

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

GRAZIELA GALLEGO BIANCO

**Síntese assimétrica do (+)- e do (-)-mutisiantol e
obtenção de 1-tetralóis opticamente ativos**

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

10/03/2008

GRAZIELA GALLEGO BIANCO

**Síntese assimétrica do (+)- e do (-)-mutisiantol e obtenção
de 1-tetralóis opticamente ativos**

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para
Obtenção do Título de Doutor em
Química (Química Orgânica)*

Orientadora: Prof. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz (in memoriam)

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior

São Paulo

2008

GRAZIELA GALLEGO BIANCO

“Síntese assimétrica do (-)- e do (+)- mutisiantol e obtenção de 1-tetralóis opticamente ativos”

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

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

*Esta Tese é dedicada à minha querida e
inesquecível “chefinha” Helena.*

*Ao Marcus, amor da minha vida,
que durante estes cinco anos de doutorado passou de um conhecido,
a um amigo, depois a namorado, a noivo e finalmente a meu marido.
Não tenho palavras para dizer o quanto você é importante para mim.
Obrigada por ter me acompanhado durante todo esse trabalho, me ajudando,
me incentivando, me apoiando e me dando muito carinho.
Obrigada por me “socorrer” em todos os momentos difíceis pelos quais passei.
Eu te amo muito!*

*À minha querida família,
que sempre esteve ao meu lado, me apoiando e me dando estrutura
para que eu pudesse chegar até aqui.
Aos meus pais, Pércio e Cida e às minhas queridíssimas irmãs, Naty e Mamá,
Obrigada por tudo o que sempre fizeram por mim.
Obrigada por todo amor e carinho que vocês me deram.
Eu os amo demais!*

Agradecimentos

Eu gostaria de deixar registrado o quanto sou grata à Helena Ferraz, minha querida orientadora, de quem sinto muita falta, não só como uma "mestra", mas, principalmente, como uma grande amiga. A Helena sempre me deu uma liberdade imensa para trabalhar, sempre me respeitou como profissional e sempre teve muita paciência e bondade para contribuir com o que sou hoje. Ela sempre foi referência para mim de uma profissional compreensiva e firme, além de um exemplo de alegria e solidariedade. Espero que, onde quer que ela esteja, ela se sinta feliz por saber que eu cheguei até aqui.

Ao Luiz Fernando, que me "adotou" e que contribuiu de maneira essencial para que este trabalho pudesse ser concluído. Gostaria de agradecer, do fundo do coração, por ter me orientado tão bem em um momento tão difícil para nós. Obrigada!

À Érika e ao Evaldo, meus queridos amigos e padrinhos!! Pelas conversas, conselhos e, claro, pelas maravilhosas festas, que só vocês sabem fazer. Kéka, você sabe o quanto gosto de você!

À Bombom por todos os anos que compartilhamos da bancada e dos mesmos problemas! "Ninguém merece! Agora também acabei! Muito obrigada por sua amizade e companheirismo, já sinto muito a sua falta!

À Fernandinha, minha amiga, de "altos papos furados", ahahah!! Já rimos muito juntas, né?! Obrigada pela companhia no lab, pela ótima convivência e pelas refeições no restaurante Japonês, com o Celso, claro!

À Andrea gostaria de agradecer pelas ótimas conversas, pelos conselhos e pela ajuda quando precisei em Campinas. Você sabe que a sua Tese foi meu "livro de cabeceira" nestes 5 anos, né?! Muito obrigada por tudo.

Ao Luiz Sidney pela grande amizade, pelas conversas e conselhos e por estar sempre à disposição para ajudar. À Myrian, pela amizade e companhia.

À Carlinha, minha ex-IC, você faz parte deste trabalho. Sinto-me muito orgulhosa por ter contribuído com a sua formação e sou muito grata por você ter contribuído com a minha. Obrigada!

Ao Joca, impossível sobreviver sem você no lab. Muito obrigada por toda a ajuda, por me incentivar nos momentos difíceis e por tornar "tudo" possível no laboratório. Obrigada também pela ótima companhia, pelas festas, etc.

À Marta que me orientou durante meu trabalho de Iniciação Científica, me fazendo enxergar um mundo novo, pelo qual me encantei.

Aos meus outros companheiros e amigos de laboratório, aos que aqui estão e aos que já passaram: Vânia, Alexsandra, Ramon, Samir e Tiago, pelas ótimas discussões e amizade e pela ótima convivência no laboratório. Aos ICs (atuais e "passados") Mário, Eloísa, André, Fabiana, Raquel e Claudinha. À Dona Rosa pela amizade e paciência.

Aos primos ricos: "Os Comasséticos" pela excelente convivência e troca de informações, reagentes, vidrarias, etc. E ao próprio Prof. Comasseto pelas conversas e conselhos.

Às minhas amigas da graduação, principalmente, Patrícia, Carina, Crizélia, Giovana e Dani, pelos muitos anos de estudo e amizade.

Aos queridos Profs(a) Drs(a) deste Instituto com os quais tive o prazer de trabalhar ao participar dos PAEs: Liliana Marzorati, Carmem Fernandez, Paola Cório, Neyde Iha, Breno Espósito e Paulo Olivato.

Aos Profs. Leandro Andrade e André Porto pela colaboração nos trabalhos de biocatálise.

Ao Prof. Luiz Carlos Dias (IQ-UNICAMP) por ceder a estrutura de seu laboratório durante a execução da reação de hidrogenação assimétrica. Bem como, à Prof. Regina Buffon (IQ-UNICAMP) por ceder o hidrogenador e ao seu aluno Vanderlei pela ajuda no manuseio deste equipamento.

Ao Prof. Andréas Pfaltz (Basel-Suíça) por nos doar alguns de seus catalisadores e ao doutorando Marcus Schrems pela ajuda na execução dos experimentos.

Aos funcionários do IQ-USP, em especial ao pessoal da SPG e da Central Analítica.

À FAPESP pela bolsa concedida.

Gostaria de agradecer ainda a toda a minha família, que amo demais.

Aos meus tios Izilda e Diamantino, e aos meus primos Daniele, Felipe e Carolina, pelo carinho, suporte e maravilhosos momentos que passamos juntos.

Aos meus tios Fábio e Rose e aos meus primos Daniel e Lucas pela companhia, amizade e ótimos momentos de descontração.

À minha querida "vozinha" Ângela, pelo amor e carinho que sempre me deu.

E, é claro, à minha família 'in-law" Wilson, Cleide, Tati, Vó Maria, Sandro e Roberta pelos deliciosos momentos de "férias" que eu sempre passei aí em Rio Preto.

ÍNDICE RESUMIDO

RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Mutisiantol: isolamento e sínteses.....	1
1.2. Tálho(III) e iodo(III) na contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos	10
1.3. Hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas.....	32
1.4. Obtenção de tetralóis assimétricos	45
2. OBJETIVOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.1. Síntese assimétrica do (-)- e do (+)-mutisiantol	Erro! Indicador não definido.
3.2. Resolução cinética enzimática de α -tetralóis	Erro! Indicador não definido.
3.3. Biorredução de α -tetralonas	Erro! Indicador não definido.
4. CONCLUSÕES.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
5.1. Geral	Erro! Indicador não definido.
5.2. Lista das reações descritas	Erro! Indicador não definido.
5.3. Síntese assimétrica do (-)- e do (+)-mutisiantol	Erro! Indicador não definido.
5.4. Resolução cinética enzimática de α -tetralóis	Erro! Indicador não definido.
5.5. Biorredução de α -tetralonas	Erro! Indicador não definido.
6. ESPECTROS DE RMN	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
7. REFERÊNCIAS	65
SÚMULA CURRICULAR.....	77

 ÍNDICE DETALHADO

RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Mutisiantol: isolamento e sínteses.....	1
1.2. Tálho(III) e iodo(III) na contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos.....	10
1.2.1. Estrutura e propriedades do TTN.....	10
1.2.2. Reatividade dos reagentes de tálho(III) na contração de anel de olefinas cíclicas.....	13
1.2.3. Estrutura e propriedades de compostos de iodo hipervalente.....	22
1.2.4. Reatividade dos reagentes de iodo(III) na contração de anel de olefinas cíclicas.....	25
1.3. Hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas.....	32
1.4. Obtenção de tetralóis assimétricos.....	45
1.4.1. Redução assimétrica de α -tetralonas.....	45
1.4.2. Biorredução de α - e β -tetralonas.....	50
1.4.3. Resolução cinética enzimática de tetralóis.....	55
1.4.4. Resolução cinética dinâmica (RCD) de α -tetralóis.....	63
2. OBJETIVOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.1. Síntese assimétrica do (-)- e do (+)-mutisiantol.....	Erro! Indicador não definido.
3.1.1. Estratégia de síntese assimétrica para o mutisiantol ...	Erro! Indicador não definido.
3.1.2. Obtenção das tetralonas (+)- e (-)- 16	Erro! Indicador não definido.
3.1.2.1. Resolução cinética enzimática da acetóxi-tetralona 87	Erro! Indicador não definido.
3.1.2.2. Reações visando à formação dos tosيلاتos (-)- e (+)- 89	Erro! Indicador não definido.
3.1.2.3. Tentativas de mesilação do álcool benzílico 67	Erro! Indicador não definido.
3.1.2.4. Tentativas de substituição (S_N2) da hidroxila do tetralol 69 ...	Erro! Indicador não definido.

- 3.1.2.5. Tentativas de biorredução da tetralona **16** racêmica**Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.2.6. Hidrogenação assimétrica da olefina **14** **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.2.7. Oxidação benzílica das tetralinas (+)- e (-)-**15** **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.3. Síntese do (-)-(1*R*, 3*S*)-mutisiantol **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.3.1. Obtenção do 1,2-di-hidronaftaleno (-)-(S)-**18**..... **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.3.2. Obtenção do aldeído indânico (-)-(1*S*,3*S*)-**20** **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.3.3. Outras abordagens para a etapa de contração de anel de **18** **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.3.3.1. Utilização de HTIB em MeOH **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.3.3.2. Utilização de TTN em MeCN..... **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.3.3.3. Utilizando HTIB em MeCN **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.3.4. Obtenção da olefina (-)-(1*R*, 3*S*)-**21**..... **Erro! Indicador não definido.**
- 3.1.4. Síntese do (+)-(1*S*, 3*R*)-mutisiantol **Erro! Indicador não definido.**
- 3.2. Resolução cinética enzimática de α -tetralóis **Erro! Indicador não definido.**
- 3.2.1. Obtenção dos α -tetralóis racêmicos e seus respectivos acetatos....**Erro! Indicador não definido.**
- 3.2.2. Reações de resolução cinética enzimática dos α -tetralóis com a CALB .. **Erro! Indicador não definido.**
- 3.3. Biorredução de α -tetralonas **Erro! Indicador não definido.**
4. CONCLUSÕES..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**
5. PARTE EXPERIMENTAL..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**
- 5.1. Geral **Erro! Indicador não definido.**
- 5.2. Lista das principais reações descritas **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3. Sínteses assimétricas do (-)- e do (+)-mutisiantol **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.1. Ácido 4-(7-metil-8-metóxi-fenil)-butanóico (**12**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.2. 6-metil-7-metóxi-tetral-1-ona (**13**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.3. 6-metil-7-metóxi-tetral-1-ol (**85**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.4. Acetato de 1,2,3,4-tetra-hidro-6-metil-7-metóxi-naftalenila (**86**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.5. (\pm)-Acetato de 1,2,3,4-tetra-hidro-6-metil-7-metóxi-4-oxo-1-naftalenila (**87**) **Erro! Indicador não definido.**

- 5.3.6. (\pm)-3,4-di-hidro-4-hidróxi-6-metóxi-7-metil-naftalen-1(2H)-ona (**88**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.7. (-)- e (+)-Acetato de 1,2,3,4-tetra-hidro-6-metil-7-metóxi-4-oxo-1-naftalenila (-)- e (+)-**87** e (-)- e (+)-3,4-di-hidro-4-hidróxi-6-metóxi-7-metil-naftalen-1(2H)-ona (-)- e (+)-**88** **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.8. 4-metilbenzenosulfonato de cicloexila (**92**)..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.9. Dietilclorofosfato (**97**)..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.10. 4,7-dimetil-6-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**14**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.11. (\pm)-1,6-dimetil-7-metóxi-1,2,3,4-di-hidronaftaleno (**15**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.12. (+)-(S)-1,6-dimetil-7-metóxi-1,2,3,4-di-hidronaftaleno (+)-**15** **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.13. (-)-(R)-1,6-dimetil-7-metóxi-1,2,3,4-di-hidronaftaleno (-)-**15** .. **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.14. (\pm)-4,7-dimetil-6-metóxi-tetral-1-one (**16**)..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.14.1. Utilizando-se KMnO_4 como agente oxidante..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.14.2. Utilizando-se CrO_3 como agente oxidante..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.15. (-)-(S)-4,7-dimetil-6-metóxi-tetral-1-one (-)-**16** **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.16. (+)-(R)-4,7-dimetil-6-metóxi-tetral-1-one (+)-**16** **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.17. (-)-(S)-1,6-dimetil-7-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (-)-**18** **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.18. (+)-(R)-1,6-dimetil-7-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (+)-**18** **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.19. (-)-(1S, 3S)-1-dimetoximetil-3,6-dimetil-5-metóxi-indano (-)-**19** ... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.19.1. A partir da contração de anel de (-)-**18** com TTN em TMOF . **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.19.2. A partir da contração de anel de (-)-**18** com HTIB em MeOH **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.20. (-)-(1S, 3S)-3,6-dimetil-5-metóxi-indano-1-carbaldeído (-)-**20** **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.20.1. A partir da hidrólise de acetal indânico (-)-**19** **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.20.2. A partir da contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno (-)-**18** **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.21. (+)-(1R, 3R)-3,6-dimetil-5-metóxi-indano-1-carbaldeído (+)-**20**..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.22. Brometo de isopropil-trifenilfosfônio..... **Erro! Indicador não definido.**

- 5.3.23. (-)-(1*R*, 3*S*)-3,6-dimetil-5-metóxi-1-(2-metilprop-1-enil)-1*H*-indano (-)-**32** **Erro!**
Indicador não definido.
- 5.3.24. (+)-(1*R*, 3*S*)-3,6-dimetil-5-metóxi-1-(2-metilprop-1-enil)-1*H*-indano (+)-**32** ... **Erro!**
Indicador não definido.
- 5.3.25. (-)-(1*R*, 3*S*)-mutisiantol **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.26. (+)-(1*S*, 3*R*)-mutisiantol **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.27. 1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (**36**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.28. 3-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indano-1-carbaldeído (**105**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.3.29. Olefina modelo do mutisiantol **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4. Resolução cinética enzimática de α -tetralóis **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.1. Procedimento geral para redução das α -tetralonas **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.1.2. 1-tetralol (**67**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.1.3. 5-metóxi-1-tetralol (**75**)..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.1.4. 6-metóxi-1-tetralol (**77**)..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.1.5. 7-metóxi-1-tetralol (**69**)..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.1.6. 5,7-dimetil-1-tetralol (**71**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.1.7. *cis*- e *trans*-2-metil-1-tetralol (**79**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.1.8. *cis*- e *trans*-4-metil-1-tetralol (**81**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.2. Procedimento geral para a acetilação dos α -tetralóis... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.2.1. Acetato de 1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenila (**82**) .. **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.2.2. Acetato de 5-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenila (**111**) **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.2.3. Acetato de 7-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenila (**112**) .**Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.2.4. Acetato de 5,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenila (**113**)..... **Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.2.5. Acetato de 2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenila (**114**)**Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.2.6. Acetato de 4-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenila (**115**) ...**Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.3. Controle da resolução cinética enzimática dos (\pm)- α -tetralols**Erro! Indicador não definido.**
- 5.4.4. Procedimento geral para a resolução cinética enzimática dos (\pm)- α -tetralóis **Erro!**
Indicador não definido.
- 5.4.4.1. (*S*)-tetralol (**67**), (*S*) e (*R*)-Acetato de 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila (**82**) **Erro!**
Indicador não definido.
- 5.4.4.2. (*S*)- e (*R*)-5-metóxi-tetralol (**75**) e (*R*)-Acetato de 5-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila (**111**) **Erro! Indicador não definido.**

5.4.4.3. (<i>S</i>)-7-metóxi-tetralol (69), (<i>S</i>)- e (<i>R</i>)-Acetato de 7-metóxi-1,2,3,4-tetra- hidronaftalenila (112)	Erro! Indicador não definido.
5.4.4.4. (<i>S</i>)-5,7-dimetil-tetralol (71), (<i>S</i>)- e (<i>R</i>)- 5,7-dimetil-tetra-hidronaftalenila (113)	Erro! Indicador não definido.
5.4.4.5. (<i>S</i>)-6-metil-7-metóxi-tetralol (85), (<i>S</i>)- e (<i>R</i>)-Acetato de 6-metil-7-metóxi- 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila (86)	Erro! Indicador não definido.
5.4.4.6. <i>cis</i> - e <i>trans</i> -4-metil-tetralol (81) e <i>cis</i> e <i>trans</i> -acetato de 4-metil-1,2,3,4-tetra- hidro-naftalenila (115)	Erro! Indicador não definido.
5.5. Biorredução de α -tetralonas	Erro! Indicador não definido.
5.5.1. Procedimento geral para a biorredução das α -tetralonas	Erro! Indicador não definido.
5.5.2. Dados de CG-quiral	Erro! Indicador não definido.
6. ESPECTROS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
7. REFERÊNCIAS	65
8. SÚMULA CURRICULAR.....	309

Resumo

Bianco, G. G. "**Síntese assimétrica do (+)- e do (-)-mutisiantol e obtenção de 1-tetralóis opticamente ativos**". 2008. (313p.). Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo.

Esta tese descreve a primeira síntese assimétrica do sesquiterpeno fenólico (+)-(1*S*, 3*R*)-mutisiantol, assim como de seu enantiômero não-natural. O (+)-mutisiantol foi obtido em 11 etapas a partir do 2-metil-anisol, em rendimento global de 14% e excesso enantiomérico de 90%. Estas sínteses permitiram determinar a configuração absoluta deste produto natural.

A etapa-chave da síntese consistiu na hidrogenação assimétrica do 4,7-dimetil-6-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno, utilizando-se catalisadores opticamente ativos de irídio, conhecidos como Ir-PHOX. Com esta reação foi possível obter tanto o (+)-(S)- quanto o (-)-(R)-1,6-dimetil-7-metóxi-1,2,3,4-di-hidronaftaleno em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos.

Uma outra etapa importante desta síntese foi a reação de contração de anel do 1,6-dimetil-7-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno. Esta oxidação foi realizada através da reação do 1,2-di-hidronaftaleno com tálio(III) ou com iodo(III). Ambos oxidantes levaram exclusivamente ao *trans*-indano desejado em rendimentos que variaram de moderado a bom.

Esta tese também descreve a preparação, em excelentes excessos enantioméricos, de uma série de 1-tetralóis opticamente ativos, através de dois tipos diferentes de biotransformações: a) a resolução cinética enzimática de 1-tetralóis mediada por CALB; e b) a biorredução de 1-tetralonas mediada por *Daucus carota*.

Palavras-chave: (+)-mutisiantol, hidrogenação assimétrica, tálio(III), contração de anel, biotransformações, 1-tetralóis.

Abstract

Bianco, G. G. "**Asymmetric synthesis of (+)- and (-)-mutisianthol and preparation of optically active 1-tetralols**". 2008. (313p.). PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This thesis presents the first asymmetric synthesis of the phenolic sesquiterpene (+)-(1*S*, 3*R*)-mutisianthol, as well as its non-natural enantiomer. The (+)-mutisianthol was obtained in 11 steps from 2-methylanisole, with 14% overall yield and enantiomeric excess of 90%. This synthesis allowed to assign the absolute configuration of this natural product.

The key-step was an asymmetric hydrogenation of 4,7-dimethyl-6-methoxy-1,2-dihydronaphthalene using optically active iridium catalysts, known as Ir-PHOX. This reaction led to the either (+)-(*S*) or (-)-(*R*)-1,6-dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-dihydronaphthalene in good yields and enantiomeric excess.

Another important step of the route was the ring contraction reaction of the 1,6-dimethyl-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalene, which was performed using thallium(III) or iodine(III). Both oxidants led exclusively to the desired *trans*-indan in good to excellent yield.

This thesis also describes the preparation of a series of optically active 1-tetralols in excellent enantiomeric excesses, using two different biotransformations: a) the kinetic enzymatic resolution of 1-tetralols mediated by CALB and b) the bioreduction of 1-tetralones mediated by *Daucus carota*.

Keywords: (+)-mutisianthol, asymmetric hydrogenation, thallium(III), ring contraction, biotransformation, 1-tetralols.

1. INTRODUÇÃO

Considerando que esta tese de doutorado envolveu vários temas distintos, decidimos discutir os artigos mais relevantes sobre os diferentes tópicos relacionados com o desenvolvimento do projeto, não realizando uma revisão bibliográfica de um assunto específico.

Os assuntos que serão abordados nesta introdução são: mutisiantol: isolamento e sínteses; tálio(III) e iodo(III) nas reações de contração de anel de olefinas cíclicas; hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas e obtenção de tetralóis assimétricos.

1.1. Mutisiantol: isolamento e sínteses

Em 1979, Bohlmann e col.¹ isolaram das raízes da *Mutisia homoeantha* (Família: Asteraceae; Tribo: Mutisieae) um sesquiterpeno fenólico, o qual denominaram mutisiantol (**1**). Este composto foi isolado como um único enantiômero, dextrorrotatório, porém sua configuração absoluta não foi determinada. Na Tabela 1 estão listados os dados de RMN de ¹H, de infra-vermelho, de espectrometria de massas de baixa resolução e ainda o valor da rotação óptica obtidos por este grupo para o produto natural.

Tabela 1. Dados obtidos por Bohlmann e col. para o sesquiterpeno natural mutisiantol (**1**).

Análise	Dados
RMN de ¹ H (270 MHz); (ppm)	s 6,61 (1H); s 6,81 (1H); ddq 3,21 (1H); m 1,93* (2H); ddd 3,97 (1H); dq 5,13 (1H); d 1,74 (3H); d 1,78 (3H); d 1,20 (3H); s 2,20 (3H).
IV (cm ⁻¹)	3620 (OH); 885 (RHC=CR ₂)
Massas de baixa resolução (%)	M ⁺ m/z (C ₁₅ H ₂₀ O): 216,151 (41); 201 (100); 178 (18); 159 (19).
Rotação óptica	[α] _D ²⁴ +94° (CHCl ₃ , c=0,11).

*multiplete sistema ABXY.

Este mesmo grupo, dois anos antes, havia isolado da *Jungia malvaefolia* (Família: Asteraceae; Tribo: Mutisieae) o jungianol (**2**), que também é um sesquiterpeno fenólico.² Com base nos dados espectroscópicos, constatou-se que esses compostos eram isômeros formados por um esqueleto indânico, com dois substituintes no anel ciclopentânico, diferindo apenas quanto ao padrão de substituição do anel aromático. Naquela ocasião, a configuração relativa dos substituintes presentes no anel ciclopentânico de **1** e **2** foi atribuída como sendo *cis*. Dezoito anos depois, Ho e col.³ publicaram a primeira síntese do (\pm)-mutisiantol e revisaram a estrutura proposta por Bohlmann e col., atribuindo a configuração relativa *trans* aos substituintes do anel ciclopentânico (Figura 1a). Os autores também sugeriram uma revisão na configuração relativa do jungianol. Em 2003, Hashmi e col.,⁴ ao sintetizarem o (\pm)-*epi*-jungianol, confirmaram que o composto natural realmente possuía estereoquímica *trans* entre os substituintes do anel ciclopentânico (Figura 1b).

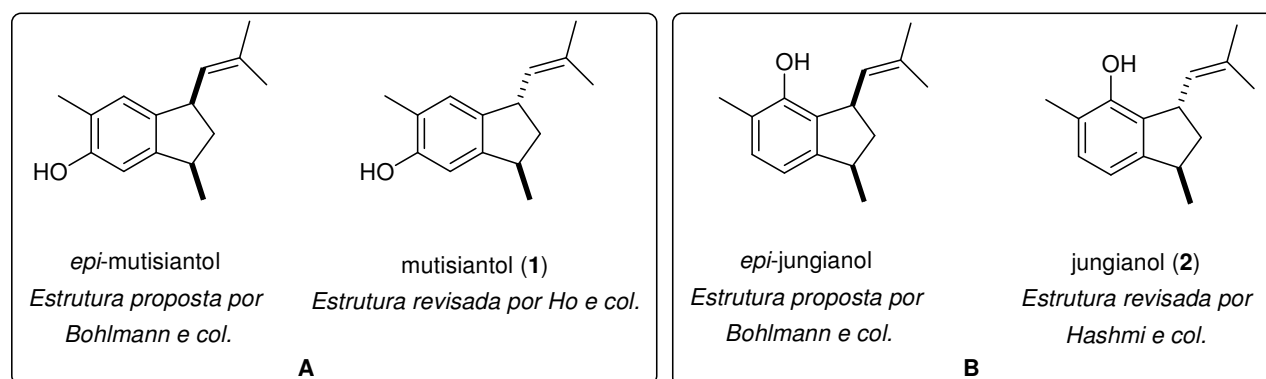
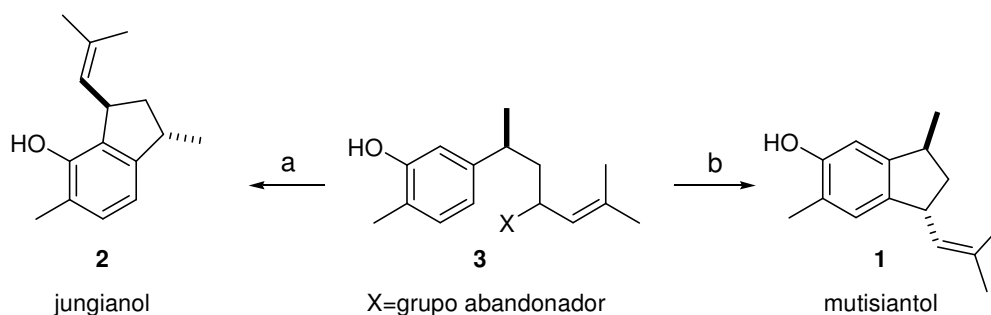


Figura 1. a) Estrutura proposta por Bohlmann e col.¹ e revisada por Ho e col.³ para o mutisiantol (**1**); b) Estrutura proposta por Bohlmann e col.² e revisada por Hashmi e col.⁴ para o jungianol (**2**).

