

Dayse Caldas de Azevedo e Marília Oliveira Fonseca Goulart

Departamento de Química do CCEN, Universidade Federal de Alagoas, Tabuleiro do Martins - 57072-970 - Maceió - AL

Recebido em 15/12/95; aceito em 11/12/96

STEREOSELECTIVITY IN ELECTRODIC REACTIONS. This review discusses the present state of the art of the stereochemistry of electrochemical reactions. The extent of asymmetric induction is progressing, but in general diastereoselectivities and enantioselectivities remain behind those from chemical synthesis. In recent years, new methodological developments have been successful. Effects that play important roles in homogeneous chemistry have been used with success. Lack of expressive enantiomeric excess (ee) could be related to the absence of tightly organized structures during the reaction of interest. The highest ee might be expected for redox reactions where conformational preference in transition state plays the important role or for the ones performed while adsorbed on the electrode, and where the chiral element is also at the surface, either adsorbed or chemically bound to the surface and interacting directly with the substrate. Electroenzymatic synthesis has a promising future.

Keywords: asymmetric electrosynthesis; chiral auxiliaries; chiral electrodes.

INTRODUÇÃO

Uma reação eletródica é uma reação de oxirredução heterogênea que ocorre em uma interface formada por um eletrodo (fase condutora eletrônica) e por espécies (fase condutora iônica e espécies eletroativas) imediatamente adjacentes à superfície em dimensões moleculares. A espécie eletroativa, neutra ou carregada, está normalmente em solução, mas, gases e sólidos são também passíveis de sofrerem reações nestas condições. Eletrodos podem ser considerados como moléculas de dimensões gigantescas cuja habilidade em fornecer ou aceitar elétrons pode ser ajustada pelo controle fino do potencial do eletrodo.

Um grande número de transformações químicas via eletroquímica tem sido demonstrada, tanto ao nível industrial¹ como em escala laboratorial e vários textos atuais tratam da importância da eletroquímica em síntese orgânica²⁻¹⁰. Uma das principais metas dos eletroquímicos orgânicos é realizar eletrossínteses eficientes, com alto rendimento em produtos e em eficiência de corrente, em processos reconhecidamente menos poluentes, mais rápidos, suaves e mais baratos. Muitos processos com estas características são conhecidos, com aplicação industrial¹. Existem exemplos de reações cuja realização só é possível via eletroquímica^{1-3,11}. Deve ser inicialmente reconhecido que a ativação eletroquímica constitui um método não térmico poderoso de geração de intermediários reativos, com obtenção de alta concentração local das espécies eletrogeradas².

O objetivo do presente artigo restringe-se, porém, à discussão dos aspectos ligados à estereosseletividade das eletrólises, registrando seus aspectos mais importantes, sem pretensões a ser exaustivo. Deve ser enfatizado que, em todas as reações descritas, a etapa eletroquímica constitui ou a etapa de diferenciação estereoquímica ou é fundamental ao resultado reacional. Na maioria dos esquemas, as reações citadas são as de melhores rendimentos em termos estereoquímicos.

Excelentes revisões sobre o tema são encontradas¹²⁻¹⁴, mas o grande desenvolvimento experimentado nos últimos anos torna válido esse artigo. É útil enfatizar que serão

denominadas reações eletródicas apenas aquelas realizadas por transferências eletrônicas a partir de eletrodos. Todas as outras serão denominadas químicas.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O PROCESSO ELETRÓDICO

O processo eletródico consiste de uma série de etapas^{15,16} (Quadro 1):

Quadro 1. Mecanismo eletródico

- Difusão das espécies para o local de reação (descrito pelo coeficiente de difusão, k_D), a distâncias de cerca de 10 a 15 Å;
- Ligação da substância ao eletrodo, através de quimio- ou fisiossorção;
- Ativação da espécie eletroativa e do eletrodo, concomitantemente ao rearranjo da atmosfera iônica (10^{-8} s); reorientação dos dipolos do solvente (10^{-11} s); alterações nas distâncias entre o íon central e os ligantes (10^{-14} s);
- Transferência eletrônica (TE) (10^{-16} s);
- Reação da espécie eletrogerada na superfície ou sua desorção da superfície, seguida de reações com componentes do eletrólito na camada próxima ao eletrodo, incluindo a possibilidade de novas TEs;
- Transporte dos produtos estáveis da região eletródica para o seio da solução.

A realização de eletrossíntese seletiva deve considerar essas várias etapas: as reações podem ocorrer na interface, quando os intermediários encontram-se adsorvidos na superfície eletródica ou homoganeamente, quando os mesmos encontram-se livres na fase eletrolítica ou movendo-se da superfície eletródica para o seio da solução⁹.

Adsorção é a interação de espécies da fase eletrolítica com a superfície eletródica. A natureza e a força da interação podem

variari. A adsorção mais forte resulta da formação de ligações covalentes (quimiossorção). É também possível a interação eletrostática, desde que a superfície eletródica, geralmente carregada, atraia íons e dipolos. As interações mais fracas advêm de forças de van der Waals (fisiossorção). O processo de adsorção é estudado por técnicas eletroquímicas clássicas, principalmente por polarografia de corrente alternada e voltametria cíclica^{4,5,16}.

É útil considerar brevemente a região interfacial de um eletrodo em um sentido mais amplo, pois qualquer mudança nas regiões individuais pode afetar o processo eletródico global, principalmente sua estereoquímica¹⁷. Uma visão lateral de um sistema eletródico é ilustrada esquematicamente na figura 1.

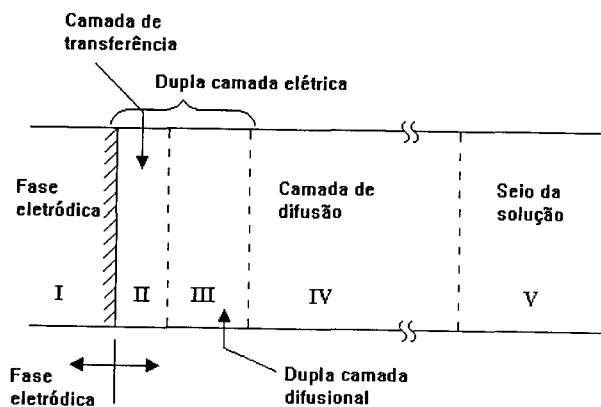


Figura 1. Visão lateral de um sistema eletródico¹⁷.

Em contato com uma fase eletródica (região I) existe uma região de transferência, na qual o processo de transferência de carga procede sob a influência de um campo elétrico através de uma interface (região II). Próximo a ela, existe a região de dupla camada difusional (região III), onde o princípio da neutralidade de carga não é seguido. Como um todo, as regiões II e III são geralmente conhecidas como dupla camada elétrica. Quando as correntes elétricas estão fluindo, fora da dupla camada elétrica existe uma camada de difusão (região IV). Na camada de difusão, a neutralidade é satisfeita, mas a composição dos constituintes difere daquela do seio da solução (região V). A velocidade do transporte de massa da espécie eletroativa até a vizinhança do eletrodo depende do gradiente de concentração na região IV. Quando a transferência eletrônica é precedida ou seguida por reações químicas em solução e o processo eletródico total é cineticamente controlado, podemos imaginar a existência de uma camada de reação. Como descrito acima, na vizinhança eletrodo-eletrólito, existem várias regiões interfaciais diferentes (II-IV), cujas propriedades químicas, elétricas e hidrodinâmicas são diferentes daquelas da superfície eletródica e do seio da solução (I e V, resp.).

A velocidade de uma reação de transferência eletrônica na interface eletrodo-eletrólito pode ser modificada pela variação contínua do potencial aplicado. Em alguns processos, a transferência eletrônica pode proceder diretamente entre o eletrodo e a espécie redox em solução, mas em outros processos, os elétrons não são transferidos diretamente mas via um mediador, em reações eletroquímicas denominadas indiretas ou mediadas (figura 2)¹⁸. Nas eletrólises diretas, a seletividade e a reatividade são controladas, principalmente, pela diferença entre o potencial do eletrodo e os potenciais redox das diferentes funções químicas do substrato. Já nas eletrossínteses indiretas, a seletividade e a reatividade dependem não somente da diferença do potencial padrão entre o mediador e o substrato, mas também das velocidades das reações químicas subsequentes¹⁸. De modo geral, as eletrólises podem ser realizadas a potencial constante e a corrente controlada, o segundo método mais utilizado ao

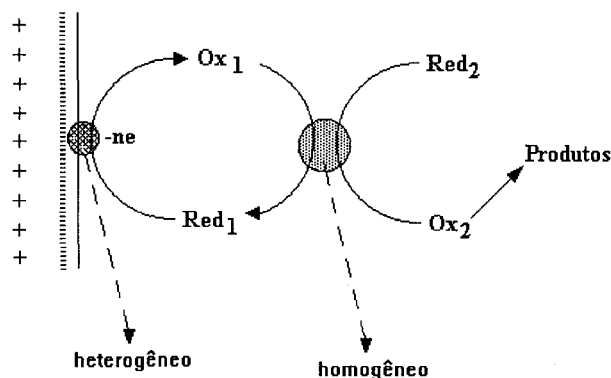


Figura 2. Visão esquemática de uma eletrólise indireta¹⁸.

nível industrial^{1,2}. Em técnicas de potencial constante, é aplicado um transiente de potencial ou um potencial constante ao eletrodo de trabalho, em relação ao eletrodo de referência. Em técnicas de corrente controlada, a corrente é ajustada ou mantida constante ao longo do processo. Essa última técnica é geralmente preferida, por ser mais rápida e menos onerosa. A desvantagem do método é a mudança de potencial, passível de ocorrer, de maneira a manter a corrente constante.

