

Artigo

Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica

Dias, F. R. F.;* Ferreira, V. F.; Cunha, A. C.

Rev. Virtual Quim., 2012, 4 (6), 840-871. Data de publicação na Web: 24 de dezembro de 2012

<http://www.uff.br/rvq>

An Overview of the Different Types of Catalysts in Organic Synthesis

Abstract: Since the mid-twentieth century, by economic and environmental factors, many researchers and some industries are investing in the development of syntheses and technologies that are environmentally friendly, producing less toxic waste and saving energy. Furthermore, the use of renewable raw materials, biomass and the development of asymmetric methods that provide products with high yields and selectivities becomes a major challenge for researchers in various fields that employ the catalytic process.

This paper describes the importance of catalysis in organic synthesis of complex molecules, especially for the pharmaceutical and fine chemicals industries. Indeed, the industrial revolution caused by catalysis in different sectors such as petrochemicals, plastics, paper, among others, also became the subject of interest of this review.

Keywords: Homogeneous catalysis; heterogeneous catalysis; biocatalysis; organocatalysis.

Resumo

Desde meados do século XX, por razões econômicas e ambientais, diversos pesquisadores e algumas indústrias investem no desenvolvimento de tecnologias sintéticas que sejam ambientalmente favoráveis, gerando menos resíduos tóxicos e com economia de energia. Além disso, os processos catalíticos e biocatalíticos associados ao uso de biomassas renováveis são de fundamental importância para a produção de matérias-primas quirais e aquirais com altos rendimentos e elevadas seletividades. Esse conjunto de paradigmas é um dos grandes desafios da atualidade para os pesquisadores nos diversos ramos da síntese orgânica.

Este trabalho descreve a importância da catálise e da biocatálise na síntese orgânica de moléculas complexas, destacando-se os setores de química fina e fármacos. Além disso, a utilização crescente dos diversos processos catalíticos em diferentes setores industriais, tais como petroquímico, de papel e celulose, plásticos, e muitos outros também são assuntos de interesse desse trabalho de revisão.

Palavras-chave: Catálise homogênea; catálise heterogênea; biocatálise; organocatálise.

* Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, CEP: 24020-141, Niterói, RJ, Brasil.

✉ flaviana15@yahoo.com.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20120060](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120060)

Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica

Flaviana R. F. Dias,* Vitor F. Ferreira, Anna C. Cunha

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, CEP: 24020-141, Niterói, RJ, Brasil.

* flaviana15@yahoo.com.br

Recebido em 14 de novembro de 2012. Aceito para publicação em 11 de dezembro de 2012

1. Introdução
2. Exemplos de diferentes tipos de catálise
 - 2.1. Catálise homogênea
 - 2.2. Catálise heterogênea
3. Biocatálise: aspecto geral
 - 3.1. Aplicação da Biocatálise em diferentes segmentos industriais
4. Organocatálise
5. Conclusão

1. Introdução

As reações químicas envolvem transformações nas quais as espécies químicas envolvidas perdem as suas identidades moleculares a partir da quebra ou da formação de novas ligações químicas, ou apenas por transferência de elétrons ou prótons. As moléculas devem colidir com orientação favorável à quebra e à formação da nova ligação para que a reação ocorra. Além disso, as moléculas que colidem devem ter energia cinética total, igual ou maior que a energia de ativação (E_a). A E_a é a energia mínima necessária para que se inicie a reação química.¹

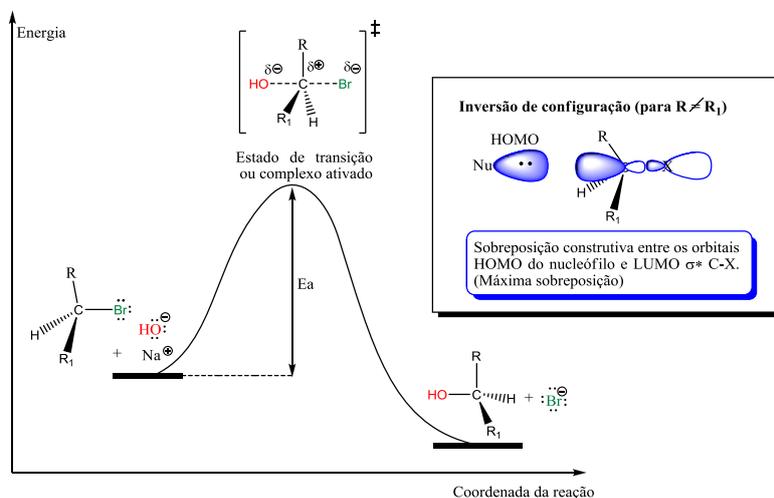
No diagrama de energia mostrado no Esquema 1, está ilustrado um exemplo de

reação química de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) entre um brometo de alquila e o íon hidróxido. A quebra da ligação C-Br e a formação da nova ligação C-OH ocorrem simultaneamente no estado de transição (ET), também conhecido como complexo ativado.² O requisito estereoelétrico para que essa reação concertada ocorra, envolve a melhor sobreposição entre os elétrons presentes no orbital HOMO do nucleófilo e o orbital antiligante (σ^*) de C-Br. As reações do tipo S_N2 ocorrem com inversão de configuração quando os reagentes eletrofílicos são quirais.^{3,4}

A cinética química é a ciência que estuda as velocidades das reações químicas, que podem ocorrer em escalas temporais muito diversas, e os mecanismos pelos quais essas

reações se processam. Alguns fatores isoladamente ou em conjunto podem influenciar a velocidade da reação⁵ como, por exemplo: a) estado físico dos reagentes;⁶ b)

temperatura⁷; c) concentração dos reagentes⁸; d) pressão⁶; e) superfície de contato entre as diferentes fases de uma reação heterogênea⁵ e/ou; f) catálise.⁹



Esquema 1. Diagrama de energia para uma reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2

A catálise é um processo no qual a velocidade de uma reação é influenciada pela adição de uma substância química para diminuir a barreira de ativação (E_a) e, então, alterar o mecanismo de reação, fornecendo assim um caminho alternativo de reação, com energia de ativação menor que o

caminho convencional (Figura 1). Os catalisadores permitem que as reações ocorram com maior velocidade e em temperaturas mais baixas. Além disso, os catalisadores devem ser utilizados em pequenas proporções e serem recuperados intactos ao final da reação.⁹

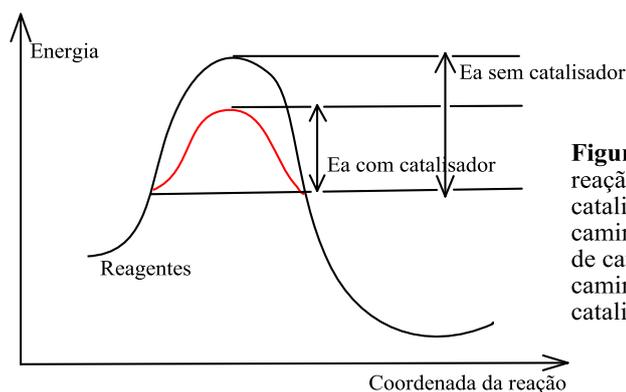


Figura 1: Variação da velocidade da reação com a utilização de catalisador: a) a linha preta indica o caminho de reação normal, sem uso de catalisador, e b) a linha vermelha o caminho de reação com a adição do catalisador.

De um modo geral, se uma reação for muito lenta, mesmo tendo um rendimento elevado do produto desejado, dificilmente terá aplicação industrial, porque tempo de reação e consumo de energia são duas das variáveis mais perseguidas pela indústria.⁹ Portanto, na indústria a utilização dos

catalisadores é de extrema importância, pois permite um “caminho” alternativo para que as reações ocorram com menor energia de ativação.

Yuryev e colaboradores¹⁰ classificam a catálise como: homogênea, heterogênea,

biocatálise e organocatálise. Cada um desses processos catalíticos será brevemente discutido no decorrer deste artigo.

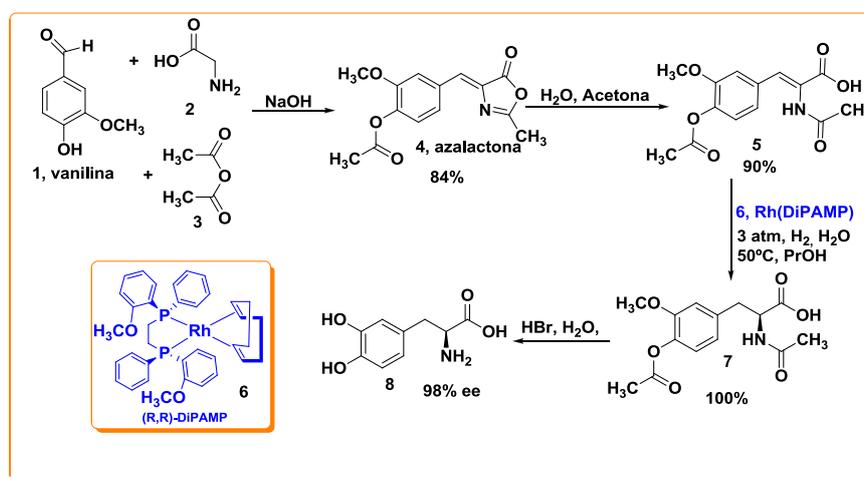
2. Exemplos de diferentes tipos de catálise

2.1. Catálise Homogênea

Neste tipo de catálise, reagentes e catalisador encontram-se na mesma fase, proporcionando melhor interação entre esses componentes e, conseqüentemente, resultando em melhor rendimento de reação. Além disso, permite que as transformações químicas sejam efetuadas de maneira controlada (estéreo e quimiosseletiva), e em condições mais brandas, conforme será mostrado no decorrer deste trabalho.¹¹ É

importante ressaltar que a aplicação industrial da catálise homogênea normalmente é limitada, devido às dificuldades de separação do catalisador do meio de reação.

Uma das mais importantes contribuições da catálise homogênea na área industrial foi descrita por Knowles e envolveu a reação de hidrogenação de alcenos, empregando-se catalisadores de Wilkinson modificados por fosfinas oticamente ativas.¹² Essa descoberta tornou-se a base do primeiro processo industrial¹³ envolvendo catálise assimétrica para a produção de (L)-DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina), um fármaco¹⁴ usado no tratamento da Doença de Parkinson. A síntese desta substância¹⁵ foi patenteada pela empresa Monsanto e consistiu na hidrogenação assimétrica da azalactona de Erlenmeyer (**4**), na presença do catalisador (*R,R*)-DIPAMP (**6**) (Esquema 2).

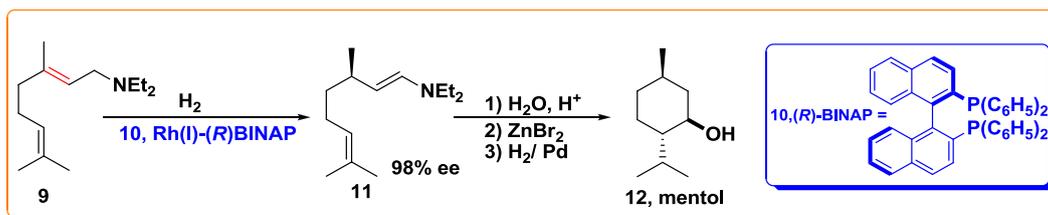


Esquema 2. Síntese da (L)-DOPA (**8**) via catálise assimétrica

A reação de hidrogenação assimétrica de alcenos derivados de aminoácidos com ligantes Rh(I)-fosfinas teve pouca aplicabilidade com outras classes de alcenos pró-quirais. Noyori complementou a pesquisa de Knowles criando os ligantes BINAP, em especial os complexos de BINAP-Ru, que são catalisadores mais eficientes e capazes de conferir quiralidade a uma ampla variedade

de produtos de hidrogenação.^{15,16}

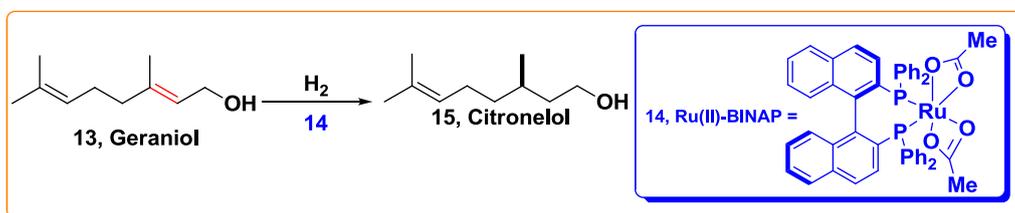
A indústria japonesa Takasago Co,¹⁷ desde 1985, produz o (-)-mentol empregando a reação de isomerização da *N,N'*-dietilamina pró-quiral **9**, na presença do catalisador Rh(I)-(*R*)-BINAP (**10**) (Esquema 3).¹⁵



Esquema 3. Processo industrial para obtenção do mentol pela indústria Takasago

Outro exemplo de catálise homogênea é a reação de hidrogenação do geraniol (**13**) catalisada por Ru(II)-BINAP (2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil-rutênio(II)) (**14**), conforme mostrado no Esquema 4.¹⁸ O

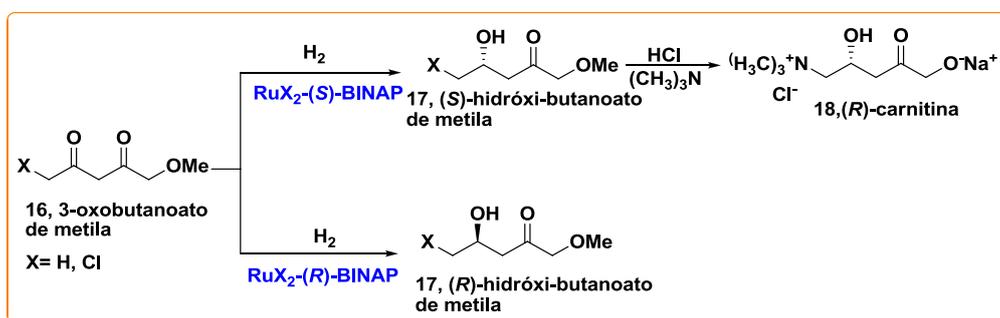
geraniol (**13**) e o citronelol (**15**) são constituintes majoritários do óleo essencial de citronela (*Cymbopogon nardus*). Este último é utilizado como repelente de insetos e na indústria de perfumes.