Acredita-se que o mutisiantol e o jungianol possuam o mesmo precursor biogenético do tipo α -curcumeno **3**, o qual após ciclização levaria ao esqueleto indânico. Uma alquilação em *orto* à hidroxila do anel aromático (caminho a) formaria o isômero jungianol, enquanto que uma alquilação em *para* (caminho b) levaria ao mutisiantol³ (Esquema 1).

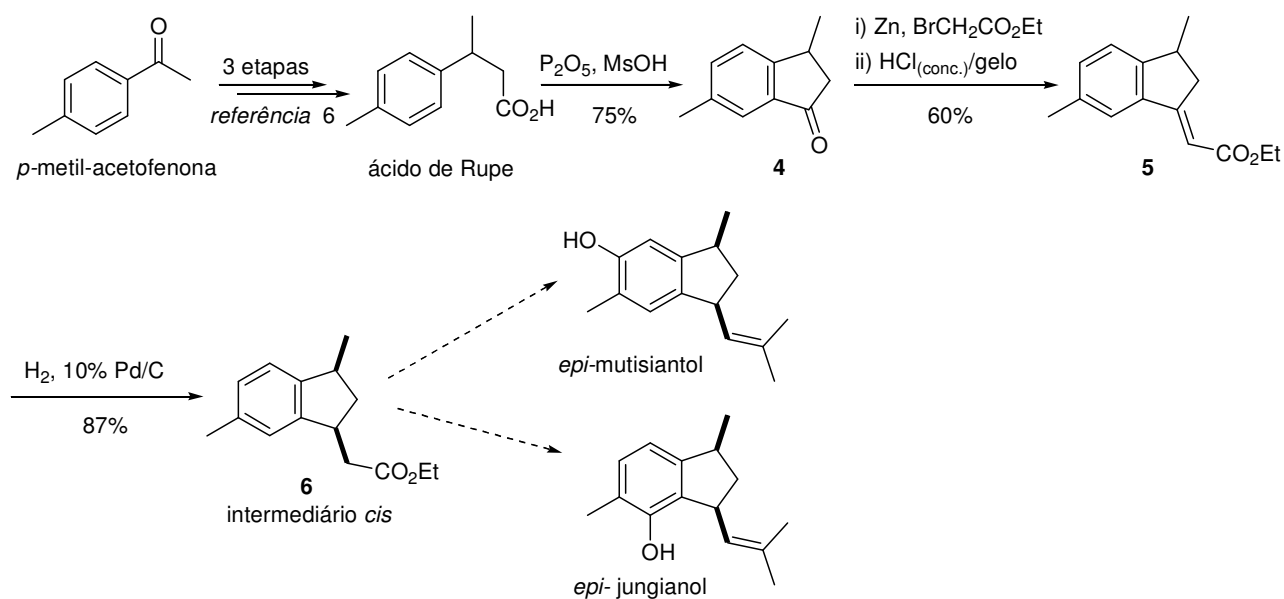
Esquema 1



A seguir discutiremos a síntese do (\pm)-mutisiantol realizada por Ho e col.^{3, 5} e a correção da estereoquímica deste composto.

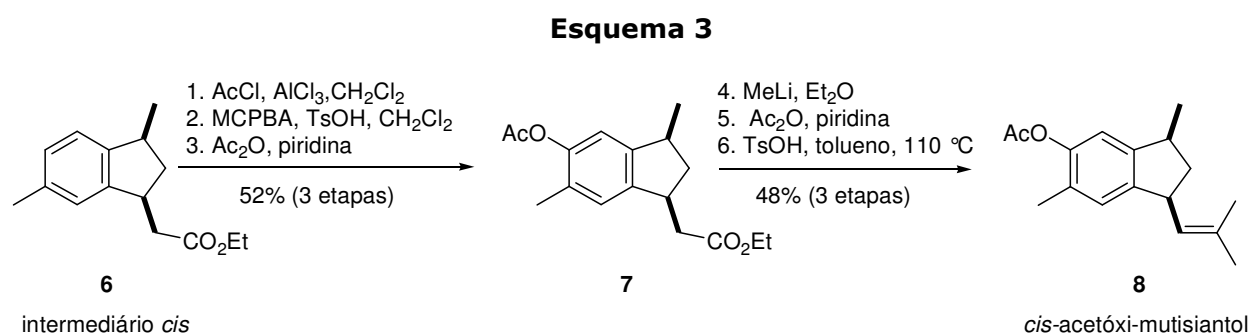
Ho e col.,³ intrigados com a estereoquímica *cis* proposta por Bohlmann e col.^{1, 2} para os sesquiterpenos **1** e **2**, foram impulsionados a tentar sintetizá-los. A estratégia planejada se baseou na utilização da indanona **4** como material de partida, a qual foi preparada a partir da ciclização intramolecular do ácido de Rupe.⁶ Reação de Reformatsky com bromo acetato de etila, seguida de desidratação levou ao éster α,β -insaturado **5**, que após hidrogenação catalítica gerou o intermediário **6** com a estereoquímica *cis* necessária para a obtenção dos produtos naturais **1** e **2** (Esquema 2).

Esquema 2



Após análise dos dados de RMN de ^1H do intermediário **6** os autores puderam comparar os valores do deslocamento químico dos hidrogênios do anel ciclopentânico àqueles relatados por Bohlmann e col.¹ e perceberam que havia grandes discrepâncias com relação aos hidrogênios metilênicos. Neste ponto, os autores começaram a desconfiar de que os produtos naturais **1** e **2** poderiam possuir uma configuração relativa *trans* entre os substituintes do anel ciclopentânico. No entanto, continuaram a síntese, e o acetóxi-mutisiantol **8** foi obtido em 6 etapas a partir do intermediário **6**, como descrito a seguir.

O éster **6** foi submetido a uma acilação de Friedel-Crafts seguida de um rearranjo de Baeyer-Villiger, promovido por ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA), e de acetilação do subproduto formado, levando ao intermediário **7**. O éster **7** foi submetido à alquilação (não-regiosseletiva), seguida da acetilação do produto fenólico formado, levando ao álcool terciário, que após desidratação, gerou o acetóxi-mutisiantol **8** em 25% de rendimento para as 6 etapas (Esquema 3).



Comparando-se os valores de deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos do *cis*-acetóxi-mutisiantol **8** com os dados fornecidos por Bohlmann e col. para o (+)-mutisiantol, os autores puderam concluir que a configuração relativa destes compostos deveria ser diferente. Os hidrogênios metilênicos (H_b e H_c) do produto natural têm deslocamentos químicos semelhantes, aparecendo juntos em um multiplete em 1,93 ppm (vide Tabela 1 e Figura 2), enquanto que os hidrogênios H_b e H_c do acetóxi-mutisiantol **8** possuem deslocamentos químicos distintos, respectivamente, em 1,18-1,34 ppm e em 2,38-2,48 ppm (Figura 2). A estereoquímica correta de **1** deveria ser *trans*.

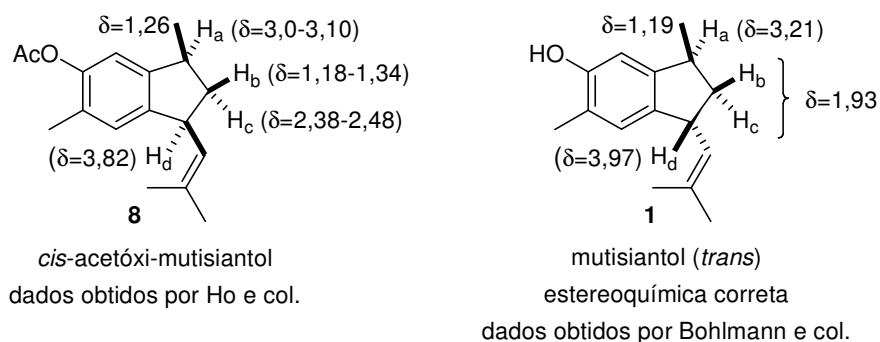
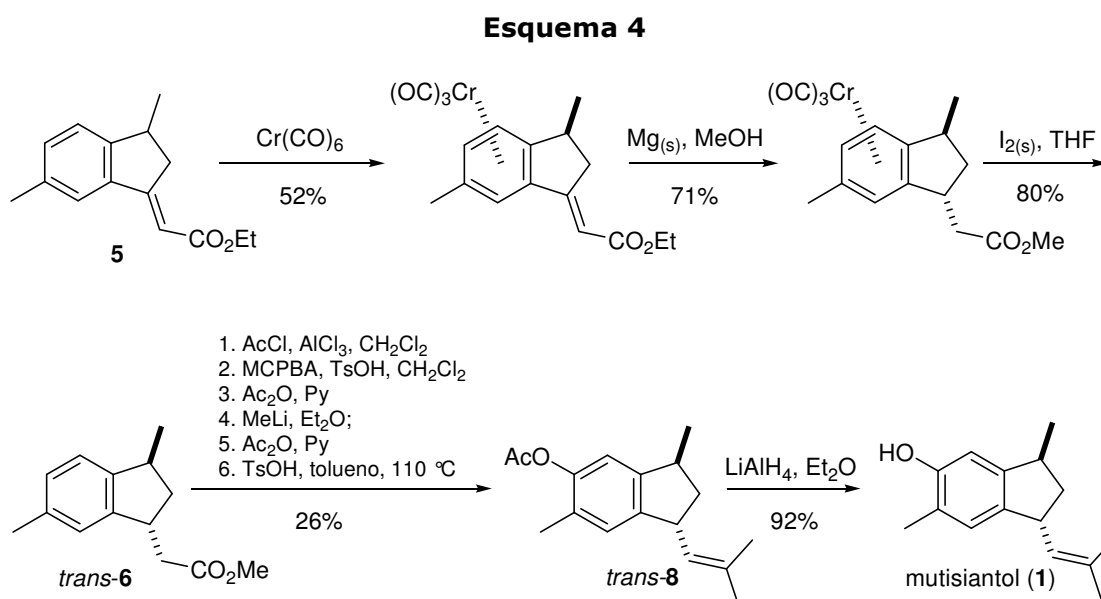


Figura 2. Dados de deslocamento químico de ^1H para os compostos **8**³ e **1**.¹

Considerando a revisão da estrutura do mutisiantol, Ho e col. propuseram uma nova síntese. A estratégia utilizada foi a complexação do anel aromático da olefina **5**, com $\text{Cr}(\text{CO})_6$. O complexo formado foi submetido à reação com Mg em MeOH para a redução da ligação dupla α,β -insaturada. O produto formado foi exclusivamente o diastereoisômero *trans*, devido à entrada do átomo de hidrogênio pela face oposta ao complexo de cromo. A remoção do $\text{Cr}(\text{CO})_3$ levou ao éster *trans*-**6**, que foi submetido às mesmas reações que o diastereoisômero *cis*, formando o acetóxi-mutisiantol **8**. A primeira síntese racêmica do mutisiantol (**1**) foi finalizada após a desproteção da hidroxila aromática do composto **8** através da redução do éster com LiAlH_4 (Esquema 4).



Os dados espectroscópicos obtidos por Ho e col. para o composto **1** estavam em total acordo com os que Bohlmann e col. observaram para o composto natural mutisiantol, comprovando a estereoquímica *trans* do mutisiantol (**1**).

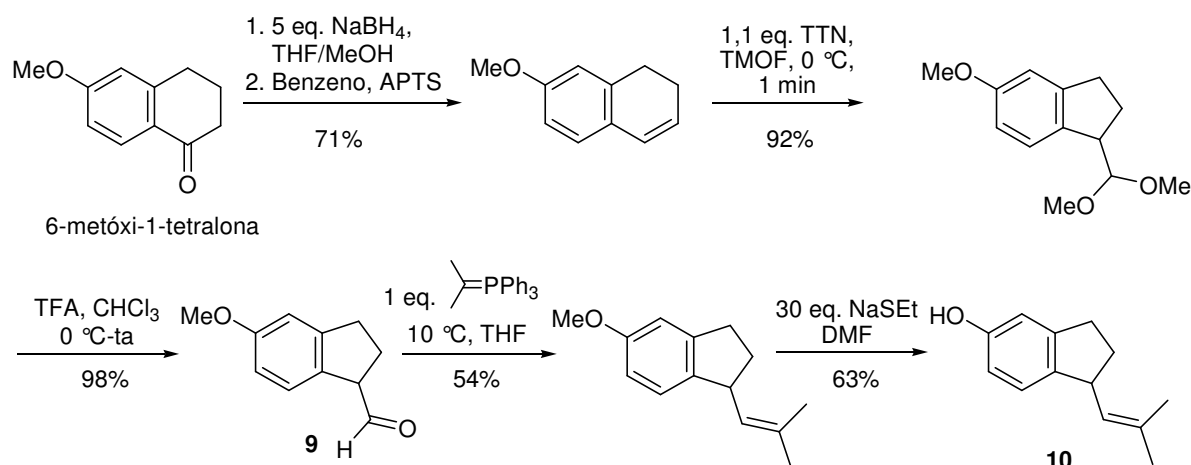
Ho e col., neste mesmo artigo,³ comentam as tentativas de obtenção do produto natural jungianol (**2**), a partir do éster **6**, todas sem sucesso.

Recentemente, um estudo visando à validação de um método computacional foi realizado utilizando-se os dados experimentais de deslocamentos químicos obtidos para os diastereoisômeros *cis* e *trans* jungianol e mutisiantol, concluindo que o programa pode ser aplicado na elucidação estrutural de compostos naturais.⁷

A segunda síntese racêmica do mutisiantol foi publicada em 2003 pelo nosso grupo de pesquisa,⁸ tendo como etapa-chave a obtenção de indanos através da contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos promovida por sais de tálio(III). Esta síntese consistiu na primeira aplicação sintética desta metodologia, que será discutida em detalhe no *item 1.2.2*.

Para testar a viabilidade da rota sintética proposta e encontrar as melhores condições reacionais, propôs-se a síntese de um composto modelo, na qual a 6-metóxi-1-tetralona, comercial, foi utilizada como material de partida. Esta tetralona foi submetida às reações de redução e desidratação para fornecer o 1,2-di-hidronaftaleno correspondente, o qual após contração de anel mediada por trinitrato de tálio (TTN) em trimetil-ortoformiato (TMOF) levou ao indano em 92% de rendimento. O acetal foi tratado com ácido trifluoroacético (TFA) em clorofórmio para a obtenção do aldeído **9**. Reações subseqüentes de olefinação de Wittig e desproteção do éter metílico permitiram a obtenção do composto **10**, análogo ao mutisiantol, em 6 etapas e com rendimento global de 22%. O Esquema 5 apresenta as reações realizadas.⁹

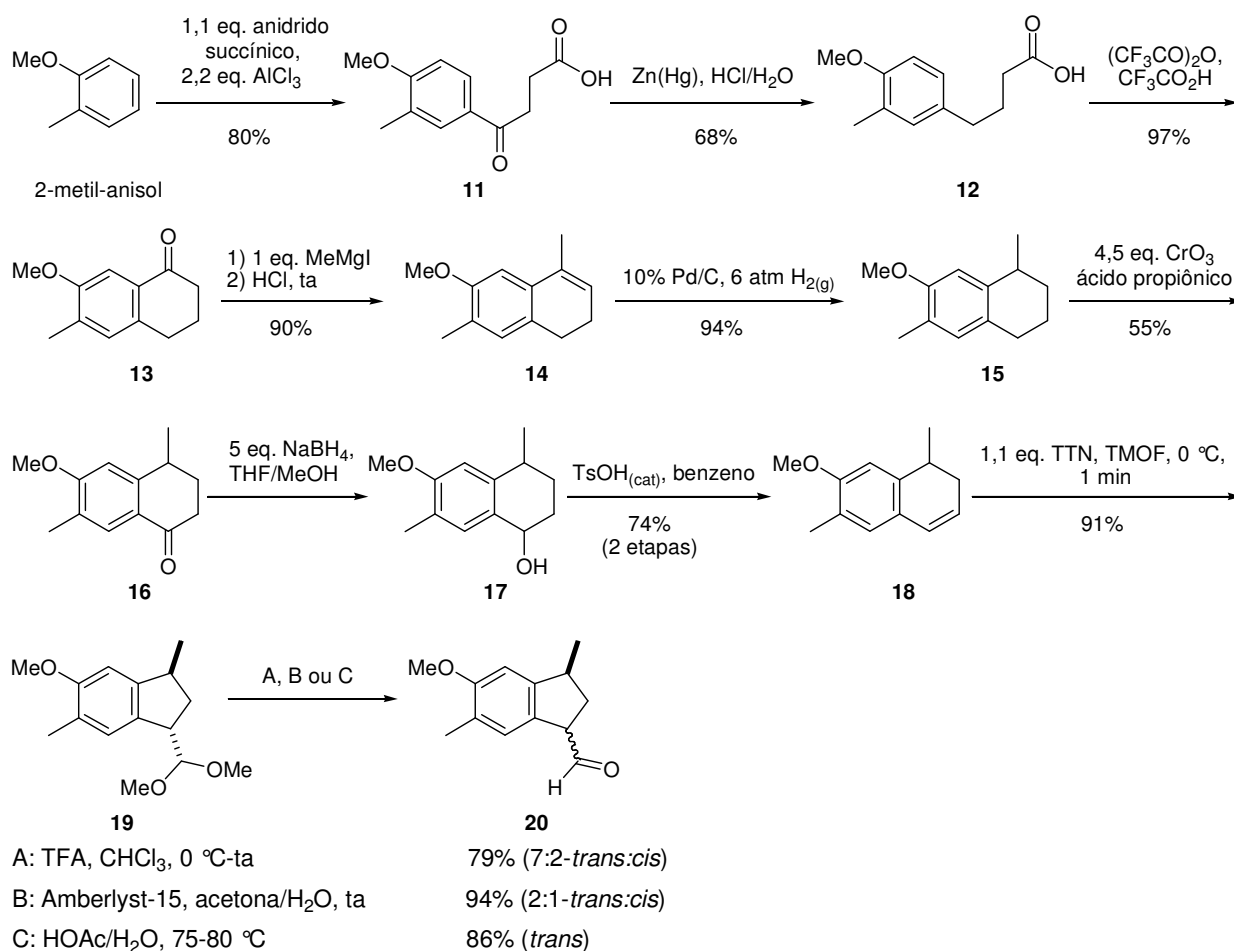
Esquema 5



Considerando que a síntese do composto-modelo mostrou-se eficiente e viável, passou-se para a síntese do mutisiântol.⁸

O 2-metil-anisol foi utilizado como material de partida e foi transformado na tetralona intermediária **16** em seis etapas, de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹⁰ Acilação de Friedel-Crafts do 2-metil-anisol promovida por anidrido succínico e cloreto de alumínio, levou ao ceto-ácido **11**, que após redução nas condições de Clemmensen com amálgama de zinco gerou o ácido **12**. Acilação de Friedel-Crafts intramolecular seguida de adição de iodeto de metil-magnésio à carbonila formada levou à olefina trissubstituída **14**, após desidratação *in situ*. Reações subseqüentes de hidrogenação catalítica e oxidação benzílica levaram à tetralona **16**. Redução seguida de desidratação levou ao di-hidronaftaleno **18**, que foi submetido às condições de contração de anel gerando o acetal indânico **19**, com estereoquímica *trans* entre os substituintes do anel ciclopentânico, em 91% de rendimento. A hidrólise do acetal **19** foi realizada de acordo com o procedimento otimizado para o acetal-modelo (vide Esquema 5), no entanto, houve a epimerização do aldeído resultante **20**, levando a uma mistura 7:2 *trans:cis*. Um procedimento usando Amberlyst-15 (resina de troca catiônica) foi testado na tentativa de obtenção do diastereoisômero *trans*, porém novamente a epimerização foi observada, sendo obtida uma mistura do aldeído **20** em 2:1 (*trans:cis*). Apenas quando a hidrólise foi realizada em refluxo brando de ácido acético é que foi possível obter o aldeído **20** na forma de um único diastereoisômero (*trans*) (Esquema 6).

Esquema 6



A atribuição da estereoquímica *trans* ao aldeído **20** foi realizada com base na comparação dos dados espectroscópicos obtidos (RMN de ^1H e de ^{13}C) com os descritos na literatura para indanos substituídos.¹¹⁻¹³ Considerando os deslocamentos químicos dos hidrogênios da metila do anel ciclopentânico de três pares de diastereoisômeros e tendo como referência o deslocamento químico dos hidrogênios do 1-metil-indano, foi possível perceber uma tendência, na qual os hidrogênios da metila dos diastereoisômeros *cis* estão levemente desprotegidos em relação aos hidrogênios da metila do diastereoisômeros *trans* correspondente (Figura 3).

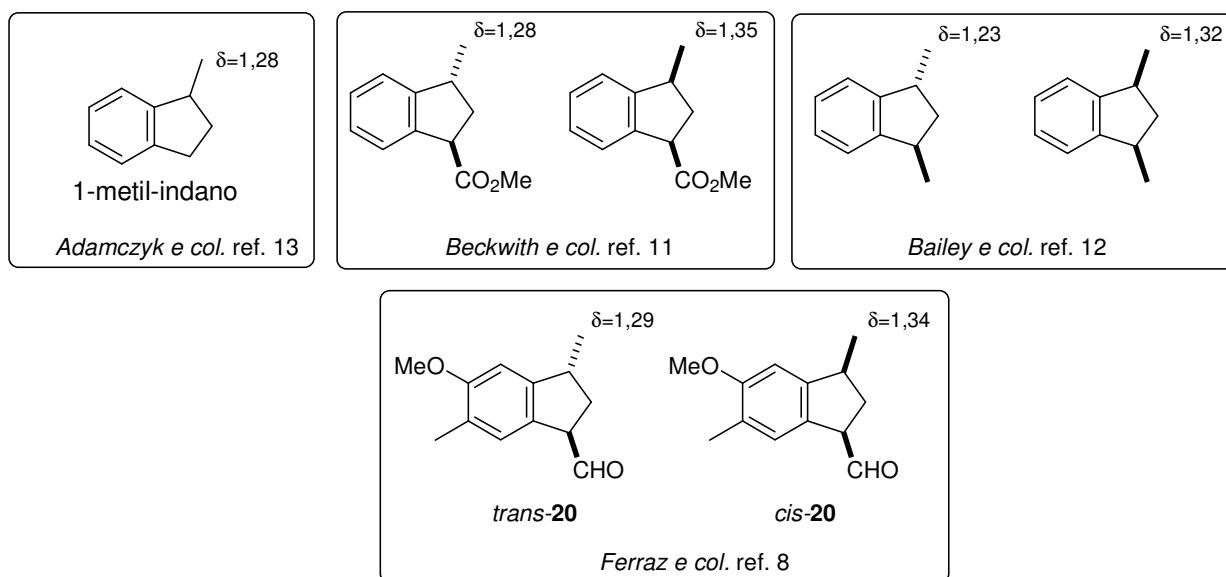
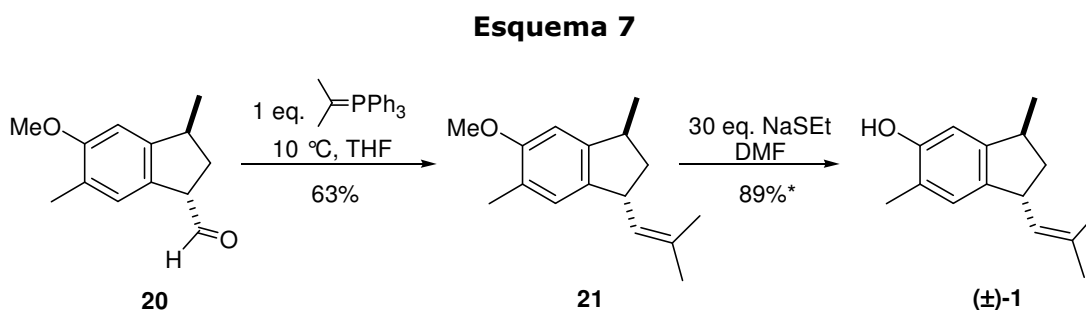


Figura 3. Deslocamentos químicos de ¹H observados para alguns indanos substituídos.

A síntese racêmica do mutisiantol (**1**) foi alcançada após reação de Wittig do aldeído **20** (*trans*) com posterior desproteção do éter metílico da olefina **21** (Esquema 7).



* Rendimento calculado com base na recuperação do material de partida

Algumas considerações sobre as duas sínteses racêmicas do mutisiantol podem ser feitas. Ho e col.³ alcançaram a síntese deste produto natural em 15 etapas a partir da *p*-metilacetofenona e rendimento global de 3%. A estratégia utilizada consistiu na utilização de um complexo de cromo (Cr(CO)₆) para promover a diastereosseletividade necessária à obtenção de **1**. As desvantagens que podem ser citadas com relação à síntese de Ho e col. são: a) na etapa de rearranjo de Baeyer-Villiger (vide Esquema 3) as condições reacionais levam à hidrólise parcial do produto, sendo necessária a acetilação do subproduto de hidrólise formado;

b) a etapa de metilação do éster etílico não é regioseletiva (vide Esquema 3), sendo que o acetato ligado ao anel aromático, também sofre reação levando à formação da propanona e do derivado fenólico, o que faz com que o produto da reação tenha que ser novamente acetilado.

Na segunda síntese racêmica,⁸ o (±)-mutisiantol é obtido em 12 etapas a partir do 2-metil-anisol e com rendimento global de 8%. A estratégia utilizada consistiu na contração de anel do di-hidronaftaleno **18** mediada por TTN, levando ao esqueleto indânico com alta diastereosseletividade e rendimento (Esquema 6). A desvantagem que pode ser considerada nesta estratégia é a utilização de um sal de tálio(III) que é conhecidamente tóxico.

1.2. Tálio(III) e iodo(III) na contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos

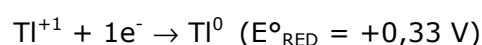
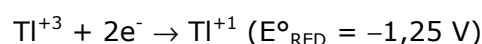
1.2.1. Estrutura e propriedades do TTN

O elemento tálio é pertencente à família 3A da tabela periódica, na qual se encontram ainda o boro, o alumínio, o gálio e o índio. Sua configuração eletrônica no estado fundamental é [Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s² 6p¹ ou quando hibridizado é [Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s¹ 6p².

