)] \} / \ln \{ [e.e._P(1 + e.e._S) / (e.e._P + e.e._S)] \}$.

Em 6 h de reação, mesmo o decréscimo na quantidade de enzima e o aumento na quantidade de substrato (entradas 1, 3 e 6) levaram a eficientes RCEs do composto *(RS)*-**2c**. Da mesma maneira, agora em 3 h de reação (entradas 2 e 4), excelentes resultados foram encontrados, mesmo com a diminuição da concentração da enzima (entrada 4). Mantendo o tempo reacional em 3 h, a quantidade de enzima em 1 mg e aumentando a quantidade de substrato (entrada 7), um pequeno decréscimo na conversão foi observado. Quando as reações foram realizadas em 1,5 h (entradas 5 e 8), as menores conversões foram encontradas, indicando que a RCE do composto *(RS)*-**2c** não ocorreu completamente nestas condições.

Sendo assim, a condição otimizada (entrada 4), considerando o menor tempo reacional, foi aplicada na RCE dos demais compostos de silício (Tabela 2.3).

Tabela 2.3. RCE dos alcoóis quirais contendo o grupo fenil-trimetil silila*(R,S)*-**2a,b,d,e,f**.^a

Entrada	Substrato	Tempo (h)	e.e. (%) ^b		<i>c</i> (%) ^c	<i>E</i> ^d
			(<i>R</i>)- 3	(<i>S</i>)- 2		
1	(<i>RS</i>)- 2a	3	—	—	—	—
2	(<i>RS</i>)- 2a	16	—	—	—	—
3	(<i>RS</i>)- 2b	3	> 99	87	47	> 200
4	(<i>RS</i>)- 2b	16	> 99	> 99	50	> 200
5	(<i>RS</i>)- 2d	3	—	—	—	—
6	(<i>RS</i>)- 2d	16	—	—	—	—
7	(<i>RS</i>)- 2e	3	> 99	54	35	> 200
8	(<i>RS</i>)- 2e ^e	24	> 99	> 99	50	> 200
9	(<i>RS</i>)- 2f	3	> 99	96	49	> 200
10	(<i>RS</i>)- 2f	16	> 99	> 99	50	> 200

^a Condições gerais: substrato (0,05 mmol), enzima (1 mg), acetato de vinila (0,11 mmol), hexano (0,2 mL). ^b Determinado por análise de CG com fase estacionária quiral. ^c Conversão: $c = e.e._S / (e.e._S + e.e._P)$. ^d $E = \ln \{ [e.e._P(1 - e.e._S) / (e.e._P + e.e._S)] \} / \ln \{ [e.e._P(1 + e.e._S) / (e.e._P + e.e._S)] \}$. ^e Quantidade de enzima: 2 mg. (—) = Produtos não foram observados.

A RCE dos compostos (*R,S*)-**2b,f** (entradas 3 e 9) realizadas em 3 h levaram aos produtos acetilados com elevadas conversões (47% e 49%, respectivamente) e excelente enantiosseletividade ($E > 200$ em ambos os casos). Estendendo o tempo reacional para 16 h (entradas 4 e 10), uma RCE eficiente foi encontrada para os compostos (*R,S*)-**2b,f** (conversões de 50% e excessos enantioméricos > 99% para (*S*)-**2** e (*R*)-**3**, em ambos os casos). Para o composto (*R,S*)-**2e**, quando a reação foi realizada em 3 h (entrada 7) uma baixa conversão ($c = 35\%$) foi encontrada. Apenas quando o tempo reacional e a quantidade de enzima foram elevados para 24 h e 2 mg, respectivamente (entrada 8), excelente conversão ($c = 50\%$), elevada enantiosseletividade ($E > 200$) e ótimos excessos enantioméricos (e.e. > 99% para ambos (*S*)-**2e** e (*R*)-**3e**) foram encontrados.

Como pode ser constatado, após reações realizadas em 3 h, os alcoóis quirais com o grupo trimetil silila substituído em *para* (*RS*)-**2c,f** (Tabela 2.2, entrada 4 e Tabela 2.3, entrada 9) apresentaram melhores resultados de conversão que os compostos análogos *meta*-substituídos (*RS*)-**2b,e** (Tabela 2.3, entradas 3 and 7). O tamanho da cadeia alquílica ligada ao carbono quiral também exerceu um papel importante na RCE dos compostos. Um aumento no tamanho da cadeia lateral causou um decréscimo na conversão. Entretanto, em todos os casos excelentes enantiosseletividades foram encontradas.

Uma vez que a tendência pronunciada da diminuição da conversão, em função do aumento da cadeia lateral ligada ao carbono quiral, foi observada, não considerou-se necessária a extensão da metodologia para alcoóis quirais com cadeias alifáticas mais longas.

A transesterificação catalisada por lipase dos alcoóis quirais contendo o grupo trimetil silila em *orto* (*RS*)-**2a,d** não ocorreu, seja em 3 h (entradas 1 e 5) ou 16 h (entradas 2 e 6). Para superar este obstáculo, foram realizadas tentativas de hidrólise enantiosseletiva dos acetatos (*RS*)-**3a,d** (Esquema 2.13).²⁸

Esquema 2.13. Tentativas de hidrólise enantiosseletiva dos compostos (*RS*)-**3a,d**.

²⁸ Bianchi, D.; Battistel, E.; Bosetti, A.; Cesti, P.; Fekete, Z.. *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, 4, 777-782.

No entanto, utilizando a lipase PS-C II, solução de tampão fostato pH 7,0 e os ésteres (*RS*)-**3a,d** como substratos, nenhum dos produtos de hidrólise (alcoóis **2a,d**) foram obtidos. A reação controle, sem a enzima, também não levou ao produto hidrolisado.

Uma segunda tentativa de promover a hidrólise enantiosseletiva catalisada por lipase dos composto (*RS*)-**3a** foi realizada, utilizando agora o CO₂-supercrítico (CO₂-sc) como solvente. Esta reação foi realizada no laboratório do Grupo de Pesquisa em Química Verde e Ambiental, sob a supervisão do Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito do Instituto de Química da USP, com o acompanhamento do doutorando Rafael Frascino Cassaro.

Dentre as vantagens de se utilizar CO₂-sc em reações enzimáticas, pode-se destacar o seu caráter hidrofóbico como solvente, importante para a solubilização da maioria dos substratos orgânicos; o aumento da taxa de transporte de massa dos reagentes no sítio ativo da enzima, que está diretamente ligado à eficiência da conversão de reagentes em produtos; além da capacidade de preservar moléculas de água ligadas a grupos carregados na superfície das enzimas, preservando a sua estrutura e atividade.²⁹

A escolha das condições reacionais foi baseada em trabalhos da literatura que realizavam a hidrólise enantiosseletiva catalisada por lipase de diversos ésteres, utilizando CO₂-sc como solvente (Esquema 2.14).³⁰

²⁹ Rayner, C. M.; Rose, P. M.; Barnes, D. C. *Green Catalysis. Synthetic Organic Chemistry in Supercritical Fluids*. Wiley, 2010.

³⁰ (a) Salgin, U.; Salgin, S.; Takaç, S. *J. Supercrit. Fluids*. **2007**, *43*, 310-316. (b) Guthalugu, N. K.; Balaraman, M.; Kadimi, U. S. *Biochem. Eng. J.* **2006**, *29*, 220-226. (c) Glowacz, G.; Bariszlovich, M.; Linke, M.; Richter, P.; Fuchs, C.; Mörsel, J.-T. *Chem. Phys. Lipids*. **1996**, *79*, 101-106.

Esquema 2.14. Tentativa de hidrólise enantiosseletiva do composto *(RS)*-**3a**, utilizando $\text{CO}_2\text{-sc}$ como solvente.

Novamente, nas condições avaliadas apenas o material de partida foi observado seja na reação com ou sem lipase.

Nenhuma das tentativas resultou na hidrólise catalisada por lipase dos acetatos *(RS)*-**3a,d**, como também não foi possível realizar a transesterificação enantiosseletiva catalisada por lipase dos alcoóis *(RS)*-**2a,d**.

Uma explicação possível para estes resultados pode envolver o impedimento estérico exercido pelo grupo trimetilsilila próximo à hidroxila da molécula, dificultando o ataque ao complexo acil-enzima. Além disso, nos alcoóis *(RS)*-**2a,d** pode haver a atração $\text{Si} \cdots \text{O}$ a partir da formação de espécies pseudo-pentacoordenadas (Figura 2.3).

Figura 2.3. Espécies pseudo-pentacoordenadas que podem estar presentes no sítio ativo da enzima.

Espécies pseudo-pentacoordenadas foram evidenciadas em estudos envolvendo silil formatos,³¹ di- e trisilanos contendo o grupo (dimetilamino)-1-naftila,³² trimetilsilil carbamatos *N*-substituídos³³ e uréias cíclicas *N*-trimetilsililadas.³⁴ Assumindo os pseudo-anéis de cinco e sete membros formados nesta interação intramolecular, o impedimento estérico devido ao arranjo dessas estruturas pode ser desfavorável para a formação dos complexos enzima-substrato.

Esta proposta é endossada pelos resultados obtidos para os alcoóis quirais *meta*- e *para*-substituídos com o grupo trimetil silila, em que a interação Si...O deve ser menos intensa e espécies pseudo-pentacoordenadas dificilmente podem ser formadas. Nestes casos a RCE acontece como esperado.

Motivados pelos excelentes resultados encontrados para os compostos *meta*- e *para*-substituídos com o grupo trimetil silila, decidimos realizar a RCE dos compostos (*R,S*)-**2b,c** e (*R,S*)-**2e,f** em uma maior escala reacional (Tabela 2.4).

³¹ Ignatyev, I. S. *J. Mol. Struct.* **1991**, 245, 139-145.

³² (a) Tamao, K.; Asahara, M.; Sun, G.-R.; Kawachi, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 574, 193-205. (b) Tamao, K.; Asahara, M.; Saeki, T.; Toshimitsu, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 118-123.

³³ Pongora, G.; Kolosb, Z.; Szalay, R.; Knausz, D. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. **2005**, 714, 87-97.

³⁴ Szalay, R.; Pongor, G.; Harmat, V.; Böcskei, Z.; Knausz, D. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 1498-1506.

Tabela 2.4. RCE dos compostos (*R,S*)-**2b,c** e (*R,S*)-**2e,f** catalisada por lipase.^a

Entrada	Substrato	Tempo (h)	Rendimento isolado % (e.e. %) ^b	
1	(<i>RS</i>)- 2b	16	(<i>R</i>)- 3b , 49 (>99)	(<i>S</i>)- 2b , 44 (>99)
2	(<i>RS</i>)- 2c	3	(<i>R</i>)- 3c , 46 (>99)	(<i>S</i>)- 2c , 31 (>99)
3	(<i>RS</i>)- 2e ^c	24	(<i>R</i>)- 3e , 49 (>99)	(<i>S</i>)- 2e , 38 (>99)
4	(<i>RS</i>)- 2f	16	(<i>R</i>)- 3f , 34 (>99)	(<i>S</i>)- 2f , 39 (>99)

^a Condições gerais: substrato (1 mmol), enzima (20 mg), acetato de vinila (2,2 mmol, 203 μ L), hexano (4 mL). ^b Determinado por análise de CG com fase estacionária quiral. ^c Quantidade de enzima = 40 mg.

De acordo com os resultados dispostos na Tabela 2.4, a RCE através da transesterificação enantiosseletiva catalisada por lipase dos compostos (*R,S*)-**2b,c** e (*R,S*)-**2e,f** levou a excelentes resultados com excessos enantioméricos > 99% em todos os casos e rendimentos isolados de 31-49%.

A determinação da configuração absoluta dos compostos **2b**, **2c**, **2e** e **2f** enantiomericamente enriquecidos foi realizada de maneira indireta, através de uma derivatização para os correspondentes brometos de arila. Os silanos foram então

Os brometos de arila **1b**, **1c**, **1e** e **1f** produzidos, foram submetidos a análises de CG e CLAE, ambos com fase estacionária quiral, e os tempos de retenção encontrados foram comparados com os de amostras padrão enantiopuras e/ou aqueles descritos na literatura.³⁵

Os resultados destas análises indicaram que todos os produtos se tratavam dos alcoóis quirais com configuração (*S*). Desta maneira, por inferência, foi possível determinar a configuração absoluta dos compostos contendo silício como sendo (*S*) para os alcoóis e (*R*) para os acetatos.

A estereoquímica encontrada para os alcoóis e acetatos contendo o grupo fenil-trimetil silila está de acordo com a predição da regra de Kazlauskas.²⁷

³⁵ (a) Solís, A.; García, S.; Pérez, H. I.; Manjarrez, N.; Luna, H. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 549-553. (b) Salvia, N. A.; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 1992. (c) Machado, L. L.; Lemos, T. L. G.; de Mattos, M. C.; de Oliveira, M. C. F. de Gonzalo, G.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 1419-1424. (d) Araújo, L. S.; Kagohara, E.; Garcia, T. P.; Pellizari, V. H.; Leandro H. Andrade, L. H. *Mar. Drugs*. **2011**, *9*, 889-905.

Com estes estudos foi possível perceber que a presença do átomo de silício nas posições *meta* e *para* não acarreta qualquer efeito deletério na atividade enzimática e que, pelo contrário, foram alcançadas transformações altamente enantiosseletivas quando o átomo de silício se encontrava nestas posições.

Com esse pano de fundo e visando estudos de resolução cinética dinâmica quimioenzimática (RCD), focou-se no substrato com silício em *para*, composto **2c**, e investiu-se na síntese de substratos *para*-substituídos contendo outros heteroátomos (Figura 2.4).

Figura 2.4. Compostos de fósforo, estanho, boro e selênio selecionados para os estudos de RCE e RCD.

A escolha dos compostos de fósforo, estanho, boro e selênio teve como critérios tanto a falta de metodologias de RCD envolvendo estes compostos, quanto a escassez de informações sobre reatividade de alguns destes compostos (contendo fósforo e estanho) em reações de RCE.

A síntese dos compostos foi realizada a partir de metodologias descritas na literatura e os alcoóis foram obtidos em rendimentos globais de moderados a excelentes (Esquema 2.16).

(a) *n*-BuLi, **Y**-Cl, THF, -70 °C, 2h, t. a., 16 h;
 (b) HCl (1 mol/L), acetona, refluxo, 1 h; (c) NaBH₄, metanol, t. a., 3 h

(d) Pinacol, THF, t. a., 1 h; (e) NaBH₄, metanol, t. a., 3 h

(f) *n*-BuLi, (PhSe)₂, THF, -70 °C, 2h, t. a., 16 h;
 (g) HCl (1 mol/L), acetona, refluxo, 1 h; (h) NaBH₄, metanol, t. a., 16 h

Esquema 2.16. Síntese dos alcoóis contendo fósforo, estanho, boro e selênio na posição *para*.

Os compostos de silício (**2c**), fósforo (**6a**) e estanho (**6b**) foram então submetidos a reações de RCE nas condições que são necessárias para os estudos de RCD. Como os alcoóis quirais contendo boro e selênio (compostos **9** e **12**, respectivamente), já possuíam estudos de RCE descritos por nosso grupo de pesquisa,^{36,37} para estes compostos não foram feitos novos estudos.

³⁶ Omori, A. T.; Assis, L. F.; Andrade, L. H.; Comasseto, J. V.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 1048–1053.

³⁷ (a) Andrade, L. H.; Barcellos, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3052-3055. (b) DA SILVA, T. B. *Resolução cinética enzimática de álcoois e aminas quirais contendo boro e biorredução de cetonas contendo boro*. 2011. 199 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

O tolueno e o acetato de isopropenila são, respectivamente, o solvente e o doador do grupo acila mais comumente empregados em reações de resolução cinética dinâmica quimioenzimática utilizando catalisadores de rutênio. Sendo assim, experimentos de RCE nestas condições são necessários.

Portanto, foram realizadas reações apenas para o composto *(RS)*-**2c**, cujas condições ótimas já haviam sido determinadas para reações em hexano como solvente e com acetato de vinila como doador do grupo acila. Estas condições reacionais foram então aplicadas na RCE em tolueno, com acetato de isopropenila. Os resultados estão dispostos na Tabela 2.5.

Tabela 2.5. RCE do composto *(RS)*-**2c** em tolueno com acetato de isopropenila como doador do grupo acila.^a

Entrada	Tempo reacional (h)	e.e. (%) ^b		c (%) ^c	<i>E</i> ^d
		(<i>R</i>)- 3c	(<i>S</i>)- 2c		
1	3	>99	30	23	>200
2	6	>99	41	29	>200
3	12	>99	57	36	>200
4	24	>99	97	49	>200

^a Condições gerais: substrato (0,05 mmol), enzima (1 mg), acetato de isopropenila (0,11 mmol), tolueno (0,1 mL). ^b Determinado por análise de CG com fase estacionária quiral. ^c Conversão: $c = e.e._S / (e.e._S + e.e._P)$. ^d $E = \ln\{[e.e._P(1 - e.e._S) / (e.e._P + e.e._S)]\} / \ln\{[e.e._P(1 + e.e._S) / (e.e._P + e.e._S)]\}$.

Como é possível constatar a partir da Tabela 2.5, a mudança do solvente da reação e do doador do grupo acila, fez com que a RCE se processasse de maneira

mais lenta, embora as elevadas seletividades ($E > 200$ em todos os casos) tenham se mantido. Fazendo a comparação entre a melhor condição para a RCE do composto (*RS*)-**2c** em hexano com acetato de vinila (Tabela 2.2, entrada 4) e a RCE deste mesmo composto em tolueno com acetato de isopropenila (Tabela 2.5, entrada 1), em que ambas foram realizadas à mesma temperatura (30 °C) e mesmo tempo reacional (3 h), percebe-se que a mudança do solvente e do doador de acila exerceu uma grande influência na conversão da reação (50% no primeiro caso e 23% no segundo). Quando a reação foi realizada a 6 e 12 h (entradas 2 e 3 respectivamente), a conversão manteve-se abaixo da desejada e apenas quando a reação foi realizada em 24 h é que conseguiu-se obter uma conversão satisfatória (49%).

Visando a diminuição do tempo reacional e a melhoria das conversões obtidas, decidimos aumentar a proporção substrato/enzima no meio, de 0,05 mmol de substrato para 0,1 mmol e de 1 mg de enzima para 10 mg. Neste momento, além do álcool quiral contendo o grupo de silício (*RS*)-**2c**, também os alcoóis quirais contendo os grupos de fósforo (composto (*RS*)-**6a**) e de estanho (composto (*RS*)-**6b**), foram utilizados nos testes de RCE. As reações foram realizadas em tempos de 3 e 6 h, e além da lipase PS-C II, também a CAL-B foi testada, por ser uma das lipases mais empregadas em reações de RCD. A adição do Na_2CO_3 teve como finalidade simular as condições nas quais as reações de RCD são realizadas.

Os resultados para os estudos de RCE para os compostos (*RS*)-**2c**, (*RS*)-**6a** e (*RS*)-**6b**, encontram-se dispostos na Tabela 2.6.

Tabela 2.6. Estudos de RCE para compostos contendo grupos de silício, fósforo e estanho, em tolueno e com acetato de isopropenila como doador do grupo acila.^a

Entrada	Grupo (Y)	Enzima	Tempo reacional (h)	e.e. (%) ^b		c (%) ^c	E ^d
				R-OAc	R-OH		
1	SiMe ₃	CAL-B	3	>99	56	36	>200
2	SiMe ₃	CAL-B	6	>99	97	49	>200
3	SiMe ₃	PS-C II	3	>99	78	44	>200
4	SiMe ₃	PS-C II	6	>99	>99	50	>200
5	P(O)(OEt) ₂	CAL-B	3	>99	81	45	>200
6	P(O)(OEt) ₂	CAL-B	6	>99	>99	50	>200
7	P(O)(OEt) ₂	PS-C II	3	>99	23	19	>200
8	P(O)(OEt) ₂	PS-C II	6	>99	49	33	>200
9	SnBu ₃	CAL-B	3	>99	79	44	>200
10	SnBu ₃	CAL-B	6	>99	>99	50	>200
11	SnBu ₃	PS-C II	3	>99	65	40	>200
12	SnBu ₃	PS-C II	6	>99	95	49	>200

^a Condições gerais: substrato (0,1 mmol), enzima (10 mg), acetato de isopropenila (0,15 mmol), tolueno (0,2 mL) e Na₂CO₃ (0,1 mmol). ^b Determinado por análise de CG com fase estacionária quiral. ^c Conversão: c = e.e._S/(e.e._S + e.e._P). ^d E = ln{[e.e._P(1 - e.e._S)/(e.e._P + e.e._S)]}/ln{[e.e._P(1 + e.e._S)/(e.e._P + e.e._S)]}.

Nas reações envolvendo o álcool quiral contendo o grupo de silício, composto (*RS*)-**2c**, embora o solvente e o doador do grupo acila tenham mudado, novamente os melhores resultados foram encontrados quando a lipase PS-C II foi utilizada. Para as reações realizadas em 3 h (entradas 1 e 3), quando a CAL-B foi utilizada como fonte de lipase, a conversão encontrada foi de 36% (excessos enantioméricos de 56% para o (*S*)-**2c** e >99% para o (*R*)-**3c**), enquanto que a utilização da PS-C II levou a uma

conversão de 44% (excessos enantioméricos de 78% para o (*S*)-**2c** e >99% para o (*R*)-**3c**).

Embora o resultado da RCE tenha sido melhor utilizando a PS-C II em comparação com o resultado obtido com a CAL-B, em ambos os casos não foi possível atingir a resolução cinética eficiente (conversão = 50%) durante o tempo reacional empregado. Quando as reações foram realizadas em 6 h (entradas 2 e 4), os resultados obtidos foram satisfatórios em ambos os casos, obtendo-se elevadas conversões (49% para a reação com CAL-B e 50% para a reação com PS-C II) e excelentes excessos enantioméricos tanto para a reação com a CAL-B [e.e. = 97% para o álcool (*S*)-**2c** e e.e. > 99% para o acetato (*R*)-**3c**], quanto para a reação com a PS-C II [e.e. > 99% para ambos álcool (*S*)-**2c** e acetato (*R*)-**3c**].

Deve-se notar que novamente a atividade da lipase PS-C II frente aos alcoóis quirais contendo o grupo de silício foi melhor que a da CAL-B, muito embora elevadas enantiosseletividades ($E > 200$) tenham sido encontradas em todos os casos. Deste modo, a lipase PS-C II manteve-se como a melhor escolha para a reação de transesterificação enantiosseletiva do composto (*RS*)-**2c**, nas condições avaliadas até o momento.

Uma análise semelhante pode ser feita para o álcool quiral contendo o grupo de fósforo, composto (*RS*)-**6a**. No entanto, neste caso as diferenças de atividade entre as enzimas foram pronunciadas. Em apenas 3 h de reação (entradas 5 e 7), quando a CAL-B foi utilizada uma boa conversão de 45% (excessos enantioméricos de 81% para o álcool **6a** e >99% para o acetato **7a**) foi encontrada. Em contrapartida, durante o mesmo tempo reacional, o emprego da PS-C II como fonte de lipase acarretou em uma baixa conversão de 19% (excessos enantioméricos de 23% para o álcool **6a** e >99% para o acetato **7a**).

Esta tendência manteve-se nas reações realizadas em 6 h (entradas 6 e 8). Enquanto uma resolução cinética eficiente para o álcool quiral contendo o grupo de fósforo foi realizada com a utilização da CAL-B (conversão de 50% e excessos enantioméricos >99% para ambos álcool **6a** e acetato **7a**), a utilização da PS-C II levou a uma conversão de 33% (excessos enantioméricos de 49% para o álcool **6a** e >99% para o acetato **7a**). A partir destes resultados, a CAL-B, o tempo reacional de 6 h e as demais condições reacionais, foram escolhidos para os estudos subsequentes.

As reações realizadas com o álcool quiral contendo o grupo de estanho, composto (*RS*)-**6b**, levou a resultados análogos aos encontrados para o composto de fósforo, embora as diferenças de atividade entre as enzimas tenham sido menores. Nas reações realizadas em 3 h (entradas 9 e 11), os resultados encontrados para a reação empregando CAL-B (conversão de 44% e excessos enantioméricos de 79% para o álcool **6b** e >99% para o acetato **7b**) foram um pouco melhores que os obtidos na reação empregando PS-C II (conversão de 40% e excessos enantioméricos de 65% para o álcool **6b** e >99% para o acetato **7b**). Quando a reação foi realizada em 6 h (entradas 10 e 12), a reação envolvendo CAL-B levou a uma resolução cinética eficiente do composto de estanho **6b**, com elevada conversão de 50% e excelentes excessos enantioméricos (>99% e ambos os casos).

Quando a PS-C II foi utilizada nas reações em 6 h, resultados muito bons também foram encontrados, com uma conversão de 49% e excessos enantioméricos de 95% para o álcool **6b** e >99% para o acetato **7b**. Novamente, a CAL-B foi escolhida como fonte de lipase, por ter levado aos melhores resultados. Também neste caso, o tempo reacional de 6 h e as condições utilizadas, foram empregados nos estudos seguintes.

Tendo definido as melhores enzimas e condições para os compostos **6a** e **6b**, a reação de RCE foi realizada em maior escala, de modo a se obter os compostos enantiopuros para as análises de rotação específica e realização dos testes de racemização (Tabela 2.7).

Tabela 2.7. RCE em maior escala dos compostos (*RS*)-**6a** e (*RS*)-**6b**.^a

Entrada	Substrato	Rendimento isolado (%) (e.e. %) ^b	
1	(<i>RS</i>)- 6a	(<i>R</i>)- 7a , 36 (>99)	(<i>S</i>)- 6a , 30 (>99)
2	(<i>RS</i>)- 6b	(+)- 7b , 40 (>99)	(-)- 6b , 40 (>99)

^a Condições gerais: substrato (1 mmol), enzima (100 mg), acetato de isopropenila (1,5 mmol, 163 μ L), tolueno (2 mL), Na_2CO_3 (1 mmol) e tempo reacional de 6 h. ^b Determinado por análise de CG com fase estacionária quiral.

Em relação aos resultados apresentados na Tabela 2.7, acredita-se que as razões para os rendimentos moderados na RCE em maior escala dos álcoois contendo fósforo e estanho, podem estar relacionadas a uma recuperação pouco eficiente destes compostos do meio reacional. Uma vez que apenas lavagens com tolueno foram realizadas é possível que parte destes compostos tenha ficado impregnada na CAL-B, em que a lipase é suportada em resina acrílica. Como alternativa para melhorar estes rendimentos, pode-se realizar lavagens do sistema reacional com um solvente mais polar, como por exemplo o acetato de etila, para minimizar as perdas durante o processo.

A configuração absoluta do álcool quiral contendo fósforo (**6a**) após a reação de RCE foi atribuída diretamente através da síntese do (*S*)-**6a**, partindo-se do brometo apropriado (Esquema 2.17).

Esquema 2.17. Síntese do composto enantiopuro (*S*)-**6a** para a determinação da configuração absoluta do álcool contendo fósforo remanescente da RCE.

Análises comparativas da rotação específica do composto (*S*)-**6a** sintetizado e do composto (–)-**6a** remanescente da RCE, provaram que se tratam do mesmo enantiômero. Por inferência, a configuração absoluta do éster enantiopuro contendo fósforo, composto (+)-**7a**, produzido na RCE, foi atribuída como sendo (*R*).

A mesma abordagem foi aplicada para determinar a configuração absoluta do álcool quiral contendo estanho obtido na RCE, no entanto após reação semelhante à apresentada no Esquema 2.17, utilizando Bu_3SnCl como eletrófilo, o produto de interesse não foi detectado.

No cenário em que os estudos de RCE de alcoóis secundários contendo silício encontrados na literatura se concentram, de maneira geral, em compostos alquenílicos ou alquinílicos, com poucos exemplos envolvendo outras diversidades estruturais, a

abordagem aqui descrita além de ampliar o escopo de substrato, traz consigo informações importantes.

Os resultados obtidos nas reações de RCE envolvendo os compostos de silício, mostraram que para compostos *orto*-substituídos, não foi possível realizar reações de RCE seja através de transesterificação ou hidrólise enantiosseletivas. Acredita-se que espécies pseudo-pentacoordenadas estejam envolvidas nas baixas reatividades das reações enzimáticas destes compostos.

Por outro lado, nos casos dos compostos *meta*- e *para*-substituídos, transformações com elevada enantiosseletividade foram encontradas, a despeito do tamanho do grupo **R** ligado ao carbono quiral. Estes grupos, aliás, embora não tenham afetado a *seletividade*, tiveram forte influência na *reatividade* dos substratos. A posição em que o grupo de silício estava ligado ao anel aromático, também influenciou na reatividade dos substratos na seguinte ordem *para* > *meta* > *orto* (Esquema 2.18).

Sobre as RCEs de silanos arílicos catalisadas por lipase

Esquema 2.18. Conclusões sobre as RCEs de silanos arílicos catalisadas por lipase.

Enquanto que para os compostos de silício a melhor lipase encontrada – levando-se em consideração seletividade e reatividade – foi a Amano PS-C II, nas RCE dos compostos de fósforo e estanho (compostos **6a** e **6b**, respectivamente) a

CAL-B levou aos melhores resultados. As seletividades das RCEs destes substratos não foi afetada pela presença dos heteroátomos e tanto os ésteres produzidos quanto os alcoóis remanescentes foram obtidos com elevados excessos enantioméricos. Apenas a reatividade foi afetada, provavelmente, em virtude do tamanho dos grupos de fósforo e estanho, em que maiores tempos reacionais foram necessários para que RCEs eficientes pudessem ser alcançadas (Esquema 2.19).

Sobre as RCEs de compostos contendo heteroátomos catalisadas por lipase

Esquema 2.19. Conclusões sobre as RCEs de alcoóis quirais contendo heteroátomos, catalisadas por lipase.

As metodologias desenvolvidas nestes estudos foram aplicadas na extensão natural da RCE, que é a resolução cinética dinâmica quimioenzimática.

2.2. Resolução cinética dinâmica quimioenzimática

No tópico anterior foram apresentados a fundamentação teórica e os resultados das reações de RCE catalisadas por lipase, envolvendo compostos de silício e outros heteroátomos. Os resultados animadores serviram para que uma evolução natural fosse almejada: realizar estudos de resolução cinética dinâmica quimioenzimática (RCD).

A principal vantagem da RCE é a possibilidade de obtenção dos dois enantiômeros separadamente. No entanto, partindo-se de uma mistura racêmica e realizando uma RCE eficiente, o rendimento máximo que se poderá obter para cada enantiômero é de 50%.

Quando se deseja obter 100% de rendimento de um único enantiômero, uma opção pode ser encontrada na RCD. Neste caso, a etapa de RCE é associada a uma etapa de racemização *in situ* do enantiômero menos reativo, podendo levar ao produto enantiopuro com rendimento de até 100%. Ou seja, em se tratando de uma RCE em que o produto é obtido com uma alta pureza enantiomérica, se a etapa de racemização for muito mais rápida que a etapa de conversão do enantiômero menos reativo ($k_{rac} \gg k_s$), então ele será continuamente convertido na mistura racêmica, da qual apenas o enantiômero mais reativo será convertido em produto (Esquema 2.20).

Esquema 2.20. Representação da resolução cinética dinâmica.

Para uma RCD satisfatória, alguns requisitos devem ser levados em consideração: (1) A transformação enzimática deve ser seletiva, caso contrário a pureza enantiomérica do produto pode ser comprometida; (2) O catalisador de racemização deve ser capaz de promover a racemização rápida do substrato; (3) O catalisador de racemização não deve interferir na atividade ou na seletividade da enzima.

O desenvolvimento de metodologias de RCD só foi possível com o advento de catalisadores de racemização eficientes, dentre os quais os catalisadores de rutênio ganharam destaque nos últimos anos.

Também as resinas de troca iônica apareceram como alternativa interessante para serem utilizadas como agentes de racemização em reações de RCD, em metodologias que podem utilizar tanto a forma aniônica quanto a forma catiônica destas resinas.

A seguir serão abordadas as metodologias de RCD que utilizam tanto catalisadores de rutênio quanto resinas de troca iônica na etapa de racemização, destacando as vantagens e desvantagens de cada técnica.

2.2.1. RCD envolvendo catalisadores de rutênio.

Enquanto as reações de RCE são bem estabelecidas há muitos anos, com estudos envolvendo os mais variados tipos de compostos orgânicos, a RCD é bem mais recente e seu desenvolvimento está intimamente atrelado ao advento de catalisadores de racemização baseados em complexos de metais de transição.³⁸

Diversos trabalhos foram publicados em RCD de alcoóis secundários, envolvendo complexos de metais de transição,³⁹ mas foi com os complexos de rutênio que as metodologias de RCD encontraram o seu maior desenvolvimento e escopo.

Em 1986, Youval Shvo e colaboradores desenvolveram um catalisador de rutênio (Figura 2.5) que era capaz de promover reações de hidrogenação de vários substratos.⁴⁰

Figura 2.5. Complexo de rutênio sintetizado por Youval Shvo.

³⁸ (a) Dinh, P. M.; Howarth, J. A.; Hudnott, A. R.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7623-7626. (b) Allen, J. V.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1859-1862.

³⁹ (a) Choi, Y. K.; Suh, J. H.; Lee, D.; Lim, I. T.; Jung, J. Y.; Kim, M.-J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8423. (b) Berkessel, A.; Sebastian-Ibarz, M. L.; Müller, T. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6567. (c) Akai, S.; Tanimoto, K.; Kanao, Y.; Egi, M.; Yamamoto, T.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2592. (d) Wuyts, S.; Wahlen, J.; Jacobs, P. A.; De Vos, D. E. *Green Chem.* **2007**, 9, 1104. (e) Corberan, R.; Peris, E. *Organometallics*. **2008**, 27, 1954.

⁴⁰ Shvo, Y.; Czarkie, D.; Rahamin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7400-7402.

Apenas em 1997, pouco mais de dez anos depois, é que Bäckvall e colaboradores empregaram o catalisador de Shvo como racemizador em uma metodologia de RCD para alcoóis secundários.⁴¹ Neste caso, os autores aproveitaram a natureza oxidorrredutora do catalisador de rutênio para promover a racemização do álcool enantiomericamente puro remanescente da RCE, através de uma oxidação para a cetona correspondente, seguida de redução para a formação do racemato.

O catalisador de Shvo é um dímero que precisa ser ativado termicamente para liberar duas espécies de rutênio, que são as responsáveis pela atividade catalítica: um complexo de rutênio(0), que está envolvido na etapa de desidrogenação do álcool enantiopuro, produzindo a cetona derivada; e um complexo de rutênio(II) responsável pela etapa de transferência de hidreto para a cetona, formando o álcool racêmico (Esquema 2.21).⁴²

⁴¹ (a) Larsson, A. L. E.; Persson, B. A.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1211.
(b) Persson, B. A.; Larsson, A. L. E.; Le Ray, M.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645.

⁴² Johnson, J. B.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7681.

Esquema 2.21. Ativação térmica do dímero de rutênio e ciclo catalítico da racemização do (*S*)-1-fenil-etanol.

Já nos primeiros trabalhos de RCD utilizando o catalisador de Shvo, percebeu-se que a utilização de acetatos de alquênica como doadores do grupo acila (acilantes comumente empregados nas reações de RCE), influenciava na oxidação dos alcoóis racemizados, e a cetona correspondente era obtida como subproduto, diminuindo o rendimento da reação. O que acontecia é que o enol produzido após a formação do complexo acil-enzima, tautomerizava para o composto carbonílico correspondente,

que podia servir de mediador na oxidação do álcool racêmico de interesse à cetona, se reduzindo durante o processo.

Para superar esta dificuldade, Bäckvall e colaboradores utilizaram o acetato de *p*-cloro-fenila como agente doador do grupo acila.^{41b}

Várias aplicações da RCD utilizando o catalisador de Shvo se seguiram após os trabalhos iniciais de Bäckvall. Algumas delas estão listadas no Esquema 2.22.⁴³

Esquema 2.22. Aplicações do catalisador de Shvo em RCDs de diversos alcoóis.

O catalisador de Shvo foi utilizado durante um bom tempo e transformações com elevados rendimentos e excelentes excessos enantioméricos foram realizadas. Entretanto, algumas limitações estão associadas a tal catalisador. A necessidade da

⁴³ (a) Persson, B. A.; Huerta, F. F.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5237. (b) Huerta, F. F.; Laxmi, Y. R. S.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1037. (c) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4022. (d) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9006. (e) Hoyos, P.; Fernández, M.; Sinisterra, J. V.; Alcántara, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7632.

ativação térmica (geralmente temperaturas entre 60-80°C) requer o uso de enzimas termoestáveis nas RCDs. Uma outra limitação é a necessidade de adição da cetona correspondente ao álcool que será racemizado, que age como mediadora da reação de transferência de hidrogênio (vide Esquema 2.21). A impossibilidade de utilizar acetatos de alquenila também é um ponto fraco da metodologia, uma vez que outros doadores de acila ou são de difícil obtenção ou prejudicam a etapa de purificação dos compostos.

Munidos destes desafios, Jaiwook Park e colaboradores foram pioneiros nos esforços para a síntese de novos catalisadores de rutênio, que fossem racemizadores eficientes e ao mesmo tempo dispensassem a etapa de ativação térmica, podendo ser utilizados em reações à temperatura ambiente.

Já em 1998, um ano após o primeiro trabalho de Bäckvall com a RCD de alcoóis secundários utilizando lipase e o catalisador de Shvo, Park desenvolveu um novo e eficiente catalisador de rutênio, capaz de realizar a racemização de alcoóis secundários na presença de bases fortes (Esquema 2.23).⁴⁴

Esquema 2.23. Racemização em temperatura ambiente utilizando o catalisador desenvolvido por Park com ativação por base forte.

⁴⁴ Jeong Koh, H.; Jeong, H. M.; Park, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5545.

Entretanto, com esta metodologia de racemização Park não foi capaz de realizar uma RCD eficiente, uma vez que a utilização de bases fortes acarretava na acilação química dos alcoóis de partida, competindo com a acilação enzimática e, portanto, diminuindo drasticamente os excessos enantioméricos dos produtos.

Não contentes com estas limitações, Park e colaboradores avançaram na busca por métodos de racemização que pudessem ser eficientemente aliados a uma etapa de RCE, resultando numa RCD satisfatória.

Em 1999, Park, Kim e colaboradores reportaram a primeira RCD sem a necessidade de cetonas como mediadoras da transferência de hidrogênio (Esquema 2.24).⁴⁵

Esquema 2.24. RCD utilizando um catalisador de racemização desenvolvido por Park.

Park e Kim utilizaram uma ativação envolvendo quantidade catalítica de O_2 e uma base nitrogenada para substituir a etapa de ativação por meio de base forte, do trabalho anterior. Este tipo de ativação, segundo os autores, era compatível com a

⁴⁵ Jeong Koh, H.; Jeong, H. M.; Kim, M.-J.; Park, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5545.

reação de RCE, pois o O_2 e a trietilamina estariam envolvidos na remoção de um dos ligantes fosfina do centro de rutênio.

Embora os autores tenham usado uma temperatura elevada e o acetato de *p*-cloro fenila como acilante para obter bons resultados, este trabalho contribuiu para o conjunto de conhecimentos que, mais tarde, levaram ao avanço e melhoria na eficiência de novos catalisadores de rutênio.

Foi em 2002 que Park e Kim finalmente conseguiram desenvolver um catalisador de rutênio que fosse capaz de realizar uma eficiente RCD (Esquema 2.25).⁴⁶

Esquema 2.25. RCD de alcoóis secundários utilizando lipase e um catalisador de rutênio a temperatura ambiente.

Utilizando um novo catalisador de rutênio, que é ativado pelo tratamento com *tert*-butóxido de potássio, os autores foram capazes de realizar RCD satisfatórias, obtendo rendimentos de bons a excelentes e elevados excessos enantioméricos dos acetatos produzidos. Os autores perceberam que a adição de carbonato de sódio prevenia a

⁴⁶ Choi, J. H.; Kim, Y. H.; Nam, S. H.; Shin, S. T.; Kim, M.-J.; Park, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2373.

desativação do catalisador de rutênio, promovida pelo ácido acético resultante da hidrólise do doador de acila, melhorando os rendimentos da reação. Vale ressaltar que pela primeira vez foi possível utilizar um acetato de alquenila (neste caso, acetato de isopropenila) numa RCD eficiente, o que era inviável nas metodologias em que o catalisador de Shvo era utilizado para a racemização.

Em 2004, Park e Kim realizaram a síntese de dez complexos de rutênio contendo o grupo amino ligado ao anel ciclopentadienila (Esquema 2.26).⁴⁷

Esquema 2.26. Síntese de 10 complexos de rutênio contendo o grupo amino ligado ao anel ciclopentadienila.

Foram realizados testes de racemização para os dez complexos de rutênio e os melhores catalisadores para a racemização do (*S*)-4-fenil-2-butanol foram os compostos **A1**, **A2** e **A3** (Figura 2.6).

⁴⁷ Choi, J. H.; Choi, Y. K.; Kim, Y. H.; Park, E. S.; Kim, M.-J.; Park, J. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 1972.

Figura 2.6. Melhores catalisadores para a racemização do (*S*)-4-fenil-2-butanol.

A diferença de atividade entre os catalisadores **A1**, **A2** e **A3** não foi significativa na RCD do (*S*)-4-fenil-2-butanol e os três atuaram de forma satisfatória na etapa de racemização. Por esta razão, Park e Kim decidiram utilizar o catalisador **A1** na ampliação do escopo da RCD catalisada por complexos de rutênio contendo o grupo amino ligado ao anel ciclopentadienila.

Vinte e seis substratos foram testados na RCD com a CAL-B e o catalisador **A1** e a maioria dos rendimentos obtidos foram de bons a excelentes, com elevados excessos enantioméricos para o produto acetilado (e.e. >99% na maioria dos casos).

Neste mesmo trabalho, os autores iniciam as investigações acerca do mecanismo de racemização dos complexos de rutênio sintetizados pelo grupo.

Os avanços notórios de Park e Kim, despertaram o interesse de Bäckvall e colaboradores para o desenvolvimento de novos catalisadores de rutênio, que fossem eficientes à temperatura ambiente e superassem as limitações encontradas para o catalisador de Shvo.

Já em 2004, Bäckvall e colaboradores fizeram uma análise comparativa entre a estrutura dos catalisadores de Shvo e Park e sua relação com a atividade dos mesmos

na racemização de alcoóis secundários.⁴⁸ Com base nas informações obtidas, eles realizaram a síntese de sete complexos de rutênio, variando tanto os grupos substituintes no anel ciclopentadienila quanto os ligantes do complexo de rutênio.

A aplicação em RCD do complexo **A4** acabou mostrando que o mesmo, mediante ativação por adição de *tert*-butóxido de potássio, levava a ótimos rendimentos e excessos enantioméricos para o produto acetilado >99% em todos os casos (Esquema 2.27).⁴⁹

Esquema 2.27. RCD de diversos alcoóis secundários utilizando CAL-B e o complexo de rutênio **A4** desenvolvido por Bäckvall.

Em 2005, Bäckvall e colaboradores ampliaram o escopo da RCD para trinta alcoóis secundários, utilizando o catalisador **A4**. Na maioria dos casos os autores encontraram ótimos rendimentos e excelentes excessos enantioméricos (e.e. >99%).⁵⁰

⁴⁸ Csajnyik, G.; Bogár, K.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6799.

⁴⁹ Belén, M.-M.; Edin, M.; Bogár, K.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6535.