O conhecimento da termodinâmica e cinética eletroquímicas é fundamental para a otimização das reações e pode ser obtido em textos excelentes¹⁹⁻²¹. É ainda útil considerar os diferentes caminhos para a transferência eletrônica (TE): TE em esfera externa e interna. A primeira delas corresponde à transferência de elétrons em situações que não demandam formação ou clivagem de ligações inter ou intramoleculares. O elétron é transferido quando os parceiros reacionais encontram-se suficientemente próximos para permitir a superposição de orbitais de geometrias e energias adequadas¹⁵. A maioria das reações eletroquímicas segue este curso, devido à dificuldade dos eletrodos em estabelecerem ligações com as moléculas eletroativas. A TE em esfera interna, por sua vez, é normalmente restrita à formação de ligação entre os reagentes no estado de transição²¹, um deles, no caso, o eletrodo.

ELETROSSÍNTESE ESTEREOSELETIVA E ESTEREOESPECÍFICA

A síntese eletroquímica assimétrica é, ainda, imatura quando comparada aos métodos enzimáticos, catalíticos e químicos. Até recentemente, a produção de compostos enantiomericamente puros era realizada, na sua grande maioria, por processos químicos usuais. Atualmente, alguns processos biocatalíticos vêm sendo utilizados²².

No presente estado da arte eletroquímica, ainda é muito difícil planejar e controlar modificações de superfícies e reatividades, porém houve avanços. Até meados da década passada, o conhecimento na área era muito fragmentado para permitir uma descrição detalhada da estereoquímica de qualquer processo eletródico¹². Um dos primeiros registros de reconhecimento estereoquímico em reações eletródicas, em 1928, adveio da redução do *p*-dimetilaminobenzaldeído em solução aquosa de ácido sulfúrico, com separação de um dos dois glicóis diastereoméricos²³.

Hoje já se observam tendências promissoras a partir do acervo de reações bem sucedidas, algumas mostradas em esquemas a seguir.

Para obtenção de conclusões sem qualquer grau de ambiguidade, é necessário manter todas as variáveis experimentais reconhecidamente importantes sob rígido controle. Isto é tarefa mais difícil em termos de eletroquímica, uma vez que fatores tais como material eletródico, potencial do eletrodo,

densidade de corrente, eletrólito de suporte, solventes, aditivos e temperatura afetam a estereoquímica destas reações¹²⁻¹⁴.

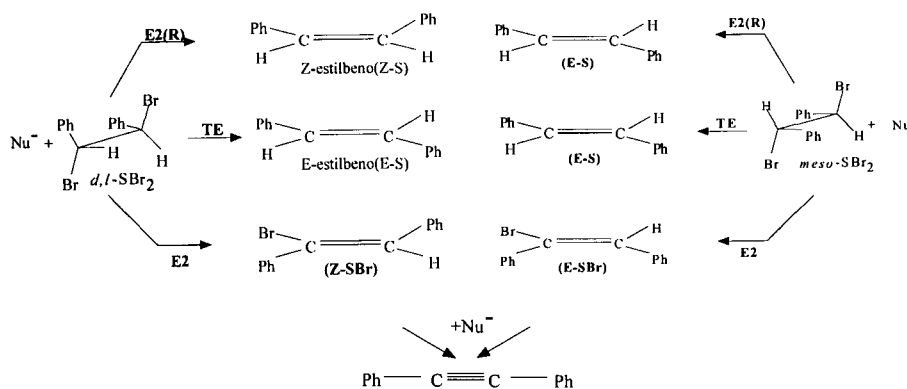
Segundo previsão teórica, utilizando-se a teoria de Marcus, transferências eletrônicas em esfera externa exibiriam sempre baixa estereosseletividade¹⁵. De fato, a maioria das reações experimentadas deixam a desejar em seus resultados estereoquímicos, inclusive com racemização a partir de substratos quirais¹⁵.

Algumas reações estereosseletivas de sucesso, no entanto, são registradas, onde o eletrodo, mesmo inerte, participa como peça fundamental do mecanismo de estereodiferenciação. Isto se explica, pois muitos processos eletródicos são do tipo etapas múltiplas, compostos de uma sequência de etapas químicas e eletroquímicas, com interferência de fatores estéricos e polares na região de transferência eletrônica¹³.

O mecanismo reacional causa mudanças no curso estereoquímico e a análise da estereoquímica dos produtos auxilia na definição mecanística. Uma primeira investigação sistemática da correlação entre os potenciais redox e os resultados estereoquímicos em reações de desalogenação de di-haletos vicinais, em presença de íons fluorenila 9-substituídos, foi realizada, embora sem envolver eletrólises²⁴. Esta reação é citada, em vista da possibilidade de demonstração da afirmação acima e da importância dos parâmetros eletroquímicos na racionalização. Foi demonstrado que tanto o potencial redox do anion fluorenila, quanto o volume do substituinte em 9, são importantes na interpretação das razões E/Z dos estilbenos obtidos. Os resultados mostraram que os íons fluorenila com potenciais redox mais negativos do que 0,0 V vs ENH reagem com (\pm)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano por um mecanismo não específico, enquanto, aqueles com valores mais positivos, reagem através de mecanismo E2(R) (eliminação reductiva de 2ª ordem) estereoespecífico, em reação de TE, em esfera interna. Este mecanismo depende dos potenciais redox e de fatores estéricos, sendo favorecido em presença de nucleófilos menos volumosos e com a diminuição do potencial redox. Nucleófilos mais reativos (valor de E_{redox} mais negativo) conseguem promover a TE a maiores distâncias (esquema 1)²⁴.

Exemplo bastante recente da participação eletródica foi obtido por Laurent e colaboradores²⁵, quando da fluorofuncionalização de 1-alkil-indenos, com curso similar ao da acetilação do mesmo substrato²⁶ (esquema 2 a,b), embora com diferentes explicações para o curso estereoquímico. A estereosseletividade do ataque eletrofílico aumenta com o volume do substituinte em C-1. A reação, provavelmente, envolve cátions-radicaís e íons fluoretos adsorvidos na superfície eletródica, adicionados de maneira *syn* à face menos impedida do substrato²⁵.

Mudanças conformacionais e configuracionais das espécies reagentes e eletrogeradas podem também ocorrer na interface eletródica, daí ser o controle estereoquímico dependente das estabilidades dessas espécies nos estados de transição¹³.



Esquema 1. Diferentes produtos via diferentes mecanismos em reações de desalogenação de brometos vicinais (SBr_2), originando estilbenos (S) e bromo-estilbeno (SBr)²⁴.

Em 1971, Shono e colaboradores descobriram que 6-hepten-2-ona podia ser ciclizada, em eletrólises a potencial controlado, para *cis*-1,2-dimetilciclopentan-1-ol²⁷ (esquema 3a). O mecanismo envolve a formação do ânion-radical cetila (A), que cicliza, fornecendo tanto o *cis* (B), como o *trans* ânion radical (C). Transferência eletrônica consecutiva e protonações levam ao produto *cis*, a partir do intermediário cineticamente favorecido (esquema 3b). Alguns exemplos recentes são mostrados no quadro 2, esquema 4, ligados, principalmente, a reações de ciclização intramolecular e, menos frequentemente, intermolecular. Em alguns casos, são fornecidos esquemas mecanísticos sintéticos.

Uma racionalização mecanística geral para ciclizações eletrorredutivas intramoleculares, através do uso de técnicas eletroquímicas, foi apresentada por Fry e colaboradores⁴³; no entanto, sem considerações estereoquímicas. De modo geral, espera-se que essas reações ocorram diastereosseletivamente, mas existem exceções³⁴. Little e colaboradores^{34,33} propuseram ser o controle estereoquímico dependente de, pelo menos, dois fatores: a natureza do eletróforo e a escolha do eletrólito de suporte. Há necessidade de sistemas duplamente ativados, com menor potencial redox, para que se possa escolher dentre uma faixa muito mais ampla de eletrólitos, inclusive, sais de lítio e magnésio, metais capazes de efetuar quelação com um ou mais heteroátomos no substrato a ser reduzido, e/ou no ânion-radical formado após a etapa de redução.

A participação do eletrodo como um "substituinte" volumoso, em caso de adsorção forte (raro) ou como uma superfície diferenciada em adsorções fracas ou em ausência de adsorção foi exemplificada no esquema 2. Conformações preferenciais no estado de transição, com os requerimentos estéricos daí resultantes (Quadro 2, esquema 4) levaram à estereosseletividade reacional.

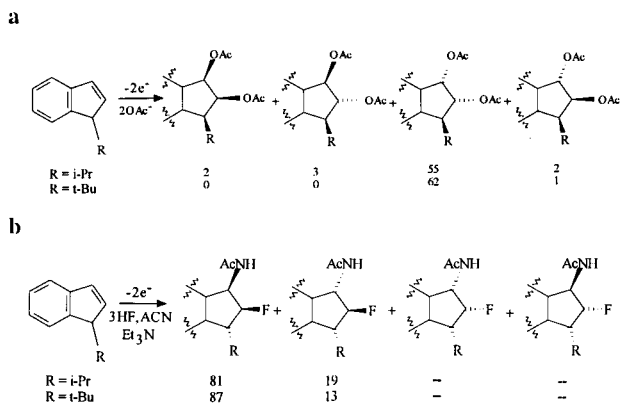
Em adição ao já mencionado, as estratégias⁴⁴ ligeiramente modificadas (Quadro 3), normalmente aceitas para se alcançar êxito no curso estereosseletivo e específico das reações, em síntese assimétrica, no seu sentido mais amplo⁴⁵, foram obviamente utilizadas em reações eletródicas, com sucesso. A aquisição de materiais enantiomericamente puros através da transformação de substratos pró-quirais necessita da intervenção de um agente opticamente ativo que usado estequiometricamente ou cataliticamente, expressa a quiralidade²².