O tálio possui dois estados estáveis de oxidação: Tl⁺¹ e Tl⁺³, sendo que compostos inorgânicos de tálio(I) são mais estáveis que os respectivos de tálio(III) e compostos orgânicos de tálio só são estáveis na forma trivalente.¹⁴⁻¹⁶

O íon tálio(III) é um cátion mole e os compostos inorgânicos do tipo TlX₃ formados por ele são bons ácidos de Lewis. A eletrofilicidade do cátion Tl⁺³ pode ser alterada variando-se a natureza de X, dependendo da reação que se deseja realizar. O comprimento da ligação C—Tl (3,20 Å no composto TlMe₃¹⁷) é muito maior do que o de uma ligação simples C—C (1,54 Å) podendo ser clivada homo ou heteroliticamente.^{14, 16}

Os potenciais de redução para os dois cátions formados por esse metal são:



Deste modo, a redução de tálio(III) para tálio(I) é um processo termodinamicamente favorecido. Consequentemente, sais de tálio(III) são compostos oxidantes. Estas propriedades são de fundamental importância para a aplicação desses sais em síntese, pois uma vez formado um intermediário do tipo $RTIX_2$, este, rapidamente, formará um produto orgânico oxidado e TIX .^{14, 16}

O tálio(III) é isoeletrônico ao mercúrio(II) e ao chumbo(IV). Assim, a reatividade dos compostos de tálio(III) se assemelha às observadas para os correspondentes de mercúrio(II) e chumbo(IV).

Quanto à estrutura, abordaremos apenas o trinitrato de tálio (TTN), que foi o único sal de tálio utilizado durante o desenvolvimento do projeto desta tese.

Considerando um modelo simples da geometria do TTN, podemos considerar que o tálio(III) encontra-se em uma geometria trigonal planar, com hibridização sp^2 e com um orbital p livre, agindo como um ácido de Lewis, conforme ilustra a Figura 4.

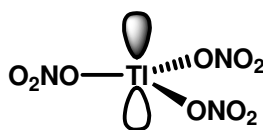


Figura 4. Geometria da molécula de trinitrato de tálio (TTN).

No entanto, um estudo de cristalografia do $TTN \cdot 3H_2O$,¹⁸ que é o sal comercial utilizado em reações orgânicas, mostrou o tálio(III) com número de coordenação nove, ligado a três íons NO_3^- bidentados e a três moléculas de água. Constatou-se que a geometria da molécula é antiprisma trigonal, onde no plano encontram-se o átomo de tálio e três átomos de oxigênio (O(3)) dos grupos nitratos em uma geometria trigonal planar. Abaixo do plano, encontram-se os átomos de nitrogênio e os átomos de oxigênio restantes dos grupos nitratos, sendo que três dos átomos de oxigênio (O(2)) estão coordenados ao átomo central (tálio). Acima do plano encontram-se as três moléculas de água coordenadas ao tálio(III) através da ligação pelo oxigênio (O(4)). Cada molécula de água faz uma ligação de hidrogênio com um átomo de oxigênio do plano. A Figura 5 apresenta a representação de uma molécula de $TTN \cdot 3H_2O$.

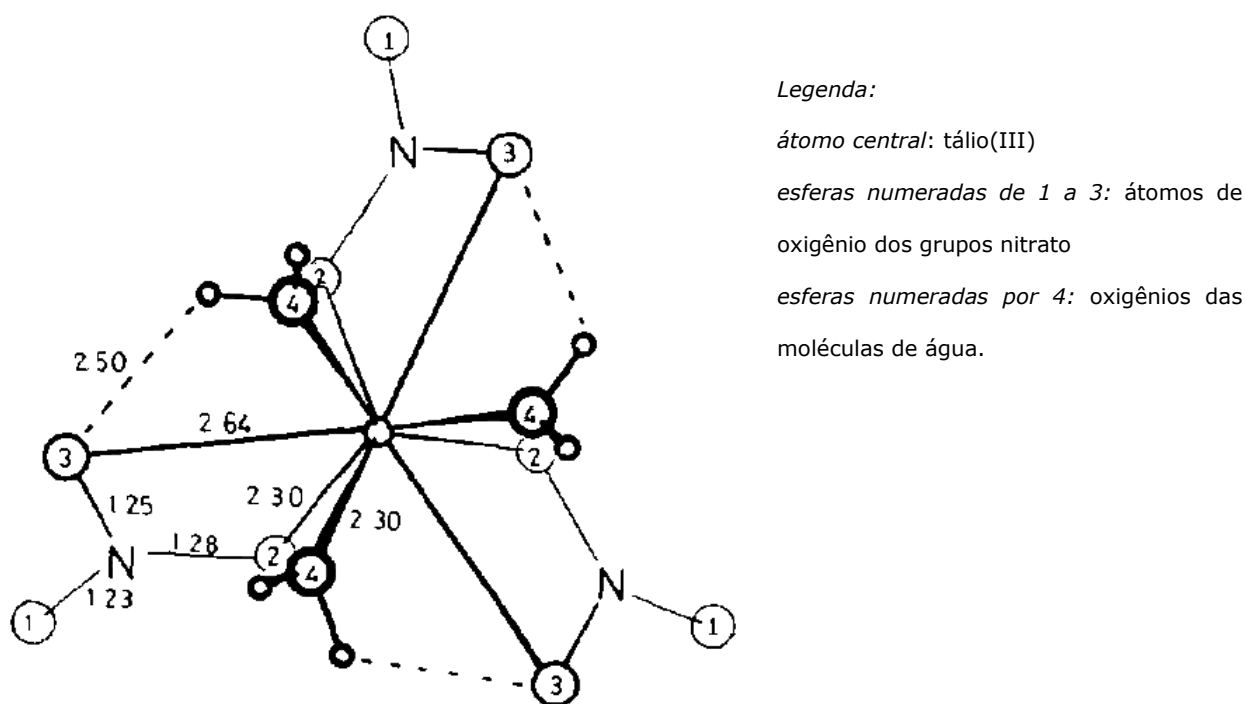


Figura 5. Estrutura da molécula de $\text{TTN} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.¹⁸

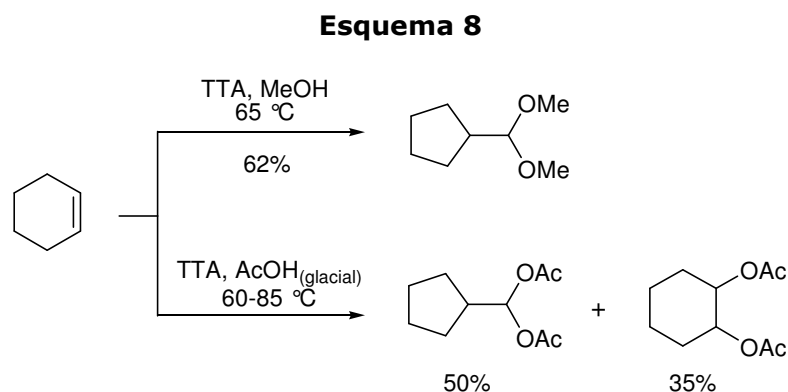
O estudo sugere ainda que a posição das moléculas de água na estrutura seja crucial para explicar a reatividade deste sal frente a compostos orgânicos, pois quando o Tl(III) é atacado por uma ligação $\text{C}=\text{C}$, o átomo de oxigênio da água é idealmente posicionado para se transferir diretamente ao átomo de carbono. O átomo de hidrogênio desta molécula de água, que já faz ligação de hidrogênio com o oxigênio do nitrato, é transferido, gerando o HNO_3 enquanto o tálio(III) é reduzido a tálio(I). Em solução de metanol, pode haver a troca de ligantes, na qual uma molécula de metanol ocupa o lugar de uma de água, resultando em uma adição de $-\text{OCH}_3$ em vez de $-\text{OH}$.¹⁸

O mecanismo de toxicidade do elemento tálio(I) não está totalmente elucidado, mas sabe-se que está relacionado ao fato de que o raio iônico do cátion Tl^+ (1,47 Å) é muito semelhante ao do cátion K^+ (1,33 Å), fazendo com que o tálio(I) interfira nos processos vitais envolvendo o potássio, como na bomba $(\text{Na}^+/\text{K}^+)\text{-ATPase}$. Sua toxicidade está ainda associada à afinidade por grupos sulfidrilas das proteínas e outras biomoléculas.¹⁹ O tálio pode ser

rapidamente absorvido pela pele e alguns sintomas relacionados à intoxicação por este cátion são: perda de cabelo, náusea, vômito, desordem no sistema nervoso e confusão mental.¹⁹

1.2.2. Reatividade dos reagentes de tálio(III) na contração de anel de olefinas cíclicas

Quanto à reatividade, reagentes de tálio(III) são oxidantes e agem como eletrófilos. Existem inúmeros artigos de revisão abordando suas aplicações em síntese orgânica.^{14-16, 20-22} Dentre as reações que estes reagentes podem promover está a contração de anel de olefinas cíclicas. O primeiro relato deste tipo de reação utilizando tálio(III) foi realizado por Kabbe, em 1962, no qual o ciclo-hexeno foi submetido à reação com TTA (triacetato de tálio) em dois solventes diferentes, metanol e ácido acético glacial.²³ A reação em metanol forneceu o produto de contração em 62% de rendimento; já em ácido acético foi obtida uma mistura dos produtos de contração e de adição (Esquema 8).



O esqueleto indânico é formado por um anel benzênico fundido a um ciclopentano, sendo que a rigidez e a planaridade são características importantes desta estrutura, que está presente em diversos produtos naturais, como o mutisiantol e o jungianol, e em diversas moléculas com atividade biológica de interesse, incluindo fármacos em comercialização, como o Indinavir[®],²⁴ um inibidor da HIV-protease e o Aricept[®],²⁵ utilizado no tratamento do mal de Alzheimer.²⁶

A construção do esqueleto indânico pode ser realizada utilizando-se diferentes metodologias.²⁶ Uma das maneiras é a contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos promovida por sal de tálio(III), que mostrou-se bastante eficiente, sendo relatada pela primeira vez em 2001 por nosso grupo de pesquisa.²⁷ Através dessa estratégia é possível obter moléculas com maior grau de complexidade em uma única etapa, já que a reorganização das ligações acontecem, geralmente, com alta seletividade.²⁸ Vale mencionar ainda que a aplicação desta metodologia é mais vantajosa do ponto de vista financeiro se compararmos o preço da 1-tetralona (100 g ~US\$ 41,00) com o da 1-indanona (100 g ~US\$ 218,00).*

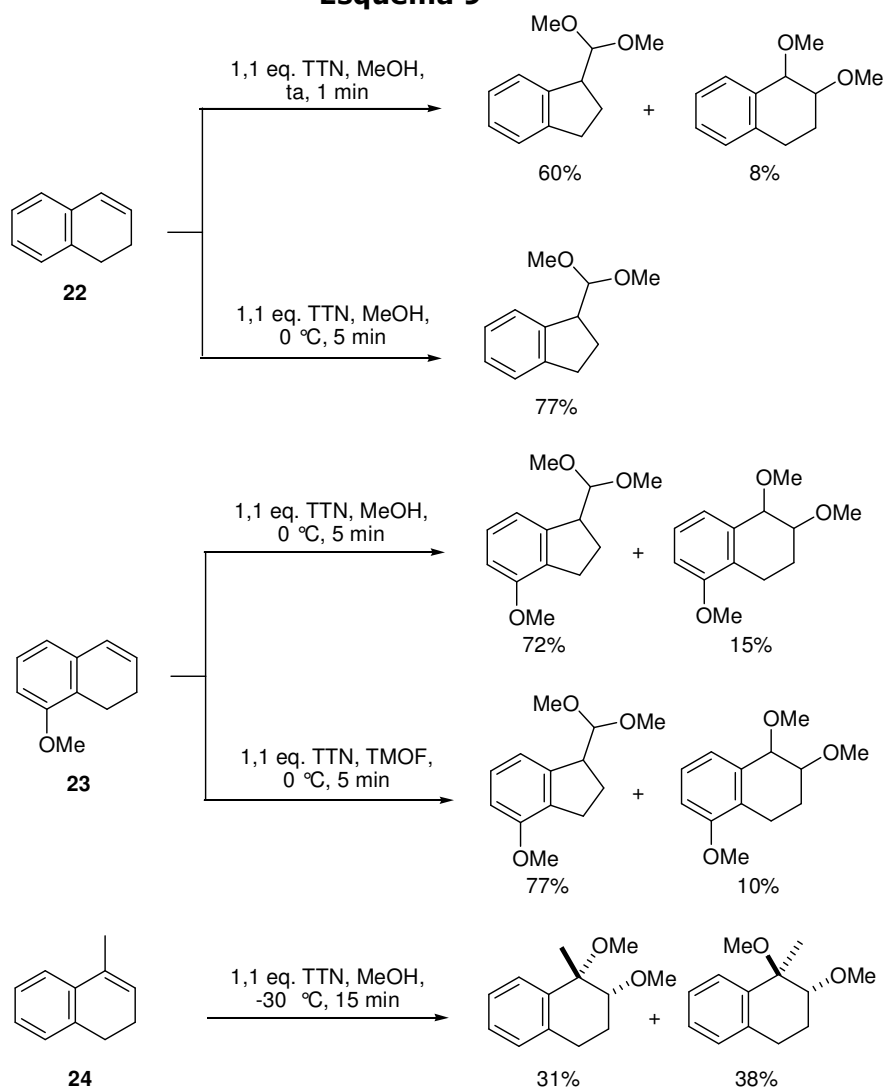
A contração de anel de 3-alquenóis mediada por sais de tálio(III) também é utilizada com sucesso na preparação de indanos,^{29,30-33} porém não abordaremos os resultados que envolvem a utilização destes substratos nas reações de contração, pois a reatividade dos 3-alquenóis em relação aos 1,2-di-hidronaftalenos é diferente devido à presença da hidroxila.

A oxidação de vários 1,2-di-hidronaftalenos promovida por TTN foi investigada^{9, 27, 34} e alguns resultados serão discutidos a seguir.

Inicialmente, a influência do solvente e da temperatura no curso da reação foi estudada. Para vários substratos a utilização de TMOF (trimetil-ortoformiato) em vez de metanol e a temperatura em 0 °C em vez da ambiente, favoreceram a formação dos produtos de contração de anel em relação aos de adição. Como pode ser observado para os di-hidronaftalenos **22** e **23** (Esquema 9). O 1,2-di-hidronaftaleno **24**, contendo a ligação dupla trissubstituída, ao ser tratado com tálio(III) não levou ao produto de contração, sendo obtidos apenas os derivados glicólicos provenientes da adição do solvente (Esquema 9).²⁷

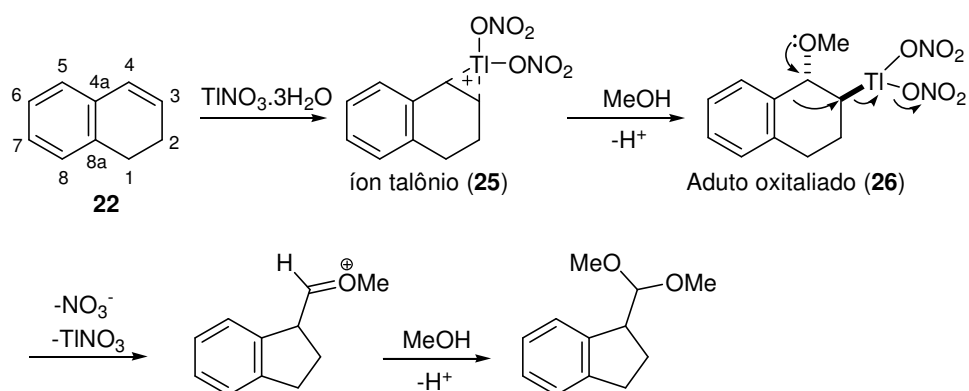
* Valores consultados no catálogo da Aldrich de 2007.

Esquema 9



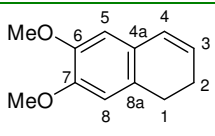
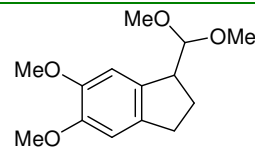
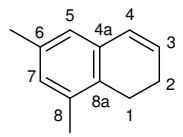
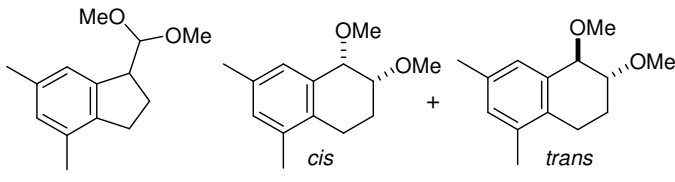
O mecanismo proposto para este rearranjo é apresentado no Esquema 10. Há o ataque da ligação dupla ao tálio(III) com liberação de NO_3^- , formando o íon talônio (**25**) com uma maior densidade de carga positiva sobre o carbono benzílico. Ataque do solvente a esse carbono promove a abertura *trans*-diaxial do íon talônio com formação do aduto oxitaliado (**26**). Após uma mudança na conformação há o posicionamento das ligações de modo que a ligação C.4a—C.4 e a ligação C.3—Ti fiquem em posição antiperiplanar para que possa ocorrer o rearranjo com assistência do oxigênio da metoxila. Um novo ataque do solvente ao oxônio formado leva ao produto final da contração.⁹

Esquema 10



Foi possível constatar que 1,2-di-hidronaftalenos contendo grupos doadores de elétrons no anel aromático formam quase que exclusivamente os produtos de contração e o tempo reacional é bastante reduzido (1-5 min). Com este tipo de substituinte a densidade eletrônica da ligação dupla fica maior, aumentando a nucleofilicidade e promovendo uma adição mais rápida ao tálio(III). O produto do rearranjo oxidativo é favorecido pelo aumento da capacidade migratória do carbono migrante (C.4a). Este efeito é mais acentuado em di-hidronaftalenos contendo o grupo -OMe em *para* ao carbono que migra (4a), pois o efeito mesomérico da metoxila aumenta a aptidão migratória de C.4a.³⁴ A Tabela 2 apresenta alguns resultados obtidos utilizando-se 1,2-di-hidronaftalenos substituídos com grupos doadores de elétrons (vide também Esquema 5).^{9, 27, 34}

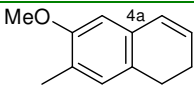
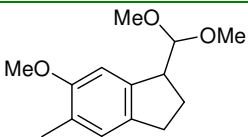
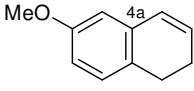
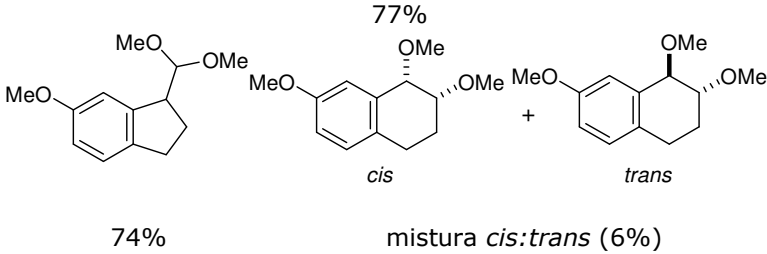
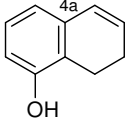
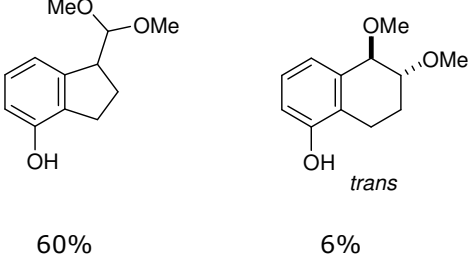
Tabela 2. Resultados obtidos para a contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos.^{27, 34}

Entrada	Substrato	Produtos (rendimento) ^a
1	 <p>27</p>	 <p>28 (92%)</p>
3	 <p>29</p>	 <p>82% cis trans</p> <p>traços</p>

[a] Condições: 1,1 eq. de TTN, 0 °C-ta, 1-5 min, TMOF.

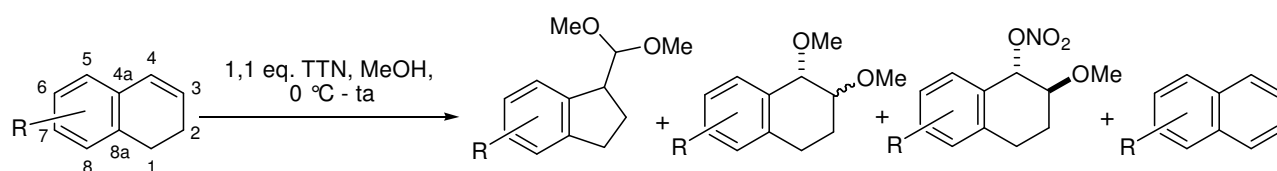
Di-hidronaftalenos contendo grupos que podem fornecer elétrons para o anel através do efeito mesomérico, porém não em *para* ao carbono migrante (C.4a), têm um efeito diferente sobre a reatividade, pois nestes compostos há uma competição entre o envio de elétrons para o anel aromático através do efeito mesomérico e uma retirada de elétrons devido ao efeito indutivo do heteroátomo que afeta diretamente a densidade eletrônica do carbono C.4a. É interessante notar que nestes casos (compostos **30** e **31** - Tabela 3) o rendimento dos produtos de contração se iguala ao rendimento obtido para o composto **22**, sem substituintes no anel aromático (Esquema 9). O substrato **32** forneceu um rendimento abaixo do esperado, porém este fato é justificado pela instabilidade do produto formado, o qual se decompõe facilmente, dificultando sua purificação e análise (Tabela 3).³⁴

Tabela 3. Resultados obtidos para a contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos.^{9, 27, 34}

Entrada	Substrato	Produtos (rendimento) ^a
1 ^b	 30	
2 ^c	 31	
3 ^c	 32	

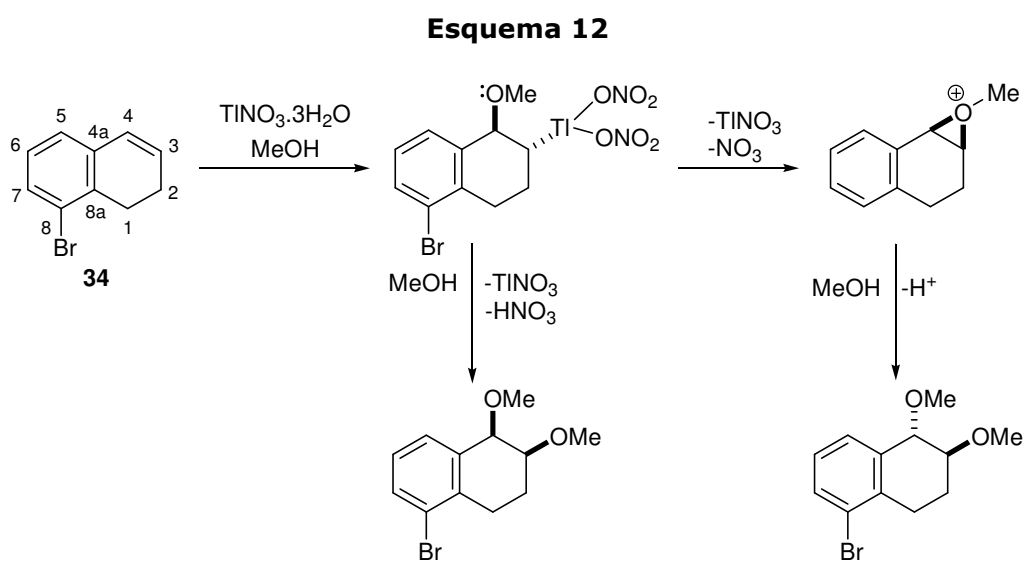
[a] Condições: 1,1 eq. de TTN, 0 °C-ta, 1-5 min. [b] TMOF. [c] MeOH

Substratos contendo substituintes retiradores de elétrons no anel aromático também foram testados e, como esperado, os produtos de contração de anel foram obtidos em baixos rendimentos, juntamente com produtos de adição, além do produto de aromatização. Tempos reacionais bastante longos foram observados. O Esquema 11 apresenta as reações realizadas para os compostos **33-35**.³⁴

Esquema 11

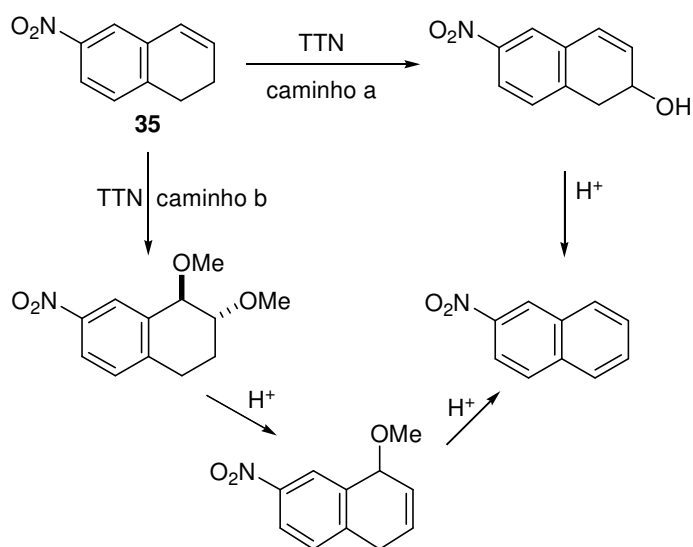
33. R= 6-Br	t=45 min	37%	<i>trans</i> : 18%	13%	9%
34. R= 8-Br	t=1 h	35%	<i>trans</i> : <i>cis</i> (6:1):21%	18%	9%
35. R= 6-NO ₂	t=20,5 h	13%	<i>trans</i> : 24%	28%	15%

A formação do produto de adição *cis* foi proposta como sendo oriunda de um ataque nucleofílico do solvente ao carbono ligado ao tálio(III) do aduto oxitaliado com saída de TINO_3 . Já o produto de adição *trans* poderia ser formado de um ataque intramolecular do oxigênio da metoxila benzílica ao carbono ligado ao tálio(III), com formação do íon oxônio e saída de TINO_3 . Ataque de uma segunda molécula de solvente ou do íon NO_3^- , levaria aos produtos observados³⁴ (Esquema 12).