Esquema 4. Preparação do citronelol (**15**) pela redução catalítica do geraniol (**13**)

A indústria química Takasago Co.¹⁷ usa os enantiômeros do catalisador de rutênio RuX₂-BINAP (X = Cl, Br etc.)¹⁵ para transformar a mistura racêmica do 3-oxobutanoato de metila (**16**) em (*R*) ou (*S*)-hidróxi-butanoato de metila (**17**). Essas β-hidróxi-cetonas são importantes

intermediários sintéticos, destacando-se o (*R*)-enantiômero que pode ser transformado na (*R*)-carnitina (**18**), uma substância responsável pela manutenção do metabolismo em todas as células (Esquema 5).¹⁵



Esquema 5. Processo industrial para obtenção de (*R*)-carnitina (**18**)

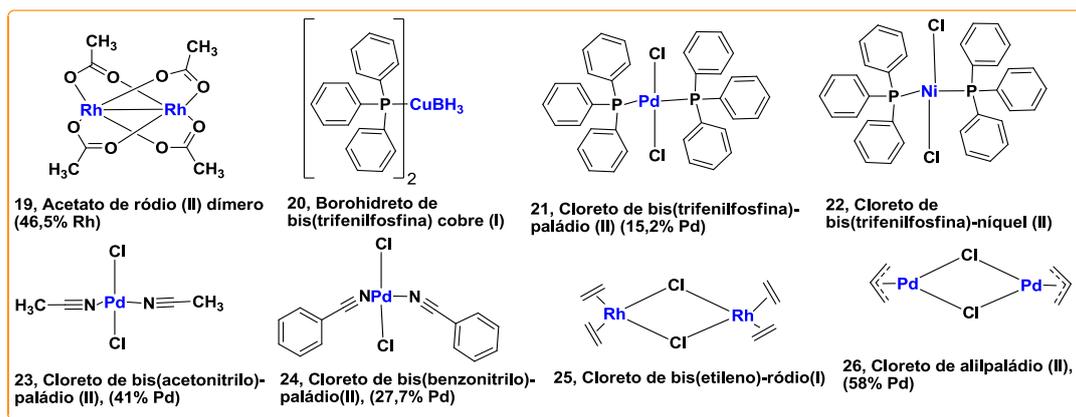


Figura 2. Exemplos de catalisadores homogêneos comercialmente disponíveis¹⁹

Outra importante contribuição na área de catálise foi introduzida pelo professor Sharpless, quem desenvolveu a epoxidação¹⁴ e a hidroformilação assimétrica de alcenos catalisadas por metais de transição e peróxidos. Estas metodologias são importantes ferramentas para a obtenção de compostos biologicamente ativos ou de intermediários de interesse para indústria de química fina. Cabe ressaltar que Noyori, Knowless e Sharpless foram agraciados, em 2001, com o prêmio Nobel de Química,²⁰ pelo desenvolvimento de um trabalho notável na síntese de novos catalisadores quirais homogêneos e de suas aplicações em reações de hidrogenação, hidroformilação e epoxidação.¹⁵

2.2. Catálise Heterogênea

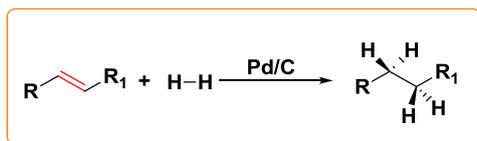
A catálise heterogênea apresenta-se com fases distintas, na qual em uma delas

encontra-se o reagente e na outra o catalisador. Reagentes e produtos, que se encontram nas fases líquida ou gasosa, permanecem ligados a uma superfície sólida (o catalisador) por meio de interações covalentes ou por adsorção.²¹ Desta forma, é possível separar eficientemente o produto formado do catalisador.

2.2.1. Reação de hidrogenação catalítica

Um exemplo clássico de catálise heterogênea é a reação de hidrogenação, também conhecida como reação de Sabatier-Senderens.²² Essa reação foi descoberta no século XIV²³ e baseia-se na adição de hidrogênio molecular a uma ligação dupla ou tripla, na presença de um catalisador de níquel, platina ou paládio.

A seguir, estão demonstradas as três etapas envolvidas no processo de hidrogenação catalítica.



Esquema 6. Reação de hidrogenação catalítica de um alcano

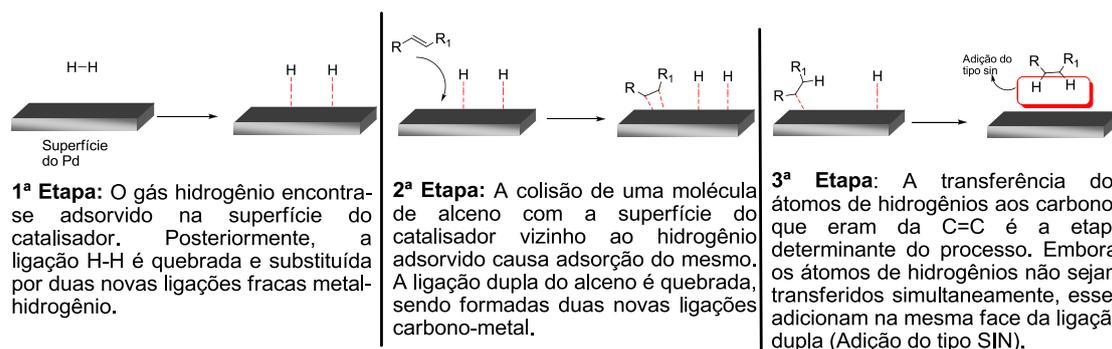
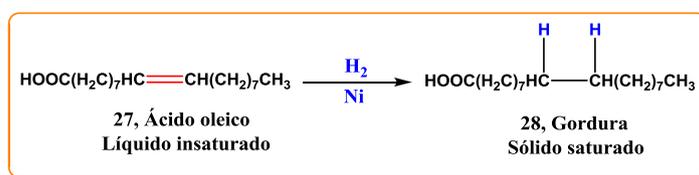


Figura 3. Etapas do processo de hidrogenação catalítica

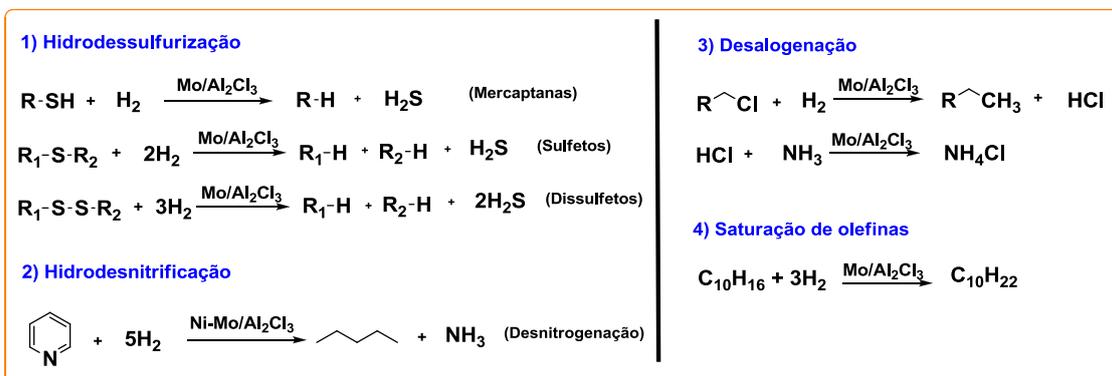
Deve-se ressaltar que a catálise heterogênea é empregada em diversos ramos industriais como, por exemplo, na área alimentícia, na qual se realiza a hidrogenação de óleos vegetais para a obtenção de margarinas (Esquema 7).²⁴



Esquema 7. Reação de hidrogenação do ácido oleico

Na petroquímica,²⁵ as aplicações industriais mais importantes de hidrogenação catalítica estão vinculadas ao processo de hidrotratamento (HDT) para remoção de impurezas, como enxofre, nitrogênio, cloretos e olefinas saturadas presentes nos combustíveis destilados (ex. nafta, querosene

e diesel) ao tratar a carga com hidrogênio na presença de um catalisador a temperatura e pressão elevadas. As reações de hidrodessulfurização, hidrodessnitrificação, desalogenação e hidrogenação catalítica (Esquema 8).²⁵



Esquema 8. Principais reações para hidrotratamento catalítico do petróleo

2.2.2. Produção industrial de amônia, ácido nítrico e ácido sulfúrico através da catálise heterogênea

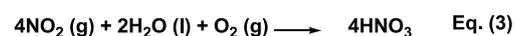
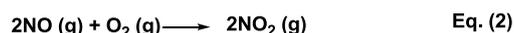
Outro segmento da indústria no qual a catálise heterogênea merece destaque baseia-se na produção em larga escala de amônia através de um processo conhecido como Haber-Bosch.²⁶ Esse consiste na reação entre o nitrogênio e o hidrogênio, na presença dos catalisadores (uma mistura de Fe, K₂O, CaO, MgO e Al₂O₃), sob 140 a 340 atm de pressão e 400 a 600 °C de temperatura. A síntese da amônia, desenvolvida por Fritz Haber em 1908, foi levada em escala industrial pelo engenheiro Carl Bosch.²⁶

A amônia é uma das substâncias mais produzidas no mundo. Ela entra na cadeia de produção principalmente de fertilizantes (ex. ureia, sulfato de amônia, nitrato de amônia e fosfatos de amônia), armas química, explosivos e outras munições.²⁷

O processo Haber foi usado na produção de explosivos, e foi um dos fatores que

permitiu a Alemanha prolongar a primeira guerra Mundial.^{26,27} Em 1918, Fritz e Bosch ganharam juntos o prêmio Nobel de química pelo desenvolvimento de um método eficiente para a produção de amônia. Entretanto, devido à participação de Fritz no desenvolvimento de armas químicas, esse prêmio só foi concedido em 1920.^{28,29}

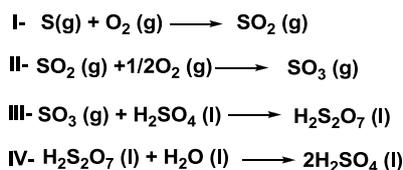
O ácido nítrico é obtido através de um processo conhecido como Ostwald. O químico alemão Wihelm Ostwald, o qual foi agraciado em 1909 com o prêmio Nobel pelos seus trabalhos na área de catálise, desenvolveu a síntese do ácido nítrico a partir da reação de oxidação da amônia (Equação 1).³⁰ Em um conversor catalítico a amônia é oxidada a óxido nítrico (gás) pelo oxigênio em temperatura a cerca de 800 °C e pressão de 5 atm, usando platina e ródio como catalisadores. Posteriormente, o óxido nítrico reage com o oxigênio presente no ar para formar o dióxido de nitrogênio, como mostrado na Equação 2. Este por sua vez, reage com a água levando à formação do ácido nítrico (Equação 3).³¹



Esquema 9. Processo Ostwald para produção industrial de ácido nítrico³¹

Outro interessante processo baseado em catálise heterogênea é a produção de ácido sulfúrico, em quatro etapas: I- Obtenção do SO₂ através da reação de combustão do enxofre; II- Conversão catalítica do dióxido de enxofre em trióxido de enxofre; III- Absorção do trióxido de enxofre pelo ácido sulfúrico

gerando o *oleum* H₂S₂O₇, conhecido com H₂SO₄ fumegante; IV- Diluição do *oleum* levando à formação do H₂SO₄. A segunda etapa do processo comumente utilizada para a obtenção do H₂SO₄ utiliza como catalisador o pentóxido de vanádio.³²



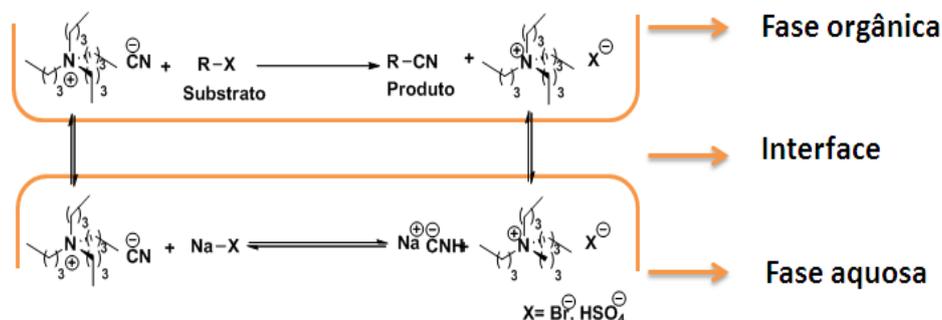
Esquema 10. As quatro etapas para produção de ácido sulfúrico

2.2.3. Catálise de transferência de fase (CTF)

A catálise heterogênea tornou-se bastante difundida a partir da década de 60, surgindo neste íterim um subtipo de catálise denominado catálise de transferência de fase (CTF).³³ Nessa reação, um catalisador promove a transferência de reagentes de uma fase a outra, conseqüentemente, facilitando a reação. Algumas vantagens da CTF sobre os métodos convencionais advêm da utilização de solventes não anidros e emprego de temperaturas brandas.³⁴ A

catálise de transferência de fase líquido-líquido (CTF-LL) é o método sintético mais empregado, entretanto, outros sistemas são conhecidos, como a CTF sólido-líquido (CTF-SL) e a gás-líquido (CTF-GL).³⁴

Mostrado no Esquema 11³³ a reação entre um halogeneto de alquila e o cianeto de sódio na presença de catalisadores de transferência de fase, como os sais de amônio quaternário (ex. tetra-*n*-butilamônio), acontece rapidamente em condições suaves, levando à formação na nitrila desejada.