ESTRATÉGIA 1

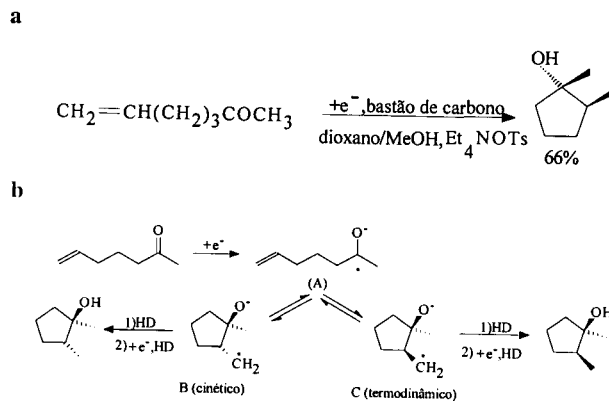
A estratégia 1, de indução assimétrica absoluta, na ausência de qualquer indutor químico, seria a ideal, mas não existem exemplos na literatura.

ESTRATÉGIAS 2 E 3

As estratégias 2 e 3 utilizam ambientes assimétricos exteriores à espécie eletroativa, e o princípio de adsorção torna-se



Esquema 2. Exemplos de intervenção de fenômenos de adsorção em eletrólises^{25,26}.



Esquema 3. Ciclizações intramoleculares estereosseletivas iniciadas via eletroquímica²⁷.

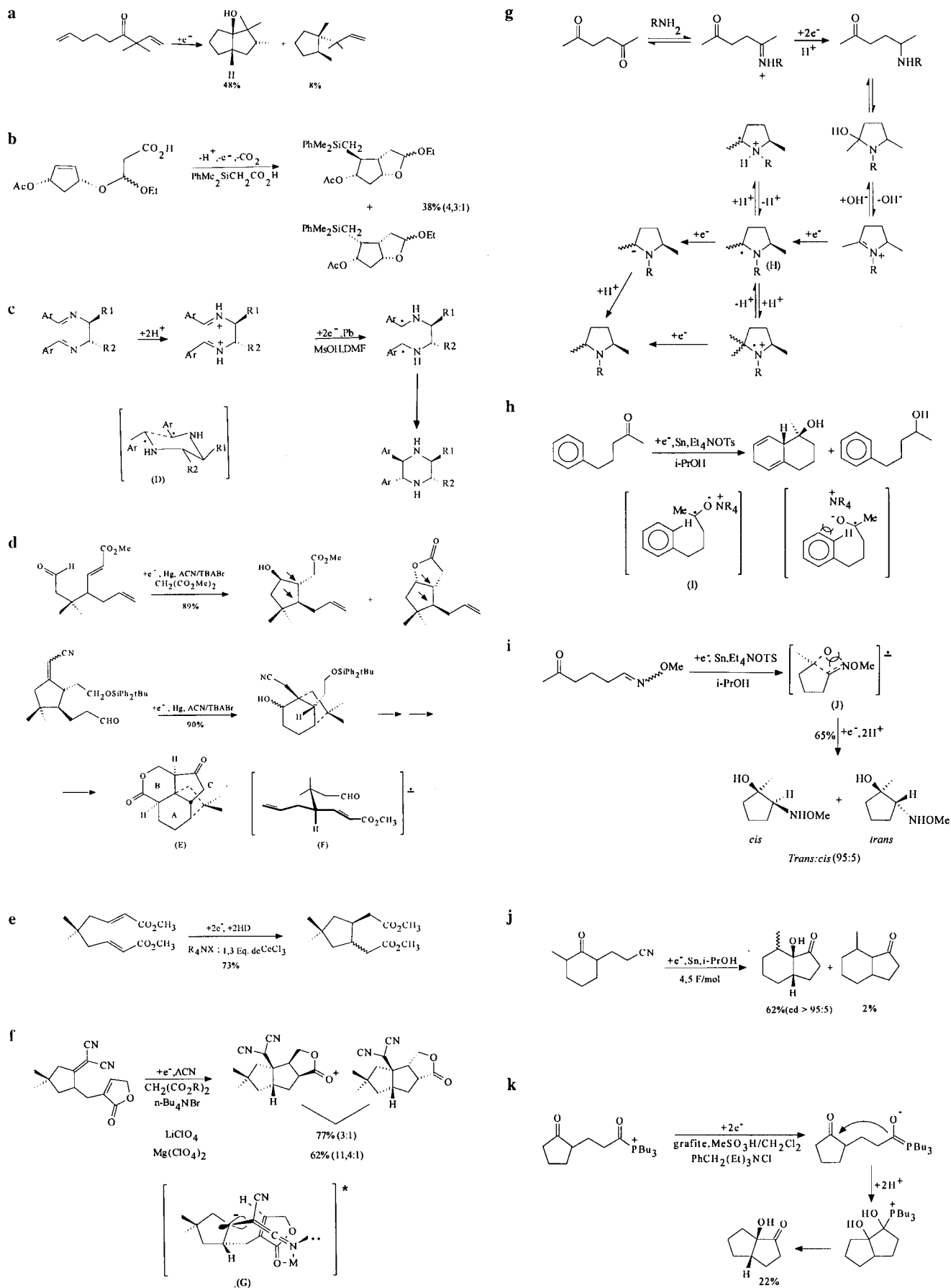
Quadro 2. Exemplos de reações com preferências conformacionais e configuracionais nas espécies eletrogeradas, no estado de transição.

- Eletrólises a corrente constante em célula não dividida de alilpentenilcetonas forneceram biciclo-[3.3.0]-octan-1-óis e ciclopentanos (esquema 4a)²⁸.
- Síntese de precursores avançados de prostaglandinas, através de eletrólise de Kolbe foi conseguida em poucas etapas (esquema 4b)^{29,30}.
- O acoplamento intramolecular eletrorredutivo de diiminas aromáticas mostrou ser um método efetivo e estereosseletivo na síntese de piperazinas tri- e tetrassubstituídas quirais. A completa estereosseletividade deve-se à conformação em cadeira mais estável do dirradical (**D**) com todos os substituintes em equatorial (esquema 4c)³¹.
- A ciclização eletrorredutiva estereosseletiva levou à formação de dois dos quatro anéis da quadrona (**E**). A estereosseletividade deve-se à preferência de localização, no estado de transição, da unidade alílica na posição *pseudo*-equatorial (**F**), em detrimento de uma orientação *pseudo*-axial (esquema 4d)³².
- A ciclização eletrorredutiva a potencial controlado, em eletrodo de carbono vítreo, do (*bis*)-éster insaturado forneceu diésteres de ciclopentila, como uma mistura de isômeros *trans* e *cis*. Em presença de $CeCl_3$, obteve-se uma maior estereosseletividade em favor do isômero *trans* em relação ao *cis* (14,8:1), com possível participação de quelação (esquema 4e)³³.
- Em presença de $LiClO_4$ e principalmente $MgClO_4$, o alqueno geminalmente ativado cicliza, em eletrólises, sobre mercúrio, em potencial controlado, fornecendo, respectivamente, uma mistura diastereoisomérica 3:1 e 11,4:1 de lactonas tricíclicas *cis*, *anti*, *cis* e *cis*, *sin*, *cis*. O intermediário (**G**), altamente especulativo, ilustra o papel da quelação no curso estereosseletivo reacional (esquema 4f)³⁴.
- A aminação redutiva de dicetonas com amônia e 1-feniletilamina levou a 2,5-dimetilpirrolidinas com rendimento satisfatório e excelente *cis*-seletividade. O mecanismo deve envolver redução de íons imínio e a diastereosseletividade parece ser controlada pela protonação de radicais cíclicos alfa-aminoalquila (**H**), no átomo de carbono radicalar. Mecanismo alternativo via carbânion, apesar de menos plausível, não foi descartado (esquema 4g)³⁵.
- A eletrorredução, a corrente controlada, de cetonas aromáticas não conjugadas resulta em produtos de ciclização intramolecular, com excelente estereosseletividade (*cis/trans* > 99) (esquema 4h)³⁶. Este método, original, constitui um novo método sintético para obtenção de compostos bi- e policíclicos. A estereosseletividade é devida à formação preferencial de (**I**).
- O acoplamento intramolecular de cetonas com O-metiloximas (esquema 4i)³⁷ em eletrólises a corrente controlada e com nitrilas (esquema 4j)³⁸, em potencial constante, também ocorreu com apreciável estereosseletividade. A *trans*-seletividade (esquema 4i) explica-se pela repulsão eletrônica forte entre as cargas negativas no O e N, no intermediário (**J**).
- A preparação de α -hidroxicicloalcanonas foi obtida com certa estereosseletividade, a partir de cetoácidos, em presença de Bu_3P , em cela não dividida, a corrente controlada, com redução catódica do produto de oxidação anódica (esquema 4k)³⁹.
- A incorporação direta de CO_2 em 1,3-di-inos em adição altamente regio- e estereosseletiva, em etapa única e condições suaves foi registrada pela 1ª vez, através do uso de eletrólises a corrente controlada, catalisadas por complexos níquel-triamina, em celas não divididas, em presença de anodo sacrificial de magnésio (esquema 4l)⁴⁰. A razão da estereosseletividade não se encontra expressa.
- Reações de acoplamento anódico de olefinas na preparação de enonas tricíclicas, angularmente fundidas, foram registradas e sua regioquímica pode ser controlada pela escolha apropriada do substrato (esquema 4m)⁴¹.
- Ciclizações anódicas tandem, a corrente constante, com formação regio- e estereosseletiva de três novas ligações C-C, foram realizadas em etapa única, em célula não dividida, por adição intramolecular e acoplamento intermolecular (esquema 4n)⁴².