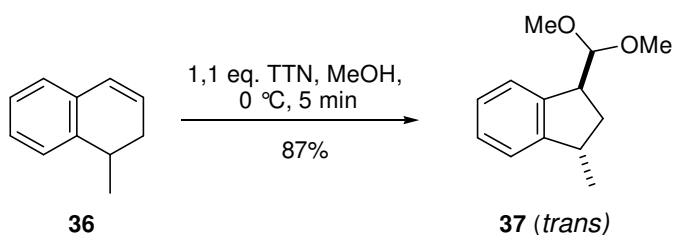
Para a formação do produto de aromatização, duas possibilidades foram sugeridas. A primeira poderia ser uma oxidação alílica do 1,2-di-hidronaftaleno, seguida da desidratação por catálise ácida (caminho a) e a segunda consistiria de duas eliminações consecutivas de MeOH do produto de adição (caminho b) (Esquema 13).³⁴

Esquema 13



A contração de anel do 1-metil-1,2-di-hidronaftaleno **36** levou à formação exclusiva do acetal **37** com estereoquímica *trans* entre os substituintes do anel ciclopentânico (Esquema 14).²⁷ Essa alta diastereosseletividade pode ser prevista pelo mecanismo da reação, porém os aspectos estereoquímicos da contração de anel serão discutidos apenas na parte de Resultados e Discussão (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Esquema 14



Posteriormente, esta reação foi utilizada na síntese racêmica do mutisiântol levando ao indano com alta estereosseletividade (vide Esquema 6).

Como pôde ser constatado no Esquema 9, o di-hidronaftaleno **24** contendo a ligação dupla trissubstituída não levou ao produto de contração esperado, sendo que apenas produtos de adição à ligação dupla foram obtidos. Recentemente, este mesmo composto foi submetido à

reação de contração de anel mediada por hidróxi-tosilóxi-iodobenzeno [PhI(OTs)OH] - HTIB em acetonitrila³⁵ (como será discutido no *item 1.2.4*, Tabela 5 – entrada 3) levando exclusivamente ao produto de contração de anel. Este resultado e a semelhança de reatividade entre os reagentes de iodo(III) e tálio(III) levaram à investigação da reação de di-hidronaftalenos contendo a ligação dupla trissubstituída com TTN em acetonitrila. Alguns resultados estão apresentados na Tabela 4.

Como se pode observar, nestas condições foi possível obter os produtos de contração de anel de di-hidronaftalenos contendo a ligação dupla trissubstituída (**24** – entrada 1 e **38** – entrada 2) ou dissustituída (**22** - entrada 3).³⁶

Tabela 4. Contração de anel de di-hidronaftalenos com TTN em MeCN.³⁶

Entrada	Substrato	Produtos (rendimento) ^a
1		 3:1 (70%)
2		 75%
3		 65%

[a] Condições: 1,1 eq. TTN, MeCN, peneira molecular 3 Å, 0 °C-ta, N_{2(g)}, 10 min.

Estes resultados permitiram superar uma limitação da reação de contração de anel mediada por TTN em MeOH com relação aos di-hidronaftalenos contendo a dupla ligação trissubstituída, na qual os produtos de contração de não eram obtidos. Além disso, a

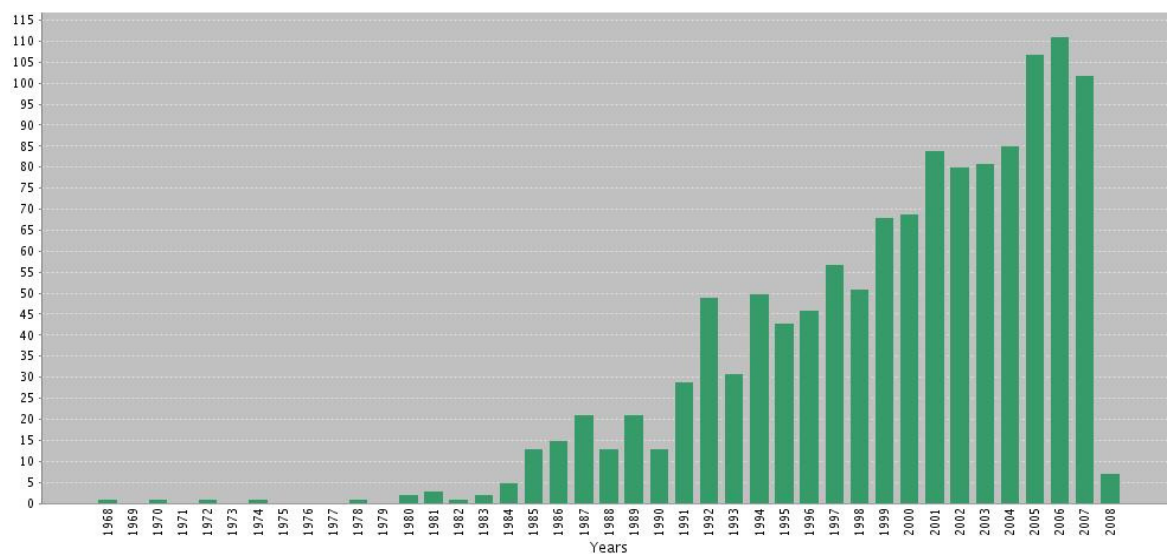
utilização de MeCN como solvente permite a obtenção direta de aldeídos ou cetonas, que pode ser uma estratégia interessante se estes forem os produtos desejados, não sendo preciso realizar a desproteção do grupo funcional acetal.

1.2.3. Estrutura e propriedades de compostos de iodo hipervalente

O elemento iodo é pertencente à família 7A da tabela periódica e sua configuração eletrônica no estado fundamental é: $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^5$. Este elemento pode adotar diferentes estados de oxidação, como I^{-1} , I^{+1} , I^{+3} , I^{+5} e I^{+7} . Estudaremos, principalmente, os compostos orgânicos nos quais o iodo encontra-se com estado de oxidação +3, hibridizado. O conceito de moléculas hipervalentes foi estabelecido em 1969 por J. I. Musher e é definido como sendo íons ou moléculas formados com elementos dos Grupos 15-18 da tabela periódica que possuam mais de oito elétrons em sua camada de valência.^{37, 38}

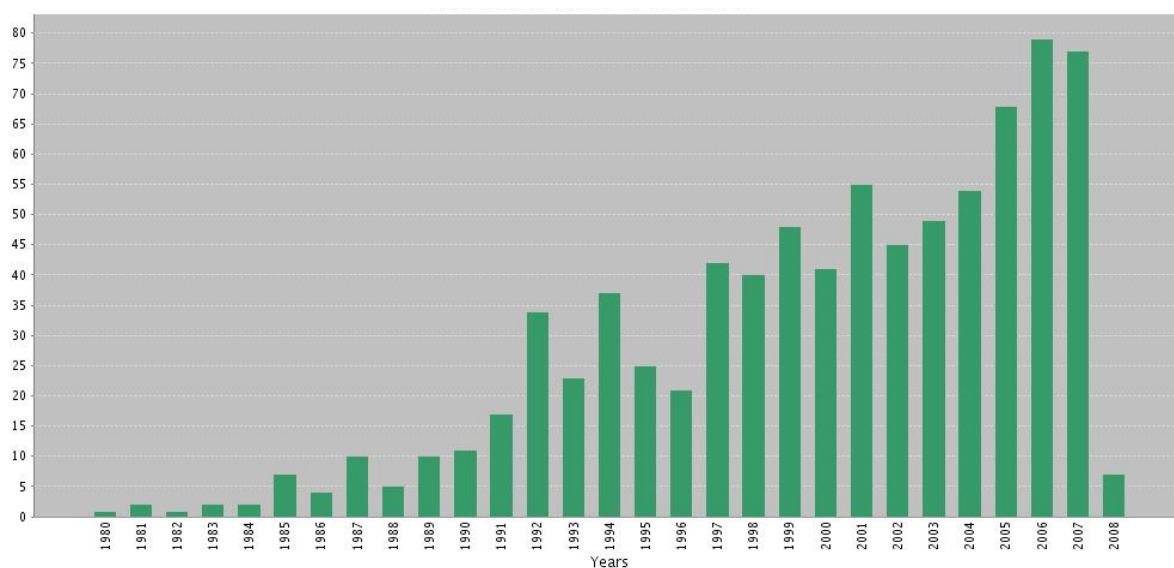
Compostos orgânicos de iodo hipervalente são conhecidos há muito tempo, sendo que em 1886 Willgerodt publicou a primeira preparação do PhICl_2 .³⁹ Entretanto, apenas nos anos 70 compostos de iodo trivalente começaram a ser utilizados em química, como pode ser mensurado analisando-se o Gráfico 1, o qual aborda o número de publicações por ano envolvendo os conceitos: iodo hipervalente ou iodo(III).

Gráfico 1. Número de artigos por ano contendo o conceito: "hypervalent iodine", segundo Web of Science (data: 06/03/2008).



Quando se analisa somente a utilização destes compostos em química orgânica, chega-se à constatação de que a maioria das publicações envolvendo o conceito de iodo hipervalente estão relacionados a esta área. Como pode ser comprovado pelo Gráfico 2.

Gráfico 2. Número de publicações por ano contendo o conceito: "hypervalent iodine" em química orgânica, segundo Web of Science (data: 06/03/2008).



Quanto à estrutura, trataremos apenas do HTIB, único reagente de iodo(III) utilizado neste trabalho. Compostos do tipo ArIL_2 , como o HTIB, apresentam-se normalmente com a mesma geometria.⁴⁰

Nestes compostos, há uma ligação sigma C—I bastante forte ocupando a posição equatorial de uma bipirâmide trigonal e duas ligações fracas axiais com os ligantes (L). Devido aos ligantes fracamente ligados ao iodo(III), este apresenta forte caráter eletrofílico (Figura 6).^{40, 41}

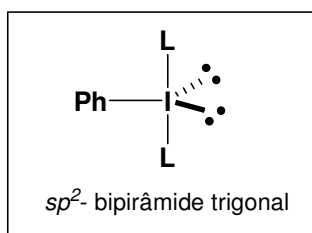


Figura 6. Exemplo de geometria de moléculas de iodo(III) do tipo ArIL_2 .⁴⁰

Koser e col.⁴² realizaram uma análise de raios-X do HTIB e encontraram que, pelo menos em estado sólido, existe uma geometria em forma de T com relação aos ângulos de ligação entre: O1—I—O2 ($178,8^\circ$), O1—I—C1 ($86,0^\circ$) e O2—I—C1 ($92,8^\circ$). O1 refere-se ao oxigênio do grupo hidroxila, O2 ao grupo tosiloóxido e C1 ao grupo fenila. Foi encontrado também que o comprimento da ligação I—O2 ($2,473 \text{ \AA}$) é maior que o esperado para uma ligação covalente (por exemplo, I—O1 = $1,940 \text{ \AA}$), sugerindo uma ligação parcialmente iônica entre o iodo(III) e o grupo —OTs. A Figura 7 apresenta a estrutura do cristal de HTIB.

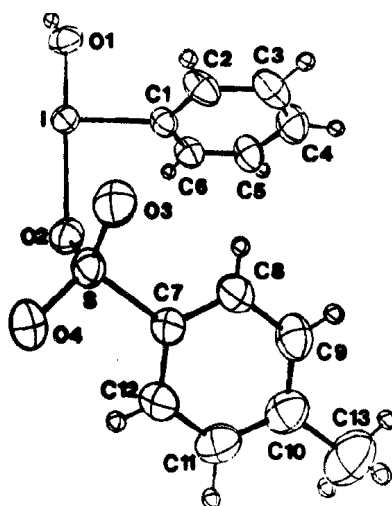


Figura 7. ORTEP obtido para o HTIB.⁴²

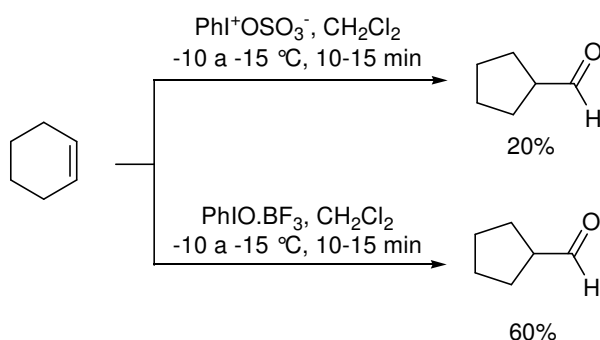
Há dez anos, Richter e col.⁴³ realizaram um estudo sobre as espécies presentes em solução aquosa de HTIB e, dentre outras coisas, constataram que esta espécie prontamente se ioniza em tal solvente, fornecendo o cátion $\text{PhI}^+(\text{OH}_2)\text{OH}_{(\text{aq})}$ e o ânion $\text{TsO}^-_{(\text{aq})}$, reforçando a observação de que a ligação I—OTs tem caráter iônico.

1.2.4. Reatividade dos reagentes de iodo(III) na contração de anel de olefinas cíclicas

Reagentes de tálio(III) e de iodo(III) reagem de maneira similar frente a diversos compostos orgânicos, e em 1995 mereceram um artigo de revisão comparando suas reatividades em rearranjos oxidativos.⁴⁴

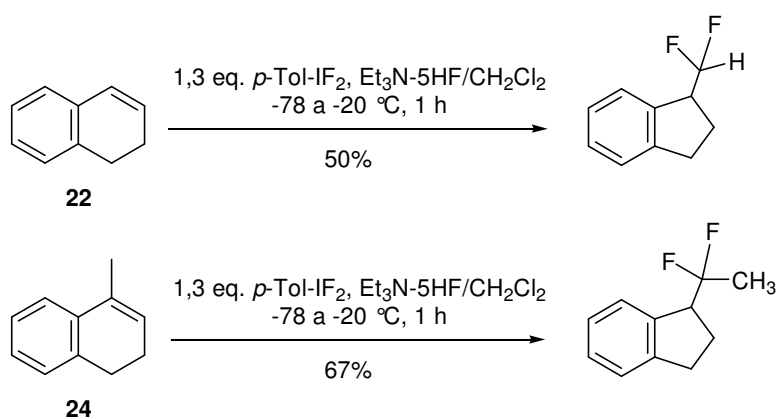
Zefirov e col.⁴⁵ relataram a primeira contração de anel de olefinas cíclicas promovida por iodo(III) em 1988, neste estudo o ciclo-hexeno foi submetido ao tratamento com dois compostos de iodo, que foram o $\text{PhI}^+\text{OSO}_3^-$ e o $\text{PhIO}\cdot\text{BF}_3$. As duas reações em diclorometano levaram ao produto de contração, a primeira em 20% de rendimento e a segunda em 60% (Esquema 15).

Esquema 15



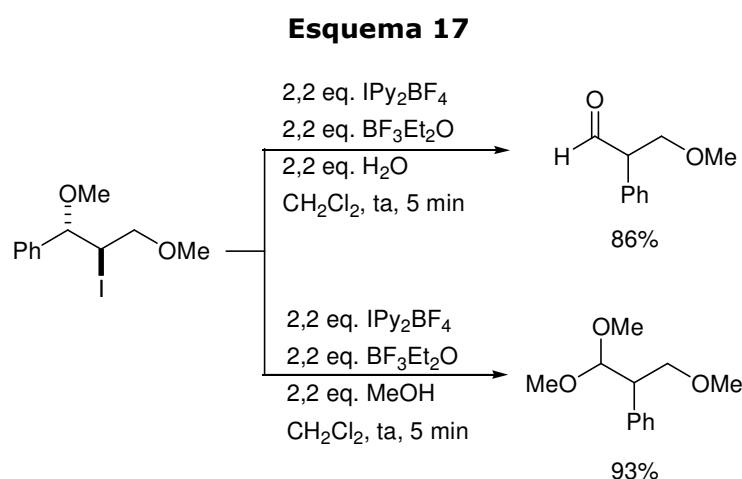
Compostos de iodo(III) também podem promover o rearranjo oxidativo de 1,2-dihidronaftalenos. O primeiro exemplo da literatura foi publicado por Hara e col. em 1998.⁴⁶ Em um trabalho de fluoração de olefinas cíclicas empregando o difluór-*p*-iodotolueno na presença de $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$, os autores observaram a formação do produto de contração de anel, a partir do 1,2-dihidronaftaleno **22** e do 4-metil-1,2-dihidronaftaleno **24**, como pode ser observado no Esquema 16.

Esquema 16

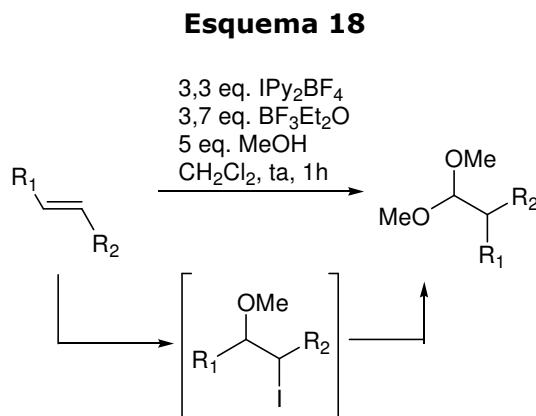


O mecanismo proposto pelos autores é bastante similar ao apresentado no Esquema 10 para a contração do 1,2-dihidronaftaleno **22** com TTN, porém, inicialmente o reagente de iodo(III) é ativado pela presença de um meio fortemente ácido havendo a liberação de HF e formação do cátion reativo *p*-Tol-I⁺F.⁴⁷

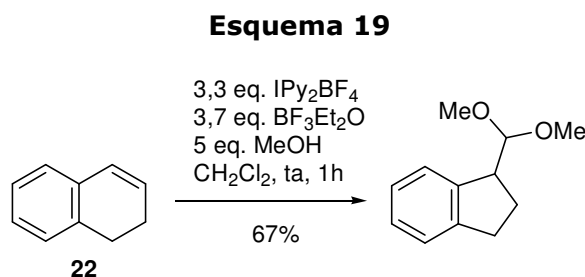
Fañanás e col.⁴⁸ também promoveram rearranjos oxidativos de olefinas, porém com reagentes de iodo(I) como veremos a seguir. A reatividade do reagente de iodo(I) IPy_2BF_4 [tetrafluoroborato de bis(piridina)iodônio(I)], frente a vários compostos 1-metóxi-2-iodo-difuncionalizados foi investigada visando à obtenção de produtos de rearranjo oxidativo. Dependendo das condições reacionais utilizadas (adição de água ou de metanol), foi possível obter o composto carbonílico ou o acetal correspondente (Esquema 17).



Considerando que todos os iodetos alcóxi-substituídos utilizados no estudo eram facilmente obtidos a partir da iodofuncionalização das correspondentes olefinas com o reagente IPy_2BF_4 , os autores planejaram a obtenção dos produtos de rearranjo em uma única etapa (Esquema 18).⁴⁸



O procedimento foi aplicado com sucesso e vários derivados carbonílicos puderam ser obtidos com rendimentos que variaram de 55 a 93%. Dentre os compostos testados está o 1,2-di-hidronaftaleno **22**, que após a reação forneceu o correspondente acetal em 67% de rendimento (Esquema 19).⁴⁸



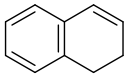
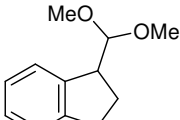
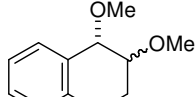
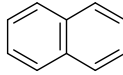
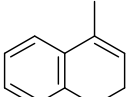
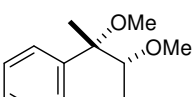
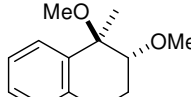
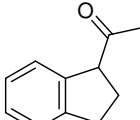
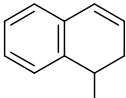
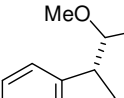
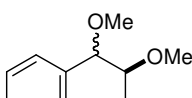
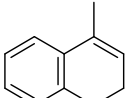
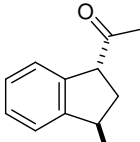
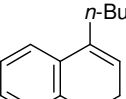
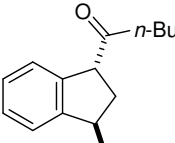
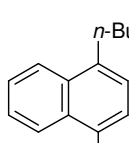
Recentemente, a síntese da (\pm)-indatralina foi realizada utilizando uma estratégia que envolveu a contração de anel de um di-hidronaftaleno com o reagente de iodo(III) HTIB.³⁵ A contração de anel de diversos 1,2-di-hidronaftalenos com este reagente foi investigada a fim de estabelecer uma metodologia adequada para aplicação na síntese e a Tabela 5 apresenta alguns resultados obtidos.

Duas condições reacionais foram testadas, *condição A*: 1 eq. de HTIB, MeOH, 0 °C-ta; *condição B*: 1 eq. HTIB, MeCN, 0 °C-ta, peneira molecular 3 Å e N_{2(g)}. Pôde-se constatar que a obtenção do produto de contração de anel é bastante dependente dessas condições. O 1,2-di-hidronaftaleno **22** (entrada 1) submetido à condição A forneceu o produto de contração em 36% de rendimento juntamente com uma mistura *cis:trans* dos produtos de adição, já na condição B (entrada 2) o produto de contração não foi verificado e apenas o produto de aromatização foi obtido.

O 4-metil-1,2-di-hidronaftaleno **24** também se comportou de maneira diferente frente às duas condições utilizadas, sendo que na condição A (entrada 3) forneceu apenas produtos de adição (como também observado para este composto quando submetido à reação com TTN – vide Esquema 9), enquanto que na condição B (entrada 4) o produto de contração foi o único obtido em 51% de rendimento. Pôde-se constatar também que os 1,2-di-hidronaftalenos 1-

substituídos (**36**, **38** e **39**) sofrem contração nas condições estudadas (entradas 5, 6 e 7, respectivamente) em rendimentos moderados e com alta diastereosseletividade (Tabela 5).^{35,49}

Tabela 5. Contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos mediada por HTIB em duas condições reacionais distintas.^{35, 49}

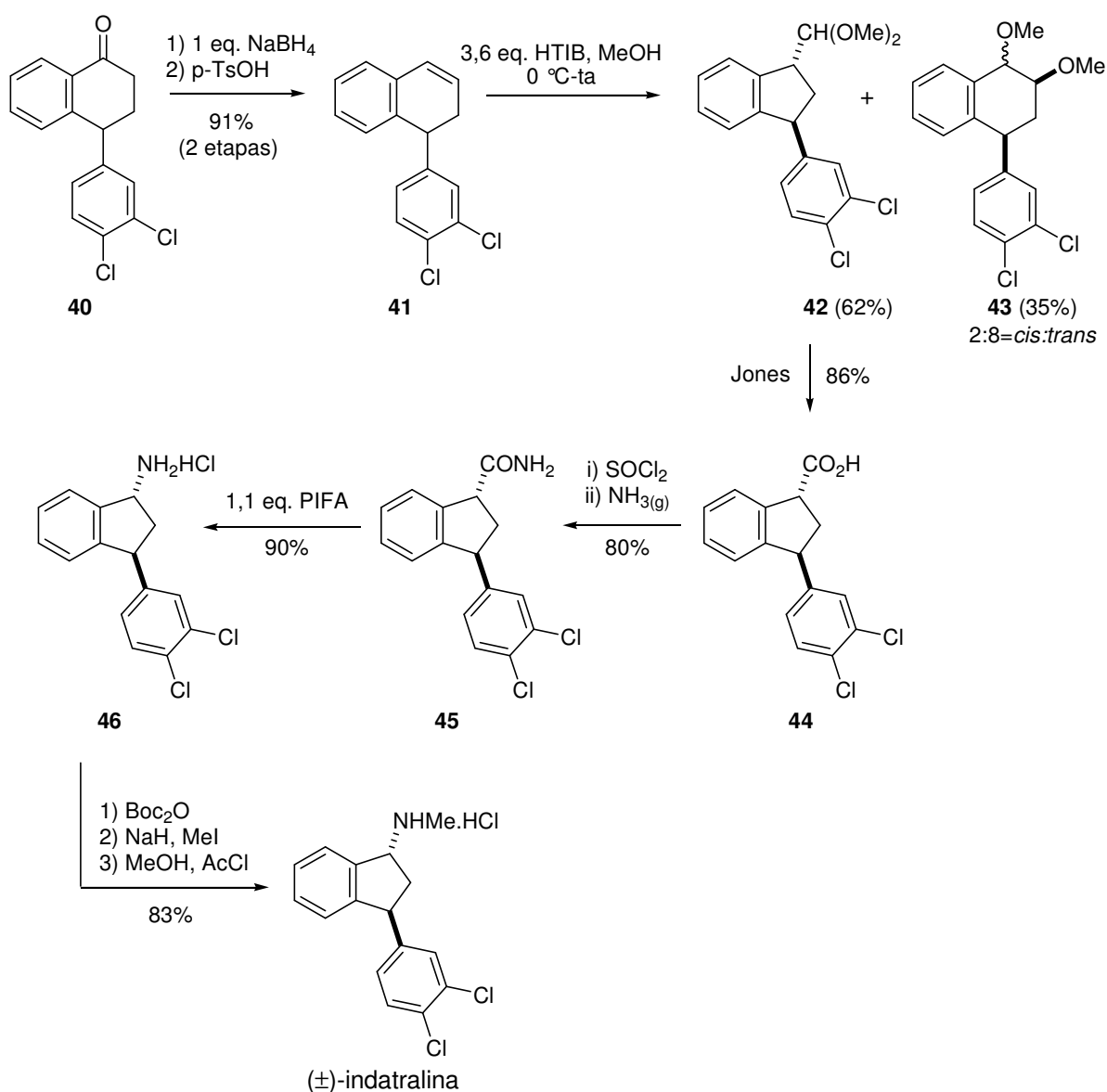
Entrada	Substrato	Condição	Produtos (rendimento) ^a
1	 22	A	 36%  <i>trans</i> : 28%; <i>cis</i> : 14%
2	22	B	 30%
3	 24	A	 <i>cis</i> : 31% +  <i>trans</i> : 60%
4	24	B	 51%
5	 36	A	 55%  <i>trans</i> : <i>cis</i> =3:4 (12%)
6	 38	B	 60% (<i>trans</i> : <i>cis</i> =10:1)
7	 39	B	 49% (<i>trans</i> : <i>cis</i> =10:1) +  2%

[a] **Condição A:** 1 eq. HTIB em MeOH, 0 °C-ta; **Condição B:** 1 eq. HTIB em MeCN, peneira molecular 3 Å, N_{2(g)}, 0 °C.