⁵⁰ Belén, M.-M.; Edin, M.; Bogár, K.; Kaynak, F. B.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8817.

Ainda neste trabalho, Bäckvall e colaboradores, através de análises de RMN de ^1H e de ^{13}C , discorreram acerca do mecanismo da etapa de racemização promovida pelo complexo de rutênio (Esquema 2.28).

Esquema 2.28. Mecanismo da reação de racemização promovida pelo catalisador de rutênio desenvolvido por Bäckvall.

Os autores comentam que o catalisador **A4** é ativado pela reação com *t*-BuOK e que a formação do complexo com o *tert*-butóxido no lugar do cloreto como ligante (Etapa 1) é evidenciada pela mudança da coloração da solução, de amarelada para avermelhada. Em seguida, o álcool enantiopuro participa da reação de troca de ligante com o *tert*-butóxido (Etapa 2), gerando um novo complexo rutênio-alcóxido. Este complexo sofre então transferência de hidreto (Etapa 3), gerando um complexo

rutênio-cetona. O oxigênio da cetona é capaz de rotacionar ao redor da ligação com o átomo de rutênio e por este motivo a inserção do hidreto pode acontecer tanto pela face *si* quanto pela face *re* da cetona proquiral (Etapa 4), gerando o álcool em sua forma racêmica. Por fim, uma troca de alcóxido entre o álcool racêmico e o álcool enantiopuro (Etapa 5), restitui o ciclo catalítico.

O sucesso do catalisador desenvolvido por Bäckvall foi tanto (no que diz respeito a atividade, estabilidade e facilidade de manuseio) que não demorou muito para que ele fosse produzido comercialmente.

A popularização do catalisador de Bäckvall motivou a realização de diversos trabalhos, tanto empregando o catalisador disponível comercialmente, quanto inovando na síntese de novos catalisadores de rutênio (Esquema 2.29).⁵¹

⁵¹ (a) Leijondahl, K.; Boren, L.; Braun, R.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2027-2030. (b) Leijondahl, K.; Boren, L.; Braun, R.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1988-1993. (c) Mangas-Sanchez, J.; Rodriguez-Mata, M.; Busto, E.; Gotor-Fernandez, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5304-5310. (d) Do, Y.; Hwang, I.-C.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5740-5742. (e) Träff, A.; Lihammar, R.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3917-3921. (f) Wieczorek, B.; Träff, A.; Krumlinde, P.; Dijkstra, H. P.; Egmond, M. R.; van Koten, G. Bäckvall, J.-E.; Gebbink, R. J. M. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1601-1604.

Esquema 2.29. Trabalhos motivados pela popularização do catalisador de Bäckvall.

O campo promissor das metodologias de RCD envolvendo catalisadores de rutênio, e os excelentes resultados que encontramos nas RCEs dos compostos contendo heteroátomos catalisadas por lipase, foram suficientes para motivar a nossa proposta (Esquema 2.30).

Esquema 2.30. Proposta dos estudos envolvendo a RCD de compostos contendo heteroátomos, utilizando catalisador de rutênio na etapa de racemização.

A questão sobre se seria possível realizar a RCD de compostos contendo heteroátomos utilizando o catalisador de rutênio vieram acompanhadas de duas outras questões relacionadas: a estabilidade de heteroátomos na presença do catalisador de rutênio e se a presença de heteroátomos influenciaria a atividade catalítica do racemizador.

Estas questões secundárias puderam ser facilmente respondidas através dos experimentos de racemização dos alcoóis enantiopuros contendo heteroátomos, utilizando o complexo clorodicarbonil(1,2,3,4,5-pentafenilciclopentadienil) rutênio (II) (catalisador de Bäckvall).

As condições escolhidas para os testes iniciais tiveram por base um apanhado das condições dos trabalhos na literatura citados anteriormente. Ademais, além do tempo reacional, para o caso do álcool contendo o grupo de estanho, também o efeito da temperatura foi avaliado.

Assim, os primeiros resultados para os estudos de racemização dos compostos (*R*)-1-fenil-etanol, (*S*)-**2c**, (*S*)-**6a** e (–)-**6b**, podem ser encontrados na Tabela 2.8.

Tabela 2.8. Testes de racemização dos alcoóis enantiopuros contendo os grupos de silício, fósforo e estanho, através do catalisador de rutênio.

$\text{Y} = \text{H}, \text{SiMe}_3, \text{P(O)(OEt)}_2 \text{ ou } \text{SnBu}_3$

Entrada	Grupo (Y)	Temperatura (°C)	Tempo reacional (min)	e.e. _{rac} (%) ^b
1	H	30	60	0
2	SiMe ₃	30	30	5
3	SiMe ₃	30	60	0
4	P(O)(OEt) ₂	30	30	32
5	P(O)(OEt) ₂	30	60	0
6	SnBu ₃	30	30	27
7	SnBu ₃	30	60	14
8	SnBu ₃	30	120	0
9	SnBu ₃	50	5	31
10	SnBu ₃	50	15	22
11	SnBu ₃	50	30	8
12	SnBu ₃	50	60	0

^a Condições gerais: substrato (0,1 mmol), complexo de rutênio (5 μmol), *t*-BuOK em THF (1 mol/L, 5 μmol), Na₂CO₃ (0,1 mmol) e tolueno seco (0,2 mL). ^b Excesso enantiomérico do álcool após o processo de racemização (determinado por análise de CG com fase estacionária quiral).

O (*R*)-1-fenil-etanol, substrato comumente usado em metodologias de RCD com catalisadores de rutênio, foi utilizado como controle para atestar a atividade catalítica do complexo de rutênio (entrada 1). Este composto foi facilmente racemizado a 30 °C em 60 min de reação pelo catalisador de Bäckvall.

Nas racemizações do álcool enantiopuro contendo o grupo de silício, composto (*S*)-**2c**, a reação realizada a 30 °C e em 30 min (entrada 2) levou ao álcool com e.e. = 5%. Após 60 min a esta mesma temperatura (entrada 3), o composto **2c** já estava completamente racemizado (e.e. = 0).

As racemizações do álcool enantiopuro contendo o grupo de fósforo, composto (*S*)-**6a**, embora mais lentas, se processaram de maneira semelhante às realizadas com o composto **2c**. Na reação realizada a 30 °C e em 30 min (entrada 4), o excesso enantiomérico do álcool passou de >99% para 32%. Quando o tempo reacional foi aumentado para 60 min (entrada 5) o álcool **6a** foi completamente racemizado (e.e. = 0).

No caso do álcool enantiopuro contendo o grupo de estanho, composto (–)-**6b**, percebe-se que inicialmente o processo de racemização acontece rapidamente (entrada 6); a 30 °C e em 30 min, o excesso enantiomérico do álcool **6b** cai de >99% para 27%. Com o passar do tempo, a racemização parece se tornar mais lenta. A 30 °C e no tempo de 60 min (entrada 7), condições em que os álcoois (*S*)-**2c** e (*S*)-**6a** foram completamente racemizados, o excesso enantiomérico do álcool contendo o grupo de estanho cai para 14%. Apenas com 120 min (entrada 8) é que o composto **6b** pôde ser completamente racemizado (e.e. = 0) a 30 °C.

Com o intuito de melhorar a eficiência da racemização do composto (–)-**6b**, no que diz respeito a diminuir o tempo reacional, foram realizados testes a 50 °C. Como esperado o aumento da temperatura teve papel importante na aceleração da racemização do álcool contendo o grupo de estanho. A 50 °C e em apenas 5 min (entrada 9), o excesso enantiomérico do composto **6b** caiu de >99% para 31%, valor que é comparável ao encontrado para a mesma reação realizada a 30 °C em 30 min (entrada 5), em que o e.e. = 27%. Em 15 minutos a 50 °C (entrada 10) o excesso

enantiomérico caiu para 22% e em 30 min (entrada 11) para apenas 8%. A 50 °C e em 60 min (entrada 12), o composto **6b** foi completamente racemizado (e.e. = 0).

É possível concluir que os heteroátomos não são afetados pela presença do catalisador de rutênio, nem a atividade do catalisador de rutênio é perdida pela presença dos compostos contendo heteroátomos. No entanto, assim como nas reações de RCE, a velocidade da reação de racemização variou de acordo com o composto utilizado.

Os estudos de RCE levaram a excelentes resultados, em que tanto os produtos acetilados quanto os alcoóis remanescentes foram obtidos em elevados rendimentos e excelentes excessos enantioméricos. Estes estudos serviram para demonstrar que a metodologia enzimática era compatível com os substratos empregados, em se tratando de estabilidade da enzima na presença dos compostos contendo heteroátomos, bem como da enantiosseletividade da reação, que não foi prejudicada.

Os estudos de racemização envolvendo o catalisador de Bäckvall também foram bem sucedidos, os alcoóis enantiopuros contendo os grupos de silício, fósforo e estanho (e.e. >99% em todos os casos) foram eficientemente racemizados pelo complexo de rutênio em até 2 h de reação.

O passo seguinte foi realizar os estudos unindo as duas metodologias, na tentativa de encontrar condições ótimas para realizar eficientes RCDs envolvendo os alcoóis contendo heteroátomos.

O (*RS*)-1-fenil-etanol foi escolhido como substrato modelo, uma vez que a utilização deste substrato neste tipo de RCD é amplamente descrita na literatura.

Sendo assim, foi realizada uma tentativa de RCD do (*RS*)-1-fenil-etanol, utilizando o catalisador de Bäckvall (Esquema 2.31).

Esquema 2.31. Tentativa de RCD do (*RS*)-1-fenil-etanol utilizando o catalisador de Bäckvall.

As condições reacionais utilizadas foram adaptadas de um trabalho em que Bäckvall e colaboradores realizam a mesma reação.⁴⁹ As únicas alterações foram utilizar 5 mol% de catalisador (lit. = 4 mol%) e 6 h de reação (lit. = 3 h).

As etapas da reação seguiram como esperado. Antes da ativação, o catalisador de rutênio quando solubilizado em tolueno apresentou uma coloração amarelada. Após a etapa de ativação com *t*-BuOK, o sistema tornou-se avermelhado. Embora todos os indicativos apontem para o fato de que o catalisador de racemização estava em sua forma ativa, após 6 h de reação o resultado foi uma RCE eficiente [Conversão = 50%, e.e. >99% tanto para o produto acetilado ($t_R = 4,37$ min) quanto para o álcool remanescente ($t_R = 6,47$ min)], e não uma RCD (Figura 2.7).

Figura 2.7. Cromatograma do teste de RCD do (R,S)-1-fenil-etanol utilizando o catalisador de Bäckvall.

O álcool remanescente foi obtido em sua forma enantiopura, sem nenhum sinal de racemização. Estes resultados indicaram que a atividade da enzima se manteve, mas que de alguma maneira o catalisador de Bäckvall foi inativado durante o processo.

Uma possibilidade para a inativação do catalisador de Bäckvall está na formação de ácido acético *in situ*,^{37b} motivo pelo qual adiciona-se uma base inorgânica no meio. Entretanto, em função da baixa solubilidade do carbonato de sódio em tolueno, sua dissociação não é completa e, portanto, a neutralização do ácido acético deve ocorrer de maneira lenta.

A possível formação de ácido acético no meio deve ser proveniente da hidrólise do acilante, o acetato de isopropenila. Embora a reação tenha sido realizada em meio anidro, a hidrólise pode ter ocorrido devido à presença de água inerente à enzima imobilizada.

Este efeito já havia sido observado pelo Dr. Thiago Barcellos da Silva em um dos trabalhos da sua tese de doutorado.^{37b} Experimentos realizados em sua tese,

confirmaram que a presença de ácido acético no meio reacional é capaz de inativar o catalisador de rutênio. Em seus estudos de RCD, ele observou que a secagem da CAL-B sob vácuo, em dessecador contendo sílica gel e cloreto de cálcio, durante 24 h antes do uso, era suficiente para que não houvesse inativação do catalisador de rutênio.

Utilizando esta metodologia de secagem, a tentativa de RCD foi repetida, agora com a CAL-B seca (Esquema 2.32).

Esquema 2.32. Tentativa de RCD do (*RS*)-1-fenil-etanol utilizando o catalisador de Bäckvall e a CAL-B seca.

Surpreendentemente, mesmo utilizando a CAL-B seca, ao final da reação apenas uma RCE foi obtida, sem sinal de racemização do álcool remanescente.

Este resultado fez com que outros aspectos da reação fossem considerados. Se mesmo após a secagem da enzima por uma metodologia conhecida, o catalisador de rutênio ainda foi inativado, a água deveria estar vindo de outra fonte. Partiu-se, então, para o tratamento minucioso do doador do grupo acila, o acetato de isopropenila, que antes era apenas destilado antes de ser utilizado.

O acetato de isopropenila foi então tratado com carbonato de potássio por 16 h e em seguida com cloreto de cálcio durante 2 h. Posteriormente o acetato de

isopropenila foi destilado sob atmosfera de N₂ e armazenado em frasco contendo peneira molecular 3Å, também sob atmosfera inerte.

Além disso, em um artigo encontrado na literatura, Riant e colaboradores mostraram ser possível realizar hidrólise enzimática de diversos acetatos em solventes orgânicos, com a adição de sais de carbonato e sem a necessidade de adição de água.⁵² Ironicamente, os melhores resultados encontrados pelos autores na resolução cinética através da hidrólise catalisada por lipase, foi quando a CAL-B, o Na₂CO₃ e o tolueno foram utilizados, em reações realizadas a 40 °C. Condições estas, que são muito próximas daquelas empregadas anteriormente em nossos estudos.

Por esta razão, a base inorgânica utilizada na reação foi trocada. Em alguns trabalhos encontrados na literatura, o Na₂CO₃ é convenientemente substituído pelo K₃PO₄, uma base mais forte, que em certos casos também está envolvida no aumento da atividade dos catalisadores de rutênio.⁵³

Desta forma, realizou-se mais uma reação de RCD, utilizando além da CAL-B seca, o acetato de isopropenila tratado e o K₃PO₄ como base inorgânica (Esquema 2.33).

⁵² Merabet-Khelassi, M.; Houiene, Z.; Aribi-Zouiouche, L.; Riant, O. *Tetrahedron: Asymm.* **2012**, 23, 828.

⁵³ (a) Chen, Q.; Yuan, C. *Chem. Commun.* **2008**, 5333. (b) Kim, M.-J.; Choi, Y. K.; Kim, D.; Han, K.; Ko, S.-B.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1295. (c) Kim, N.; Ko, S.-B.; Kwon, M. S.; Kim, M.-J. Park, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4523. (d) Ko, S.-B.; Baburaj, B.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6860.

Esquema 2.33. Tentativa de RCD do (*RS*)-1-fenil-etanol utilizando o catalisador de Bäckvall, o acetato de isopropenila tratado e o K_3PO_4 como base inorgânica.

Mais uma vez apenas produtos de RCE foram obtidos ao final da reação. Eliminando praticamente todas as fontes de água no meio, começou-se a levantar a hipótese de que no tempo reacional de 6 h, a racemização ainda não tivera tempo de ocorrer. Este não é um cenário impossível. De fato, em alguns trabalhos, a atividade do catalisador varia de acordo com a reação. Em um trabalho de Bäckvall e colaboradores, enquanto a racemização de uma β -hidróxi-nitrila ocorreu rapidamente em 20 min e a RCE levou a uma conversão de 21% em apenas 4 h, a RCD do mesmo composto só aconteceu de maneira satisfatória em 25 h (Esquema 2.34).^{51e}

(a) Racemização

(b) RCE

(c) RCD

Esquema 2.34. Reações de (a) Racemização, (b) RCE e (c) RCD de uma β -hidróxi-nitrila em diferentes tempos reacionais, utilizando o catalisador de Bäckvall.

A partir da suspeita de que o catalisador de rutênio não estava promovendo a racemização do álcool remanescente em até 6 h de reação, mais um teste de RCD foi realizado, com as condições reacionais do teste anterior, mas agora utilizando 10 mol% de catalisador e 24 h de reação (Esquema 2.35).

Esquema 2.35. Tentativa de RCD do (*RS*)-1-fenil-etanol utilizando maior quantidade do catalisador de Bäckvall e maior tempo reacional.

Este último experimento com o catalisador de Bäckvall mostrou-se tão infrutífero quanto os anteriores e novamente apenas os produtos de RCE foram obtidos ao final da reação, em detrimento do produto de RCD. O álcool remanescente também não apresentou sinais de racemização.

Os resultados infrutíferos das reações utilizando o catalisador de Bäckvall serviram de motivação para que uma alternativa fosse encontrada. Decidiu-se, portanto, realizar testes utilizando um outro catalisador de rutênio desenvolvido por Leino e Kanerva,⁵⁴ que possui benzilas no lugar de fenilas ligadas ao anel ciclopentadienílico e, segundo os autores, é um catalisador mais estável que o de Bäckvall (Figura 2.8).

⁵⁴ Mavrynsky, D.; Päiviö, M.; Lundell, K.; Sillanpää, R. Kanerva, L. T.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 1317.

Figura 2.8. Estrutura dos catalisadores de rutênio de Bäckvall (esquerda) e de Leino e Kanerva (direita).

Somado a isso, este catalisador mostrou-se mais eficiente que o catalisador de Bäckvall nos estudos de RCD de um álcool contendo boro, que encontram-se descritos na tese do Dr. Thiago Barcellos.^{37b}

Inicialmente tentou-se repetir a reação que levou ao melhor resultado encontrado pelo Dr. Thiago Barcellos (Esquema 2.36).

Esquema 2.36. Tentativa de RCD do composto de boro (*RS*)-9 utilizando o catalisador de Leino e Kanerva.

Não foi possível repetir os resultados obtidos por Barcellos em seus estudos (conversão cromatográfica de 82%, e.e._{produto} >99% e e.e._{álcool} = 0%), no entanto pela primeira vez encontrou-se evidência de que a racemização estava acontecendo (Figura 2.9).

Figura 2.9. Sobreposição dos cromatogramas referentes a reação de RCD do composto de boro (linha preta) e padrão racêmico do substrato (linha rosa).

Embora os picos do álcool (*RS*)-**9** e do produto (*R*)-**10** tenham se sobreposto no cromatograma da reação (Figura 2.9, cromatograma de linha preta), através dos cromatogramas é possível ter um forte indicativo de que a racemização está acontecendo, através dos sinais do substrato.

Motivados por estes resultados, decidimos aplicar a metodologia diretamente nos alcoóis contendo heteroátomos. Os estudos foram iniciados com a tentativa de RCD para o álcool contendo o grupo de selênio (*RS*)-**12** (Esquema 2.37).

Esquema 2.37. Tentativa de RCD do composto de selênio (*R,S*)-12a utilizando o catalisador de Leino e Kanerva.

Em 20 h de reação, a RCD levou à formação do produto acilado em 19% de proporção cromatográfica e excelente excesso enantiomérico (e.e. >99%), enquanto o álcool remanescente foi obtido com 16% de excesso enantiomérico. O padrão observado no cromatograma da reação (Figura 2.10), nos deixou esperançosos a respeito da racemização do álcool remanescente.

Figura 2.10. Cromatograma da RCD do composto de selênio (*RS*)-12a utilizando o catalisador de Leino e Kanerva, em 20 h de reação.

Como a reação de RCE deste composto é lenta,³⁶ fica difícil afirmar se esta é uma conversão referente a uma RCE simples ou se realmente está acontecendo uma

RCD. Em todo caso, se tratarmos a situação como uma RCE, a partir dos excessos enantioméricos obtidos e utilizando a equação (1) abaixo, pode-se facilmente encontrar qual conversão teórica (*c*) seria obtida.

$$c = [\text{e.e.}_{\text{substrato}} / (\text{e.e.}_{\text{produto}} + \text{e.e.}_{\text{substrato}})] \times 100\% \quad (1)$$

Como o excesso enantiomérico do substrato é de 16% e do produto é de 99%, em uma RCE comum a conversão seria de 14%, valor este que é inferior aos 19% de proporção cromatográfica encontrados na reação. Embora a comparação entre a conversão teórica e a proporção cromatográfica seja imprecisa – e os valores obtidos sejam relativamente próximos – foi a maneira que encontramos para propor um passo seguinte no estudo.

A mesma reação foi realizada, utilizando 100 mg de CAL-B para 0,2 mmol do substrato (equivalente à proporção enzima/substrato da RCE deste composto descrita na literatura) ao invés de 12 mg de CAL-B para 0,2 mmol de álcool (proporção da reação anterior), maior quantidade do catalisador de racemização e maior tempo reacional também foram empregadas (Esquema 2.38).

Esquema 2.38. Tentativa de RCD do composto de selênio (*R,S*)-12a utilizando maiores quantidade de enzima, quantidade de catalisador e tempo reacional.

Quando a reação foi realizada em 144 h, o produto foi obtido em 44% de proporção cromatográfica e com excelente excesso enantiomérico superior a 99%. Já o álcool remanescente foi obtido com e.e. = 34%. Trançando um raciocínio semelhante ao aplicado no caso da reação no Esquema 2.37, utilizando os valores de excesso enantiomérico do substrato e do produto, e aplicando a equação (1), o valor encontrado para a conversão teórica de uma RCE seria 25%. O valor encontrado na proporção cromatográfica (44%) é cerca de 1,8 vezes maior que os 25% de uma RCE, razão pela qual assumimos que este é um indício sólido de que a racemização estava ocorrendo no sistema.

Uma vez que a RCD do álcool contendo o grupo de selênio (*RS*)-**12a** parecia ser uma reação lenta, decidimos investir alguns esforços nas reações envolvendo os compostos de silício e fósforo (Esquema 2.39).

Esquema 2.39. Tentativa de RCD dos compostos de silício (*RS*)-**2c** e fósforo (*RS*)-**6a**.

Nestes testes iniciais, ambos os produtos acetilados (composto de silício (*R*)-**3c** e de fósforo (*R*)-**7a**) foram obtidos com proporção cromatográfica de 64% e

excelentes excessos enantioméricos (e.e. > 99% para os dois compostos). Os alcoóis remanescentes (*S*)-**2c** e (*S*)-**6a**, apresentaram excessos enantioméricos de 49% e 65%, respectivamente, valores que contribuem para os indícios de que está havendo racemização no meio.

Vale a pena ressaltar, que em todos os casos de RCD envolvendo o catalisador de Leino e Kanerva, uma adição de mais doador do grupo acila foi feita após 24 h de reação, uma vez que através do acompanhamento da reação a cada 24 h, surgiram suspeitas sobre a evaporação do acetato de isopropenila no sistema à 40 °C.

Os estudos aqui descritos revelam o potencial da metodologia de RCD utilizando o catalisador de Leino e Kanerva nas reações envolvendo alcoóis quirais contendo heteroátomos, entretanto as dificuldades encontradas com os catalisadores de rutênio, nos fizeram procurar por maneiras alternativas de racemização.

2.2.2. RCD envolvendo resinas de troca iônica.

As resinas de troca iônica, sejam elas aniônicas ou catiônicas, podem ser utilizadas como agentes de racemização em reações de RCD. Dentre as vantagens de se utilizar resinas em RCDs estão o fato de que em termos gerais elas são economicamente mais atraentes que os catalisadores de rutênio, são de fácil manipulação e, em grande parte dos casos, podem ser reutilizadas.

Aparentemente, mesmo com excelentes características, as aplicações de resinas de troca iônica em metodologias de RCD ainda são modestas. Uma possível explicação para a escassez de trabalhos neste tema, pode ser encontrada na dificuldade de controlar a reatividade destas resinas de maneira a evitar ou diminuir reações paralelas que possam afetar o rendimento e/ou seletividade do processo.

Porém, os trabalhos que serão apresentados a seguir servem de estímulo para a utilização deste tipo de metodologia, seja por seus sucessos ou mesmo pela superação de suas adversidades.

Os primeiros trabalhos utilizando uma resina de troca iônica como agente de racemização, neste caso na forma aniônica, foram descritos por Oda e colaboradores na década de 90.⁵⁵ Nestes trabalhos os autores reportaram a síntese de acetatos de cianidrinas opticamente ativos, a partir de uma RCD envolvendo a lipase proveniente da *Pseudomonas cepacia* na etapa enzimática, e a resina de troca aniônica Amberlite IRA-904 na etapa de racemização *in situ*. Os excessos enantioméricos obtidos para os acetatos de cianidrinas foram de até 94%, com rendimentos de 63-100%.

⁵⁵ (a) Inagaki, M.; Hiratake, J.; Nishioka, T.; Oda, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9360. (b) Inagaki, M.; Hiratake, J.; Nishioka, T.; Oda, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5643.

Uma década depois, este trabalho foi revisitado por Hanefeld e colaboradores, onde eles avaliaram as reações de RCE e racemização independentemente, bem como a maneira como elas atuavam em conjunto (Esquema 2.40).⁵⁶

Esquema 2.40. Metodologia *one-pot* para a RCD de cianidrinas utilizando CAL-B imobilizada em Celite e Amberlite (resina de troca aniônica).

Neste estudo os autores realizaram algumas modificações em relação aos trabalhos anteriores de Ode e colaboradores, como a utilização da CAL-B (mais seletiva que a *Pseudomonas cepacia* utilizada por Ode) e do tolueno como solvente da reação (ao invés de éter di-isopropílico), fatores que influenciaram sensivelmente na melhoria do rendimento e excesso enantiomérico do produto.

Eles constataram ainda que a presença de água no meio reacional estava provocando a hidrólise do doador do grupo acila, liberando ácido acético no meio, que causava a desativação do catalisador de racemização. Esta dificuldade foi

⁵⁶ (a) Li, Y.-X.; Straathof, A. J. J.; Hanefeld, U. *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, 13, 739. (b) Veum, L.; Hanefeld, U. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, 15, 3707.

superada utilizando a **CAL-B_{celite}**, a CAL-B imobilizada em Celite, já que a própria celite (como silicato natural) é capaz de adsorver grande quantidade de água.

Com estas modificações, o acetato de (*S*)-mandelonitrila que, pela metodologia de Ode era obtido em 96% de rendimento e 84% de excesso enantiomérico, foi produzido agora em 97% de rendimento e 98% de excesso enantiomérico.

Kanerva e colaboradores, utilizando metodologia semelhante a de Ode e Hanefeld, realizaram estudos de RCD envolvendo cianidrinas contendo fenil-furanos em sua estrutura (Esquema 2.41).⁵⁷

Esquema 2.41. Metodologia *one-pot* para a RCD de cianidrinas contendo fenil-furanos, utilizando a lipase PS e Amberlite (resina de troca aniônica).

Estruturas contendo o grupo fenil-furanila estão presentes em diversas moléculas que possuem atividade biológica, razão pela qual os autores escolheram este tipo de composto.

Utilizando o butanoato de vinila como doador do grupo acila, a lipase PS e a resina de troca aniônica Amberlite IRA-904, os autores foram capazes de obter nas

⁵⁷ Paizs, C.; Tähtinen, P.; Lundell, K.; Poppe, L.; Irimie, F.-D.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1895.

RCDs, uma série de butanoatos de (*R*)-cianidrininas contendo o grupo fenil-furanila em rendimentos de moderados a excelentes (69-94%) e excessos enantioméricos de muito bons a excelentes (85-98%).

Estimulados por estes resultados, Kanerva e colaboradores ainda realizaram a RCD de cianidrininas contendo uma porção fenotiazina (Esquema 2.42).⁵⁸

Esquema 2.42. Metodologia *one-pot* para a RCD de cianidrininas contendo uma porção fenotiazina, utilizando a CAL-A e Amberlite (resina de troca aniônica).

Fenotiazinas são unidades estruturais presentes em fármacos utilizados no tratamento de doenças mentais. Além disso, também são atribuídas às fenotiazinas a ação antimicrobiana e potencial como agente no tratamento da doença de Creutzfeld-Jakob.⁵⁹

⁵⁸ Paizs, C.; Tähtinen, P.; Tosa, M.; Majdik, C.; Irimie, F.-D.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 10533.

⁵⁹ (a) Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry* 4th ed.; Lippincott: Philadelphia, 1995; pp 209-215. (b) Amaral, L.; Kristiansen, J. E. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **2001**, *18*, 411.

Neste trabalho os autores encontraram resultados melhores que o anterior. Os acetatos de cianidrinas contendo a porção fenotiazina foram obtidos em excelentes rendimentos (92-94%) e excessos enantioméricos (de 92 a >99%).

Em 2009, Gotor e colaboradores realizaram uma RCD de cetonas α -benzílicas, utilizando resinas aniônicas na etapa de racemização e oxidação de Baeyer-Villiger promovida por uma mono-oxigenase na etapa enzimática (Esquema 2.43).⁶⁰

Esquema 2.43. RCD de cetonas benzílicas através da oxidação enzimática de Baeyer-Villiger associada a uma racemização *in situ* promovida por uma resina de troca aniônica.

Neste estudo, o caráter ácido do hidrogênio α à carbonila permitiu que a racemização dependente de pH acontecesse, resultante da tautomerização ceto-enólica. Embora a etapa de racemização fosse eficiente, os autores tiveram dificuldade em aliá-la à oxidação por mono-oxigenase, uma vez que a alta basicidade das resinas testadas resultou em uma significativa inativação da enzima. Este problema foi minimizado com o uso de uma resina de troca aniônica fraca (Dowex MWA-1), a partir da qual os produtos puderam ser obtidos em rendimentos de moderados a bons (46-88%) e excessos enantioméricos de moderados a bons (58-81%).

⁶⁰ Rodríguez, C.; de Gonzalo, G.; Rioz-Martínez, A.; Pazmiño, D. E. T.; Fraaije, M. W.; Gotor, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1121.

Embora os resultados tenham sido modestos, os autores provaram que mesmo uma metodologia envolvendo enzimas sensíveis como as mono-oxigenases – no que concerne a estabilidade da enzima dependendo do meio reacional – pode ser aliada à utilização de resinas aniônicas em uma RCD.

Dentre os trabalhos encontrados na literatura, também as resinas catiônicas possuem aplicação.

As metodologias que empregam este tipo de resina como agentes de racemização para alcoóis, não podem prescindir da presença de água no meio reacional (Esquema 2.44).

Esquema 2.44. Racemização ácida do 1-fenil-etanol.

A resina de troca catiônica é a responsável por promover a protonação do oxigênio do álcool (Etapa 1), que sob elevadas temperaturas é passível de desidratação, formando um carbocátion benzílico estabilizado por ressonância (Etapa 2), que é planar e proquiral. As etapas de hidratação (Etapa 3) e desprotonação (Etapa 4) são as responsáveis pela posterior produção do álcool em sua forma racêmica.

Jacobs e colaboradores publicaram em 2005, um trabalho em que foi realizada uma extensiva triagem de catalisadores de racemização baseados em resinas catiônicas e zeólitas.⁶¹ Tanto as resinas quanto as zeólitas foram capazes de racemizar o 1-fenil-etanol enantiopuro de maneira eficiente. O estudo prosseguiu focando no uso de zeólitas para a etapa de racemização, culminando na aplicação destas em reações de RCD de diversos alcoóis.

Entretanto, devido ao fato de que tanto no caso da resina quanto no caso das zeólitas, o mecanismo da racemização é o mesmo de uma reação catalisada por um ácido de Brønsted, os autores indicam que para realizar uma eficiente RCD, algumas características desses sistemas devem ser levadas em consideração:

- (1) A reação deve ser realizada em água pura ou em um ambiente com a presença de água, para que reações indesejadas envolvendo o carbocátion sejam desfavorecidas.
- (2) O éster formado, além de não poder sofrer racemização por meio dos catalisadores empregados, também deve ser estável às reações de hidrólise que possam ocorrer no meio rico em água.
- (3) Se espécies nucleofílicas estiverem presentes no meio reacional em concentrações elevadas, produtos laterais podem ser formados na reação com o carbocátion intermediário, prejudicando o rendimento da reação.

Estes três fatores, quando respeitados, podem indicar um caminho mais seguro para realizar uma RCD eficiente. De maneira semelhante, estes fatores podem lançar

⁶¹ Wuyts, S.; De Temmerman, K.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 386.

alguma luz sobre possíveis dificuldades encontradas em metodologias que fazem uso deste tipo de racemização.

Ainda em 2005, Bornscheuer e colaboradores promoveram a RCD de uma α -hidróxi cetona através de metodologia envolvendo lipase e Amberlyst 15 (Esquema 2.45).⁶²

Esquema 2.45. RCD de uma α -hidróxi cetona utilizando Amberlyst 15 (resina de troca catiônica) como agente de racemização.

Os autores realizaram uma triagem de resinas e solventes para a reação de racemização de cinco α -hidróxi cetonas, em que a Amberlyst 15 e o *n*-hexano, levaram aos melhores resultados. Porém, ao tentar aliar a etapa de racemização pela resina de troca catiônica com a transesterificação enzimática catalisada por lipase, em uma reação *one-pot*, os autores encontraram dificuldades, como a produção de subprodutos e da inativação parcial da enzima, provavelmente devido à produção indesejada de intermediários reativos.

Uma saída para estas dificuldades foi encontrada na realização da RCD em dois compartimentos. Neste experimento, apenas a 3-hidróxi-4-fenil-2-butanona (Esquema 2.45) foi utilizada.

⁶² Ödman, P.; Wessjohann, L. A.; Bornscheuer, U. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9551.

A RCD foi iniciada com uma etapa prévia de RCE catalisada por lipase, realizada em um dos potes reacionais. Após completa RCE, que ocorreu em 15 h, o conteúdo do primeiro compartimento foi então bombeado para o segundo, que continha a resina de troca catiônica, responsável pela racemização. O bombeamento da mistura reacional entre os dois compartimentos foi mantido por mais 15 h, totalizando 30 h de reação, tempo em que os melhores resultados foram obtidos (conversão >90% e excesso enantiomérico >91% para o produto acilado).

Recentemente Xu, Yang e colaboradores reportaram eficientes RCDs de diversos alcoóis, envolvendo resinas catiônicas (Esquema 2.46).⁶³

Esquema 2.46. RCDs eficientes de diversos alcoóis envolvendo resinas catiônicas.

Apenas resinas catiônicas provenientes da empresa Zhejiang Zhengguang Industrial Co. Ltd. foram testadas. Uma triagem de resinas apontou a CD8604 como melhor racemizadora na reação de RCD. Além disso, os autores realizaram a triagem de doadores de acila e o acetato de 4-clorofenila foi o que levou aos melhores resultados. A metodologia foi aplicada nas reações com oito alcoóis diferentes e

⁶³ Cheng, Y.; Xu, G.; Wu, J.; Zhang, C.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2366.

resultados satisfatórios foram obtidos (rendimentos de 62-99% e excessos enantioméricos entre 71-99%).

Em um trabalho posterior, os mesmos autores reuniram esforços para identificar fatores que poderiam ser melhorados em relação ao primeiro trabalho.⁶⁴ Eles perceberam que a resina de troca catiônica estava catalisando a transesterificação química dos alcoóis com o acetato de 4-clorofenila, razão pela qual os excessos enantioméricos em alguns casos do trabalho anterior não foram elevados.

Para superar esta adversidade, Xu, Yang e colaboradores apostaram na síntese de novos doadores do grupo acila. Sabe-se que os poros da resina de troca catiônica utilizada são capazes de reter uma alta quantidade água, ambiente que se torna favorável para a catálise ácida da transesterificação química, reação que é indesejada.

Assumindo que o aumento da cadeia hidrofóbica do doador do grupo acila poderia favorecer a formação de micelas reversas com a água presente nos poros da resina (Figura 2.11), os autores imaginaram que esse sistema (em que os poros contendo água estariam localmente enriquecidos com o doador do grupo acila) poderia impedir que o doador do grupo acila estivesse disponível para a transesterificação química.

⁶⁴ Xu, G.; Chen, Y.; Wu, J.; Cheng, Y.; Yang, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2011**, 22, 1373.

Figura 2.11. Micelas reversas que podem ser formadas nos poros da resina de troca catiônica.

Para por em prova o conceito, os autores realizaram a tentativa de transesterificação química do 1-fenil-etanol catalisada pela resina de troca catiônica, utilizando acilantes com diferentes tamanhos de cadeia hidrofóbica (Esquema 2.47).

Esquema 2.47. Transesterificação química do 1-fenil-etanol catalisada pela resina de troca catiônica, utilizando doadores do grupo acila com variados tamanhos de cadeia lateral.

Quando os doadores do grupo acila com $n = 0-2$ foram utilizados, em 12 h de reação foi possível obter os respectivos produtos de transesterificação em rendimentos que variaram de 5-16%. Entretanto, para todos os acilantes com $n \geq 3$, não foi

possível observar o produto de transesterificação química no tempo reacional de até 18 h.

A partir destes resultados, os autores decidiram utilizar o pentanoato de 4-clorofenila ($n = 3$) nos estudos subsequentes.

O passo seguinte foi aplicar a metodologia otimizada para diversos alcoóis (Esquema 2.48).

Esquema 2.48. RCD de diversos alcoóis catalisada pela lipase e pela resina de troca catiônica, utilizando o pentanoato de 4-clorofenila como doador do grupo acila.

Em todos os casos avaliados, os acetatos foram produzidos com excelentes rendimentos (96 a >99%) e ótimos excessos enantioméricos (>99%).

A evolução de metodologias de RCD de alcoóis, envolvendo resinas de troca iônica na etapa de racemização, tem sido pequena se comparada com as metodologias que utilizam complexos de rutênio como racemizadores. Talvez a possibilidade de reações paralelas que interfiram no rendimento e na seletividade das RCDs, tenha contribuído para a baixa popularidade das resinas como racemizadores, mesmo com todas as vantagens econômicas que elas possuem. Contudo, os trabalhos descritos neste tópico demonstram que mediante uma abordagem racional dos problemas encontrados, resultados interessantes podem ser obtidos.

Durante a execução dos estudos envolvendo os catalisadores de rutênio (item 2.2.1), ao enfrentar as dificuldades inerentes à metodologia, sentiu-se a necessidade de explorar outro tipo estratégia para a racemização de alcoóis quirais enantiopuros. Uma alternativa foi encontrada no uso de resinas catiônicas, cuja proposta se assemelha àquela apresentada para a RCD utilizando catalisadores de rutênio (Esquema 2.49).

Esquema 2.49. Proposta dos estudos envolvendo a RCD de compostos contendo heteroátomos, utilizando uma resina de troca catiônica na etapa de racemização.

Esta busca por um outro agente de racemização mostrou-se, talvez, tão desafiadora quanto a que envolve os catalisadores de rutênio.

Inicialmente decidiu-se realizar testes de racemização do (*R*)-1-fenil-etanol, utilizando a Amberlyst 15, com quantidades e condições baseadas em dois artigos da literatura (Esquema 2.50).^{61,62}

Esquema 2.50. Testes de racemização do (*R*)-1-fenil-etanol utilizando Amberlyst 15.

Foram testados dois solventes para a reação, hexano e tolueno. Utilizando 0,1 mmol do álcool enantiopuro, 1 mL de solvente e 30 mg da resina de troca catiônica, em 3 h de reação o álcool racêmico (e.e. = 0) foi obtido apenas quando o hexano foi utilizado como solvente. No caso da reação realizada com tolueno, após 3 h o álcool foi recuperado com e.e. = 13%. Por estas razões, decidiu-se prosseguir com os estudos de RCD, tendo o hexano como solvente da reação.

Experimentos prévios confirmaram o que a literatura já indicava: que a utilização de acetatos de alquênica como doadores do grupo acila era de certa forma incompatível com as metodologias de RCD envolvendo resinas catiônicas, tanto devido ao fato de que o acilante está envolvido em transesterificação química com o substrato, quanto pelo fato de que o produto acetilado é facilmente hidrolisável pela resina ácida.

Uma alternativa foi encontrada ao utilizar acilantes de cadeia longa, solução encontrada por Xu e Yang para inibir tanto a transesterificação quanto a hidrólise química na RCD.⁶⁴ Portanto, um dos doadores do grupo acila utilizado pelos autores foi sintetizado a partir do ácido heptanóico com o 4-clorofenol, utilizando DCC e DMAP (Esquema 2.51).

Esquema 2.51. Síntese do heptanoato de 4-clorofenila (**14**).

Utilizando a mesma metodologia, realizou-se a síntese do padrão racêmico do heptanoato de 1-fenil-etila (**15a**), que foi obtido também em ótimo rendimento (Esquema 2.52).

Esquema 2.52. Síntese do padrão racêmico do heptanoato de 1-fenil-etila (**15a**).

De posse do doador do grupo acila (composto **14**) e do padrão racêmico do éster (**15a**), o próximo passo foi tentar realizar a RCD do 1-fenil-etanol com este novo acilante (Esquema 2.53).

Esquema 2.53. RCD do 1-fenil-etanol utilizando o heptanoato de 4-clorofenila como doador do grupo acila.

É possível perceber que o uso deste acilante de cadeia longa (**14**) influenciou sensivelmente no excesso enantiomérico do produto. Em comparação com a reação realizada nas mesmas condições, mas com o acetato de vinila como acilante, o excesso enantiomérico do produto que antes era de 59%, passou a ser 91% com o uso do novo acilante. Esta é mais uma evidência de que a formação de micro-micelas reversas nos poros da resina, pode ser o fator responsável pela diminuição das reações paralelas de transesterificação e hidrólise químicas.

Infelizmente, a formação de um subproduto impossibilitou que a conversão fosse calculada e, numa maneira de avaliar o progresso da reação, optou-se por determinar a proporção entre o éster produzido e o álcool remanescente (98:2).

Como as reações enzimáticas com a lipase são conhecidas (no caso dos compostos envolvidos, ela só poderia promover reações de transesterificação, esterificação ou hidrólise), e todas as possíveis reações paralelas catalisadas pela enzima levariam a produtos com tempo de retenção conhecidos, o subproduto deve ser consequência de alguma reação promovida pela resina ácida.

Foi realizado então um teste de RCD com menos resina ácida (que antes era de 30 mg), menores temperatura e agitação, esperando que uma quantidade inferior de subproduto fosse produzida, em relação ao teste anterior (Esquema 2.54).

Esquema 2.54. RCD do 1-fenil-etanol utilizando menor quantidade de resina de troca catiônica, menor temperatura e menor agitação.

A reação claramente tornou-se mais lenta com a diminuição de todos os fatores, como pode ser visto pela proporção obtida para o éster e o álcool (que em 3 h foi de apenas 55:45, quando no caso anterior do Esquema 2.52 foi de 98:2). Ainda assim, mesmo com as mudanças realizadas, o subproduto foi observado em aparente grande quantidade (Figura 2.12).

Figura 2.12. Cromatogramas (a) da reação com menor quantidade de resina e (b) do padrão de heptanoato de 4-clorofenila.

No tempo de retenção de 23,4 min foi possível constatar uma sobreposição entre o sinal do doador do grupo acila **14** (Figura 2.12b, sinal com perfil alargado) e de um possível subproduto (Figura 2.12a, sinal fino e alongado sobreposto ao sinal do composto **14**). A presença do subproduto também pôde ser detectada por CCD.

Avaliando o cromatograma da Figura 2.12a com cuidado, é possível chegar a conclusões interessantes. Deixando de lado por um momento os sinais dos

enantiômeros do álcool ($t_R = 5,18$ e $5,53$ min) e do éster formado ($t_R = 18,63$ e $18,77$ min), bem como do doador do grupo acila/subproduto ($t_R = 23,4$ min), restam os sinais referentes ao ácido heptanóico ($t_R = 7,42$ min) e 4-clorofenol ($t_R = 12,54$ min). Era esperado o sinal do 4-clorofenol, uma vez que após a transesterificação enzimática do álcool com o doador acila, ele é liberado no meio. No entanto, a presença de ácido heptanóico é atípica e pode estar relacionada com a hidrólise do produto ou do doador do grupo acila. Como o excesso enantiomérico do produto é elevado (e.e. = 97%), é mais provável que grande parte do ácido heptanóico no meio seja proveniente da hidrólise do composto **14**.

