

INTERFACES COM A INDÚSTRIA

Octavio A. C. Antunes

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT Bloco A, Cid. Univ. Ilha do Fundão, 21949-900 Rio de Janeiro - RJ

INTERFACES WITH THE INDUSTRY. Brazilian chemical industries face several problems regarding Research, Development and Innovation (RDI). The present paper shows that simple cooperation between chemical industries and university laboratories can be a way to overcome some of the present difficulties. The work carried out at LABOCAT has several industrial interfaces. It involves, among other areas of RDI, the development of anti-HIV-protease (and other virus-related-protease) drugs, the establishment of new (industrial) chemical processes and the implementation of industrial (biodiesel and related) plants.

A model based on the present so called RHAЕ programme is proposed in which, parallel to the fellowship awards of this programme, financing participation of Brazilian Agencies would cover process development.

Keywords: process development; pharmaceuticals; biotechnology.

INTRODUÇÃO

O Brasil tem problemas imensos e tudo ainda está por fazer. No caso da Indústria Química, nosso parque industrial não está à altura da dimensão econômica do País. Se, por um lado, fomos capazes de criar tecnologias para exploração de petróleo e para desenvolvimento do uso de outras formas de energia, por outro não fomos capazes de criar uma indústria de intermediários químicos avançados e de produtos finais (especialidades).

Há necessidade premente de apoio governamental a indústrias brasileiras de intermediários e finais, particularmente, no que diz respeito à produção de APIs (ingredientes farmacêuticos ativos = princípios ativos dos medicamentos), já que quase a totalidade deles é importada. Recentemente, na questão das patentes do tenofovir diisoproxil fumarato (Viread®), efavirenz (Sustiva®) e ritonavir e lopivavir (Kaletra®) viu-se o grau de fragilidade e dependência externa de nosso país.

Urge reequipar Universidades e Centros de Pesquisa (Públicos ou Privados), criar um sistema de pleno emprego de doutores em Química com aproveitamento imediato em indústrias e universidades. É preciso expandir o quadro e a remuneração dos bolsistas de produtividade do CNPq e, ao mesmo tempo, incentivar a interação universidade-indústria.

O modelo RHAЕ (Programa de Recursos Humanos em Áreas Estratégicas – CNPq) é interessante para as indústrias em termos de apropriação de mão-de-obra, ao menos temporariamente. Porém, não há nele, ou relacionado a ele, um sistema que permita o financiamento para o projeto e sua posterior implementação em escala comercial, nem contra-partidas, para a Universidade, nos casos de parcerias com o setor privado.

Da mesma maneira, a fixação do pesquisador na indústria, no período pós-projeto, deveria ser incentivada por mecanismos adicionais e/ou ao abrigo da chamada Lei da Inovação. A ênfase deverá ser sempre o apoio continuado e crescente, ao longo do tempo, à pesquisa como atividade sistêmica (e não pontual).

O Laboratório de Catálise (LABOCAT) está envolvido no desenvolvimento de processos químicos e bioquímicos e procura atender as demandas industriais sem perder o foco de formação de recursos humanos, atividade-fim da Universidade.

OXIDAÇÃO DE MONOTERPENOS

Os produtos contendo oxigênio têm maior valor de mercado que os hidrocarbonetos correspondentes, em geral. Isto porque são intermediários sintéticos mais avançados, ou produtos finais com diferentes usos, seja em cosméticos, fragrâncias ou substratos para polímeros, entre outros. Em particular, monoterpênos oxigenados, por ex. carvona, verbenona e pinocarvona, constituem-se em substâncias reconhecidamente importantes na indústria de alimentos, cosméticos e perfumaria. Limoneno, alfa- e beta-pinenos são os substratos de eleição para produção destes e outros monoterpênos oxigenados. Por outro lado, é necessário o desenvolvimento de processos envolvendo quantidades subestequiométricas dos catalisadores metálicos (altas frequências de rotação) para propiciar processos ambientalmente seguros. Desta forma, um dos primeiros projetos do LABOCAT envolveu o desenvolvimento de processos de oxidação baseados em complexos de Cr(VI)¹, Co(II)² e Mo(VI)³. De modo geral, este trabalho envolveu (e envolve) a oxidação de monoterpênos visando a produção de fragrâncias ou “flavors”.

O uso de complexos de Mo(VI) não avançou muito. A idéia principal era preparar complexos do oxoperóxido de Mo(VI) e usá-los para introduzir grupos alfa-hidroxi em ésteres⁴. Entretanto, a baixa estabilidade dos complexos de Mo(VI) e o relato de contínuos acidentes fizeram-nos abandonar o projeto de hidroxilação.

A oxidação com Co(II) foi (e é) promissora. O chamado processo AMOCO consiste na oxidação de Co(II) a Co(III) promovida por traços de peróxido presentes. O Co(III) gera um radical que inicia a reação com O₂. Este processo tem sido usado na produção de ácido tereftálico e de cicloexanol/cicloexanona a partir de cicloexano (Figura 1).