importante. Adsorventes, eletrólitos de suporte, solventes, co-solventes e eletrodos modificados têm sido usados¹⁴. Somente em certas circunstâncias, as espécies adsorvidas têm capacidade

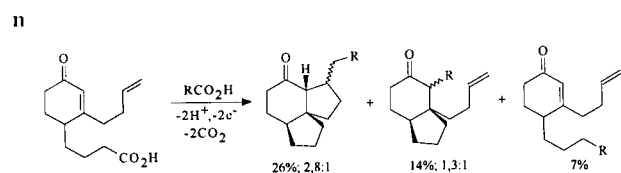
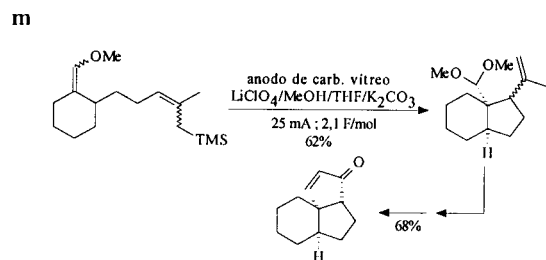
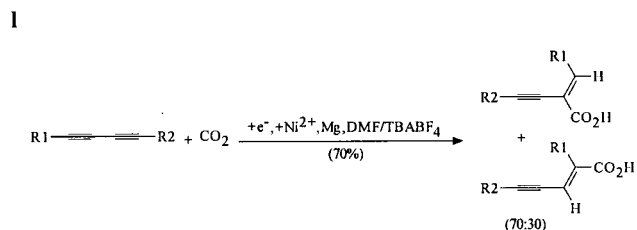
de alcançar uma orientação ideal, o que pode ocorrer mais facilmente em fase homogênea.

A presença do reagente ou dos intermediários adsorvidos



Esquema 4. Exemplos de reações com preferências conformacionais e configuracionais no estado de transição.

Esquema 4. Continuação.



Quadro 3. Estratégias para indução de estereosseletividade.

- 1. Transformação usando meios naturalmente assimétricos;
- 2. Uso de solventes e eletrólitos de suporte quirais;
- 3. Uso de aditivos quirais: co-solventes, catalisadores, fotossensibilizadores;
- 4. Reações envolvendo faces ou grupos enantiotópicos com reagentes quirais, com transferência de espécies aquirais;
- 5. Uso de auxiliares quirais: grupos ou faces enantiotópicas podem ser transformadas em diastereotópicas por reação com um auxiliar quiral. O grupo ideal tem alta assimetria no estado de transição, o que determina a seletividade; é facilmente recuperado e sua síntese, nas duas formas enantioméricas, é fácil e barata.

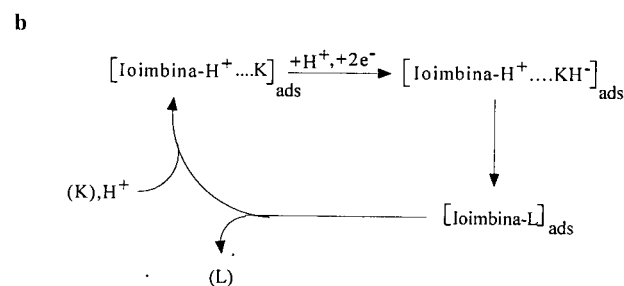
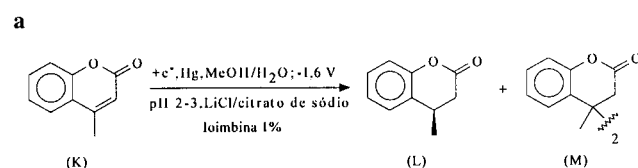
criam novos caminhos reacionais que levam a diferentes produtos, aumentam a seletividade ou decrescem o sobrepotencial (eletrocatalise)⁴⁶.

O mecanismo de indução, ainda sujeito a muitas controvérsias, pode envolver adsorção do agente quiral/eletrólito para produzir um eletrodo quiral, ou a formação de um complexo substrato/indutor na dupla camada ou ainda a indução clássica com influência do eletrodo. De modo geral, a habilidade destes compostos em induzir atividade óptica depende de sua natureza, da do meio (prótico vs aprótico) e do potencial aplicado. O elemento quiral pode ser um solvente ou eletrólito de suporte opticamente ativo, ou uma substância fortemente adsorvida na superfície eletródica ou ainda quimicamente ligada a esta superfície, podendo estar presentes em excesso (desfavorável), em quantidades estequiométricas ou catalíticas¹⁴.

I: Uso de Surfactantes Quirais em Quantidades Catalíticas

Grimshaw e colaboradores⁴⁷, em 1967, registraram a primeira síntese eletroquímica assimétrica, no processo de redução via

dois elétrons da 4-metilcumarina (**K**), fornecendo a (+)-(R)-4-metil-3,4-diidro-cumarina (**L**), em presença de esparteína e ioimbina, com 17 e 12% ee, respectivamente (esquema 5, a). Mais recentemente, Schäfer e colaboradores^{48,49} reanalisaram essa reação e examinaram seu curso estereoquímico em função do solvente, pH, potencial, concentração e natureza dos surfactantes. O rendimento óptico de **L** nesta eletrorredução enantioselectiva catalisada por alcalóides aumentou de 17 para 47,4%, apesar da pronunciada diminuição do rendimento químico (18%), com formação predominante do dímero (**M**), em redução via um elétron. O mecanismo HEEH foi determinado para o processo eletródico e a indução assimétrica envolve a espécie adsorvida protonada, funcionando como um ácido quiral (esquema 5, b). Dentre os fatores mais importantes, destacam-se o pH e o potencial do cátodo que influenciam a concentração e a extensão da adsorção do alcalóide protonado. A adsorção do indutor é uma condição necessária, mas não suficiente. Tudo o que dificulta a adsorção (aumento da temperatura, adição de solvente orgânico, etc.) leva à diminuição do rendimento óptico. A orientação do substrato na sua aproximação com o eletrodo constitui a etapa determinante da síntese assimétrica¹⁴.



Esquema 5. (a) Eletroidrogenação assimétrica de cumarinas, (b) Mecanismo eletródico⁴⁸.

II: Uso de Meios Quirais

II-1: Eletrólito de Suporte Quiral

Horner e colaboradores foram os primeiros a demonstrar a influência de eletrólitos de suporte quirais⁵⁰ no curso estereoquímico de reações eletródicas. De maneira geral, os rendimentos assimétricos são baixos; a redução da acetofenona, em presença do bromidato de N-(3-cianopropil)-N-metilefedrínio, resultou em ee máximo de 20%, em baixas temperaturas. Horner demonstrou que a indução observada resultou de interações conformacionais no eletrodo entre o substrato pró-quiral e o cátion opticamente ativo.

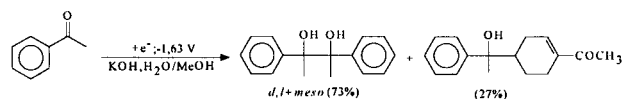
II-2: Co-solventes Quirais

A redução eletroquímica de cetonas pode levar à formação de alcóois e pinacóis.

Tentativas de hidrodimerização assimétrica a partir da acetofenona foram realizadas, utilizando-se co-solventes quirais [S,S-1,4-bis(dimetilamino)-2,3-dimetóxi-butano], com rendimentos ópticos inexpressivos⁵¹, provavelmente pela incapacidade de solventes neutros localizarem-se de forma organizada na superfície eletródica.

II-3: Ciclodextrinas (CD) Quirais

β -ciclodextrinas (β -CD) funcionam como moléculas hospedeiras⁵² e admitem a entrada de substratos em sua cavidade, sem implicação de ligações covalentes. Em reações de redução de compostos carbonílicos em meio aprótico, pinacóis foram obtidos, com predominância do *meso* com ligeiro ee observado no (\pm)pinacol resultante⁵³. Em meio aquoso básico, misturas opticamente inativas de *D,L* e *meso*-pinacóis (dímeros cabeça-cabeça) resultaram como produtos preferenciais, ao lado de dímeros cabeça-cauda, onde certa quiralidade foi expressa (24% ee) (esquema 6)⁵⁴.



Esquema 6. Redução catódica de cetonas em presença de β -CD⁵⁴.

β -CD parece exercer efeitos peculiares em reações de redução catódica (esquema 6) embora até o momento, estes sejam limitados⁵⁵ e não claramente elucidados. A adsorção específica das β -CD em mercúrio, em meio aquoso básico, é descartada, devido aos altos potenciais catódicos, com resultante repulsão eletrostática, devido à similaridade das cargas no eletrodo e na β -CD, presente como espécie aniônica⁵³. Em DMF, o contato íntimo esperado doador/substrato, com a β -CD funcionando como doador quiral de prótons, parece não ter sido efetivo⁵³. O aperfeiçoamento experimental, aliado ao esclarecimento mecânico e à modificação química das β -CD⁵⁶ para assegurar complexos mais intimamente ligados, deve levar à melhoria dos resultados.

De modo geral, as 3 metodologias citadas apresentam o inconveniente de utilizar uma quantidade de indutor superior à quantidade da substância eletroativa^{13,14}.

III: Uso de Eletrodos Modificados

Durante anos, houve intenso interesse na preparação de eletrodos modificados⁵⁷, principalmente quirais, capazes de realizar eletrossíntese assimétrica, com as vantagens previstas no quadro 4. O primeiro eletrodo de superfície quiral foi preparado a partir do grafite⁵⁸.