Esquema 11. Preparação de nitrilas por catálise com transferência de fase³³

Os catalisadores utilizados nesses processos são extremamente úteis por serem solúveis, em certa extensão, tanto em água quanto em solventes orgânicos. O cátion amônio do reagente de transferência de fase forma um par iônico com o ânion solúvel em água (íon cianeto), e os grupos alquila do amônio proporcionam solubilidade na fase orgânica.³⁴ Uma vez nessa fase, o ânion do par iônico (íon cianeto) reage com o halogeneto insolúvel em água. Dois aspectos

importantes evidenciam o aumento da reatividade do nucleófilo e, conseqüentemente, aceleram a velocidade desta reação: I- fraca interação eletrostática entre o ânion cianeto e o cátion amônio, devido à presença de grupos alquila volumosos que blindam a carga positiva existente no átomo de nitrogênio; II- Efeito de solvatação fraco do nucleófilo (íon cianeto) pelo solvente não polar deixa essa

espécie livre, e conseqüentemente mais reativa.³⁴

Segundo Lucchese,³³ os CTF são classificados de acordo com suas solubilidades no meio de reação. Os sais de amônio quaternários e os éteres de coroa são os catalisadores normalmente utilizados em síntese orgânica. Outros representantes da primeira classe de catalisadores disponíveis comercialmente, incluem o cloreto de metiltrioctilamônio (Aliquat® 336), cloreto ou brometo de benziltriethylamônio (TEBA ou

TEBA-Br), hidróxido e halogenetos de tetra-*n*-butilamônio, hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton B). Os poliéteres macrocíclicos mais comumente utilizados na área química são os éteres de coroa e os criptandos. Esses possuem a capacidade de formar complexos ácido de Lewis/base de Lewis com íons metálicos, permitindo a solubilização de sais orgânicos e inorgânicos de metais alcalinos em solventes orgânicos apolares.³⁴

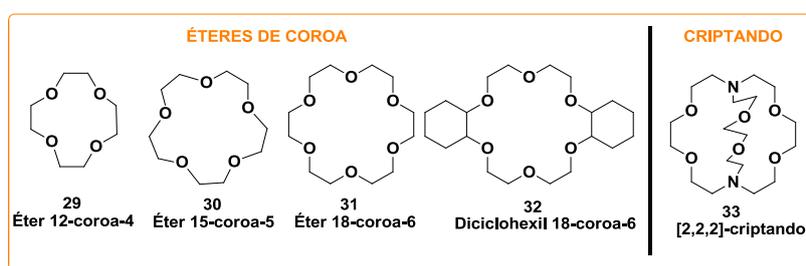


Figura 4. Exemplos de alguns dos éteres de coroa 29-32 e criptando 33

2.2.4. Reações de Acoplamento Cruzado

São muitas as reações onde a catálise heterogênea promovida por metais de transição são úteis e dentre essas se destacam as reações denominadas de acoplamento cruzado. Essas reações são muito importantes em síntese orgânica, sendo consideradas como uma das melhores abordagens em termos de formação de novas ligações C-C (Csp^2-Csp^2 , Csp^2-Csp , Csp^2-Csp^3).³⁵⁻⁴⁰

O reconhecimento da importância desse método foi dada pela concessão do Prêmio Nobel de 2010, outorgado aos pesquisadores japoneses Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki e ao americano Richard Heck.^{41,42} A Tabela 1 destaca as principais reações de acoplamento cruzado e os catalisadores empregados em cada tipo de reação.

Os complexos de metais de transição a base platina, paládio, níquel, cobre e ferro⁴³ são exemplos de catalisadores comumente

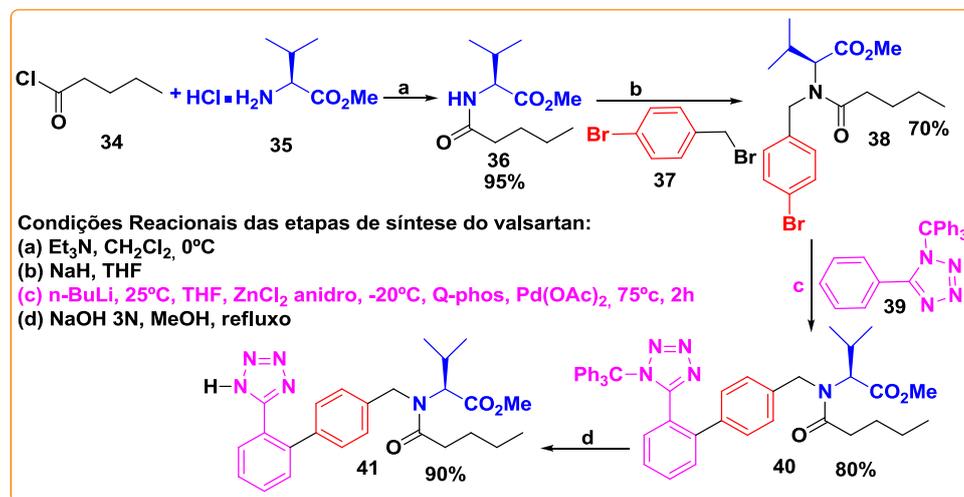
utilizados nas reações de acoplamento, sendo os complexos de paládio aqueles mais frequentemente empregados, devido a sua alta eficiência catalítica.⁴⁴

As reações de acoplamentos cruzados são amplamente utilizadas nas sínteses de moléculas de alto e baixo peso molecular com ampla possibilidade de aplicação industrial de preparação de novos fármacos contra o câncer e AIDS e defensivos agrícolas, dentre outros.⁴⁵ Além disso, a síntese total de moléculas com estruturas complexas pode ser obtida através de um número reduzido de etapas sintéticas, com elevada seletividade.⁴⁶ Essas reações também são utilizadas para a obtenção de cristal líquido utilizado na fabricação de telas de TV e celular.

No Esquema 12 está mostrada a síntese do valsartan (**41**) (Diovan®),⁴⁷ um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca, cujo mecanismo de ação consiste na inibição dos receptores de angiotensina II (AT-II).

<p>Reação de Kumada-Corriu-Tamao⁴⁴</p> $R-X + R_1MgX \xrightarrow[Ni(0)Ln]{Pd(0)Ln} R-R_1$ <p>R = alquila, vinila, arila R₁ = alquila, vinila, arila X = Cl, Br, I, OTf</p>	<p>Reação de Heck⁴⁶</p> $R-X + \begin{matrix} R_2 \\ \\ C=C \\ \\ R_3 \end{matrix} \begin{matrix} R_1 \\ \\ H \end{matrix} \xrightarrow[base]{cat. (Pd^0)Ln} \begin{matrix} R_2 \\ \\ C=C \\ \\ R_3 \end{matrix} \begin{matrix} R_1 \\ \\ R \end{matrix}$ <p>R = arila, vinila, alquila (com carbono β sem H) R₁, R₂, R₃ = alquila, arila, vinila X = Cl, Br, OTf, OTs, N₂⁺, Te</p>
<p>Reação de Negishi⁴⁶</p> $R-X + R_1ZnX \xrightarrow[Ni(0)Ln]{Pd(0)Ln} R-R_1$ <p>R = arila, benzila, vinila, alquila, propargila R₁ = alquila, arila, vinila, benzila X = Cl, Br, I, OTf, OTs, OAc X' = Cl, Br, I</p>	<p>Reação de Stille⁴⁶</p> $R-X + R_1SnR_2 \xrightarrow{Pd(0)Ln} R-R_1$ <p>R = arila, benzila, vinila, acila, alila R₁ = alquila, arila, vinila, benzila, alila R₂ = alquil X = Cl, Br, I, OTf, OTs</p>
<p>Reação de Sonogashira⁴⁶</p> $R-X + R_1-C\equiv C-H \xrightarrow[base (aminas)]{Pd^0Ln, cat. Cu^+} R_1-C\equiv C-R$ <p>R = arila, benzila, vinila R₁ = alquila, arila, vinila X = Cl, Br, I, OTf, OTs</p>	<p>Reação de Suzuki⁴⁶</p> $R-X + R_1B(OH)_2 \xrightarrow{Base} R-R_1$ <p>R = alquila, alquinila, arila, benzila, vinila R₁ = alquila, alquinila, arila, vinila X = Cl, Br, I, OTf, OTs</p>
<p>Reação de Hiyama⁴⁶</p> $R-X + R_1SiR_2 \xrightarrow[F^- \text{ ou Base}]{Pd(0)Ln} R-R_1$ <p>R = alquila, vinila, arila R₁ = alquila, vinila, arila R₂ = alquil X = Cl, Br, I, OTf</p>	

Quadro 1. Exemplos de reações de acoplamento cruzado

Esquema 12. Síntese do valsartan **41**

Na terceira etapa da síntese do valsartan (**41**), a reação de acoplamento cruzado de Negishi permitiu a construção da ligação C-C do tipo arila-arila na presença do catalisador acetato de paládio.

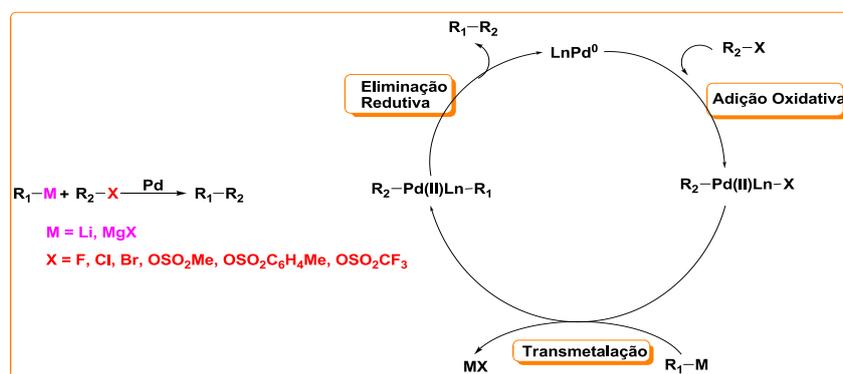
Embora a síntese de **41** tenha sido descrita na literatura empregando-se o

método de acoplamento de Suzuki-Miyaura,⁴⁸ o uso de organometálico de zinco, formado *in situ* na reação c (Esquema 12), tornou o método sintético mais viável, em função desse reagente possuir alta quimiosseletividade. Ao contrário dos organozinco, organoboranos são bastante

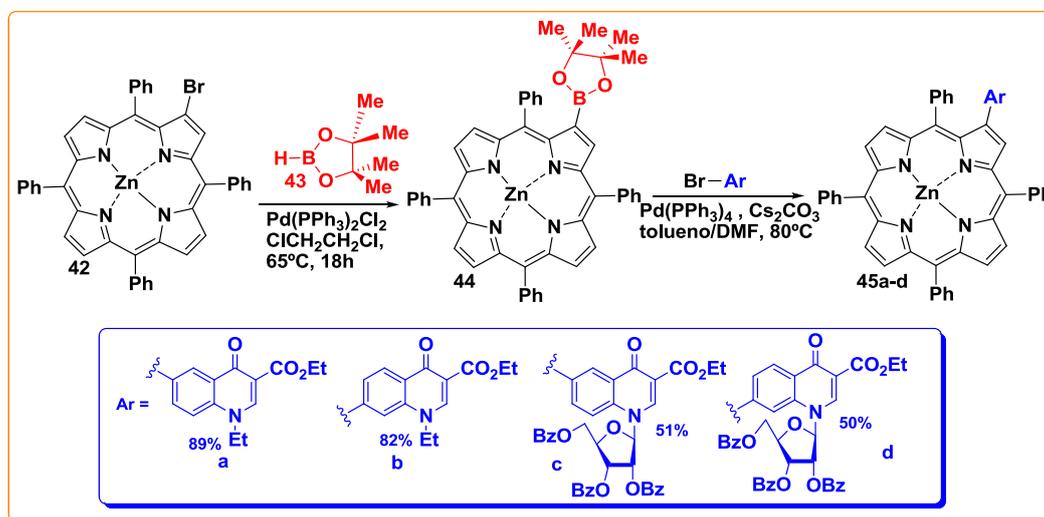
tolerantes à presença de vários grupos funcionais, como vinilas, carbonilas, ciclopropilas, nitrilas). Além disso, o organozinco apresenta melhor atividade na etapa de transmetalção, conforme mostrado no ciclo catalítico do paládio (Esquema 13). Cabe ressaltar, que as etapas do ciclo catalítico das reações de acoplamento cruzado podem ser racionalizadas, conforme mostradas no Esquema 13, onde R_1-M é um composto

organometálico; R_2-X é um reagente orgânico eletrofílico; R_1-R_2 é uma nova ligação carbono-carbono.⁴⁷ O catalisador de paládio é empregado devido a sua alta eficiência catalítica.

Recentemente, Cavaleiro e colaboradores utilizaram derivados do ácido borônico para realizar o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre a porfirina e diferentes sistemas quinolônicos (Esquema 14).⁴⁹



Esquema 13. Ciclo catalítico simplificado do paládio em reações de acoplamento cruzado⁴⁷



Esquema 14. Preparação de porfirinas conjugadas com o sistema quinolônico 45a-d

2.2.5. Reações de metátese

As reações de dupla troca ou metátese envolvem a troca de ligações covalentes entre dois alcenos ou entre um alceno e um

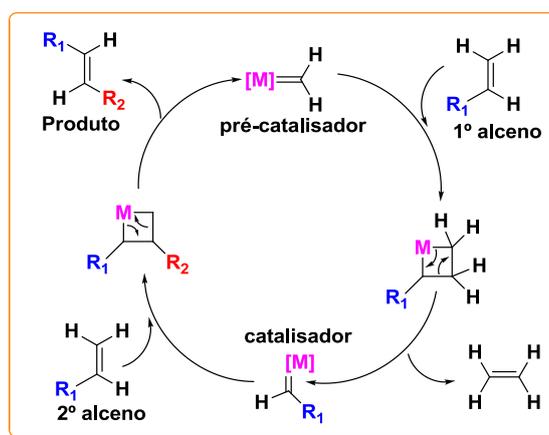
alcino. Conforme observado no mecanismo de metátese cruzada no Esquema 15, as ligações duplas do alceno são rearranjadas na presença de um complexo metal-carbeno, representando um método catalítico de

quebra e formação da ligação carbono-carbono.⁵⁰

Embora essa reação seja conhecida desde meados do século passado, com o advento de novos e eficientes catalisadores desenvolvidos pelos pesquisadores Chaubin, Grubbs e Schrock, laureados com o Prêmio Nobel da Química em 2005, esta metodologia emergiu como uma importante ferramenta em síntese orgânica.⁵¹ A metátese de olefinas envolve os seguintes tipos de reações^{50,52}: I-

metátese por fechamento de anel (RCM); II- reação de metátese cruzada (CM); III- reação de abertura de anel por metátese e metátese cruzada (ROM/CM); IV- reação de abertura e fechamento de anel por metátese (ROM/RCM); V- Polimerização via metátese por abertura de anel (ROMP) e VI) Polimerização metatética de dienos acíclicos (ADMET).