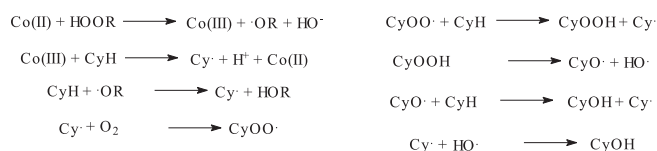


Figura 1. Esquema mecânico para a oxidação de cicloexano a cicloexanol catalisada por Co(II)

*e-mail: octavio@iq.ufrj.br

O interesse por oxidações e química de complexos baseia-se em vários fatos. Por ex., o par $\text{Co}^{\text{III}}/\text{Co}^{\text{II}}$ pode variar de potenciais negativos a positivos dependendo do tipo de ligante, a concentração de íons cloreto influencia decisivamente a reação de reciclo do Pd(0) no Processo Wacker^{5,6}, $\text{Pd}(0) + 2 \text{CuCl}_4^{2-} \rightarrow \text{PdCl}_4^{2-} + \text{Cu}_2\text{Cl}_2 + 2\text{Cl}^-$. A correta manipulação do tipo e número de ligantes propicia a seleção de determinado potencial redox. Isto, em conjunto com o tipo de metal, determina se o caminho da reação será radicalar ou envolverá uma espécie oxometálica.

Uma vez que limoneno é um monoterpeneo contendo duas ligações duplas, cinco posições alílicas e uma homoalílica, ele seria um bom modelo para investigação da seletividade destes processos. A inspiração para uso de limoneno veio do grupo do Prof. W. B. Kover, pioneiro na área, secundado pelo Prof. M. Conrucci, que têm dado contribuições importantes no uso de limoneno como modelo para reações de oxidação. Em nosso caso, além de querermos estudar a seletividade dos sistemas, colocamos como meta o estabelecimento de um processo químico para oxidação de limoneno a carvona⁷. No mercado, o limoneno de suco de laranja (óleo essencial de laranja) tem valor máximo de US\$50, valendo usualmente de \$2 a US\$20. (R)- e (S)-carvona têm preços oscilando entre \$200 a US\$500. O mercado brasileiro estimado de carvona é de aproximadamente 350 t/ano, para uso, principalmente, em pastas de dente.

Além do trabalho inicial feito com Co(II), no processo AMOCO⁸, para oxidação de monoterpeneos, complexos $\text{M}^{\text{II}}(\text{SALEN})$ também foram utilizados⁹. A partir destes resultados vislumbrou-se o uso do ligante SALEN para complexação de diferentes metais, além do uso de complexos $\text{M}(\text{TPP})$ (Figura 2).

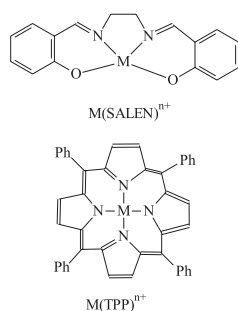


Figura 2. Complexos $\text{M}(\text{SALEN})^{\text{II}}$ e $\text{M}(\text{TPP})^{\text{II}}$

Para isso, dentro do Programa CAPES/PROCAD¹⁰, foi planejado um projeto de pesquisas onde estes catalisadores (e outros) seriam utilizados livres e encapsulados, “ship-in-a-bottle”, para oxidação de monoterpeneos. Porém, neste caso, além do uso de solventes orgânicos tradicionais, utilizar-se-ia também CO_2 supercrítico (SCCO_2), o que de fato foi efetuado¹¹ (Figura 3).

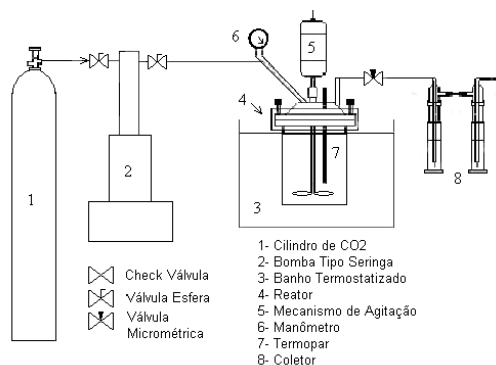


Figura 3. Unidade de/para uso de SCCO_2

O emprego de solventes benignos, de baixo custo, tem sido um desafio para os químicos. A substituição de sistemas tradicionais por SCCO_2 , de modo geral, diminui o custo do processo e tem conseqüências benignas, em termos de meio-ambiente. Por ex., atualmente todos os sistemas de lavagem a seco na Califórnia utilizam SCCO_2 , o que certamente trará um impacto ambiental positivo nos próximos anos. Entretanto, na maior parte das fábricas em todo o mundo, ainda se usam solventes tradicionais. A razão fundamental para isso está baseada no fato de que muito se ignora, em termos de processos, e operações unitárias, com SCCO_2 .

O CO_2 é um solvente benigno¹². É abundante, barato e de fácil compressibilidade. Suas condições supercríticas são suaves em termos de P e T. Não há necessidade de sistemas de altíssimas pressões e temperaturas, como é o caso para uso de água em condições supercríticas.

Neste projeto objetivava-se, em reações de oxidação de monoterpeneos, o uso de catalisadores biomiméticos ao citocromo P450, complexos metálicos de bases de Schiff, etileno diamina-salicilaldeído, $\text{M}(\text{SALEN})$ ¹¹, e tetrafenilporfirinas, $\text{M}(\text{TPP})$, livres e “ship-in-a-bottle”, em níveis subestequiométricos, sob solventes e condições usuais, com uso de SCCO_2 .