Quadro 4. Vantagens previstas no uso de eletrodos modificados

- Uso de quantidades extremamente pequenas do mediador (reagente redox);
- Pequena sensibilidade em relação às condições reacionais;
- Ampla variedade;
- Possível aplicação a reações catódicas e anódicas, com expectativa de que as seqüências reacionais sejam similares às de fase homogênea, sem a necessidade de recuperá-los, por isolamento;
- Maior possibilidade de indução assimétrica, com polímeros capazes de arquitetar um ambiente quiral e de servir como hospedeiros para enzimas redox.

O uso de eletrodo modificado com mediadores nele incrustados (figura 3)¹⁸, na presença de agentes de desprotonação quirais evita a passivação do eletrodo, especialmente, em presença de fenóis e conduz a acoplamentos oxidativos altamente enantiosseletivos. De fato, eletrólises a potencial constante de 2-naftol, 2-metoxinaftaleno e 10-hidroxifenantreno, em eletrodo modificado de grafite, com TEMPO (radical livre

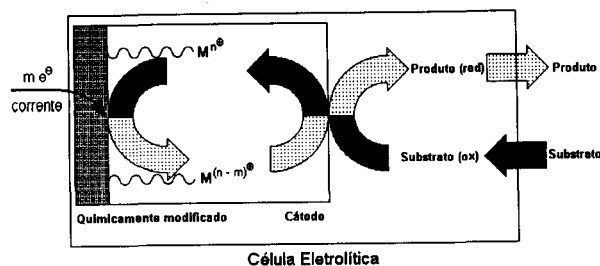
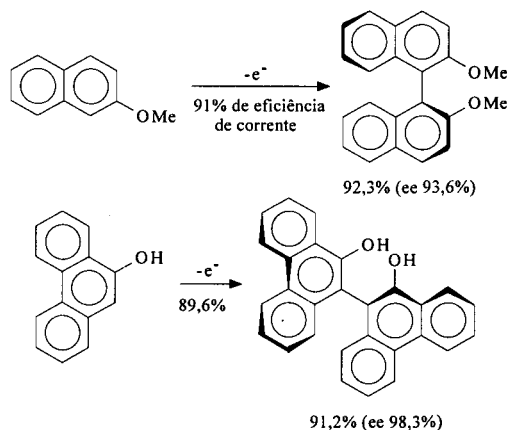


Figura 3. Eletrodos modificados em eletroquímica indireta¹⁸.

2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxila) na presença de (-)-esparteína, originou dímeros do tipo (*S*)-binaftila com altos rendimentos químicos e ópticos (esquema 7)⁵⁹.



Esquema 7. Oxidação em eletrodos modificados com mediadores⁵⁹.

A preparação de polímeros condutores quirais através de síntese eletroquímica, permitiria transferência eletrônica eficiente e possibilidade de controle estereoquímico. Eletrodos enantiosseletivos baseados em politiofenos, com grupos substituintes quirais, com alto valor de $[\alpha]_D$ foram sintetizados, caracterizando assimetria macromolecular e uma conformação helicoidal parcial. A oxidação dos polímeros quirais (*N*) e (*O*), usando ânions quirais, como agentes dopantes, levou à formação de duas combinações diastereoméricas, diferentes do ponto de vista termodinâmico e cinético. A diferença observada na velocidade de oxidação (velocidade de inserção do agente dopante quiral na matriz polimérica quiral) é causado pelo reconhecimento estereosseletivo durante o ciclo redox. Este pode ser considerado o primeiro exemplo de avaliação amperométrica de enantiosseletividade (esquema 8)⁶⁰.

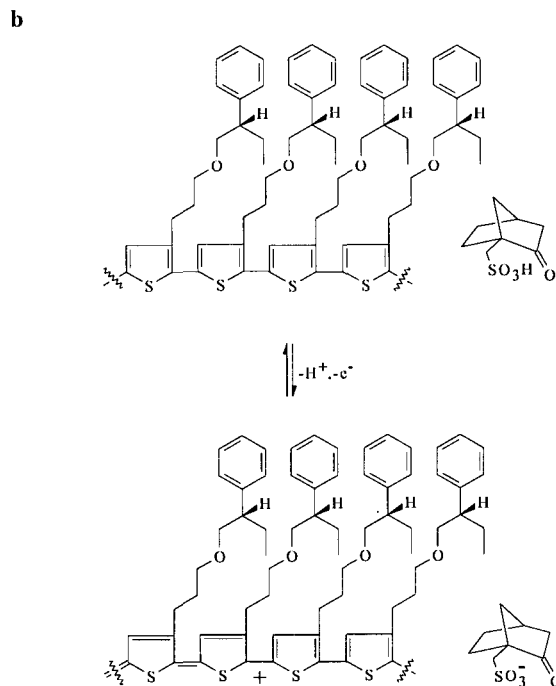
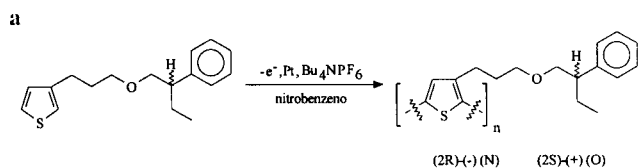
Uma primeira reação eletródica de diferenciação enantiomérica foi registrada por Komori e Nonaka (esquema 9)⁶¹ e seguido por uma série de importantes resoluções¹³.

Embora muito progresso tenha ocorrido no planejamento e síntese de polímeros condutores, não existe ainda registro de eletrodo modificado adequado para eletrossíntese em larga escala. Algumas reações de sucesso em escala laboratorial são mostradas em reações redox eletroenzimáticas. Os problemas, geralmente encontrados, referem-se à baixa densidade de corrente e ao tempo de vida útil do eletrodo³⁷, com baixa taxa de reconversão (turn-over).

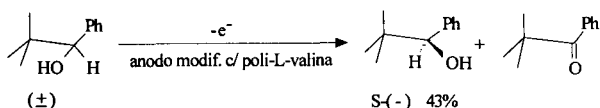
ESTRATÉGIA 4

I: Protonação Assimétrica de Bases Eletrogeradas

Alguns dos exemplos já apresentados podem ser classificados como protonação assimétrica de bases eletrogeradas (esquema 5).



Esquema 8. Eletrodos enantioselectivos baseados em politiofenos, no caso (N)⁶⁰.



Esquema 9. Resolução enantiomérica eletródica⁶¹.

Conseqüências estereoquímicas na redução catódica de pró-bases quirais na presença de doadores de prótons quirais e aquirais foram examinadas. Os derivados de cânfora (**P**) foram reduzidos com diastereosseletividade modesta, exclusivamente em meio aquoso e na presença de cloridrato de efedrina (esquema 10)⁵³.

A indução de assimetria nas reações de bases eletrogeradas parece requerer ligação significativa, por exemplo, com um doador de prótons, antes da reação de TE. Alcalóides protonados estariam concentrados na superfície catódica, permitindo a formação de ambiente quiral estruturado e alta concentração local da pró-base.

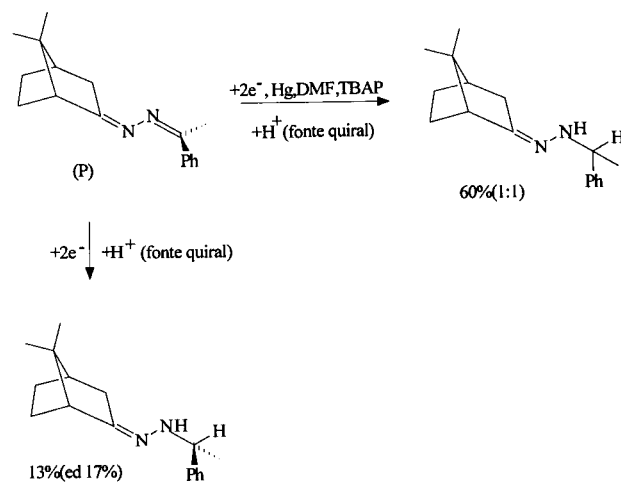
ESTRATÉGIA 5

I: Indução Assimétrica Por Auxiliares Quirais

Na escolha dos auxiliares quirais, além dos cuidados usuais, deve-se atentar ao fato deles não serem afetados no potencial eletroquímico utilizado, nem sofrerem hidrogenólise ou outras clivagens possíveis pela via eletroquímica.

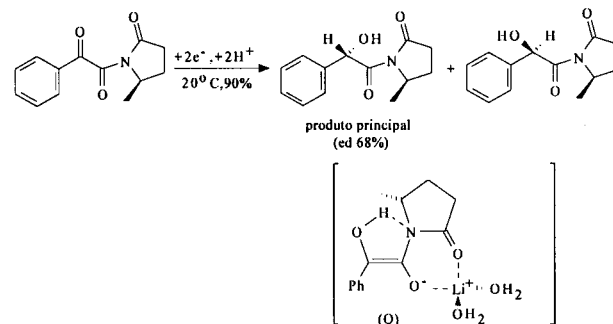
I-1: Transcrição de quiralidade 1,2

Amidas quirais derivadas do ácido fenilgloxílico sofreram redução catódica em mercúrio, originando derivados de ácido mandélico em 82-90% de rendimento químico e 42-81% de



Esquema 10. Redução de derivados da cânfora (**P**), em presença de doadores de prótons quirais e aquirais⁵³.

rendimento óptico dependendo do eletrólito e da temperatura (esquema 11)⁶². Os excessos enantioméricos (ee) foram alterados significativamente pelo solvente, pelo tamanho do ácido e pela temperatura, sendo os melhores resultados obtidos em acetonitrila/ácido pivalico/LiClO₄ a 20°C. O diastereômero formado preferencialmente advém de protonação na face *re* do enolato intermediário mais estável (**Q**)⁶².