Ao contrário do observado para a contração de anel mediada por TTN, a mudança de solvente de MeOH para TMOF, assim como a diminuição da temperatura de reação não favoreceram a obtenção dos produtos de contração.³⁵

O Esquema 20 apresenta a síntese da (\pm)-indatralina.³⁵ O material de partida utilizado foi a tetralona comercial **40**, que após redução e desidratação levou ao di-hidronaftaleno **41**. Contração de anel de **41** mediada por HTIB em MeOH forneceu o produto de contração **42** com configuração relativa *trans* entre os substituintes do anel ciclopentânico em 62% de rendimento, juntamente com 35% dos produtos de adição de metanol **43**. Oxidação do acetal indânico **42** utilizando as condições de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{acetona}$) levou ao ácido carboxílico **44**, que após reagir com cloreto de tionila para a formação do cloreto de ácido foi submetido à reação com amônia gasosa para a obtenção da amida **45**. O rearranjo de Hofmann desta amida foi realizado utilizando-se o reagente de iodo(III) $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (PIFA), fornecendo a amina primária **46** na forma de seu cloridrato. Reações subseqüentes de proteção da amina com di-*t*-butil-dicarbonato (Boc_2O), seguida de metilação e desproteção levaram à indatralina racêmica em 29% de rendimento para as 9 etapas.

Esquema 20



Como se pôde observar dos resultados discutidos, a obtenção de indanos através da contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos mediada tanto por tálio(III) quanto por iodo(III) tem se mostrado bastante útil em síntese orgânica. Bons rendimentos têm sido alcançados e aplicações em sínteses totais mostraram-se viáveis. A vantagem da metodologia envolvendo HTIB em relação a com TTN é a baixa toxicidade. No entanto, as contrações de anel dos 1,2-di-hidronaftalenos estudados forneceram indanos em melhores rendimentos quando se utilizou TTN, tanto em MeOH quanto em MeCN.

1.3. Hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas

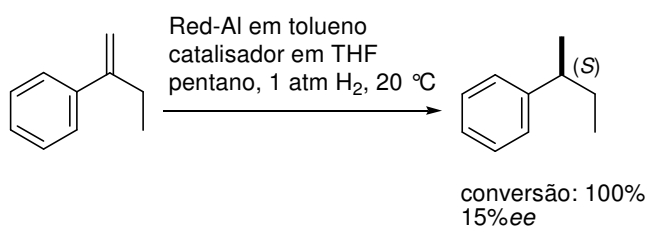
A atividade biológica de vários compostos como fármacos, agroquímicos, fragrâncias, aditivos alimentares e outros estão muitas vezes relacionadas com sua configuração absoluta. Assim, a demanda crescente por compostos enantiomericamente puros tem impulsionado o desenvolvimento de tecnologias de catálise assimétrica. Dentre os diversos métodos de obtenção de compostos quirais não-racêmicos através da catálise, está a hidrogenação assimétrica, que faz uso de pequenas quantidades de um complexo de metal de transição e hidrogênio molecular. Esta estratégia pode ser principalmente utilizada para a redução de cetonas, olefinas e iminas pró-quirais. O desenvolvimento de novos catalisadores tem sido constante, já que a hidrogenação assimétrica é largamente utilizada tanto na indústria quanto nas pesquisas acadêmicas.⁵⁰ Neste contexto, este método de catálise mereceu recentemente um número especial do periódico *Accounts of Chemical Research*.[‡]

Neste item discutiremos os avanços recentes na hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas, ou seja, aquelas que não possuem nenhum heteroátomo ou grupo polar próximos à ligação dupla. A hidrogenação destas olefinas é bastante desafiadora, já que catalisadores de rutênio, ródio e cobalto, que são muito utilizados na hidrogenação de outros substratos, não são eficientes para este tipo de composto. Os catalisadores preparados com esses metais requerem uma coordenação com um grupo adjacente à ligação dupla para que haja uma alta atividade catalítica e bons excessos enantioméricos.⁵¹

O primeiro relato de hidrogenação assimétrica de uma olefina não-funcionalizada data de 1979, em um trabalho no qual Kagan e col. realizaram a redução do 2-fenil-1-buteno utilizando um catalisador de titanoceno.⁵² O alceno correspondente foi obtido em baixo excesso enantiomérico, porém este trabalho tornou-se um marco no avanço da hidrogenação assimétrica deste tipo de olefina (Esquema 21).

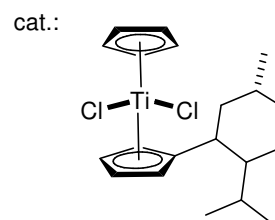
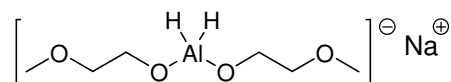
[‡] Vol. 40, Nº12, 2007.

Esquema 21



olefina/ Red-Al/catalisador = 75:6:1

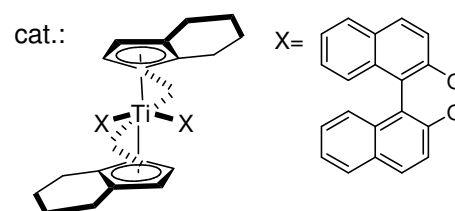
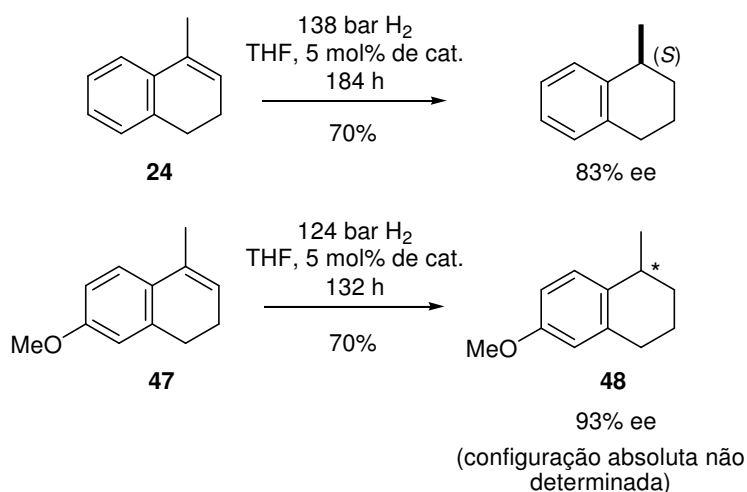
Red-Al: hidreto de [bis(2-metóxi-etóxi) sódio e alumínio]:



cloreto de (-)-mentilciclopentadienil titanoceno

Em 1993, Buchwald e col. publicaram os primeiros resultados satisfatórios quanto à hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas, porém a quantidade de catalisador utilizada é considerada alta (≥ 5 mol%).⁵³ Dentre os substratos estudados estão alguns dihidronaftalenos substituídos (**24** e **47**), que levaram às respectivas tetralinas em rendimento de 70% e excessos enantioméricos de 83-93%, utilizando um catalisador de titanoceno quiral com simetria C₂ (Esquema 22).

Esquema 22



Catalisadores com simetria C_2 são extensamente utilizados em hidrogenação assimétrica desde a preparação e aplicação do ligante quiral DIOP (2,3-*O*-isopropilideno-2,3-di-hidróxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano) por Kagan e col. em 1972⁵⁴ (Figura 8).

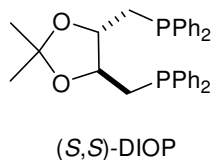
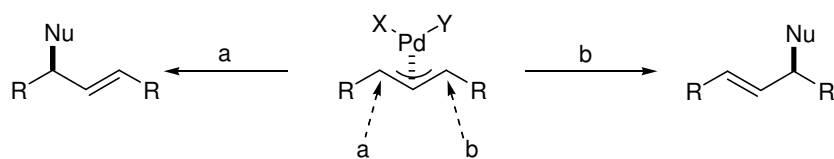


Figura 8. Catalisador (*S,S*)-DIOP com simetria C_2 .

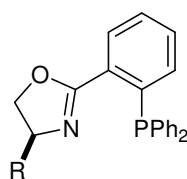
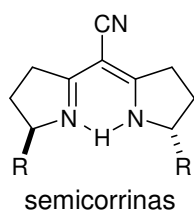
Durante muitos anos catalisadores com simetria C_2 dominaram a hidrogenação assimétrica. As vantagens de se utilizar um catalisador deste tipo estão associadas ao fato de que há uma redução de possibilidades de interação entre o substrato e o catalisador, diminuindo o número de estados de transição possíveis e conseqüentemente o número de produtos que poderiam ser obtidos. O estudo de quais interações substrato-catalisador são responsáveis pela enantiosseletividade também fica facilitado. Apesar disto, não há nenhum argumento que sugira que este tipo de catalisador deva ser mais efetivo ou enantiosseletivo que um catalisador não-simétrico. Ao contrário, é esperado que para certos tipos de reação ligantes com diferentes heteroátomos coordenados ao metal possam influenciar na seletividade, visto que, por exemplo, diferenças eletrônicas podem ocorrer.⁵⁵

Um tipo de reação que poderia ser influenciada pela natureza dos átomos ligados ao metal é a alquilação alílica, já que há um estado de transição alílico simétrico e a regioseletividade do ataque do nucleófilo determina a razão enantiomérica (Esquema 23). Se o metal central é coordenado por dois grupos eletronicamente distintos (X e Y), as duas posições alílicas (a e b) tornam-se não equivalentes e é esperado que tenham diferentes reatividades, sendo que o ataque preferencial à posição a ou à posição b leva aos diferentes enantiômeros. Portanto, é possível inferir que ligantes quirais possuindo dois átomos coordenantes diferentes (X e Y no Esquema 23) devem ser mais efetivos no regiocontrole de certas reações que os ligantes com simetria C_2 .

Esquema 23



Este raciocínio levou, coincidentemente, três grupos de pesquisa⁵⁶⁻⁵⁸ a desenvolverem independentemente e quase que ao mesmo tempo novos ligantes não-simétricos para aplicação em diversos tipos de reações. Exemplos destes compostos estão apresentados na Figura 9, sendo chamados de Ligantes-P,N (ou, neste caso, fosfinooxazolinas-PHOX), e são formados por um átomo de nitrogênio e outro de fósforo que se coordenam ao metal central. O desenvolvimento da estrutura destes ligantes se baseou no bom desempenho apresentado por ligantes quirais simétricos, como a semicorrina, em diferentes processos catalisados por metais.



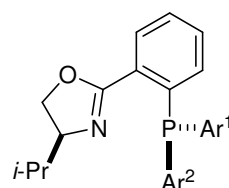
Ligante a: R = *i*-Pr

Ligante b: R = *t*-Bu

Ligante c: R = Ph

Ligante d: R = CH₂Ph

Ligante e: R = Me



Ligante f: Ar¹ = fenil;

Ar² = 1-naftil

Figura 9. Estruturas de ligantes do tipo semicorrina e de alguns ligantes PHOX (fosfinooxazolinas).

Helmchen e Pfaltz⁵⁵ publicaram um artigo de revisão no qual mostraram a versatilidade dos complexos formados com os ligantes PHOX em várias catálises assimétricas, tais como substituição alílica mediada por Pd-PHOX, W-PHOX ou Ir-PHOX; reações de Heck com Pd-

PHOX; adições conjugadas a enonas com Cu-PHOX; hidrogenação de iminas e olefinas com Ir-PHOX, dentre outras.

Com relação à hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas, Pfaltz e col. têm apresentado os avanços mais significativos utilizando como catalisadores os complexos formados por Ligantes-N,P quirais com o metal irídio. Veremos a seguir os principais resultados obtidos por este grupo, focando principalmente na obtenção de tetralinas enantiomericamente enriquecidas, que é uma importante etapa na síntese assimétrica do (+)-mutisiantol investigada nesta tese.

Os catalisadores de Ir-PHOX têm a estrutura geral mostrada na Figura 10. O ambiente de coordenação do irídio em **49** assemelha-se ao observado para o catalisador de Crabtree,⁵⁹ um importante catalisador não-quiral de irídio que é capaz de promover a hidrogenação de olefinas tri e tetra-substituídas, que podem ser inertes frente aos catalisadores de ródio ou rutênio. A figura mostra ainda o ânion BArF^- , que é bastante utilizado nestes catalisadores pelos motivos discutidos a seguir.

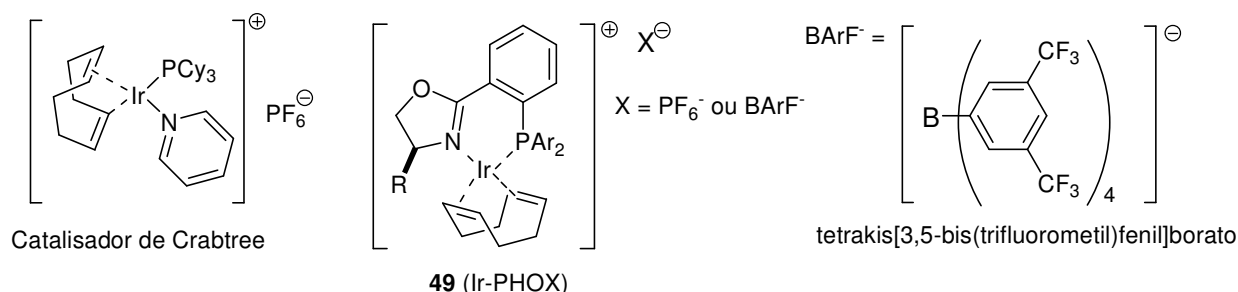
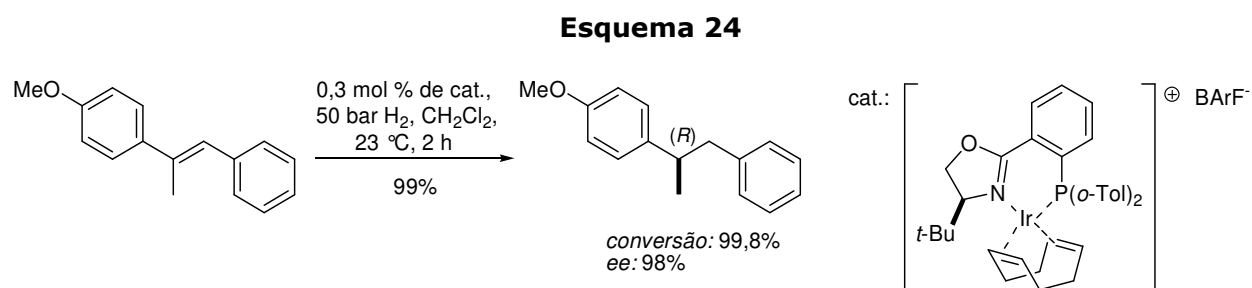


Figura 10. Estrutura do catalisador de Crabtree, dos catalisadores de Ir-PHOX e do ânion BArF^- .

No início dos estudos os autores perceberam que o ânion PF_6^- não era a melhor opção para estabilizar este tipo de catalisador e que durante a hidrogenação o catalisador perdia a atividade catalítica. O mesmo fato foi observado por Crabtree em seus estudos.⁵⁹ Após muitas investigações Pfaltz e col. perceberam que uma espécie trimérica de irídio⁶⁰ se formava no meio reacional inativando o catalisador. Esse problema só foi solucionado após o emprego do

BArF⁻ como contra-íon da espécie catiônica de irídio. Resultados surpreendentes de estabilidade do catalisador foram observados com o emprego deste ânion, pois o complexo tornou-se tolerante a traços de umidade. Além disso, as soluções puderam ser preparadas sem cuidados especiais e sem a necessidade de utilização de solventes anidros. Outra vantagem importante foi a possibilidade de redução da quantidade de catalisador empregada de 4 mol% para até 0,05 mol%, devido ao aumento da atividade catalítica dos compostos. O Esquema 24 apresenta o melhor resultado obtido por Pfaltz e col.⁶¹ em seu primeiro estudo sistemático da hidrogenação de olefinas não-funcionalizadas.



Apesar do excelente resultado obtido, muitas das outras olefinas testadas não puderam ser hidrogenadas com a mesma eficiência e com alta enantiosseletividade. Este fato impulsionou o grupo de Pfaltz a desenvolver novos Ligantes-P,N na tentativa de hidrogenar importantes olefinas não-funcionalizadas, para as quais nenhum outro catalisador promovia a transformação desejada.

Ao longo dos anos seguintes, uma série de novas classes de Ligantes-P,N foram desenvolvidas, como as fosfinito-oxazolinás,⁶² as ThrePHOX⁶³ (fosfinooxazolinás derivadas da treonina), as PHIM⁶⁴ (fosfino-imidazolinás), as PyrPHOX⁶⁵ (derivados pirrólicos das fosfinooxazolinás) e as SimplePHOX⁶⁶ (fosfinito-oxazolinás facilmente sintetizadas). A Figura 11 apresenta a estrutura geral de cada tipo de ligante.

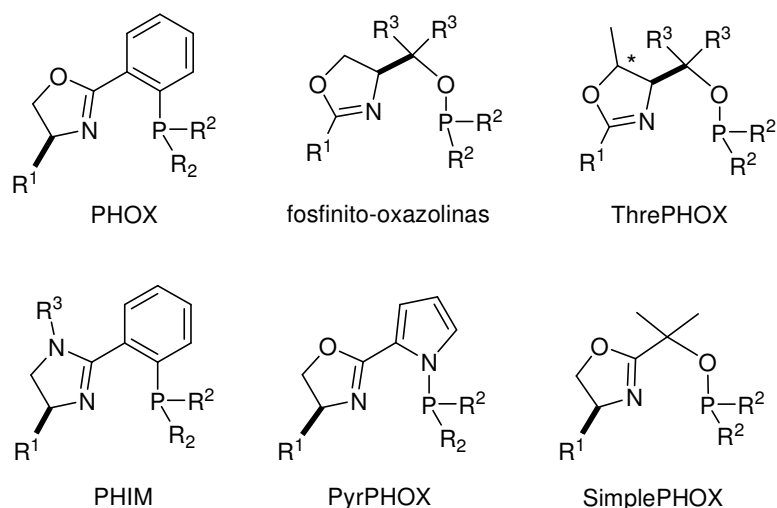


Figura 11. Estrutura geral dos Ligantes-P,N.

As fosfinito-oxazolinás⁶² mostraram-se mais abrangentes do que as PHOX, pois promoveram a hidrogenação de uma quantidade maior de olefinas. A principal mudança de reatividade desta classe de ligantes é atribuída à diferença no ambiente quiral da esfera de coordenação do átomo de irídio. Isto porque nas fosfinito-oxazolinás o átomo de carbono estereogênico está mais próximo da esfera de coordenação do metal irídio, implicando em uma maior enantiosseletividade. Além disso, os grupos R³ (geralmente volumosos) estendem-se acima e abaixo do plano no qual se encontra o átomo de irídio, provocando diferentes interações com o substrato.⁶²

As SimplePHOX são estruturalmente similares às fosfinito-oxazolinás, porém podem ser obtidas de uma maneira muito mais simples, em apenas duas etapas.⁶⁶

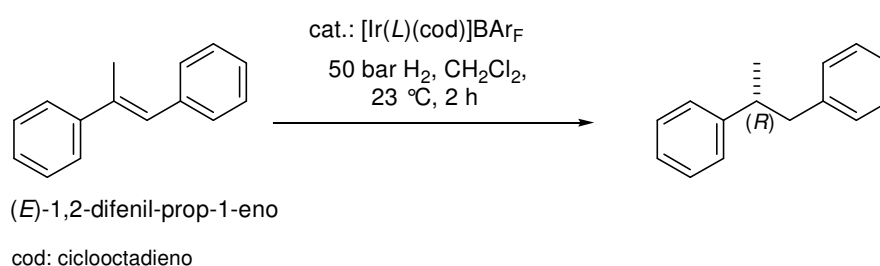
Os derivados da treonina (ThrePHOX) possuem um carbono estereogênico adicional no ligante. Assim, um forte efeito sobre a enantiosseletividade da reação foi observado, resultando em excessos enantioméricos maiores para um grande número de olefinas.⁶³

As fosfino-imidazolinás (PHIM) têm a vantagem de poder ter um substituinte adicional no átomo de nitrogênio do anel di-hidroimidazólico diversificando as propriedades eletrônicas e conformacionais do ligante de acordo com a escolha do grupo R³.⁶⁴ Os derivados pirrólicos das fosfinoxazolinás (PyrPHOX) foram sintetizados com objetivo de testar a influência eletrônica do grupo ligado ao átomo de fósforo na reatividade e na seletividade do catalisador.⁶⁵

Com os catalisadores de irídio preparados a partir desses ligantes, foi possível realizar a hidrogenação de uma grande quantidade de olefinas não-funcionalizadas.

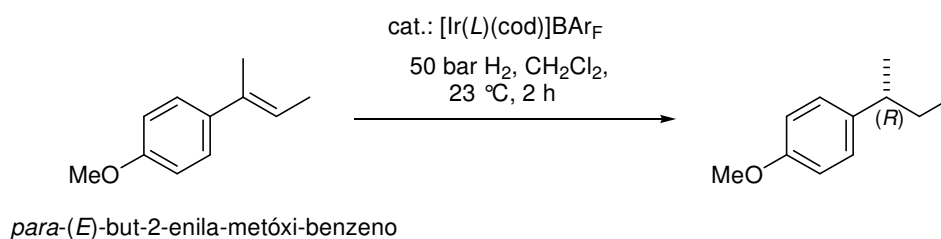
A Tabela 6 apresenta os resultados obtidos para a hidrogenação do (*E*)-1,2-difenil-prop-1-eno com diferentes catalisadores. Observa-se que altos valores de excessos enantioméricos são obtidos para todos os catalisadores.

Tabela 6. Resultados de hidrogenação assimétrica do (*E*)-1,2-difenil-prop-1-eno.



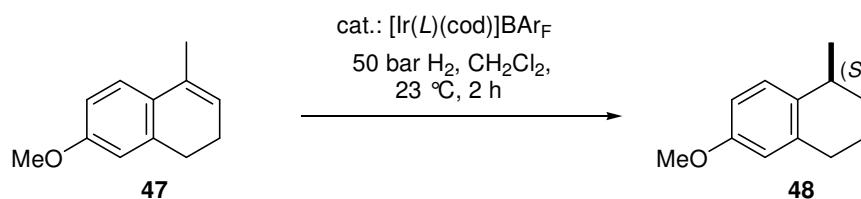
Entrada	Classe de ligante	Ligante (L)	Qtde. cat.	Conversão	ee
1	PHOX	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>o</i> Tol	1 mol %	>99%	98%
2	Fosfinito-oxazolininas	R ¹ =3,5- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃ ; R ² =Ph; R ³ =Bn	0,4 mol %	100%	98%
3	ThrePHOX	R ¹ =Ph; R ² =Ph; R ³ =Bn (50)	0,05 mol %	>99%	99%
4	PHIM	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>o</i> Tol; R ³ =Bn	1 mol %	>99%	94%
5	PyrPHOX	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² =ciclohexil	1 mol %	100%	99%
6	SimplePHOX	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>o</i> Tol (51)	1 mol %	>99%	98%

A hidrogenação da olefina metóxi-substituída (*para*-(*E*)-but-2-enila-metóxi-benzeno) foi realizada utilizando os diferentes catalisadores de Ir-PHOX e os melhores resultados obtidos estão apresentados na Tabela 7. Os complexos de irídio com a classe de ligantes PHOX e PyrPHOX mostraram-se insatisfatórios para a hidrogenação desta olefina, sendo que apenas excessos de 61% e 75% foram alcançados (entradas 1 e 5). O melhor resultado foi obtido com a classe de ligantes ThrePHOX (entrada 3), no qual apenas 0,1 mol% do catalisador permitiu a obtenção do composto hidrogenado em 99% ee e ótima conversão.

Tabela 7. Hidrogenação assimétrica do *para*-(*E*)-but-2-enila-metóxi-benzeno.

Entrada	Classe de ligante	Catalisador	Qtde. cat.	Conversão	ee
1	PHOX	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>o</i> Tol	0,3 mol %	>99%	61%
2	Fosfinito-oxazolinas	R ¹ =ferrocenil; R ² =Ph; R ³ =Bn	0,1 mol %	100%	96%
3	ThrePHOX	R ¹ =3,5- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃ ; R ² =Ph; R ³ =Bn	0,1 mol %	>99%	99%
4	PHIM	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>o</i> Tol; R ³ =Bn	1 mol %	>99%	90%
5	PyrPHOX	R ¹ = <i>i</i> Bu; R ² =ciclohexil	1 mol %	100%	75%
6	SimplePHOX	R ¹ = <i>i</i> Pr; R ² = <i>o</i> Tol	1 mol %	>99%	91%

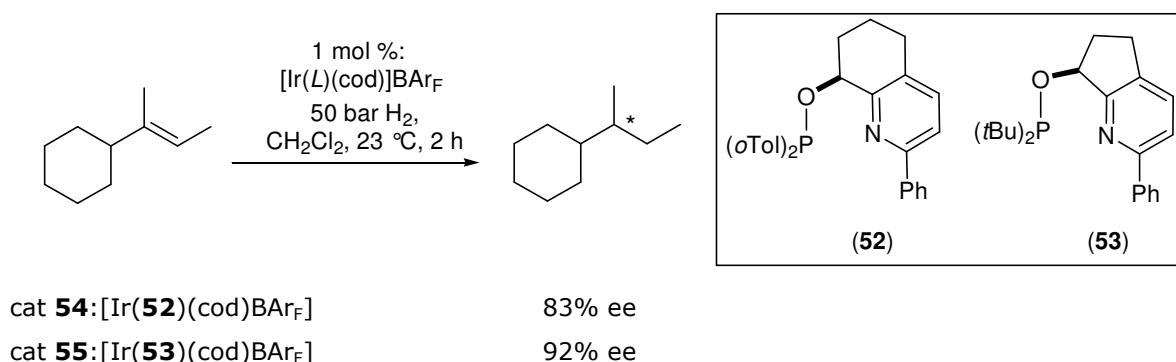
A hidrogenação da olefina aromática cíclica **47**, mostrou-se um pouco mais desafiadora. Bons excessos enantioméricos (95% ee) foram obtidos utilizando-se o catalisador de irídio **51** (entrada 6 -Tabela 8). Contudo, a tetralina **48** foi obtida em apenas 72% ee utilizando-se ligantes PHOX (entrada 1).

Tabela 8. Resultados de hidrogenação assimétrica da olefina **47**.