Uma vez que não era conhecida a solubilidade de catalisadores, reagentes e produtos, estes e outros parâmetros termodinâmicos foram medidos em SCCO_2 ¹³. A razão fundamental para isso é que, ao contrário da água, onde muitos diagramas de fase são conhecidos, para o SCCO_2 pouco foi investigado. Portanto, há a necessidade de construção de diagramas P, V, T, X, parâmetros termodinâmicos, para se conhecerem as curvas de solubilidade de reagentes, produtos e catalisadores neste solvente. Inicialmente, as transições de fase eram observadas a olho nu via janelas de safira. Atualmente, há um sistema a laser para uma maior precisão de medidas.

De fato, de acordo com nossos resultados a mudança de solvente para SCCO_2 tem efeitos dramáticos na seletividade, tanto com o $\text{M}(\text{SALEN})$ como com o $\text{M}(\text{TPP})$, em sistemas livres ou “ship-in-a-bottle”. O trabalho prossegue, agora com o levantamento de parâmetros termodinâmicos para separação por destilação dos produtos.

Outros grupos brasileiros também têm-se dedicado ao aproveitamento de monoterpeneos¹⁴.

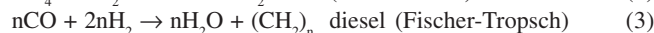
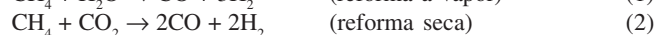
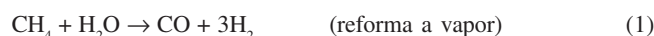
OXIDAÇÃO DE ALCANOS

As reservas de petróleo no Brasil e no mundo estão se esgotando. Entretanto, as reservas de gás natural ainda permitem um futuro de uso energético para a humanidade de cerca de 200 anos, mantendo-se as taxas atuais de consumo. O Brasil tem reservas de gás natural que são estimadas como acima de 400 bilhões de toneladas métricas.

O metano representa um grande problema. A logística de seu transporte é péssima. A solução são os chamados processos “gas to liquid”, GTL, capazes de converter gás natural a combustíveis líquidos.

Há várias alternativas sob estudo. O Prof. E. Falabella, de notável visão estratégica, coordena uma equipe de mais de 40 profissionais que investigam diferentes processos GTL.

Dentre estes, o mais bem fundamentado e investigado, com várias refinarias em uso e outras em implantação, é o Processo Fischer-Tropsch¹⁵. Neste processo o gás de síntese obtido da reforma é convertido a diesel



Uma vez tendo o gás de síntese, a produção de metanol pode ser efetuada¹⁶



A possível produção de metanol em grande escala abre caminho para síntese do éter dimetílico (DME)¹⁷. Este combustível tem propriedades importantes. É um gás compressível passível de substituir o butano, como gás de cozinha, e tem número de cetanas compatível com o diesel, podendo substituí-lo com óbvias vantagens ambientais. Para produção de metanol, idealizou-se que catalisadores biomiméticos a metano monooxigenase poderiam efetuar, em uma única etapa, a conversão de metano a metanol. O uso industrial poderia ser garantido se os catalisadores fossem heterogeneizados, isto é, encapsulados, “ship-in-a-bottle”.

Uma vez que sistemas metano monooxigenase (MMO) são capazes de oxidar metano a metanol, diferentes complexos foram idealizados¹⁸ como capazes de, *in vitro*, efetuarem esta reação (Figura 4).

A síntese, a caracterização e o uso de complexos análogos não só a metano monooxigenase (MMO) como também ao citocromo P450 passaram a serem investigados.

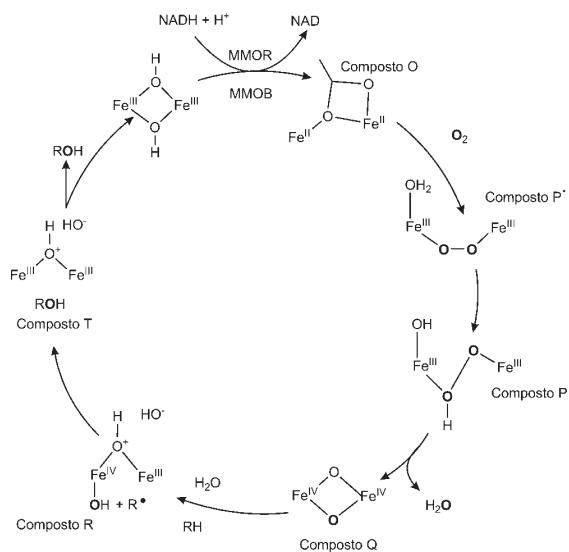


Figura 4. Mecanismo de ação da (hidroxilase) MMO

Resultados preliminares, usando tanto sistemas Heme¹⁹, como não-heme (MMO)²⁰⁻²⁵, demonstraram a eficiência do processo para oxidação do cicloexano, que também tem sido estudado por Schuchardt *et al.*²⁶. Este processo tem enorme importância industrial, uma vez que envolve a cascata de produção de nylon 6 e nylon 66.

Diferentes complexos baseados em etilenodiamina forneceram bons resultados na oxidação de cicloexano, tanto em solventes usuais, como em SCCO_2 ^{12,20} (Figura 5).