Esquema 11. Uso de auxiliar quiral na redução do ácido fenilgloxílico⁶².

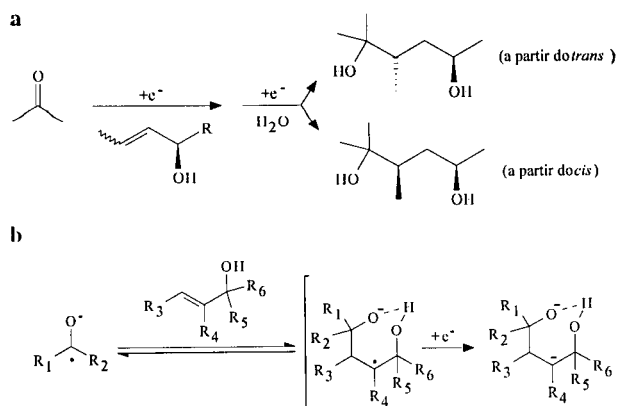
I-2: Transcrição de quiralidade 1,3

Acoplamento catódico de cetonas com álcoois alílicos ocorre com alta regio- e estereosseletividade nas posições γ ao grupo hidroxila para fornecer os 1,4-dióis correspondentes (esquema 12, a). Esta reatividade única de álcoois alílicos é explicada com base na atuação do grupo hidroxila alílico. O caminho reacional é mostrado e evidencia a necessidade da redução posterior do anion radical intermediário para o dianion (esquema 12, b). Na ausência disto, não ocorre acoplamento. O grupo hidroxila é fundamental para a obtenção da alta diastereosseletividade⁶³.

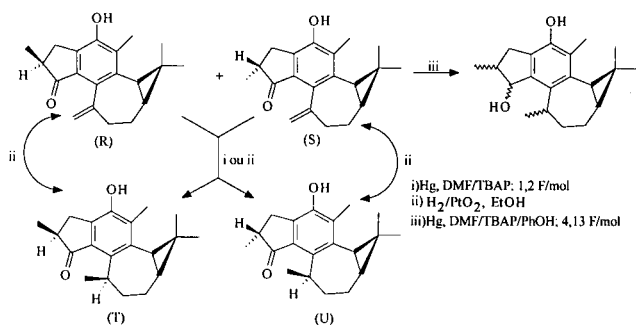
Exemplo de redução catódica com estereosseletividade assistida por grupo dimetilciclopropila, com participação comprovada do eletrodo (mercúrio) foi registrado em relação ao diterpeno natural jatrolona (**R** + **S**), com formação de (**U**) e (**T**) com curso estereoquímico similar ao da hidrogenação catalítica sobre PtO₂ (esquema 13)⁶⁴.

I-3: Transcrição de quiralidade 1,4

A descarboxilação anódica de ácidos carboxílicos fornece radicais (caminho Kolbe) e carbocátions (caminho não Kolbe,

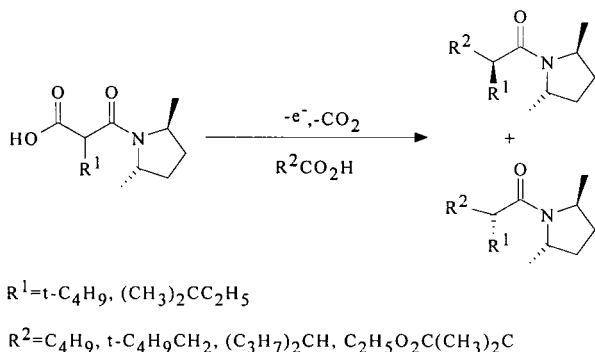


Esquema 12. Acoplamento redutivo diastereosseletivo com transcrição de quiralidade 1,3⁶³.



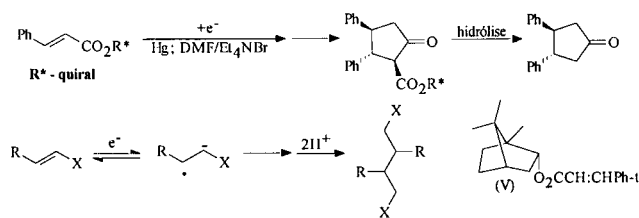
Esquema 13. Redução catódica da jatrorolona⁶⁴.

Höfer-Moest) seletivamente e diretamente para a síntese⁶⁵. Estes radicais são usados em homo- e hetero-acoplamentos e em reações com olefinas, tanto intra- como intermolecularmente. As configurações dos centros estereogênicos em C-3 ou mais distantes não são alterados, tanto infra como molecularmente. C-2, com completa racemização dos produtos⁶⁶. Eletrólises de malonamidas com diferentes faces diastereotópicas foram realizadas em diferentes condições^{67,68}. Acoplamentos radiculares diastereosseletivos expressivos foram conseguidos, empregando-se *trans*-2,5-dimetilpirrolidina quiral ou racêmica, em presença de vários ácidos carboxílicos (esquema 14)⁶⁸. A diastereosseletividade observada estava de acordo com um mecanismo proposto para a adição de radicais substituídos com auxiliar quiral⁶⁹, embora grupos volumosos em α à carbonila amídica e a estrutura do ácido tenham influenciado em menor extensão⁶⁸.



Esquema 14. Acoplamento diastereosseletivo de radicais anodicamente eletrogerados a partir de amidas quirais⁶⁸.

Eletródimerizações de ésteres quirais de ácido cinâmico, realizadas a potencial constante, procedem suavemente através de acoplamento e condensação intramoleculares, com alta estereosseletividade, fornecendo misturas diastereoméricas de ésteres totalmente *trans*^{70,71}. Os melhores resultados (95% ed) originaram-se do derivado bornílico (V) (esquema 15)⁷¹.



Esquema 15. Eletrodimerizações de ésteres quirais⁷⁰.

II: A-Oxidação de Compostos Nitrogenados N-Protegidos

Alcalóides e outros produtos opticamente ativos podem ser sintetizados pela introdução diastereosseletiva de um substituinte α ao cátion acilímínio gerado, por oxidação anódica², em reação conhecida como Ross-Eberson-Nyberg, reconhecidamente útil em síntese orgânica.

Reações de amidoalquilação estereosseletivas foram realizadas a partir de acetais N,O quirais. Estes acetais são gerados a partir da oxidação anódica de precursores, como etapa chave⁷². Alguns exemplos são mostrados no quadro Quadro 5, esquema 16.

Quadro 5. Oxidação anódica em compostos nitrogenados substituídos.

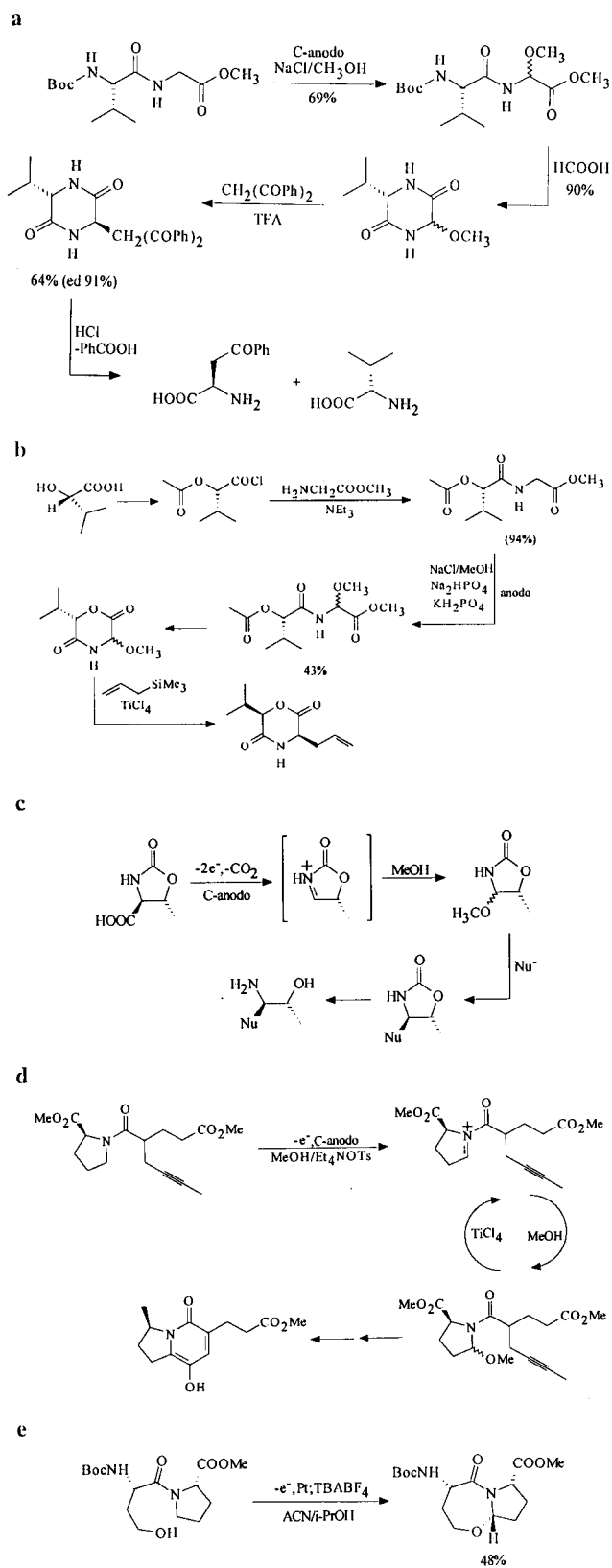
- Síntese de α -aminoácidos puros a partir de *ciclo*[L-Pro-Gli(OMe)] (esquema 16,a)⁷².
- Aplicação de derivados da 2,5-morfolinadiona, como equivalente quiral catiônico da glicina (esquema 16, b)⁷².
- Oxidação eletroquímica de derivados da 1,3-oxazolidin-2-ona-4-carboxilato de metila, seguida de reações de amidoalquilação (esquema 16, c)⁷².
- Preparação de intermediário importante na síntese de inibidores de enzima, por eletrólise a corrente controlada de derivados da prolina (esquema 16, d)⁷³.
- Ciclização eletroquímica, em corrente controlada, de dipeptídeos para formação de novos esqueletos dipeptídicos bicíclicos (esquema 16, e)⁷⁴.