Alguns exemplos de catalisadores metal-carbeno estão ilustrados na Figura 5.⁵⁰



Esquema 15. Mecanismo de metátese cruzada

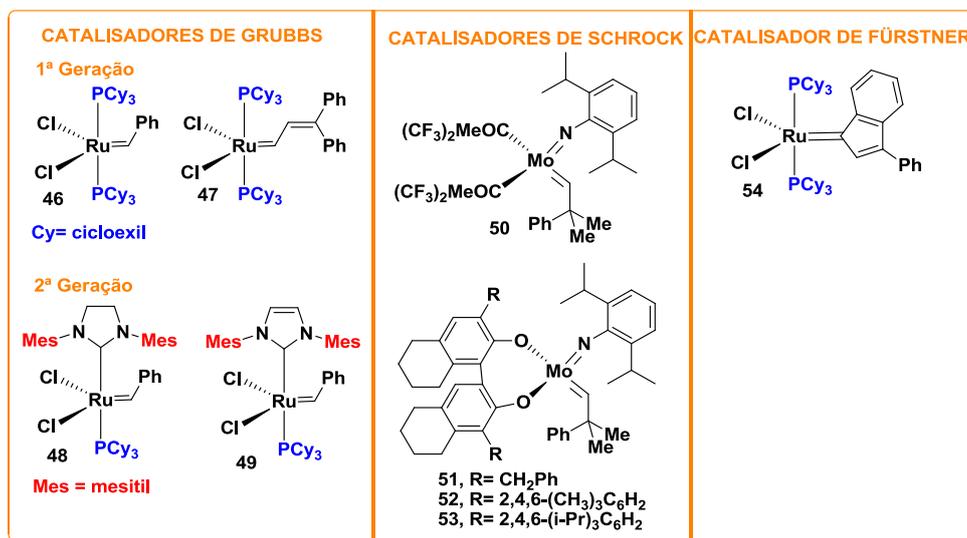


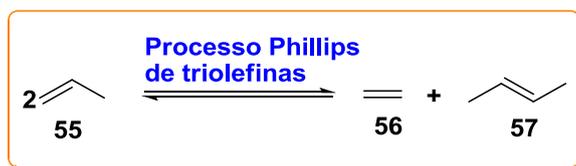
Figura 5. Exemplos de catalisadores metal-carbeno para reações de metátese

Industrialmente, a metátese é utilizada para a produção de algumas olefinas pelo processo de metátese cruzada empregando catalisadores de molibidênio. Químicos da

Phillips Petroleum sintetizaram etileno (**56**) e 2-buteno (**57**) por esta metodologia, em um trabalho conhecido como Processo Phillips de triolefinas (Esquema 16).⁵⁰

A reação de metátese cruzada entre os alcenos etileno (56) e o 2,4,4-trimetil-2-penteno (58), etapa principal do "Shell Higher Olefin Process" permitiu à obtenção dos

isobutileno (59) e o 3,3-dimetil-1-buteno (60, neo-hexeno), sendo este último composto usado na indústria de perfumes.⁵¹



Esquema 16. Obtenção de olefinas por metátese



Esquema 17. Reação de metátese como etapa chave do SHOP

3. Biocatálise: aspecto geral

A biocatálise pode ser definida como modificações específicas da estrutura molecular de uma substância catalisada por meios biológicos, como células íntegras ou imobilizadas, enzimas ou seus extratos e micro-organismos.^{52, 53} Os processos biocatalíticos englobam as características da química verde, que Paul Anastas e John Warner⁵⁴ definiram brilhantemente em doze princípios e, mais recentemente, Machado⁵⁵ acrescentou outros 12 princípios. Dentre esses princípios estão incluídos: a) a prevenção da produção de resíduos; b) a formação de substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade ao homem e ao meio ambiente; c) a utilização de matérias-primas renováveis; e d) a busca por metodologias mais eficientes na área de catálise.⁵⁵

A utilização desses princípios em química verde permite a realização de diversas

reações com seletividade, especificidade e eficiência elevadas.⁵⁶ Essas características são importantes pois tornam as reações ambientalmente seguras com uma maior economia de energia, geralmente culminando na diminuição dos custos operacionais para obtenção do produto.⁵⁷

Atualmente, a biocatálise é um dos processos mais promissores para a síntese de compostos de alto valor agregado e as enzimas e células são os biocatalisadores mais frequentemente utilizados. Esses biocatalisadores apresentam vantagens e desvantagens (Tabela 1).^{58,59}

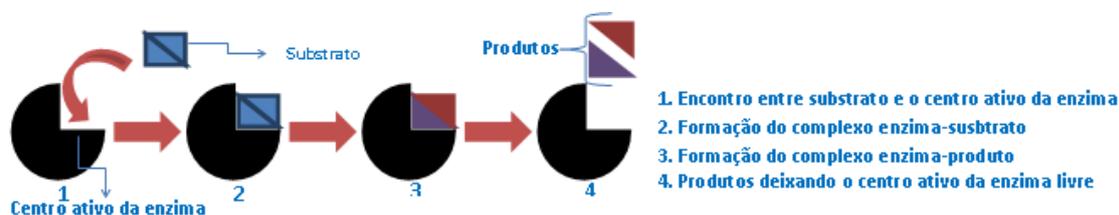
Enzimas e células podem ser imobilizadas pela sua fixação em matrizes sólidas, seja por adsorção ou aprisionamento em membranas semipermeáveis.⁶⁰ Este processo é vantajoso, pois permite várias vezes a reutilização do biocatalisador, além de aumentar a estabilidade de enzimas e substratos. Além disso, diminui o risco de contaminação e de formação de subprodutos na reação.

Tabela 1. Algumas vantagens e desvantagens na utilização dos biocatalisadores

	Vantagens	Desvantagens
Células	Baixo custo; regeneração natural de cofatores e estabilidade operacional.	Instáveis em solvente orgânico; ocorrência de reações secundárias.
Enzimas	Permite a permeabilidade do substrato na membrana da célula; elevada eficiência catalítica; elevada estabilidade em solvente orgânico; apresentam quimio-, regio- e enantiosseletividade;; atuam sob condições suaves de temperatura, pressão e pH; facilidade de isolamento do(s) produto(s).	Processo dispendioso; utilização de cofatores (NADP, NAD, ATP, K^+ , Fe^{2+} ou Fe^{3+}); poucos produtores de enzimas no ramo industrial.

As enzimas exibem estereoespecificidade, regio e quimiosseletividade.⁶¹ A especificidade de uma enzima é determinada pela sua facilidade de combinar-se com um substrato formando o complexo enzima-substrato, subsequentemente catalisando a conversão deste a um produto (Figura 6).⁶²

Nesta etapa de formação do complexo, algumas enzimas necessitam de cofatores (ex. K^+ , Ca^{2+} , Fe^{2+} e Fe^{3+}) ou coenzimas (ex. nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) e trifosfato de adenosina (ATP)). Estas últimas quando utilizadas elevam o custo do processo biocatalítico.⁶²

**Figura 6.** Interação entre enzima-substrato originando o produto desejado

O alto grau de especificidade deve-se a região do sítio ativo da enzima, a qual é complementar em tamanho, forma e natureza química à molécula do substrato, conforme mostrado na Figura 6. A mudança conformacional induzida pelo substrato em enzimas é documentada na literatura através de diversas teorias.⁶² A teoria do encaixe induzido, proposta por Koshland e colaboradores, é a mais aceita e considera a capacidade do substrato de induzir uma mudança conformacional na enzima para se adaptar a sua estrutura tridimensional. Esta mudança pode ser transmitida às subunidades vizinhas, induzindo na enzima um arranjo espacial preciso e específico responsável pelo processo catalítico.⁶³

A quimiosseletividade refere-se à seleção de um determinado grupo funcional presente no substrato. Se houver outros grupos no substrato, estes permanecerão inalterados frente à catálise enzimática. A enantiosseletividade, por sua vez, refere-se ao reconhecimento do centro quiral presente na molécula, identificando, conseqüentemente, os pares de enantiômeros.^{59, 64}

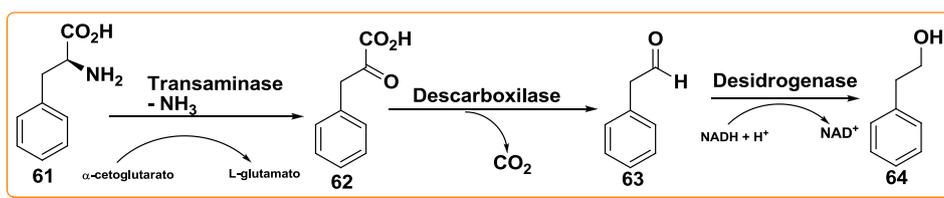
Segundo a União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (IUBMB)⁶⁵ as enzimas encontram-se divididas em seis classes, incluindo oxidoreductase, transferase, hidrolase, liase, isomerase e ligase, de acordo com a função desempenhada na reação química.

Essas enzimas podem ser aplicadas em várias áreas distintas, conforme alguns exemplos mostrados a seguir:

3.1. Aplicação da biocatálise em diferentes segmentos industriais

Nas indústrias de alimentos, cosméticos e perfumes destaca-se à síntese do 2-feniletanol (**64**), uma substância que possui um aroma característico de pétalas de rosas. Essa substância pode ser obtida de óleos essenciais de plantas, como jasmims, narcisos e lírios.⁶⁶ Entretanto, as concentrações obtidas de **64** por extração do óleo essencial são muito baixas, o que torna o processo

dispendioso. A reação de bioconversão do aminoácido (L)-fenilalanina (**61**, L-PHE) em 2-feniletanol (**64**) é conhecida como a síntese de Ehrlich. No Esquema **18**, o isômero do aminoácido fenilalanina (**61**), produzido pela espécie de levedura *Kluyveromyces marxianus*, é submetido à reação de transaminação, transformando-se no fenilpiruvato **62**. Nesta etapa ocorre liberação de amônia, que se condensa ao α -cetoglutarato formando glutamato, um receptor do grupo amônia. Posteriormente, o fenilpiruvato **62** sofre reação de descarboxilação, levando à obtenção do fenilacetaldeído **63**, que subsequentemente é reduzido pela ação da enzima álcool desidrogenase ao álcool **64**.⁶⁶

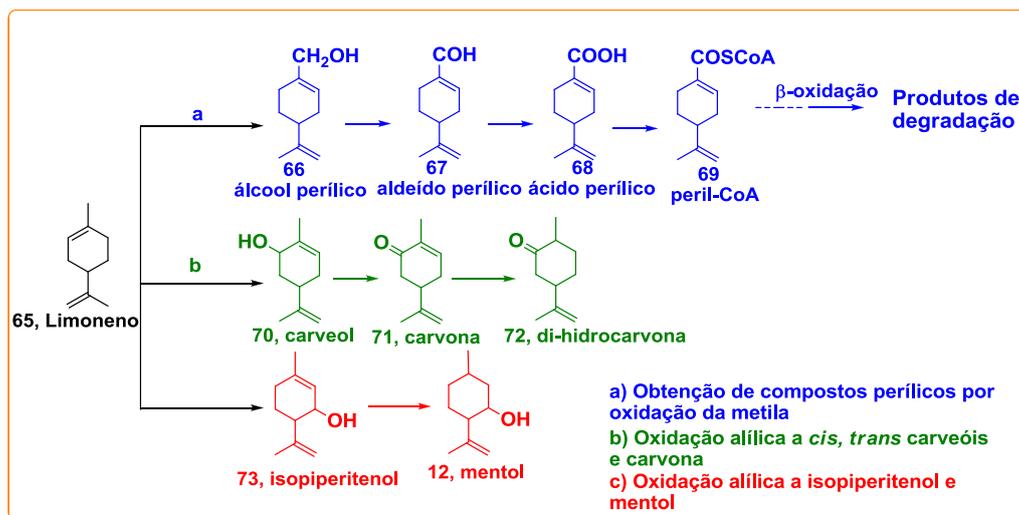


Esquema 18. Reação de bioconversão da (L)-fenilalanina (**61**) em 2-feniletanol (**64**)

A biotransformação de terpenos, como mostrado no Esquema **19**, é de grande importância por possibilitar a produção de produtos (ex. aromas e fragrâncias), que possuem alto valor agregado, sob condições brandas de reação.^{67,68} Um representante desta classe é o limoneno (**65**)- (4-isoprenil-1-metil-ciclo-hexeno)- que se apresenta abundantemente na natureza na forma de dois enantiômeros: o (S)-(-)-limoneno, que pode ser extraído de diversas plantas como da *Mentha* spp. e apresenta odor característico de limão e o (R)-(+)-limoneno, composto majoritário dos óleos das cascas de limão e laranja e do óleo essencial de alcarávia, que apresenta odor característico de laranja. Nos vegetais, esses terpenos têm

por funções a prevenção à desidratação e a inibição de crescimento microbiano.⁶⁷

Em geral, nos óleos cítricos o (R)-(+)-limoneno é o seu mais expressivo componente e o interesse nessa substância se justifica pela sua ampla aplicabilidade: solvente para resina, aplicações na produção de borrachas e tintas, na síntese do mentol (**12**).⁶⁸ A grande regio e enantioespecificidade enzimática do limoneno **65** faz com que numerosos micro-organismos e células de plantas sejam capazes de transformá-lo em inúmeros compostos de aromas de alto valor comercial como álcool perílico (**67**), carvona (**71**) e mentol (**12**).⁶⁷



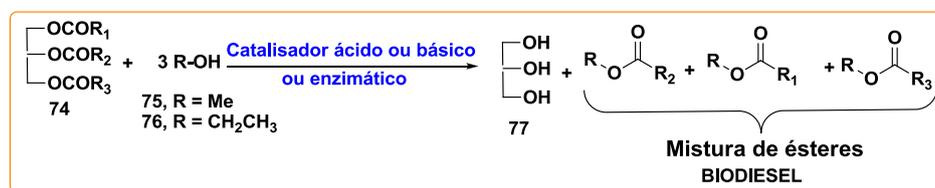
Esquema 19. Alguns exemplos das principais biotransformações do limoneno 65

Aplicações da biocatálise nas indústrias de bebidas e alimentícia incluem a produção de bebidas alcoólicas (ex. vinho e cerveja) e pão, respectivamente, pela ação da *Saccharomyces cerevisiae*, conhecida vulgarmente como levedura de padeiro ou da cerveja. Essa é capaz de produzir o etanol, presente em bebidas fermentadas, e dióxido de carbono, que permite à expansão da massa do pão, a partir de açúcares.⁶⁹

A aplicação da biocatálise como um método alternativo para a produção de biodiesel, um combustível renovável e biodegradável, é de extrema importância, uma vez que suas propriedades são similares às dos combustíveis derivados de petróleo. Além disso, o biodiesel oferece vantagem para o meio ambiente, como a redução de

emissões de dióxido de carbono, um dos principais responsáveis pelo efeito estufa.⁷⁰

Na produção do biodiesel, o método mais utilizado envolve a reação de transesterificação entre óleos vegetais e álcool metílico ou etílico na presença de catalisadores ácidos ou básicos. Nessa última, podem ser observadas reações de saponificação que dificultam o processo de isolamento dos ésteres metílicos ou etílicos formados. Além disso, em ambos os casos pode ocorrer à corrosão dos reatores, e uma grande quantidade de água é empregada durante o processo de tratamento dos ésteres,^{71,72} gerando um volume considerável de rejeito aquoso, que é neutralizado antes do descarte (Esquema 20).