Complexos derivados de bis-piridinometilamina (BPMA) também se mostraram promissores²¹ (Figura 6).

Um destes complexos, inédito, que teve sua estrutura determinada por difratometria de raios X (Figura 7), além de ser um oxidante efetivo na oxidação de cicloexano a cicloexanol, mostra atividade catalase²⁵.

Processos de oxidação do metano em fluxo e em condições de alta pressão, em batelada e em batelada alimentada estão em andamento.

PROCESSOS ENZIMÁTICOS²⁷

O principal problema no uso de desidrogenases (ou redutases)

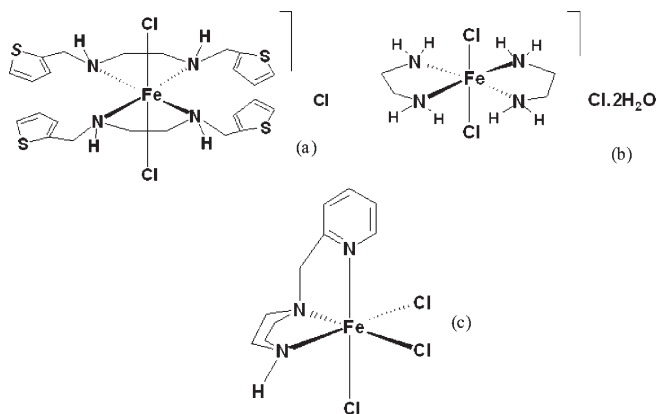


Figura 5. Estrutura dos Complexos (a) $[\text{Fe}(\text{BTMEA})\text{Cl}_3]$, (b) $[\text{Fe}(\text{BTMEI})\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ e, (c) $\text{Fe}[\text{BPMP}]\text{Cl}_3$ usados na oxidação de cicloexano a cicloexanol

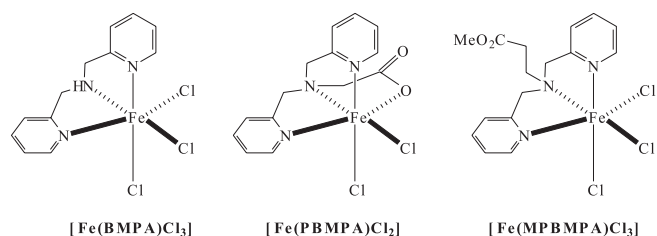


Figura 6. Complexos derivados de BPMA

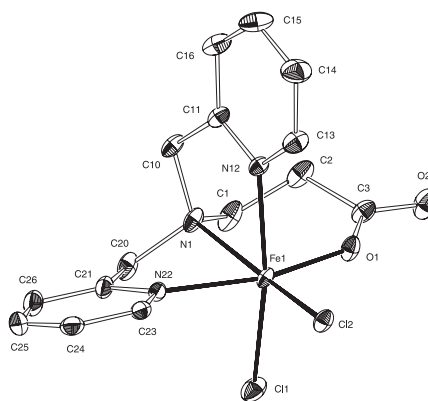


Figura 7. Estrutura ORTEP de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{PBMPA})\text{Cl}_2]$

em síntese orgânica é o estabelecimento de um sistema eficiente de reciclo da co-enzima. O Laboratório de Enzimologia da UFRJ foi um dos pioneiros no desenvolvimento destes processos²⁸. Assim, um sistema modelo baseado no uso de álcool desidrogenase de fígado de cavalo para oxidação de um diol permitiu a produção de uma lactona quiral. A etapa chave do sistema constituiu-se no reciclo de $\text{NADH} + \text{H}^+$, usado em condições substequiométricas (Figura 8). O uso deste tipo de sistema tornou-se nosso objetivo aplicado à preparação de blocos quirais de construção de interesse farmacêutico.

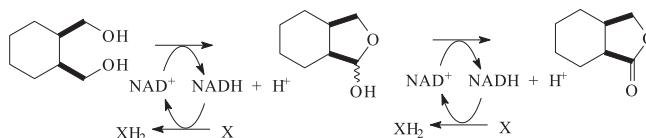


Figura 8. Reciclo de NAD^+ em reações enzimáticas redox

O primeiro alvo escolhido foi o ácido 3-(R)-fluorlático que, além de ser idealizado como um possível precursor de fluoroalaninas quirais (*vide infra*) e fluoroaçúcares é um precursor de ariloxifluorpropanolaminas como, entre outros, o (S)-carvedilol e o (S)-propranolol^{29,30} (Figura 9).

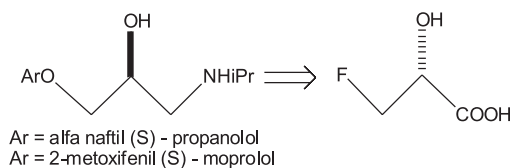


Figura 9. O ácido (R)-3-fluorlático como precursor de beta-bloqueadores

Tendo sido bem-sucedido o estabelecimento deste sistema, elaborou-se um sistema de cascata enzimática, com reciclo de co-enzima, de modo a permitir a síntese enantioespecífica, de alfa-amino ácidos, com produção enantiosseletiva de alfa-hidroxi-ácidos, capazes estes de quimicamente (enantioconvergente) produzir o mesmo enantiômero do alfa-amino-ácido alvo ou o enantiômero oposto (enantiodivergente). Para tanto, a produção simultânea de dois compostos fluorados quirais, ácido 3-(R)-fluorlático e (S)-3-fluoralanina^{31,32}, foi idealizada como modelo, já que termodinamicamente o processo pode ser generalizado (Figura 10).