OUTRAS ESTRATÉGIAS

I: Redução e Oxidação Eletroenzimáticas

Existem poucos exemplos de combinação entre a química enzimática e a eletrólise. Steckhan apontou vantagens no uso da bioeletroquímica⁷⁵⁻⁷⁷. Geralmente, o papel do eletrodo é manter o sistema enzimático redox em sua forma ativa, pela regeneração de cofatores. O maior problema encontrado é que a velocidade enzimática é geralmente baixa e isto leva a uma consequente operação a baixas densidades de corrente. Alguns avanços têm sido registrados.

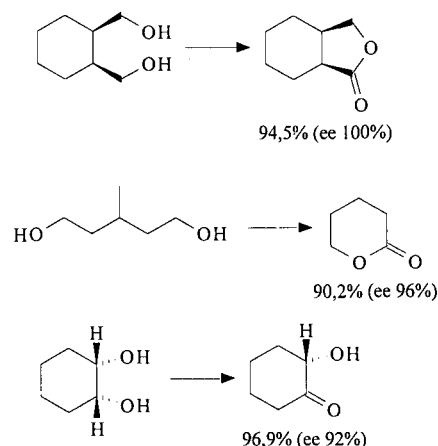
Steckhan e Frede registraram a oxidação eletroenzimática do p-hidroxitolueno, usando um reator eletroquímico, com o sistema enzimático e o mediador confinados em membranas⁷⁷. Osa e colaboradores, por sua vez, tiveram sucesso na realização da oxidação eletroenzimática seletiva de NADH para



Esquema 16. Oxidação anódica em compostos nitrogenados substituídos.

NAD⁺, em um eletrodo modificado (ferroceno, diaforase imobilizados em feltro de grafite coberto por ácido poli-acrílico)⁷⁸. Outra oxidação eletroenzimática de alcoóis foi realizada com sucesso em eletrodo de feltro de grafite coberto com

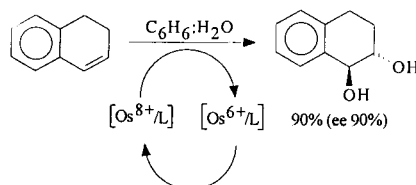
polímeros de ácido acrílico, em presença de diaforase e desidrogenase alcoólica com alta estereosseletividade (>96%), alto rendimento químico (>90%) e alta eficiência de corrente (>89%) (esquema 17)⁷⁹.



Esquema 17. Oxidação eletroenzimática de alcoóis⁷⁹.

II: Regeneração Eletroquímica de Catalisadores Quirais

A conversão de alquenos em dióis opticamente ativos (ee de 34 a 90%), em reação similar à conversão de Sharpless, foi obtida com sucesso através de mediação eletroquímica dupla, na regeneração do catalisador quiral (esquema 18)⁸⁰. O reagente quiral é um complexo de Os(VIII) com o ligante 4-cloro-benzoato de hidroquinidina. A reação com a olefina ocorre no solvente orgânico imiscível com a água, mas a regeneração do Os(VIII) é realizada com ferricianeto, que por sua vez é continuamente regenerado em solução aquosa de carbonato. As eletrólises, realizadas em cela de membrana usam quantidades catalíticas de Os(VI) e Fe(CN)₆³⁻.



Esquema 18. Obtenção de dióis opticamente ativos, com regeneração eletroquímica do catalisador⁸⁰.

III: Desprotonação Seletiva por Bases Eletrogeradas

Os sais de magnésio eletrogerados em uma célula dividida na presença de anodos sacrificiais de magnésio levaram à síntese estereosseletiva de Z-sililenol-éteres, após desprotonação de cetonas enolizáveis, a baixas temperaturas, na presença de agentes complexantes. As regio- e estereosseletividade obtidas pelo método eletroquímico são similares às melhores obtidas quimicamente em situação de equilíbrio, com vantagens, devido à facilidade de sua síntese e à utilização em menor proporção de amins⁸¹.

CONCLUSÕES

Os resultados apresentados, até o momento, não se têm mostrado muito expressivos. A quimiosseletividade, a regio-seletividade e, especialmente, a estereosseletividade em reações eletroquímicas são geralmente inferiores às de fase homogênea.

Os resultados prendem-se ao fato das transferências eletrônicas em reações químicas ocorrerem via esfera interna, que são, de modo geral, mais seletivas do que aquelas eletródicas, normalmente, em esfera externa⁸². Em química, baixas temperaturas são possíveis, daí, processos de resolução cinética são realizados mais prontamente; além de se ter à disposição um rico arsenal de informações⁸⁴.

As racionalizações obtidas em fase homogênea devem ser aplicadas às estratégias eletroquímicas, para diminuir o empiricismo.

Para obter um alto grau de pureza enantiomérica, é importante que os estados de transição sejam altamente organizados, de modo a obter a diferença máxima de energia entre os estados de transição que levam aos dois produtos enantioméricos ou diastereoméricos. As reações eletroquímicas devem ser forçadas a ocorrer na região da dupla camada, altamente estruturada. Por exemplo, não se espera que solventes neutros estejam especial e rigidamente orientados, na superfície eletródica, daí os baixos ee em presença de solventes quirais, caros e ineficazes. O eletrólito de suporte, por outro lado, é mais fortemente orientado no eletrodo: se espera realmente um ambiente quiral melhor construído. De fato, os rendimentos são ligeiramente melhores, não sendo ainda melhores, pelo fato da transferência eletrônica poder se dar a distâncias ligeiramente maiores, onde a estruturação das camadas é menor. Por esta razão, maiores valores de ee são esperados, quando o elemento quiral estiver adsorvido ou quimicamente ligado ao eletrodo, em real proximidade. Estudos de adsorção devem ser realizados de modo a determinar a concentração ideal do adsorvente, assim como o potencial de adsorção máxima.

Em muitos dos exemplos considerados acima, o aumento do rendimento óptico foi obtido às custas de um menor rendimento químico (esquema 5). De modo geral, a realização de eletrólises a potencial menos elevado favorece o rendimento óptico¹⁴, pelo aumento da seletividade, em detrimento da reatividade. A obtenção de condições ideais obriga a uma série de combinações reacionais, com variação dos parâmetros usuais em química [pH, temperatura (variação limitada), solvente, etc] além dos eletroquímicos (potencial e natureza do eletrodo, densidade de corrente, etc.).

Em termos de reações envolvendo eletrodos modificados, conforme já mencionado, existem, ainda, problemas que impedem sua utilização em larga escala. Há, no entanto, futuro bastante promissor para reações bioeletrocatalíticas. A síntese eletroenzimática oferece chances de realização de pesquisa criativa e altamente aplicada, pela associação do uso do eletrodo como um reagente limpo e das enzimas, imbatíveis em relação à alta seletividade⁷⁷.

De qualquer modo, um grande trabalho de desenvolvimento está ainda por ser feito, para que a eletrossíntese quiral seja sinteticamente interessante, com rendimentos em ee superiores a 90%⁸.

Melhoria dos rendimentos ópticos deve se seguir a uma melhor compreensão do mecanismo eletródico.

A necessidade de uma maior compreensão da química heterogênea, da estrutura da interface e da região da dupla camada exige a integração dos trabalhos em eletroquímica dos químicos orgânicos, especialistas em análise estrutural, curso estereoquímico reacional, entre outros, e preocupados, principalmente, com os produtos e respectivos rendimentos e dos físico-químicos, hábeis, entre outros, na elucidação do mecanismo eletródico e em estudos de camada dupla. O trabalho conjunto deve levar a avanços consistentes na área.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACN: Acetonitrila
β-CD: β-ciclodextrina
C-anodo: anodo de carbono
DMF: N,N-Dimetilformamida

ENH: Eletrodo Normal de Hidrogênio
ee: excesso enantiomérico. [R] - [S]/[R] + [S]
ed: excesso diastereoisomérico
HD: fonte doadora de prótons
MsOH: ácido metanossulfônico
Ox: espécie oxidada
Ph: fenil
PhOH: fenol
Red: espécie reduzida
TBABF₄: Tetrafluorborato de tetra-butil-amônio
TBABr: Brometo de tetra-butil-amônio
TBAP: Perclorato de tetra-butil-amônio
TE: Transferência eletrônica
TMS: grupo trimetilsilil

AGRADECIMENTOS

As autoras expressam seu agradecimento aos Profs. Edson de Sousa Bento (DQ/UFAL) e Ivanildo S. de Lima (Depto. Agronomia/UFAL), pelo auxílio prestado quanto às revisões bibliográficas; à CAPES/The British Council pelo financiamento de estágio na Inglaterra, quando parte do levantamento bibliográfico foi feito; ao CNPq (M.O.F.G.), à FAPEAL (D.C.A.) e à CAPES (D.C.A.) pelas bolsas concedidas; ao Prof. Josealdo Tonholo (UFAL) pela leitura do manuscrito e valiosas sugestões, a Fabiane Caxico de Abreu e aos engenheiros Adriana S. Ribeiro e Gustavo J. P. de Sousa, pelo auxílio nos esquemas e figuras.