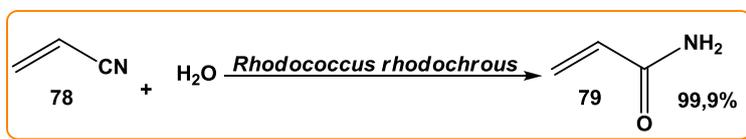
Esquema 20. Formação do biodiesel via catálises ácida, básica e enzimática

Outros exemplos de matérias-primas que podem ser usadas como fonte de triglicerídeos para a produção de biocombustíveis são a gordura animal,

espuma de esgoto, óleos e gorduras residuais.^{72,73}

A transesterificação enzimática de triglicerídeos **75** e **76** é uma alternativa aos métodos descritos anteriormente, uma vez que as enzimas são catalisadores naturais biodegradáveis encontrados em organismos vivos. Embora a produção das lipases utilizadas na produção do biodiesel seja de alto custo, os ganhos ambientais desse processo são incontestáveis, uma vez que são capazes de catalisar reações em condições moderadas de temperatura e de pressão, e porque elas minimizam os efeitos da corrosão em alguns processos químicos.⁷³

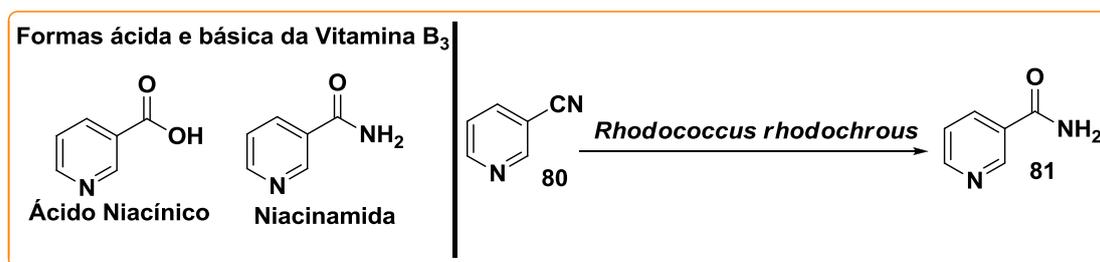
Outro exemplo de aplicação do processo biocatalítico é a síntese da acrilamida (**79**), desenvolvida pelos pesquisadores da Mitsubishi Rayon, utilizando como catalisador o micro-organismo *Rhodococcus rhodochrous*,⁷⁴ (Esquema **21**). Esse é responsável pela produção da enzima nitrila hidratase que catalisa a reação de hidratação de uma nitrila gerando a amida correspondente. Esta reação é altamente seletiva e apresentou um rendimento de 99,9%.



Esquema 21. Síntese da acrilamida **79** via biocatálise

Cabe destacar que a produção anual de acrilamida (**79**) alcança de 80 a 100 mil toneladas por ano.⁷⁵ Essa substância é utilizada na produção do polímero poliácrlamida, que atua como agente floculante em processos de depuração de águas de consumo e industrial.⁷⁶ A acrilamida (**79**) é carcinogênica e pode haver o risco de se encontrar vestígios da mesma na água potável. Por esta razão, existe no Brasil a Portaria do Ministério da Saúde de nº. 2914, de 12 de Dezembro de 2011, que estabelece o limite de 0,5 µg/L de acrilamida presente na água potável. Este é o limite também é exigido pela Organização Mundial da Saúde.⁷⁷

A síntese da vitamina B₃ (**81**) também ocorre por biocatálise.⁷⁸ Essa é designada sob as formas ácida e básica, conhecidas como ácido niacínico e niacinamida, respectivamente. Faz-se necessária a ingestão diária de vitamina B₃ através da alimentação (ex. carnes magras, carnes de aves domésticas, peixes) ou via medicamentosa quando não consumir quantidade suficiente para suprir as necessidade diárias do organismo.⁷⁸ A forma básica da vitamina B₃ é produzida pela indústria Lonza⁷⁹ através da reação de hidratação da 3-cianopiridina **80** pela bactéria *Rhodococcus rhodochrous*.



Esquema 22. Obtenção da niacinamida (**81**, vitamina B₃) por processo biocatalítico

A aplicação da biocatálise em indústrias de papel é uma das formas alternativas de se melhorar a qualidade de seus efluentes ricos em materiais orgânicos e inorgânicos, que podem causar sérios danos aos corpos aquáticos receptores.⁸⁰ Contudo, a indústria de celulose e papel indiscutivelmente representa um dos setores industriais mais importante do mundo, sendo o Brasil o quarto maior produtor mundial de celulose, segundo a Associação Brasileira de Celulose e Papel (Bracelpa).⁸¹ Apesar deste fato, o alto consumo de papel aliado às etapas do seu processo de produção (polpação, branqueamento e processamento do papel) geram um grande volume de efluentes, contribuindo para o aumento de poluentes, no meio ambiente.⁸⁰

A etapa de branqueamento do papel tem como objetivo remover e modificar a lignina residual das fibras, substância responsável pela coloração escura da polpa de celulose.⁸⁰ Durante o processo de branqueamento, a polpa é tratada com reagentes químicos ácidos (ex. Cl_2 , ClO_2 , NaClO , O_2 , O_3) e básicos (ex. NaOH e H_2O_2), que se alternam no tipo e no número de sequências de branqueamento adotadas por cada indústria de celulose.⁸² Essa etapa é a responsável pela geração de uma grande quantidade de poluentes⁸⁴ como os organoclorados que são extremamente tóxicos para o meio aquático.⁸³ Por este motivo, na etapa de branqueamento, as enzimas celulases e xilanases estão substituindo o gás cloro, que é empregado industrialmente neste processo. As primeiras são produzidas pelo fungo *Trichoderma* e atuam retirando materiais lenhosos da matéria-prima que prejudicam a qualidade da polpa de celulose.⁸⁵ Outros exemplos de fungos filamentosos dos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* e *Cladosporium* produzem as enzimas celulases. As xilanases são extraídas dos fungos do gênero *Aspergillus*⁸⁶ e degradam a xilana, substância presente na polpa de celulose. Cabe ressaltar, que o pré-tratamento com essas enzimas não branqueia ou deslignificam a polpa, mas tornam a polpa mais fácil para o branqueamento nas fases subsequentes do branqueamento químico, além de

proporcionar uma redução nas quantidades de reagentes químicos.

Na indústria têxtil, as celulases são empregadas para retirada do excesso de corante no jeans, evitando danos às fibras do tecido. Este processo é denominado bioestonagem.⁸⁷

A utilização de proteases e lipases em detergentes melhora a remoção de manchas de origem biológica (ex: sangue, extrato vegetais, suor e molhos), conseqüentemente, diminuindo o tempo de lavagem. Além disso, as enzimas em detergentes promovem a degradação de graxas, como lipídios.⁸⁸ As lipases também são empregadas por padeiros para melhorar a textura de pães, em cervejarias para eliminar a turvação da cerveja e acelerar o processo de fermentação.⁸⁹

A biocatálise é uma ferramenta extremamente útil na síntese de substâncias enantiomericamente puras, destacando-se àquelas aplicadas na área de química medicinal. Nesta parte do trabalho, será feita uma abordagem breve sobre a importância da quiralidade na área de química farmacêutica. Em seguida, serão mostradas as diferentes aplicações da biocatálise na síntese de fármacos enantiomericamente puros.

3.1.1. Importância da quiralidade na área de Química Medicinal

Durante décadas o termo quiralidade foi um fator negligenciado pela comunidade científica. A talidomida, por exemplo, causou a malformação de milhares de fetos, quando administrada, na década de 1960, a várias gestantes para combater enjoos matinais.⁹⁰ O enantiômero (*S*) está relacionado com os efeitos teratogênicos da talidomida, enquanto o enantiômero (*R*) é responsável pelas suas propriedades sedativas.⁹⁰ É importante destacar que um par de enantiômeros pode apresentar ações diversificadas sobre os organismos vivos, levando a diferentes sabores, odores e ações

biológicas. Este fato deve-se as diferentes propriedades físicas dos diastereoisômeros formados a partir da interação entre os enantiômeros de um substrato e os receptores biológicos, que são moléculas quirais.⁹¹ De maneira geral, devido à formação de complexos diastereoisoméricos um par de enantiômeros ao interagir com um bioreceptor específico poderá apresentar as seguintes possibilidades: I- apenas um dos enantiômeros apresentar atividade,

enquanto o outro é inativo; II- os enantiômeros podem apresentar atividade farmacológica semelhante, entretanto um apresenta maior atividade que o outro; III- os enantiômeros podem apresentar comportamentos biológicos distintos.⁹²

Na Figura 7 encontram-se alguns fármacos e suas diferentes atividades farmacológicas atribuídas de acordo com o centro quiral que possuem em sua estrutura química.^{93,94}

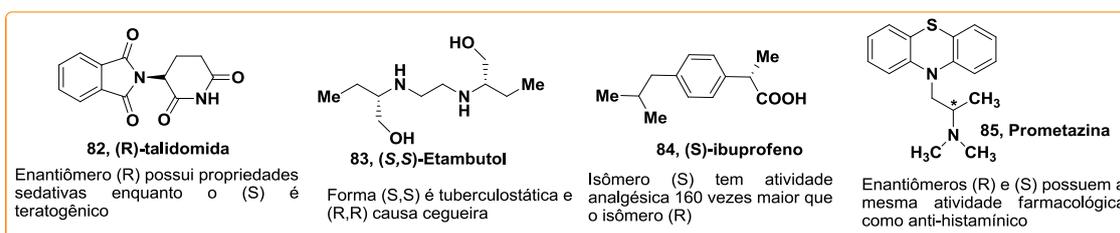
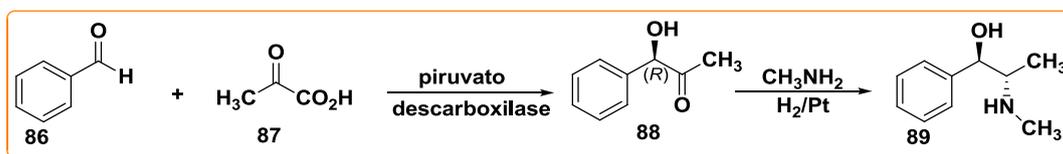


Figura 7. Fármacos quirais e suas respectivas atividades farmacológicas

A dificuldade de se obter uma única substância na sua forma enantiomericamente pura somente através de métodos convencionais, muitas vezes, torna a rota sintética inviável.⁹⁵ As metodologias estereosseletivas⁹¹ e os métodos de separação de enantiômeros são ferramentas úteis que permitem a síntese e o isolamento de fármacos puros.⁹⁵

3.1.2. Alguns exemplos de reações biocatalíticas na área farmacêutica

A (1*R*, 2*S*)- efedrina (**89**), um alcaloide derivado de diversas espécies de *Ephedra*, é usada clinicamente no tratamento da asma.⁹⁶ O precursor da efedrina, fenilacetilcarbinol **88**, é produzido em escala industrial pela BASF⁹⁷ e sua síntese está mostrada no Esquema **23**. A reação de condensação entre duas matérias-primas pró-quirais benzaldeído **86** e ácido pirúvico **87** catalisada pela enzima piruvato descarboxilase, permitiu a obtenção de forma enantiosseletiva do isômero (*R*) de **88**, que posteriormente é submetido à reação de aminação redutiva, transformando-se no produto **89**.^{66,97}



Esquema 23. Síntese da efedrina **89** utilizando o método de biocatálise

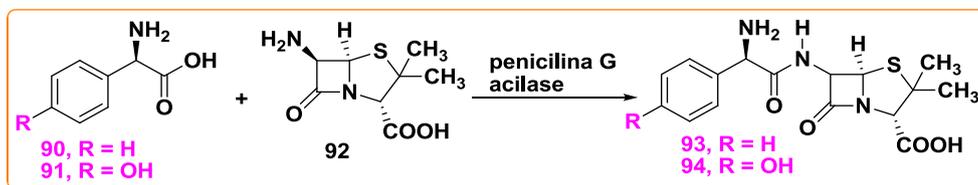
A ampicilina **93** e amoxicilina **94** são antibióticos β -lactâmicos que apresentam amplo espectro de ação e possuem mecanismo de ação via inibição da síntese

proteica na parede celular das bactérias.⁹⁸ A síntese dessa substância é catalisada pela enzima penicilina G acilase (imobilizada em

gel de agarose), devido a sua elevada especificidade e seletividade.⁹⁹

O Fabricante Prodotti, de São Paulo, produz esses antibióticos reagindo o ácido 6-amino-penicilânico **92** com o éster metílico

da (D)-fenilglicina (**90**) e (D)-*p*-hidroxifenilglicina (**91**), obtendo a ampicilina (**93**) e amoxicilina (**94**), respectivamente. (Esquema 24).¹⁰⁰