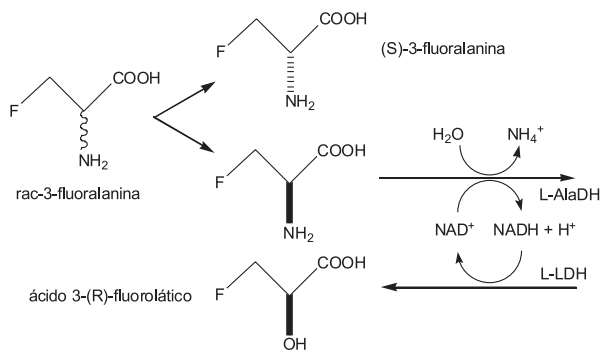


Figura 10. Produção simultânea de ácido (R)-3-fluorlático e de (S)-3-fluoralanina com reciclo

O sistema, simples e eficiente, consistiu na resolução (enantioespecífica) do racemato de fluoralanina com conversão do enantiômero R a ácido fluorpirúvico e redução (enantiosseletiva) deste último a ácido 3-(R)-fluorlático^{31,32}.

A (S)-3-fluoralanina, além de ser considerada um antibiótico³³, é um excelente bloco para construção de peptóides (e peptídeos miméticos). A partir do estabelecimento deste processo iniciou-se o uso de hidrolases em síntese orgânica. Os primeiros alvos selecionados incluíram D-arilglicinas tendo em vista sua importância na síntese de Ampicilina e Amoxicilina.

A observação de que hidantoínas 5-substituídas poderiam ser resolvidas com emprego de hidantoínas com racemização simultânea da hidantoína abria um caminho para síntese de D-amino ácidos^{34,35} (Figura 11).

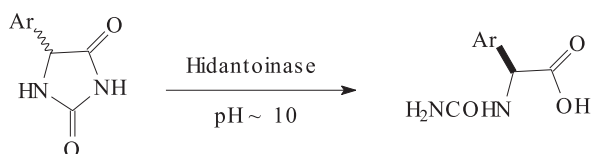


Figura 11. Produção enantioespecífica de alfa-amino ácidos catalisada por hidantoinase

Diversos substratos foram investigados. A atividade da enzima imobilizada (~50% da atividade da enzima livre) é mantida após vários ciclos. Os excessos enantioméricos obtidos mantêm-se constantes, acima de 95%, até 8 ciclos³⁵.

Processos preparativos de produção de D-fenilglicinas foram desenvolvidos com ees superiores a 95%³⁵⁻³⁹.

A produção de D-arilglicinas levou-nos a um projeto⁴⁰ de Produção Enzimática de Ampicilina e Amoxicilina junto com a Prodoti, um fabricante de antibióticos de São Paulo. Este projeto foi recentemente contemplado com financiamento Finep, Fundo Verde e Amarelo. Assim, idealizou-se um processo industrial para produção (enzimática) de D-fenilglicina e D-p-hidroxifenilglicina para uso, via penicilina G acilase imobilizada, na produção de ampicilina e amoxicilina⁴¹ (Figura 12).

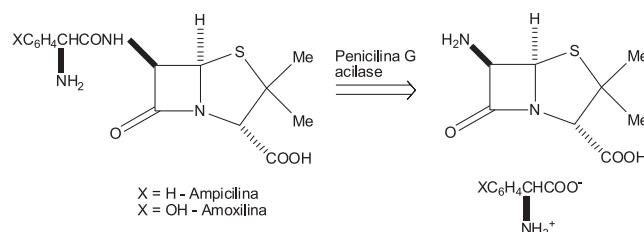


Figura 12. Esquema para produção enzimática de Ampicilina e Amoxicilina

Como alternativa ao uso de hidantoínas, a resolução de rac-N-acetilfenilglicina, para produção de (S)-fenilglicina e a (R)-N-acetilfenilglicina pode ser efetuada com Acilase I, com ees acima de 95% em conversões da ordem de 50%⁴² (Figura 13).

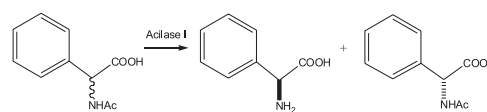


Figura 13. Acilase I na resolução de rac-N-acetilfenilglicina

Ainda visando a produção de alfa-amino ácidos quirais é possível o uso de nitrilases e enzimas relacionadas. Desta forma, para apropriação desta tecnologia foi efetuado um intenso "screening" de microorganismos que apresentassem esta atividade. Uma cepa de *Pseudomonas putida* mostrou-se eficiente na resolução de alfa-aminonitrilas. Outros microorganismos apresentando atividades amidase, nitrilase e nitrila hidratase foram também selecionados⁴³ (Figura 14). Este trabalho abre uma nova perspectiva para o grupo, após clonagem dos gens responsáveis, em termos seja de evolução direta, seja em mutagênese sítio dirigida.