REFERÊNCIAS

1. Degner, D.; *Organic Electrochemistry in Industry*. In Steckhan, E., Ed.; Topics in Current Chemistry, vol.148, 1, Springer-Verlag, Berlim, 1988.
2. Utley, J.; *Chemistry & Industry* **1994**, 215.
3. Fry, A. J.; *Aldrichimica Acta* **1993**, 26, 3.
4. Lund, H.; Baizer, M. M.; *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, New York, 2. ed, 1983.
5. Lund, H.; Baizer, M. M.; *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, New York, 3. ed, 1991.
6. Shono, T.; *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlim, 1984.
7. Shono, T.; *Electroorganic Synthesis*, Academic Press, Londres, 1991.
8. Fry, A. J.; *Synthetic Organic Electrochemistry*, John Wiley, New York, 1989.
9. Genders, J. D.; Pletcher, D.; *Electrosynthesis from Laboratory, to Pilot, to Production*, The Electrosynthesis Company Inc., New York, 1990.
10. Niyazymbetov, M. E.; Evans, D. H.; *Tetrahedron* **1993**, 49, 9627.
11. Kariv-Miller, E.; Pacut, R. I.; Lehman, G. K.; *Organic Electroreductions at Very Negative Potentials*. In Topics in Current Chemistry, vol. 148, Springer-Verlag, Berlim, 1988, pp. 97.
12. Andersson, J. T.; Stocker, J. H.; Horner, L.; *Stereo-chemistry of Organic Electrode Processes*. In ref. 4, pp. 905-952.
13. Nonaka, T.; *Stereochemistry of Organic Electrode Processes*. In ref. 5, pp. 1131-1195.
14. Tallec, A.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 15, 743.
15. Ebersson, L.; *Electron Transfer in Organic Chemistry*, Springer Verlag, Berlim, 1987.
16. Brett, C. M. A.; Brett, A. M. O.; *Electrochemistry Principles, Methods and Applications*, Oxford University Press, Oxford, 1993.
17. Fry, A. J.; Britton, W. E.; *Topics in Organic Electrochemistry*, Plenum Press, New York, 1986.
18. Steckhan, E.; *Organic Syntheses with Electrochemically Regenerable Redox Systems*. In Topics in Current Chemistry, vol. 142, 1, Springer-Verlag, Berlim, 1987.

19. Greef, R.; Peat, R.; Peter, L. M.; Pletcher, D.; Robinson, J.; *Instrumental Methods in Electrochemistry*, Ellis Horwood/Wiley, 1985.
20. Bard, A. J.; Faulkner, L. R.; *Electrochemical Methods - Fundamentals and Applications*, John Wiley, New York, 1980.
21. Amatore, C.; *Basic Concepts*. In ref. 5, pp. 11-119.
22. Crosby, J.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4789.
23. Clemo, G. R.; Smith, J. M.; *J. Chem. Soc.* **1928**, 2423.
24. Lund, T.; Bjorn, C.; Hansen, H. S.; Jensen, A.K.; Thorsen, T. K.; *Acta Chemica Scand.* **1993**, *47*, 877.
25. Laurent, E.; Tardivel, R.; Benotmane, H.; Bensadat, A.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 468.
26. Ebersson, L.; Cedheim, L. *Acta Chem. Scand* **1975**, *29*, 904.
27. Shono, T.; Mitani, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5284.
28. Kariv-Miller, E.; Maeda, H.; Lombardo, F.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4022.
29. Weiguny, J.; Schäfer, J-H.; *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 235.
30. Weiguny, J.; Schäfer, J-H.; *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 225.
31. Shono, T.; Kise, N.; Shirakawa, E.; Matsumoto, H.; Okazaki, E.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3063.
32. Sowell, C.G.; Wolin, R.L.; Little, R.D.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 485.
33. Little, R. D.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 93.
34. Bode, H. E.; Sowell, C. G.; Little, R. D.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2525.
35. Concialini, V.; Roffia, S.; Savoia, D.; *Gazzetta Chimica Italiana* **1995**, *125*, 77.
36. Kise, N.; Suzumoto, T.; Shono, T.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1407.
37. Shono, T.; Kise, N.; Fujimoto, T.; Yamanami, A.; Nomura, R.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1730.
38. Shono, T.; Kise, N.; Fujimoto, T.; Tominaga, N.; Morita, H.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7175.
39. Maeda, H.; Maki, T.; Ashie, H.; Ohmori, H.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 871.
40. Dérien, S.; Clinet, J-C; Duñach, E.; Périchon, J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 549.
41. Tinao-Wooldridge, L. V.; Moeller, K. D.; Hudson, C. M.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2381.
42. Matzeit, A.; Schäfer, H. J.; Amatore, C.; *Synthesis* **1995**, 1432.
43. Fry, A. J.; Little, R. D.; Leonetti, J.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5017.
44. Nográdi, M.; *Stereoselective Synthesis*, VCH, Weinheim, 1986.
45. Morrison, J. D.; Mosher, H. S.; *Asymmetric Organic Reactions*; Prentice Hall, Engelwood Cliffs, N.J., USA, 1971.
46. Kyriacou, D. K.; Jannakoudakis, D. A.; *Electrocatalysis for Organic Synthesis*; Wiley, New York, 1986.
47. Gourley, R. N.; Grimshaw, J.; Millar, P. G.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 1278.
48. Schoo, N.; Schafer, H-J.; *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 601.
49. Höweler, U.; Schoo, N.; Schäfer, H-J; *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 609.
50. Brown, D.; Horner, L.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 77.
51. Seebach, D.; Oei, H. A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 634.
52. Saenger, W.; *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344.
53. Utley, J.; Ling-Chung, S. K.; Smith, C. Z.; *Electroorganic Synthesis, Festschrift for Manuel M. Baizer*. Little, R. D.; Weinberg, N. L., eds, Marcel Dekker, New York, 1991.
54. Farnia, G.; Sandoná, G.; Fornasier, R.; Marcuzzi, F.; *Electrochimica Acta* **1990**, *35*, 1149.
55. Martre, A. M.; Mousset, G.; Pouillen, P.; Prime, R.; *Electrochimica Acta* **1991**, *36*, 1911.
56. Croft, A. P.; Bartsch, R. A.; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1417.
57. Couper, A. M.; Pletcher, D.; Walsh, F. C.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 837.
58. Watkins, B. F.; Behling, J. R.; Kariv, F.; Miller, L. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3549.
59. Osa, T.; Kashiwagi, Y.; Yanagisawa, Y.; Bobbitt, J. M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2535.
60. Lemaire, M.; Delabouglise, D.; Garreau, R.; Guy, A.; Roncali, J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 658.
61. Komori, T.; Nonaka, T.; *Chem. Lett.* **1984**, 509.
62. Zielinski, C.; Schäfer, H-J.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5621.
63. Shono, T.; Morishima, Y.; Moriyoshi, N.; Ishifune, M.; Kashimura, S.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 273.
64. Azevedo, D. C.; Redução catódica da Jatrofolona. Mecanismo Eletrodico. Químico e Estereosseletividade. Comparação Química vs. Eletroquímica. Dissertação de Mestrado, Departamento de Química, Universidade Federal de Alagoas, 1996.
65. Schäfer, H-J; *Recent Contributions of Kolbe Electrolysis to Organic Synthesis*. In Topics in Current Chemistry, *152*, Springer-Verlag, Berlin, 1990, pp. 91-151.
66. Ebersson, L.; *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 1196.
67. Goulart, M. O. F.; Schäfer, H-J.; 16a. Reunião Anual da SBQ, maio 1993, Caxambu, Livro de Resumos QQ-127.
68. Klotz-Berendes, B.; Schäfer, H-J; Grehl, M.; Fröhlich, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 189.
69. Smadja, W.; *Synlett.* **1994**, 1.
70. Utley, J. H. P.; Güllü, M.; Motevalli, M.; *J. C. S. Perkin Trans. 1* **1995**, 1961.
71. Kise, N.; Echigo, M.; Shono, T.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1897.
72. Steckan, E.; Brungs, P.; Zietlow, A.; Stahl, A.; Lewall, B.; Kardassis, G.; Papadoulos, A.; *Modern Methodology in Organic Synthesis*, Shono, T. ed., VCH, Kodansha, 1992, pp. 323.
73. Wong, P. L.; Moeller, K. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11434.
74. Cornille, F.; Slomczynska, U.; Smythe, M.I.; Beusen, D. D.; Moeller, K. D.; Marshall, G. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 909.
75. Steckhan, E.; *Angew. Chem.* **1986**, *25*, 683.
76. Heller, A.; *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 128.
77. Steckhan, E.; *Electroenzymatic Synthesis*. In Topics in Current Chemistry, vol. 170, Springer-Verlag, Berlin, 1994, pp. 83-111.
78. Kashiwagi, Y.; Osa, T.; *Chem. Lett.* **1993**, 677.
79. Osa, T.; Kashiwagi, Y.; Yanagisawa, Y.; *Chem. Lett.* **1994**, 367.
80. Amundsen, A. R.; Balko, E. N.; *J. Applied Electrochem.* **1992**, *22*, 810.
81. Bonafoux, D.; Bordeau, M.; Biran, C.; Dunoguès, J.; *J. Organom. Chem.* **1995**, *493*, 27.
82. Schäfer, H-J.; *Comparison Between Electrochemical and Analogous Chemical Reactions*. In ref.5, pp. 233-249.