Como o 4-clorofenol já é produzido a partir da reação enzimática, e com a possível hidrólise do doador do grupo acila, fica fácil imaginar que o meio reacional encontra-se rico em 4-clorofenol. Este composto pode então atuar como nucleófilo no ataque ao carbocátion formado *in situ*, gerando o subproduto em detrimento da etapa de racemização (Esquema 2.55).

Esquema 2.55. Reações envolvendo o carbocátion produzido no meio.

Para por em prova esta hipótese, um experimento simples foi idealizado: utilizando as mesmas condições reacionais da RCD, no lugar do doador do grupo acila adicionou-se a mesma quantidade de 4-clorofenol (Esquema 2.56).

Esquema 2.56. Reação do 1-fenil-etanol com o 4-clorofenol nas condições da RCD.

O éter **16** foi obtido como produto majoritário da reação. A partir do cromatograma da reação, constata-se facilmente que o subproduto **16** possui um tempo de retenção ($t_R = 23,24$ min) próximo ao do acilante **14** ($t_R = 23,42$ min), nas condições analisadas (Figura 2.13).

Figura 2.13. Cromatograma da reação do 1-fenil-etanol com o 4-clorofenol nas condições da RCD.

Com a garantia de que o subproduto **16** estava sendo formado e que sua formação influenciava diretamente no rendimento da reação, iniciaram-se os esforços para a inibição da formação deste produto lateral indesejado.

O ponto crucial para a formação do subproduto estava na produção de 4-clorofenol no meio reacional. Ademais, a provável hidrólise do doador do grupo acila (**14**) estava reforçando a formação do 4-clorofenol, que de outra maneira, também poderia ser formado após a transesterificação enzimática.

Uma maneira de tentar evitar a hidrólise do doador do grupo acila, e consequentemente a formação do 4-clorofenol no meio, foi adicionar o ácido heptanóico no início da reação. A presença do ácido serviria para inibir a hidrólise do éster **14**, por deslocamento do equilíbrio, além de estar envolvido na formação das micro-micelas reversas e também poder agir como acilante.

Um teste inicial com o sistema misto de acilantes, foi realizado. Neste teste, 0,5 equivalentes do éster **14** e 0,5 equivalentes do ácido heptanóico foram utilizados para a RCD (Esquema 2.57).

Esquema 2.57. Teste de RCD envolvendo um sistema misto de acilantes.

Novamente, devido ao fato de que o sinal do subproduto se sobrepõe ao do éster **14**, não foi possível calcular a conversão cromatográfica do produto (*R*)-**15a**, mas

apenas a proporção entre este e o álcool remanescente (Produto:Substrato = 59:41). O excesso enantiomérico moderado (e.e. = 70%), indica que a acilação química está ocorrendo, e isso pode estar associado à baixa formação das micelas reversas.

Portanto, para favorecer a formação das micelas reversas, o mesmo sistema misto de acilantes foi novamente empregado na RCD do 1-fenil-etanol, mas desta vez um excesso de 1,5 equivalentes de ácido heptanóico foi utilizado (Esquema 2.58).

Esquema 2.58. Teste de RCD envolvendo um sistema misto de acilantes com excesso de ácido heptanóico.

Como esperado, o aumento da concentração do ácido heptanóico no meio acarretou em uma elevação expressiva no excesso enantiomérico (e.e. = 70% no caso anterior, para e.e. = 99% neste caso). Infelizmente, a formação do subproduto persistiu e mais uma vez não foi possível calcular a conversão cromatográfica, mas tão somente determinar a proporção entre o produto e o substrato (49:51, respectivamente).

Estes resultados corroboram para a hipótese de que, utilizando a Amberlyst 15 como resina de racemização e o heptanoato de 4-clorofenila (**14**) como acilante, o subproduto **16** sempre será formado.

No entanto, o que poderia ser um resultado desanimador, serviu para abrir um caminho novo, em que a RCD poderia ser realizada não mais através de uma

transesterificação enantiosseletiva catalisada por lipase, mas por uma esterificação enzimática. Com efeito, se o problema da metodologia anterior, utilizando o heptanoato de 4-clorofenila como acilante, era a possibilidade de formação do 4-clorofenol no meio, gerando subprodutos, a utilização do ácido heptanóico como acilante despontava como uma solução.

O experimento que colocou o conceito em prova envolveu a simples mudança de acilantes, mantendo as condições reacionais originais e apenas aumentando o tempo reacional para 6 h (Esquema 2.59).

Esquema 2.59. Teste de RCD através de uma esterificação enantiosseletiva catalisada por lipase, como etapa enzimática.

Como é possível perceber através do cromatograma da reação na Figura 2.14, a utilização do ácido heptanóico como acilante descarta completamente o problema da formação do subproduto **16** (cujo $t_R = 23,24$ min).

Figura 2.14. Cromatograma do teste de RCD através de uma esterificação enantiosseletiva catalisada por lipase, como etapa enzimática.

Os resultados obtidos neste experimento foram intrigantes: enquanto uma elevada conversão foi observada para o produto (*R*)-**15a** (87%), um excesso enantiomérico moderado foi obtido (e.e. = 64%). Uma análise racional acerca do sistema estudado, revela uma clara competição entre as acilações enzimática e química, imaginando que a hidrólise química do produto formado é desprezível (dada a alta conversão do mesmo). Outra conclusão que pode ser tirada é que a acilação enzimática acontece mais rapidamente que a química, uma vez que o produto final não é obtido em sua forma racêmica.

Tendo estas constatações em mente, é fácil chegar à conclusão de que esforços para minimizar a acilação química poderiam ser benéficos para se chegar a uma RCD eficiente. Levando-se em consideração a metodologia anterior, os fatores que favorecem a acilação química são:

- (1) Quantidade da resina de troca catiônica – A acilação química acontece através de catálise ácida e está diretamente relacionada à quantidade de Amberlyst 15 no meio.

(2) Concentração do ácido heptanóico – Uma elevada concentração do acilante favorece a competição entre as reações enzimática e química, pois ele estaria disponível para as duas reações. Como a reação enzimática para o caso do 1-fenil-etanol é mais rápida, a diminuição da concentração do ácido heptanóico no meio favoreceria a RCD.

Mediante esta análise, uma nova reação foi realizada, utilizando uma quantidade menor de resina (20 mg) e uma menor concentração de ácido heptanóico (1,5 equivalentes) (Esquema 2.60).

Esquema 2.60. Eficiente RCD através de uma esterificação enantiosseletiva catalisada por lipase, como etapa enzimática.

A partir de pequenas mudanças foi possível encontrar um sistema eficiente que fosse capaz de realizar uma RCD utilizando uma resina de troca catiônica na etapa de racemização e uma esterificação enantiosseletiva catalisada por lipase na etapa enzimática. Nesta metodologia, o produto (*R*)-**15a** foi obtido com uma boa conversão (81%) e ótimo excesso enantiomérico (e.e. = 98%), como pode ser visto pelo cromatograma da reação (Figura 2.15).

Figura 2.15. Cromatograma do teste de RCD através de uma esterificação enantiosseletiva catalisada por lipase, utilizando 1,5 equivalentes de acilante.

De posse da metodologia otimizada, o passo seguinte foi aplicá-la a alcoóis quirais contendo heteroátomos. As reações para os compostos contendo os átomos de bromo, silício, fósforo e selênio, foram realizadas de maneira semelhante, variando apenas o tempo reacional de cada uma (Tabela 2.9).

Tabela 2.9. RCD de alcoóis contendo heteroátomos através de uma metodologia envolvendo uma resina de troca catiônica e uma esterificação enzimática.^a

Entrada	Composto	Grupo (Y)	Tempo reacional (h)	e.e. (%) ^b	Rendimento (%)
1	(R)-15b	Br	12	96	92
2	(R)-15c	SiMe ₃	16	85	75
3	(R)-15d	P(O)(OEt) ₂	16	21	80
4	(R)-15e	SePh	24	5	93

^a Condições gerais: 1-fenil-etanol (0,1 mmol), CAL-B (10 mg), Amberlyst 15 (20 mg), ácido heptanóico (0,15 mmol), hexano (1 mL). ^b Determinado por análise de CG com fase estacionária quiral.

Quando a metodologia otimizada de RCD foi aplicada a diferentes alcoóis contendo heteroátomos, resultados distintos foram encontrados. Os compostos contendo bromo (R)-15b e contendo o grupo trimetil silila (R)-15c (entradas 1 e 2), foram obtidos em rendimentos de ótimo a bom (92% e 75%, respectivamente) e excessos enantioméricos satisfatórios (e.e. = 96 para o composto contendo bromo e e.e. = 85% para o composto contendo silício). Nestes casos, se desejado, uma etapa de hidrólise enantiosseletiva pode ser utilizada para melhorar os excessos enantioméricos.

Entretanto, embora os compostos contendo fósforo (R)-15d e selênio (R)-15e tenham sido obtidos em rendimentos de bons a ótimos (80 e 93%, respectivamente),

baixos excessos enantioméricos (21% e 5%, respectivamente) foram alcançados. O caso do composto contendo selênio (*R*)-**15d**, que foi obtido com o mais baixo excesso enantiomérico, é capaz de trazer alguma informação que possa explicar o motivo dos resultados obtidos. A partir de dados da literatura, sabe-se que a RCE do álcool racêmico contendo selênio (*RS*)-**12**, só acontece em sua totalidade mediante reação com uma grande quantidade de enzima (200 mg de CAL-B para 0,5 mmol do substrato) e em um tempo reacional de 24 h.³⁶

Portanto, como a etapa de acilação química é mais rápida que a etapa de acilação enzimática para este composto, a consequência é a diminuição do excesso enantiomérico do produto em razão da competição entre as duas reações. De maneira análoga, é possível explicar o baixo excesso enantiomérico do produto contendo fósforo.

Este resultado, somado com a experiência alcançada durante o desenvolvimento da metodologia, serve para que possamos prever o escopo de aplicações que este tipo específico de RCD pode alcançar, mediante algumas asserções:

- (1) A velocidade da acilação enzimática deve ser muito maior que a velocidade da acilação química, para que melhores excessos enantioméricos possam ser alcançados;
- (2) A presença de nucleófilos em elevadas concentrações no meio reacional pode levar à formação de subprodutos na reação com o carbocátion intermediário da etapa de racemização, diminuindo o rendimento da reação;
- (3) O substrato e o produto devem ser estáveis a um meio altamente ácido;
- (4) Acilantes de cadeia longa favorecem a obtenção dos produtos com elevados excessos enantioméricos.

Os estudos aqui descritos compilam os esforços para a realização da RCD de alcoóis contendo heteroátomos, utilizando Amberlyst 15 e lipase. Até onde sabemos, esta é a primeira descrição de uma RCD que utilizasse resina de troca catiônica na etapa de racemização e uma esterificação enantiosseletiva na etapa enzimática.

De maneira geral, é possível traçar um paralelo entre as metodologias de RCD utilizando catalisadores de rutênio ou resinas catiônicas na etapa de racemização, em que as duas alternativas se apresentam como dois lados de uma mesma moeda (Esquema 2.61)

Esquema 2.61. Comparação entre os catalisadores de racemização para as reações de RCD de alcoóis quirais contendo heteroátomos.

Dentre os catalisadores de rutênio, embora tanto o complexo desenvolvido por Backvall quanto o desenvolvido por Leino e Kanerva, foram eficientes em racemizar alcoóis quirais enantiopuros contendo heteroátomos. Entretanto, apenas o catalisador de Leino e Kanerva apresentou evidências de racemização quando empregado em RCDs.

Devido à sua elevada quimiosseletividade, catalisadores de rutênio despontam como a escolha adequada para metodologias de RCD em que a etapa enzimática é muito lenta.

As limitações encontradas para a realização de RCDs eficientes utilizando catalisadores de rutênio – ou seja, inativação do catalisador de racemização na presença das condições enzimáticas – ainda são intrigantes e demandam mais estudos.

A Amberlyst 15, embora apresente vantagens interessantes, ainda peca por não ser quimiosseletiva, possibilitando reações paralelas que podem influenciar o rendimento e enantiosseletividade do produto desejado.

Foi possível perceber, no entanto, que mediante uma abordagem racional do sistema, algumas desvantagens de se utilizar resinas ácidas podem ser superadas. A utilização de acilantes de cadeia longa foi capaz de resolver problemas de hidrólise e acilação químicas, através da provável formação de micro-miscelas reversas.

Em contrapartida, o uso de Amberlyst 15 é adequado apenas nos casos em que a etapa enzimática é suficientemente rápida de modo que o produto possa ser obtido com elevado grau de pureza enantiomérica.

2.3. Transesterificação enzimática de silanóis catalisada por lipase.

A influência da hidroxila próxima ao átomo de silício em reações catalisadas por hidrolases, na maioria das vezes é descrita na literatura em função de reações de resolução cinética de centro quiral remoto. O fato é que o átomo de silício, por suas características peculiares, possui papel importante no reconhecimento do ambiente quiral, que em alguns casos, pode ser mais interessante que os análogos de carbono.

Dentre os trabalhos encontrados na literatura sobre o tema, uma comparação entre os átomos de carbono e silício presentes em alcoóis, na reação de esterificação catalisada por lipase de um ácido carboxílico contendo um centro quiral, foi publicado em 1991.⁶⁵ Neste trabalho, os autores tinham a intenção de interpretar o papel do silício no reconhecimento enzimático, através da comparação direta com os compostos análogos de carbono (Esquema 2.62).

Esquema 2.62. RCE de centro remoto através de esterificações enantiosseletivas catalisadas pela lipase OF 360, envolvendo alcoóis análogos de carbono e silício.

⁶⁵ Kawamoto, T.; Sonomoto, K.; Tanaka, A. *J. Biotechnol.* **1991**, *18*, 85-92.

Para os alcoóis em que $n = 0$, ou seja, *terc*-butanol quando $El = C$ ou trimetil-silanol quando $El = Si$, os autores não observaram a formação do produto esterificado em até 168 h de reação. Em ambos os casos, o impedimento estérico dos grupos *terc*-butila e trimetil-silila, aparentemente acabou impedindo o ataque da hidroxila ao complexo acil-enzima.

Nos casos em que $n > 0$, a situação foi diferente e algumas considerações foram feitas pelos autores.

Avaliando apenas os casos em que $El = Si$, e tendo como base a conversão para o (*R*)-éster correspondente e os excessos enantioméricos do (*S*)-ácido remanescente, os autores constataram que a atividade enzimática *aumentou* com a diminuição da distância entre a hidroxila e o átomo de silício, seguindo a seguinte ordem: $n = 3 < n = 2 < n = 1$. Para os compostos de silício, portanto, o melhor resultado foi alcançado quando $n = 1$, com 19 h de reação, em que a conversão para o respectivo éster foi de 52% e o (*S*)-ácido remanescente foi obtido com e.e. = 96%.

Numa comparação direta entre os átomos de carbono e silício, os resultados são ainda mais interessantes. Quando $n = 1$, a acetilação enzimática foi 10 vezes mais rápida para o compostos de silício (19 h de reação para atingir 52% de conversão), que para o análogo de carbono (196 h de reação para atingir 53% de conversão). Entretanto, quando $n = 2$ ou 3, não houve diferenças significativas na velocidade de reação entre os compostos análogos dos dois elementos.

Todas estas constatações podem ser racionalizadas de maneira muito simples: através da comparação da natureza química dos compostos de carbono e silício (Figura 2.16).

Figura 2.16. Comparação das propriedades químicas entre os alcoóis análogos de carbono e silício.

No caso em que $n = 1$, cuja comparação está disposta na figura 2.16, os autores justificaram que as diferenças entre as velocidades de reação foram pronunciadas devido a dois principais fatores: distâncias das ligações C-C e Si-C, além das diferentes nucleofilicidades do átomo de oxigênio em cada molécula.

Sabe-se que a ligação C-C é menor que a ligação Si-C e, neste caso, uma ligação mais longa favorecerá na diminuição do impedimento estérico exercido pelos grupos volumosos próximos à hidroxila. Esta seria a primeira vantagem a contar para o composto de silício.

Ademais, devido ao fato de que o silício é menos eletronegativo que o carbono, a nucleofilicidade da hidroxila no composto contendo silício seria aumentada em relação ao análogo de carbono. E esta seria outra vantagem do composto de silício.

Este raciocínio faz ainda mais sentido quando se percebe que com o aumento da distância da hidroxila em relação ao carbono ou silício ($n = 2$ ou 3), seria de se esperar que os efeitos de impedimento estérico e influência eletrônica fossem atenuados, e é o que de fato ocorre, já que os centros, seja de carbono ou silício, deixam de ter papel decisivo na velocidade da reação.

Os autores ainda corroboraram os resultados encontrados nas moléculas com $n = 1$, a partir da obtenção dos valores de K_m e V_{max} para os dois compostos. Para o composto de silício, $K_m = 132$ mmol/L e $V_{max} = 1,7$ μ mol/mg h, enquanto que para o composto de carbono $K_m = 227$ mmol/L e $V_{max} = 0,8$ μ mol/mg h.

Um outro trabalho foi publicado em 1993, acerca da RCE de centro remoto através da acilação de alcoóis primários.⁶⁶ A influência do átomo de carbono ou silício presentes na molécula também foi investigada (Esquema 2.63).

Esquema 2.63. RCE de centro remoto catalisada por lipase e comparação entre compostos análogos de carbono e silício.

Utilizando a lipase Saiken 100 proveniente do *Rhizopus japonicus*, as conversões para os ésteres em que $\text{El} = \text{C}$ ou Si foram similares, de 49% e 50%, respectivamente. RCE de centros remotos são conhecidas por serem reações mais complicadas, principalmente no que diz respeito à seletividade. Os autores investigaram a seletividade da reação em função dos excessos enantioméricos dos alcoóis remanescentes. Para o álcool em que $\text{El} = \text{C}$, obteve-se e.e. = 45%. Já para o álcool em que $\text{El} = \text{Si}$, o excesso enantiomérico foi de 95%. Aparentemente a presença do átomo de silício na molécula – e diretamente ligado ao estereocentro – influenciou positivamente na diferenciação enantiomérica da RCE de centro quiral remoto.

Os autores ainda investigaram a RCE de outros alcoóis secundários, ainda na intenção de comparar os compostos análogos de carbono e silício (Esquema 2.64).

⁶⁶ Uejima, A.; Fukui, T.; Fukusaki, E.; Omata, T.; Kawamoto, T.; Sonomoto, K.; Tanaka, A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1993**, *38*, 482-486.

Esquema 2.64. RCE de alcoóis secundários em que a hidroxila está (a) distante ou (b) próxima aos átomos “EI”.

Três lipases diferentes foram selecionadas para os estudos. A lipoproteína lipase tipo A (LPL) e a colesterol esterase tipo A (CE), ambas proveniente da *Pseudomonas* sp. foram utilizadas nas reações envolvendo os compostos em que a hidroxila estava distante dos átomos “EI” (Esquema 2.64a). Nas reações envolvendo os compostos em que a hidroxila estava próxima aos átomos “EI”, a LPL e a lipase OF 360 da *Candida cylindracea* foram utilizadas como biocatalisadores (Esquema 2.64b).

Os resultados destas reações estão dispostos na Tabela 2.10.

Tabela 2.10. Conversões e excessos enantioméricos obtidos para as RCEs catalisadas por lipase de quatro alcoóis secundários.

Entrada	R ¹	R ²	El	Lipase	Conv. (%) ^a	e.e. _{álcool} (%) ^b
1	H	OH	C	LPL	49	91 (<i>S</i>)
2	H	OH	Si	LPL	48	86 (<i>S</i>)
3	H	OH	C	CE	50	93 (<i>S</i>)
4	H	OH	Si	CE	49	88 (<i>S</i>)
5	OH	H	C	LPL	0	0
6	OH	H	Si	LPL	49	96 (<i>R</i>)
7	OH	H	C	LOF	0	0
8	OH	H	Si	LOF	48	89 (<i>R</i>)

^a Conv. = Conversão. ^b Excessos enantioméricos calculados a partir da área dos picos de cada enantiômero.

Para as reações em que “El” estava distante do centro quiral (Esquema 2.64a), os resultados da Tabela 2.10 (entradas 1-4), mostram que não houve diferenças significativas na conversão dos compostos análogos de carbono e silício. Apenas uma pequena diferença na seletividade é percebida quando o composto contendo silício (entradas 2 e 4) foi utilizado, em que foram encontrados os melhores excessos enantioméricos, quando comparadas com as reações envolvendo o composto em que El = C (entradas 1 e 2). As diferentes enzimas, LPL e CE, apresentaram semelhantes atividades e seletividades nas transformações realizadas.

Já nas reações apresentadas no Esquema 2.64b, os resultados obtidos (entradas 5-8) revelam uma influência dramática dos átomos de carbono ou silício nas RCEs. Quando o composto em que El = C (entradas 5 e 7) foi utilizado, em até 120 h não foi possível obter o produto desejado e o álcool foi obtido ao final da reação sem reagir. Porém, ao utilizar o composto análogo, em que El = Si (entradas 6 e 8), elevadas conversões foram obtidas, com excessos enantioméricos do álcool remanescente

variando de 96% quando a LPL foi utilizada a 89% quando a LOF foi empregada como fonte de lipase.

Os autores se utilizaram da mesma explicação do trabalho descrito anteriormente, sobre a influência estérica e eletrônica dos compostos análogos de carbono e silício, para compreender os resultados obtidos. De fato, para o caso dos compostos em que “El” está *distante* do centro assimétrico, as diferenças das atividades enzimáticas e enantiosseletividades são pequenas. Mas nos casos em que “El” está *próximo* do centro quiral, características como as distâncias de ligação e eletronegatividade influenciam diretamente nos resultados das reações.

No último trabalho referente à RCE de centros remotos, os autores estavam interessados em resolver um centro quiral localizado no átomo de silício.⁶⁷

Um silil-metanol quiral foi escolhido para os estudos de RCE de centro remoto, através de esterificação ou transesterificação enantiosseletiva catalisadas por hidrolases (Esquema 2.65).

⁶⁷ Fukui, T.; Kawamoto, T.; Tanaka, A. *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, 5, 73-82.

(a)

(b)

Esquema 2.65. RCEs de centro quiral remoto localizado no átomo de silício através de (a) esterificação e (b) transesterificação enantiosseletivas catalisadas por hidrolases.

Os autores realizaram uma triagem de 20 tipos de hidrolases para a reação de esterificação e 15 tipos de hidrolases para a transesterificação.

Na esterificação enantiosseletiva (Esquema 2.65a), a papaína foi a hidrolase que levou aos melhores resultados, e em 36 h de reação, a conversão obtida foi de 60%, e o álcool remanescente foi obtido com e.e. = 92%.

Quando a transesterificação enantiosseletiva foi realizada (Esquema 2.65b), a papaína foi novamente o biocatalisador que levou aos melhores resultados, neste caso em 144 h de reação, com conversão de 54% e excesso enantiomérico de 49% para o composto álcool remanescente.

Diante destes resultados, os autores escolheram a esterificação enantiosseletiva para realizar os demais estudos, por ter se mostrado uma transformação mais rápida e seletiva que a reação de transesterificação.

Foram então sintetizados outros oito substratos de modo que dois tipos de efeitos pudessem ser estudados: (1) o efeito da distância da hidroxila em relação ao

centro quiral de silício e (2) o efeito dos grupos substituintes ligados diretamente ao átomo de silício.

O efeito da distância da hidroxila em relação ao átomo de silício foi estudado na esterificação enantiosseletiva catalisada pela papaína, em que os tempos de reação apresentados abaixo de cada estrutura, são aqueles necessários para que a conversão ficasse em torno de 50% (Esquema 2.66).

Esquema 2.66. Avaliação do efeito da distância da hidroxila em relação ao estereocentro de silício na velocidade de reação e seletividade.

À medida que a distância da hidroxila em relação ao átomo de silício aumentou, houve uma notável diminuição na velocidade da reação, em que tempos mais longos (de 38 h em $n = 1$, para 186 h em $n = 3$) foram requeridos para que a conversão ficasse em torno de 50%. Os autores justificaram este efeito devido a uma diminuição da nucleofilicidade do oxigênio da hidroxila, com o distanciamento do átomo de silício. Da mesma maneira, a seletividade diminui com o aumento da distância entre a hidroxila e o silício, o que possivelmente está atrelado à dificuldade inerente das RCEs em que os centros quirais a serem resolvidos estejam cada vez mais remotos.

O efeito dos grupos ligados ao átomo de silício na reatividade e seletividade da RCE de centro remoto, também produziu informações interessantes. Dentre os exemplos apresentados nessa parte do estudo, vale ressaltar duas comparações: (1) grupos alquílicos de diferentes tamanhos ligados ao silício e (2) ausência ou presença de um grupo retirador de elétrons no anel aromático ligado ao silício.

Na primeira comparação, o grupo etila foi substituído pelo grupo *n*-hexila e os seguintes efeitos foram evidenciados (Esquema 2.67).

Esquema 2.67. Comparação entre a influência de grupos alquílicos de diferentes tamanhos ligados ao átomo de silício, na velocidade de reação e seletividade.

Enquanto na reação envolvendo o composto contendo o grupo etila, o tempo necessário para alcançar a conversão por volta de 50% foi de 38 h, no caso do composto que possuía o grupo *n*-hexila, o tempo reacional foi bem maior, de 456 h. A seletividade da reação também foi prejudicada com a inserção de um grupo alquílico maior, em que *E* passou de 16 no caso do composto contendo o grupo etila, para 3 quando o composto contendo o grupo *n*-hexila foi utilizado.

Os autores explicaram a diminuição da velocidade de reação em função do aumento do impedimento estérico do grupo ligado ao silício. A diminuição da seletividade com o aumento do grupo alquílico se deu, provavelmente, pela inabilidade da papaína de discriminar entre os grupos volumosos fenila e *n*-hexila.

Sabendo que os aspectos eletrônicos influenciam na nucleofilicidade do oxigênio da molécula, é possível fazer a comparação entre dois outros resultados do

trabalho, em que um átomo de flúor foi introduzido na posição *para* do anel aromático ligado ao silício (Esquema 2.68).

Esquema 2.68. Comparação entre a influência da ausência ou presença do flúor na posição *para* do anel aromático ligado ao átomo de silício, na velocidade de reação e seletividade.

A introdução do flúor na posição *para* do anel, teve uma influência positiva tanto na velocidade da reação (conversões em torno de 50% foram obtidas em 28 h, enquanto que para o composto *sem* o átomo de flúor no anel aromático, 38 h de reação foram necessárias), quanto na seletividade (a razão enantiomérica subiu de 16, na reação envolvendo o composto sem flúor, para 28, quando o compostos com o flúor em *para* foi utilizado).

Ao analisar estes trabalhos, a influência do átomo de silício quando este está *próximo* à hidroxila fica clara, seja em compostos na forma de silanol ou em alcoóis contendo silício. A incapacidade de se realizar a acilação do trimetil-silanol descrita por Tanaka (Esquema 2.62)⁶⁵ e as explicações por ele propostas, já davam a entender que este tipo de reação poderia ser desafiadora. Por outro lado, o efeito positivo do átomo de silício na enantiosseletividade das reações de resolução de centro remoto motivaram a nossa abordagem (Esquema 2.69)

(a) Acilação enzimática

(b) RCE de centro quiral remoto

Esquema 2.69. Proposta de (a) acetilação enzimática de um silanol arílico e (b) RCE de centro quiral remoto de um silanol benzílico, catalisadas por lipase.

Nossos questionamentos envolviam uma questão mais básica, se seria possível realizar a acilação enzimática de um silanol e, sendo factível, uma questão mais avançada, se uma RCE envolvendo um silanol em que o silício estivesse diretamente ligado ao carbono quiral poderia ser realizada.

Para elucidar tais questões, os silanóis arílico e benzílico (compostos **18a** e **21a**, respectivamente) foram escolhidos para os testes iniciais (as sínteses dos dois compostos serão descritas no Capítulo 3).

Inicialmente foi realizado uma triagem de enzimas na intenção de encontrar aquelas que fossem capazes de promover acilação enzimática do silanol **18a** (Tabela 2.11).

Tabela 2.11. Triagem de lipases para a acilação enzimática do silanol **18a**.^a

Entrada	Fonte de lipase	Temperatura (°C)	Conv. (%) ^b
1	<i>Candida antarctica B</i> (CAL-B)	32	-
2	<i>Candida antarctica B</i> (CAL-B)	50	75
3	<i>Candida rugosa</i> (Amano, tipo VII)	50	16
4	<i>Pseudomonas cepacia</i> (Amano PS-C II)	50	16
5	<i>Pseudomonas cepacia</i> (Amano PS-D I)	50	17

^a Condições gerais: **18a** (0,025 mmol), acetato de vinila (30 eq.) e lipase (20 mg) em 1,0 mL de tolueno por 24 h. ^b Conv. = Conversão. O produto foi detectado por CG-EM.

Na reação a 32 °C e CAL-B (entrada 1), o produto acetilado **24** não foi obtido em até 24 h. Quando elevou-se a temperatura para 50 °C (entradas 2-5) o produto **24** foi obtido com todas as enzimas estudadas e a maior conversão encontrada (75%) foi para o caso em que a CAL-B foi utilizada como fonte de lipase (entrada 2).

Como a reação a 50 °C e utilizando a CAL-B levou aos melhores resultados, ela foi utilizada nos estudos de acilação do silanol **18a**, variando o doador do grupo acila (Tabela 2.12)

Tabela 2.12. Triagem de doadores do grupo acila para a acilação enzimática do silanol **18a**.^a

Entrada	Acilante	Conv. 24 (%) ^b
1		75
2		66
3		10
4		40

^a Condições gerais: **18a** (0,025 mmol), acetato de vinila (30 eq.) e lipase (20 mg) em 1,0 mL de tolueno por 24 h. ^b Conv. = Conversão. O produto foi detectado por CG-EM.

Dentre os acilantes estudados, os acetatos de alquenila (entradas 1 e 2) provaram ser os melhores doadores do grupo acila, em que o acetato de vinila (entrada 1) levou ao melhor resultado.

Intrigados se o silício estava desempenhando um papel importante na acilação enzimática, utilizamos a melhor condição dos experimentos anteriores na tentativa de acilar um composto análogo de carbono, o 2-fenil-2-propanol (Esquema 2.70)

Esquema 2.70. Tentativa de acilação enzimática do 2-fenil-2-propanol

Nas condições empregadas, o isótero de carbono do silanol **18a**, o 2-fenil-2-propanol, não foi acilado em até 24 h e apenas o substrato foi detectado ao final do tempo reacional. A baixa reatividade do análogo de carbono do silanol **18a**, pode estar relacionada com a diferença de eletronegatividade e com as distâncias de cada elemento, em relação às hidroxilas, de maneira semelhante aos casos encontrados na literatura (Esquema 2.71).

Esquema 2.71. Comparação entre o 2-fenil-2-propanol e o silanol **18a**.

A partir dos resultados promissores para a acilação enzimática do silanol **18a**, partimos para a segunda etapa da proposta, que foi a tentativa de RCE do silanol **21a**. Inicialmente foi feita uma triagem de lipases, empregando o acetato de vinila como doador do grupo acila, em reações a 50 °C (Tabela 2.13).

Tabela 2.13. Testes de transesterificação do silanol **21a**, catalisada por lipase.^a

Entrada	Lipase	Proporção 21a:25 ^c
1	- ^b	100:0
2	<i>Pseudomonas cepacia</i> (Amano PS-C II)	97:3
3	<i>Candida antarctica</i> (CAL-B, Novozym 435)	59:41
4	<i>Candida rugosa</i> (Amano, tipo VII)	86:14
5	<i>Pseudomonas fluorescens</i> (Amano AK)	95:5
6	Pâncreas de porco (Sigma, tipo II)	53:47

^a Condições gerais: Substrato (50 μmol), enzima (3 mg), acetato de vinila (150 μmol) e hexano (200 μL). ^b Reação realizada sem a adição da enzima. ^c Composto **25** identificado por CG-EM e proporção **21a:25** determinada por análise em CG aquiral.

Nas condições reacionais estudadas, o produto **25** não foi obtido na reação sem enzima (Entrada 1). Nas reações em que foram utilizadas as lipases *Pseudomonas cepacia* (Amano PS-C II), *Pseudomonas fluorescens* (Amano AK) e *Candida rugosa* (Amano, tipo VII), entradas 2, 5 e 4, respectivamente, o composto acilado foi obtido nas menores conversões (3%, 5% e 14%, respectivamente). As reações envolvendo a CAL-B e a lipase de Pâncreas de porco tipo II (entradas 3 e 6, respectivamente) levaram aos melhores resultados na formação do composto **25** (41% e 47%, respectivamente).

Para avaliar a enantiosseletividade da reação da entrada 3, os compostos foram separados e o composto **21a** obtido foi derivatizado para o 1-fenil-etanol, através da

metodologia de oxidação química, reação esta que se dá com retenção de configuração.⁶⁸

Como não foi possível separar os enantiômeros do composto **21a** de maneira eficiente, tanto por CLAE quanto por CG, ambos com fase estacionária quiral, o excesso enantiomérico do composto foi determinado de maneira indireta, pela análise por CG quiral do seu produto de oxidação, o 1-fenil-etanol. Esta análise revelou que em todos os casos o 1-fenil-etanol, e por inferência o silanol **21a** remanescente das reações enzimáticas, estavam em sua forma racêmica. A transformação embora tenha sido catalisada pelas lipases, não se deu de maneira enantiosseletiva.

De maneira preliminar, os resultados aqui encontrados podem ser resumidos da seguinte maneira (Esquema 2.72).

Esquema 2.72. Resumo dos resultados obtidos no estudo de acilação enzimática de silanóis.

⁶⁸ Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9887. (d) Chan, T. H.; Nwe, K. T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6107.

Tanto o silanol arílico **18a** quanto o silanol quiral **21a** são substratos para as lipases utilizadas, na reação de acetilação enzimática. Entretanto, para o composto quiral, a transformação não foi enantiosseletiva. Talvez isso esteja relacionado com a possível pequena diferença de energia entre os estados diastereoisoméricos dos dois enantiômeros do silanol benzílico.

CAPÍTULO 3

Reações Envolvendo Oxidorredutases

REAÇÕES ENVOLVENDO OXIDORREDUTASES

3.1. Oxidação enzimática mediada por Baeyer-Villiger mono-oxigenases

O desenvolvimento de metodologias de oxidação química de compostos orgânicos de silício teve como força motriz o conceito de “grupos mascaradores de hidroxilas”, ou seja, grupos substituintes cuja ligação C–R pudesse ser facilmente oxidada para os correspondentes alcoóis (C–OH).

A utilização de grupos de silício como mascaradores de hidroxilas apareceu, então, como alternativa rápida e fácil para os casos em que a proteção de hidroxilas é inconveniente e/ou incompatível com as demais etapas sintéticas, na construção de moléculas mais complexas.

Tamao e Kumada foram os pioneiros na exploração da oxidação de organossilanos e pesquisaram extensivamente sobre o assunto.^{13a-b,69} Trabalhando principalmente com grupos do tipo $-\text{SiR}_n\text{F}_{3-n}$ ou $-\text{SiR}_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{NR}_2$ ou OR), provaram que a oxidação da ligação C–Si poderia ser realizada tanto utilizando o H_2O_2 (Esquema 3.1a), quanto o ácido *m*-cloro perbenzóico (*m*CPBA, Esquema 3.1b), como oxidantes, e que a transformação também era estéreo-específica.

⁶⁹ (a) Tamao, K.; Kanui, T.; Akita, M.; Iwahara, T.; Kanatani, R.; Yoshida, J.; Kumada, M. *Tetrahedron* **1983**, 39, 983-990. (b) Tamao, K.; Ishida, N. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 269, C37-C39. (c) Tamao, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 321-324.

(a)

 R = alquil

 X = H, F, Cl, NR_2 ou OR

(b)

 $\text{Si} = \text{SiF}_3$ ou SiF_5^{2-}

Esquema 3.1. Oxidação estéreo-específica da ligação Si-C utilizando (a) H_2O_2 ou (b) *mCPBA* como oxidantes.

Em seus trabalhos, a partir de evidências espectroscópicas para silanos fluorados,^{8b,69a} Tamao e Kumada propuseram um mecanismo para as oxidações de compostos de silício (Esquema 3.2).

Esquema 3.2. Mecanismo da oxidação de fluorossilanos proposto por Tamao e Kumada.

Inicialmente (1) o composto tetraédrico de silício sofre o ataque de **D**, que pode ser tanto o íon fluoreto ou um solvente doador de elétrons, formando um intermediário pentacoordenado numa etapa rápida. O átomo de silício neste intermediário é mais eletrofílico e por esta razão pode sofrer o ataque do peróxido de hidrogênio (2) na posição *trans* em relação ao átomo de flúor. Passando por um estado de transição em que o silício está hexacoordenado (3), há a migração de um dos grupos **R** em um “ataque frontal”, que explica a preservação do estereocentro no carbono. A liberação de água (4), nova etapa de oxidação (5) e posterior hidrólise (6) levam aos produtos oxidados de interesse.

Este mecanismo é interessante pois explica de maneira satisfatória duas características interessantes da oxidação do tipo Tamao-Kumada: a adição de fonte de fluoreto e/ou solventes doadores é importante para a oxidação de organossilanos e que a retenção da configuração do estereocentro é derivada da orientação do oxidante na espécie hexacoordenada.

Embora haja alguma divergência sobre pequenos aspectos da proposta mecanística de Tamao e Kumada,^{8b,70} e este ainda seja um tema que pode ser explorado com mais detalhes, de uma maneira geral o mecanismo proposto é bem aceito e está em concordância com observações experimentais.

A particularidade dos compostos de silício utilizados na oxidação do tipo Tamao-Kumada está na presença de pelo menos um grupo **X** (de eletronegatividade maior que o carbono) diretamente ligado ao átomo de silício, de modo que este possua uma carga parcial positiva elevada. Quanto maior for a eletronegatividade do grupo **X** em relação ao carbono, ou quanto maior for a quantidade de grupos **X** diretamente

⁷⁰ Prouilhac-Cros, S.; Babin, P.; Bennetau, B.; Dunoguès, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 513-516.

ligados ao silício, maior será a reatividade do composto em reações de oxidação nas condições de Tamao-Kumada (Esquema 3.3).^{69a}

Esquema 3.3. Reatividade dos compostos de silício nas condições de oxidação do tipo Tamao-Kumada.

Na esteira dos trabalhos realizados por Tamao e Kumada, Fleming lançou a sua abordagem para as reações de oxidação de organossilanos. Em contraponto à natureza reativa da maioria dos compostos utilizados na oxidação de Tamao-Kumada, ele propôs a utilização de um aril-silano como grupo mascarador.

Esta é uma estratégia interessante, pois quanto mais neutro for o grupo mascarador de hidroxila frente à maioria das condições reacionais, com mais versatilidade ele pode ser empregado. Por outro lado, às custas de sua neutralidade, aril-silanos são mais difíceis de serem oxidados nas condições de Tamao-Kumada. Sabendo dessas características, Fleming propôs a utilização do grupo dimetil-fenil-silano com a finalidade específica de que ele poderia ser facilmente convertido em um halossilano que, por sua vez, é passível de oxidação por peróxidos ou perácidos (Esquema 3.4).^{13c}

Esquema 3.4. Oxidação de Fleming em duas etapas de um dimetil-fenil-silano.

Em um procedimento em duas etapas, iniciando com uma protodessililação usando HBF_4 para gerar o respectivo fluorossilano, seguida da oxidação utilizando $m\text{CPBA}$, Fleming foi capaz de provar o seu conceito. Quase tão importante quanto a nova metodologia de oxidação, é a retenção da configuração do carbono quiral ligado ao silício, assim como acontece na metodologia de Tamao-Kumada.

Fleming ainda aperfeiçoou a sua proposta, implementando uma reação *one-pot* em que a etapa de protodessililação foi substituída por uma bromodessililação, com geração de bromo molecular *in situ* e posterior oxidação utilizando ácido peracético, também com retenção de configuração (Esquema 3.5).

Esquema 3.5. Oxidação de Fleming *one-pot* de um dimetil-fenil-silano.

Em termos gerais o mecanismo da reação está dividido nas seguintes etapas: dessililação e reações consecutivas de oxidação (Esquema 3.6).^{8b,71}

⁷¹ Li, J. J. *Name Reactions*; 4^a Ed., Springer, New York, 2009, 621 pp.

(a) Dessililação

(b) Oxidação

Esquema 3.6. Mecanismo da oxidação de Fleming.

A etapa de dessililação (Esquema 3.6a) se inicia com o ataque do par de elétrons do anel aromático ao eletrófilo E^+ (1), formando um intermediário em que o eletrófilo está substituído em *ipso* e o carbocátion formado é estabilizado por hiperconjugação dos orbitais do átomo de silício em β .⁷² Em seguida o haleto X^- ataca o átomo de silício eletrofílico (2), gerando o halossilano que será oxidado.

Na etapa de oxidação (Esquema 3.6b) o halossilano é atacado pelo perácido (3), formando o intermediário peróxi-silila, e um dos grupos ligados ao silício migra em um mecanismo semelhante ao da oxidação de Baeyer-Villiger (4), formando o

⁷² (a) Eaborn, C. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4858. (b) Eaborn, C.; Webster, D. E. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4449. (c) Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496-1500.

primeiro produto de oxidação. Outras duas etapas de oxidação (5) são necessárias para a formação do produto completamente oxidado, que após hidrólise (6), leva ao álcool desejado.

Os métodos de oxidação química de organossilanos são bem compreendidos desde a segunda metade da década de 80. Entretanto até o presente momento não foi realizando nenhum esforço para promover a oxidação da ligação C–Si de maneira enzimática.

Neste sentido, que estratégia enzimática poderia ser utilizada para realizar a oxidação da ligação C–Si? A resposta pode estar relacionada com o uso emergente das Baeyer-Villiger mono-oxigenases (BVMOs) dependentes de flavina.

As enzimas que catalisam reações de oxidação-redução são as chamadas oxirredutases e estão divididas em vinte e duas subclasses que diferem pelo tipo de oxidação que elas catalisam. Numa classificação mais geral, as oxirredutases podem ser classificadas como: oxidases, peroxidases, oxigenases/hidroxilases e desidrogenases/redutases.⁷³

As mono-oxigenases são enzimas da subclasse das oxigenases e, como o próprio nome sugere, se diferenciam das demais por catalisar a inserção de *um único* átomo de oxigênio em diversas moléculas orgânicas.⁷⁴

⁷³ Xu, F. *Ind. Biotechnol.* **2005**, 1, 38-50.

⁷⁴ (a) Panke, S.; Withoult, B.; Schmid, A.; Wubsoits, M. G. *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, 64, 2032-2043. (b) Van Hellemond, E. W.; Janssen, D. B. Fraaije, M. W. *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, 73, 5832-5839. (c) Gorlatova, N.; Tchorzewski, M.; Kurihara, T.; Soda, K.; Esaki, N. *Appl Environ. Microbiol.* **1998**, 64, 1029-1033.