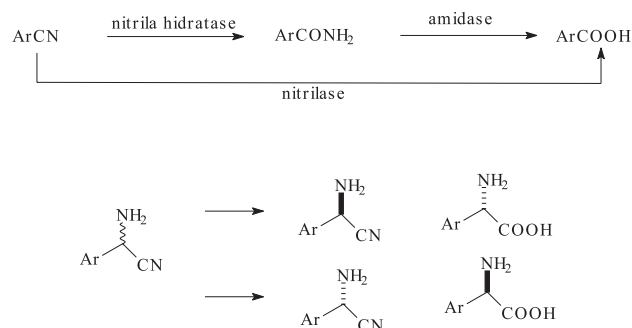


Figura 14. Nitrila hidratase, amidase e nitrilase na produção de alfa-amino ácidos

Em paralelo, a produção enzimática industrial de aspartame

tornou-se um dos objetivos do grupo. O acoplamento do ester metílico de (S)-fenilalanina com ácido (S)-N-CBZ-aspartico, catalisada por termolisina, foi estudado em escala de bancada (Figura 15). Neste processo, o produto de reação, N-CBZ-aspartame, precipita no meio, o que eleva a conversão e facilita o isolamento^{44,45}.

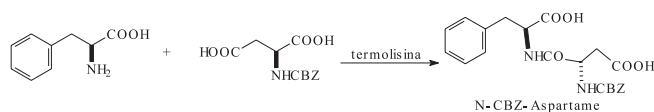


Figura 15. Produção enzimática de aspartame

Como uma consequência deste trabalho, foi publicado⁴⁶ um livro detalhando mecanismos cinéticos de resolução de enantiômeros e de uso de substratos pró-quirais, contendo os programas de computador adequados à estimativa da razão enantiomérica (*E*), conversões e excessos enantioméricos ees.

OXIDAÇÕES ENZIMÁTICAS E MICROBIOLÓGICAS

Num esforço para uso de sistemas enzimáticos capazes de efetuar oxidações, em particular epoxidações, têm sido testadas peroxidases de fontes microbianas⁴⁷ e vegetais⁴⁸.

A inspiração para este trabalho veio de uma publicação de de Montellano⁴⁹ onde, pelo uso de um iniciador, a peroxidase de raiz forte catalisava a epoxidação enantioselectiva de estireno. Entretanto, como o custo desta enzima inviabilizava seu uso, por um lado e por outro nos limitaria a uma faixa estrita de substratos, passamos a investigar o possível uso de peroxidases presentes em vegetais abundantes de baixo custo, como nabo e rabanete.

Uma pesquisa bibliográfica cuidadosa nos permitiu verificar a presença ubíqua de peroxidases em vegetais, e que peroxidases outras, que não de raiz forte, têm sido usadas. Por ex., Fatibello *et al.*⁵⁰, da UFSCar têm usado peroxidases vegetais com fins analíticos.

De fato, resultados preliminares na ausência de iniciadores permitiram-nos verificar a possibilidade de epoxidação do isossafrol e/ou de sua conversão a piperonal (Figura 16).

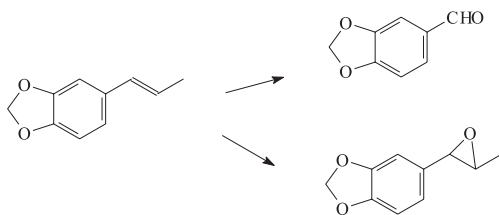


Figura 16. Oxidação de isossafrol

Não só na otimização este tipo de reações foi efetuado, mas foram isolados também os DNAs de rabanete e nabo provenientes de diferentes regiões para verificar a similaridade entre eles. Além disso, vimos desenvolvendo diferentes sistemas cerâmicos e não-cerâmicos para imobilização destas enzimas⁵¹. Em paralelo, vimos estudando um processo biotecnológico de transformação do isossafrol em piperonal. Este processo, efetuado pela Geroma do Brasil é baseado em ozonólise, seguida do tratamento do ozonídeo com enxofre. Um processo biotecnológico pode ser uma alternativa.

Como a literatura indicava que microalgas, *Bacillus* sp. e *Pseudomonas* sp., eram capazes de converter isoeugenol à vanilina ou a ácido vanílico foi feito um "screening" de microorganismos capazes de produzir peroxidases. A determinação de atividade

peroxidásica, quando não há mascaramento, é simples. Utiliza-se guaiacol que é oxidado a tetraguaiacol. A reação pode ser acompanhada por espectrometria no visível. O *Paecilomyces* sp. foi capaz de produzir peroxidase em concentrações capazes de converter o isossafrol a piperonal^{52,53}. Como consequência, catalisadores biomiméticos foram sintetizados e também usados nesta transformação, de modo a permitir alternativas industriais à ozonólise⁵⁴ (Figura 17).