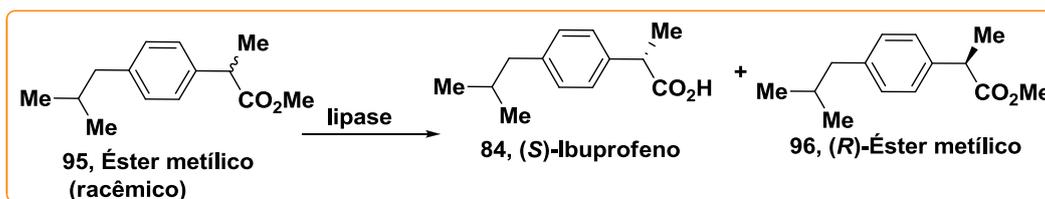
Esquema 24. Síntese dos antibióticos ampicilina (**93**) e amoxicilina (**94**) por biocatálise

A reação de hidrólise enzimática de ésteres racêmicos de ibuprofeno, derivados do ácido fenilpropiónico (Esquema 25), utiliza a enzima lipase da *Candida* sp. Este processo é usado para a obtenção industrial do anti-inflamatório não esteroideal (AINE) (*S*)-Ibuprofeno, espécie responsável pelas atividades analgésica e antitérmica dos medicamentos comumente conhecidos como Alivium,¹⁰¹ Advil,¹⁰² Buscofem¹⁰³ ou Artril.¹⁰⁴

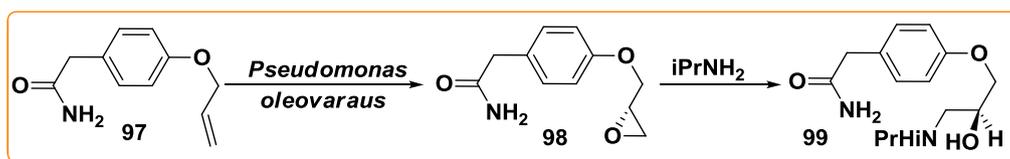
Na resolução enzimática, um dos enantiômeros é quimicamente transformado

com maior velocidade que o outro. A formação de estados de transição diastereoisoméricos entre o par de enantiômeros e a enzima é o fenômeno responsável pelas diferenças de velocidades de reação.⁹²

O fármaco (*S*)-atenolol **99**, um importante β -bloqueador usado no controle de quadros de hipertensão, é obtido industrialmente através da reação de epoxidação de olefina com *Pseudomonas oleovarous* (Esquema 26).¹⁰⁴



Esquema 25. Obtenção do (*S*)-Ibuprofeno **84** via resolução sintética



Esquema 26. Síntese do (*S*)-atenolol **99**

A atorvastatina **100** (Lipitor®) é um fármaco usado no tratamento de hiperlipidemia, que consiste em valores anormalmente elevados de gordura no sangue. A atorvastatina é um fármaco líder em venda no mundo, cuja patente expirou no Brasil em dezembro de 2010.¹⁰⁵ Essa substância é sintetizada, desde 2002, por método biocatalítico pela indústria farmacêutica Pfizer, que faturou, no ano de 2011, com este fármaco, cerca de US\$ 7,7

bilhões, segundo a IMS HEALTH, uma empresa que audita o mercado farmacêutico mundial.¹⁰⁶

Outros fármacos obtidos por processos biocatalíticos incluem o antibiótico cefalexina **101**,¹⁰⁷ o miglitol (**102**), indicado no tratamento do diabetes mellitus do tipo II;¹⁰⁸ captopril (**103**), um anti-hipertensivo inibidor da enzima conversora de angiotensina II;¹⁰⁹ o anti-inflamatório não esteroideal naproxeno (**104**).⁹²

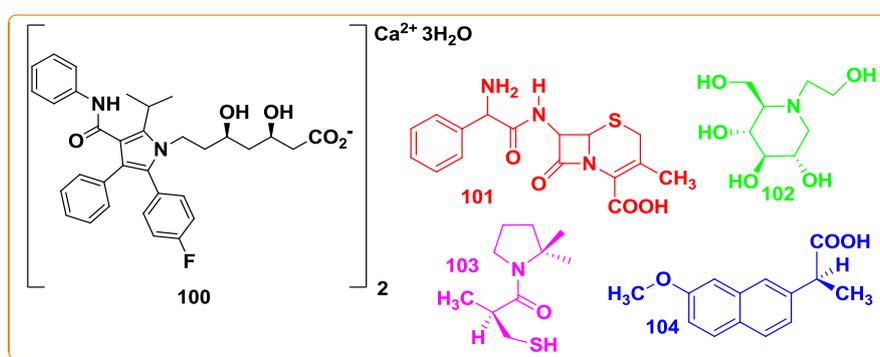


Figura 8. Alguns exemplos de fármacos obtidos por biocatálise

3.1.3. Biocatálises em meios não convencionais

As catálises enzimáticas são típicas reações de meios aquosos, que de um modo geral, já possuem a cinética pré-estabelecida em água. Sabe-se que as reações enzimáticas são sensíveis as variações no meio de reação como força iônica, temperatura, pressão e pH.¹¹⁰ Portanto, qualquer alteração nas condições de reação poderá induzir uma modificação na estrutura tridimensional da enzima, podendo esta tornar-se inativa, caso essa alteração seja brusca.⁸⁷

A biocatálise em meio não aquoso é limitada pela mínima quantidade de água necessária para manter a camada de hidratação da enzima, requerida para a sua função catalítica. Essa aumenta a mobilidade e flexibilidade dos sítios ativos, e, simultaneamente, a polarização da estrutura

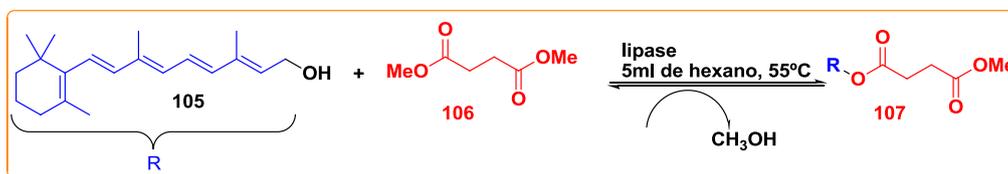
proteica. Além disso, essa quantidade é dependente da característica de cada enzima.¹¹¹ Em resumo, a água é requerida para função catalítica da enzima em solventes orgânicos.

Os métodos alternativos, nos quais a biocatálise ocorre em meios não convencionais ou aquo-restritos, incluem enzimas imobilizadas,^{112,113} solventes orgânicos, fluidos supercríticos¹¹⁴ (ex. CO_2 , etano, etileno, hexafluoreto de enxofre, fluorfórmio) e os líquidos iônicos (ex. tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazol).¹¹⁵ Esses têm por finalidade aumentar a solubilidade da enzima em solventes orgânicos, elevar a estabilidade e seletividade enzimática, além de melhorar o rendimento da reação.¹¹¹ A seguir, serão mostrados alguns exemplos de métodos de biocatálise em meios não convencionais.

No Esquema 27, o retinol ou vitamina A **105**, uma substância importante para o

crescimento e diferenciação das células epiteliais, foi submetido à reação de esterificação com succinato de metila **106**, levando ao succinato de metil retinol **107**, um carreador de ácido láctico.^{116a,b} Nessa reação,

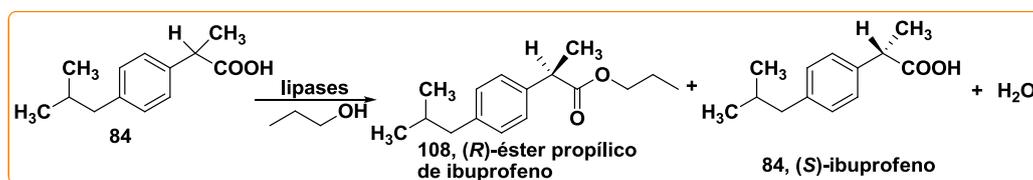
foram utilizados diferentes tipos de lipases imobilizadas, como as lipases da *Candida antarctica* e do *Rhizomucor miehei* imobilizadas em resinas acrílica e aniônica Duolite 568N, respectivamente.



Esquema 27. Esterificação do retinol **105** por enzima imobilizada

Carvalho e colaboradores¹¹⁷ propuseram uma maneira bem simples de obter o enantiômero (*S*) presente na mistura racêmica do fármaco ibuprofeno (**84**), através da reação de esterificação usando lipase, que apresenta enantiosseletividade para a forma (*R*)-ibuprofeno. A enzima catalisa

seletivamente a conversão para (*R*)-éster, deixando a forma (*S*)-ativa livre (Esquema 28). Posteriormente, o ácido discriminado, (*S*)-ibuprofeno (**84**), pode ser separado do meio de reação através de extração ácido-base.¹¹⁷

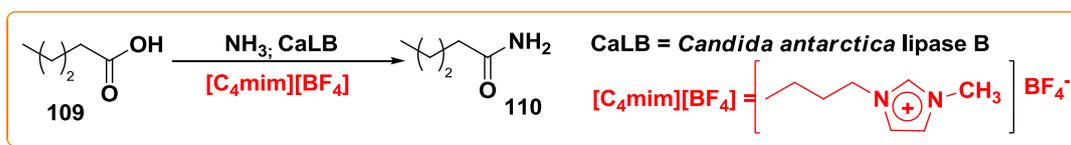


Esquema 28. Esterificação enantiosseletiva do (*R,S*)-ibuprofeno (**84**) por lipases em meio de propanol, com enantiopreferência para o (*R*)-enantiômero

Lau e colaboradores reportaram o uso de líquidos iônicos como solventes em reações catalisadas por lipases.¹¹⁵ Essas enzimas são muito utilizadas em síntese orgânica devido à sua grande disponibilidade e baixo custo. Além disso, não requerem cofatores, atuam em uma faixa de pH relativamente grande, são muito estáveis neste meio, apresentam especificidade, regio, quimio e enantiosseletividade. No Esquema **29**, a lipase B da espécie *Candida antarctica* catalisa a reação de aminólise do ácido octadecanoico (**109**). Além disso, essas enzimas podem ainda fazer reações de esterificação, transesterificação (alcoólise) e

tiotransesterificação em solvente orgânico, com alta especificidade. As velocidades das reações em líquido iônico foram melhores, quando comparadas em solventes convencionais.¹¹⁵

Cabe destacar, que os líquidos iônicos podem ser empregados como eletrólitos em baterias e pilhas devido a sua resistência eletroquímica e condutividade elétrica. Eles podem ainda ser utilizados como fluidos térmicos ou hidráulicos na indústria ou em reatores nucleares. Além disso, podem atuar como lubrificantes devido a elevada viscosidade.¹¹⁵



Esquema 29. Substituição nucleofílica à carbonila por lipases em líquido iônico

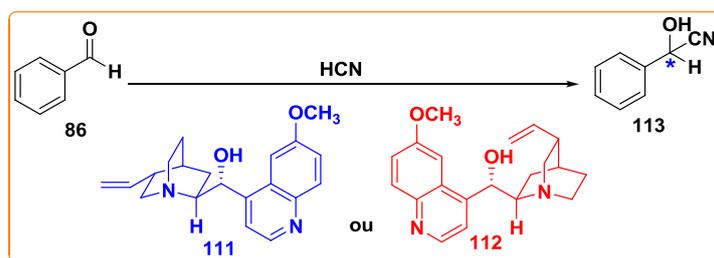
4. Organocatálise

A organocatálise é definida como a utilização de compostos orgânicos como catalisadores com a finalidade de acelerar uma reação orgânica. Os organocatalisadores são isentos de metal em sua constituição, o que desperta interesse nesse tipo de catálise por parte das indústrias.¹¹⁸

O interesse na organocatálise se deve à facilidade de obtenção dos organocatalisadores, sendo estes facilmente estocáveis, estáveis, atóxicos e de custo

reduzido.¹¹⁸ Além disso, a organocatálise é um método simples, realizado em condições brandas, não havendo necessidade de utilização de atmosfera inerte e nem de solventes anidros.¹¹⁹

A primeira síntese estereosseletiva envolvendo organocatálise foi descrita, em 1912, por Fiske e colaboradores.¹²⁰ Esses pesquisadores observaram uma modesta enantiosseletividade na reação de adição do ácido cianídrico ao benzaldeído (**86**) catalisada pelo alcaloide quinina (**111**) ou quinidina (**112**) (Esquema 30).



Esquema 30. Reação de formação de cianoidrina **113** por organocatálise

Após 2002, a biocatálise apresentou um aumento exponencial no número de publicações (Gráfico 1), levando ao desenvolvimento de novos catalisadores e de inúmeras reações cujas versões assimétricas podem ser realizadas com a utilização de organocatalisadores como, por exemplo, Diels-Alder,¹²¹ reações de Mannich,¹²² reações de Michael,¹²³ condensação aldólica,¹²⁴ dentre outras.