Dentre as mono-oxigenases, pode-se destacar as Baeyer-Villiger mono-oxigenases (BVMOs), que catalisam a transformação de aldeídos e cetonas ao éster correspondente, de maneira análoga à reação de Baeyer-Villiger.⁷⁵

As BVMOs são mono-oxigenases dependentes de flavina. Neste caso, a enzima está fortemente ligada à flavina, que age como grupo prostético, e por este motivo, participa ativamente do mecanismo de oxidação. Além disso, a maioria destas enzimas necessita de um co-fator (NAD(P)H) para catalisar a incorporação de oxigênio ao substrato.

Nas reações enzimáticas de Baeyer-Villiger, o NAD(P)H reduz a flavina para que ocorra a ativação do oxigênio molecular e, assim, seja formada a espécie reativa (peroxiflavina ou hidroperoxiflavina). Em seguida, a flavina age de maneira análoga ao papel do perácido na oxidação química de Baeyer-Villiger, transferindo um átomo de oxigênio para o substrato orgânico e produzindo a hidroxiflavina, que após a liberação de H₂O, restitui a flavina oxidada. (Esquema 3.7).

⁷⁵ Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.

Esquema 3.7. Mecanismo de oxirredução catalisado por mono-oxigenase.

Além de catalisar a inserção de oxigênio em compostos carbonilados por meio de uma reação do tipo Baeyer-Villiger, as BVMO também já foram utilizadas em oxidações de heteroátomos. Estudos na literatura envolvendo BVMOs realizaram a sulfoxidação enantiopreferencial de sulfetos pró-quirais,⁷⁶ oxidação de selenetos para selenóxidos,⁷⁷ resolução cinética oxidativa de selenetos,⁷⁸ e oxidação de ácidos

⁷⁶ (a) Rioz-Martínez, A.; Bisogno, F. R.; Rodríguez, C.; de Gonzalo, G.; Lavandera, I.; Torres Pazmiño, D. E.; Fraaije, M. W.; Gotor, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1431. (b) de Gonzalo, G.; Torres Pazmiño, D. E.; Ottolina, G.; Fraaije, M. W.; Carrea, G. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, 16, 3077. (c) de Gonzalo, G.; Torres Pazmiño, D. E.; Ottolina, G.; Fraaije, M. W.; Carrea, G. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, 17, 130.

⁷⁷ Andrade, L. H.; Pedrozo, E. C.; Leite, H. G.; Brondani, P. B. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2011**, 73, 63.

⁷⁸ Brondani, P. B.; Guilhoto, N. M. A. F.; Dudek, H. M.; Fraaije, M. W.; Andrade, L. H. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10431.

borônicos, ésteres borônicos e trifluoroboratos de potássio^{76b-c,79} e resolução cinética oxidativa de ésteres borônicos (Esquema 3.8).^{79b,80}

Esquema 3.8. Oxidação de heteroátomos mediada por mono-oxigenases.

Considerando a oxidação química de organossilanos e as reações de oxidação catalisadas por BVMOs, a nossa proposta se apresenta como uma amálgama dos dois assuntos (Esquema 3.9).

⁷⁹ (a) Walsh, C. T.; Chen, Y.-C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 333-343.
(b) Brondani, P. B.; de Gonzalo, G.; Fraaije, M. W. Andrade, L. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2169.

⁸⁰ Brondani, P. B.; Dudek, H.; Reis, J. S.; Fraaije, M. W.; Andrade, L. H. *Tetrahedron: Asymm.* **2012**, *23*, 703.

Esquema 3.9. Proposta dos estudos envolvendo a oxidação enzimática de organossilanos por Baeyer-Villiger mono-oxigenases.

Dentre os questionamentos iniciais estavam se as classes de compostos escolhidos (silanos, silanóis e alcóxissilanos) eram compatíveis com as condições de oxidação por BVMO em meio aquoso e se eram reativos o suficiente para serem oxidados pela enzima. Para o caso dos compostos benzílicos racêmicos, estávamos intrigados se, havendo oxidação enzimática, a transformação seria enantiosseletiva.

Além disso, os grupos presentes nas estruturas propostas, teriam alguma influência na oxidação por BVMO?

Para tentar elucidar estas questões, foram escolhidos diversos compostos arílicos (Figura 3.1a) e benzílicos (Figura 3.1b) para compor o escopo de substratos que seria utilizado nos estudos com BVMOs.

Figura 3.1. Substratos (a) arílicos e (b) benzílicos escolhidos para os estudos de oxidação enzimática envolvendo BVMOs.

Dos substratos escolhidos apenas o composto **17a** é comercial e foi adquirido para a realização dos estudos propostos. Os demais substratos tiveram que ser sintetizados e as metodologias são descritas à seguir.

O composto **17b** foi preparado através da formação do reagente de Grignard apropriado e captura com o cloreto de dimetil-silano (Esquema 3.10).

Esquema 3.10. Síntese do silano **17b**.

Embora o rendimento do composto **17b** tenha sido baixo, foi suficiente para que ele pudesse ser usado nos estudos planejados.

A síntese do compostos **17c** foi realizada a partir da 4-bromo-acetofenona, em que inicialmente a cetona foi protegida formando o cetal derivado, que através da troca bromo-lítio, subsequente reação com o eletrófilo de silício e posterior desproteção do cetal, gerou o produto de interesse em rendimento moderado (55%, Esquema 3.11).

Esquema 3.11. Síntese do silano **17c**.

A síntese do silano naftílico **17d** foi realizada a partir da formação do reagente de Grignard do brometo adequado, seguida da captura com o eletrólifo de silício (Esquema 3.12).

Esquema 3.12. Síntese do silano **17d**.

As sínteses dos silanos quirais **20a-b** foram feitas a partir da preparação do cloreto apropriado em reações de cloração do álcool benzílico de partida, utilizando HCl concentrado como agente de cloração, seguida da formação do reagente de Grignard derivado e subsequente captura do eletrófilo de silício (Esquema 3.13).

Esquema 3.13. Síntese dos silanos **20a-b**.

A síntese do composto **20c** necessitou de uma metodologia de cloração diferente, utilizando SOCl_2 e piridina. Em seguida este cloreto foi submetido à metodologia de formação do Grignard citada anteriormente, produzindo o silano resultante (Esquema 3.14).

Esquema 3.14. Síntese do silano quiral **20c**.

O silanol **21a** foi sintetizado por uma metodologia semelhante à utilizada para a síntese dos silanos **20a-c**. Partindo-se do cloreto **19a**, aplicando o Me_2SiCl_2 como eletrófilo foi possível chegar aos clorossilano intermediário, que após tratamento com Et_3N e H_2O , gerou o composto **21a** em bom rendimento (Esquema 3.15).

Esquema 3.15. Síntese do silanol quiral **21a**.

De maneira semelhante, após a formação dos intermediários clorossilanos e posterior reação com metanol e imidazol, os alcóxissilanos **22a,b** foram sintetizados em bons rendimentos (Esquema 3.16).

Esquema 3.16. Síntese dos alcóxi-silanos quirais **22a,b**.

Como alguns dos substratos escolhidos para os estudos de oxidação enzimática utilizando as BVMOs são inéditos, os experimentos de oxidação química se fizeram necessários, contribuindo para o entendimento de como estas reações se processam

quimicamente (em relação a aditivos e condições reacionais), conhecimentos estes que poderiam ser úteis na realização dos estudos de oxidação pela via enzimática.

Inspirando-se em um trabalho da literatura,⁸¹ em que eficientes oxidações de silanos eram realizadas por uma metodologia *sem* a adição da fonte de fluoreto, um experimento de oxidação do silano **20a** foi realizado utilizando as condições descritas pelos autores (Esquema 3.17).

Esquema 3.17. Experimento de oxidação do silano **20a** para o 1-fenil-etanol.

O processo oxidativo compreende a inserção do átomo de oxigênio entre cada uma das ligações que o silício faz com o seus grupos substituintes, como apresentado anteriormente. Na ausência da fonte de fluoreto, o solvente deve atacar o silício para formar o intermediário pentacoordenado. Em seguida deve haver o ataque da peroxila no silício, formando o estado de transição hexacoordenado em que ocorre a transferência de um dos grupos ligados ao silício. Esta migração obedece a ordem de aptidão migratória em oxidações do tipo Baeyer-Villiger, formando um intermediário monoalcóxi-silano. Este tipo de oxidação se repete outras três vezes, e após uma etapa de hidrólise o álcool de interesse é formado.

Na reação do Esquema 3.17, em até 120 h de reação a conversão para o respectivo álcool foi de apenas 24%.

⁸¹ Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8709.

Embora o silano **20a** tenha sido oxidado parcialmente, a maneira lenta com que a reação ocorreu já indicava que esta metodologia não era a mais eficiente.

A partir de relatos da literatura e de aspectos mecanísticos,^{69a} já era esperado que a adição de uma fonte de fluoreto fosse facilitar o processo oxidativo. Portanto, decidiu-se realizar um experimento utilizando uma metodologia com a adição de uma fonte de fluoreto na forma de NaF. Além dessa mudança, uma maior quantidade de H₂O₂ (30 equivalentes) foi adicionada e também a temperatura foi aumentada (50°C), em relação a metodologia anterior (Esquema 3.18).

Esquema 3.18. Oxidação do silano **20a** por uma metodologia com adição de fonte de fluoreto.

Como uma eficiente oxidação química do silano **20a** foi obtida (conversão de 100% para o 1-fenil-etanol), foram realizados experimentos de oxidação química tanto com o silanol **21a** quanto com o alcóxi-silano **22a**, utilizando a mesma metodologia (Esquema 3.19).

Esquema 3.19. Oxidação do silanol **21a** e do alcóxi-silano **22a** por uma metodologia com adição de fonte de fluoreto.

Utilizando a metodologia com adição de fluoreto, também o silanol **21a** e o alcóxi-silano **22a** foram eficientemente oxidados para o 1-fenil-etanol derivado (conversão de 100% em ambos os casos).

Em um estágio realizado no Grupo de Enzimologia da Universidade de Groningen – Holanda, sob a supervisão do professor Dr. Marco W. Fraaije, os compostos de silício sintetizados previamente em nosso grupo de pesquisa foram então submetidos a reações envolvendo Baeyer-Villiger mono-oxigenases (BVMO).

Três tipos de BVMOs foram escolhidas para os estudos, levando-se em consideração o escopo de substratos conhecidos cuja oxidação elas catalisavam: CRE2-PAMO (Fenil-acetona mono-oxigenase), CRE2-PAMO M446G (fenil-acetona mono-oxigenase mutante) e CRE2-HAPMO (Hidróxi-acetofenona Mono-oxigenase).

O termo “CRE2” como prefixo significa co-enzima de regeneração enzimática, tradução livre do inglês *Coenzyme Regenerating Enzyme*, onde o número 2 diz respeito à segunda geração desse tipo de enzimas. Basicamente é um tipo de BVMO engenheirada auto-suficiente, que possui a enzima de regeneração do co-fator, fosfite desidrogenase (PTDH), fundida à BVMO. Duas enzimas em um só arranjo.⁸²

Como apenas a enzima CRE2-HAPMO estava em sua forma pura, e à título de ampliação do conhecimento, foram necessárias etapas de cultivo de micro-organismos para a produção das enzimas CRE2-PAMO e CRE2-PAMO M446G, e posterior etapa de purificação enzimática, antes da realização das oxidações enzimáticas dos

⁸² (a) Torres Pazmiño, D. E.; Snajdrova, R.; Baas, B.-J.; Mihovilovic, M. M. D.; Fraaije, M. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2275-2278. (b) Torres Pazmiño, D. E.; Riebel, A.; de Lange, J.; Rudroff, F.; Mihovilovic, M. D.; Fraaije, M. W. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2595-2598.

compostos de silício. Estas etapas foram realizadas com o auxílio da aluna de doutorado Marzena Krzek e da aluna de pós-doutorado Patrícia B. Brondani.

Os micro-organismos foram cultivados utilizando a metodologia desenvolvida pelo grupo.^{82b}

Após a obtenção do extrato protéico bruto, passou-se para a etapa de purificação. A CRE2-PAMO (e todas as proteínas da série CRE2) é uma enzima que possui uma cauda com etiquetas de poli-histidina (*His-tagged*), que permitem que elas sejam purificadas por colunas de Ni-sefarose (Figura 3.2).

Figura 3.2. Complexação da enzima contendo etiquetas de poli-histidina na coluna de Ni-sefarose.

Portanto a purificação da CRE2-PAMO foi feita através de eluição em uma coluna de Ni-sefarose através das seguintes etapas (Figura 3.3).

Figura 3.3. Etapas da purificação enzimática com coluna de Ni-sefarose.

Inicialmente a coluna foi equilibrada com o tampão (no caso Tris-HCl 50 mM pH 7,5). Então o extrato bruto foi aplicado na coluna e como a CRE2-PAMO era a única proteína que possuía etiquetas de poli-histidina, apenas ela complexaria com o níquel presente na coluna de Ni-sefarose, ficando retida, e todas as outras proteínas foram eluídas antes dela. A eluição com tampão continuou até a remoção de todas as proteínas indesejadas. Por fim a CRE2-PAMO foi eluída da coluna adicionando imidazol (solubilizado em tampão), que complexa com a coluna de Ni-sefarose, liberando a enzima de interesse.

Após a purificação, obteve-se uma solução de CRE2-PAMO concentrada e então um gel de eletroforese desnaturante foi feito para verificar de maneira qualitativa, tanto a pureza quanto o tamanho da proteína (Figura 3.4).

Figura 3.4. Gel de eletroforese desnaturante.

Através da intensidade da mancha referente à proteína após a etapa de purificação, é possível ver que a CRE2-PAMO foi obtida com elevado grau de pureza. Além disso, a partir do marcador de peso molecular, pode-se constatar que a proteína obtida tem por volta de 100 kDa, o que está de acordo com o peso esperado (100,4 kDa).^{82a}

A quantificação da CRE2-PAMO foi feita por meio de espectroscopia de UV-Vis.

Em seguida foram feitos experimentos de atividade tanto para a porção BVMO quanto para a porção PTDH da CRE2-PAMO, por meio da comparação dos k_{obs} para as duas reações modelo.

A medida de atividade da porção PAMO da enzima foi feita através da reação de Baeyer-Villiger da fenil-acetona, substrato modelo da CRE2-PAMO, para a formação do acetato de benzila (Esquema 3.20).

Esquema 3.20. Experimento de atividade da porção PAMO da CRE2-PAMO.

O experimento de atividade foi realizado utilizando a fenil-acetona como substrato, adicionando a CRE2-PAMO, o NADPH como co-fator e utilizando Tris-HCl 50 mM pH 7,5 como solvente. A reação foi realizada em uma cubeta dentro de um espectrofotômetro e analisou-se a diminuição da absorção do NADPH (340 nm) em função do tempo (120 s).

Através da variação da absorbância em função do tempo (dAbs/min) obtida, e a partir do coeficiente de extinção molar do NADPH e do caminho ótico, calculou-se a concentração de NADPH consumida. Utilizando a concentração determinada para a enzima, calculou-se $k_{\text{obs}} = 2,0 \text{ s}^{-1}$, que está em boa concordância com o k_{cat} esperado nesta reação que era $2,9 \text{ s}^{-1}$ envolvendo a CRE2-PAMO.^{82a}

Também a atividade da porção PTDH da CRE2-PAMO foi avaliada, a partir da conversão de fosfito para fosfato, catalisada pela fosfito desidrogenase (Esquema 3.21).

Esquema 3.21. Experimento de atividade da porção PTDH da CRE2-PAMO.

O experimento foi realizado utilizando a mesma enzima, no entanto o substrato adicionado foi o fosfito, com NADP^+ como co-fator e Tris-HCl 50 mM pH = 7,5 como solvente. Neste caso, acompanhou-se o aumento da absorção do NADPH via UV-Vis durante 120 s.

O k_{obs} calculado foi de $6,05 \text{ s}^{-1}$, que também está em boa concordância com o $k_{\text{cat}} = 6,5 \text{ s}^{-1}$ da literatura.^{82a}

Os procedimentos para o cultivo dos micro-organismos, purificação enzimática, quantificação protéica e experimentos de atividade enzimática para a enzima CRE2-PAMO M446G são análogos aos descritos para a CRE2-PAMO e serão omitidos neste tópico.

De posse das enzimas puras, deu-se início aos estudos de oxidação enzimática dos compostos de silício.

Inicialmente dois compostos arílicos de silício foram escolhidos como substratos modelo para a reação de oxidação catalisada por BVMOs, o silano **17a** e o silanol **18a**. Como nas oxidações químicas a adição de uma fonte de fluoreto foi importante para acelerar a velocidade da reação, decidimos adicionar 2 eq. de NaF às reações catalisadas CRE2-PAMO (Tabela 3.1).

Tabela 3.1. Experimentos de oxidação de um silano e de um silanol utilizando CRE2-PAMO e NaF como aditivo.^a

Entrada	pH	Enzima	Substrato	Produto	Sub:Prod (%) ^d
1	7,5	CRE2-PAMO	17a	- ^c	100:0
2	7,5	- ^b	17a	- ^c	100:0
3	9,0	CRE2-PAMO	17a	18a	73:27
4	9,0	- ^b	17a	18a	72:28
5	7,5	CRE2-PAMO	18a	- ^c	100:0
6	7,5	- ^b	18a	- ^c	100:0
7	9,0	CRE2-PAMO	18a	- ^c	100:0
8	9,0	- ^b	18a	- ^c	100:0

^a Condições gerais: Substrato (10 mM), Enzima (2 μM), NADPH (200 μM), Fosfite (20 mM), tampão (440 μL). ^b (-) = Reação sem enzima. ^c (-) = Nenhum produto foi detectado. ^d Porporção obtida via CG-EM pela integração da área dos picos.

A partir do mecanismo de reação, esperava-se que o silanol e/ou o fenol derivados fossem obtidos como produto de oxidação do silano e, no caso do silanol, o fenol fosse produzido. Entretanto, pela possibilidade de que intermediários da reação de oxidação pudessem ser obtidos, todas as reações foram analisadas por CG-EM.

O que se pode constatar dessas primeiras reações é que o pH apresentou uma influência significativa na oxidação de silano para silanol. Quando a reação foi realizada em pH 7,5 (entradas 1 e 2), tanto na reação com enzima quanto na reação controle, apenas a presença do silano foi detectada via CG-EM. Quando a reação foi realizada em pH 9,0 (entradas 3 e 4), o silanol foi produzido em conversões semelhantes para a reação com ou sem CRE2-PAMO.

Nas reações realizadas com o silanol como substrato (entradas 5-8), nenhum produto foi obtido e o substrato foi recuperado ao final da reação sem reagir.

O resultado das reações envolvendo o silano **17a** em pH 9,0 nos intrigaram, já que a formação de silanóis a partir de silanos geralmente é feita a partir de catálise metálica. Nesse caso, mesmo na reação *sem* catalisador, o silanol foi obtido. Os próximos experimentos foram elaborados para tentar esclarecer estas dúvidas.

O tempo reacional foi aumentado (de 16 para 24 h) e uma quantidade maior de enzima (de 2 para 4 μM) foi utilizada. Foram realizadas reações com ou sem NaF, bem como variou-se a quantidade de NaF utilizada (1 ou 2 eq.). Além disso, em algumas reações, testou-se a adição de 10% de metanol, que não era danoso à enzima e poderia ajudar na formação do intermediário pentacoordenado passível de ataque pela peróxi-flavina (Tabela 3.2).

Tabela 3.2. Experimentos de oxidação de um silano e de um silanol utilizando uma quantidade maior de CRE2-PAMO, NaF e metanol.^a

Entrada	pH	NaF (μL)	Metanol (μL)	Substrato	Produto	Sub:Prod (%) ^c
1	7,5	5	- ^c	17a	- ^d	100:0
2	9,0	5	- ^c	17a	18a	91:9
3	7,5	5	- ^c	18a	- ^d	100:0
4	9,0	5	- ^c	18a	- ^d	100:0
5	7,5	10	- ^c	17a	- ^c	100:0
6	9,0	10	- ^c	17a	18a	87:13
7	7,5	10	- ^c	18a	- ^d	100:0
8	9,0	10	- ^c	18a	- ^d	100:0
9	9,0	5	50	17a	18a	77:23
10	9,0	5	50	18a	- ^d	100:0
11	9,0	- ^b	50	17a	18a	72:27
12	9,0	- ^b	50	18a	- ^d	100:0

^a Condições gerais: Substrato (10 mM), Enzima (4 μM), NADPH (200 μM), Fosfite (20 mM), tampão (o suficiente para completar 500 μL). ^b (-) = Reação sem NaF. ^c (-) = Reação sem metanol. ^d (-) = Produto não detectado. ^e Porporção obtida via CG-EM pela integração da área dos picos.

A tendência das reações testadas anteriormente se manteve. Nas reações em pH 7,5 (entradas 1 e 5), o silano **17a** permaneceu sem reagir, mesmo com o aumento da concentração enzimática. Entretanto, quando o pH utilizado foi de 9,0 (entradas 2, 6, 9 e 11), a formação do silanol **18a** foi identificada em todos os casos. Dentre as reações envolvendo o silanol **18a** como substrato, não foi possível identificar nenhum tipo de produto, independente do pH utilizado.

Aparentemente, a presença de metanol como co-solvente nas reações com o composto **17a** como substrato, favoreceu a formação do silanol.

Nas reações controle (sem enzima) em pH 7,5 apenas os respectivos compostos de partida foram evidenciados. Já as reações controle em pH 9,0 provaram que a

oxidação do silano **17a** para o silanol **18a** acontecia nas mesmas proporções das reações enzimáticas, mesmo sem BVMO para catalisar a reação. A exemplo das reações enzimáticas, o composto **18a** permaneceu inerte em todas as reações controle realizadas.

Na hipótese de que o tempo reacional não estaria sendo suficiente para que a enzima mostrasse alguma atividade, foram realizadas reações em 58 h (*overweekend*).

Dessa vez, além dos compostos **17a** e **18a**, foram incluídos também um alcóxi-silano aromático, composto **18b**, um silano (composto **20a**) e um silanol (composto **21a**), ambos benzílicos (Figura 3.5).

Figura 3.5. Compostos de silício utilizados nas reações em 58 h.

As reações foram feitas em condições semelhantes às anteriores, com as respectivas reações controle, sem enzima (Tabela 3.3).

Tabela 3.3. Experimentos de oxidação dos organo-silanos selecionados utilizando a CRE2-PAMO em reações de 58 horas (overweekend).^a

Entrada	pH	Enzima	Substrato	Produto	Sub:Prod (%) ^b
1	7,5	CRE2-PAMO	17a	-	100:0
2	7,5	-	17a	-	100:0
3	9,0	CRE2-PAMO	17a	18a	35:65
4	9,0	-	17a	18a	29:71
5	7,5	CRE2-PAMO	18a	-	100:0
6	7,5	-	18a	-	100:0
7	9,0	CRE2-PAMO	18a	-	100:0
8	9,0	-	18a	-	100:0
9	7,5	CRE2-PAMO	18b	18a	0:100
10	7,5	-	18b	18a	0:100
11	9,0	CRE2-PAMO	18b	18a	0:100
12	9,0	-	18b	18a	0:100
13	7,5	CRE2-PAMO	20a	21a	43:57
14	7,5	-	20a	21a	51:49
15	9,0	CRE2-PAMO	20a	21a	50:50
16	9,0	-	20a	21a	59:41
17	7,5	CRE2-PAMO	21a	-	100:0
18	7,5	-	21a	-	100:0
19	9,0	CRE2-PAMO	21a	-	100:0
20	9,0	-	21a	-	100:0

^a Condições gerais: Substrato (10 mM), Enzima (4 μ M), NADPH (200 μ M), Fosfito (20 mM), NaF (10 mM) tampão (o suficiente para completar 500 μ L). ^b Porporção obtida via GC aquiral ou quiral pela integração da área dos picos.

De maneira semelhante aos resultados anteriores, para o composto **17a** a formação do silanol **18a** só aconteceu em pH 9,0 (entradas 3 e 4), seja com ou sem enzima. O maior tempo reacional levou a uma maior formação do composto **18a** nestes casos, do que nas reações em menores tempos.

Mais uma vez, o composto **18a** não reagiu nas condições estudadas (entradas 5-8). O alcóxi-silano aromático (composto **18b**) foi totalmente convertido no composto **18a** em todos os casos estudados (entradas 9-12), o que indica a hidrólise desse composto no meio.

O silano benzílico (composto **20a**) foi convertido no silanol correspondente (composto **21a**) em todos os casos estudados, tanto em pH 7,5 quanto em pH 9,0. Após separação por placa preparativa, o silano remanescente e o silanol oxidado foram submetidos à oxidação química, que ocorre com retenção de configuração, e o 1-fenil-etanol foi analisado por cromatografia gasosa com fase estacionária quiral. Contatou-se que os produtos obtidos estavam em sua forma racêmica, o que indica que a oxidação do silano **20a** se deu sem enantiosseletividade.

Seguindo o comportamento do silanol arílico **18a**, também o silanol benzílico (composto **21a**) não reagiu nas condições estudadas.

Durante a execução do trabalho surgiu a dúvida se a enzima ainda estaria ativa. Para esclarecer esta questão, experimentos utilizando a fenil-acetona foram realizados. Concomitantemente, silanos mais reativos frente a reação de oxidação (em que o átomo de silício possuísse maior acidez e, portanto, mais suscetível a ataque nucleofílico, estivesse presente) foram utilizados nos experimentos (Figura 3.6).

Figura 3.6. Avaliação da atividade enzimática empregando substratos mais reativos.

As reações foram realizadas em 24 horas de tempo reacional, utilizando apenas em pH 7,5, com ou sem a adição de NaF (Tabela 3.4).

Tabela 3.4. Experimentos de oxidação dos compostos **26** e **17b,c** utilizando a CRE2-PAMO.^a

Entrada	NaF (mM)	Enzima	Substrato	Produtos ^b
1	-	CRE2-PAMO	26	
2	-	-	26	- ^c
3	20	CRE2-PAMO	26	
4	20	-	26	- ^c
5	-	CRE2-PAMO	17b	
6	-	-	17b	
7	20	CRE2-PAMO	17b	
8	20	-	17b	
9	-	CRE2-PAMO	17c	
10	-	-	17c	
11	20	CRE2-PAMO	17c	
12	20	-	17c	

^a Condições gerais: Substrato (10 mM), Enzima (4 μ M), NADPH (200 μ M), Fosfito (20 mM), NaF (10 mM) tampão (o suficiente para completar 500 μ L). ^b Identificação e proporção obtidos via GC-MS. ^c Apenas a fenil-acetona (composto 6) foi obtida ao final da reação.

Nas reações controle, utilizando a fenil-acetona (composto **26**) como substrato (entradas 1-4) e ausência da enzima, apenas o composto de partida estava presente no final do tempo reacional. Na presença da enzima, foi possível identificar o total consumo do substrato e a formação majoritária do acetato de benzila (produto da reação de Baeyer-Villiger) e minoritária do álcool benzílico (produto da hidrólise do acetato de benzila). Foi possível concluir que nas condições estudadas, a presença de NaF não exerceu influência negativa sobre a atividade enzimática.

Nas reações envolvendo o composto **17b** (entradas 5-8), aparentemente a enzima está desempenhando um papel na oxidação do composto ao silanol correspondente, já que maiores conversões foram obtidas nas reações com CRE2-PAMO (90% e 94%) do que nas reações controle (78% e 80%). Entretanto, o meio aquoso ainda interferiu na reação, provocando oxidação hidrolítica do silano, mesmo na ausência da enzima.

Uma evidência mais contundente de que a enzima estava de fato aceitando o substrato de silício, pôde ser vista nas reações envolvendo o composto **17c** (entradas 9-12). Além da formação do silanol (comum às reações sem ou com enzima, porém mais pronunciada na presença da enzima), é possível ver a formação, mesmo que de maneira minoritária, de produtos relativos a reação de Baeyer-Villiger, como o éster e o fenol produto de hidrólise do éster produzido (entradas 9 e 11).

Uma série de outros experimentos foram realizados, utilizando concentrações enzimáticas de 8 ou 20 μM , mudando o tampão da reação, utilizando as enzimas CRE2-PAMO M446G e CRE2-HAPMO, saturando o meio reacional com O_2 , e testando os demais substratos sintetizados. No entanto, as constatações obtidas através

deles foram as mesmas obtidas nos experimentos descritos anteriormente, e podem ser resumidas da seguinte maneira (Esquema 3.22).

Esquema 3.22. Resumo dos resultados obtidos no estudo de oxidação enzimática de organossilanos, catalisada por BVMOs.

Dos silanos estudados (compostos **17a-d** e **20a-d**), apenas quando a reação enzimática foi realizada envolvendo os silanos **17b** ou **17c**, foi possível evidenciar uma influência das BVMOs. No caso dos outros substratos, foi possível observar oxidação hidrolítica realizada pelo tampão em pH básico, mas nenhuma atividade enzimática foi detectada.

Nenhum dos silanóis estudados, arílico ou benzílico, foi oxidado pelas BVMOs estudadas.

Os alcóxi-silanos estudados foram instáveis em todos os tampões utilizados, sofrendo hidrólise para a formação dos respectivos silanóis.

Diante desse cenário, é possível conjecturar que um avanço na oxidação enzimática de organossilanos catalisada por BVMOs só será possível com o advento de enzimas estáveis em solventes orgânicos e com o uso de espécies reativas de compostos orgânicos de silício.

3.2. Desracemização aeróbica (*R*)-seletiva de alcoóis e redução anaeróbica (*S*)-seletiva de cetonas, mediada pela *Arthrobacter* sp isolada da Antártica.

O trabalho que será apresentado a seguir de maneira sucinta, pode ser encontrado em maiores detalhes na tese de doutorado de Lidiane S. Araújo.⁸³

Aliando o conhecimento de reações envolvendo oxidorredutases do nosso grupo de pesquisa, e utilizando a *Arthrobacter* sp., um microorganismo isolado em uma expedição à Antártica, desenvolvemos uma metodologia nova de reações biocatalisadas (Figura 3.7).

Figura 3.7. Resumo gráfico do trabalho em colaboração sobre a utilização dos substratos (cetonas ou alcoóis) contendo heteroátomos em reações mediadas pela *Arthrobacter* sp.

Neste trabalho, descobriu-se que em reações em meio aeróbico, a desracemização (*R*)-seletiva de alcoóis quirais contendo heteroátomos poderia ser realizada (Tabela 3.5).

⁸³ ARAÚJO, L. S. *Estudo de oxidorredutase da Arthrobacter sp. isolada de sedimento marinho antártico*. 2014. 256 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Tabela 3.5. Desracemização de alcoóis quirais contendo silício, fósforo, estanho e boro em escala preparativa sob condições aeróbicas.^a

<div style="text-align: center;"> <p>Células de <i>Arthrobacter</i> sp. (Fonte de oxido-redutases e co-fatores)</p> <p>Tampão fosfato pH 7.5 20 °C, 120 h</p> <p>Y = SiMe₃, P(O)(OEt)₂, SnBu₃ ou Bpin</p> </div>			
Entrada	Substrato	Rendimento isolado % (e.e.) ^b	
1	(<i>RS</i>)- 2c	<i>(R)</i> - 2c , 59% (82)	27 , 36%
2	(<i>RS</i>)- 6a	<i>(R)</i> - 6a , 65% (60)	5a , 31%
3	(<i>RS</i>)- 6b	<i>(+)</i> - 6b , 71% (42) ^c	5b , 26%
4	(<i>RS</i>)- 9	<i>(R)</i> - 9 , 61% (97) ^c	8 , 39%

^a Condições gerais: substrato (0.5 mmol solubilizado em 2 mL de DMF), células úmidas de *Arthrobacter* sp. (8.2 g), tampão fosfato pH 7,5 (100 mL), 20 °C, 400 rpm, 120 h. ^b Excesso enantiomérico determinado por CG com fase estacionária quiral. ^c Excesso enantiomérico determinado por CG com fase estacionária quiral dos acetatos derivados.

Utilizando células de *Arthrobacter* sp., a partir da Tabela 3.5, é possível constatar que em todos os casos houve desracemização, que pode ser comprovado pelos elevados excessos enantioméricos e rendimentos superiores a 50%.

Por outro lado, realizando reações em meio anaeróbico, a redução (*S*)-seletiva de cetonas pró-quirais contendo heteroátomos foi favorecida (Tabela 3.6).

Tabela 3.6. Redução enzimática de cetonas pró-quirais contendo silício, fósforo e boro em escala preparativa e sob condições anaeróbicas.^a

<p>Células de <i>Arthrobacter</i> sp. (Fonte de oxido-redutases e co-fatores)</p> <p>Sistema saturado com N₂ Tampão fosfato pH 7.5 20 °C, 120 h</p> <p>Y = SiMe₃, P(O)(OEt)₂ ou Bpin</p>			
Entrada	Substrato	Rendimento isolado % (e.e.) ^b	
1	27	(S)-2c, 82% (>99)	27, 7%
2	5a	(S)-6a, 97% (>99)	5a, — ^d
3	8	(S)-9, 81% (>99) ^c	8, 13%

^a Condições gerais: substrato (0,5 mmol solubilizado em 2 mL de DMF), células úmidas de *Arthrobacter* sp. (16,4 g), tampão fosfato pH 7,5 (100 mL), 20 °C, 400 rpm, 120 h. ^b Excesso enantiomérico determinado por CG com fase estacionária quirais. ^c Excesso enantiomérico determinado por CG com fase estacionária quirais dos acetatos derivados. ^d Não detectado nem por CG nem após a purificação.

Embora a cetona contendo estanho (composto **5b**) provavelmente não seja um substrato interessante para a oxido-redutase responsável pela redução (*S*)-seletiva, todos os outros compostos foram convertidos nos respectivos (*S*)-alcoóis com elevados rendimentos e excessos enantioméricos excelentes.

Deste modo, transformações enantiocomplementares foram realizadas utilizando um único microorganismo, comprovando ainda que a maioria dos compostos contendo heteroátomos não exercem efeito deletério na atividade enzimática.

CAPÍTULO 4

Avanços e Desafios

AVANÇOS E DESAFIOS

Neste capítulo serão apresentadas as considerações finais da tese, de maneira que se tenha uma visão global das contribuições de cada trabalho, levando-se em consideração o que se tem descrito na literatura.

De modo geral, os avanços e desafios encontrados no desenvolvimento desta tese, podem ser resumidos da seguinte maneira (Esquema 4.1).

Esquema 4.1. Resumo dos avanços e desafios encontrados nos trabalhos desenvolvidos para esta tese.

No capítulo 2 dessa tese foram abordados os trabalhos relativos ao uso de hidrolases em reações envolvendo organossilanos, cujo uso de lipases foi o foco da nossa contribuição. Nela, a RCE de alcoóis quirais benzílicos contendo silício e outros heteroátomos foi explorada e transformações altamente enantiosseletivas foram

alcançadas, configurando um notável avanço tanto na ampliação do escopo de substratos, quanto na questão de relação estrutura/atividade das reações catalisadas por lipase.

Em seguida, numa extensão natural da RCE foi almejada através da RCD. Diversos experimentos foram realizados em RCDs utilizando lipase e dois tipos de catalisadores de racemização: complexos de rutênio e uma resina de troca catiônica. Embora tenham sido encontrados indícios de que a racemização utilizando os catalisadores de rutênio estava acontecendo no meio reacional, a inativação do catalisador durante o processo foi um problema que, nos estudos realizados, não foi possível eliminar. Foi então que uma resina de troca catiônica foi utilizada como alternativa de racemização, e foi possível realizar eficientes RCDs através de uma esterificação enzimática empregando um acilante de cadeia longa.

O último trabalho empregando hidrolases foi na acilação de silanóis. A partir dos resultados interessantes envolvendo a acilação de um silanol arílico, tentou-se acilar um silanol benzílico racêmico e, embora o substrato tenha sido acetilado enzimaticamente, a reação se deu sem enantiosseletividade.

No capítulo 3 as reações envolvendo oxidorredutases (mono-oxigenases ou enzimas provenientes da bactéria *Arthrobacter* sp.) foram empregadas. Na tentativa de se realizar a oxidação da ligação C–Si utilizando BVMOs, foi possível concluir que a instabilidade dos silanos e alcoxisilanos nas reações em meio aquoso poderia configurar um entrave no desenvolvimento da metodologia. Por outro lado, evidências de oxidação enzimática da ligação Si–H foram observadas em dois substratos arílicos, que podem servir de direcionamento para futuros projetos envolvendo este tema.

Por fim, células íntegras da bactéria *Arthrobacter* sp. foram utilizadas em reações de desracemização aeróbica (*R*)-seletiva de alcoóis e redução anaeróbica (*S*)-seletiva de cetonas, ambos contendo silício e outros heteroátomos. Transformações com elevada enantiosseletividade foram encontradas, provando a versatilidade da *Arthrobacter* sp. em mediar reações enantiocomplementares.

Enquanto os avanços descritos nesta tese mais uma vez comprovam a compatibilidade de compostos de silício em reações biocatalisadas, os desafios encontrados talvez sejam ainda mais interessantes, pois revelam a oportunidade de outros trabalhos em que novos avanços poderão emergir.

CAPÍTULO 5

Parte Experimental

PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Métodos gerais

Todas as enzimas foram compradas da Sigma-Aldrich e preservadas a 4 °C. Todos os solventes utilizados eram de grau HPLC ou ACS. O THF, Et₂O e tolueno secos, foram tratados com sódio como agente secante, benzofenona como indicador, sob atmosfera inerte de nitrogênio. O CH₂Cl₂ anidro foi obtido após destilação com CaH₂.

As análises cromatográficas em camada delgada foram realizadas empregando-se cromatofolhas de sílica gel 60 F₂₅₄ da marca Merck[®], as quais foram reveladas sob luz ultravioleta (λ = 254 nm), solução reveladora de vanilina ou permanganato de potássio. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel da marca Acros Organics[®] (0,035-0,070 mm).

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C foram obtidos em um espectrômetro Varian Gemini 200 ou em um Bruker DPX 300, operando a frequências de 200 e 300 MHz (RMN ¹H) ou 50 e 75 MHz (RMN ¹³C). Os deslocamentos químicos (δ) do RMN ¹H são descritos em ppm, em relação ao tetrametilsilano (TMS utilizado como padrão interno para espectros de RMN ¹H) e CDCl₃ (para os espectros de RMN ¹³C). Os dados são reportados como segue: deslocamento químico (δ), multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo-dubleto, t = tripleto, q = quadrupletto, qui = quinteto, sex = sexteto, sep = septeto, m = multipletto), constante de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz) e intensidade integrada.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um intervalo de 4000-600 cm^{-1} a partir de pastilhas de KBr em um espectrômetro Bomem Michelson modelo 101 com transformada de Fourier e calibração interna.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um espectrômetro CG-EM Shimadzu, operando a 70 eV. Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram adquiridos utilizando um aparelho Bruker Daltonics MicroTOF, com detector ESI-TOF (*electron spray ionization – time of flight*) operando em modo positivo.

As análises de cromatografia gasosa (CG) para a determinação dos excessos enantioméricos foram realizadas em um cromatógrafo a gás Shimadzu 17-A, equipado com um detector de ionização de chama (*Flame Ionization Detector* ou FID), com fase estacionária quiral (coluna Varian CP-Chirasil-DEX CB β -ciclodextrina (25 m x 0,32 mm x 0,25 μm) e H_2 como gás de arraste ($p = 100 \text{ kPa}$).

As análises de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas em um cromatógrafo líquido da marca Shimadzu, modelo LC-10AD, equipado com detector ultravioleta. Foi utilizado como eluente uma mistura de hexanos e isopropanol.

Os valores de rotação específica foram medidos em um polarímetro Perkin-Elmer 343. Os valores descritos são referentes a linha de Na ($\lambda = 589,3 \text{ nm}$), utilizando uma cubeta de 1 dm, com concentração (c) estabelecida em g/100 mL.

Nas reações de resolução cinética dinâmica envolvendo o catalisador de rutênio como racemizador, foi realizada uma etapa de secagem dos reagentes antes da realização dos experimentos. O álcool apropriado, a lipase (CAL-B), a base inorgânica e o catalisador de rutênio apropriado, foram secos em dessecador contendo sílica gel e cloreto de cálcio, durante 24 horas. O acetato de isopropenila foi tratado

com carbonato de potássio durante a noite, seco sobre cloreto de cálcio anidro, destilado sob atmosfera inerte e estocado em frasco contendo peneira molecular. Antes do uso na reação de RCD, em um balão sob atmosfera inerte, foi feita uma solução do acetato de isopropenila em tolueno seco (1,2 mol/L), contendo um pouco de MgSO_4 .

5.2. Procedimentos sintéticos

5.2.1. Procedimento geral para a preparação dos 1-(bromo-fenil)-etanóis (**1a-c**).⁸⁴

A cetona apropriada (10 mmol, 1,99 g) foi adicionada a um balão de fundo redondo de 250 mL contendo etanol (20 mL) resfriado a 0 °C. Em seguida adicionou-se o NaBH_4 (11 mmol, 0,42 mg) em pequenas porções. A mistura foi agitada por 30 min a 0 °C e em seguida por 2,5 h a temperatura ambiente. O etanol foi então evaporado à pressão reduzida e H_2O (20 mL) foi adicionada ao resíduo orgânico. A mistura foi tratada com solução aquosa de HCl (1 mol/L) até que o pH fosse ajustado para ~ 6,0, e o sistema foi extraído com CH_2Cl_2 (3×20 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 anidro, e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando *n*-hexano/acetato de etila (8:2) como eluente. Todos os dados espectrais dos compostos **1a-c** estavam em concordância com aqueles descritos na literatura.⁸⁵

⁸⁴ Andrade, L. H.; Polak, R.; Porto, A. L. M.; Schoenlein-Crusius, I. H.; Comasseto, J. V. *Letf. Org. Chem.* **2006**, 3, 613–618.

⁸⁵ Nakamura, K.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8957–8964.

5.2.2. Procedimento geral para a preparação dos 1-(bromo-fenil)-propanóis (**1d-f**).⁸⁶

A um balão de duas bocas de 100 mL, equipado com um condensador de refluxo e contendo uma suspensão de magnésio metálico (15 mmol, 0,36 g) em Et₂O (4 mL) e sob atmosfera inerte de nitrogênio, uma solução de bromo-etano (15 mmol, 1,63 g, 1,12 mL) em Et₂O (12 mL) foi adicionada gota-a-gota. A mistura foi então refluxada por 30 minutos. Em seguida a solução do brometo de etil-magnésio formada foi resfriada a -5 °C e uma solução do bromo-benzaldeído apropriado (10 mmol, 1,85 g) em Et₂O (8 mL) foi adicionada gota-a-gota. Esta mistura foi agitada durante 1 h a temperatura ambiente e a reação foi interrompida com a adição de gelo e acidificação com solução aquosa de HCl (6 mol/L). A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução de NaHCO₃ 10% (2 × 5 mL), H₂O (2 × 5 mL), solução saturada de NaCl (2 × 5 mL), e secas sobre MgSO₄ anidro. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando *n*-hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. Todos os dados espectrais dos compostos **1d-f** estavam em concordância com aqueles descritos na literatura.³⁵

⁸⁶ Zaidlewicz, M.; Wolan, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 657, 129-135.