Entrada	Classe de ligante	Catalisador	Qtde. cat.	Conversão	ee
1	PHOX	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>o</i> Tol	1 mol %	>99%	72%
2	Fosfinito-oxazolinas	R ¹ =ferrocenil; R ² =Ph; R ³ = <i>i</i> Pr	0,5 mol %	100%	85%
3	ThrePHOX	R ¹ =Ph; R ² =Ph; R ³ =Bn (50)	1 mol %	100%	85%
4	PHIM	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>o</i> Tol; R ³ =Ph	1 mol %	>99%	91%
5	PyrPHOX	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>o</i> Tol	1 mol %	100%	92%
6	SimplePHOX	R ¹ = <i>t</i> Bu; R ² = <i>o</i> Tol (51)	1 mol %	>99%	95%

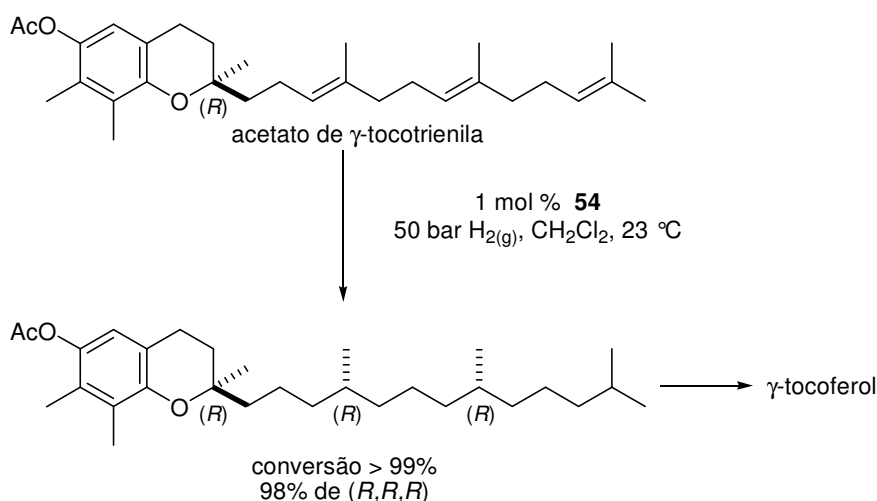
Em 2006, Pfaltz e col. concluíram um trabalho que representou um marco na história da hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas, pois pela primeira vez foi possível realizar a hidrogenação assimétrica de uma olefina substituída *apenas* por grupos alquílicos (Esquema 25).^{67, 68} A utilização dos ligantes **52** e **53** foi baseada na observação de que sistemas rígidos na esfera de coordenação do irídio forneciam melhores resultados.⁶⁹

Esquema 25



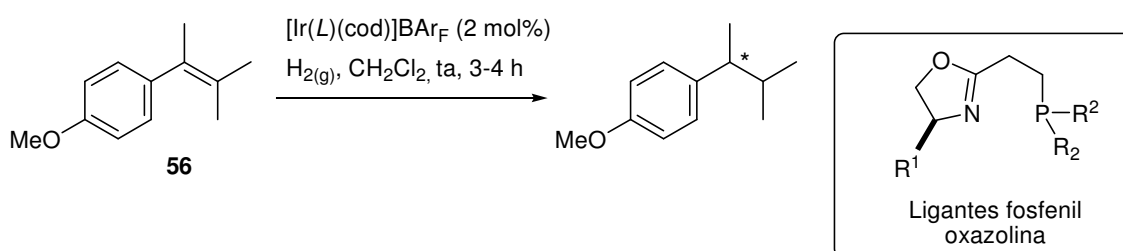
Para demonstrar a grande versatilidade destes novos catalisadores, a hidrogenação assimétrica do acetato de γ -tocotrienila foi realizada utilizando-se o catalisador **54** levando, em uma única etapa, ao acetato de (*R,R,R*)-tocoferila com dois novos centros quirais, cuja hidrólise levou ao correspondente γ -tocoferol, um importante antioxidante que é um dos principais componentes da vitamina E (Esquema 26).⁶⁷

Esquema 26



Em 2007, Pfaltz e col.⁷⁰ apresentaram uma nova aplicação para os catalisadores de irídio com Ligantes-P,N, promovendo a hidrogenação assimétrica de uma série de olefinas tetrassubstituídas não-funcionalizadas, para as quais, novamente, poucos catalisadores estavam disponíveis. Uma nova classe de ligantes (fosfenil oxazolinas) também foi introduzida e se mostrou bastante eficaz na hidrogenação destas olefinas. A Tabela 9 apresenta alguns testes de hidrogenação realizados com **56**. É interessante observar que o melhor resultado obtido (entrada 5) foi realizado a uma pressão de apenas 1 bar.

Tabela 9. Hidrogenação assimétrica da olefina tetrassubstituída **56**.

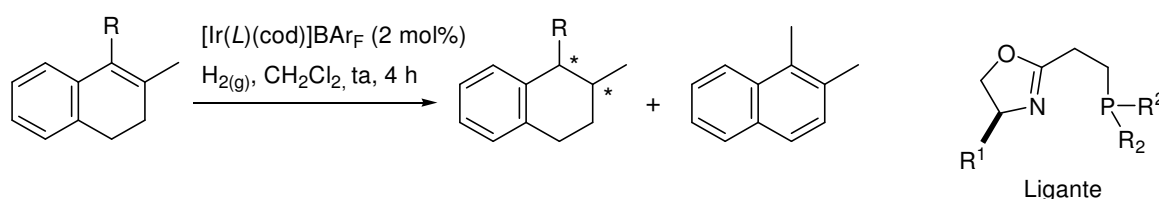


Entrada	Classe de Ligantes	Catalisador	Pressão (bar)	Conversão	ee*
1	PHOX	$R^1=iPr$; $R^2=Ph$ (57)	50	>99%	79%
2	ThrePHOX	$R^1=Ph$; $R^2=Ph$; $R^3=Bn$ (50)	50	95%	82%
3	Fosfenil oxazolina	$R^1=CH_2tBu$; $R^2=Cy$	50	>99%	92%
4	Fosfenil oxazolina	$R^1=Ph$; $R^2=Cy$	5	>99% ^[a]	96%
5	Fosfenil oxazolina	$R^1=Ph$; $R^2=Cy$	1	99%	97%

*Rotação óptica do produto: (-). [a] 8 h de reação.

Dois di-hidronaftalenos (**58** e **59**) também foram testados, levando às respectivas tetralinas assimétricas em excessos enantioméricos de moderados a bons. Por exemplo, a hidrogenação da olefina **58** levou à *cis*-tetralina em 73% ee, porém, juntamente com 11% do produto de aromatização (1,2-dimetil-naftaleno). Já a conversão da reação com **59** foi de apenas 32%, embora o valor do ee tenha sido de 91%. As tetralinas assimétricas foram obtidas com estereoquímica *cis* entre os substituintes do anel ciclo-hexânico (Tabela 10).⁷⁰

Tabela 10. Hidrogenação assimétrica das olefinas **58** e **59**.



olefina	Ligante	Pressão (bar)	Conversão	ee*	Produto de aromatização
58. R=Me	R ¹ = <i>i</i> Pr; R ² =Ph (60)	5	>99%	73%	11%
59. R=Ph	R ¹ =CH ₂ <i>t</i> Bu; R ² =Cy	50	32%	91%	<1%

*Produto *cis*.

A hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas tem sido objeto de estudo de vários grupos de pesquisas e tem se mostrado uma ferramenta importante em química orgânica. Neste item apenas apresentamos os trabalhos realizados por um dos principais grupos de pesquisa (Pfaltz e col.), porém muitos outros avanços têm sido obtidos nesta área por outros grupos.⁷¹

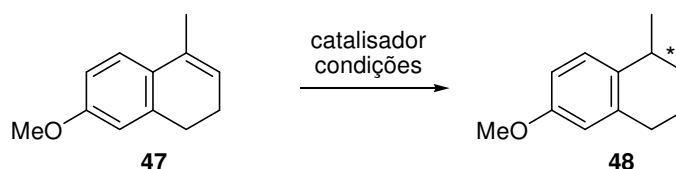
A Tabela 11 apresenta alguns resultados recentes obtidos por outros grupos de pesquisa para a hidrogenação assimétrica de **47**. Todos os catalisadores (**61-65** - Figura 12) utilizados contêm o metal irídio coordenado por Ligantes-P,N, assim como os apresentados para o grupo de Pfaltz, porém com diferentes estruturas.

O resultado apresentado na entrada 1 da Tabela 11 supera um pouco os obtidos por Pfaltz e col. (compare com Tabela 8), já que a tetralina **48** pôde ser obtida em 97% ee.

Contudo, foi utilizado 2 mol% do catalisador **61**, o que representa o dobro do utilizado por Pfaltz e col. em seu melhor resultado com o catalisador **51**.

Vale comentar que um catalisador como o **61** contendo o Ligante-P,N coordenado ao átomo de ródio, em vez de irídio, foi utilizado para a hidrogenação de **47**. A tetralina **48** foi obtida em 97% ee.⁷² Trata-se do primeiro relato da literatura onde este tipo de ligante, coordenado ao átomo de ródio foi utilizado para promover a hidrogenação assimétrica de olefinas não-funcionalizadas.

Tabela 11. Hidrogenação assimétrica de **47** com complexos de Ir[Ligantes-P,N].



Entrada	Catalisador	Condições	Conversão	48 ee% (conf.)	referência
1	61	2 mol% 61 , CH ₂ Cl ₂ , 10 bar H _{2(g)} , 24 h, ta	90%	97% ee (R)	72
2	62	0,5 mol% 62 , CH ₂ Cl ₂ , 50 bar H _{2(g)} , 2 h, ta	>99%	93% ee (R)	73
3	63	0,5 mol% 63 , CH ₂ Cl ₂ , 80 bar H _{2(g)} , 12 h, ta	99%	95% ee (S)	74
4	64	1 mol% 64 , CH ₂ Cl ₂ , 50 bar H _{2(g)} , 2 h, ta	100%	64% ee (R)	75
5	65	0,5 mol% 65 , CH ₂ Cl ₂ , 50 bar H _{2(g)} , 5 h, ta	95%	92,5% ee (S)	76

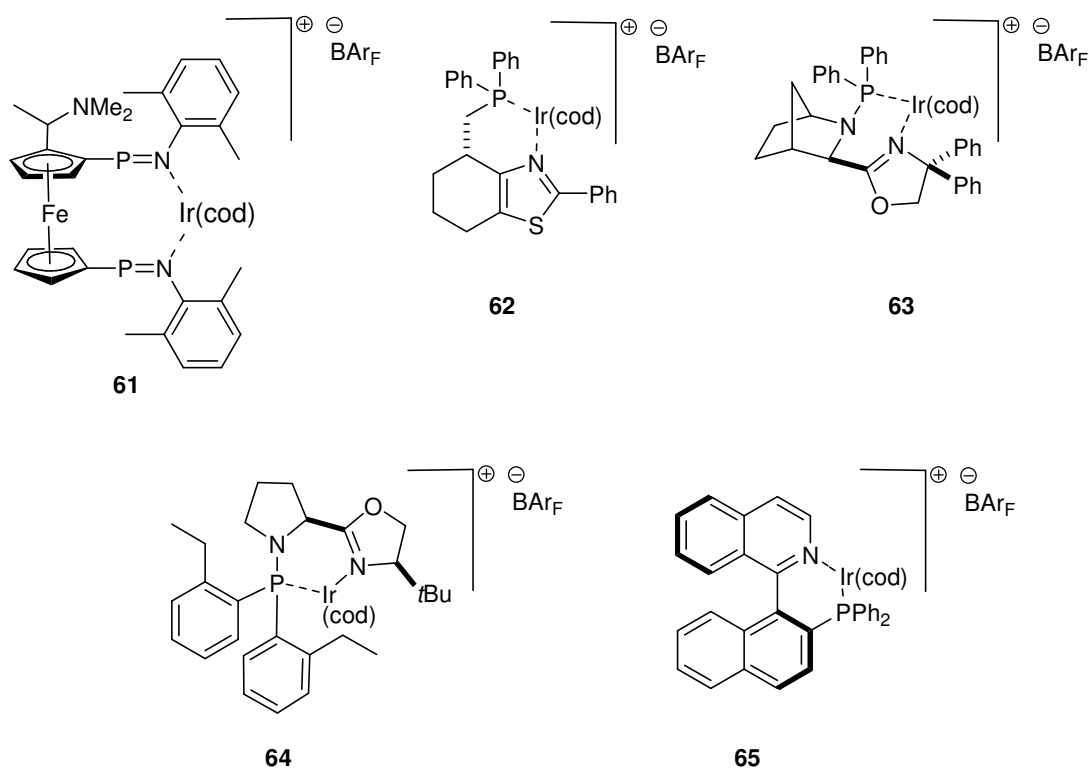


Figura 12. Estrutura dos catalisadores **61-65**.

1.4. Obtenção de tetralóis assimétricos

Os α - e os β -tetralóis opticamente ativos constituem intermediários versáteis em síntese orgânica.⁷⁷⁻⁸⁰ Dentre os métodos de obtenção destes compostos enantiomericamente puros estão: 1) a redução assimétrica de tetralonas; 2) a biorredução de tetralonas; 3) resolução cinética enzimática de tetralóis e 4) resolução cinética dinâmica de tetralóis (DKR). Todos esses métodos vêm sendo aplicados, com sucesso, na obtenção de álcoois secundários assimétricos e, neste item, abordaremos brevemente estas estratégias, apresentando alguns exemplos representativos.

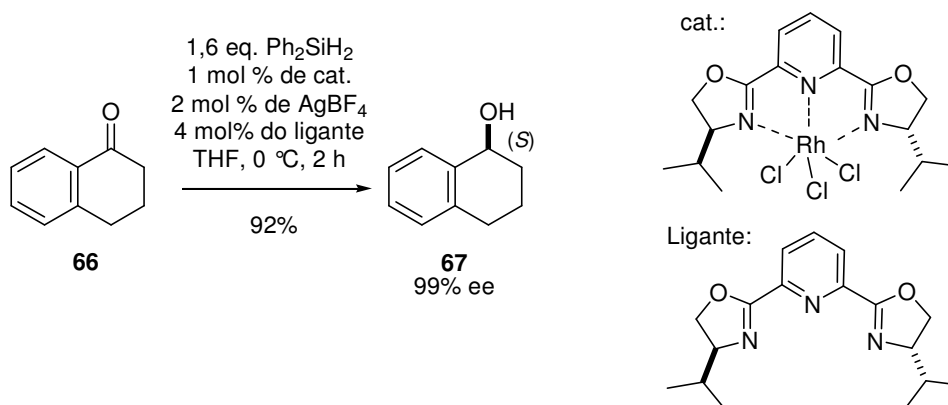
1.4.1. Redução assimétrica de α -tetralonas

A redução ou hidrogenação enantiosseletiva de cetonas é tradicionalmente realizada utilizando-se catalisadores metálicos quirais ou com redutores comuns na presença de

compostos assimétricos.⁸¹⁻⁸³ Vários metais podem ser utilizados nestas transformações, como ródio,⁸⁴ irídio,⁸⁵ e rutênio,^{79, 86} como será discutido a seguir.

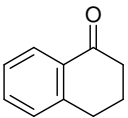
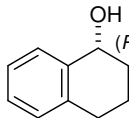
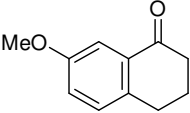
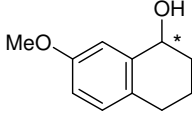
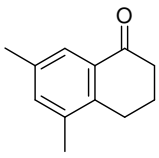
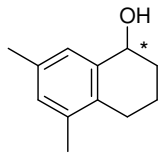
Um estudo da reação de hidróxi-sililação de cetonas mediada por um catalisador de ródio(III) com ligantes pybox (bis(oxazolinil)piridina) em difenilsilano e sal de prata levou à obtenção de vários álcoois secundários em altos excessos enantioméricos. A α -tetralona (**66**) foi submetida a essas condições reacionais fornecendo o α -tetralol (**67**) em 99% ee e 92% de rendimento (Esquema 27).

Esquema 27

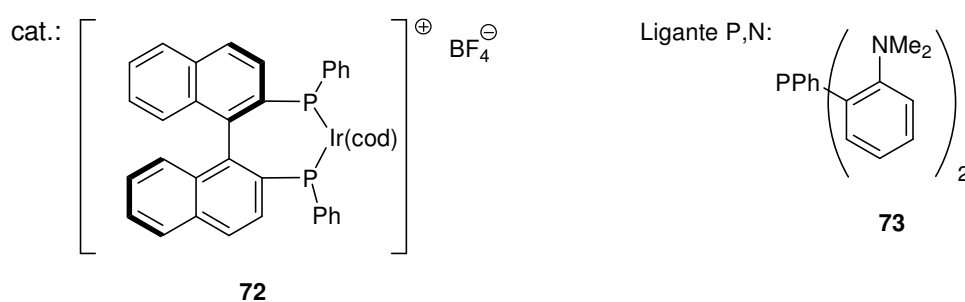


Zhang e col.⁸⁵ promoveram a hidrogenação de uma série de cetonas utilizando um catalisador de irídio com o ligante quiral BINAP na presença de Ligantes-P,N. Este sistema permitiu a obtenção de vários álcoois secundários em bons rendimentos e com altos excessos enantioméricos. Dentre as cetonas testadas estão três tetralonas (**66**, **68** e **70**) e a Tabela 12 resume os resultados obtidos. A estrutura do catalisador e do Ligante-P,N utilizados são apresentados na Figura 13.

Tabela 12. Hidrogenação assimétrica de 1-tetralonas.⁸⁵

Entrada	Substrato	Tempo (h)	Conversão (%)	Produto (rendimento) ^a	ee % (rotação óptica)
1		75	97	 67 (88%)	95% (-)
2		69	91	 69 (74%)	95% (-) ^b
3		60	95	 71 (78%)	95% (-) ^b

[a] Condições reacionais: 50 atm de H_{2(g)}, 90 °C, dioxano em metanol (5:1), 0,5 mol% do catalisador **72** e 1 mol% do ligante bis(*o*-*N,N*-dimetilaminofenil)fenilfosfina) (**73**). [b] Com base na literatura⁷⁹ esta rotação óptica refere-se à configuração absoluta (*R*).

**Figura 13.** Estruturas do catalisador **72** e do Ligante-P,N **73**.⁸⁵

Em 2004, Ohkuma e col.⁷⁹ realizaram um estudo de hidrogenação assimétrica de α -tetralonas utilizando um catalisador de rutênio-BINAP ligado a uma diamina quiral. Os resultados obtidos foram excelentes, sendo possível utilizar quantidades muito pequenas do catalisador ($\mu\text{mol}\%$). Alguns resultados obtidos estão apresentados na Tabela 13. Na entrada 6

pode-se notar o excelente resultado obtido na hidrogenação da 2-metil-tetralona **78**, a qual levou à formação do enantiômero *cis* do tetralol **79** em 97% ee.

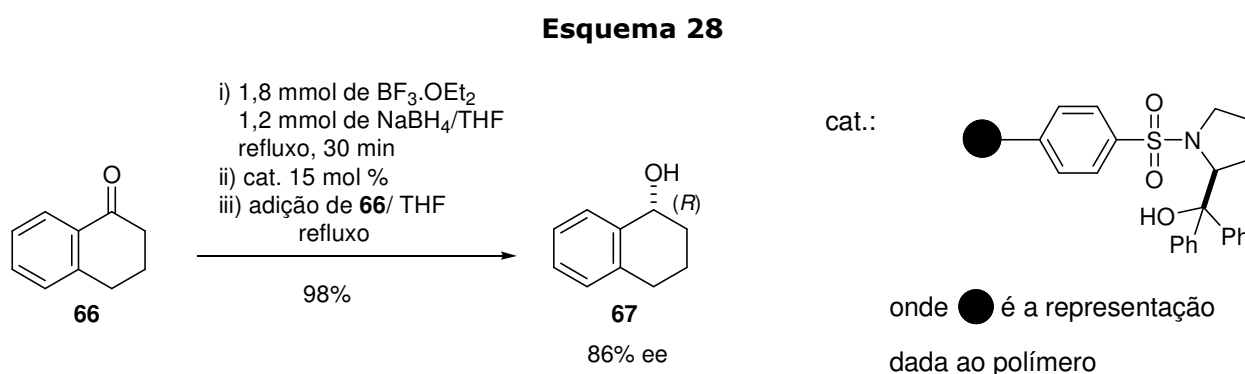
Tabela 13. Hidrogenação assimétrica de 1-tetralonas.⁷⁹

cat.:

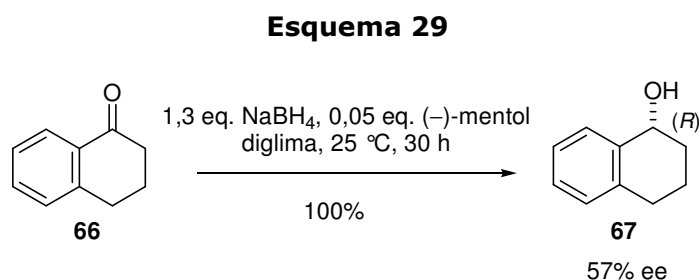
Entrada	Tetralona	Catalisador	Quantidade de catalisador	Tetralol (conversão)	ee %*
1	 66	R ₁ =3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ R ₂ =CH ₃	0,3 μmol%	 67 (99,6%)	99%
2	 68	R ₁ =3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ R ₂ =CH ₃	0,3 μmol%	 69 (100%)	99%
3	 70	R ₁ =C ₆ H ₅ R ₂ =CH ₃	0,3 μmol%	 71 (99,9%)	95%
4	 74	R ₁ =4-CH ₃ C ₆ H ₄ R ₂ =CH ₃	0,1 μmol%	 75 (100%)	98%
5	 76	R ₁ =4-CH ₃ C ₆ H ₄ R ₂ =CH ₃	1 μmol%	 77 (98%)	92%
6	 78	R ₁ =C ₆ H ₅ R ₂ =CH ₃	0,1 μmol%	 79 (97%)	87% (+)

*rotação óptica (-) para todos os tetralóis das entradas de 1-5.

A redução de cetonas com boroidreto de sódio (NaBH_4) é um procedimento amplamente utilizado em química orgânica, sendo simples e efetivo na obtenção de álcoois secundários. A combinação deste reagente com compostos quirais tem levado à obtenção de álcoois com elevados excessos enantioméricos e rendimentos. O Esquema 28 apresenta a redução assimétrica da tetralona **66** com $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ em THF, na presença de uma sulfonamida quiral suportada em polímero. Nestas condições o (*R*)-tetralol **67** pôde ser obtido em 98% de rendimento e 86% ee.⁸¹



Outro exemplo deste tipo de estratégia é a redução de **66** utilizando-se pequenas quantidades de (-)-mentol em uma solução de diglima e NaBH_4 . O (*R*)-tetralol **67**, produto da redução, foi obtido em excesso enantiomérico moderado e em rendimentos quantitativos (Esquema 29).⁸²



1.4.2. Biorredução de α - e β -tetralonas

A utilização de enzimas isoladas ou microrganismos (fungos e bactérias) como catalisadores na preparação de compostos opticamente ativos é uma técnica que se tornou bastante conhecida. Alguns dos fatores que contribuíram para a disseminação deste método são a alta quimio-, regio- e estereosseletividades, além das condições reacionais serem ambientalmente favoráveis.

Muitas enzimas foram isoladas e são vendidas como um reagente químico qualquer. Muita pesquisa também tem sido realizada visando imobilizar enzimas em suportes sólidos, facilitando o manuseio e a elaboração da reação.

A utilização de enzimas isoladas em solventes orgânicos foi um importante passo para a aproximação dos químicos sintéticos aos biocatalisadores. Hoje existem biocatalisadores disponíveis para diversos tipos de reações, como redução de cetonas, redução de ligações duplas carbono-carbono, oxidação de álcoois, oxidação de Baeyer-Villiger, reações aldólicas, esterificações, hidrólises, dentre muitas outras.⁸⁷

A biorredução de cetonas pode ser realizada por enzimas do tipo redutase ou desidrogenase, as quais promovem a reação reversível de grupos carbonílicos a álcoois. Porém, a utilização destas enzimas encontra um grande obstáculo, que é a necessidade da utilização de um co-fator, como por exemplo, NADH ou NADPH, geralmente muito caros,* para promover a transferência de um hidreto ao composto carbonílico, no caso da redução. A adição destes co-fatores pode ser evitada se houver a utilização das células inteiras dos microrganismos, que já contêm todos os co-fatores necessários para promover a reação desejada. A dificuldade, no entanto, pode se tornar o cultivo e o crescimento dos microrganismos, assim como o manejo adequado.

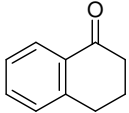
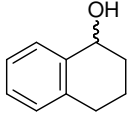
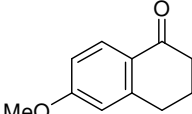
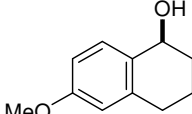
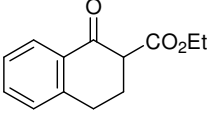
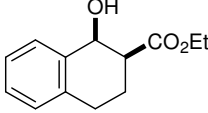
Mesmo com estas desvantagens, a utilização de microrganismos em reações de redução de cetonas tem sido bastante estudada. A Tabela 14 e a Tabela 15 apresentam,

* α -NADH 100 mg: US\$ 674,00; β -NADPH 100 mg US\$ 175,50. Preços consultados em dólar no catálogo on-line da Aldrich no dia 2/01/08.

respectivamente, alguns, dos muitos, resultados obtidos por diferentes grupos de pesquisa na biorredução de α -tetralonas e β -tetralonas, empregando-se microrganismos (Tabela 14: entradas 1, 2, 4-6, 9; Tabela 15: entradas 1 e 3). Outra estratégia que tem sido investigada por vários grupos de pesquisa é a utilização de vegetais como catalisadores em reações orgânicas.⁸⁸ Dentre os diversos vegetais estudados, como a berinjela, a abóbora, o aipo e o tomate, a cenoura (*Daucus carota*) tem apresentado resultados bastante satisfatórios na redução de cetonas, como pode ser observado na Tabela 14 para duas α -tetralonas (entradas 3, e 7) e na Tabela 15 para a β -tetralona (entrada 2). A utilização dos vegetais também evita a necessidade de adição de co-fatores.

A maioria dos excessos enantioméricos apresentados para os tetralóis é maior que 96%, porém os rendimentos são geralmente moderados. A 1-tetralona-2-substituída apresentou um excelente resultado na biorredução mediada por *Mucor racemosus*, sendo que apenas o enantiômero (1*S*, 2*S*)-*cis* foi obtido em 99% ee e 72% de rendimento (Tabela 14 – entrada 9).