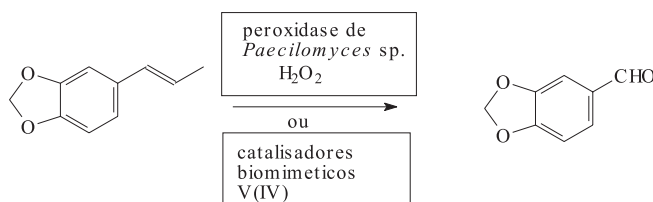


Figura 17. Processos de produção de piperonal

A observação feita pelo grupo de Schuchardt, da UNICAMP (*vide supra*), que H_2O_2/Al_2O_3 propiciara a epoxidação de cicloexeno, levou-nos a testar, com sucesso, sistemas onde ácido metacloroperbenzóico ou iodosobenzênio suportados eram utilizados, na presença ou não de solventes, sob microondas⁵⁵, ou com diferentes solventes sob aquecimento (Figura 18). O uso de microondas propiciou reações rápidas com excelentes seletividades. O fato de que a irradiação por microondas poderia ser utilizada na aceleração de reações deste tipo, levou-nos a testar muitos outros sistemas oxidantes com sucesso, e abre perspectivas para o uso industrial de microondas.

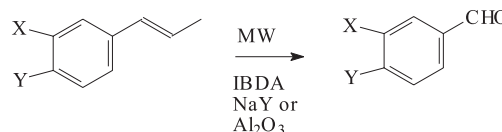


Figura 18. Processo de produção de aldeídos aromáticos sob microondas

Como a literatura indica que, sob certas condições, o emprego de altas pressões pode aumentar a atividade enzimática, iniciamos nossos estudos sobre a estabilidade e atividade de peroxidases pelo tratamento a altas pressões⁵⁶, tendo sido possível até duplicar a atividade destas peroxidases⁵⁷.

O trabalho com microorganismos em oxidações teve início com a finalidade de produção de aromas terpênicos oxigenados⁵⁸. Teve como origem um estudo prospectivo em Processos de Biotransformação encomendado pelo Prof. P. de Carvalho da Fundação BIORIO, no início dos anos 90. Este estudo demonstrou que inúmeras oportunidades poderiam surgir no emprego de microorganismos como mediadores de processos de oxidação.

Nossos primeiros resultados mostraram que alfa- e beta-pineno eram passíveis de oxidação microbiológica (Figura 19), o que não acontecia com limoneno^{59,60}. Este estudo que prossegue hoje na URI-Erechim⁶¹, foi parcialmente financiado pelo Programa PROCAD/CAPES e demonstrou ser possível a produção de alfa-terpineol^{62,63} (Figura 20).

REDUÇÕES MICROBIOLÓGICAS

Graças ao pioneirismo de Moran e Rodrigues⁶⁴, diferentes laboratórios buscaram alternativas microbiológicas para processos de redução quiral. No Laboratório de Enzimologia do IQ/UFRJ foi

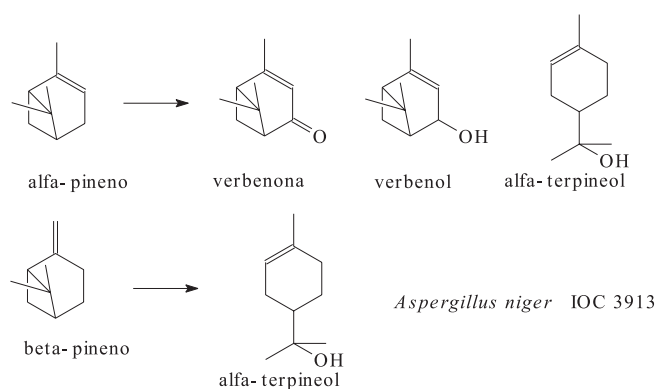


Figura 19. Produtos de Biotransformação de alfa- e beta-pineno

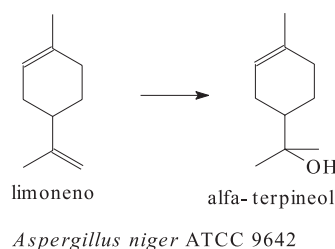


Figura 20. Biotransformação do limoneno

desenvolvido um projeto onde se investigou a redução de beta-cetoésteres utilizando *S. cerevisiae*, sendo possível o isolamento de frações das chamadas (S)- e (R)-enzimas^{65,66}. Uma vez que determinados fármacos utilizam beta-hidroxiácidos como intermediários quirais, a correta manipulação de microorganismos possibilitaria o acesso tanto à (R)- como à (S)- beta-hidroxiésteres.

Diferentes microorganismos foram selecionados após intenso "screening"^{67,68}, úteis, por ex., para produção de (S)-fluoxetina via (S)-3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila⁶⁹ (Figura 21).

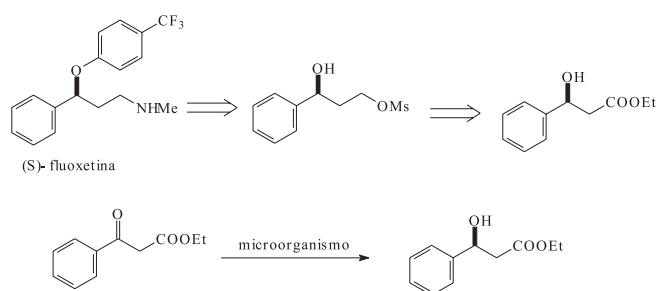


Figura 21. Processo de produção de intermediário para (S)-fluoxetina

Estes resultados nos proporcionaram acesso a outros blocos de construção quiral. Por ex., em colaboração com os Profs. Barreiro e Fraga⁷⁰ vimos estudando a redução de 2-acetil-g-butirolactona, intermediário importante na síntese de análogos metabolicamente estáveis de ácido gama-hidroxibutírico, GHB (Figura 22).