5.2.3. *Procedimento para a preparação do 2-(4-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (cetal 4).*⁸⁷

A um balão de uma boca de 100 mL, foram reunidos a *p*-bromo acetofenona (10 mmol, 1,99 g), o etileno glicol (2,2 mL) e o PTSA (0,2 mmol, 0,0362 g), solubilizados em benzeno (15 mL). A este sistema foi acoplado um *dean-stark* e um condensador de refluxo. Deixou-se a mistura reagir durante a noite sob refluxo. A reação foi interrompida com adição de solução saturada de NaHCO₃ (8 mL), a fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 8 mL), seca sobre MgSO₄ anidro e concentrada à pressão reduzida. O produto bruto não precisou ser purificado. O rendimento obtido foi quantitativo. Os dados espectrais do composto **4** estavam de acordo com aqueles encontrados na literatura.⁸⁷

5.2.4. *Procedimento geral para a preparação dos alcoóis quirais contendo o grupo fenil-trimetil silila (2a-f).*⁸⁸

A um balão de duas bocas sob atmosfera inerte de nitrogênio e contendo THF (15 mL) foi adicionado o álcool apropriado **1a-f** (5 mmol). A mistura foi resfriada a -70°C e uma solução de *n*-butil-lítio (12,5 mmol, 1,6 mol/L em hexanos, 7,80 mL) foi adicionada gota-a-gota. O sistema foi agitado a -70 °C durante 2 h. Em seguida o cloreto de trimetil silila (14 mmol, 1,52 g, 1,78 mL) foi adicionado e após 30 minutos a -70 °C, deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente e reagir durante a noite.

⁸⁷ Detty, M. R.; Murray, B. J.; Smith, D. L.; Zumbulyadis, D. L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 875.

⁸⁸ Achmatowicz, B.; Raubo, P.; Wicha, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6593-6598.

A reação foi interrompida com a adição de solução aquosa de HCl (1 mol/L, 15 mL) e deixou-se reagir por 1 hora. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3×10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO_3 (2×25 mL) and solução saturada de NaCl (2×25 mL), seca sobre MgSO_4 anidro e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando *n*-hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

1-(2-trimetilsilil)-fenil-etanol (2a).

Rendimento: 606 mg (62%). Sólido branco. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,35 (s, 9H), 1,49 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 5,11 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23-7,64 (m, 4H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 0,85, 25,38, 69,84, 125,32, 127,21, 130,07, 134,42, 137,06, 151,65. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3284, 3058, 2956, 1930, 1630, 1432, 1247, 1099, 1072, 1000, 848, 731 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 179(15), 161(100), 145(62), 133(21), 119(8), 104(12), 91(10), 75(33), 59(9), 43(49). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OSiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 217,1025; encontrado: 217,1018.

(S)-1-(3-trimetilsilil)-fenil-etanol [(S)-2b].

Rendimento: 702 mg (72%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,27 (s, 9H), 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 4,86 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30-7,52 (m, 4H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -0,93, 25,32, 70,84, 126,08, 128,09, 130,46, 132,75, 141,02, 145,05. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3343, 3048, 2956, 1594, 1450, 1248, 1098, 858, 837, 753 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] =

194(7) $[M]^+$, 179(100), 161(33), 145(8), 135(15), 119(10), 104(11), 91(8), 75(54), 59(9), 43(60). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $C_{11}H_{18}OSiNa$ $[M + Na]^+ = 217,1025$; encontrado: 217,1015. $[\alpha]_D^{20} = -37,0$ (c 1,0, $CHCl_3$).

(S)-1-(4-trimetilsilil)-fenil-etanol [(*S*)-2c].

Rendimento: 743 mg (76%). Sólido esbranquiçado. RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 0,30 (s, 9H), 1,51 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 4,86 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ = -0,94, 25,20, 70,57, 124,96, 133,75, 139,83, 146,53. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3323, 3068, 2955, 1918, 1601, 1410, 1247, 1082, 1071, 1003, 857, 822 cm^{-1} . CG-EM $[m/z (\%)]$ = 194(8) $[M]^+$, 179(100), 163(6), 151(4), 135(8), 119(7), 105(12), 91(7), 73(23), 59(3), 43(38). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $C_{11}H_{18}OSiNa$ $[M + Na]^+ = 217,1025$; encontrado: 217,1019. $[\alpha]_D^{20} = -31,2$ (c 1,0, $CHCl_3$).

1-(2-trimetilsilil)-fenil-propanol (**2d**).

Rendimento: 673 mg (65%). Óleo incolor. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0,34 (s, 9H), 1,01 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,69-1,88 (m, 2H), 4,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23-7,55 (m, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 0,96, 11,01, 32,11, 75,22, 125,57, 127,17, 129,94, 134,53, 137,63, 150,67. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3387, 3056, 2959, 1590, 1459, 1250, 1105, 968, 838, 730 cm^{-1} . CG-EM $[m/z (\%)]$ = 193(16), 175(87), 163(100), 145(18), 135(12), 117(15), 105(14), 91(12), 75(53), 59(94), 45(39). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $C_{12}H_{20}OSiNa$ $[M + Na]^+ = 231,1181$; encontrado: 231,1175.

(S)-1-(3-trimethylsilyl)-fenil-propanol [(*S*)-2e].

Rendimento: 725 mg (70%). Óleo incolor. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,27 (s, 9H), 0,92 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,68-1,86 (m, 2H), 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30-7,47 (m, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ = -0,94, 10,40, 32,06, 76,38, 126,60, 127,94, 131,03, 132,67, 140,75, 143,92. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3351, 3052, 2958, 1586, 1441, 1248, 1121, 860, 837, 753 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 208(4) [M] $^+$, 193(32), 179(100), 163(10), 145(4), 135(10), 119(7), 105(10), 91(9), 73(94), 59(26), 43(31). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 231,1181; encontrado: 231,1171. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -32,9 (c 1,0, CHCl_3).

(S)-1-(4-trimethylsilyl)-fenil-propanol [(*S*)-2f].

Rendimento: 706 mg (68%). Sólido branco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,26 (s, 9H), 0,93 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,70-1,85 (m, 2H), 4,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ = -0,92, 10,38, 31,97, 76,19, 125,53, 133,64, 139,81, 145,36. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3323, 3068, 2957, 1598, 1453, 1401, 1248, 1111, 1094, 853, 837 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 208(3) [M] $^+$, 193(51), 179(100), 163(14), 151(7), 135(14), 119(8), 105(11), 91(13), 73(76), 59(8), 43(28). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 231,1181; encontrado: 231,1176. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -34,1 (c 1,0, CHCl_3).

5.2.5. *Procedimento geral para a preparação das cetonas contendo os grupos de silício, fósforo e estanho (27, 5a e 5b).*

A um balão de duas bocas de 100 mL contendo o acetal **4** (5 mmol, 1,21 g) solubilizado em THF seco (17 mL), a -70°C e sob atmosfera inerte, adicionou-se o *n*-butil-lítio (6 mmol, 1,20 mol/L, 5 mL) gota-a-gota. Deixou-se reagir durante 2 horas a -70°C e adicionou-se o $\text{P(O)(OEt)}_2\text{Cl}$ (6 mmol, 1,03 g, 0,87 mL) ou o Bu_3SnCl (6 mmol, 1,95 g, 1,63 mL) e deixou-se reagir durante 30 minutos a -70°C . Em seguida permitiu-se que o sistema atingisse a temperatura ambiente e deixou-se reagir durante a noite. A reação foi interrompida com a adição de solução saturada de NH_4Cl (20 mL), a fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 15 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

O resíduo orgânico bruto foi tratado com uma mistura de HCl (1 mol/L, 13 mL) e acetona (27 mL). Deixou-se o sistema reagir sob refluxo durante 1 hora. Em seguida evaporou-se o solvente orgânico e adicionou-se CH_2Cl_2 (10 mL). Separou-se a fase orgânica e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 15 mL), lavada com solução saturada de NaHCO_3 (2 x 15 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 15 mL), e secou-se sobre MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna com *n*-hexano/acetato de etila (50:50, para o composto de fósforo e 95:5 para o composto de estanho).

4-acetil-fenil-trimetilsilano (**27**)

Rendimento: 605 mg (63%). Óleo incolor. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,29 (s, 9H), 2,60 (s, 3H), 7,61-7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,90-7,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ = -1,20, 26,77, 127,36, 133,66, 137,32, 147,41, 198,57. IV-TF (filme) ν_{max} = 2956, 1687, 1428, 1388, 1250, 840 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 192(9) [M] $^+$, 177(100), 162(1), 149(5), 147(2), 134(5), 119(8), 105(3), 91(3), 73(8), 53(3), 43(13).

Dietil (4-acetil-fenil)fosfonato (**5a**)

Rendimento: 538 mg (42%). Óleo incolor. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,34 (t, J = 9,0 Hz, 6H), 2,64 (s, 3H), 4,07-4,22 (m, 4H), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,01-8,05 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ = 16,44, 26,93, 62,56, 128,17, 132,19, 134,71, 139,95, 197,64. IV-TF (KBr) ν_{max} = 2988, 1695, 1395, 1248, 1018, 961 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 256(21) [M] $^+$, 241(59), 228(6), 213(100), 185(52), 167(28), 157(8), 147(32), 139(17), 120(5), 104(14), 91(11), 77(19), 65(20), 43(46).

4-acetil-fenil-tributil-estanana (**5b**)

Rendimento: 944 mg (46%). Óleo incolor. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,88 (t, J = 6,0 Hz, 9H), 1,09 (t, J = 9,0 Hz, 6H), 1,27-1,39 (sex, J = 6,0 Hz, 6H), 1,48-1,65 (m, 6H), 2,59 (s, 3H), 7,57-7,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,86-7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ = 9,81, 13,80, 26,68, 27,47, 29,18, 127,24, 136,72, 136,78, 150,44, 198,81. IV-TF (filme) ν_{max} = 2927, 1687, 1385, 1269, 812, 663 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 395(1), 353(82),

297(71), 241(100), 239(99) 196(6), 177(1), 161(1), 137(7), 120(11), 105(12), 91(7), 77(4), 57(2), 43(10).

5.2.6. Procedimento para a formação do éster borônico (8).

A um balão de 50 mL contendo THF anidro (30 mL), adicionou-se o ácido borônico (6 mmol, 0,98 g) e o pinacol (6 mmol, 0,71 g). Em seguida evaporou-se o solvente da mistura resultante e adicionou-se mais THF anidro (30 mL). Este procedimento (adição de solvente e evaporação) foi repetido até análise por CCD indicar o consumo completo dos reagentes. O produto bruto foi filtrado em coluna de sílica, utilizando *n*-hexano/acetato de etila (8:2) como eluente. Os dados espectroscópicos estavam de acordo com aqueles encontrados na literatura.³⁷

5.2.7. Procedimento geral para a preparação dos alcoóis quirais contendo os grupos de fósforo e estanho (6a, 6b e 9).

O procedimento de redução química utilizado para a síntese dos alcoóis **6a**, **6b** e **9**, a partir das cetonas **5a**, **5b** e **8**, é análogo ao que se encontra no item 5.2.1 desta seção. Os dados espectroscópicos encontrados para o composto **9** estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.³⁷

(S)-Dietil 4-(1-hidroxietyl)-fenil-fosfonato (**6a**)

Rendimento: 475 mg (92%). Óleo incolor. RMN ^1H (200

MHz, CDCl_3) δ = 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,50 (d, J = 6,6

Hz, 3H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,94 (q, J = 6,6 Hz, 1H),

7,44 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,0 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 13,1 Hz, J = 8,3 Hz, 2H). RMN

^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 16,23, 16,36, 25,29, 62,04, 62,15, 125,29, 125,59, 128,87,

131,87, 132,08, 150,61. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3391, 2981, 1605, 1395, 1028, 970 cm^{-1} .

CG-EM [m/z (%)] = 258(4) $[\text{M}]^+$, 243(67), 229(2), 215(100), 187(63) 169(12),

159(62), 149(8), 141(30), 121(12), 109(43), 91(19), 77(58), 65(13), 43(42).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -26,6 (c 1,0, CHCl_3).

1-[4-(tributylestanil)fenil]etanol (**6b**)

Rendimento: 773 mg (94%). Óleo incolor. RMN ^1H

(200 MHz, CDCl_3) δ = 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 9H), 1,00-

1,61 (m, 21H), 4,86 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J =

8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (50

MHz, CDCl_3) δ = 9,56, 13,66, 24,97, 27,37, 29,08, 70,48, 124,99, 136,64, 141,12,

145,48. IV-TF (filme) ν_{max} = 3345, 2925, 1462, 1067, 816, 663 cm^{-1} . CG-EM [m/z

(%)] = 397(1), 355(94), 299(71), 243(100), 241(90), 223(7), 195(3), 177(2), 161(1),

137(10), 121(23), 105(41), 91(7), 79(11), 57(5), 41(12). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -19,5 (c 1,0, CHCl_3).

5.2.8. Procedimento geral para a preparação dos acetatos quirais.⁸⁹

A um balão de 25 mL contendo uma solução do álcool apropriado (0,5 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL), foi adicionado anidrido acético (0,6 mmol, 0,06 g, 56,3 µL), piridina (2 mmol, 0,16 g, 161,5 µL) e DMAP (0,1 mmol, 12,2 mg), sequencialmente. A mistura foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. Ao final da reação, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e em seguida adicionou-se acetato de etila (15 mL) ao resíduo orgânico. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de CuSO₄ (1 mol/L, 2 × 10 mL), solução saturada de NaCl (2 × 10 mL), seca sobre MgSO₄ anidro e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando *n*-hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

Acetato de 1-(2-trimetilsilil)-fenil-etila (**3a**).

Rendimento: 112 mg (95%). Óleo incolor. RMN ¹H(200 MHz, CDCl₃) δ = 0,36 (s, 9H), 1,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 6,06 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,24-7,55 (m, 4H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 0,63, 21,61, 23,62, 72,43, 125,97, 127,06, 127,38, 129,77, 134,48, 137,29,

147,73, 170,37. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3024, 2960, 1740, 1599, 1436, 1237, 1019, 1037, 838 cm⁻¹. CG-EM [*m/z* (%)] = 221(5), 193(3), 177(3), 161(30), 145(25), 133(8), 117(67), 103(6), 91(3), 75(19), 59(7), 43(100). EMAR [ESI (+)]: Calculado para C₁₃H₂₀O₂SiNa [*M* + Na]⁺ = 259,1130; encontrado: 259,1128.

⁸⁹ Demasi, M.; Felicio, A. L.; Pacheco, A. O.; Leite, H. G.; Lima, C.; Andrade, L. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 299.

Acetato de (R)-1-(3-trimetilsilil) fenil etila ((R)-3b).

Rendimento: 115 mg (98%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,27 (s, 9H), 1,53 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 5,85 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 7,33-7,48 (m, 4H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -0,95, 21,56, 22,44, 72,70, 126,72, 128,04, 131,15,

133,11, 140,90, 140,99, 170,50. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3050, 2956, 1739, 1587, 1448, 1247, 1065, 1024, 839 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 236(4) [$\text{M}]^+$, 221(1), 193(11), 177(4), 161(28), 135(4), 117(30), 103(5), 91(2), 75(33), 59(4), 43(100). EMAR [ESI (+)]: Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}]^+$ = 259,1130; encontrado: 259,1125. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +70,8 (c 1,0, CHCl_3).

Acetato de (R)-1-(4-trimetilsilil) fenil etila ((R)-3c).

Rendimento: 114 mg (97%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,26 (s, 9H), 1,52 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 5,86 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz,

2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -0,98, 21,51, 22,29, 72,48, 125,60, 133,71, 140,31, 142,30, 170,50. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3020, 2955, 1738, 1602, 1447, 1241, 1063, 1022, 850 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 236(2) [$\text{M}]^+$, 221(7), 194(8), 177(4), 161(14), 151(14), 133(4), 119(11), 103(7), 91(4), 75(19), 59(5), 43(100). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}]^+$ = 259,1130; encontrado: 259,1131. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +93,9 (c 1,0, CHCl_3).

Acetato de 1-(2-trimetilsilil) fenil propila (3d).

Rendimento: 121 mg (97%). Óleo incolor. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,38 (s, 9H), 0,96 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,71-1,91 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 5,93 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,23-7,51 (m, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ = 0,78, 10,59, 21,44, 31,16, 77,09, 125,88, 127,23, 129,53, 134,63, 137,61, 147,11, 170,54. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3058, 2967, 1738, 1591, 1434, 1372, 1235, 1085, 1046, 840 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 235(1), 207(1), 175(4), 163(11), 145(6), 135(4), 117(55), 105(4), 91(3), 75(15), 59(25), 43(100). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 273,1287; encontrado: 273,1283.

Acetato de (R)-1-(3-trimetilsilil) fenil propila ((R)-3e).

Rendimento: 118 mg (95%). Óleo incolor. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,27 (s, 9H), 0,89 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,76-1,97 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 5,68 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,31-7,46 (m, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ = -0,94, 10,19, 21,46, 29,62, 77,72, 127,13, 127,93, 131,64, 133,04, 139,88, 140,83, 170,61. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3050, 2957, 1740, 1459, 1372, 1237, 1085, 1020, 839 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 250(4) [M] $^+$, 235(1), 221(3), 207(9), 175(20), 163(8), 135(4), 117(34), 105(4), 91(4), 75(32), 59(8), 43(100). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 273,1287; encontrado: 273,1288. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +76,8 (c 1,0, CHCl_3).

Acetato de (R)-1-(4-trimetilsilil)fenil propila ((R)-3f).

Rendimento: 119 mg (96%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,25 (s, 9H), 0,89 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,73-2,00 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 5,65 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -0,97, 10,14, 21,42, 29,43, 77,54, 126,05, 133,58, 140,17, 141,20, 170,61. IV-TF (KBr) ν_{max} = 3024, 2960, 1740, 1599, 1436, 1237, 1085, 1019, 838 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 250(5) $[\text{M}]^+$, 235(4), 221(8), 208(15), 179(23), 165(9), 135(4), 117(33), 105(6), 91(4), 75(27), 59(7), 43(100). EMAR [ESI (+)]: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 273,1287$; encontrado: 273,1282. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +91,3$ (c 1,0, CHCl_3).

Acetato de 1-[4-(dietoxifosforil)fenil]etila (7a)

Rendimento: 144 mg (96%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 4,12 (m, 4H), 5,90 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1 Hz, J = 4,0 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 13,1 Hz, J = 8,2 Hz, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 16,14, 16,27, 21,11, 22,13, 61,98, 62,09, 71,64, 125,73, 126,03, 129,55, 131,88, 132,08, 146,13, 146,20, 170,04. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56,3$ (c 1,0, CHCl_3).

Acetato de 1-[4-(tributilestanil)fenil]etila (7b)

Rendimento: 222 mg (98%). Óleo incolor. RMN

^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 9H), 1,24-1,61 (m, 21H), 2,07 (s, 3H), 5,85 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 9,55,

13,63, 21,34, 22,05, 27,36, 29,06, 72,35, 125,61, 136,56, 141,15, 141,68, 170,31.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +61,5 (c 1,0, CHCl_3).

5.2.9. Procedimento para a preparação do acetato quiral contendo o grupo éster borônico (10).³⁷

A um balão de duas bocas de 50 mL sob atmosfera inerte, adicionou-se o álcool **9** (0,5 mmol), a NBS (0,05 mmol, 8,8 mg), CH_2Cl_2 (3 mL) e o anidrido acético (1 mmol, 0,1 mL). Deixou-se reagir por 12 horas. Em seguida adicionou-se mais CH_2Cl_2 (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com H_2O (2 x 2 mL) e solução aquosa de NaHCO_3 5% (2 mL). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 anidro e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando *n*-hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. Os dados espectroscópicos do composto **10** estavam de acordo com aqueles encontrados na literatura.

5.2.10. *Procedimento para a preparação da cetona contendo o grupo de selênio (11a).*³⁶

A um balão de duas bocas de 100 mL contendo o acetal **4** (2,5 mmol, 0,61 g) solubilizado em THF seco (8 mL), a -73°C e sob atmosfera inerte, adicionou-se o *n*-butil-lítio (3 mmol, 1,17 mol/L, 2,56 mL) gota-a-gota. Deixou-se reagir durante 2 horas a -73°C e adicionou-se o disseleneto de difenila (3 mmol, 0,94 g) solubilizado em THF seco (3 mL) e deixou-se reagir durante 30 minutos a -73°C. Em seguida permitiu-se que o sistema atingisse a temperatura ambiente e deixou-se reagir durante a noite. A reação foi interrompida com a adição de solução saturada de NH₄Cl (10 mL), a fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 7,5 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 7,5 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

O resíduo orgânico bruto foi tratado com uma mistura de HCl (1 mol/L, 7 mL) e acetona (14 mL). Deixou-se o sistema reagir sob refluxo durante 1 hora. Em seguida evaporou-se o solvente orgânico e adicionou-se CH₂Cl₂ (5 mL). Separou-se a fase orgânica e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 7,5 mL), lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 7,5 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 7,5 mL), e secou-se sobre MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna com *n*-hexano/acetato de etila (9:1). O composto **11a** foi obtido após purificação na forma de cristais amarelados, em um rendimento de 56%.

Os dados espectroscópicos para a cetona contendo selênio estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.^{36,90}

5.2.11. Procedimento para a preparação do álcool contendo o grupo de selênio (12a).

A cetona **11a** (1,4 mmol, 0,3868 g) foi adicionada a um balão de fundo redondo de 25 mL contendo metanol (5 mL) resfriado a 0 °C. Em seguida adicionou-se o NaBH₄ (1,54 mmol, 58,8 mg) em pequenas porções. A mistura foi agitada por 30 min a 0 °C e em seguida durante a noite sob temperatura ambiente. O metanol foi então evaporado à pressão reduzida e uma porção de H₂O (5 mL) foi adicionada ao resíduo orgânico. A mistura foi tratada com solução aquosa de HCl (1 mol/L) até que o pH fosse ajustado para ~ 6,0, e o sistema foi extraído com CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro, e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando n-hexano/acetato de etila (8:2) como eluente. Após purificação, o composto **12a** foi obtido na forma de um óleo levemente amarelado, em 82% de rendimento.

Os dados espectroscópicos para o álcool contendo selênio estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.⁹⁰

⁹⁰ Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M., Comasseto, J. V. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, 29, 47.

5.2.12. *Preparação do heptanoato de 4-cloro-fenila (14).*⁹¹

Em um balão de 50 mL contendo CH₂Cl₂ (10 mL) reuniu-se o ácido heptanóico (5 mmol, 0,71 mL), o 4-cloro-fenol (5 mmol, 0,86 g) e o DMAP (0,62 mmol, 75,6 mg). O sistema foi resfriado até 0°C e o DCC (5 mmol, 1,03 g) foi adicionado em pequenas porções. Em seguida deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente e reagir durante a noite. Após o fim da reação o sistema foi filtrado em funil de vidro sinterizado contendo sílica, utilizando CH₂Cl₂ como eluente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo orgânico foi seco em bomba de alto vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando um sistema de n-hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

Heptanoato de 4-cloro-fenila (14)

Rendimento: 1,13 g (95%). Óleo incolor. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 0,90 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,35 (br, 6H),

1,67-1,81 (m, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,0 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 14,19, 22,65, 25,00, 28,92, 31,59, 34,48, 123,01, 129,59, 131,21, 149,38, 172,25. CG-EM [*m/z* (%)] = 240 (5) [M]⁺, 211 (1), 170 (1), 155 (1), 128 (62), 113 (66), 85 (31), 57 (19), 43 (100).

⁹¹ Magens, S.; Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3715.

5.2.13. Síntese da 4-(dimetilsilil)benzonitrila (**17b**)⁹²

A uma solução de 4-bromo-benzonitrila (5 mmol, 0,91 g) em THF seco (11 mL) sob atmosfera inerte a -20 °C, uma solução de ⁱPrMgCl em THF (6,5 mmol, 0,70 mol/L, 9,3 mL) foi adicionada gota-a-gota. Deixou-se reagir por 30 min a -20 °C e então a mistura foi transferida via canula para outro balão contendo o cloro-dimetilsilano (7,5 mmol, 0,91 mL) solubilizado em THF seco (11 mL) a -20 °C. Então deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente e reagir por 16 h. Em seguida, porções de H₂O (5 mL) e Et₂O (10 mL) foram adicionadas e a fase orgânica foi então separada. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 20 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL), secada sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando *n*-hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

Os dados espectroscópicos do composto estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.⁹²

5.2.14. Procedimento para a preparação da 1-(4-(dimetilsilil)fenil)etanona (**17c**).

A uma solução do 2-(4-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (4 mmol, 0,97 g) em THF seco (14 mL), a -70°C sob atmosfera inerte, adicionou-se gota-a-gota o *n*-butil-lítio (4,8 mmol, 1,6 mol/L, 3 mL). Deixou-se reagir a -70°C durante 2 horas. Em seguida adicionou-se o cloro-dimetilsilano (4,8 mmol, 0,45 g, 0,52 mL) gota-a-gota e deixou-se reagir por mais 1 hora a -70°C e só então permitiu-se que o sistema

⁹² Rayment, E. J.; Summerhill, N.; Anderson, E. A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7052–7060.

atingisse a temperatura ambiente e deixou-se reagir durante a noite. Ao sistema adicionou-se H₂O (10 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2 x 30 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

O resíduo orgânico bruto foi tratado com uma mistura de HCl (1 mol/L, 10 mL) e acetona (20 mL). Deixou-se o sistema reagir sob refluxo durante 1 hora. Em seguida evaporou-se o solvente orgânico e adicionou-se CH₂Cl₂ (5 mL). Separou-se a fase orgânica e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 7,5 mL), lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 7,5 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 7,5 mL), e secou-se sobre MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna com *n*-hexano/acetato de etila (9:1). O composto **17f** foi obtido após purificação na forma de um óleo incolor (0,39 g), em um rendimento de 55%.

1-(4-(dimetilsilil)fenil)etanona (17c)

Rendimento: 0,39 g (55%). Óleo incolor. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 0,36 (d, *J* = 3,8 Hz, 6H), 2,61 (s, 3H),

4,45 (sep, *J* = 3,8, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = -3,79, 26,86, 127,52, 134,45, 137,73, 144,38, 198,55. CG-EM [m/z (%)] = 178 (16) [M]⁺, 177 (100), 163 (88), 145 (10), 135 (23), 119 (10), 105 (12), 91 (5), 77 (6), 59 (6), 43 (21).

5.2.15. Síntese do dimetil(naftalen-2-il)silano (**17d**)

A um balão de duas bocas de 25 mL sob atmosfera inerte, magnésio (6 mmol, 0,143 g), um cristal de I₂ e THF seco (1 mL) foram adicionados. Então o 2-bromonaftaleno (5 mmol, 1,03 g) solubilizado em 2 mL de THF seco, foi adicionado à mistura. Deixou-se reagir por 1 h à temperatura ambiente. Então a mistura foi resfriada até 0 °C e o cloro-dimetilsilano (6 mmol, 0,56 g, 0,67 mL) foi adicionado gota-a-gota. Em seguida deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente e reagir por 16 h. Porções de H₂O (5 mL) e Et₂O (10 mL) foram adicionadas e a fase orgânica foi então separada. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 20 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL), secada sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando *n*-hexano como eluente.

Dimetil(naftalen-2-il)silano (17d)

Rendimento: 0,54 g (58%). Óleo incolor. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 0,41 (s, 3H), 0,43 (s, 3H), 4,55 (m, 1H),

7,47-7,86 (m, 7H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = -3,71, 125,94, 126,37, 127,04, 127,71, 127,97, 130,16, 132,93, 133,78, 134,66, 134,88. CG-EM [m/z (%)] = 186 (59) [M]⁺, 171 (100), 155 (16), 128 (12), 115 (5), 77 (3), 58 (18).

5.2.16. Síntese do dimetil-fenil-silanol (**18a**)

A um balão de uma boca de 25 mL sob atmosfera inerte, solubilizou-se H₂O (10 mmol, 0,18 mL) e o imidazol (10 mmol, 0,68 g) em THF (5 mL). A este sistema adicionou-se o cloreto de dimetil-fenil-silila (PDMS-Cl, 5 mmol, 0,85 g, 0,84 mL) gota-a-gota e deixou-se reagir a temperatura ambiente por 16 h. Uma porção de H₂O (5 mL) foi adicionada e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2 x 10 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL), secadas sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando *n*-hexano/acetato de etila (8:2) como eluentes.

Dimetil-fenil-silanol (18a)

Rendimento: 0,71 g (94%). Óleo incolor. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 0,34 (s, 6H), 1,42 (br, 1H), 7,29-7,68 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = -0,1, 128,4, 131,3, 133,5,

141,0. CG-EM [m/z (%)] = 152 (10) [M]⁺, 137 (100), 119 (3), 105 (1), 91 (7), 75 (5), 45 (16).

5.2.17. Síntese do metóxi-dimetil-fenil-silano (**18b**)

A um balão de uma boca de 25 mL sob atmosfera inerte, solubilizou-se o metanol seco (10 mmol, 0,40 mL) e o imidazol (10 mmol, 0,68 g) em CH₂Cl₂ (5 mL). A este sistema adicionou-se o cloreto de dimetil-fenil-silila (PDMS-Cl, 5 mmol,

0,85 g, 0,84 mL) gota-a-gota e deixou-se reagir a temperatura ambiente por 16 h. Uma porção de H₂O (5 mL) foi adicionada e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL), secadas sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando *n*-hexano/acetato de etila (9:1) como eluentes.

Metóxi-dimetil-fenil-silano (18b)

Rendimento: 0,58 g (70 %). Óleo incolor. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 0,36 (s, 6H), 3,26 (s, 3H), 7,29-7,58 (m, 5H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = -1,7, 47,9, 125,2, 127,7, 130,9,

136,1. CG-EM [m/z (%)] = 166 (6) [M]⁺, 151 (100), 135 (4), 121 (61), 105 (8), 91 (18), 75 (3), 59 (18), 43 (10).

5.2.18. Procedimento geral para a preparação dos cloretos **19a-b**.⁹³

A um balão de 250 mL contendo uma barra magnética, adicionou-se o álcool benzílico apropriado (42 mmol) e o HCl concentrado (12 mL). Deixou-se reagir durante 30 minutos à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e esperou-se separar as fases. A fase aquosa foi removida utilizando uma pipeta de Pasteur e à fase orgânica adicionou-se mais uma porção de HCl concentrado (2 mL). Deixou-se reagir durante 30 minutos à temperatura ambiente e em seguida a solução resultante foi transferida para um funil de separação. A fase aquosa foi removida e a fase orgânica foi reservada. As fases aquosas reunidas foram extraídas com Et₂O (2 x 25 mL) e as

⁹³ Robinson, J. M.; Daniel, G. T.; Hale, S. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 109.

fases orgânicas reunidas foram lavadas com H₂O (4 x 2 mL) e solução de NaHCO₃ 5% (1 x 2 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido ao final deste processo foi utilizado nas demais reações, sem necessitar de uma etapa de purificação. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram entre 80-87%.

Os dados espectroscópicos dos compostos **19a-b** estavam de acordo com aqueles presentes na literatura.^{93, 94}

5.2.19. Procedimento para a preparação do cloreto **19c**.

A um balão de duas bocas de 25 mL contendo uma barra magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se o 1-fenilpropan-2-ol (10 mmol, 1,36 g, 1,37 mL) e a piridina (1,35 mL). A esta mistura adicionou-se gota-a-gota o SOCl₂ (10,95 mmol, 1,30 g, 0,80 mL) a -5°C. Deixou-se reagir a esta temperatura por 5 minutos e então o sistema foi mantido sob refluxo por 16h. Após este período adicionou-se outra porção de SOCl₂ (5,42 mmol, 0,65 g, 0,40 mL) e deixou-se reagir por mais 4 horas. Em seguida adicionou-se H₂O (2 mL) ao sistema e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 2 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O (2 mL), solução de HCl 1 mol/L (2 mL), solução saturada de NaHCO₃ (1 mL), H₂O (2 mL) e por fim solução saturada de NaCl (2 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

⁹⁴ (a) Onishi, Y.; Ogawa, D.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13690. (b) Waibel, M.; Kieser, K. J.; Carlson, K. E.; Stossi, F. Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3560.

O composto **19c** foi purificado por comatografia e o produto puro foi obtido em 80% de rendimento.

Os dados espectroscópicos do produto estavam de acordo com os presentes na literatura.⁹⁵

5.2.20. Procedimento geral para a preparação dos hidrossilanos quirais **20a-c**.⁹⁶

A um balão de 125 mL de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, adicionou-se o magnésio (3,55 equivalentes), um cristal de I₂, o THF seco (3,6 mL/g do cloreto) e o cloro-dimetilsilano (3,5 equivalentes). A este sistema adicionou-se o cloreto apropriado **19** (1 equivalente) gota-a-gota durante 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida o sistema foi mantido sob refluxo durante 16 horas. Então o sistema foi tratado com solução saturada de NH₄Cl (até cessar a evolução de gás) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL) e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL) e secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo orgânico foi purificado por cromatografia em coluna com *n*-hexano.

⁹⁵ Shinji, M.; Tadashi, N.; Sohei, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 1089.

⁹⁶ Bassindale, A. R.; Lau, J. C.-Y.; Taylor, P. G. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 341, 213.

Dimetil(1-feniletil)silano (20a)

Rendimento: 2,64 g (80%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = -0,03 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 0,02 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,28 (dq, J = 7,3 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 3,83 (sep, J = 3,6 Hz, 1H), 7,05-7,29 (m, 5H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -5,78, -5,69, 15,57, 27,91, 124,71, 127,15, 128,40, 145,75. CG-EM [m/z (%)] = 164 (35) [M] $^+$, 149 (15), 135 (11), 145 (8), 135 (15), 121 (18), 105 (57), 104 (100), 77 (13), 59 (93), 43 (13).

Dimetil(1-(p-toluil)etil)silano (20b)

Rendimento: 2,06 g (60%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = -0,03 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 0,01 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,16-2,27 (dq, J = 7,5 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,82 (m, J = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -5,76, -5,68, 15,70, 21,12, 27,37, 127,04, 129,12, 134,04, 142,58. CG-EM [m/z (%)] = 178 (27) [M] $^+$, 163 (8), 149 (7), 135 (9), 119 (100), 118 (87), 91 (16), 77 (6), 59 (31), 43 (7).

Dimetil(1-fenilpropan-2-il)silano (20c)

Rendimento: 0,58 g (47%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,04 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 0,06 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,05-1,12 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 10,3 Hz, J = 13,7 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 4,9 Hz, J = 13,7 Hz, 1H), 3,78 (sep, J = 3,7 Hz, 1H), 7,14-7,32 (m, 5H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -6,04, -5,79, 14,65, 20,63, 39,04, 125,86, 128,33,

129,08, 142,45. CG-EM [m/z (%)] = 178 (17) [M]⁺, 163 (18), 145 (5), 135 (54), 118 (94), 100 (65), 91 (51), 85 (16), 59 (100), 43 (17).

5.2.21. Procedimento para a preparação dos silanol quiral **21a**.

A um balão de 125 mL de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, adicionou-se o magnésio (3,55 eq.), um cristal de I₂, o THF seco (3,6 mL/g cloreto) e o dicloro-dimetilsilano (3,5 eq.). A este sistema adicionou-se o cloreto apropriado **19** (1 eq.) gota-a-gota durante 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida o sistema foi mantido sob refluxo durante 16 horas.

Então filtrou-se o sistema à vácuo sobre celite e sob atmosfera inerte para um balão de 250 mL, lavando-se com THF seco (2 x 5 mL). Após a filtração, evaporou-se o THF e o excesso de dicloro-dimetilsilano sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi seco à vácuo e o balão foi preenchido com atmosfera inerte de N₂. Adicionou-se THF seco (3,6 mL/g do produto bruto), trietilamina (3 eq.) e H₂O (2,5 eq.) e deixou-se reagir por 16 horas. Após este período reacional, o sistema foi tratado com H₂O (10 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 5 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com *n*-hexano como eluente. O produto puro foi obtido como um óleo transparente.

Dimetil(1-feniletil)silanol (21a)

Rendimento: 0,95 g (78%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,08 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 1,40 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 2,20-2,31 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,30 (m, 5H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -2,32, -1,99, 14,36, 31,15, 124,87, 127,29, 128,54, 144,84. IR-TF (KBr) 3327, 2958, 1596, 1489, 1251, 1037, 832, 775, 692 cm^{-1} . CG-EM [m/z (%)] = 180 (8) $[\text{M}]^+$, 165 (1), 149 (1), 137 (7), 104 (12), 91 (1), 75 (100), 45 (6).

5.2.22. Procedimento geral para a preparação dos alcóxi-silanos quirais **22a-b**.

A um balão de 125 mL de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, adicionou-se o magnésio (3,55 eq.), um cristal de I_2 , o THF seco (3,6 mL/g do cloreto **19**) e o dicloro-dimetilsilano (3,5 eq.). A este sistema adicionou-se o cloreto apropriado **19** (1 eq.) gota-a-gota durante 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida o sistema foi mantido sob refluxo durante 16 horas.

Então filtrou-se o sistema à vácuo sobre celite e sob atmosfera inerte para um balão de 250 mL, lavando-se com THF seco (2 x 5 mL). Após a filtração, evaporou-se o THF e o excesso de dicloro-dimetilsilano sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi seco à vácuo e o balão foi preenchido com atmosfera inerte de N_2 . Adicionou-se CH_2Cl_2 seco (4,6 mL/g do produto bruto), o imidazol (3 eq.) e o metanol seco (2,5 eq.) e deixou-se reagir por 16 horas. Após este período reacional, o sistema foi tratado com H_2O (10 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 5 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com

hexano como eluente. Os produtos puros foram obtidos como óleos transparentes, com fragrância intensa.

Metóxidimetil(1-feniletil)silano (22a)

Rendimento: 2,63 g (79%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,02 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 1,37 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,32 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 7,07-7,29 (m, 5H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -4,44, -4,19, 14,67, 30,20, 51,04, 124,77, 127,54, 128,37, 144,99. CG-EM [m/z (%)] = 194 (7) $[\text{M}]^+$, 179 (2), 151 (4), 135 (1), 121 (2), 105 (3), 89 (100), 77 (3), 59 (26), 43 (2).

Metóxidimetil(1-(p-toluil)etil)silano (22b)

Rendimento: 1,06 g (73%). Óleo incolor. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,02 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 1,35 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 2,24 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = -4,48, -4,18, 14,79, 21,12, 29,58, 51,03, 127,40, 129,08, 134,10, 141,75. CG-EM [m/z (%)] = 208 (9) $[\text{M}]^+$, 193 (1), 165 (2), 149 (1), 135 (2), 118 (3), 103 (1), 89 (100), 77 (2), 59 (22).

5.2.23. Procedimento geral para a oxidação química dos silanos **20a**, **21a** e **22a**.

Em um tubo *ependorf*® de 1,5 mL contendo o NaF (0,1 mmol, 4,2 mg), o NaHCO_3 (0,1 mmol, 8,3 mg) e a mistura THF/MeOH (1:1, 0,3 mL), adicionou-se o silano

apropriado (0,05 mmol). Em seguida adicionou-se o H_2O_2 (30%, 1,5 mmol, 170 μL) e deixou-se reagir em um *thermomixer*® a 50°C durante 16 horas. Em seguida tratou-se a reação com H_2O (1 mL) e o sistema foi extraído com Et_2O (3 x 1 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 15% (1 mL) e secas sobre MgSO_4 . O sistema foi filtrado e analisado por CG quiral com injeção de padrão.

5.3. Procedimentos enzimáticos.

5.3.1. Procedimento geral para reações enzimáticas em pequena escala.

A um tubo *ependorf* de 1,5 mL foi adicionado o substrato apropriado, 200 μL do solvente (hexano ou tolueno), a enzima na quantidade apropriada e o doador do grupo acila (acetato de vinila ou acetato de isopropenila). O sistema foi então selado e agitado em um *thermomixer* na temperatura, rotação e tempo apropriados. Em seguida a mistura reacional foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

5.3.2. Procedimento geral para reações enzimáticas em escala preparativa.

A um tubo de vidro de 10 mL, adicionou-se o substrato apropriado (1 mmol), o solvente (hexano ou tolueno), a enzima na quantidade apropriada e o doador do grupo acila (acetado de vinila ou acetato de isopropenila). O sistema foi então selado e agitado em um *thermomixer* na temperatura, rotação e tempo apropriados. Em seguida

a mistura reacional foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A purificação dos compostos após a reação enzimática foi feita através de coluna cromatográfica utilizando *n*-hexano/Acetato de etila como eluentes.

5.3.3. Procedimento geral para reações de resolução cinética dinâmica envolvendo o catalisador de rutênio.

Em um tubo de Schlenk de 25 mL seco e sob atmosfera de N₂, adicionou-se o catalisador de rutênio apropriado (5 µmol), o KO^tBu (6 µmol, 6 µL) e o tolueno seco (0,5 mL). Deixou-se o sistema reagir durante 6 minutos a 40°C. Em seguida adicionou-se a quantidade apropriada de CAL-B, a base inorgânica (0,2 mmol) e o álcool (0,2 mmol) solubilizado em tolueno seco (0,5 mL). Deixou-se reagir por mais 4 minutos. Por fim adicionou-se o uma solução de acetato de isopropenila em tolueno (0,6 mmol, 1,2 mol/L, 0,5 mL). A mistura reacional foi mantida a 40°C durante todo o tempo reacional.

5.3.4. Procedimento geral para reações de resolução cinética dinâmica envolvendo a resina catiônica.

A um tubo *ependorf* de 1,5 mL foi adicionado o substrato apropriado (0,1 mmol), hexano (1 mL), a CAL-B (10 mg), Amberlyst[®] 15 (resina catiônica, 20 mg) e o ácido heptanóico (0,15 mmol, 21,2 µL). O sistema foi então selado e agitado em um *thermomixer* na temperatura, rotação e tempo apropriados. Em seguida a mistura reacional foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

5.3.5. Procedimento geral para os experimentos de transesterificação do silanol 21a com o acetato de vinila, catalisada por lipase.

A um tubo *ependorf*® de 1,5 mL foi adicionado o silanol (0,05 mmol, 9 mg), o acetato de vinila (0,15 mmol, 13,8 µL), hexano (200 µL) e a enzima apropriada (3 mg). O sistema foi então selado e agitado em um *thermomixer*®, deixando-se reagir a 30°C, 700 rpm e 24 horas. Em seguida a mistura reacional foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A formação do produto foi monitorada por CG-EM. A conversão foi obtida por CG aquiral. Os compostos foram separados por cromatografia em placa preparativa e o silanol remanescente foi derivatizado para o 1-fenil-etanol pela metodologia de oxidação química do item 5.2.9. Após a oxidação o 1-fenil-etanol foi analisado por CG com fase estacionária quiral para determinar o excesso enantiomérico do mesmo.

5.3.6. Procedimento geral para as reações envolvendo as BVMOs

A um tubo *ependorf* de 1,5 mL adicionou-se o substrato apropriado (5 µL de uma solução 1,0 mol/L em DMSO), a BVMO até a concentração final de cada caso (ver Capítulo 3), NADPH (10 µL de uma solução 10 mmol/L; 200 µmol/L de concentração final), fosfito (20 µL de uma solução 0,5 mol/L; 20 mmol/L de concentração final) e 450 µL de tampão Tris-HCl 50 mmol/L. O sistema foi então selado e agitado em um *thermomixer*, deixando-se reagir na temperatura e tempo

apropriados. Em seguida a mistura reacional foi extraída com AcOEt (2 x 500 μ L), a fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e analisada por CG-EM. A conversão foi obtida por CG aquiral. Os compostos quirais foram separados por cromatografia em placa preparativa e foram derivatizados para o 1-fenil-etanol pela metodologia de oxidação química do item 5.2.9. Após a oxidação o 1-fenil-etanol foi analisado por CG com fase estacionária quiral para determinar o excesso enantiomérico do mesmo.