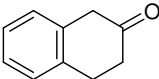
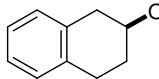
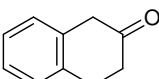
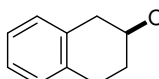
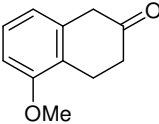
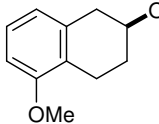
Tabela 14. Alguns resultados obtidos por diferentes grupos de pesquisa na obtenção de tetralóis assimétricos utilizando-se microrganismos ou cenoura (*Daucus carota*).

Entrada	Tetralona	Biorredutor	Rendimento	Tetralol (ee%; conf.)	referência
1	 66	<i>Cryptococcus macerans</i>	15%	 67 (nf; S)	89
2	66	<i>Nigrospora oryzae</i>	27%	67 (5%; R)	90
3	66	<i>Daucus carota</i> (cenoura)	52%	67 (96%; S)	91
4	66	<i>Phaseolus aureus</i> L	55%	67 (98%; S)	92
5	66	<i>Pichia methanolica</i>	35%	67 (>99%; S)	93
6	66	<i>Diplogelasinospora grovesii</i> IMI171018	16%	67 (83%; S)	94
7	 76	<i>Daucus carota</i> (cenoura)	60%	 77 (93%; S)	91
9		<i>Mucor racemosus</i>	72 (cis:trans >99:1)	 (99%; 1S, 2S)	95

nf: não fornecido.

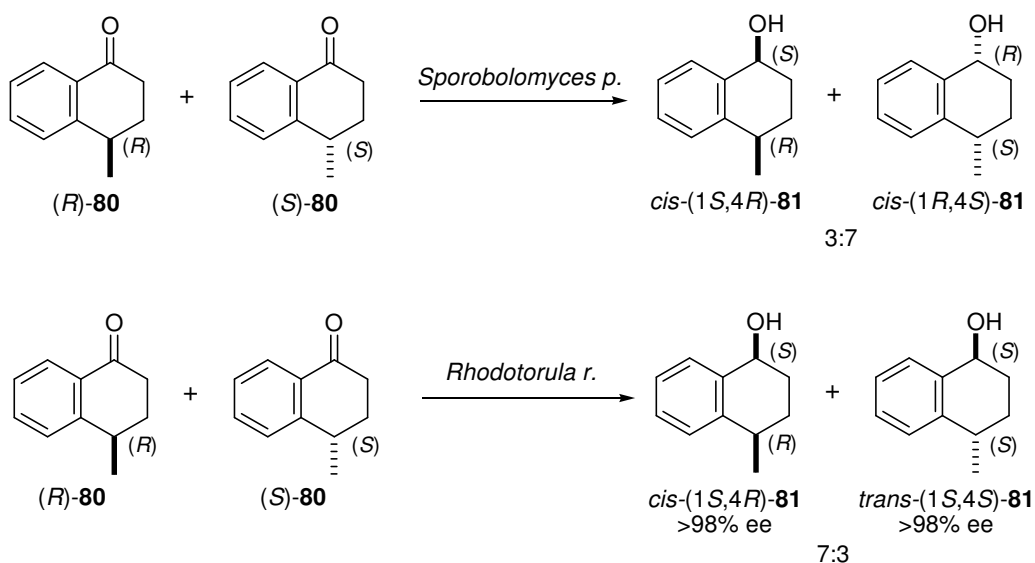
Já dentre as β -tetralonas, o melhor resultado apresentado é referente à biorredução da 5-metóxi- β -tetralona mediada por fermento de pão, no qual o β -tetralol foi obtido em >98% ee e 87% de rendimento (Tabela 15 – entrada 3).

Tabela 15. Biorredução de β -tetralonas utilizando-se microrganismos ou cenoura.

Entrada	Tetralona	Biorredutor	Rendimento	Tetralol (ee%; conf.)	referência
1		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (fermento de pão)	85%	 (29%; S)	96
2		<i>Daucus carota</i> (cenoura)	45%	 (85%; S)	97
3		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (fermento de pão)	87%	 (>98%; S)	96

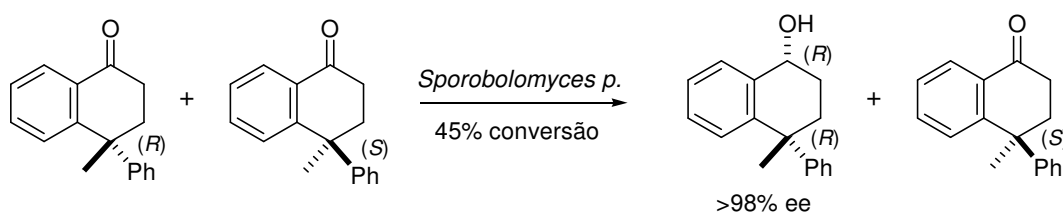
Bégué e col.⁹⁸ promoveram um estudo sobre a biorredução de 1-tetralonas substituídas na posição 4. Os microrganismos *Sporobolomyces pararoseus* e *Rhodotorula rubra* foram utilizados como biorredutores. A redução da 4-metil-1-tetralona **80** foi investigada frente aos dois microrganismos citados e pôde-se perceber reatividades bastante diferentes. Conforme apresenta o Esquema 30, a *Sporobolomyces p.* mostrou-se diastereosseletiva formando apenas o álcool *cis* **81** em uma proporção de 3:7 entre os enantiômeros (1*S*,4*R*)-**81** e (1*R*,4*S*)-**81**, sendo possível concluir que este microrganismo possui duas redutases, uma *pro-S* e outra *pro-R*, que são sensíveis ao volume do substituinte da posição 4, pois apenas o ataque *anti* foi observado. Já a *Rhodotorula r.* mostrou-se enantiosseletiva gerando apenas o tetralol **81** com configuração (S) na posição 1. Este microrganismo possui apenas a redutase *pro-S* e não é muito sensível ao substituinte na posição 4, pois observa-se tanto a transferência de hidreto *syn* quanto *anti*, porém a entrada *anti* prevalece formando uma mistura diastereoisomérica de 7:3 (*cis:trans*) dos tetralóis com excelentes excessos enantioméricos (>98%).

Esquema 30



Este grupo também observou que quando a 4-fenil-4-metil-1-tetralona foi submetida à biorredução com o microorganismo *Sporobolomyces p.* apenas um enantiômero dos quatro possíveis foi formado, com uma conversão de 45% e 98% ee, sendo que a (S)-tetralona não reagiu (Esquema 31).⁹⁸

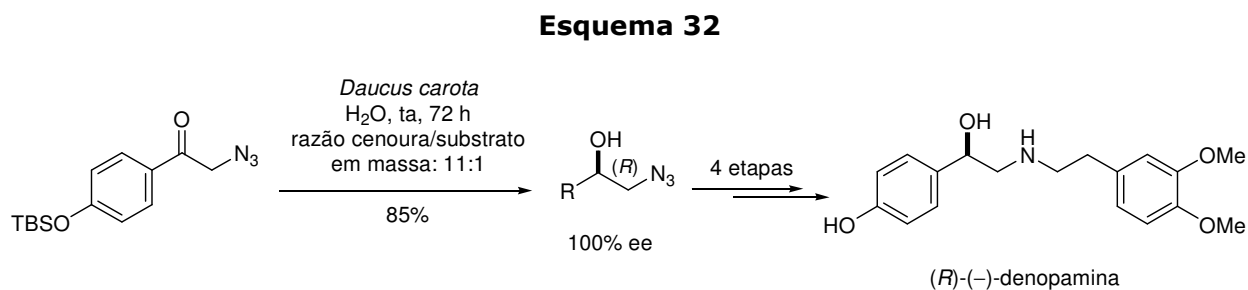
Esquema 31



Sistemas contendo células inteiras de microrganismos ou vegetais, se por um lado são vantajosas por não necessitarem de co-fatores, por outro têm a desvantagem da presença de diversas enzimas que podem, inclusive, mediar reações indesejadas.

Mesmo assim, a biorredução tem surgido como uma opção interessante considerando o custo e as vantagens ambientais que este método proporciona. Em 2001, por exemplo, Yadav e col. realizaram a síntese total da (R)-(-)-denopamina,⁹⁹ na qual a biorredução de uma cetozida promovida por *Daucus carota* consistiu na etapa-chave. O produto foi obtido em

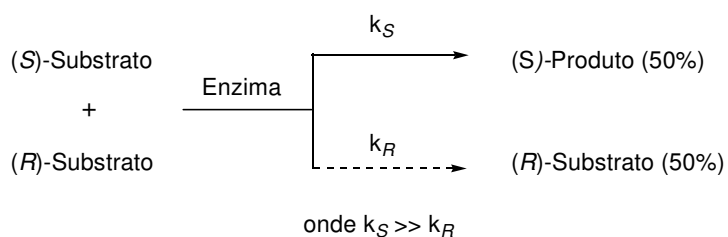
excelente rendimento e excesso enantiomérico, demonstrando a aplicabilidade deste tipo de reação (Esquema 32).



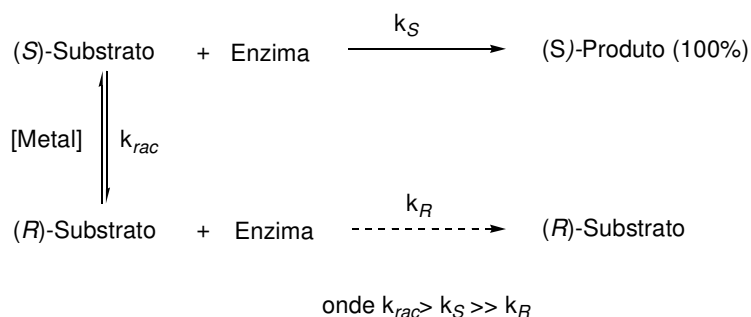
1.4.3. Resolução cinética enzimática de tetralóis^{87, 100}

As biotransformações podem ser agrupadas em duas grandes classes: a síntese assimétrica e a resolução cinética de misturas racêmicas. A diferença conceitual existente entre estas duas classes reside no fato de que na síntese assimétrica pelo menos um novo centro quiral é formado, enquanto que na resolução um dos enantiômeros da mistura racêmica é transformado, tornando mais fácil a separação e obtenção dos mesmos na forma enantiomericamente pura.

Estes dois métodos implicam em uma diferença prática: na síntese assimétrica é possível transformar todo o material de partida em um único enantiômero (como apresentado no item anterior para a biorredução de cetonas), enquanto que na resolução o rendimento máximo que pode ser obtido para um dos enantiômeros é 50% (Esquema 33). Quando o objetivo da transformação é a obtenção de um único enantiômero, a resolução cinética pode ser desvantajosa.

Esquema 33

A superação desta desvantagem tornou-se possível através de um novo método de resolução: a resolução cinética dinâmica, na qual enquanto um dos enantiômeros sofre a biotransformação, o outro é continuamente racemizado, através, geralmente, de um processo catalisado por metais (Esquema 34). Com isso é possível, teoricamente, a obtenção de um único enantiômero como produto da reação. Um problema que este método apresenta é a dificuldade de se encontrar uma condição reacional que seja compatível com os dois processos (biotransformação e racemização) que ocorrem simultaneamente.

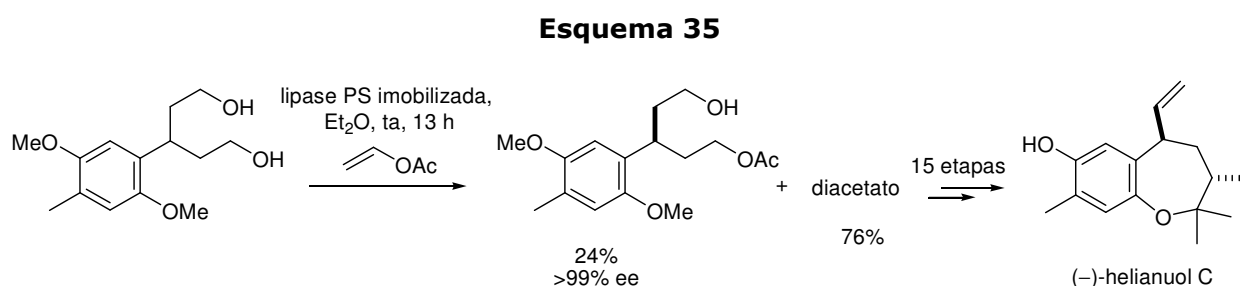
Esquema 34

Neste item abordaremos brevemente alguns aspectos da resolução cinética enzimática de álcoois secundários promovida por enzimas da classe hidrolases (ou lipases).

As hidrolases são uma das classes de enzimas mais utilizadas em química orgânica sintética. Elas são capazes de resolver álcoois, amins e tioésteres. Elas podem catalisar tanto a hidrólise de ésteres quanto a esterificação de álcoois, sendo que esta última transformação é o processo inverso ao que acontece nos processos biológicos. Para que a esterificação ocorra utiliza-se um solvente orgânico na presença de um agente acilante, favorecendo o equilíbrio

para a formação do éster. Em ambas as transformações, as lipases são altamente enantiosseletivas, levando aos produtos desejados em altos excessos enantioméricos. Além disso, não há a necessidade da presença de nenhum co-fator para que a transformação seja realizada. Finalmente, as lipases são compatíveis com solventes orgânicos e são capazes de reagir com muitos substratos não-naturais.

É interessante observar que as lipases podem ser utilizadas inclusive na resolução de centros estereogênicos a certa distância da função química diferenciada por elas. No exemplo apresentado no Esquema 35, os autores utilizam a lipase PS imobilizada para promover a monoacetilação de um diol. A reação leva à formação de um único enantiômero em 99% ee. Embora o rendimento seja baixo (24%) os autores convertem o diacetato obtido em material de partida e o submetem a uma nova acetilação enzimática. Esta estratégia foi empregada na primeira síntese total do (-)-helianuol C, um sesquiterpeno com potencial atividade biológica.¹⁰¹



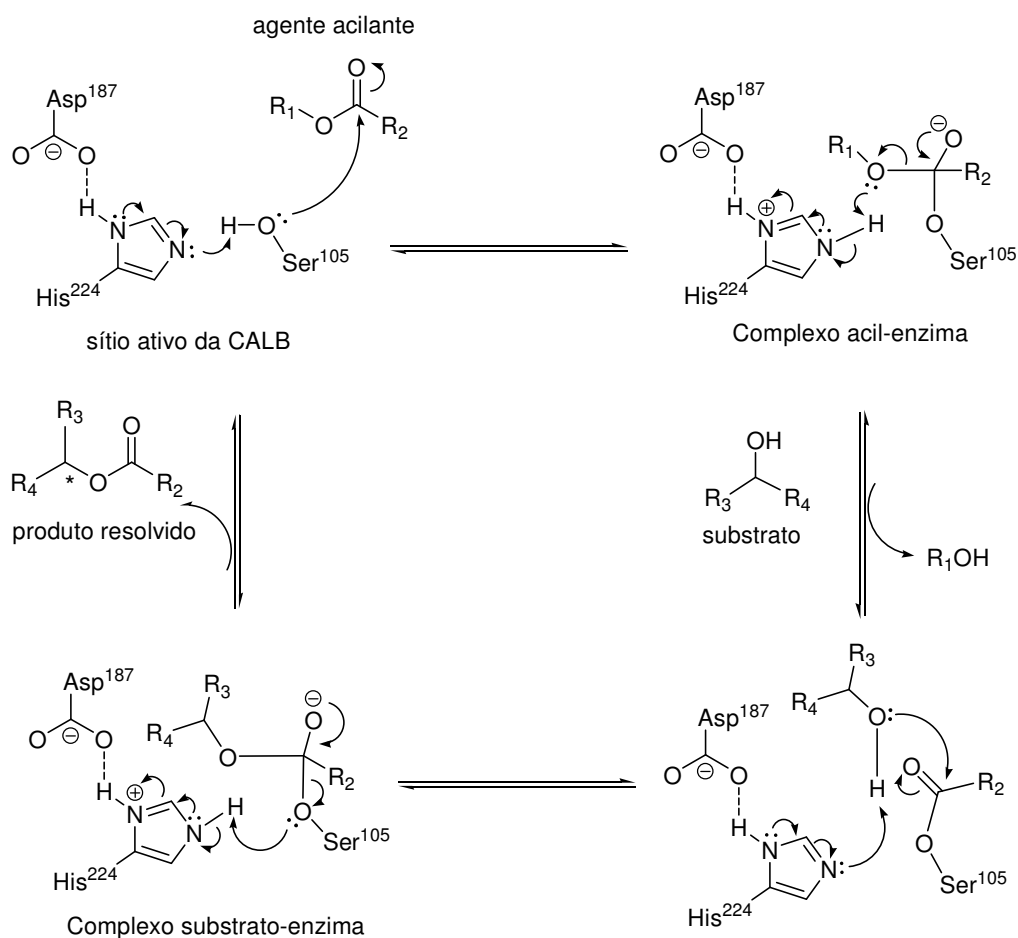
Lipases são muito estudadas do ponto de vista de sua estrutura e sabe-se que todas possuem em seu sítio ativo um amino ácido nucleofílico, geralmente uma serina, que ataca o éster formando um intermediário do tipo enzima-substrato que posteriormente é hidrolisado pelo ataque de uma molécula de água. O sítio ativo de muitas lipases é formado por resíduos de uma serina, uma histidina e um aspartato, que são usualmente chamadas de "tríade catalítica".

A lipase da *Candida antarctica* – fração B (CALB) é uma enzima bastante estudada e utilizada em resoluções de álcoois secundários. Esta enzima é comercializada sob a marca

novozym 435[®] na forma isolada e imobilizada em um suporte sólido. Várias reações utilizando a CALB têm fornecido resultados excelentes.¹⁰²⁻¹⁰⁵

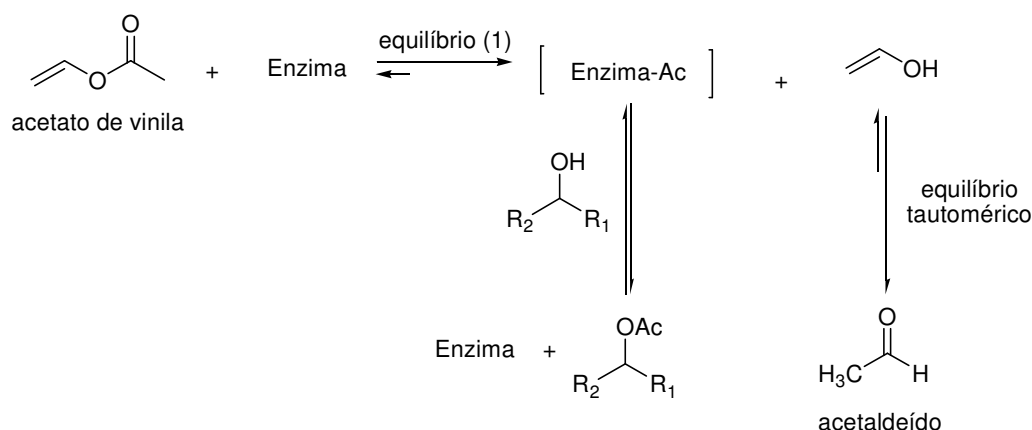
Estudos de cristalografia de raios-X¹⁰⁶ e modelagem molecular¹⁰⁷ permitiram a elucidação do mecanismo de atuação desta lipase, que é ilustrado no Esquema 36, para a esterificação de um álcool secundário, na presença de um agente acilante $R_1CO_2R_2$. Na primeira etapa, há o ataque do oxigênio da serina ao carbono carbonílico do agente acilante formando o complexo acil-enzima. Este complexo libera uma molécula do álcool formado (R_1OH) e é atacado pelo substrato ($R_3C(OH)R_4$) formando o complexo substrato-enzima. A enzima transfere o grupo acila ao substrato liberando o éster resolvido e regenerando a espécie ativa.

Esquema 36



A escolha do agente acilante é uma etapa importante no sucesso da resolução, pois uma vez liberado o álcool (R_1OH) no meio reacional este poderia voltar a competir com o substrato pela enzima acilada. O acetato de vinila é largamente utilizado como doador do grupo acila nas resoluções enzimáticas de álcoois secundários promovidas por lipases.^{104, 105, 108-111} Outros reagentes também são utilizados como doadores do grupo acila, como, por exemplo, β -ceto-ésteres,¹⁰³ ácidos carboxílicos,¹¹² 3,5-diceto-ésteres¹⁰² e alquil ésteres.¹¹³ No entanto, o acetato de vinila possui uma vantagem em relação aos outros reagentes, pois após a reação com a enzima, a forma enólica do acetaldeído é liberada no meio, a qual obviamente gera o acetaldeído (Esquema 37). Com isso não há competição entre os álcoois pelo intermediário enzima-Ac, impossibilitando a volta do equilíbrio 1. Assim, após a formação do complexo enzima-Ac, o álcool secundário no meio reacional recebe o grupo acila da enzima, regenerando-a e formando o acetato secundário como produto. Por outro lado, algumas enzimas são sensíveis à presença de aldeídos e cetonas¹¹⁴ deste modo, a utilização do acetato de vinila pode não ser uma boa alternativa.

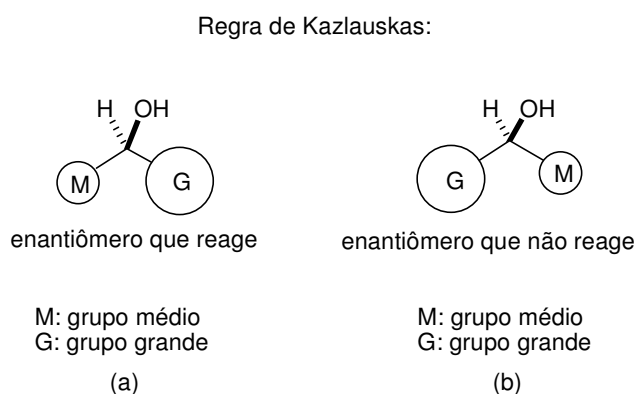
Esquema 37



Quanto à enantiopreferência das lipases, em 1991, Kazlauskas e col.¹¹⁵ analisaram suas reatividades frente a mais de 130 ésteres de álcoois secundários e puderam formular uma regra empírica (baseada na regra de Prelog), que tem sido eficiente para prever com qual enantiômero as lipases devem reagir preferencialmente. Kazlauskas e col.¹¹⁵ perceberam que a

regra funcionava muito bem quando os substituintes do estereocentro apresentavam diferenças significativas de volume. Os autores concluíram ainda que quanto maior a diferença de tamanho dos substituintes, maior é a enantiopreferência da lipase e maior, portanto, é o excesso enantiomérico obtido para os produtos.

A Figura 14 apresenta o modelo de Kazlauskas e col.¹¹⁵ para prever qual dos enantiômeros do álcool secundário reage mais rapidamente com as lipases. No caso, somente o álcool que contenha a distribuição dos grupos conforme apresentado em (a) reage preferencialmente em reações catalisadas por lipases.



O átomo de hidrogênio é o menor substituinte.

Figura 14. Regra de Kazlauskas: (a) Enantiômero que reage mais rapidamente com as lipases; (b) enantiômero que não reage.

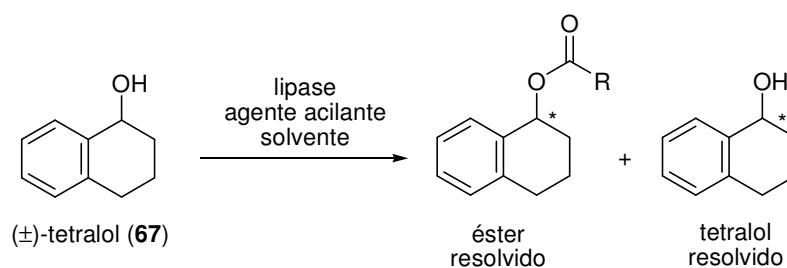
Estudos posteriores de cristalografia de raios-X e modelagem molecular comprovaram a observação de Kazlauskas e col., pois um grupo volumoso em R₄ (vide Esquema 36) seria estericamente desfavorável, pois interferiria na ligação dos aminoácidos histidina e aspartato do sítio ativo da enzima, que se mantêm unidos através da ligação de hidrogênio.¹¹⁶

Abordaremos a seguir alguns exemplos representativos da resolução cinética enzimática de α - e β -tetralóis utilizando diversos tipos de lipases.

A Tabela 16 apresenta alguns resultados para a resolução cinética enzimática do α -tetralol. Pode-se observar que os resultados obtidos são bons, com excelentes excessos enantioméricos e rendimentos satisfatórios, considerando que o rendimento máximo possível

para os produtos é de 50%. Percebe-se que os tempos reacionais são longos, chegando até 68 h (entradas 1 e 2). Vale mencionar que as reações apresentadas nas entradas 1 e 2 da Tabela 16 foram realizadas na presença de peneira molecular 4 Å para a retirada de metanol do meio reacional, pois o éster utilizado libera metanol após reação com a enzima, que competiria com o substrato pelo intermediário acil-enzima. Nas entradas de 1-3 as reações foram realizadas utilizando-se como solvente o próprio éster, na tentativa de deslocar o equilíbrio no sentido de formação do complexo acil-enzima.

Resoluções foram realizadas tendo como agente acilante o acetato de vinila (entradas 4-6) ou o acetato de isopropenila (entrada 7). Vários solventes orgânicos como éter etílico (entradas 4 e 5), éter metil-*t*-butóxido (entrada 6), éter diisopropílico (entrada 7) podem ser utilizados.

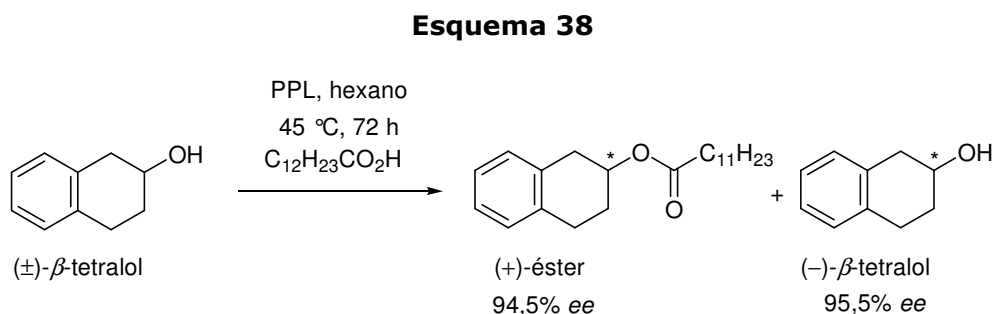
Tabela 16. Resultados de resolução cinética enzimática do α -tetralol **67**.