Na década de 70, dois grupos de pesquisadores utilizaram independentemente o aminoácido (L)-prolina (**115**) como organocatalisador em reação

aldólica intramolecular, conhecida como anelação de Robinson.¹¹⁸ A enona é um importante intermediário sintético na síntese de esteroides, como progesterona e cortisona. Em ambas as reações, essa substância pode ser obtida em bons rendimentos em bons excessos enantioméricos. Apesar deste fato, a reação de anelação de Robinson catalisada pela (L)-prolina **115** permaneceu esquecida durante 30 anos, provavelmente devido ao sucesso dos métodos envolvendo catalisadores metálicos, que surgiram na década de 80.¹¹⁸

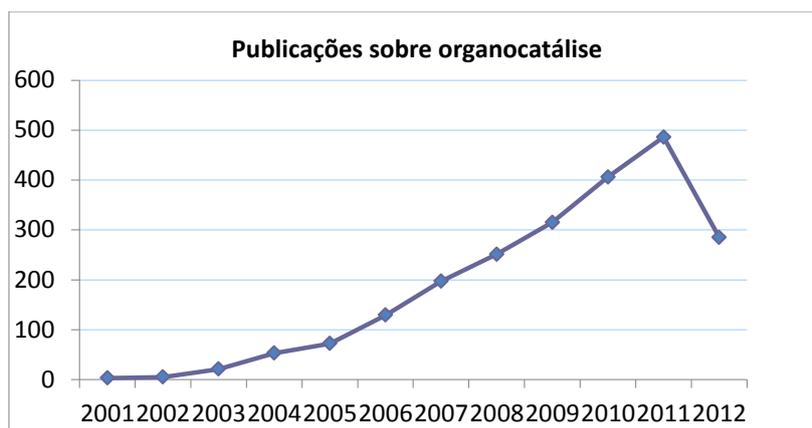
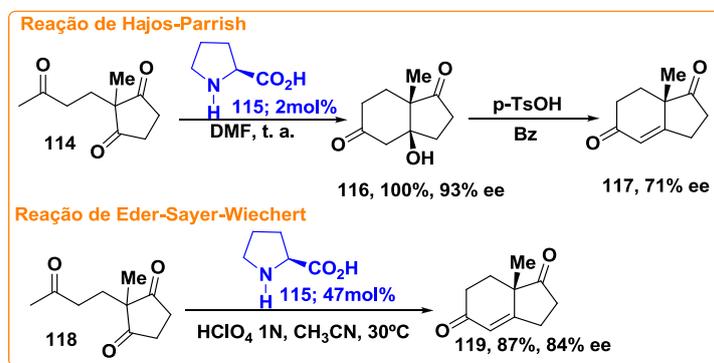


Gráfico 1. Evolução das publicações sobre organocatálise na última década. (Base de dados: Scifinder. *Keyword*: Organocatalysis. Acesso em 07 de junho de 2012)

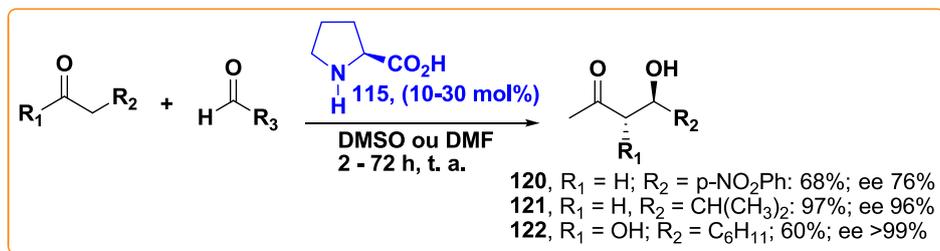


Esquema 31. Reação de anelação de Robinson assimétrica catalisada pela (L)-prolina (**115**)¹¹⁸

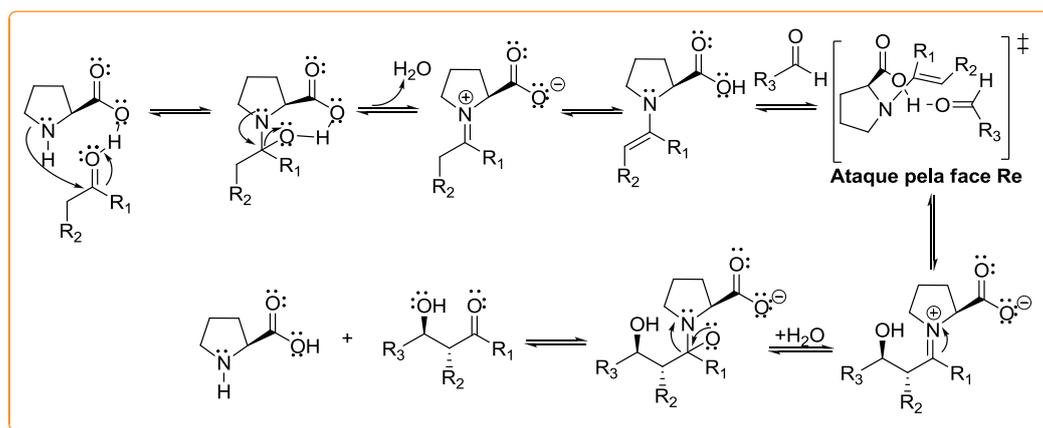
Em 2000, List e Barbas III¹²⁴ descreveram uma série de exemplos de reações aldólicas assimétricas organocatalisadas pela (L)-prolina **115**, com bons rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 32).

O mecanismo que explica a utilização da prolina como organocatalisador em reação de adição aldólica com a formação de dois

novos centros assimétricos está mostrado no Esquema **33**. Esse envolve o intermediário enamina, seguido da reação de aminoalquilação de Mannich,¹²² que é considerada uma das mais importantes ferramentas para formação da ligação C-N em química orgânica.



Esquema 32. Reações aldólicas organocatalisadas pela (L)-prolina **115**¹²⁴



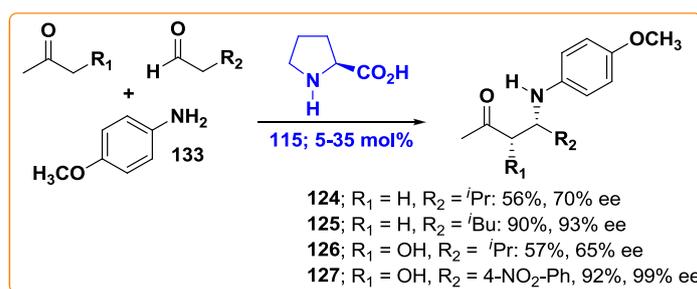
Esquema 33. Mecanismo de adição aldólica catalisada pela (L)-prolina **115**

A utilização de derivados peptídicos como organocatalisadores na reação de oxidação quimiosseletiva e enantiosseletiva de indóis foi descrita por Miller e colaboradores.¹²⁵ Essa é ferramenta de extrema relevância, uma vez que possibilita a construção de alcaloides estruturalmente complexos.

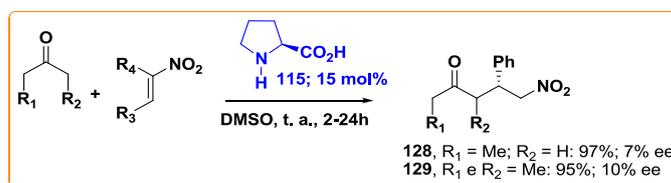
A reação de Mannich, também conhecida como adição 1,4, é um dos primeiros exemplos de uma reação multicomponente descrita na literatura.¹²² A reação multicomponente define-se como um processo convergente, no qual um ou mais reagentes combinam-se em um mesmo pote

da reação para formar um produto que agrega características estruturais de cada um dos reagentes.¹²⁶ Essa reação envolve a participação de um organocatalisador, de uma substância carbonilada não enolizável, uma segunda substância carbonilada enolizável e uma amina, levando à obtenção de uma β -aminocetona (Esquema 34).¹²²

A reação de Michael entre diversas cetonas e nitro-olefinas catalisada pela (L)-prolina **115** levou à obtenção de nitro compostos em altos rendimentos. Entretanto, foram obtidos excessos enantioméricos baixos.¹²³



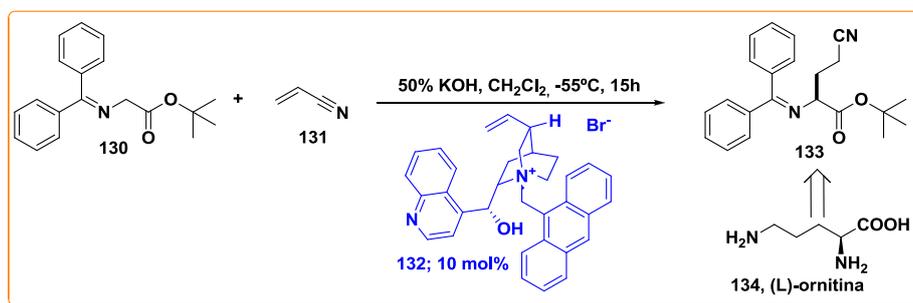
Esquema 34. Uso da organocatálise na reação de Mannich



Esquema 35: Reação de adição de Michael via organocatálise¹²³

Diferentemente das reações aldólicas e da reação de Mannich, que têm a enamina como intermediário de reação, no caso da adição do tipo 1,4 (adição de Michael) os produtos são obtidos com baixa enantiosseletividade.¹²³ Na literatura, diferentes organocatalisadores foram preparados com intuito de aumentar a enantiosseletividade dos produtos obtidos através da adição 1,4.¹²⁷ Exemplos de organocatalisadores incluem os alcaloides naturais, as sulfonamidas e as tioureas.

Zhang e colaboradores¹²⁷ sintetizaram a base de Schiff (**133**), via reação de adição de Michael, com rendimento e excesso enantiomérico elevados. Essa substância é importante intermediário sintético na obtenção da (L)-ornitina **134**, um aminoácido usado como suplemento dietético e no tratamento da hiperamoniemia e distúrbios hepáticos. O organocatalisador utilizado nesta reação foi um análogo do alcaloide cinchonidina (**132**).¹²⁷



Esquema 36. Preparação de intermediário para obtenção da (L)-ornitina (**134**)

A organocatálise vem ganhando destaque ao longo dos anos, principalmente na produção de intermediários sintéticos utilizados na obtenção de fármacos.¹²⁸ A reação envolvendo a organocatálise é rápida e os organocatalisadores podem ser facilmente preparados, quando não são disponíveis comercialmente. Outra vantagem é a isenção de metal no produto final, sendo normalmente acompanhadas de elevados valores de rendimento e excesso enantiomérico. Contudo, são necessários novos estudos acerca deste tipo de reação, uma vez que usa grande quantidade de organocatalisador, quando comparada a catálise heterogênea, que utiliza cerca de 0,01% de catalisador.¹²⁸

5. Conclusão

Até a metade do século XX, o desenvolvimento da química estava associado a processos de síntese de baixo

custo, que levassem a altos rendimentos, negligenciando, muitas das vezes, a qualidade e o volume de efluentes químicos liberados para o meio ambiente.

Tendo como base as informações abordadas no escopo deste trabalho, percebe-se que os processos catalíticos, sejam eles por catálise homogênea, heterogênea, bio ou organocatálise, são de vital importância para o crescimento de uma sociedade sustentável. Esse fato deve-se aos processos catalíticos seguirem caminhos que conduzem a uma química viável, na qual ocorre a produção de compostos seletivos, ativos e estáveis, com menor dispêndio de energia e de combustível de forma eficiente e, ao mesmo tempo, não agressiva ao meio ambiente. Diferentes tipos de produtos podem ser obtidos por processos catalíticos, incluindo alimentos, medicamentos, combustíveis, polímeros, fragrâncias, dentre outros.

A área de catálise, principalmente a biocatálise, ainda necessita ser bastante

explorada pelos pesquisadores, por exemplo, no sentido de reduzir o grande volume de efluentes químicos gerados por diferentes processos químicos.

Os processos catalíticos poderão apresentar menor custo e quantidades de rejeitos, com melhores rendimentos, e com condições suaves de temperatura e pressão. Avançar para processos que estejam de acordo com os Princípios de Química Verde é caminhar para uma sociedade sustentável.

Referências Bibliográficas

- ¹ Silva, G.; Nakamura, N. M.; Iha, K. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 2060. [CrossRef]
- ² McMurry, J.; *Química Orgânica*, 4a. ed., Livros Técnicos e Científicos: Rio de Janeiro, 2001.
- ³ Solomons, T. G.; *Química Orgânica*, 6a. ed., LTC: Rio de Janeiro, 1996.
- ⁴ Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 3a. ed., Kluwer Academic/Plenum Publisher: New York, 1990.
- ⁵ Sítio da Ciência Mão da USP. Disponível em: <<http://www.cienciamao.usp.br/dados/pru/velocidadedasreacoesquimicaseequilibrioquimico.apostila.pdf>>. Acesso em: 3 maio 2012.
- ⁶ Sítio do Portal de Estudos em Química. Disponível em: <<http://www.profpc.com.br/cin%C3%A9tica/qu%C3%ADmica.htm>>. Acesso em: 3 maio 2012.
- ⁷ Pimentel, A. S.; Arbilla, G. *Quim. Nova* **1998**, *21*, 263. [CrossRef]
- ⁸ Oliveira, A. P.; Faria, R. B. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1412. [CrossRef]
- ⁹ Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825. [CrossRef]
- ¹⁰ Yuryev, R.; Liese, A. *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 103. [CrossRef]
- ¹¹ Dupont, J. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 825. [CrossRef]
- ¹² Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; *Monsanto Company. U.S. Patent 4, 005, 127, 1977.*
- ¹³ Bjørsvik, H. R.; Liguori, L. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 279. [CrossRef]
- ¹⁴ Pereira, M. M. *Div. Cat. Mat. Porosos* **2006**, *100*, 27. [Link]
- ¹⁵ Pilli, R. A. *Quim. Nova na Escola* **2001**, *14*, 16. [Link]
- ¹⁶ Sítio do Conselho Regional de Química. Disponível em: <http://www.crq4.org.br/default.php?p=informativo_mat.php&id=633>. Acesso em: 25 maio 2012.
- ¹⁷ Sítio da Indústria Japonesa Takasago. Disponível em: <<http://www.takasago.com/en/index.html>>. Acesso em: 07 outubro 2012.
- ¹⁸ Andrade, M. A.; Cardoso, M. G.; Batista, L. R.; Mallet, A. C. T.; Machado, S. M. F. *Rev. Ciênc. Agron.* **2012**, *43*, 399. [Link]
- ¹⁹ Sítio da Merck. Disponível em: <http://www.merck-chemicals.com.br/catalisadores-homogeneos/c_Jr6b.s1L6pMAAAEWpOEFvHT>. Acesso em: 29 maio 2012.
- ²⁰ Sítio do Prêmio Nobel. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/>. Acesso em: 29 maio 2012.
- ²¹ Sítio do InfoEscola. Disponível em: <<http://www.infoescola.com/quimica/reacao-de-sabatier-senderens/>>. Acesso em: 29 maio 2012.
- ²² Zini, C. A.; Von Holleben, M. L. A. *Quim. Nova* **1992**, *15*, 40. [Link]
- ²³ Sítio da PUC-RJ. Disponível em: <http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20Leitura/conteudos/SL_mecanismos_das_reacoes.pdf>. Acesso em: 30 maio 2012.
- ²⁴ Sítio dos Aditivos e Ingredientes. Disponível em: <http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/86.pdf>. Acesso em: 30 maio 2012.
- ²⁵ Garcia, L. P.; da Cruz R. T.; Bragança, S. R. *Cerâmica* **2009**, *55*, 145. [CrossRef]
- ²⁶ Sítio da PUC-RJ. Disponível em: <[http://web.ccead.puc-](http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20Leitura/conteudos/SL_mecanismos_das_reacoes.pdf)