5.4. Procedimento geral para os testes de racemização com o catalisador de rutênio.

A um tubo de Schlenk sob atmosfera inerte, adicionou-se o complexo de rutênio (5 μ mol, 3,2 mg), Na_2CO_3 (0,1 mmol, 10,6 mg) e tolueno seco (0,1 mL). Adicionou-se *t*-BuOK (5 μ mol, 1 mol/L em THF, 5 μ L) e deixou-se agitar durante aproximadamente 6 minutos. Em seguida adicionou-se o álcool enantiopuro apropriado (0,1 mmol) solubilizado em tolueno seco (0,1 mL), aqueceu-se o sistema à temperatura adequada e deixou-se reagir durante os tempos estudados. As amostras foram então filtradas em sílica e Celite[®] antes de serem submetidas a análise por CG com fase estacionária quiral.

5.5. Determinação da configuração absoluta dos compostos de silício

*5.5.1. Procedimento geral para a transformação dos alcoóis quirais enantiopuros contendo o grupo fenil-trimetil silila (2b, 2c, 2e e 2f) nos seus brometos correspondentes.*³¹

A uma solução do composto de silício apropriado (0,05 mmol) solubilizado em 1 mL de MeOH, adicionou-se o KBr (0,05 mmol, 6 mg) e o NCS (0,05 mmol, 7 mg). A mistura foi agitada durante 20 minutos a 60°C. A reação foi interrompida com a adição de H₂O (2 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre MgSO₄ e concentrada *in vácuo*.

5.5.2. Determinação da configuração absoluta dos alcoóis quirais enantiopuros contendo o grupo fenil-trimetil silila (2b, 2c, 2e e 2f).

Os alcoóis enantiopuros (**1b**, **1c**, **1e** e **1f**) obtidos das reações de bromodessililação foram submetidos a análises de CG e CLAE, ambos com fase estacionária quiral, e os valores encontrados para os tempos de retenção estavam de acordo tanto com as amostras enantiopuras quanto com aqueles descritos na literatura.⁶¹ As configurações absolutas dos compostos **2b**, **2c**, **2e** e **2f** foram atribuídas de maneira indireta, por analogia àquelas encontradas para os seus brometos derivados.

CAPÍTULO 6

Espectros Seleccionados

ESPECTROS SELECIONADOS

Figura 6.1. Espectro de RMN ¹H do composto **2a** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.2. Espectro de RMN ¹³C do composto **2a** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.3. Espectro de RMN ¹H do composto **2b** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.4. Espectro de RMN ¹³C do composto **2b** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.5. Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 6.6. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 6.7. Espectro de RMN ¹H do composto **2d** em CDCl₃ a 300 MHz.

Figura 6.8. Espectro de RMN ¹³C do composto **2d** em CDCl₃ a 75 MHz.

Figura 6.11. Espectro de RMN ¹H do composto **2f** em CDCl₃ a 300 MHz.

Figura 6.12. Espectro de RMN ¹³C do composto **2f** em CDCl₃ a 75 MHz.

Figura 6.13. Espectro de RMN ¹H do composto **3a** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.14. Espectro de RMN ¹³C do composto **3a** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.15. Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.16. Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.17. Espectro de RMN ¹H do composto **3c** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.18. Espectro de RMN ¹³C do composto **3c** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.19. Espectro de RMN ¹H do composto **3d** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.20. Espectro de RMN ¹³C do composto **3d** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.21. Espectro de RMN ¹H do composto **3e** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.22. Espectro de RMN ¹³C do composto **3e** em CDCl₃ a 50 MHz.

Chemical structure of **3f** is shown in the inset: (4-(trimethylsilyl)phenyl)ethyl acetate.

¹³C NMR spectrum (CDCl₃) of **3f** shows the following chemical shifts (ppm): 170.61, 141.20, 140.17, 133.58, 126.05, 77.83, 77.54, 77.20, 76.56, 29.43, 21.42, 10.14, and -0.97.

237

Figura 6.25. Espectro de RMN ¹H do composto **6a** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.26. Espectro de RMN ¹³C do composto **6a** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.27. Espectro de RMN ¹H do composto **6b** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.28. Espectro de RMN ¹³C do composto **6b** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.29. Espectro de RMN ¹H do composto **7a** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.30. Espectro de RMN ¹³C do composto **7a** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.31. Espectro de RMN ¹H do composto **7b** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.32. Espectro de RMN ¹³C do composto **7b** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.33. Espectro de RMN ^1H do composto **14** em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 6.34. Espectro de RMN ^{13}C do composto **14** em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 6.35. Espectro de RMN ^1H do composto **15a** em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 6.36. Espectro de RMN ^{13}C do composto **15a** em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 6.37. Espectro de RMN ^1H do composto **15b** em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 6.38. Espectro de RMN ^{13}C do composto **15b** em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 6.39. Espectro de RMN ^1H do composto **15c** em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 6.40. Espectro de RMN ^{13}C do composto **15c** em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 6.41. Espectro de RMN ^1H do composto **15d** em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 6.42. Espectro de RMN ^{13}C do composto **15d** em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 6.43. Espectro de RMN ¹H do composto **17f** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.44. Espectro de RMN ¹³C do composto **17f** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.45. Espectro de RMN ¹H do composto **20a** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.46. Espectro de RMN ¹³C do composto **20a** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.47. Espectro de RMN ¹H do composto **20b** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.48. Espectro de RMN ¹³C do composto **20b** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.49. Espectro de RMN ¹H do composto **20d** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.50. Espectro de RMN ¹³C do composto **20d** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.51. Espectro de RMN ¹H do composto **21a** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.52. Espectro de RMN ¹³C do composto **21a** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.53. Espectro de RMN ¹H do composto **22a** em CDCl₃ a 200 MHz.

Figura 6.54. Espectro de RMN ¹³C do composto **22a** em CDCl₃ a 50 MHz.

Figura 6.55. Espectro de RMN ^1H do composto **22b** em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 6.56. Espectro de RMN ^{13}C do composto **22b** em CDCl_3 a 50 MHz.

CAPÍTULO 7

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; 1ª Ed., Wiley, New York, 1989, 1673 pp.
- [2] Kipping, F. S. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1937**, *159*, 139-148.
- [3] Luke, B. T.; Pople, J. A.; Krogh-Jespersen, M.-B.; Apeloig, Y.; Karni, M.; Chandrasekhar, J.; von Ragué Schleyer, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 270-284.
- [4] Brook, A. G.; Abdesaken, F.; Gutekunst, B.; Gutekunst, G.; Kallury, R. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 191-192.
- [5] Ottosson, H.; Steel, P. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1576-1585.
- [6] (a) Akiba, K.; Yamashita, M.; Yamamoto, Y.; Nagase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10644-10645. (b) Yamaguchi, T.; Yamamoto, Y.; Kinoshita, D.; Akiba, K.; Zhang, Y.; Reed, C. A.; Hashizume, D.; Iwasaki, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6894-6895.
- [7] Bogan, D. J.; Kaufman, M.; Hand, C. W.; Sanders, W. A.; Brauer, B. E. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8128-8134.
- [8] (a) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371-1448. (b) Jones, G. R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662.
- [9] (a) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; 3ª Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 668 pp. (b) Crouch, R. D. *Synthetic Commun.* **2013**, *43*, 2265-2279.
- [10] Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.
- [11] (a) Molander, G. A.; Retsch, W. H. *Organometallics*, **1995**, *14*, 4570-4575. (b) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nishino, A.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2645-2652. (c) Sabourault, N.; Mignani, G.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2117-2119.
- [12] (a) Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77-84. (b) Moser, W. H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2065-2084.
- [13] (a) Tamao, K.; Ishida, N.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2120-2122. (b) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694-1696 (c) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31. (d) Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229-4232.
- [14] (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920. (b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835-846. (c) Gordillo, A.; Ortuño, M. A.; López-Mardomingo, C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; de Jesús, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13749-13763.
- [15] Frampton, M. B.; Zelisko, P. M. *Silicon* **2009**, *1*, 147-163.
- [16] (a) Sahoo, B.; Brandstadt, K. F.; Lane, T. H.; Gross, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3857-3860. (b) Poojari, Y.; Palsule, A. S.; Cai, M.; Clarson, S. J.; Gross, R. A. *Eur. Polym. J.* **2008**, *44*, 4139-4145. (c) Frampton, M. B.; Séguin, J. P.; Marquardt, D.; Harroun, T. A.; Zelisko, P. M. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *86*, 149-155.
- [17] (a) Bassindale, A. R.; Brandstadt, K. F.; Lane, T. H.; Taylor, P. G. *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *96*, 401-406. (b) Abbate, V.; Bassindale, A. R.; Brandstadt, K. F.; Taylor, P. G. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 268-275. (c) Frampton, M. B.; Zelisko, P. M. *Silicon* **2012**, *4*, 51-56.
- [18] (a) De Jeso, B.; Belair, N.; Deleuze, H.; Rasclé, M.-C.; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 653-654. (b) Djerourou, A.-H.; Blanco, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6325-6326. (c) Lu, X.; Li, L.; Yang, W.; Jiang, K.; Yang, K.-F.; Zheng, Z.-J.; Xu, L.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5814-5819.
- [19] (a) Sylatk, C.; Andree, H.; Stoffregen, A.; Wagner, F.; Stumpf, B.; Ernst, L.; Zilch, H.; Tacke, R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1987**, *27*, 152-158. (b) Lou, W.-Y.; Zong, M.-H.; Zhang, Y.-Y.; Wu, H. *Enzyme Microb. Tech.* **2004**, *35*, 190-196. (c) Zhang, B.-B.; Lou, W.-Y.; Zong, M.-H.; Wu, H. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2008**, *54*, 122-129.
- [20] Fukui, T.; Zong, M.-H.; Kawamoto, T.; Tanaka, A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1992**, *38*, 209-213.
- [21] (a) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313-354. (b) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824.
- [22] (a) Robinson, D. E. J. E.; Bull, S. D. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1407-1446. (b) Fogassy, E.; Nogradi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Palovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011-3030.
- [23] Fritsche, K.; Sylatk, C.; Wagner, F.; Hengelsberg, H.; Tacke, R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1989**, *31*, 107-111.
- [24] Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129-6139.
- [25] Allevi, P.; Ciuffreda, P.; Anastasia, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 93-99.
- [26] Brawn, A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2689-2692.

- [27] Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665.
- [28] Bianchi, D.; Battistel, E.; Bosetti, A.; Cesti, P.; Fekete, Z.. *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 777-782.
- [29] Rayner, C. M.; Rose, P. M.; Barnes, D. C. *Green Catalysis. Synthetic Organic Chemistry in Supercritical Fluids*. Wiley, 2010.
- [30] (a) Salgin, U.; Salgin, S.; Takaç, S. *J. Supercrit. Fluids.* **2007**, *43*, 310-316. (b) Guthalugu, N. K.; Balaraman, M.; Kadimi, U. S. *Biochem. Eng. J.* **2006**, *29*, 220-226. (c) Glowacz, G.; Bariszlovich, M.; Linke, M.; Richter, P.; Fuchs, C.; Mörsel, J.-T. *Chem. Phys. Lipids.* **1996**, *79*, 101-106.
- [31] Ignatyev, I. S. *J. Mol. Struct.* **1991**, *245*, 139-145.
- [32] (a) Tamao, K.; Asahara, M.; Sun, G.-R.; Kawachi, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *574*, 193-205. (b) Tamao, K.; Asahara, M.; Saeki, T.; Toshimitsu, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 118-123.
- [33] Pongora, G.; Kolosb, Z.; Szalay, R.; Knausz, D. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. **2005**, *714*, 87-97.
- [34] Szalay, R.; Pongor, G.; Harmat, V.; Böcskei, Z.; Knausz, D. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1498-1506.
- [35] (a) Solís, A.; García, S.; Pérez, H. I.; Manjarrez, N.; Luna, H. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 549-553. (b) Salvia, N. A.; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 1992. (c) Machado, L. L.; Lemos, T. L. G.; de Mattos, M. C.; de Oliveira, M. C. F. de Gonzalo, G.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 1419-1424. (d) Araújo, L. S.; Kagohara, E.; Garcia, T. P.; Pellizari, V. H.; Leandro H. Andrade, L. H. *Mar. Drugs*. **2011**, *9*, 889-905.
- [36] Omori, A. T.; Assis, L. F.; Andrade, L. H.; Comasseto, J. V.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 1048-1053.
- [37] (a) Andrade, L. H.; Barcellos, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3052-3055. (b) DA SILVA, T. B. *Resolução cinética enzimática de álcoois e amins quirais contendo boro e biorredução de cetonas contendo boro*. 2011. 199 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- [38] (a) Dinh, P. M.; Howarth, J. A.; Hudnott, A. R.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623. (b) Allen, J. V.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859.
- [39] (a) Choi, Y. K.; Suh, J. H.; Lee, D.; Lim, I. T.; Jung, J. Y.; Kim, M.-J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8423. (b) Berkessel, A.; Sebastian-Ibarz, M. L.; Müller, T. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6567. (c) Akai, S.; Tanimoto, K.; Kanao, Y.; Egi, M.; Yamamoto, T.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2592. (d) Wuyts, S.; Wahlen, J.; Jacobs, P. A.; De Vos, D. E. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1104. (e) Corberan, R.; Peris, E. *Organometallics*. **2008**, *27*, 1954.
- [40] Shvo, Y.; Czarkie, D.; Rahamin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7400-7402.
- [41] (a) Larsson, A. L. E.; Persson, B. A.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1211. (b) Persson, B. A.; Larsson, A. L. E.; Le Ray, M.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645.
- [42] Johnson, J. B.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7681.
- [43] (a) Persson, B. A.; Huerta, F. F.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5237. (b) Huerta, F. F.; Laxmi, Y. R. S.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1037. (c) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4022. (d) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9006. (e) Hoyos, P.; Fernández, M.; Sinisterra, J. V.; Alcántara, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7632.
- [44] Jeong Koh, H.; Jeong, H. M.; Park, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5545.
- [45] Jeong Koh, H.; Jeong, H. M.; Kim, M.-J.; Park, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5545.
- [46] Choi, J. H.; Kim, Y. H.; Nam, S. H.; Shin, S. T.; Kim, M.-J.; Park, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2373.
- [47] Choi, J. H.; Choi, Y. K.; Kim, Y. H.; Park, E. S.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972.
- [48] Csajnyik, G.; Bogár, K.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6799.
- [49] Belén, M.-M.; Edin, M.; Bogár, K.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6535.
- [50] Belén, M.-M.; Edin, M.; Bogár, K.; Kaynak, F. B.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817.
- [51] (a) Leijondahl, K.; Boren, L.; Braun, R.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2027-2030. (b) Leijondahl, K.; Boren, L.; Braun, R.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1988-1993. (c) Mangas-Sanchez, J.; Rodriguez-Mata, M.; Busto, E.; Gotor-Fernandez, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5304-5310. (d) Do, Y.; Hwang, I.-C.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5740-5742. (e) Träff, A.; Lihammar, R.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3917-3921. (f) Wieczorek, B.; Träff, A.; Krumlinde, P.; Dijkstra, H. P.; Egmond, M. R.; van Koten, G. Bäckvall, J.-E.; Gebbink, R. J. M. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1601-1604.
- [52] Merabet-Khelassi, M.; Houiene, Z.; Aribi-Zouiouche, L.; Riant, O. *Tetrahedron: Asymm.* **2012**, *23*, 828.

- [53] (a) Chen, Q.; Yuan, C. *Chem. Commun.* **2008**, 5333. (b) Kim, M.-J.; Choi, Y. K.; Kim, D.; Han, K.; Ko, S.-B.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1295. (c) Kim, N.; Ko, S.-B.; Kwon, M. S.; Kim, M.-J. Park, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4523. (d) Ko, S.-B.; Baburaj, B.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6860.
- [54] Mavrynsky, D.; Päiviö, M.; Lundell, K.; Sillanpää, R. Kanerva, L. T.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 1317.
- [55] (a) Inagaki, M.; Hiratake, J.; Nishioka, T.; Oda, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9360. (b) Inagaki, M.; Hiratake, J.; Nishioka, T.; Oda, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5643.
- [56] (a) Li, Y.-X.; Straathof, A. J. J.; Hanefeld, U. *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, *13*, 739. (b) Veum, L.; Hanefeld, U. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 3707.
- [57] Paizs, C.; Tähtinen, P.; Lundell, K.; Poppe, L.; Irimie, F.-D.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1895.
- [58] Paizs, C.; Tähtinen, P.; Tosa, M.; Majdik, C.; Irimie, F.-D.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 10533.
- [59] (a) Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry* 4th ed.; Lippincott: Philadelphia, 1995; pp 209-215. (b) Amaral, L.; Kristiansen, J. E. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2001**, *18*, 411.
- [60] Rodríguez, C.; de Gonzalo, G.; Rioz-Martínez, A.; Pazmiño, D. E. T.; Fraaije, M. W.; Gotor, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1121.
- [61] Wuyts, S.; De Temmerman, K.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 386.
- [62] Ödman, P.; Wessjohann, L. A.; Bornscheuer, U. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9551.
- [63] Cheng, Y.; Xu, G.; Wu, J.; Zhang, C.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2366.
- [64] Xu, G.; Chen, Y.; Wu, J.; Cheng, Y.; Yang, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2011**, *22*, 1373.
- [65] Kawamoto, T.; Sonomoto, K.; Tanaka, A. *J. Biotechnol.* **1991**, *18*, 85-92.
- [66] Uejima, A.; Fukui, T.; Fukusaki, E.; Omata, T.; Kawamoto, T.; Sonomoto, K.; Tanaka, A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1993**, *38*, 482-486.
- [67] Fukui, T.; Kawamoto, T.; Tanaka, A. *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 73-82.
- [68] Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9887. (d) Chan, T. H.; Nwe, K. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6107.
- [69] (a) Tamao, K.; Kanui, T.; Akita, M.; Iwahara, T.; Kanatani, R.; Yoshida, J.; Kumada, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 983-990. (b) Tamao, K.; Ishida, N. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *269*, C37-C39. (c) Tamao, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 321-324.
- [70] Prouilhac-Cros, S.; Babin, P.; Bennetau, B.; Dunoguès, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 513-516.
- [71] Li, J. J. *Name Reactions*; 4th Ed., Springer, New York, 2009, 621 pp.
- [72] (a) Eaborn, C. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4858. (b) Eaborn, C.; Webster, D. E. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4449. (c) Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496-1500.
- [73] Xu, F. *Ind. Biotechnol.* **2005**, *1*, 38-50.
- [74] (a) Panke, S.; Withoult, B.; Schmid, A.; Wubsolts, M. G. *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, *64*, 2032-2043. (b) Van Hellemond, E. W.; Janssen, D. B. Fraaije, M. W. . *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 5832-5839. (c) Gorlatova, N.; Tchorzewski, M.; Kurihara, T.; Soda, K.; Esaki, N. . *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, *64*, 1029-1033.
- [75] Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.
- [76] (a) Rioz-Martínez, A.; Bisogno, F. R.; Rodríguez, C.; de Gonzalo, G.; Lavandera, I.; Torres Pazmiño, D. E.; Fraaije, M. W.; Gotor, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1431. (b) de Gonzalo, G.; Torres Pazmiño, D. E.; Ottolina, G.; Fraaije, M. W.; Carrea, G. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 3077. (c) de Gonzalo, G.; Torres Pazmiño, D. E.; Ottolina, G.; Fraaije, M. W.; Carrea, G. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, *17*, 130.
- [77] Andrade, L. H.; Pedrozo, E. C.; Leite, H. G.; Brondani, P. B. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2011**, *73*, 63.
- [78] Brondani, P. B.; Guilmoto, N. M. A. F.; Dudek, H. M.; Fraaije, M. W.; Andrade, L. H. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10431.
- [79] (a) Walsh, C. T.; Chen, Y.-C. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 333-343. (b) Brondani, P. B.; de Gonzalo, G.; Fraaije, M. W. Andrade, L. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2169.
- [80] Brondani, P. B.; Dudek, H.; Reis, J. S.; Fraaije, M. W.; Andrade, L. H. *Tetrahedron: Asymm.* **2012**, *23*, 703.
- [81] Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8709.
- [82] (a) Torres Pazmiño, D. E.; Snajdrova, R.; Baas, B.-J.; Mihovilovic, M. M. D.; Fraaije, M. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2275-2278. (b) Torres Pazmiño, D. E.; Riebel, A.; de Lange, J.; Rudroff, F.; Mihovilovic, M. D.; Fraaije, M. W. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2595-2598.

- [83] ARAÚJO, L. S. *Estudo de oxidorredutase da Arthrobacter sp. isolada de sedimento marinho antártico*. 2014. 256 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
- [84] Andrade, L. H.; Polak, R.; Porto, A. L. M.; Schoenlein-Crusius, I. H.; Comasseto, J. V. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 613–618.
- [85] Nakamura, K.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8957–8964.
- [86] Zaidlewicz, M.; Wolan, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *657*, 129–135.
- [87] Detty, M. R.; Murray, B. J.; Smith, D. L.; Zumbulyadis, D. L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 875.
- [88] Achmatowicz, B.; Raubo, P.; Wicha, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6593–6598.
- [89] Demasi, M.; Felicio, A. L.; Pacheco, A. O.; Leite, H. G.; Lima, C.; Andrade, L. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 299.
- [90] Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Comasseto, J. V. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *29*, 47.
- [91] Magens, S.; Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3715.
- [92] Rayment, E. J.; Summerhill, N.; Anderson, E. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7052–7060.
- [93] Robinson, J. M.; Daniel, G. T.; Hale, S. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 109.
- [94] (a) Onishi, Y.; Ogawa, D.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13690. (b) Waibel, M.; Kieser, K. J.; Carlson, K. E.; Stossi, F.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3560.
- [95] Shinji, M.; Tadashi, N.; Sohei, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1089.
- [96] Bassindale, A. R.; Lau, J. C.-Y.; Taylor, P. G. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 213.

CAPÍTULO 8

Anexos

Dayvson José Palmeira Souza

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/2932142715746829>

Última atualização do currículo em 06/10/2014

Resumo informado pelo autor

Bacharel em Química graduado pela UFPE, foi aluno de iniciação científica PIBIC/CNPq e bolsista do Programa de Educação Tutorial - PET/MEC/SESu quando ainda estava na graduação. Formou-se Mestre em Química pelo Programa de Pós-graduação em Química pela mesma universidade. Atualmente é doutorando em Química pelo Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Química Orgânica, com ênfase em Síntese Orgânica e Biocatálise.

(Texto informado pelo autor)

Dados pessoais

Nome	Dayvson José Palmeira Souza
Filiação	Abinolliel Palmeira de Souza e Maria das Dores de Souza
Nascimento	15/04/1984 - Recife/PE - Brasil
Carteira de Identidade	6906201 SDS - PE - 26/07/2001
CPF	050.604.914-04

Formação acadêmica/titulação

- 2010** Doutorado em Química.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Estudos de Reações Enzimáticas Envolvendo Compostos Orgânicos de Silício e Estanho
Orientador: Leandro Helgueira Andrade
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
- 2008 - 2010** Mestrado em Química.
Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, Brasil
Título: Estudo da Reação de Hidroteluração e de Resolução Cinética de Alcoois Propargílicos - Aplicação Visando a Síntese do Seselidol, Ano de obtenção: 2010
Orientador: Paulo Henrique Menezes
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 2004 - 2008** Graduação em Química/Bach.
Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, Brasil
Título: Grupos Protetores e Regioseletividade na Hidroteluração do 2-propin-1-ol
Orientador: Paulo Henrique Menezes
Bolsista do(a): MEC - Secretaria de Educação Superior

Formação complementar

- 2013 - 2013** Biocatálise.
University of Groningen, RUG, Groningen, Holanda
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Áreas de atuação

1. Química

Idiomas

Inglês	Compreende Bem , Fala Bem , Escreve Bem , Lê Bem
Espanhol	Compreende Bem , Fala Pouco , Escreve Pouco , Lê Razoavelmente

Produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. FREITAS, J. C. R., PALMEIRA, D. J., OLIVEIRA, R. A., MENEZES, P. H., SILVA, R. O. Differentiation and Assignment of Vinyl Tellurides Regioisomers by ¹H-¹²⁵Te gHMB. Magnetic Resonance in Chemistry. v.50, p.481 - 487, 2012.
2. PALMEIRA, D. J., Abreu, Juliana C., Andrade, Leandro H. Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of Anytrimethylsilyl Chiral Alcohols. Molecules (Basel, Online). v.16, p.9697 - 9713, 2011.
- 3.

- ★ [doi](#) PALMEIRA, D. J., OLIVEIRA DE, J. M., COMASSETO, J. V., MENEZES, P. H. Influence of different protecting groups on the regioselectivity of the hydrotellururation reaction of hydroxy alkynes. *Journal of the Brazilian Chemical Society* (Impresso). [JCB](#), v.21, p.362 - 366, 2010.
4. [doi](#) Andrade, M. F., PALMEIRA, D. J., [Silva, J. B. P.](#), [PAIM, A. P. S.](#) Análise multivariada de parâmetros físico-químicos em amostras de vinhos tintos comercializados na região metropolitana do Recife. *Química Nova* (Impresso). [JCB](#), v.31, p.296 - 300, 2008.

Artigos aceitos para publicação

1. ★ [doi](#) Palmeira, Dayvson J., ARAÚJO, LIDIANE S., [Abreu, Juliana C.](#), [Andrade, Leandro H.](#) Application of a promiscuous *Arthrobacter* sp. from Antarctic in aerobic (R)-selective deracemization and anaerobic (S)-selective reduction. *Journal of Molecular Catalysis. B, Enzymatic* (Print). [e58](#), 2014.

Apresentação de trabalho e palestra

- ★ PALMEIRA, D. J., ARAÚJO, L. S., ABREU, J. C., [ANDRADE, L. H.](#) Deracemization and enantioselective oxidation of silicon-, tin- and phosphorus-containing chiral alcohols using whole cells of *Arthrobacter* sp. from Antarctica continent., 2014. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- KISUKURI, C. M., PALMEIRA, D. J., WENDLER, A. M., CAMARGO, P. H. C., [ANDRADE, L. H.](#) Oxidação de silanos catalisada por nanopartículas metálicas, 2014. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- PALMEIRA, D. J., BRONDANI, P. B., FRAAIJE, M. W., [ANDRADE, L. H.](#) Oxidação Enzimática de Hidrossilanos por Baeyer-Villiger Mono-oxigenases: O Desafio das Reações em Meio Aquoso, 2014. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- PALMEIRA, D. J., [Abreu, Juliana C.](#), BARCELLOS, T., [ANDRADE, L. H.](#) Estudos de resolução cinética dinâmica quimioenzimática envolvendo alcoóis quirais contendo heteroátomos, 2012. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- PALMEIRA, D. J., [Abreu, Juliana C.](#), [ANDRADE, L. H.](#) Lipase-catalyzed kinetic resolution of silicon-, tin- and phosphorus-containing chiral alcohols, 2012. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- [Abreu, Juliana C.](#), PALMEIRA, D. J., [ANDRADE, L. H.](#) Transesterificação enzimática e determinação da configuração absoluta de alcoóis quirais substituídos com o grupo fenil-trimetilsilila, 2012. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- PALMEIRA, D. J., BRONDANI, P. B., [ANDRADE, L. H.](#) Estudo de hidrólise e oxidação enzimáticas de organo-silanos, 2011. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- [ANDRADE, L. H.](#), PALMEIRA, D. J., BRONDANI, P. B. Fungi Mediated Biotransformation of Silyl Ether into Alcohol, 2011. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- ★ [ANDRADE, L. H.](#), [ABREU, J. C.](#), PALMEIRA, D. J. Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of Aryltrimethylsilyl Chiral Alcohols, 2011. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- PALMEIRA, D. J., [Couto, T. R.](#), [MENEZES, P. H.](#) Design e Síntese de teluretos bis-vinílicos di- e tetra-carboxilados, 2010. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- dos SANTOS, W. C. C., PALMEIRA, D. J., SANTOS, C. G., de MELO, C. P. Fluorescência de Nanocompósitos Ouro/Politiofeno: Um Estudo Quimiométrico, 2010. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- SILVA DA, R. D., Silva, J. S. F., PALMEIRA, D. J., Navarro, D. M. A. F. O Emprego de Radicais e Substituintes Orgânicos em Livros de Ensino Médio e Superior, 2010. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- Silva, J. S. F., SILVA DA, R. D., PALMEIRA, D. J. Relato de uma Experiência Pedagógica: Programa de Educação Tutorial (PET) na Formação dos Discentes dos Cursos de Química da UFPE, 2010. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- [Couto, T. R.](#), PALMEIRA, D. J., [MENEZES, P. H.](#) Síntese de diteluro macrocíclicos partindo de um telureto bis-vinílico, 2010. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- [COELHO, D. F.](#), [NOGUEIRA, F. B.](#), SILVA DA, M. F. R., PALMEIRA, D. J., [DA GAMA, A. A. de S.](#) Análises físico-químicas, de imagens e sensoriais de Cervejas, 2009. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- de OLIVEIRA, L. B. F. M., [NOGUEIRA, F. B.](#), LINS, C. R., [COELHO, D. F.](#), PALMEIRA, D. J., [DA GAMA, A. A. de S.](#) CST: Recife - Ensino Interativo de Química, 2009. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- [NOGUEIRA, F. B.](#), [COELHO, D. F.](#), DA SILVA, R. R. N., PALMEIRA, D. J., DE OLIVEIRA, C. K., ALVES JUNIOR, S. Estudo da Luminescência de Diferentes Complexos de Eu³⁺ Incorporados a uma matriz de Ácido Polimetacrílico, 2009. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- PALMEIRA, D. J., OLIVEIRA DE, J. M., [MENEZES, P. H.](#) Estudos Visando a Síntese de Anéis Pirônicos a partir de Teluretos Vinílicos, 2009. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- [NOGUEIRA, F. B.](#), [COELHO, D. F.](#), PALMEIRA, D. J., [DA GAMA, A. A. de S.](#) Proposta de experimento para Química Orgânica: Biorredução da acetofenona usando tubérculos., 2009. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- SOUZA, D. J. P., [MENEZES, P. H.](#) Synthesis of 2,6-disubstituted dihydropyrans from Vinyl Tellurides, 2009. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- SILVA DA, R. D., PALMEIRA, D. J., Maria Ester de S. B. Barros, MOURA JUNIOR, R. T. de, ALVES JUNIOR, S. Análise Quimiométrica e de Espectrometria de Absorção no Visível para o Estudo de Vinhos Tintos Produzidos no Vale do São Francisco, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- PALMEIRA, D. J., OLIVEIRA DE, J. M., [MENEZES, P. H.](#) Influência de Grupos Protetores na Estéreo e Regiosseletividade da Reação de Hidrotellurização do Alcool Propargílico, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
- PALMEIRA, D. J., OLIVEIRA DE, J. M., [MENEZES, P. H.](#) Influência de Grupos Protetores na Estéreo e Regiosseletividade da Reação de Hidrotellurização do Alcool Propargílico, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

24. SILVA DA, R. D., PALMEIRA, D. J., ALBUQUERQUE, C. H. T. L. S., SILVA DA, M. F. R., BELTRÃO, P. K. C., Jean A. dos Santos, ALVES JUNIOR, S.
Pra Gostar de Química: Elaboração de uma Revista/Kit Experimentos para Incentivar o Interesse Científico, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
25. PALMEIRA, D. J., ALBUQUERQUE, C. H. T. L. S., SILVA DA, M. F. R., ALVES JUNIOR, S.
Pra Gostar de Química II: Ensinando Química com um Jogo de Cartas, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
26. Maria Ester de S. B. Barros, PALMEIRA, D. J., RODRIGUES, M. O., ALVES JUNIOR, S.
Síntese e Caracterização de um Ligante Derivado do Ácido Dípicoínico, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
27. PALMEIRA, D. J., Silva da, F. F., Maria Ester de S. B. Barros, SILVA DA, R. D., Jean A. dos Santos, BRUCE, E. D. V., Kaline A. Wanderley
Os quatro: a química e a vida de quatro cientistas famosos - uma abordagem teatral e audiovisual da história da química como ferramenta para o ensino e divulgação científica, 2007. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
28. Kaline A. Wanderley, PALMEIRA, D. J., Maria Ester de S. B. Barros, Luciana S. Oliveira, Jean A. dos Santos, Petronildo B. da Silva, Ana Maria A. de Souza
Para gostar de química: um estudo das motivações e interesses dos alunos da 8ª série do ensino fundamental sobre química. Resultados preliminares, 2007. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
29. PALMEIRA, D. J., **Silva, J. B. P.**
Aplicação de Métodos Analíticos e Quimiométricos para a Classificação de Vinhos Produzidos na Região do Vale do São Francisco, 2006. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
30. PALMEIRA, D. J., Andrade, M. F., **Paim, A. Silva, J. B. P.**
Application of Analytical and Chemometric Methods for Characterization of Red Wines Commercialized in the Region Metropolitan of Recife, 2006. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Produção técnica

Demais produções técnicas

1. PALMEIRA, D. J.
Resolução Cinética Enzimática (IV Escola de Química Verde), 2012. (Outro, Curso de curta duração ministrado)

Eventos

Eventos

Participação em eventos

1. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **248th American Chemical Society National Meeting**, 2014. (Congresso)
Deracemization and enantioselective oxidation of silicon-, tin- and phosphorus-containing chiral alcohols using whole cells of *Arthrobacter* sp. from Antarctica continent.
2. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2014. (Congresso)
Oxidação Enzimática de Hidrossilanos por Baeyer-Villiger Mono-oxigenases: O Desafio das Reações em Meio Aquoso.
3. **IV Encontro sobre Selênio e Telúrio**, 2012. (Encontro)
Estudos de Resolução cinética dinâmica quimioenzimática envolvendo álcoois quirais contendo heteroátomos.
4. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **244th American Chemical Society National Meeting**, 2012. (Congresso)
Lipase-catalyzed kinetic resolution of silicon-, tin- and phosphorus-containing chiral alcohols.
5. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2011. (Congresso)
Estudo de hidrólise e oxidação enzimáticas de organo-silanos.
6. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **Biotrans 2011**, 2011. (Congresso)
Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of Aryltrimethylsilyl Chiral Alcohols.
7. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2010. (Congresso)
Design e Síntese de teluretos bis-vinílicos di- e tetra-carboxilados.
8. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2009. (Congresso)
Estudos Visando a Síntese de Anéis Pirâmicos a partir de Teluretos Vinílicos.
9. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **13th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, 2009. (Encontro)
Synthesis of 2,6-disubstituted dihydropyrans from Vinyl Tellurides.
10. **II Workshop em Síntese Orgânica do Norte-Nordeste**, 2009. (Oficina)
.
11. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **II Encontro sobre Selênio e Telúrio - Brasil**, 2008. (Congresso)
Influência de Grupos Protetores na Estéreo e Regiosseletividade da Reação de Hidroteluração do Alcool Propargílico.
12. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2008. (Congresso)
Pra Gostar de Química: Elaboração de uma Revista/Kit Experimentos para Incentivar o Interesse Científico.
13. Apresentação Oral no(a) **I Congresso Norte-Nordeste de Química**, 2007. (Congresso)
Pra gostar de química: um estudo das motivações e interesses dos alunos da 8ª série do ensino fundamental sobre química. Resultados preliminares.
14. **II Workshop do Projeto CAPES-PROACAD - Instrumentação e Metodologias Espectroanalíticas**, 2007. (Oficina)
.
15. Apresentação Oral no(a) **XIV Congresso de Iniciação Científica da UFPE**, 2006. (Congresso)
Aplicação de Métodos Analíticos e Quimiométricos para a Classificação de Vinhos Produzidos na Região do Vale do São Francisco.

16. Apresentação de Poster / Painel no(a) VI Brazilian Meeting on Chemistry of Food and Beverages, 2006. (Congresso)
Application of analytical and chemometric methods for characterization of red wines commercialized in the region metropolitan of Recife.

Organização de evento

1. Silva, J. B. P., ALVES JUNIOR, S., PALMEIRA, D. J.
IX Semana de Química Fundamental e Tecnológica da Universidade Federal de Pernambuco, 2008.
(Outro, Organização de evento)

Página gerada pelo sistema Currículo Lattes em 06/10/2014 às 20:47:30.

Article

Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of Aryltrimethylsilyl Chiral Alcohols

Dayvson J. Palmeira, Juliana C. Abreu and Leandro H. Andrade *

Institute of Chemistry, University of São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, n°. 748, SP 05508-900, São Paulo, Brazil; E-Mails: dayvson.palmeira@gmail.com (D.J.P.); jukinhabreu@hotmail.com (J.C.A.)

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: leandroh@iq.usp.br;
Tel.: +55-11-3091-2287.

Received: 27 September 2011; in revised form: 28 October 2011 / Accepted: 17 November 2011 /

Published: 23 November 2011

Abstract: Lipase-catalyzed kinetic resolution of aryltrimethylsilyl chiral alcohols through a transesterification reaction was studied. The optimal conditions found for the kinetic resolution of *m*- and *p*-aryltrimethylsilyl chiral alcohols, led to excellent results, high conversions ($c = 50\%$), high enantiomeric ratios ($E > 200$) and enantiomeric excesses for the remaining (*S*)-alcohol and (*R*)-acetylated product ($>99\%$). However, kinetic resolution of *o*-aryltrimethylsilyl chiral alcohols did not occur under the same conditions applied to the other isomers.

Keywords: lipase; aryltrimethylsilyl chiral alcohols; kinetic resolution; transesterification

1. Introduction

The chemistry of organosilicon compounds is well-established nowadays due to its importance in organic synthesis, in which these compounds can be used for carbon-carbon bond formation as well as protecting-group reagents [1,2]. In addition, most of the organosilicon compounds are generally easy to handle and store. They are thermal stable and present low toxicity [3,4]. These characteristics make the organosilicon compounds a good choice for diverse organic synthesis methodologies. Aryltrimethylsilyl compounds have attracted special attention because they are involved in some interesting desilylative functionalizations, such as aryne formation [5-10], oxyarylation of alkenes [11,12], phosphazene base-promoted functionalization [13], metal-catalyzed cross-coupling reactions [14-18] and palladium-catalyzed oxidative coupling reaction [19].

Although silicon-containing organic compounds find a remarkable application in organic synthesis, there is a general lack of biocatalyzed studies using these compounds as substrates, and only a few such biocatalyzed transformations of organosilanes have been reported, such as the stereoselective microbial reduction of racemic acetyl(*t*-butyl)methylphenyl silane [20], preparation of *p*-(trimethylsilyl)phenylalanine through an amidohydrolase produced by a bacterium [21], enantioselective microbial reduction of acyl silanes [22], the synthesis of (*R*)-2-trimethylsilyl-2-hydroxyethylcyanide by a (*R*)-oxynitrilase-catalyzed hydrogen cyanide addition [23], biocatalytic cleavage of silicon-oxygen bonds [24,25] and enzyme-catalyzed siloxane bond formation [26–28]. Reports on lipase-catalyzed kinetic resolution of organosilanes are even scarcer. To our knowledge, just a few publications have focused on this type of biocatalytic reaction, such as the synthesis of optically active 2-sila-1,3-propanediols through a regioselective transesterification reaction catalyzed by a series of lipases [29], the preparation of optically active silylmethanol derivatives through lipase-catalyzed enantioselective esterification and transesterification [30], enantioselective transesterification of 1-trimethylsilyl-1-alkyn-3-ols catalyzed by immobilized *Pseudomonas cepacia* lipase PS and *Pseudomonas fluorescens* [31–33], and the kinetic resolution of 4-(phenyldimethylsilyl)-3-buten-2-ol for the preparation of enantioenriched allenylsilanes [34]. However, there are no reports in the literature, in which aryltrimethylsilyl compounds have been used in lipase-catalyzed kinetic resolution. The aim of this work was therefore to carry out an extensive study on the lipase-catalyzed kinetic resolution of aryltrimethylsilyl chiral alcohols *via* transesterification reaction.

2. Results and Discussion

2.1. Synthesis of Aryltrimethylsilyl Chiral Alcohols 2a–f

1-(Bromo-phenyl)ethanols **1a–f** were synthesized in excellent yields (90–92%) by reacting *o*-, *m*-, and *p*-bromo-substituted acetophenones with NaBH₄ (Scheme 1) [35].

Scheme 1. Reduction of bromo-substituted acetophenones to afford chiral alcohols **1a–c**.

The addition of a Grignard reagent to the *o*-, *m*-, and *p*-bromo-substituted benzaldehydes gave the chiral alcohols **1d–f** bearing an ethyl group attached at the benzylic carbon, in good yields (70%–87%, Scheme 2).

Scheme 2. Carbonyl addition of a Grignard reagent to bromo-substituted benzaldehydes to give chiral alcohols **1d–f**.

With the aryl bromides precursors **1a–f** in hand, we next synthesized aryltrimethylsilyl chiral alcohols. The compounds **1a–f** were submitted to the bromo-lithium exchange reaction with *n*-butyllithium, THF at -70°C , followed by addition of trimethylsilyl chloride. The disilylated intermediates were generated *in situ*, and after acid hydrolysis reaction, aryltrimethylsilyl chiral alcohols **2a–f** were obtained in moderate to good yields (62%–76%, Scheme 3).

Scheme 3. Synthesis of the aryltrimethylsilyl chiral alcohols **2a–f**.

2.2. Enzymatic Kinetic Resolution of the Aryltrimethylsilyl Chiral Alcohols **2a–f**

Initially, we focused our study on choosing the best lipase source for the enzymatic kinetic resolution (EKR) of aryltrimethylsilyl chiral alcohols through transesterification reaction. For the lipase screening, vinyl acetate was chosen as the acyl donor, hexane as the solvent, and the compound

(*RS*)-**2c** as the model substrate. Eleven types of lipase sources were used in the kinetic resolution of compound (*RS*)-**2c**. The results are summarized in Table 1.

Table 1. Screening of lipases for the kinetic resolution of (*RS*)-**2c** ^a.

Entry	Lipase (source)	<i>ee</i> (%) ^b		<i>c</i> (%) ^c	<i>E</i> ^d
		(<i>S</i>)- 2c	(<i>R</i>)- 3c		
1	<i>Mucor javanicus</i> (Amano M)	—	—	—	—
2	<i>Candida cylindracea</i> (Fluka)	—	—	—	—
3	<i>Candida antarctica</i> (CAL-B, Novozym 435)	74	>99	43	>200
4	<i>Pseudomonas cepacia</i> (Amano PS)	48	>99	33	>200
5	<i>Aspergillus niger</i> (Amano A)	—	—	—	—
6	<i>Pseudomonas cepacia</i> (Amano PS-D I)	98	>99	49	>200
7	<i>Candida rugosa</i> (Amano, type VII)	—	—	—	—
8	<i>Pseudomonas cepacia</i> (Amano PS-C II)	>99	>99	50	>200
9	<i>Mucor meihei</i> (Sigma)	—	—	—	—
10	<i>Pseudomonas fluorescens</i> (Amano AK)	58	>99	37	>200
11	Porcine pancreas (Sigma, type II)	—	—	—	—

^a General conditions: Substrate (0.05 mmol), lipase (2 mg), vinyl acetate (0.11 mmol), hexane (200 μ L);

^b Determined by chiral GC analysis; ^c Conversion: $c = ee_S / (ee_S + ee_P)$; ^d $E = \ln\{[ee_P(1 - ee_S)] / (ee_P + ee_S)\} / \ln\{[ee_P(1 + ee_S)] / (ee_P + ee_S)\}$; (—) = No reaction.