Entrada	Condições	Tempo (h)	Éster		Tetralol		Ref.
			ee (conf.)	Rend.	ee (conf.)	Rend.	
1 ^a	Lipase da <i>Porcine pancreatic</i> , Metil-propionato, 40 °C	68	R=Et, 91%, (R)	nf	89% (S)	nf	112
2 ^a	<i>Mucor esterase</i> , Metil-propionato, 40 °C	68	R=Et, 92%, (R)	nf	83% (S)	nf	112
3	CALB, 3,5-diceto-éster, 50 °C, Ar _(g)	10	R ^b , 96%, (R)	46%	88% (S)	45%	102
4	CALB, acetato de vinila, éter etílico	22-24	R=Me(82), 89%, (R)	40%	>99% (S)	34%	104
5	lipase da <i>Pseudomonas fluorescens</i> , acetato de vinila, éter etílico	22-24	R=Me (82), 95%, (R)	29%	>99% (S)	32%	104
6	lipase da <i>Pseudomonas sp.</i> , acetato de vinila, éter metil- <i>t</i> -butóxido, ta	44	R=Me (82), 82%, (R)	40%	66% (S)	54%	117
7	lipase YS da <i>Pseudomonas fluorescens</i> , acetato de isopropenila, 30 °C, éter diisopropílico	7	R= Me(82), 93%, (R)	46 %	>92% (S)	49%	118

nf: não fornecido. [a] Peneira molecular 4 Å. [b] R=CH₂C(O)CH₂C(O)CH₃.

Há um estudo em que a resolução cinética enzimática do β -tetralol e de alguns β -tetralóis difluorados foi realizada utilizando-se uma lipase do pâncreas de porco (PPL: porcine pancreatic lipase), ácido láurico como agente esterificante e hexano como solvente.¹¹⁹ Os

produtos foram obtidos em excelentes excessos enantioméricos. O Esquema 38 apresenta uma das reações realizadas.

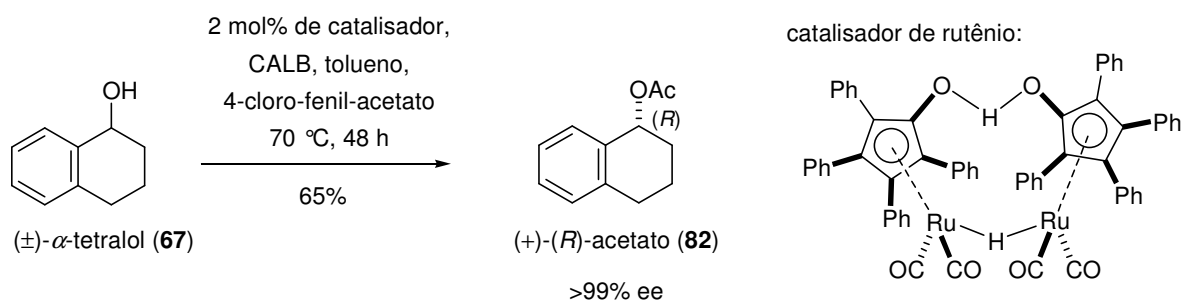


1.4.4. Resolução cinética dinâmica (RCD) de α -tetralóis

Como mencionado no início da discussão deste item, um processo eficiente para a obtenção de álcoois secundários enantiomericamente puros em rendimentos de até 100% é a resolução cinética dinâmica (vide Esquema 34). O grupo de Bäckvall tem se dedicado ao estudo deste tipo de reação, e tem conseguido promover a resolução de vários substratos como álcoois, dióis, acetatos alílicos, hidróxi-nitrilas, aminas, etc.¹⁰⁰

Para a resolução de álcoois secundários, este grupo tem utilizado um complexo de rutênio, para promover a racemização e a CALB, como biocatalisador. O emprego desta estratégia tem fornecido excelentes resultados, com rendimentos variando de 63-88% e excessos enantioméricos maiores que 80%. O Esquema 39 apresenta os resultados obtidos para a RCD do α -tetralol **67**, onde o solvente escolhido foi o tolueno e o agente acilante o 4-cloro-fenil-acetato.¹⁰⁸

Esquema 39



Neste item pôde-se ilustrar e comparar alguns dos métodos utilizados para a obtenção de tetralóis enantiomericamente enriquecidos, assim como analisar as vantagens e desvantagens de cada abordagem apresentada.

7. REFERÊNCIAS

- (1) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Le Van, N. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 99.
- (2) Bohlmann, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 239.
- (3) Ho, T.-L.; Lee, K.-Y.; Chen, C.-K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3365.
- (4) Hashmi, A. S.; Ding, L.; Bats, J. W.; Fischer, P.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4339.
- (5) Ho, T.-L.; Chen, C.-K. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *4*, 313.
- (6) Rupe, H.; Wiederkehr, F. *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 654.
- (7) da Silva, G. V. J.; Neto, A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7763.
- (8) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5817.
- (9) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2003**, 1031.
- (10) Zubaidha, P. K.; Chavan, S. P.; Racherle, U. S.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5759.
- (11) Beckwith, A. L. J.; Gerba, S. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 289.
- (12) Bailey, W. F.; Mealy, M. J.; Wiberg, K. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 791.
- (13) Adamczyk, M.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4226.
- (14) Ferraz, H. M. C. *Quim. Nova* **1987**, *10*, 106.
- (15) McKillop, A.; Taylor, E. C. *Adv. Organomet. Chem.* **1973**, *11*, 147.
- (16) McKillop, A.; Taylor, E. C., Compounds of Thallium in Organic Synthesis. In *Comprehensive Organomet. Chem.*, ed. Pergamon Press: **1982**; Vol. 7
- (17) Sheldrick, G. M.; Sheldrick, W. S. *J. Chem. Soc. (A)* **1970**, 28.

- (18) Faggiani, R.; Brown, I. D. *Acta Cryst. B* **1978**, *34*, 1675.
- (19) Galván-Arzate, S.; Santamaria, A. *Toxicology Lett.* **1998**, *99*, 1.
- (20) McKillop, A.; Taylor, E. C., Thallium(III) Salts as Oxidants in Organic Synthesis. In *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*, ed. Plenum: **1986**.
- (21) Ferraz, H. M. C. *Quim. Nova* **1989**, *12*, 155.
- (22) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Synthesis* **1999**, 2001.
- (23) Kabbe, H.-J. *Ann. der Chemie-Justus Liebig* **1962**, *656*, 204.
- (24) Dorsey, B. D.; Levin, R. B.; McDaniel, S. L.; Vacca, J. P.; Guare, J. P.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Holloway, M. K.; Fitzgerald, P. M. D.; Axel, M. G.; Ostovic, D.; Anderson, P. S.; Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*.
- (25) Sugimoto, H.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4821.
- (26) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 703.
- (27) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1709.
- (28) Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9137.
- (29) Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 751.
- (30) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9939.
- (31) Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zucherman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3518.

- (32) Silva, L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. P.; Ferraz, H. M. C.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N. J. *Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 981.
- (33) Silva, L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. P.; Craveiro, M. V.; Vieira, F. Y. M.; Ferraz, H. M. C. *Synthesis* **2007**, 355.
- (34) Silva, L. F., Jr.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M. J. *Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1160.
- (35) Silva, L. F., Jr.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1433.
- (36) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Carneiro, V. M. T. *12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - BMOS*, Itapema, SC-Brasil, 27-31 de Agosto, **2007**; PS 78.
- (37) Musher, J. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54.
- (38) Akiba, K., *Chemistry of hypervalent compounds*; Wiley-VCH: **1999**.
- (39) Willgerodt, C. J. *Prakt. Chem.* **1886**, *43*, 154.
- (40) Ochiai, M., Reactivities, properties and structures. In *Topics in Current Chemistry*, ed. Springer-Verlag: **2003**; Vol. 224
- (41) Kirschning, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2267.
- (42) Koser, G. F.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3609.
- (43) Richter, H. W.; Cherry, B. R.; Zook, T. D.; Koser, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9614.
- (44) Prakash, O. *Aldrichimica Acta* **1995**, *28*, 63.
- (45) Zefirov, N. S.; Caple, R.; Palyulin, V. A.; Berglund, B.; Tykvinskii, R.; Zhdankin, V. V.; Kozmin, A. S. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1988**, *37*, 1289.

-
- (46) Hara, S.; Nakahigashi, J.; Ishi-i, K.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2589.
- (47) Sawaguchi, M.; Hara, S.; Yoneda, N. *J. Fluor. Chem.* **2000**, *105*, 313.
- (48) Fañanás, F. J.; Álvarez-Pérez, M.; Rodríguez, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5938.
- (49) Silva, L. F., Jr.; Siqueira, F. A. *12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - BMOS*, Itapema, SC-Brasil, **2007**; PS 75.
- (50) Zhang, X.; Chi, Y.; Tang, W., 10.01 C-H bond formation by asymmetric and stereoselective hydrogenation. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, 3rd ed. Elsevier Ltd.: **2007**; Vol. 10
- (51) Pfaltz, A.; Blankenstein, J.; Hilgraf, R.; Hörmann, E.; McIntyre, S.; Menges, F.; Schönleber, M.; Smidt, S. P.; Wüstenberg, B.; Zimmermann, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33.
- (52) Cesarotti, E.; Ugo, R.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 779.
- (53) Broene, R. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569.
- (54) Kagan, H. B.; Dang, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
- (55) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- (56) Helmchen, G.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513.
- (57) Pfaltz, A. *Acta Chem. Scand. B* **1996**, *50*, 189.
- (58) Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 705.
- (59) Crabtree, R. H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331.
- (60) Smidt, S. P.; Pfaltz, A.; Martínez-Viviente, E.; Pregosin, P. S.; Albinati, A. *Organometallics* **2003**, *22*, 1000.
-

-
- (61) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- (62) Blankenstein, J.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4445.
- (63) Menges, F.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 40.
- (64) Menges, F.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4713.
- (65) Cozzi, P. G.; Zimmermann, N.; Hilgraf, R.; Schaffner, S.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 450.
- (66) Smidt, S. P.; Menges, F.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023.
- (67) Bell, S.; Wüstenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642.
- (68) Wills, M. *Science* **2006**, *311*, 619.
- (69) Drury III, W. J.; Zimmermann, N.; Keenan, M.; Hayashi, M.; Kaiser, S.; Goddard, R.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 70.
- (70) Schrems, M. G.; Neumann, E.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274.
- (71) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272.
- (72) Co, T. T.; Kim, T.-J. *Chem. Commun.* **2006**, 3537.
- (73) Hedberg, C.; Källström, K.; Brandt, P.; Hansen, L. K.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2995.
- (74) Trifonova, A.; Diesen, J. S.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2318.
- (75) Xu, G.; Gilbertson, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 953.
- (76) Li, X.; Kong, L.; Gao, Y.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3915.

-
- (77) Bichlmaier, I.; Siiskonen, A.; Finel, M.; Yli-Kauhahuoma, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1818.
- (78) Hattori, K.; Okitsu, O.; Tabuchi, S.; Taniguchi, K.; Nishio, M.; Koyama, S.; Seki, J.; Sakane, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3279.
- (79) Ohkuma, T.; Hattori, T.; Ooka, H.; Inoue, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2681.
- (80) Rajagopalan, P.; Scribner, R. M.; Pennev, P.; Schmidt, W. K.; Tam, S. W.; Steinfeld, G. F.; Cook, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 715.
- (81) Hu, J.-b.; Zhao, G.; Ding, Z.-d. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1109.
- (82) Chandrasekhar, S.; Hota, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 751.
- (83) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9153.
- (84) Nishiyama, H.; Kondo, M.; Nakamura, T.; Itoh, K. *Organometallics* **1991**, *10*, 500.
- (85) Zhang, X.; Taketomi, T.; Yoshizumi, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Mashima, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3318.
- (86) Faller, J. W.; Lavoie, A. R. *Organometallics* **2001**, *20*, 5245.
- (87) Garcia-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313.
- (88) Cordell, G. A.; Lemos, T. L. G.; Monte, F. J. Q.; Mattos, M. C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 478.
- (89) Kabuto, K.; Imuta, M.; Kempner, E. S.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2357.
- (90) Jarosz, B.; Siewinski, A. *J. Basic Microbiol.* **1996**, *36*, 245.
- (91) Yadav, J. S.; Nanda, S.; Thirupathi, R.; Rao, A. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3900.
- (92) Kumaraswamy, G.; Ramesh, S. *Green Chemistry* **2003**, *5*, 306.
-

- (93) Homann, M. J.; Vail, R. B.; Previte, E.; Tamarez, M.; Morgan, B.; Dodds, D. R.; Zaks, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 789.
- (94) Carballeira, J. D.; Álvarez, E.; Campillo, M.; Pardo, L.; Sinisterra, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 951.
- (95) Buisson, D.; Cecchi, R.; Laffitte, J.-A.; Guzzi, U.; Azerad, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3091.
- (96) Manito, P.; Speranza, G.; Monti, D.; Fontana, G.; Panosetti, E. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11531.
- (97) Yadav, J. S.; Reddy, G. S. K. K.; Sabitha, G.; Krishna, A. D.; Prasad, A. R.; Rahaman, H. U. R.; Rao, K. V.; Rao, A. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 717.
- (98) Bégué, J.; Cerceau, C.; Dogbeavou, A.; Mathé, L.; Sicsic, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1992**, 3141.
- (99) Yadav, J. S.; Reddy, P. T.; Nanda, S.; Rao, A. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3381.
- (100) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247.
- (101) Kamei, T.; Shindo, M.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8505.
- (102) Nanda, S.; Scott, I. A. *J. Mol. Catal. B: Enzym* **2004**, *30*, 1.
- (103) Córdova, A.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1906.
- (104) Bouzemi, N.; Debbeche, H.; Aribi-Z., L.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 627.
- (105) Bakker, M.; Spruijt, A. S.; Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1801.

-
- (106) Uppenberg, J.; Öhrner, N.; Norin, M.; Hult, K.; Kleywegt, G. J.; Patkar, S.; Waagen, V.; Anthonsen, T.; Jones, T. A. *Biochemistry* **1995**, *34*, 16838.
- (107) Orrenius, C.; Haeffner, F.; Rotticci, D.; Ohrner, N.; Norin, T.; Hult, K. *Biocatal. Biotransform.* **1998**, *16*, 1.
- (108) Persson, B. A.; Larsson, A. L. E.; Ray, M. L.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645.
- (109) Malfait, S.; Goetgheluck, S.; Péliniski, L.; Brocard, J. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4207.
- (110) Bierstedt, A.; Stölting, J.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3399.
- (111) Ghanem, A.; Schurig, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2547.
- (112) Janssen, A. J. M.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7645.
- (113) Verzijl, G. K. M.; Vries, J. G.; Broxterman, Q. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1603.
- (114) Faber, K.; Weber, H. K. *Methods in Enzymology* **1997**, *286*, 509.
- (115) Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656.
- (116) Cygler, M.; Grochulski, P.; Kazlauskas, R. J.; Schrag, J. D.; Bouthillier, F.; Rubin, B.; Serreqi, A. N.; Gupta, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3180.
- (117) Laumen, K.; Breitgoff, D.; Schneider, M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1459.
- (118) Naemura, K.; Fukuda, R.; Murata, M.; Konishi, M.; Hirose, K.; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2385.
-

-
- (119) Martinez, G. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1491.
- (120) Chavan, S. P.; Dhondge, V. D.; Patil, S. S.; Rao, Y. T. S.; Govande, C. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2517.
- (121) Joly, S.; Nair, M. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2283.
- (122) Quallich, G. J.; Woodall, T. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10239.
- (123) Dale, A. J.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- (124) Smith, M. B., 1st ed.; McGraw-Hill:Singapura: **1994**.
- (125) Corrêa Jr., I. R. Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas, **2003**.
- (126) Velusamy, S.; Kumar Kiran, J. S.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 203.
- (127) Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195.
- (128) Altamura, M.; Perrotta, E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 272.
- (129) Davies, H. M. L.; Gregg, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4951.
- (130) Collington, E. W.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3044.
- (131) Walba, D. M.; Razavi, H. A.; Clark, N. A.; Parmar, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8686.
- (132) Bogeso, K. P.; Christensen, A. V.; Hyttel, J.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1817.
- (133) Blickenstaff, R. T.; Chang, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2726.
- (134) Azoulay, M.; Charlard, F.; Gesson, J.-P.; Florent, J.-C.; Monneret, C. *Carbohydrate Research* **2001**, *332*, 151.
- (135) Jung, M. E.; Lee, B. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9241.
-

- (136) Phosphorus Compounds II. In *Methods of Organic Chemistry*, 4th ed. Thieme: **1964**; Vol XII/2
- (137) Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Comasseto, J. V. *J. Mol. Catal. B: Enzym* **2004**, 29, 47.
- (138) Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 473.
- (139) Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 711.
- (140) Baldassarre, F.; Bertoni, G.; Chiappe, C.; Marioni, F. *J. Mol. Catal. B: Enzym* **2000**, 11, 55.
- (141) Noureldin, N. A.; Zhao, D.; Lee, D. G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8767.
- (142) Machado, A. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2000**.
- (143) Smidt, S. P. M., F.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2023.
- (144) Chavan, S. P.; Thakkar, M.; Kalkote, U. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 643.
- (145) Aguilar, A. M. Aplicação de TTN na preparação de indanos e na síntese total do mutisiantol. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, **2003**.
- (146) Taylor, E. C.; Robey, R. L.; Liu, K.-T.; Favre, B.; Bozimo, H. T.; Conley, R. A.; Chiang, C.-S.; McKillop, A.; Ford, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3037.
- (147) Rebrovic, L.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2462.
- (148) Fagerlund, U. H. M.; Idler, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6473.
- (149) Aina, G.; Nasini, G.; Pava, O. V. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2001**, 11, 367.

-
- (150) Abalain, C.; Buisson, D.; Azerad, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2983.
- (151) Schneider, H.; Agrawal, P. K. *Org. Magn. Reson.* **1984**, *22*, 180.
- (152) Kasai, M.; Ziffer, H. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 1287.
- (153) Holland, H. L.; Kindermann, M.; Kumaresan, S.; Stefanac, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1353.
- (154) Uehlin, L.; Fragale, G.; Wirth, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1125.
- (155) Chen, C. S.; Wu, S. H.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2812.
- (156) Kasai, M.; Kawai, K.; Imuta, M.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 675.
- (157) Sun, N.; Chang, C.; Cassady, J. M. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3051.
- (158) Blanchard, N.; van de Weghe, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2348.
- (159) Maczka, W.; Mironowicz, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2299.
- (160) Maczka, W.; Mironowicz, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1965.
- (161) Chadha, A.; Manohar, M.; Soundararajan, T.; Lokeswari, T. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1571.
- (162) Bruni, R.; Fantin, G.; Maietti, S.; Medici, A.; Pedrini, P.; Sacchetti, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2287.
- (163) Prelog, V. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 119.
- (164) Mallory, F. B.; Rudolph, M. J.; Oh, S. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4619.
- (165) Bell, A. A.; Stipanovic, R. D.; Zhang, J.; Mace, M. E. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 431.
- (166) Heimgartner, H.; Ulrich, L.; Hansen, H.-J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2313.
-

- (167) Bagal, S. K.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Marquez, R.; Cowley, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3049.
- (168) Buksha, S.; Coumbarides, G. S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 337.
- (169) Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, Z.; Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 516.

SÚMULA CURRICULAR

Graziela Gallego Bianco

Data de nascimento: 16 de janeiro de 1980

Local de nascimento: Mogi das Cruzes – São Paulo

1. Formação Acadêmica/Titulação

- 03/2003-atual Doutorado em Química Orgânica.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: "Síntese assimétrica do (+)- e do (-)-mutisiantol e obtenção de 1-tetralóis opticamente ativos"
Orientadora: Profa. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz (*in memorian*)
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Junior
- 1998 - 2002 Graduação em Licenciatura em Química.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
- 1998 - 2001 Graduação em Bacharel em Química.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
- 1999 - 2001 Iniciação Científica, Estágio Científico
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Orientadora: Profa. Dra. Helena M. C. Ferraz

- 2. Bolsas recebidas:** FAPESP - Doutorado Direto – 03/2003 a 02/2008
FAPESP – Iniciação Científica – 1999-2001

3. Participações no Programa de Aperfeiçoamento de Ensino – PAE

- 2º Sementre/2005 QFL 2340 – Estrutura e Propriedades de Compostos Orgânicos – IQ-USP
Supervisor: Prof. Dr. Paulo R. Olivato
- 1º Semestre/2005 QFL 3101 – Introdução às Transformações Químicas – IQ-USP
Supervisora: Profa. Dra. Paola Cório
- 2º Semestre/2004 QFL 342 – Química Orgânica II – IQ-USP
Supervisora: Profa. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz
- 1º Semestre/2004 QFL 306 – Química Orgânica II – IQ-USP
Supervisora: Profa. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz
- 1º Semestre/2003 QFL 3101 – Introdução às Transformações Químicas – IQ-USP
Supervisora: Profa. Dra. Liliana Marzoratti

4. Experiência Profissional

Fev/2002-Jan/2003: Colégio Bandeirantes – Mogi das Cruzes
Cargo: Professora de Ensino Médio

Fev/2008-atual: Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL)
Cargo: Professora das disciplinas de *Química Geral; Química Orgânica I; Síntese de Fármacos e Análise Instrumental* dos cursos de Farmácia Bioquímica, Biologia e Nutrição

5. Artigos publicados em periódicos

1. Ferraz, H. M. C.; BIANCO, G. G.; Teixeira, C. C.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. Enzymatic resolution of α -tetralols by CALB-catalyzed acetylation. *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, **2007**, 1070.
2. Ferraz, H. M. C.; Souza, A. J. C.; Tenius, B. S. M.; BIANCO, G. G. Total synthesis of the sesquiterpenes β -corimbolol and corymbolone. *Tetrahedron*, 62, **2006**, 9232.

- Ferraz, H. M. C.; Nunes, M. R. S.; Sano, M. K.; BIANCO, G. G.
Synthesis of Cyclic Enol Ethers from Alkenyl- β -dicarbonyl Compounds. *Journal of Organic Chemistry*, 67, **2002**, 4122.
- Ferraz, H. M. C.; Nunes, M. R. S.; BIANCO, G. G.
Eletrophilic Cyclization of Alkenyl- β -Dicarbonyl Compounds: a Comparative Study. *Phosphorus Sulfur And Silicon and the Related Elements*, 172, **2001**, 153.

6. Artigos aceitos para publicação

- Ferraz, H. M. C.; BIANCO, G. G.; Bombonato, F. I.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M.
Bioreduction of substituted α -tetralones promoted by *Daucus carota* root. *Química Nova*, Janeiro de **2008**.

7. Trabalhos apresentados em congresso

- Ferraz, H. M. C.; BIANCO, G. G.; Silva Jr., L. F.; Pfaltz, A.; Schrems, M.
Asymmetric total synthesis of (-)-mutisianthol. *12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Itapema – SC.
12th BMOS, PS:70, **2007**.
- Ferraz, H. M. C.; BIANCO, G. G.; Teixeira, C. C.;
Studies toward the asymmetric synthesis of flossonol. *The 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry*, São Pedro – SP.
3rd BrazMedChem, PS: S2-090, **2006**.
- Ferraz, H. M. C.; BIANCO, G. G.; Silva Jr., L. F.
Studies toward the asymmetric synthesis of (+)-mutisianthol. *IUPAC 16th International Conference on Organic Synthesis*, Mérida-México.
J. Mex. Chem. Soc., special issue 1, 50, **2006**, 175.
- Ferraz, H. M. C.; BIANCO, G. G.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M.; Bombonato, F. I.
Bioreduction of α -tetralones using *Daucus carota* root, *11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Canela -RS.
11th BMOS, PS 129, **2005**.

5. Ferraz, H. M. C.; BIANCO, G. G.; Teixeira, C. C.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M.;
Enzymatic Resolution of α -tetralols using the lipase of *Candida antarctica* (CALB) - Part II,
11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Canela – RS.
11th BMOS, PS 128, 2005.
6. Ferraz, H. M. C.; BIANCO, G. G.; Teixeira, C. C.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M.;
Resolução enzimática de tetralóis utilizando a lipase da *Candida antarctica* (CAL-B), *28^a
Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas – MG.
28^a RASBQ, QO 149, 2005.
7. BIANCO, G. G.; Bezerra, C. G.; Marcondes, M. E.
Concepções dos Estudantes sobre a Estrutura da Matéria, *26^a Reunião Anual da Sociedade
Brasileira de Química*, Poços de Caldas – MG.
26^a RASBQ, ED 060, 2003.
8. Ferraz, H. M. C.; BIANCO, G. G.; Silva Jr, L. F.; Comasseto, J. V.; Omori, A. T.
Enzymatic Resolution of an Intermediate in the Synthesis of Mutisianthol, *10th Brazilian
Meeting on Organic Synthesis*, São Pedro – SP.
10th BMOS, PS 076, 2003.
9. Ferraz, H. M. C.; Nunes, M. R. S.; BIANCO, G. G.
Estudos da Iodociclicização de β -Enamino-Cicloexanonas - Parte II, *25^a Reunião Anual da
Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas – MG.
25^a RASBQ, QO 015, 2002.
10. Ferraz, H. M. C.; Nunes, M. R. S.; BIANCO, G. G.
Estudos da Iodociclicização de β -Enamino-Cicloexanonas, *23^a Reunião Anual da Sociedade
Brasileira de Química*, Poços de Caldas – MG.
23^a RASBQ, QO 075, 2000.
11. Ferraz, H. M. C.; Nunes, M. R. S.; BIANCO, G. G.
Selenocyclization of Alkenyl β -Dicarbonyl Compounds, *8th - International Conference on the
Chemistry of Selenium and Tellurium*, 2000, Águas de São Pedro – SP.
8th ICCST, PS 03, 2000.
12. Ferraz, H. M. C.; Nunes, M. R. S.; BIANCO, G. G.
Selenocyclization of Alkenyl β -Dicarbonyl Compounds, *8^o Simpósio Internacional de
Iniciação Científica da USP*, 2000, São Carlos – SP.
8^o SIICUSP, 2000.

8. Outras produções bibliográficas

1. IHA, N. Y. M.; CORIO, P.; ESPÓSITO, B. P.; FERNANDEZ, C.; SILVA Jr., L. F.; BIANCO, G. G.; CRAVEIRO, M. V.; WINNISCHOFER, H.; FRIN, K. P. M.; TOMA, S. H.
QFL-3101- Introdução às Transformações Químicas - Livro de Experimentos. São Paulo – SP, **2005**.