- rio.br/condigital/mvsl/linha%20tempo/Fritz_Haber/PDF_LT/LT_Texto_Fritz_Haber.pdf>.
Acesso em: 30 maio 2012.
- ²⁷ Chagas, A. P. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 240. [CrossRef]
- ²⁸ Sítio da Rede Globo. Disponível em: <<http://redeglobo.globo.com/globociencia/noticia/2011/07/fritz-haber-da-sintese-da-amonia-criacao-de-armas-quimicas-de-guerra.html>>. Acesso em: 30 maio 2012.
- ²⁹ Sítio do Prêmio Nobel. Disponível em <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1918/>. Acesso em: 30 maio 2012.
- ³⁰ Sítio do Prêmio Nobel. Disponível em <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1909/>. Acesso em: 30 maio 2012.
- ³¹ Sítio do Scribd. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/67884475/VI-Producao-Amonia-e-Acido-Nitrico>>. Acesso em: 30 maio 2012.
- ³² Campos, V. R. *Rev. Virtual Quim.* **2011**, *3*, 210. [Link]
- ³³ Lucchese, A. M.; Marzorati, L. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 641. [CrossRef]
- ³⁴ Lang, E. S.; Comasseto, J. V. *Quim. Nova* **1988**, *11*, 238. [Link]
- ³⁵ Martins, D. L. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, *2*, 231. [Link]
- ³⁶ Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435. [CrossRef]
- ³⁷ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. [CrossRef]
- ³⁸ Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417. [CrossRef]
- ³⁹ Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780. [CrossRef]
- ⁴⁰ Rosen, B., M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.; Garg, N. K.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346. [CrossRef]
- ⁴¹ Sítio do Prêmio Nobel. Disponível em: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010>. Acesso em: 31 maio 2012.
- ⁴² Brocksom, T. J.; Alves, L. C.; Wulf, G. D.; Desiderá, A. L.; Oliveira, K. T. *Quim. Nova na Escola* **2010**, *32*, 233. [Link]
- ⁴³ Barros, J. C. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, *2*, 161. [Link]
- ⁴⁴ Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Veloso, D. P. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1704. [CrossRef]
- ⁴⁵ Sítio do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/noticia/nobel-de-quimica-premia-sintese-de-moleculas-complexas>>. Acesso em: 31 maio 2012.
- ⁴⁶ Sítio da Sociedade Paulista de Química. Disponível em: <http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_100_027_28.pdf>. Acesso em: 01 junho 2012.
- ⁴⁷ Ghosh, S.; Kumar, A. S.; Mehta, G. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1. [CrossRef]
- ⁴⁸ Hagen, J.; *Industrial catalysis: a practical approach*, 2a. ed., John Wiley & Sons: Weinheim, 2006.
- ⁴⁹ Gomes, A. T. P. C.; Cunha, A. C.; Domingues, M. R. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Santos, F. C.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7336. [CrossRef]
- ⁵⁰ Ferreira, V. F.; da Silva, F. C. *Quim. Nova na Escola* **2005**, *22*, 3. [Link]
- ⁵¹ Sítio do Prêmio Nobel. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005>. Acesso em: 02 junho 2012.
- ⁵² dos Santos, A. R.; Kaiser, C. R.; Férézou, J. P. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 655. [CrossRef]
- ⁵³ Wohlgemuth, R. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2010**, *21*, 713. [CrossRef]
- ⁵⁴ Sítio da Revista Superinteressante. Disponível em: <http://www.superinteressante.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=1222:a-quimica-verde&catid=18:artigos&Itemid=98>. Acesso em: 07 outubro 2012.
- ⁵⁵ Machado, A. A. S. C. *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1250. [CrossRef]
- ⁵⁶ da Silva, F. M.; de Lacerda, P. S. B.; Junior, J. J. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103. [CrossRef]
- ⁵⁷ Tufvesson, P.; Fu, W.; Jensen, J. S.; Woodley, J. M. *Food Bioprod. Proc.* **2010**, *88*, 3. [CrossRef]
- ⁵⁸ de Castro, H. F.; Mendes, A. A.; dos Santos, J. C. *Quim. Nova* **2004**, *27*, 146. [CrossRef]
- ⁵⁹ Carvalho, C. C. C. R. *Biotechnol. Adv.* **2011**, *29*, 75. [CrossRef] [PubMed]

- ⁶⁰ Canilha, L.; de Carvalho, W.; Silva, J. B. A. *Biotech., Cien. Desenv.* **2006**, *36*, 48. [Link]
- ⁶¹ Dalla-Vecchia, R.; Nascimento, M. G.; Soldi, V. *Quim. Nova* **2004**, *27*, 623. [CrossRef]
- ⁶² de Oliveira, L. G.; Mantovani, S. M. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 742. [CrossRef]
- ⁶³ Verli, H.; Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 95. [CrossRef]
- ⁶⁴ de Conti, R.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 672. [CrossRef]
- ⁶⁵ Sítio da União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular. Disponível em: <<http://translate.google.com.br/translate?hl=ptBR&langpair=en|pt&u=http://www.iubmb.org/>>. Acesso em: 5 junho 2012.
- ⁶⁶ Tripathi, C. M.; Agarwal, S. C.; Basu, S. K. J. *Ferm. Bioeng.* **1997**, *84*, 487. [CrossRef]
- ⁶⁷ Junior, M. R. M.; Pastore, G. M. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 382. [CrossRef]
- ⁶⁸ Pakdel, H.; Pantea, D. M.; Roy, C. J. *Anal. Appl. Pyrolysis* **2001**, *51*, 91. [CrossRef]
- ⁶⁹ Panke, S.; Wubbolts, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 188. [CrossRef]
- ⁷⁰ Santos, A. P. B.; Pinto, A. C. *Quim. Nova na Escola* **2009**, *31*, 58. [Link]
- ⁷¹ Sítio de Catálise e Síntese Orgânica. Disponível em: <<http://biocatalise.blogspot.com.br/2011/03/atualmente-vem-sendo-buscado-fontes.html>>. Acesso em: 25 junho 2012.
- ⁷² Sítio do Biodiesel. Disponível em: <http://luzparatodos.mme.gov.br/luzparatodos/downloads/Solucoes_Energeticas_para_a_Amazonia_Biodiesel.pdf>. Acesso em: 07 junho 2012.
- ⁷³ Ferrari, R. A.; Oliveira, V. S.; Scabio, A. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 19. [CrossRef]
- ⁷⁴ Rothenberg, G.; *Catalysis: Concepts and Green Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- ⁷⁵ Sítio do QualFood. Disponível em: <http://qualfood.biostrument.com/center/contenudos/ver_conteudo.php?id_conteudo=110>. Acesso em: 25 junho 2012.
- ⁷⁶ Sítio da World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/foodsafety/chem/chemicals/acrylamide/en/index.html>>. Acesso em: 25 junho 2012.
- ⁷⁷ Sítio do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2914_12_12_2011.html>. Acesso em: 25 junho 2012.
- ⁷⁸ de Maria, C. A. B.; Moreira, R. F.A. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1739. [CrossRef]
- ⁷⁹ Sítio da Empresa Lonza. Disponível em: <<http://www.lonza.com/>>. Acesso em: 7 outubro 2012.
- ⁸⁰ Sítio da EMPRAPA. Disponível em: <http://www.cnpma.embrapa.br/down_hp/408.pdf>. Acesso em: 27 junho 2012.
- ⁸¹ Sítio da Veracel. Disponível em: <<http://www.veracel.com.br/default.aspx?tabid=111>>. Acesso em: 27 junho 2012.
- ⁸² Sítio da Scretion Green Chemistry. Disponível em: <<http://academic.scranton.edu/faculty/cannm1/inorganic/inorganicmoduleport.html>>. Acesso em: 27 junho 2012.
- ⁸³ Sítio do Instituto de Pesquisas e Estudos Florestais. Disponível em: <<http://www.ipef.br/publicacoes/ctecnica/nr068.pdf>>. Acesso em: 27 junho 2012.
- ⁸⁴ Santos, C. P.; dos Reis, I. N.; Moreira, J. E. B.; Brasileiro, L. B. *Quim. Nova na Escola* **2001**, *14*, 3. [Link]
- ⁸⁵ Bhat, M. K. *Biotechnol. Adv.* **2000**, *18*, 355. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁶ Coughlan, M. P.; Hazlewood, G. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1993**, *17*, 259. [PubMed]
- ⁸⁷ Mussato, S. I.; Fernandes, M.; Milagres, A. M. M. *Ciênc. Hoje* **2007**, *41*, 28. [Link]
- ⁸⁸ Sítio da Novozymes. Disponível em: <http://www.novozymes.com.br/produtosesolucoes_produtos_detergentes.htm>. Acesso em: 28 junho 2012.
- ⁸⁹ Sítio da Novozymes. Disponível em: <http://www.novozymes.com.br/produtosesolucoes_produtos_panificacao.htm>. Acesso em: 28 junho 2012.
- ⁹⁰ Demain, A. L. *Trends in Biotechnol.* **2000**, *18*, 26. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹¹ Pinheiro, S.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **1998**, *21*, 312. [CrossRef]
- ⁹² Barreiro, E. J.; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R. *Quim. Nova* **1997**, *20*, 647. [CrossRef]

- ⁹³ Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. *Science* **2010**, *327*, 1345. [CrossRef]
- ⁹⁴ Coelho, F. A. S. *Cadernos Temáticos de Quim. Nova na Escola* **2001**, *3*, 23. [Link]
- ⁹⁵ Sítio da Revista Eletrônica do Departamento de Química da UFSC. Disponível em: <http://www.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/drogas_quirais.html>. Acesso em: 02 julho 2012.
- ⁹⁶ Abourashed, E. A.; El-Alfy, A. E.; Khan, I. A.; Walker, L. *Phytother. Res.* **2003**, *17*, 703. [PubMed]
- ⁹⁷ Sítio da Basf. Disponível em: <<http://www.basf.com.br/>>. Acesso em: 2 julho 2012.
- ⁹⁸ Gomes, M. L. P. C.; de Souza, S. V. C. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 972. [CrossRef]
- ⁹⁹ Gonçalves, L. R. B.; Giordano, L. R. C.; Giordano, R. C. *Proc. Biochem.* **2005**, *40*, 247. [CrossRef]
- ¹⁰⁰ Antunes, O. A. C. *Quim. Nova* **2005**, *28*, S64. [CrossRef]
- ¹⁰¹ Sítio da ANVISA. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B25830-1-0%5D.PDF>>. Acesso em: 5 julho 2012.
- ¹⁰² Sítio da ANVISA. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26723-1-0%5D.PDF>>. Acesso em: 5 julho 2012.
- ¹⁰³ Sítio da Boehringer Ingelheim. Disponível em: <http://www.boehringer-ingenheim.com.br/arquivos/BUSCOFEM_paciente.pdf>. Acesso em: 5 julho 2012.
- ¹⁰⁴ Sítio da Farmasa. Disponível em: <<http://www.onofre.com.br/BackOffice/uploads//Bula/013129.pdf>>. Acesso em: 5 julho 2012.
- ¹⁰⁵ Sítio de Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia. Disponível em: <http://www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/release_5enifarmed.html>. Acesso em: 15 julho 2012.
- ¹⁰⁶ Sítio da IMS HEALTH. Disponível em: <http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-Line%20Market%20Data%20&%20Trends/2011%20Top-line%20Market%20Data/Top_Products_by_Sales.pdf>. Acesso em: 15 julho 2012.
- ¹⁰⁷ de Paula, C. E. R.; Almeida, V. G. K.; Cassella, R. J. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 914. [CrossRef]
- ¹⁰⁸ de Melo, E. B.; Carvalho, I. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 840. [CrossRef]
- ¹⁰⁹ Lourenção, B. C.; Junior, L. H. M.; Filho, O. F. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 349. [CrossRef]
- ¹¹⁰ Sítio da UFSC. Disponível em: <http://www.enq.ufsc.br/labs/probio/disc_eng_bioq/trabalhos_pos2003/const_microorg/enzimas.htm>. Acesso em: 17 julho 2012.
- ¹¹¹ Lima, A. W. O.; Angnes, L. *Quim. Nova* **1999**, *22*, 229. [CrossRef]
- ¹¹² Carvalho, W.; Canilha, L.; da Silva, S. S. *Rev. Analytica* **2006**, *23*, 60. [Link]
- ¹¹³ Carvalho-Filho, E. V.; da Costa, M. J. C.; Bion, F. M.; da Silva, J. A. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* **2011**, *31*, 72. [CrossRef]
- ¹¹⁴ Kendall, J. L.; Canelas, D. A.; Young, J. L.; DeSimone, J. M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 543. [CrossRef]
- ¹¹⁵ Lau, R. M.; van Rantwijk, F.; Seddon, K. R.; Sheldon, R. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4189. [CrossRef]
- ¹¹⁶ Soares, F. B.; de Souza, J. M.; Dimenstein, M. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 268; [CrossRef] Maugard, T.; Legoy, M. D. *J. Mol. Catal.* **2000**, *8*, 275.
- ¹¹⁷ Carvalho, P. O.; Calafatti, S. A.; Marassi, M.; da Silva, D. M.; Contesini, F. J.; Bizaco, R.; Macedo, G. A. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 614. [CrossRef]
- ¹¹⁸ Amarante, G. W.; Coelho, F. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 469. [CrossRef]
- ¹¹⁹ Alves, D. S.; Sena, M. M.; Viana, F. A.; Rocha, R. O. *Rev. Proc. Quim.* **2011**, *9*, 64. [Link]
- ¹²⁰ Fiske, W. S.; Bredig, G. *Biochem. Zeitschrift* **1912**, *46*, 7.
- ¹²¹ Stowe, G. N.; Janda, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2085. [CrossRef]
- ¹²² List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336. [CrossRef]
- ¹²³ List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423. [CrossRef]

- ¹²⁴ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. [[Link](#)]
- ¹²⁵ Kolundzic, F.; Noshi, M. N.; Tjandra, M.; Movassaghi, M.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9104. [[CrossRef](#)]
- ¹²⁶ Batalha, P. N. *Rev. Virtual Quim.* **2012**, *4*, 13. [[Link](#)]
- ¹²⁷ Zhang, F., Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097. [[PubMed](#)]
- ¹²⁸ Díez, D.; Antón, A. B.; Peña, J.; García, P.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Sanz, F.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 786. [[CrossRef](#)]