Lipases from *Mucor javanicus*, *Candida cylindracea*, *Aspergillus niger*, *Candida rugosa*, *Mucor meihei* and porcine pancreas (Table 1, entries 1, 2, 5, 7, 9 and 11) showed no activity for the transesterification reaction of (*RS*)-**2c**, and only unreacted racemic alcohol was recovered at the end of the process. On the other hand, high enantiomeric ratios ($E > 200$) and excellent enantiomeric excess for (*R*)-**3c** ($ee > 99\%$) were achieved when lipases from *Candida antarctica* (CAL-B), *Pseudomonas cepacia* [free form (Amano PS), immobilized on diatomite (Amano PS-DI) or immobilized on ceramic (Amano PS-CII)] and *Pseudomonas fluorescens* (entries 3, 4, 6, 8 and 10) were used as biocatalysts.

When *Pseudomonas cepacia* immobilized on diatomite (Amano PS-DI) or ceramic (Amano PS-CII) (entries 6 and 8) were used, high conversions were obtained (49% and 50%, respectively). Based on these results and aiming future application in the chemoenzymatic dynamic resolution of aryltrimethylsilyl chiral alcohols, the lipase from *Pseudomonas cepacia* Amano PS-C II (Table 1, entry 8) was chosen for the subsequent studies. The amount of enzyme and reaction time were also evaluated in order to achieve the perfect kinetic resolution process (Table 2).

Table 2. Evaluation of reaction time and enzyme/substrate ratio for kinetic resolution of (*RS*)-**2c** ^a.

Entry	Substrate (mmol)	Amano PS-C II (mg)	Time (h)	<i>ee</i> (%) ^b		<i>c</i> (%) ^c	<i>E</i> ^d
				(<i>S</i>)- 2c	(<i>R</i>)- 3c		
1	0.05	2	6	>99	>99	50	>200
2	0.05	2	3	>99	>99	50	>200
3	0.05	1	6	>99	>99	50	>200
4	0.05	1	3	>99	>99	50	>200
5	0.05	1	1.5	86	>99	46	>200
6	0.1	1	6	>99	>99	50	>200
7	0.1	1	3	83	>99	45	>200
8	0.1	1	1.5	48	>99	33	>200

^a General conditions: vinyl acetate (2.2 equiv.), hexane (200 μ L); ^b Determined by chiral GC analysis; ^c Conversion: $c = ee_S/(ee_S + ee_P)$; ^d $E = \ln\{[ee_P(1 - ee_S)/(ee_P + ee_S)]\}/\ln\{[ee_P(1 + ee_S)/(ee_P + ee_S)]\}$.

After 6 hours reaction, a decrease in the enzyme amount and an increase in substrate quantities (entries 1, 3 and 6) led to perfect kinetic resolution of (*RS*)-**2c**. However, excellent results were also achieved after 3 hours (entries 2 and 4), even with a decrease in enzyme concentration (entry 4). Maintaining the reaction time (3 h), 1 mg of enzyme, but increasing the amount of substrate (entry 7), a small decrease in conversion was observed. Reactions performed in 1.5 h (entries 5 and 8) presented the lowest conversions, indicating that the kinetic resolution of (*RS*)-**2c** did not occur completely.

Thus, the optimized conditions, considering reaction time and amount of substrate and enzyme (entry 4), was then applied to enzymatic kinetic resolution of several aryltrimethylsilyl chiral alcohols **2a,b,d,e,f** (Table 3).

The EKR of compounds (*R,S*)-**2b,f** (Table 3, entries 3 and 9, respectively) performed in 3 h led to very good results with high conversions (47% and 49%, respectively) and excellent enantioselectivity ($E > 200$ in both cases). We extended the reaction time to 16 h (Table 3, entries 4 and 10), and a perfect kinetic resolution of (*R,S*)-**2b,f** was achieved (conversion of 50% and enantiomeric excesses for (*S*)-**2** and (*R*)-**3** >99%, in both cases). In regards to compound (*R,S*)-**2e**, a three-hour reaction (Table 3, entry 7) led to low conversion ($c = 35\%$). Only when the reaction time and enzyme amount were increased to 24 h and 2 mg, respectively (Table 3, entry 8), excellent conversion ($c = 50\%$), enantioselectivity ($E > 200$) and enantiomeric excesses ($ee > 99\%$ for both (*S*)-**2e** and (*R*)-**3e**) were found.

Table 3. Enzymatic kinetic resolution of aryltrimethylsilyl chiral alcohols **2a,b,d,e,f** ^a.

Entry	Substrate	Time (h)	<i>ee</i> (%) ^b		<i>c</i> (%) ^c	<i>E</i> ^d
			(<i>S</i>)- 2	(<i>R</i>)- 3		
1	(<i>RS</i>)- 2a	3	—	—	—	—
2	(<i>RS</i>)- 2a	16	—	—	—	—
3	(<i>RS</i>)- 2b	3	87	>99	47	>200
4	(<i>RS</i>)- 2b	16	>99	>99	50	>200
5	(<i>RS</i>)- 2d	3	—	—	—	—
6	(<i>RS</i>)- 2d	16	—	—	—	—
7	(<i>RS</i>)- 2e	3	54	>99	35	>200
8	(<i>RS</i>)- 2e ^e	24	>99	>99	50	>200
9	(<i>RS</i>)- 2f	3	96	>99	49	>200
10	(<i>RS</i>)- 2f	16	>99	>99	50	>200

^a General conditions: substrate (0.05 mmol), enzyme (1 mg), vinyl acetate (0.11 mmol), hexane (200 μ L); ^b Determined by chiral GC analysis; ^c Conversion: $c = ee_S/(ee_S + ee_P)$; ^d $E = \ln\{[ee_P(1 - ee_S)/(ee_P + ee_S)]\}/\ln\{[ee_P(1 + ee_S)/(ee_P + ee_S)]\}$; ^e Amount of enzyme: 2 mg; (—) = No reaction.

As it can be seen, after three-hour reaction, *p*-trimethylsilyl-substituted phenyl chiral alcohols **2c,f** (Table 2, entry 4 and Table 3, entry 9) showed better conversion than *m*-trimethylsilyl substituted analogues **2b,e** (Table 3, entries 3 and 7). The size of the alkyl chain (methyl: **2b**, ethyl: **2e**) attached to the chiral carbon has a small influence in the conversion of alcohols **2b,e** into esters **3b,e**. For example, the enzymatic kinetic resolution of alcohol **2b** presented 47% conversion whereas for the alcohol **2e** presented 35% (Table 3, entries 3 and 7). Nevertheless, in all cases excellent enantioselectivities were achieved.

Lipase-catalyzed transesterification of *o*-trimethylsilyl substituted phenyl chiral alcohols (*RS*)-**2a,d** did not occur neither after 3 h (entries 1 and 5) nor 16 h (entries 2 and 6). To overcome this obstacle, attempts towards the enantioselective hydrolysis of (*RS*)-**3a,d** were made (Scheme 4) [36].

Scheme 4. Attempts towards the enantioselective hydrolysis of (*RS*)-**3a,d**.

However, by using PS-C II lipase, phosphate buffer solution (10 mM, pH 7) and ester (*RS*)-**3a,d** as substrate, no hydrolysis products (**2a,d**) were obtained. A possible explanation for these results may involve a non-bonded Si $\cdots$ O attraction by pseudo-pentacoordinated species (Figure 1).

Figure 1. Possible pseudo-pentacoordinated species that can be present on the active site of the enzyme.

Pseudo-pentacoordinated species have been evidenced in studies involving silyl formates [37], di- and trisilanes bearing the (dimethylamino)-1-naphthyl group [38,39], *N*-substituted trimethylsilyl carbamates [40] and *N*-trimethylsilylated cyclic ureas [41]. Assuming the five- and seven-membered pseudo-rings formed from this intramolecular interaction, a steric hindrance, due to a rigid array of these structures, could be unfavorable for the formation of enzyme-substrate complexes.

This proposal is endorsed by the results obtained for the *m*- and *p*-trimethylsilyl substituted phenyl chiral alcohols, in which the non-bonded Si $\cdots$ O attraction should be less intense and pseudo-pentacoordinated species can hardly be formed. In these cases the kinetic resolution proceed as expected. Motivated by the excellent results, we decided to carry out the enzymatic kinetic resolution of (*R,S*)-**2b,c** and (*R,S*)-**2e,f** on a higher scale (Table 4).

Table 4. Lipase-catalyzed kinetic resolution of compounds (*R,S*)-**2b,c** and (*R,S*)-**2e,f**^a.

Entry	Substrate	Isolated yield % (<i>ee</i> %) ^b	
1	<i>(RS)</i> - 2b		
		(<i>S</i>)- 2b , 44 (>99)	(<i>R</i>)- 3b , 49 (>99)
2	<i>(RS)</i> - 2c ^c		
		(<i>S</i>)- 2c , 31 (>99)	(<i>R</i>)- 3c , 46 (>99)
3	<i>(RS)</i> - 2e ^d		
		(<i>S</i>)- 2e , 38 (>99)	(<i>R</i>)- 3e , 49 (>99)

Table 4. Cont.

Entry	Substrate	Isolated yield % (ee %) ^b	
4	(R,S)-2f
		(S)-2f, 39 (>99)	(R)-3f, 34 (>99)

^a General conditions: substrate (1 mmol), enzyme (20 mg), vinyl acetate (2.2 mmol, 203 μ L), hexane (4 mL), reaction time of 16 h; ^b Determined by chiral GC analysis; ^c Reaction time of 3 h;

^d Reaction time of 24 h and amount of enzyme = 40 mg.

According to the results on Table 4, the lipase-catalyzed kinetic resolution of (R,S)-2b,c and (R,S)-2e,f led to excellent results with enantiomeric excesses >99% in all cases and isolated yields of up to 49%.

2.3. Determination of Absolute Configuration of Enantioenriched Aryltrimethylsilyl Chiral Alcohols (2b, 2c, 2e and 2f)

The enantioenriched compounds 2b, 2c, 2e and 2f were submitted to a bromodesilylation reaction in order to obtain the corresponding bromides (Scheme 5).

Figure 5. Bromodesilylation of enantioenriched compounds 2b, 2c, 2e and 2f.

The enantioenriched bromides 1b, 1c, 1e and 1f were submitted to chiral GC and HPLC analysis, and the retention times were compared with those described in the literature [42–45]. Thus, absolute configuration of enantioenriched aryltrimethylsilyl (S)-alcohols and (R)-acetates were determined by analogy to the results found for the bromophenyl (S)-alcohols. The stereochemistry found for the resolved aryltrimethylsilyl chiral alcohols and acetates is in accordance with the Kaslauskas' rule prediction [46].

3. Experimental

3.1. General Methods

All the enzymes were purchased from the Sigma-Aldrich Chemical Company and stored at 4 °C. All solvents used were HPLC or ACS grade. THF and Et₂O were distilled from Na/benzophenone. CH₂Cl₂ was distilled from CaH₂. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a Varian Gemini 200 or Bruker DPX 300 spectrometer at operating frequencies of 200 and 300 MHz (¹H-NMR) or 50 and 75 MHz (¹³C-NMR). The ¹H-NMR chemical shifts are reported in ppm relative

to TMS peak. Data are reported as follows: chemical shift (δ), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constant (J) in Hertz and integrated intensity. The ^{13}C -NMR chemical shifts are reported in ppm relative to CDCl_3 signal. Infrared spectra were recorded from KBr discs on a Bomem Michelson model 101 FTIR spectrometer. Absorption maxima (ν_{max}) are reported in wavenumbers (cm^{-1}). Low-resolution mass spectra were obtained on a GC/MS Shimadzu spectrometer, operating at 70 eV. High-resolution mass spectra (HRMS) were acquired using a Bruker Daltonics MicroTOF instrument, operating electrospray ionization (ESI) mode. Gas chromatography (GC) analysis for measurement of enantiomeric excess was obtained using a Shimadzu 17-A Gas Chromatograph, Flame Ionization Detector (FID), and a chiral column Varian CP-Chirasil-DEX CB β -cyclodextrin ($25\text{ m} \times 0.32\text{ mm} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$). Temperature of the detector and injector was $250\text{ }^\circ\text{C}$; oven temperature: from $100\text{ }^\circ\text{C}$ to $150\text{ }^\circ\text{C}$, $1\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$; flow = 80 kPa , H_2 as gas carrier.

3.2. Synthetic Procedures

3.2.1. General Procedure for the Preparation of 1-(Bromophenyl)ethanols **1a–c** [35,47]

Ketone (10 mmol, 1.99 g) was added to a 250 mL round-bottomed flask containing ethanol (20 mL) cooled at $0\text{ }^\circ\text{C}$, followed by the addition of NaBH_4 (11 mmol, 0.42 mg) in small portions. The mixture was stirred for 30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and for 2.5 h at room temperature. The ethanol was evaporated under reduced pressure and H_2O (20 mL) was added to the organic residue. The mixture was treated with aqueous acid solution (1 M HCl) until pH 6, and extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ mL}$). Organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using *n*-hexane/ethyl acetate (8:2) as eluent. All spectral data of compounds **1a–c** were in agreement with those described in the literature [48].

3.2.2. General Procedure for the Preparation of 1-(Bromophenyl)propanols **1d–f** [49]

To a 100 mL, two-necked, round-bottom flask fitted with a reflux condenser and containing a suspension of magnesium (15 mmol, 0.36 g) in Et_2O (4 mL), a solution of bromoethane (15 mmol, 1.63 g, 1.12 mL) in Et_2O (12 mL) was added dropwise under N_2 atmosphere. The mixture was refluxed for 30 min. Then the solution of ethylmagnesium bromide was cooled to $-5\text{ }^\circ\text{C}$ and a solution of the appropriate brom-benzaldehyde (10 mmol, 1.85 g) in Et_2O (8 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at r.t., poured on ice, and acidified with 6 M HCl . The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O ($3 \times 5\text{ mL}$). The organic solutions were combined, washed with 10% NaHCO_3 solution ($2 \times 5\text{ mL}$), H_2O ($2 \times 5\text{ mL}$), brine ($2 \times 5\text{ mL}$), and dried over anhydrous MgSO_4 . The crude product was purified by column chromatography using *n*-hexane/ethyl acetate (9:1) as eluent. All spectral data of the compounds **1d–f** were in agreement with those described in the literature [42].

3.2.3. General Procedure for the Preparation of Aryltrimethylsilyl Chiral Alcohols **2a–f** [11,50]

A 50 mL, two-necked, round-bottom flask under N_2 atmosphere was charged with a solution of the appropriate alcohol **1a–f** (5 mmol) in THF (15 mL). The mixture was cooled to $-70\text{ }^\circ\text{C}$ and, a solution of *n*-butyllithium (12.5 mmol, 1.6 M in hexanes, 7.80 mL) was added dropwise. The mixture was

stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. Trimethylsilyl chloride (14 mmol, 1.52 g, 1.78 mL) was added, and after 30 min at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, the solution was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by the addition of aqueous acid solution (1 M HCl, 15 mL) and stirred for 1 hour. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with saturated solution of NaHCO_3 ($2 \times 25\text{ mL}$) and brine ($2 \times 25\text{ mL}$), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography using *n*-hexane/ethyl acetate (9:1) as eluent.

1-(2-(Trimethylsilyl)phenyl)ethanol (2a). Yield: 606 mg (62%). White solid. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 0.35 (s, 9H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 5.11 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 7.23–7.64 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 0.85, 25.38, 69.84, 125.32, 127.21, 130.07, 134.42, 137.06, 151.65. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3284, 3058, 2956, 1930, 1630, 1432, 1247, 1099, 1072, 1000, 848, 731 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 179(15), 161(100), 145(62), 133(21), 119(8), 104(12), 91(10), 75(33), 59(9), 43(49). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OSiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 217.1025$; found: 217.1018.

1-(3-(Trimethylsilyl)phenyl)ethanol (2b). Yield: 702 mg (72%). Colourless oil. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 0.27 (s, 9H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.86 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 7.30–7.52 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = -0.93 , 25.32, 70.84, 126.08, 128.09, 130.46, 132.75, 141.02, 145.05. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3343, 3048, 2956, 1594, 1450, 1248, 1098, 858, 837, 753 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 194(7) $[\text{M}]^+$, 179(100), 161(33), 145(8), 135(15), 119(10), 104(11), 91(8), 75(54), 59(9), 43(60). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OSiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 217.1025$; found: 217.1015.

1-(4-(Trimethylsilyl)phenyl)ethanol (2c). Yield: 743 mg (76%). White waxy solid. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 0.30 (s, 9H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.86 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = -0.94 , 25.20, 70.57, 124.96, 133.75, 139.83, 146.53. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3323, 3068, 2955, 1918, 1601, 1410, 1247, 1082, 1071, 1003, 857, 822 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 194(8) $[\text{M}]^+$, 179(100), 163(6), 151(4), 135(8), 119(7), 105(12), 91(7), 73(23), 59(3), 43(38). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OSiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 217.1025$; found: 217.1019.

1-(2-(Trimethylsilyl)phenyl)propanol (2d). Yield: 673 mg (65%). Colourless oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.34 (s, 9H), 1.01 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.69–1.88 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 7.23–7.55 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 0.96, 11.01, 32.11, 75.22, 125.57, 127.17, 129.94, 134.53, 137.63, 150.67. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3387, 3056, 2959, 1590, 1459, 1250, 1105, 968, 838, 730 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 193(16), 175(87), 163(100), 145(18), 135(12), 117(15), 105(14), 91(12), 75(53), 59(94), 45(39). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 231.1181$; found: 231.1175.

1-(3-(Trimethylsilyl)phenyl)propanol (2e). Yield: 725 mg (70%). Colourless oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.27 (s, 9H), 0.92 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.68–1.86 (m, 2H), 4.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.30–7.47 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = -0.94 , 10.40, 32.06, 76.38, 126.60, 127.94, 131.03, 132.67, 140.75, 143.92. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3351, 3052, 2958, 1586, 1441, 1248, 1121, 860, 837, 753 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 208(4) $[\text{M}]^+$, 193(32), 179(100), 163(10), 145(4), 135(10), 119(7), 105(10), 91(9), 73(94), 59(26), 43(31). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 231.1181$; found: 231.1171.

1-(4-(Trimethylsilyl)phenyl)propanol (2f). Yield: 706 mg (68%). White solid. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.26 (s, 9H), 0.30 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.70–1.85 (m, 2H), 4.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = −0.92, 10.38, 31.97, 76.19, 125.53, 133.64, 139.81, 145.36. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3323, 3068, 2957, 1598, 1453, 1401, 1248, 1111, 1094, 853, 837 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 208(3) $[\text{M}]^+$, 193(51), 179(100), 163(14), 151(7), 135(14), 119(8), 105(11), 91(13), 73(76), 59(8), 43(28). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 231.1181$; found: 231.1176.

3.2.4. General Procedure for the Preparation of Aryltrimethylsilyl Chiral Acetates **3a–f** [51]

To a 25 mL round-bottom flask containing a solution of the appropriate aryltrimethylsilyl chiral alcohol (0.5 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL), was added acetic anhydride (0.6 mmol, 0.06 g, 56.3 μL), pyridine (2 mmol, 0.16 g, 161.5 μL) and DMAP (0.1 mmol, 12.2 mg), sequentially. The mixture was stirred overnight at r.t. Then the solvent was evaporated under reduced pressure and ethyl acetate (15 mL) was added to the organic residue. The organic layer was washed with aq. 1 M CuSO_4 ($2 \times 10\text{ mL}$), brine ($2 \times 10\text{ mL}$), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography using *n*-hexane/ethyl acetate (9:1) as eluent.

1-(2-(Trimethylsilyl)phenyl)ethyl acetate (3a). Yield: 112 mg (95%). Colourless oil. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 0.36 (s, 9H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 6.06 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24–7.55 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 0.63, 21.61, 23.62, 72.43, 125.97, 127.38, 129.77, 134.48, 137.29, 147.73, 170.37. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3024, 2960, 1740, 1599, 1436, 1237, 1019, 1037, 838 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 221(5), 193(3), 177(3), 161(30), 145(25), 133(8), 117(67), 103(6), 91(3), 75(19), 59(7), 43(100). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 259.1130$; found: 259.1128.

1-(3-(Trimethylsilyl)phenyl)ethyl acetate (3b). Yield: 115 mg (98%). Colourless oil. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 0.27 (s, 9H), 1.53 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 5.85 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 7.33–7.48 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = −0.95, 21.56, 22.44, 72.70, 126.72, 128.04, 131.15, 133.11, 140.90, 140.99, 170.50. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3050, 2956, 1739, 1587, 1448, 1247, 1065, 1024, 839 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 236(4) $[\text{M}]^+$, 221(1), 193(11), 177(4), 161(28), 135(4), 117(30), 103(5), 91(2), 75(33), 59(4), 43(100). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 259.1130$; found: 259.1125.

1-(4-(Trimethylsilyl)phenyl)ethyl acetate (3c). Yield: 114 mg (97%). Colourless oil. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 0.30 (s, 9H), 1.52 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 5.86 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = −0.98, 21.51, 22.29, 72.48, 125.60, 133.71, 140.31, 142.30, 170.50. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3020, 2955, 1738, 1602, 1447, 1241, 1063, 1022, 850 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 236(2) $[\text{M}]^+$, 221(7), 194(8), 177(4), 161(14), 151(14), 133(4), 119(11), 103(7), 91(4), 75(19), 59(5), 43(100). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 259.1130$; found: 259.1131.

1-(2-(Trimethylsilyl)phenyl)propyl acetate (3d). Yield: 121 mg (97%). Colourless oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.38 (s, 9H), 0.96 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.71–1.91 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 5.93 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.23–7.51 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 0.78, 10.59, 21.44, 31.16, 77.09, 125.88,

127.23, 129.53, 134.63, 137.61, 147.11, 170.54. FT-IR (KBr) $\nu_{\max}$ = 3058, 2967, 1738, 1591, 1434, 1372, 1235, 1085, 1046, 840 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 235(1), 207(1), 175(4), 163(11), 145(6), 135(4), 117(55), 105(4), 91(3), 75(15), 59(25), 43(100). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 273.1287$; found: 273.1283.

1-(3-(Trimethylsilyl)phenyl)propyl acetate (3e). Yield: 118 mg (95%). Colourless oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.27 (s, 9H), 0.89 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.76–1.97 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 5.68 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.31–7.46 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = −0.94, 10.19, 21.46, 29.62, 77.72, 127.13, 127.93, 131.64, 133.04, 139.88, 140.83, 170.61. FT-IR (KBr) $\nu_{\max}$ = 3050, 2957, 1740, 1459, 1372, 1237, 1085, 1020, 839 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 250(4) $[\text{M}]^+$, 235(1), 221(3), 207(9), 175(20), 163(8), 135(4), 117(34), 105(4), 91(4), 75(32), 59(8), 43(100). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 273.1287$; found: 273.1288.

1-(4-(Trimethylsilyl)phenyl)propyl acetate (3f). Yield: 119 mg (96%). Colourless oil. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 0.25 (s, 9H), 0.89 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.73–2.00 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 5.65 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = −0.97, 10.14, 21.42, 29.43, 77.54, 126.05, 133.58, 140.17, 141.20, 170.61. FT-IR (KBr) $\nu_{\max}$ = 3024, 2960, 1740, 1599, 1436, 1237, 1085, 1019, 838 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 250(5) $[\text{M}]^+$, 235(4), 221(8), 208(15), 179(23), 165(9), 135(4), 117(33), 105(6), 91(4), 75(27), 59(7), 43(100). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 273.1287$; found: 273.1282.

3.3. Determination of the Enantiomeric Excess (ee)

The enantiomeric excesses of the aryltrimethylsilyl chiral alcohols **2a–f** and esters **3a–f** were measured by chiral GC analysis. The analysis was carried out on Varian CP-Chirasil-DEX CB β -cyclodextrin (25 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 0.25 μm). Temperature of the detector and injector was 250 $^{\circ}\text{C}$; oven temperature: from 100 $^{\circ}\text{C}$ to 150 $^{\circ}\text{C}$, 1 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$; flow = 80 kPa, H_2 as gas carrier.

Retention times (t_R):

- (**2a**): t_R = 19.8 min for (*S*) and t_R = 20.9 min for (*R*);
- (**2b**): t_R = 19.6 min for (*S*) and t_R = 20.1 min for (*R*);
- (**2c**): t_R = 26.5 min for (*S*) and t_R = 25.6 min for (*R*);
- (**2d**): t_R = 21.6 min for (*S*) and t_R = 22.6 min for (*R*);
- (**2e**): t_R = 25.0 min for (*S*) and t_R = 24.4 min for (*R*);
- (**2f**): t_R = 31.2 min for (*S*) and t_R = 30.3 min for (*R*);
- (**3a**): t_R = 16.0 min for (*S*) and t_R = 16.2 min for (*R*);
- (**3b**): t_R = 16.2 min for (*S*) and t_R = 16.8 min for (*R*);
- (**3c**): t_R = 23.7 min for (*S*) and t_R = 25.9 min for (*R*);
- (**3d**): t_R = 63.4 min for (*S*) and t_R = 63.6 min for (*R*) (oven: 50 $^{\circ}\text{C}$ to 150 $^{\circ}\text{C}$, 1 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$);
- (**3e**): t_R = 22.0 min for (*S*) and t_R = 20.4 min for (*R*);
- (**3f**): t_R = 26.3 min for (*S*) and t_R = 27.1 min for (*R*);

3.4. Enzymatic Procedures

3.4.1. General Procedure for Small Scale Enzymatic Reactions

A 1.5 mL Eppendorf tube (2 mL) was charged with the appropriate aryltrimethylsilyl chiral alcohol **2a–f** (0.05 mmol), hexanes (HPLC grade, 200 μ L), CAL-B (enzyme amount as indicated in Tables 1–3) and vinyl acetate (2.2 equiv., 0.11 mmol, 10 μ L). The reaction mixture was sealed and stirred on a thermomixer (30 $^{\circ}$ C, 700 rpm) until the appropriate time. After that, the mixture was filtered and the solvent evaporated under reduced pressure.

3.4.2. General Procedure for Preparative-Scale Enzymatic Reactions

A 10 mL glass tube was charged with the appropriate aryltrimethylsilyl chiral alcohol **2a–f** (1 mmol), hexanes (HPLC grade, 4 mL), CAL-B (enzyme amount as indicated on Table 4) and vinyl acetate (2.2 mmol, 203 μ L). The reaction mixture was sealed and stirred on a thermomixer (30 $^{\circ}$ C, 700 rpm) until the appropriate time. After that, the mixture was filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. The purification of alcohol **2** and acetate **3** was performed by column chromatography using *n*-hexane/ethyl acetate (9:1) as eluent.

(*S*)-**2b**: isolated yield = 44%; enantiomeric excess > 99%; $[\alpha]_D^{20} = -37.0$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

(*R*)-**3b**: isolated yield = 49%; enantiomeric excess > 99%; $[\alpha]_D^{20} = +70.8$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

(*S*)-**2c**: isolated yield = 31%; enantiomeric excess > 99%; $[\alpha]_D^{20} = -31.2$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

(*R*)-**3c**: isolated yield = 46%; enantiomeric excess > 99%; $[\alpha]_D^{20} = +93.9$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

(*S*)-**2e**: isolated yield = 38%; enantiomeric excess > 99%; $[\alpha]_D^{20} = -32.9$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

(*R*)-**3e**: isolated yield = 49%; enantiomeric excess > 99%; $[\alpha]_D^{20} = +76.8$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

(*S*)-**2f**: isolated yield = 39%; enantiomeric excess > 99%; $[\alpha]_D^{20} = -34.1$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

(*R*)-**3f**: isolated yield = 34%; enantiomeric excess > 99%; $[\alpha]_D^{20} = +91.3$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

3.5. Determination of the Absolute Configuration

3.5.1. General Procedure for Transformation of Enantioenriched Aryltrimethylsilyl Chiral Alcohols **2b**, **2c**, **2e** and **2f** to Their Bromide Derivatives [52]

To a solution of the appropriate enantioenriched aryltrimethylsilyl chiral alcohol (0.05 mmol) dissolved in MeOH (1.0 mL) was added KBr (0.05 mmol, 6 mg) and NCS (0.05 mmol, 7 mg). The mixture was stirred for 20 min at 60 $^{\circ}$ C. The reaction was quenched with H₂O (2 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 $\times$ 5 mL). The organic layer was washed with brine (2 $\times$ 2 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography using *n*-hexane/ethyl acetate (9:1) as eluent.

3.5.2. Determination of Absolute Configuration of Enantioenriched Aryltrimethylsilyl Chiral Alcohols **2b**, **2c**, **2e** and **2f**

The enantioenriched alcohols **1b**, **1c**, **1e** and **1f** obtained from the bromodesilylation reactions (section 3.4.1) were submitted to chiral GC and HPLC analysis, and the values found for retention

times were in agreement with enantiopure samples and those described in the literature for enantioenriched compounds [42-45]. The absolute configuration of compounds **2b**, **2c**, **2e** and **2f** were attributed by analogy of those found to its bromide derivatives.

4. Conclusions

An extensive study of lipase-catalyzed kinetic resolution of aryltrimethylsilyl chiral alcohols through an enantioselective transesterification was described. The best lipase source found for kinetic resolution of these silicon-containing compounds was *Pseudomonas cepacia* (Amano PS-C II). Different enzyme/substrate ratios were evaluated and a very small amount of lipase proved to be satisfactory for the kinetic resolution in most cases. The kinetic resolution of *o*-substituted phenyl chiral alcohols did not occur under the conditions evaluated. The reason for this surprisingly results is still opened for further studies, but a possible explanation is that a pseudo-pentacoordinated species generated by a non-bonded Si $\cdots$ O attraction, should create a steric hindrance that made the kinetic resolution more difficult to occur. On the other hand, perfect kinetic resolutions were achieved for the *m*- and *p*-substituted phenyl chiral alcohols, in which (*S*)-alcohols and (*R*)-acetates were obtained in high yields (up to 49%) and excellent enantiomeric excesses (>99%).

Acknowledgments

The authors want to thank FAPESP (State of São Paulo Research Foundation), CNPq (National Counsel of Technological and Scientific Development) and CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Level -or Education-Personnel) for their fellowship and financial support.

References and Notes

1. Colvin, E.W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, 1st ed.; Academic Press: San Diego, CA, USA, 1988; pp. 7-137.
2. Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, 1st ed.; Wiley: New York, NY, USA, 1998; Volume 2, pp. 1667-1793.
3. Gilman, H.; Dunn, G.E. Relationships between analogous organic compounds of silicon and carbon. *Chem. Rev.* **1953**, *52*, 77-115.
4. Burkhard, C.A.; Rochow, E.G.; Booth, H.S.; Hartt, J. The present state of organosilicon chemistry. *Chem. Rev.* **1947**, *41*, 97-149.
5. Yoshida, H.; Sugiura, S.; Kunai, A. Facile synthesis of *N*-alkyl-*N'*-arylimidazolium salts via addition of imidazoles to arynes. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2767-2769.
6. Dockendorff, C.; Sahli, S.; Olsen, M.; Milhau, L.; Lautens, M. Synthesis of dihydronaphthalenes via aryne Diels-Alder reactions: Scope and diastereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15028-15029.
7. Liu, Z.; Larock, R.C. Highly efficient route to fused polycyclic aromatics via palladium-catalyzed aryne annulation by aryl halides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 223-232.
8. Xie, C.; Liu, L.; Zhang, Y.; Xu, P. Copper-catalyzed Alkyne-aryne and alkyne-alkene-aryne coupling reactions. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2393-2396.

9. Gebara, K.S.; Casagrande, G.A.; Raminelli, C. An efficient fluoride-mediated *O*-arylation of sterically hindered halophenols with silylaryl triflates under mild reaction conditions. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2849-2852.
10. McAusland, D.; Seo, S.; Pintori, D.G.; Finlayson, J.; Greaney, M.F. The benzyne Fischer-indole reaction. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3667-3669.
11. Brenzovich, W.E.; Brazeau, J.-F.; Toste, F.D. Gold-catalyzed oxidative coupling reactions with aryltrimethylsilanes. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4728-4731.
12. Ball, L.T.; Green, M.; Lloyd-Jones, G.C.; Russell, C.A. Arylsilanes: Application to gold-catalyzed oxyarylation of alkenes. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4724-4727.
13. Suzawa, K.; Ueno, M.; Wheatley, A.E.H.; Kondo, Y. Phosphazene base-promoted functionalization of aryltrimethylsilanes. *Chem. Commun.* **2006**, 4850-4852.
14. Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A.K.; Yada, A.; Hiyama, T. Alkenyl- and aryl[2-(hydroxymethyl)phenyl]dimethylsilanes: An entry to tetraorganosilicon reagents for the silicon-based cross-coupling reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6952-6953.
15. Nakao, Y.; Imanaka, H.; Chen, J.; Yada, A.; Hiyama, T. Synthesis and cross-coupling reaction of alkenyl[(2-hydroxymethyl)phenyl]dimethylsilanes. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 585-603.
16. Chen, J.; Tanaka, M.; Sahoo, A.K.; Takeda, M.; Yada, A.; Nakao, Y.; Hiyama, T. Synthesis of biaryls and oligoarenes using aryl[2-(hydroxymethyl)phenyl]dimethylsilanes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 554-569.
17. Nakao, Y.; Takeda, M.; Matsumoto, T.; Hiyama, T. Cross-coupling reactions through the intramolecular activation of alkyl(triorgano)silanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4447-4450.
18. Denmark, S.E. The interplay of invention, discovery, development, and application in organic synthetic methodology: A case study. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2915-2927.
19. Rauf, W.; Brown, J.M. Catalytic amide-mediated methyl transfer from silanes to alkenes in fujiwara-moritani oxidative coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4228-4230.
20. Tacke, R.; Brakmann, S.; Wuttke, F. Stereoselective microbial reduction of racemic acetyl(*t*-butyl)methylphenylsilane by *Trigonopsis variabilis* (DSM 70714) and *Corynebacterium dioxydans* (ATCC 21766). *J. Organomet. Chem.* **1991**, *403*, 29-41.
21. Yamanaka, H.; Kawamoto, T.; Tanaka, A. Efficient preparation of optically active *p*-trimethylsilylphenylalanine by using cell-free extract of *Blastobacter* sp. A17p-4. *J. Ferment. Bioeng.* **1997**, *84*, 181-184.
22. Zani, P. Biotransformations of organosilicon compounds: enantioselective reduction of acyl silanes by means of baker's yeast. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2001**, *11*, 279-285.
23. Li, N.; Zong, M.-H.; Peng, H.-S.; Wu, H.-C.; Liu, C. (*R*)-Oxynitrilase-catalyzed synthesis of (*R*)-2-trimethylsilyl-2-hydroxyl-ethylcyanide. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2003**, *22*, 7-12.
24. Maraite, A.; Ansorge-Schumacher, M. B.; Ganchegui, B.; Leitner, W.; Grogan, G. On the biocatalytic cleavage of silicon-oxygen bonds: A substrate structural approach to investigating the cleavage of protecting group silyl ethers by serine-triad hydrolases. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2009**, *56*, 24-28.
25. Frampton, M.B.; Simionescu, R.; Dudding, T.; Zelisko, P.M. The enzymatic cleavage of Si-O bonds: A kinetic analysis of the biocatalyzed hydrolysis of phenyltrimethoxysilane. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2010**, *66*, 105-112.

26. Bassindale, A.R.; Brandstadt, K.F.; Lane, T.H.; Taylor, P.G. Enzyme-catalysed siloxane bond formation. *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *96*, 401–406.
27. Abbate, V.; Bassindale, A.R.; Brandstadt, K.F.; Lawson, R.; Taylor, P.G. Enzyme mediated silicon–oxygen bond formation; the use of *Rhizopus oryzae* lipase, lysozyme and phytase under mild conditions. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9361–9368.
28. Abbate, V.; Bassindale, A.R.; Brandstadt, K.F.; Taylor, P.G. A large scale enzyme screen in the search for new methods of silicon–oxygen bond formation. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 268–275.
29. Djerourou, A.-H.; Blanco, L. Synthesis of optically active 2-sila-1,3-propanediols derivatives by enzymatic transesterification. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6325–6326.
30. Fukui, T.; Kawamoto, T.; Tanaka, A. Enzymatic preparation of optically active silyl-methanol derivatives having a stereogenic silicon atom by hydrolase-catalyzed enantioselective esterification. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 73–82.
31. Burgess, K.; Jennings, L.D. Enantioselective esterifications of unsaturated alcohols mediated by a lipase prepared from *Pseudomonas* sp. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139.
32. Allevi, P.; Ciuffreda, P.; Anastasia, M. Lipase catalysed resolution of (*R*)- and (*S*)-1-trimethylsilyl-1-alkyn-3-ols—Useful intermediates for the synthesis of optically active γ -lactones. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 93–99.
33. Ratnayake, A.S.; Hemscheidt, T. Olefin cross-metathesis as a tool in natural product degradation. The stereochemistry of (+)-Falcariindiol. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4667–4669.
34. Brawn, R.A.; Panek, J.S. Preparation and use of enantioenriched allenylsilanes for the stereoselective synthesis of homopropargylic ethers. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2689–2692.
35. Andrade, L.H.; Omori, A.T.; Porto, A.L.M.; Comasseto, J.V. Asymmetric synthesis of arylselenoalcohols by means of the reduction of organoseleno acetophenones by whole fungal cells. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *29*, 47–54.
36. Bianchi, D.; Battistel, E.; Bosetti, A.; Cesti, P.; Fekete, Z. Effects of chemical modification on stereoselectivity of *Pseudomonas cepacia* lipase. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 777–782.
37. Ignatyev, I.S. Intramolecular coordination of silicon in silyl formates: Spectroscopic evidence confirmed by ab initio calculations. *J. Mol. Struct.* **1991**, *245*, 139–145.
38. Tamao, K.; Asahara, M.; Sun, G.-R.; Kawachi, A. Synthesis, structure, and reactivity of 1, ω -bis(pseudo-pentacoordinated) 1, ω -difluoro-oligosilanes bearing 8-(dimethylamino)-1-naphthyl groups. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *574*, 193–205.
39. Tamao, K.; Asahara, M.; Saeki, T.; Toshimitsu, A. Enhanced nucleophilicity of ambiphilic silylene and silylenoid bearing 8-(dimethylamino)-1-naphthyl group. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 118–123.
40. Pongor, G.; Kolos, Z.; Szalay, R.; Knausz, D. Pseudo-pentacoordination in silylcarbamates: structure-based prediction of silylating power. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2005**, *714*, 87–97.
41. Szalay, R.; Pongor, G.; Harmat, V.; Böcskei, Z.; Knausz, D. Surprisingly great difference in reactivity depending upon the ring size: Solvolysis and molecular structure study of some *N*-trimethylsilylated cyclic ureas. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1498–1506.
42. Solís, A.; García, S.; Pérez, H.I.; Manjarrez, N.; Luna, H. Screening of liver acetone powders in the resolution of 1-phenylethanols and 1-phenylpropanols derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 549–553.

43. Salvia, N.A.; Chattopadhyay, S. Asymmetric reduction of halo-substituted arylalkanones with *Rhizopus arrhizus*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1992-1997.
44. Machado, L.L.; Lemos, T.L.G.; de Mattos, M.C.; de Oliveira, M.C.F.; de Gonzalo, G.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. Immobilized *Manihot esculenta* preparation as a novel biocatalyst in the enantioselective acetylation of racemic alcohols. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1419-1424.
45. Araújo, L.S.; Kagohara, E.; Garcia, T.P.; Pellizari, V.H.; Leandro, H.; Andrade, L.H. Screening of microorganisms producing cold-active oxidoreductases to be applied in enantioselective alcohol oxidation. An antarctic survey. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 889-905.
46. 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*. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665.
47. Andrade, L.H.; Polak, R.; Porto, A.L.M.; Schoenlein-Crusius, I.H.; Comasseto, J.V. Application of bioreduction by microorganisms in the enantioselective synthesis of alpha-substituted-1-phenylethanol. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 613-618.
48. Nakamura, K.; Matsuda, T. Asymmetric reduction of ketones by the acetone powder of *Geotrichum candidum*. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8957-8964.
49. Zaidlewicz, M.; Wolan, A. Syntheses with organoboranes. XIII. Synthesis of ω-(4-bromophenyl)alkanoic acids and their borylation. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *657*, 129-135.
50. Achmatowicz, B.; Raubo, P.; Wicha, J. Synthesis of four stereoisomeric tetrose derivatives from propargyl alcohol. One-carbon homologation of vinylsilanes via alpha, beta-epoxy silanes. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6593-6598.
51. Demasi, M.; Felicio, A.L.; Pacheco, A.O.; Leite, H.G.; Lima, C.; Andrade, L.H. Studies on terrein as a new class of proteasome inhibitors. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 299-305.
52. Wilbur, D.S.; Stone, W.E.; Anderson, K.W. Regiospecific incorporation of bromine and iodine into phenols using (trimethylsilyl)phenol derivatives. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1542-1544.

Sample Availability: Not available.

© 2011 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

Accepted Manuscript

Title: Application of a promiscuous *Arthrobacter* sp. from Antarctic in aerobic (*R*)-selective deracemization and anaerobic (*S*)-selective reduction

Author: Dayvson J. Palmeira Lidiane S. Araújo Juliana C. Abreu Leandro H. Andrade

PII: S1381-1177(14)00270-7
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.molcatb.2014.09.016>
Reference: MOLCAB 3037

To appear in: *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*

Received date: 11-7-2014
Revised date: 25-9-2014
Accepted date: 25-9-2014

Please cite this article as: D.J. Palmeira, L.S. Araújo, J.C. Abreu, L.H. Andrade, Application of a promiscuous *Arthrobacter* sp. from Antarctic in aerobic (*R*)-selective deracemization and anaerobic (*S*)-selective reduction, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcatb.2014.09.016>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Application of a promiscuous *Arthrobacter* sp. from Antarctic in aerobic (*R*)-selective deracemization and anaerobic (*S*)-selective reduction

Dayvson J. Palmeira^{a,1}, Lidiane S. Araújo^{a,1}, Juliana C. Abreu^a, Leandro H. Andrade^{a,*}

^a Institute of Chemistry, University of São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 748, São Paulo, SP, Brazil. ZIP code: 05508-900.

* Corresponding author. E-mail address: leandroh@iq.usp.br (L.H. Andrade).

¹ These two authors contributed equally to this work.

Abstract

Inspired by enzyme-catalyzed reactions with microorganisms found in harsh marine environments, in which the amount of oxygen is restrict, we have shown that *Arthrobacter* sp. can perform different chemical transformations by switching from anaerobic to aerobic reaction conditions. Depending on the presence or absence of oxygen, either alcohol deracemization or ketone reduction with enantiocomplementary selectivities can be performed by the same microorganism. For example, reactions performed in the presence of oxygen favored the deracemization process, in which a racemic mixture of 1-(4-methylphenyl)ethanol was enriched to the (*R*)-alcohol in high conversion (94%) and high enantiomeric excess (94%). On the other hand, reaction in the absence of oxygen favored the reduction process, in which 4-methyl-acetophenone was converted to the (*S*)-alcohol in good conversion (58%) and excellent enantiomeric excess (>99%). These concepts were applied for both deracemization and enantioselective reduction of heteroatom-containing (silicon, phosphorus, tin and boron) molecules. Moreover, preparative scale reactions were also performed for both chemical processes.

Keywords

Deracemization, enantioselective reduction, whole cell system, heteroatom-containing alcohols and ketones.

Graphical Abstract

251658240

1. Introduction

In the search for novel enzymes to perform selective reactions, the use of whole cell systems are certainly one of the most attractive options mainly for oxidoreduction reactions, since no external cofactor addition/recycling is required [1]. Fungal or bacterial strains are the most studied so far with this purpose, mainly isolated from mesophilic environments. However, psychrophilic and hyper/thermophilic microorganisms present interesting features, such as specific amino acid composition of their produced enzymes which implies in different structural properties (flexibility or rigidity) and substrate specificity. These features, designed by natural evolution, are directly related to enzyme activity under extreme environments [2]. For example, enzymes produced by cold-adapted microorganisms have a significant low activation energy values and a significant enzyme flexibility improvement [3], accompanied by increased thermolability, when compared to its mesophilic homologues. In cold-adapted enzymes, flexibility appears to play a crucial role in catalysis by helping the accommodation of the substrate at low temperature, as well as by facilitating water molecules movement and products release [4].

Several cold-adapted enzymes from Antarctic bacterial strains have been studied [5,6,7]. Motivated by the interesting features of cold-adapted microorganisms, we have decided to join in expeditions to Antarctic Peninsula, in which over several hundred microorganisms were isolated. In this study, it was possible to isolate a new *Arthrobacter* sp. which has demonstrated an efficient enzymatic source for enantioselective oxidation of several (*R,S*)-1-(phenyl)ethanols [8].

In a comparison between enzyme-catalyzed systems using wild-type whole cells and engineering enzymes, the last one have some advantages since either by directed evolution or rational design, both substrate chemoselectivity and enantioselectivity can be modified [9]. Usually, in whole cell systems, once it has chosen a specific transformation, the screening for enzymes can be performed. However, if a bifunctional compound is chosen as substrate for whole cells mediated reactions, additional transformations catalyzed by different enzymes can be observed. The use of the same microorganism to perform different reactions in organic synthesis is more explored with recombinant microorganisms than wild-type cells [10]. In several cases, the enzyme amount for the desired reaction in wild-type cells is lower than a recombinant cell. However, the search for new enzymes from wild-type strains is also motivated by the well-known great chemical diversity in metabolites biosynthesis, which certainly is related to interesting and unknown enzymes [11]. The use of wild-type cells in biotransformation of non-natural compounds is an important way to detect the enzyme responsible for the desired chemical reaction.

Inspired by harsh marine or lake environments in which, for example, the amount of oxygen can be restrict, and then celular chemical process can exhibit interesting enzymes, we decided to explore a novel, aerobic, *Arthrobacter* sp. isolated from Antartic lake sediments, aiming a whole cell transformation promiscuity concept under different gaseous composition (in the

presence or absence of oxygen). In addition, we also decided to select non-natural compounds as substrates for these enzymes in which different heteroatoms would be present in their chemical structures. Besides enzyme broad spectrum, we also would be able to evaluate the heteroatom stability under the microbial conditions.

In the last decades, heteroatom-containing organic compounds have attracted wide attention due to its increasing application in organic synthesis, in part due to their applications in metal-catalyzed cross-coupling to form new C-C bonds, such as Hiyama-Denmark cross-coupling of silicon compounds [12-14], Suzuki-Miyaura cross-coupling of boron compounds [15-17] and Stille cross-coupling of stannanes [18,19]. Moreover, organo-phosphorus compounds can be used as ligands for coordination chemistry [20]. In addition, phosphorus and boron are present in bioactive molecules [21,22], and silicon organic compounds have been pointed out as promising isosteres for carbon analogues bioactive molecules [23].

Thus, herein we described a new promiscuous behavior of the *Arthrobacter* sp. isolated from Antarctic lake sediment, in which it was able to catalyze both (*R*)-selective deracemization and (*S*)-selective reduction of heteroatom-containing molecules, by only switching the gaseous composition of the reaction system (from aerobic to anaerobic conditions).

2. Experimental

2.1. General methods

Unless otherwise noted, commercially available materials were used without further purification. All solvents were of HPLC or ACS grade. THF was distilled from Na/benzophenone. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a Varian Gemini 200 or a Varian Inova 300 spectrometers operating at frequencies of 200 and 300 MHz (^1H NMR) or 50 and 75 MHz (^{13}C NMR), respectively. The ^1H NMR chemical shifts are reported in ppm relative to the TMS peak. Data are reported as follows: chemical shift (δ), multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, q = quartet, sex = sextet, m = multiplet), coupling constant (*J*) in Hertz and integrated intensity. The ^{13}C NMR chemical shifts are reported in ppm relative to CDCl_3 signal. Low-resolution mass spectra were obtained on a GC/MS Shimadzu spectrometer, operating at 70 eV. Gas chromatography (GC) analysis for enantiomeric excesses were obtained using a Shimadzu 17-A Gas Chromatograph, equipped with autosampler, Flame Ionization Detector (FID) and a chiral column Varian CP-Chirasil-DEX CB β -cyclodextrin (25 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25 μm). The temperature of the detector and injector was 220 $^\circ\text{C}$; pressure = 167 kPa, H_2 . The *Arthrobacter* sp. CCT 7749 (COLEÇÃO DE CULTURAS TROPICAL – CCT; <http://fat.org.br/>) was isolated from Antarctic lake marine sediment [Antarctic Peninsula, Admiralty Bay, King George Island (21 E 423394, UTM 3114505)].

Sterile materials were used to perform the experiments involving microorganisms. A laminar flow cabinet Fisher Hamilton (Class II Biological Safety Cabinet) was used to handle microorganisms.

2.2. Synthetic procedures

2.2.1. Synthesis of the silicon-containing racemic alcohols **1b-g**.

All silicon-containing racemic alcohols **1b-g** were prepared according to the methodology described by us [24].

2.2.2. General procedure for the preparation of silicon-, phosphorus- and tin-containing ketones (**2b**, **3a** and **3b**, respectively).

To a 100 mL two-necked round bottom flask the 2-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxolane (5 mmol, 1.21 g) was solubilized in dry THF (17 mL). Then *n*-butyl lithium (6 mmol, 1.20 mol/L, 5 mL) was added dropwise at -70 °C and under N₂ atmosphere. The mixture was stirred for 2 h at -70 °C and then the appropriate halide was added dropwise [Me₃SiCl (6 mmol, 0.65 g, 0.76 mL), P(O)(OEt)₂Cl (6 mmol, 1.03 g, 0.87 mL) or Bu₃SnCl (6 mmol, 1.95 g, 1.63 mL)]. The system was stirred for 30 min at -70 °C, then the temperature was raised to room temperature and the reaction was maintained overnight. The reaction was interrupted by the addition of saturated solution of NH₄Cl (20 mL), the organic layer was separated and washed with brine (2 x 15 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL), combined organic layers were dried over MgSO₄ and the organic solvents were evaporated under reduced pressure.

The crude residue was treated with a mixture of HCl (1 mol/L, 13 mL) and acetone (27 mL). The reaction was refluxed during 1 h. Then the organic solvent was evaporated and CH₂Cl₂ (10 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Combined organic layers were washed with saturated solution of NaHCO₃ (2 x 15 mL) and brine (2 x 15 mL), and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the purification was performed by column chromatography using a mixture of *n*-hexane/ethyl acetate (50:50, for phosphorus-containing ketone and 95:5, for silicon- and tin-containing ketone) as eluent.

4-acetylphenyltrimethylsilane (**2b**)

Yield: 605 mg (63%). Colourless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.29 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 7.61-7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.90-7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = -1.20, 26.77, 127.36, 133.66, 137.32, 147.41, 198.57. FT-IR (liquid film) ν_{max} = 2956, 1687, 1428, 1388, 1250, 840 cm⁻¹. LRMS (EI) *m/z* (%) = 192(9) [M]⁺, 177(100), 162(1), 149(5), 147(2) 134(5), 119(8), 105(3), 91(3), 73(8), 53(3), 43(13).

Diethyl (4-acetylphenyl)phosphonate (**3a**)

Yield: 538 mg (42%). Colourless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.34 (t, J = 9.0 Hz, 6H), 2.64 (s, 3H), 4.07-4.22 (m, 4H), 7.89-7.96 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 16.44 (d, J = 6 Hz), 26.93, 62.56 (d, J = 6 Hz), 128.17 (d, J = 15 Hz), 132.19 (d, J = 9.7), 134.71, 139.95 (d, J = 3 Hz), 197.64. FT-IR (KBr) ν_{max} = 2988, 1695, 1395, 1248, 1018, 961 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 256(21) $[\text{M}]^+$, 241(59), 228(6), 213(100), 185(52), 167(28), 157(8), 147(32), 139(17), 120(5), 104(14), 91(11), 77(19), 65(20), 43(46).

4-acetylphenyltributylstannane (**3b**)

Yield: 944 mg (46%). Colourless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.88 (t, J = 6 Hz, 9H), 1.09 (t, J = 9 Hz, 6H), 1.27-1.39 (sex, J = 6.0 Hz, J = 6.0 Hz, 6H), 1.48-1.65 (m, 6H), 2.59 (s, 3H), 7.57-7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.86-7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 9.81, 13.80, 26.68, 27.47, 29.18, 127.24, 136.72, 136.78, 150.44, 198.81. FT-IR (liquid film) ν_{max} = 2927, 1687, 1385, 1269, 812, 663 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 395(1), 353(82), 297(71), 241(100), 239(99), 196(6), 177(1), 161(1), 137(7), 120(11), 105(12), 91(7), 77(4), 57(2), 43(10).

2.2.3. Synthesis of boronic ester-containing ketone and racemic alcohol (**3c** and **4c**)

Boron-containing ketone and racemic alcohol were prepared according to the methodology described by us [25].

2.2.4. General procedure for the chemical reduction of heteroatom-containing ketones **3a** and **3b** to their corresponding racemic alcohols (**4a** and **4b**).

To a 100 mL round bottom flask were added the appropriated heteroatom-containing ketone (2 mmol) and methanol (4 mL). The mixture was cooled to 0 °C. Then the NaBH_4 (2.2 mmol, 84 mg) was added in small portions. The system was stirred for 30 min at 0 °C and then 2.5 h at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and H_2O (4 mL) was added. The pH was adjusted to 6.0 by the addition of HCl (1 mol/L) and the aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 $\times$ 4 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude product was purified by column chromatography using a mixture of *n*-hexane/ethyl acetate (1:1, for phosphorus-containing alcohol and 8:2, for tin-containing alcohol) as eluent.

Diethyl 4-(1-hydroxyethyl)-phenyl-phosphonate (**4a**)

Yield: 475 mg (92%). Colourless oil. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.94 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 13.1 Hz, J = 8.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 16.23, 16.36, 25.29, 62.04, 62.15, 125.29, 125.59, 128.87, 131.87, 132.08, 150.61. FT-IR (KBr) ν_{max} = 3391, 2981, 1605, 1395, 1028, 970 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 258(4) $[\text{M}]^+$, 243(67), 229(2), 215(100), 187(63), 169(12), 159(62), 149(8), 141(30), 121(12), 109(43), 91(19), 77(58), 65(13), 43(42).

1-[4-(tributylstannyl)phenyl]ethanol (**4b**)

Yield: 773 mg (94%). Colourless oil. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 9H), 1.00-1.61 (m, 21H), 4.86 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 9.56, 13.66, 24.97, 27.37, 29.08, 70.48, 124.99, 136.64, 141.12, 145.48. FT-IR (liquid film) ν_{max} = 3345, 2925, 1462, 1067, 816, 663 cm^{-1} . LRMS (EI) m/z (%) = 397(1), 355(94), 299(71), 243(100), 241(90), 223(7), 195(3), 177(2), 161(1), 137(10), 121(23), 105(41), 91(7), 79(11), 57(5), 41(12).

2.3. Culture media

The composition of the culture media, MCBE7 and NB, were (amounts of the ingredients are indicated per liter of distilled water):

MCBE7 (pH = 7.0) = (*RS*)-1-(phenyl)ethanol (1 mmol, 0.122 g, 122 μL), K_2HPO_4 (0.2% w/w, 2.0 g), KH_2PO_4 (0.1%, 1.0 g), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.04%, 0.4 g), NH_4Cl (0.04%, 0.4 g), Meat Extract (Oxoid) (0.025%, 0.25 g), Peptone (Oxoid) (0.025%, 0.25 g), agar (Oxoid) (2.0%, 20.0 g, when needed for solid culture medium).

Nutrient Broth (NB) = 3.0 g Meat Extract (Oxoid) and 5.0 g Bacteriological Peptone (Oxoid) supplemented with (*RS*)-1-(4-methylphenyl)ethanol (0.1 mmol/L).

2.4. Resting cells assays

Arthrobacter sp. was inoculated under sterile conditions into 100 mL of appropriate culture media (MCBE7) in Erlenmeyer flasks (250 mL) and incubated in an orbital shaker (160 rpm, 20 $^\circ\text{C}$, 48 h). After that, the culture was transferred to 2 L erlenmeyer flasks containing 1 L of sterilized culture media (NB) and incubated again (160 rpm, 20 $^\circ\text{C}$, 48 h).

Bacterial cells were harvested by centrifugation at 15 $^\circ\text{C}$ (9000 rpm, 40 min) and used in the appropriate reactions.

2.4.1. Reactions under aerobic conditions

The appropriate substrate (40 μ L from a 0.25 mol/L solution in DMF) was added under sterile conditions into polypropylene microtiter plates containing 164 mg wet cells resuspended in 2 mL phosphate buffer solution (pH 7.0, 100 mmol/L). The reaction was maintained at 20 °C and 400 rpm, under air or O₂ (for reaction times, see tables at Section 3). The reaction mixture was extracted by stirring with *tert*-butyl methyl ether (2 mL) followed by centrifugation (6000 rpm, 1 min). The organic phase was analyzed by GC using a chiral capillary column (see Section 2.6).

2.4.2. Reactions under anaerobic conditions

A sealed sterile glass tube containing 328 mg of wet cells resuspended in 2 mL phosphate buffer solution (pH 7.0, 100 mmol/L) at room temperature was purged both aqueous solution and gas atmosphere of the reaction vessel with N₂ for 1 h prior to the substrate addition. Then, the appropriate substrate (40 μ L from a 0.25 mol/L solution in DMF) was added and the reaction was performed at room temperature, 700 rpm and under N₂ (for reaction times, see tables at Section 3). The reaction mixture was extracted by stirring with *tert*-butyl methyl ether (2 mL) followed by centrifugation (6000 rpm, 1 min). The organic phase was analyzed by GC using a chiral capillary column (see Section 2.6).

2.5. Preparative scale reactions

Bacterial cells were cultivated as described in Section 2.4.

2.5.1. Reaction under aerobic conditions (deracemization)

The appropriate racemic alcohol (0.5 mmol) diluted in dimethylformamide (2 mL) was added under sterile conditions into 500 mL erlenmeyer flask containing 8.2 g of wet cells resuspended in 100 mL phosphate buffer solution (pH 7.0, 100 mmol/L). The reaction was maintained at 20 °C and 400 rpm, for 120 h. The reaction mixture was extracted for 24 h using a continuous liquid-liquid extractor with dichloromethane (300 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and solvent evaporated under reduced pressure. Crude products were purified by column chromatography using *n*-hexane/ethyl acetate as eluent.

2.5.2. Reaction under anaerobic conditions (enantioselective reduction)

A sealed sterile 500 mL round-bottom flask containing 16.4 g of wet cells resuspended in 100 mL phosphate buffer solution (pH 7.0, 100 mmol/L) at room temperature was purged both aqueous solution and gas atmosphere of the reaction vessel with N₂ for 1 h prior to the

substrate addition. Then, the appropriate ketone (0.5 mmol) diluted in dimethylformamide (2 mL) was added under sterile conditions and the reaction was performed at room temperature, 700 rpm and under N₂ for 120 h. The reaction mixture was extracted for 24 h using a continuous liquid-liquid extraction apparatus with dichloromethane as solvent (300 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and solvent evaporated under reduced pressure. Crude products were purified by column chromatography using *n*-hexane/ethyl acetate as eluent.

2.6. GC analysis

The enantiomeric excesses (e.e.) of the chiral alcohols and their derivatives (acetylated form) were measured by chiral GC analysis. The analysis was carried out on a column β -cyclodextrin (25 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 0.25 μ m, Varian CP-Chirasil-DEX CB). GC conditions (carrier gas-H₂, 167 kPa): injector 220 °C; detector 220 °C.

Isotherm and retention time (t_R) for the compounds:

- 4-methyl-acetophenone (**2a**): 115 °C, t_R = 1.65 min
- 4-acetylphenyltrimethylsilane (**2b**): 128 °C, t_R = 4.50 min
- Diethyl (4-acetylphenyl)phosphonate (**3a**): 160 °C, t_R = 10.34 min
- 4-acetylphenyltributylstannane (**3b**): 180 °C, t_R = 16.51 min
- 1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethanone (**3c**): 160 °C, t_R = 5.92 min
- (*RS*)-1-(4-methylphenyl)ethanol (**1a**): 115 °C, t_R = 2.44 min for (*R*) and 2.69 min for (*S*)
- (*RS*)-1-(4-trimethylsilyl-phenyl)ethanol (**1b**): 128 °C, t_R = 7.01 min for (*R*) and 7.47 min for (*S*)
- (*RS*)-Diethyl 4-(1-hydroxyethyl)-phenyl-phosphonate (**4a**): 160 °C, t_R = 22.24 min for (*R*) and 23.12 min for (*S*)
- (*RS*)-1-[4-(tributylstannyl)phenyl]ethanol (**4b**) (acetylated form): 180 °C, t_R = 18.36 min for (-) and 19.25 min for (+)
- (*RS*)-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethanol (**4c**) (acetylated form): 160 °C, t_R = 9.12 min for (*R*) and 8.69 min for (*S*)

The enantiomeric excess was defined as the ratio of $\{([R] - [S])/([R] + [S])\} \times 100\%$, where $[R]$ and $[S]$ are the concentrations of (*R*) and (*S*) enantiomers, respectively.

2.7. Absolute configuration

Absolute configuration of silicon- and boron-containing (*R*)- or (*S*)-alcohols were determined by comparison between the signs of the measured specific rotations with those in the literature [24,25,26].

Absolute configuration of phosphorus-containing (*R*)- or (*S*)-alcohols were determined by comparison with authentic (*R*)- and (*S*)-enantiopure samples prepared from appropriate enantiopure (1-(4-bromophenyl)ethoxy)trimethylsilane using methodology as described in Sections 2.2.2 and 2.6.

3. Results and Discussion

3.1. Biotransformations mediated by *Arthrobacter* sp. under aerobic and anaerobic conditions

Initially, aiming kinetic resolution or deracemization process, oxidation of (*RS*)-**1a** was investigated by performing this transformation at different reaction time under anaerobic and aerobic conditions (Table 1).

Table 1. Biotransformation of (*RS*)-**1a** mediated by whole cells of *Arthrobacter* sp. under different reaction conditions.^a

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <chem>C[C@H](O)c1ccc(Br)cc1</chem> <i>(R)</i>-1a </div> <div>+</div> <div style="text-align: center;"> <chem>C[C@@H](O)c1ccc(Br)cc1</chem> <i>(S)</i>-1a </div> <div>→</div> <div style="text-align: center;"> <p>Whole microbial cells (Source of oxidoreductase and co-factor)</p> <p>Phosphate buffer pH 7.5 20 °C, Reaction time</p> </div> <div>→</div> <div style="text-align: center;"> <i>(R)</i>-1a </div> <div>+</div> <div style="text-align: center;"> <chem>CC(=O)c1ccc(Br)cc1</chem> 2a </div> </div>				
Entry	Time (h)	Gaseous system	Ketone/Alcohol Conv. (%) ^b	e.e. _{alcohol} (%) ^c
1	3	Air	44/56	94 (<i>R</i>)
2	12	Air	20/80	94 (<i>R</i>)
3	48	Air	14/86	94 (<i>R</i>)
4	120	Air	6/94	94 (<i>R</i>)
5	3	N ₂	4/96	2 (<i>R</i>)
6	3	O ₂	46/54	96 (<i>R</i>)

^a General conditions: substrate (0.01 mmol, 40 μ L of 0.25 mol/L DMF solution), *Arthrobacter* sp. cells (164 mg), phosphate buffer pH 7.5 (2 mL), 20 °C, 400 rpm. ^bRatio was determined by gas chromatography (GC). ^c Enantiomeric excess was determined by chiral GC.

As it can be seen in Table 1, by increasing reaction time under aerobic conditions (Air), the alcohol concentration increase. 12 and 48 h reactions showed similar results (entries 2 and 3), with the formation of (*R*)-**1a** in 80% and 86% of conversion, respectively, and 94% of enantiomeric excess for both cases. After 120 h (entry 4), an almost perfect deracemization process was achieved in which, the (*R*)-alcohol **1a** concentration increased to 94% but its enantiomeric excess remained the same (94%).

Surprisingly, when the same reaction was performed under anaerobic condition (N_2 saturated system), almost no oxidation was evidenced, since very low ketone concentration (4%) and the enantiomeric excess for the alcohol **1a** was insignificant (entry 5).

It is clear that the presence of an oxygenated atmosphere exerts a significant and positive influence on the enantioselective oxidation. After 3 h reaction under the aerobic condition (O_2 saturated system), the ketone **2a** was produced in 44% and the remaining alcohol (*R*)-**1a** with 96% e.e., showing an usual kinetic resolution process (entry 6).

On the other hand, there are no significant difference between the two aerobic conditions (O_2 saturated or under air systems) (entries 1 and 6). Both reactions showed similar ketone **2a** concentration (46 and 44%, respectively), and very similar enantiomeric excesses for the remaining alcohol (*R*)-**1a** (96 and 94%, respectively). These results indicated that only the natural presence of O_2 in buffer solution was enough to ensure the alcohol oxidation in the desirable kinetic resolution process. At this point, we can claim that the oxidoreductase produced by *Arthrobacter* sp. which is responsible for the enantioselective oxidation of (*RS*)-**1a**, is O_2 dependent.

Deracemization of secondary alcohols is a topic of growing interest in biocatalysis, since by mild reaction conditions and cheap reagents, only one enantiomer can be obtained from racemic mixtures [27,28]. This process can be achieved in whole cells systems by tandem reactions, in which enantiocomplementary enzymes produced either from a single [29] or two different microorganisms [30] are involved.

Results described in Table 1 indicates that deracemization process take place using a single microorganism (*Arthrobacter* sp.) in longer reaction times, but the inability to reach >99% e.e. in all cases suggest that other oxidoreductases can be involved in this process. Furthermore, we were intrigued if deracemization process was carried out by one or more enzymes, which could lead us to find other transformations mediated by this microorganism.

In order to understand this chemical process mediated by *Arthrobacter* sp., we performed the reduction of 4-methyl-acetophenone **2a** under anaerobic and aerobic conditions (Table 2). As a good surprise, it was observed a highly enantioselective enzyme present in the *Arthrobacter* sp. which is active only in the absence of O_2 (Table 2, entry 6).

Table 2. Enantioselective reduction of **2a** by cells of *Arthrobacter* sp. under different reaction conditions.^a

<div style="text-align: center;"> </div>				
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div>251658240</div> <div>2a</div> <div>Whole microbial cells (Source of oxidoreductase and cofactor)</div> <div>Phosphate buffer pH 7.5 20 °C. Reaction time</div> <div>(S)-1a</div> </div>				
Entry	Time (h)	Gaseous system	Ketone/Alcohol Conv. (%) ^b	e.e. _{alcohol} (%) ^c
1	3	Air	97/3	>99 (S)
2	12	Air	98/2	63 (S)
3	48	Air	93/7	70 (S)
4	120	Air	90/10	22 (S)
5	3	O ₂	97/3	>99 (S)
6	3	N ₂	42/58	>99 (S)

^a General conditions: substrate (0.01 mmol, 40 μ L of 0.25 mol/L DMF solution), *Arthrobacter* sp. cells (164 mg), phosphate buffer pH 7.5 (2 mL), 20 °C, 400 rpm. ^bRatio was determined by gas chromatography (GC)

^c Enantiomeric excess was determined by chiral GC.

In a similar way as observed in oxidation reactions (Table 1), bioreduction under N₂ and O₂ conditions led to different results (Table 2, entries 6 and 5). After 3 h reaction, enantioselective reduction of **2a** under N₂ saturated system produced 58% of corresponding alcohol (**(S)-1a**) in >99% e.e. On the other hand, O₂ saturated reactions despite high enantiomeric excess (>99%) of (**(S)-1a**) product, showed a low conversion. However, none significant differences were evidenced between O₂ saturated and under air reactions.

In a remarkable feature, while biotransformation of alcohol (**(RS)-1a**) favors formation of (**(R)-1a**) (Table 1), reduction of ketone **2a** by the same enzymatic system favors formation of the opposite enantiomer, alcohol (**(S)-1a**) (Table 2). Although low conversions achieved in bioreductions under aerobic conditions ($\leq 10\%$ in all cases), formation of the opposite enantiomer could explain the enantiomeric excess of 94% for (**(R)**)-alcohol in the biotransformation of the racemic alcohol under the same reaction conditions.

Presence or absence of O₂ plays an important role on which type of reaction the microorganism can perform. The oxidoreductase responsible for enantioselective oxidation is molecular oxygen dependent, while the oxidoreductase responsible for enantioselective reduction is not. It is worth mentioning that by switching the gaseous composition of reaction system, enantiocomplementary transformations can be achieved.

Simultaneous reactions involving different and unknown enzymes in whole cells systems might be inconvenient to fully elucidate mechanism pathway. However, it is possible to speculate that in deracemization process of (**(RS)-1a**), while an oxidoreductase is responsible to selectively oxidize alcohol (**(S)-1a**) to ketone **2a**, another oxidoreductase is then responsible to reduce the produced ketone **2a** to the (**(R)-1a**), increasing both concentration and

enantiomeric excess of alcohol (*R*)-**1a**. These oxidoreductases should be oxygen-dependent since, under anaerobic conditions the oxidation of (*RS*)-**1a** afforded only traces of ketone **2a** (Table 1, Entry and 5) while reduction of **2a** gave alcohol (*S*)-**1a** exclusively (Table 2). In order to explore this promiscuous feature of *Arthrobacter* sp., we decided to evaluate additional substrates, silicon-, phosphorus-, tin- and boron-containing alcohols for deracemization process in the presence of oxygen (Fig. 1a), and the enantioselective reduction of silicon-, phosphorus-, tin- and boron-containing ketones in the absence of oxygen (Fig. 1b).

251658240

Fig. 1. Selected heteroatom-containing (a) alcohols for deracemization and (b) ketones for enantioselective reduction using *Arthrobacter* sp. cells.

3.2. Deracemization of heteroatom-containing racemic alcohols by *Arthrobacter* sp.

The substrates were synthesized as described at the Fig. 2 [24]. Different structural modifications for the benzylic alcohols were considered and silicon-, phosphorus-, tin- and boron-containing derivatives were synthesized, as well as their corresponding ketones.

Fig. 2. Chemical synthesis of racemic alcohols **1b-g**, **4a-c** and prochiral ketones **2b**, **3a-c**.

Having all heteroatom-containing alcohols in hand, cells of *Arthrobacter* sp. under aerobic conditions (air) were used to achieve the deracemization process (Table 3).

Table 3. Deracemization of heteroatom-containing alcohols by cells of *Arthrobacter* sp. under aerobic conditions^a

Whole microbial cells (Source of oxidoreductase and cofactor)
Phosphate buffer pH 7.5
20 °C. Reaction time

Y = SiMe₃, P(O)(OEt)₂, SnBu₃ or Bpin
R² = Me or Et

Entry	Compound	Y group	R ² group	Reaction time (h)	Ketone/Alcohol Conv. (%) ^b	e.e. _{alcohol} (%) ^c
1	1b	<i>p</i> -SiMe ₃	Me	48	8/92	>99 (<i>R</i>)
2	1c	<i>m</i> -SiMe ₃	Me	48	8/92	96 (<i>R</i>)
3	1d	<i>o</i> -SiMe ₃	Me	48	0/100	0
4	1e	<i>p</i> -SiMe ₃	Et	48	4/96	41 (<i>R</i>)
5	1f	<i>m</i> -SiMe ₃	Et	48	3/97	26 (<i>R</i>)
6	1g	<i>o</i> -SiMe ₃	Et	48	0/100	0
7	1b	<i>p</i> -SiMe ₃	Me	120	3/97	98 (<i>R</i>)
8	1c	<i>m</i> -SiMe ₃	Me	120	6/94	96 (<i>R</i>)
9	1d	<i>o</i> -SiMe ₃	Me	120	0/100	0
10	1e	<i>p</i> -SiMe ₃	Et	120	4/96	38 (<i>R</i>)
11	1f	<i>m</i> -SiMe ₃	Et	120	2/98	14 (<i>R</i>)
12	1g	<i>o</i> -SiMe ₃	Et	120	0/100	0
13	4a	<i>p</i> -P(O)(OEt) ₂	Me	48	36/64	34 (<i>R</i>)
14	4b	<i>p</i> -SnBu ₃	Me	48	13/87	22 (+) ^d
15	4c	<i>p</i> -Bpin	Me	48	56/44	78 (<i>R</i>)
16	4a	<i>p</i> -P(O)(OEt) ₂	Me	120	32/68	28 (<i>R</i>)
17	4b	<i>p</i> -SnBu ₃	Me	120	6/94	6 (+) ^d
18	4c	<i>p</i> -Bpin	Me	120	44/56	83 (<i>R</i>)

^a General conditions: substrate (0.01 mmol, 40 μL of 0.25 mmol/L DMF solution), *Arthrobacter* sp. whole cells (164 mg), phosphate buffer pH 7.5 (2 mL), 20 °C, 400 rpm. ^b Ratio was determined by chiral GC (Chiral-Dex-CB). ^c Enantiomeric excess was determined by chiral GC. ^d Signal of optical rotation ([α]_D²⁰) of favored enantiomer.

According to the results showed in Table 3, reactions with *m*- and *p*-silicon substituted alcohols showed similar ketone/alcohol ratio for all cases, but the enantiomeric excesses for *p*-silicon substituted (*R*)-alcohols (entries 1, 4, 7 and 10) were always higher than the *m*-substituted analogues (entries 2, 5, 8 and 11). None of the *o*-silicon substituted alcohols (entries 3, 6, 9 and 12) were oxidized by the oxidoreductases present in *Arthrobacter* sp. under the reaction conditions evaluated.

The increase in size of the side chain attached to the chiral carbon also played an important role for the enantiomeric excesses of the remaining silicon-substituted (*R*)-alcohols. For example, at the same reaction time, the racemic *m*-silicon substituted compound bearing a methyl group attached to the chiral carbon (**1c**) was deracemized to produce the (*R*)-alcohol in 96% e.e. (entry 2), while the analogue bearing an ethyl group at the chiral carbon (**1f**) was deracemized to the (*R*)-alcohol in only 26% e.e. (entry 5).

When considering compounds bearing an ethyl group attached to the chiral carbon, by changing the reaction time from 48 h (entries 4 and 5) to 120 h (entries 10 and 11) a decrease of enantiomeric excess was observed. This result can be related to a competitive reaction favoring the (*S*)-enantiomer.

In addition to silicon compounds, phosphorus- and tin-containing alcohols (entries 13 and 14) were also obtained in good conversions (64 and 87%, respectively) but moderate enantiomeric excesses (34 and 22%). Increasing the reaction time to 120 h, similar results to those achieved with silicon compounds **1e** and **1f** were observed. A small decrease in the enantiomeric excess of phosphorus compound (*R*)-**4a** (28%, entry 16) and a significant decrease in the enantiomeric excess of tin compound (*R*)-**4b** (6%, entry 17) were obtained.

On the other hand, boron-containing alcohol **4c** showed more interesting results when compared to phosphorus and tin analogues. After 48 h, a conversion of 44% and enantiomeric excess of 78% (entry 15) for (*R*)-**4c** were achieved. Increasing the reaction time to 120 h led to an increase in both conversion (56%) and enantiomeric excess (83%) for (*R*)-**4c** (entry 18).

Silicon- and boron- derivatives were more suitable to undergo the deracemization process catalyzed by enzymes from *Arthrobacter* sp. than tin- and phosphorus derivatives. Of course, different factors can be the reason for those results, but in a biocatalytic point of view, we can point out that the heteroatom nature certainly have a relevant effect in enzyme activity.

Enzymatic deracemization of silicon-, phosphorus-, tin- and boron-containing alcohols in a preparative scale were also performed. All reactions were slower than those performed in analytical scale. These results can be attribute to the oxygen transfer rates which can decrease with reaction scale-up. However, we were able to achieve good yields and high enantiomeric excesses as shown in Table 4.

Table 4. Deracemization of silicon-, phosphorus-, tin- and boron-containing alcohols in a preparative scale under aerobic conditions.^a

Entry	Substrate	Isolated yield % (e.e.) ^b
1	(<i>R,S</i>)- 1b	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>251658240</p> <p>(<i>R</i>)-1b, 59% (82)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>251658240</p> <p>2b, 36%</p> </div> </div>
2	(<i>R,S</i>)- 4a	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>251658240</p> <p>(<i>R</i>)-4a, 65% (60)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>251658240</p> <p>3a, 31%</p> </div> </div>
3	(<i>R,S</i>)- 4b	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>251658240</p> <p>(+)-4b, 71% (42)^c</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>251658240</p> <p>3b, 26%</p> </div> </div>
4	(<i>R,S</i>)- 4c	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>251658240</p> <p>(<i>R</i>)-4c, 61% (97)^c</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>251658240</p> <p>3c, 39%</p> </div> </div>

^a General conditions: substrate (0.5 mmol solubilized in 2 mL of DMF), *Arthrobacter* sp. cells (8.2 g), phosphate buffer pH 7.5 (100 mL), 20 °C, 400 rpm, 120 h. ^b Enantiomeric excess was determined by chiral GC. ^c Enantiomeric excess was determined by chiral GC of corresponding acetate derivatives.

3.3. Enantioselective reduction of heteroatom-containing ketones by *Arthrobacter* sp.

As seen in promising results with *Arthrobacter* sp. cells under anaerobic conditions, Section 3.1, enantioselective reduction of silicon-, phosphorus-, tin- and boron-containing ketones (compounds **2b** and **3a-c**) were explored (Table 5).

Table 5. Enantioselective reduction of heteroatom-containing ketones **2b** and **3a-c** mediated by *Arthrobacter* sp. cells under anaerobic conditions.^a

Whole microbial cells
(Source of oxidoreductase and cofactor)

N₂ saturated system
Phosphate buffer pH 7.5
20 °C. Reaction time

2b or 3a-c → (S)-1b or (S)-4a-c + 2b or 3a-c

251658240 Y = SiMe₃, P(O)(OEt)₂, SnBu₃ or Bpin

Entry	Compound	Y group	Time (h)	Ketone/Alcohol Conv. (%) ^b	e.e.-alcohol (%) ^c
1	2b	SiMe ₃	3	19/81	>99 (S)
2	3a	P(O)(OEt) ₂	3	11/89	>99 (S)
3	3b	SnBu ₃	3	100/0	-
4	3c	Bpin	3	77/23	>99 (S)
5	2a	SiMe ₃	24	4/96	>99 (S)
6	3a	P(O)(OEt) ₂	24	2/98	>99 (S)
7	3b	SnBu ₃	24	100/0	-
8	3c	Bpin	24	47/53	>99 (S)

^a General conditions: substrate (0.01 mmol, 40 μ L of 0.25 mmol/L DMF solution), *Arthrobacter* sp. cells (328 mg), phosphate buffer pH 7.5 (2 mL), 20 °C, 400 rpm. ^b Proportion determined by chiral GC (Chiral-Dex-CB). ^c Enantiomeric excess determined by chiral GC. Absolute configuration are presented in parenthesis.

In all cases, reduction by *Arthrobacter* sp. under anaerobic conditions proved to be highly enantioselective to the hetero-containing (S)-alcohols except for 4-(tributyltin)acetophenone (**3b**). After 3 h reactions, silicon- and phosphorus-containing ketones were efficiently converted into its corresponding (S)-alcohols (entries 1 and 2), reaching a conversion of 81% for (S)-**1b** and 89% for (S)-**4a**, and >99% e.e. in both cases. Increasing the reaction time to 24 h, the (S)-alcohols concentrations were also increased (entries 5 and 6), in which (S)-**1b** was obtained in 96% and (S)-**4a** in 98%, both in excellent enantiomeric excesses.

Tin-containing ketone **3b** did not undergo enzymatic reduction by *Arthrobacter* sp. neither in 3 nor 24 h (entries 3 and 7). This can be related to the large size of this molecule, which may not fit in an appropriate manner at the enzyme active site.

On the other hand, after 3 h (entry 4) boron-containing ketone **3c** was moderately converted to its corresponding alcohol (S)-**4c** in 23% of conversion with >99% of enantiomeric excess. Increasing the reaction time to 24 h (entry 8), a higher conversion to (S)-**4c** was achieved (53%) maintaining the enantiomeric excess, >99%.

After the screening protocol, enzymatic reduction of silicon-, phosphorus- and boron-containing ketones in a preparative scale were also performed (Table 6).

Table 6. Enzymatic reduction of silicon-, phosphorus- and boron-containing ketones in a preparative scale under anaerobic conditions.^a

Entry	Substrate	Isolated yield % (e.e.) ^b	
1	2b	251658240 (S)- 1b , 82% (>99)	251658240 2b , 7%
2	3a	251658240 (S)- 4a , 97% (>99)	251658240 3a , – ^d
3	3c	251658240 (S)- 4c , 81% (>99) ^c	251658240 3c , 13%

^a General conditions: substrate (0.5 mmol solubilized in 2 mL of DMF), *Arthrobacter* sp. cells (16.4 g), phosphate buffer pH 7.5 (100 mL), 20 °C, 400 rpm, 120 h. ^b Enantiomeric excess was determined by chiral GC. ^c Enantiomeric excess was determined by chiral GC of corresponding acetate derivatives. ^d Not detected neither in GC nor after purification.

As one can see in Table 6, silicon-, tin- and boron-containing (S)-alcohols were obtained in good to excellent yields (up to 97%) and excellent enantiomeric excesses (>99% in all cases).

4. Conclusions

An *Arthrobacter* sp. from Antarctic was successfully used as promiscuous biocatalyst for either deracemization or enantioselective reduction of heteroatom-containing compounds. A new feature of *Arthrobacter* sp. from Antarctic was discovered. Mimicking harsh marine environments, in which oxygen is restrict, either (*R*)-selective deracemization of alcohols or (*S*)-selective reduction of ketones were able to be performed, just by switching gaseous composition of reaction system from aerobic to anaerobic condition, respectively.

Deracemization process was studied using a series of silicon-containing racemic alcohols. The best results were achieved for silicon-containing alcohol (**1b**), in which (*R*)-alcohol was obtained in 92% of conversion and >99% e.e. Deracemization process was also applied for phosphorus-, tin- and boron-containing racemic alcohols and the corresponding (*R*)-alcohols were achieved in excellent yields (up to 94%) and enantiomeric excesses (up to 83%).

Enantioselective reduction of silicon-, phosphorus- and boron-containing ketones to the corresponding (*S*)-alcohols was performed in good to excellent conversions (up to 98%) and excellent enantiomeric excesses (>99% in all cases) were observed.

Preparative scale reactions were performed for deracemization process showing to be an efficient protocol to achieve silicon-, phosphorus-, tin- and boron-containing (*R*)-alcohols, with good yields and enantiomeric excesses (up to 97%). Enantioselective reduction of silicon-, phosphorus and boron-containing ketones was even better than deracemization process, in which good to excellent yields (81-97%) and excellent enantiomeric excesses (>99% in all cases) for (*S*)-alcohols were achieved.

Aknowledgements

Authors thank FAPESP (State of São Paulo Research Foundation), CNPq (National Counsel of Technological and Scientific Development) and CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Level -or Education-Personnel) for their fellowship and financial support.

References

- [1] K. Faber, Biotransformations in Organic Chemistry - A Textbook, second ed., Springer-Verlag, 1995.
- [2] K.S. Siddiqui, T.J. Williams, D. Wilkins, S. Yau, M.A. Allen, M.V. Brown, F.M. Lauro, R. Cavicchioli, Annu. Rev. Earth Planet. Sci. 41 (2013) 87-115.
- [3] S. D'Amico, J.C. Marx, C. Gerday, G. Feller, J. Biol. Chem. 278 (2003) 7891–7896.
- [4] J.C. Marx, T. Collins, S. D'Amico, G. Feller, C. Gerday, Mar. Biotechnol. 9 (2007) 293–304.
- [5] N.J. Russell, Extremophiles 4 (2000) 83–90.
- [6] R. Cavicchioli, K.S. Siddiqui, D. Andrews, K.R. Sowers, Curr. Opin. Biotech. 13 (2002) 253–261.
- [7] T. Kazuoka, T. Oikawa, I.M.S. Kuroda, K. Soda, Extremophiles 11 (2007) 257–267.
- [8] L.S. Araújo, E. Kagohara, T.P. Garcia, V.H. Pellizari, L.H. Andrade, Mar. Drugs 9 (2011) 889-905.
- [9] N.U. Nair, C.A. Denard, H. Zhao, Curr. Org. Chem. 14 (2010) 1870-1882.
- [10] T. Ishige, K. Honda, S. Shimizu, Curr. Opin. Chem. Biol. 9 (2005) 174-180.
- [11] S. Bertrand, N. Bohni, S. Schnee, O. Schumpp, K. Gindro, J.-L. Wolfender, Biotechnol. Adv. (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.03.001>.
- [12] Y. Hatanaka, T. Hiyama, J. Org. Chem. 53 (1988) 918–920.
- [13] S.E. Denmark, R.F. Sweis, Acc. Chem. Res. 35 (2002) 835-846.
- [14] A. Gordillo, M.A. Ortuño, C. López-Mardomingo, A. Lledós, G. Ujaque, E. de Jesús, J. Am. Chem. Soc. 135 (2013) 13749–13763.

- [15] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* 57 (1985) 1749-1758.
- [16] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 95 (1995) 2457-2483.
- [17] K.M. Bjerglund, T. Skrydstrup, G.A. Molander, *Org. Lett.* 16 (2014) 1888–1891.
- [18] W.J. Scott, M.R. Peña, K. Sward, K. Stoessel, J.K. Stille, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 2302-2308.
- [19] D. Qiu, S. Wang, S. Tang, H. Meng, L. Jin, F. Mo, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* 79 (2014) 1979–1988.
- [20] P.W.N.M. van Leeuwen, P.C.J. Kamer, C. Claver, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* 111 (2011) 2077–2118.
- [21] P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 63 (1991) 193-215.
- [22] B.D. Dorsey, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 1068-1072.
- [23] A.K. Franz, S.O. Wilson, *J. Med. Chem.* 56 (2013) 388–405.
- [24] D.J. Palmeira, J.C. Abreu, L.H. Andrade, *Molecules* 16 (2011) 9697-9713.
- [25] L.H. Andrade, T. Barcellos, *Org. Lett.* 11 (2009) 3052–3055.
- [26] T. Barcellos, K. Tauber, W. Kroutil, L.H. Andrade, *Tetrahedron: Asymm.* 22 (2011) 1772-1777.
- [27] A.J. Carnell, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 63 (1999) 57-72.
- [28] J.H. Schrittwieser, J. Sattler, V. Resch, F.G. Mutti, W. Kroutil, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 15 (2011) 249-256.
- [29] J.V. Comasseto, L.F. Assis, L.H. Andrade, I.H. Schoenlein-Crusius, A.L.M. Porto, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 39 (2006) 29-30.
- [30] Y.-L. Li, J.-H. Xu, Y. Xu, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 64 (2010) 48-52.