O notável desta reação é que praticamente um único diastereoisômero foi obtido, isto é, excessos diastereoisoméricos (eds) acima de 95% e excessos enantioméricos também acima de 95%⁷¹. É importante ressaltar que esta reação microbiológica em condições suaves se constitui em uma alternativa à redução de Noyori, onde pressões acima de 100 atm são usadas.

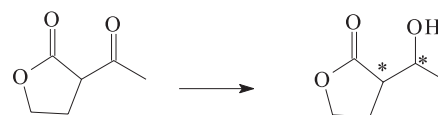


Figura 22. Intermediários para síntese quiral de análogos de GHB

Este tipo de reação pode ser, e está sendo, aplicada na redução microbiológica de alfa-cetoésteres^{72,73}. Neste caso, foi possível a seleção de microorganismos capazes de permitir o acesso aos enantiômeros, abrindo caminho para produção de enalapril, ramipril e outros anti-hipertensivos (Figuras 23 e 24).

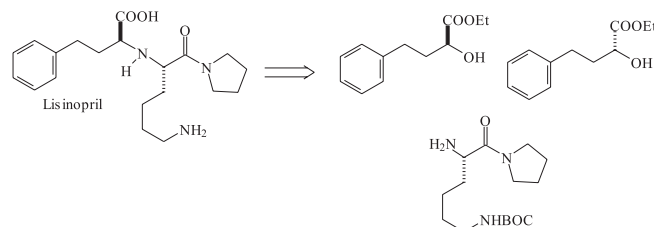


Figura 23. Processo idealizado para produção de inibidores da ECA

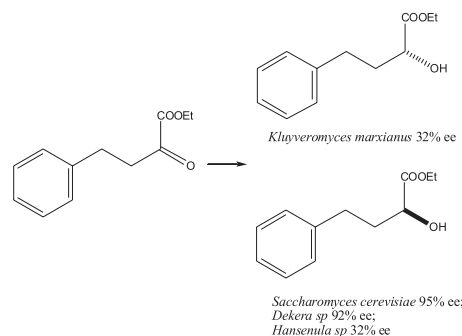


Figura 24. Produção microbiológica de intermediários para inibidores da ECA

CATÁLISE HETEROGÊNEA QUIRAL

Processos homogêneos de hidrogenação quiral são conhecidos há décadas. Altos excessos enantioméricos são facilmente obtidos com uso de fosfinas quirais. Entretanto, os correspondentes processos heterogêneos apresentam mais dificuldades, fornecendo altos ees apenas para derivados do ácido pirúvico ou cetonas ligadas a grupos retiradores de elétrons (Figura 25).

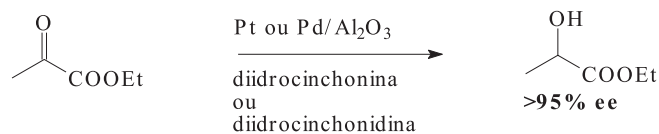


Figura 25. Redução heterogênea de piruvato

Vimos investigando estes processos, com a finalidade de obter alfa-hidróxi ácidos quirais, intermediários importantes para fármacos (*vide supra*), por um lado, e visando processos quirais de produção de alfa-amino ácidos (Figura 26). Os diferentes modelos propostos para explicar a indução de quiralidade foram criticamente analisados, através de cálculos teóricos⁷⁴.

Nossa preocupação experimental passou a ser, em paralelo, o aumento do escopo deste tipo de reação. Assim, investigamos a

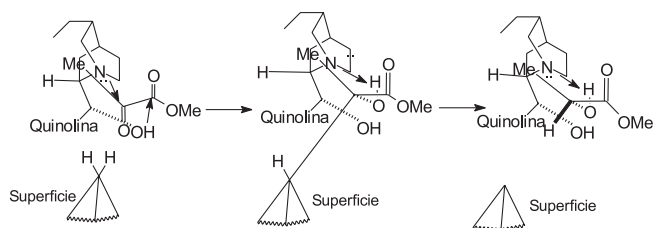


Figura 26. Esquema proposto para redução heterogênea de piruvato

redução heterogênea diastereosseletiva de precursores de alfa-amino amidas. Para fenilas substituídas foram obtidos excessos diastereoisoméricos moderados (< 30% de). Porém, quando se utilizou alfa-naftil, um único diastereoisômero foi detetado por RMN $^1\text{H}^{25}$ (Figura 27).

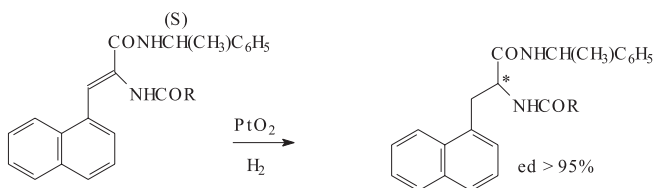


Figura 27. Redução heterogênea diastereosseletiva de alfa-desidroamino amidas

Entretanto, em diversas tentativas com auxiliares quirais não foi possível melhorar ees e eds. Na redução de precursores de dipeptídios quirais excessos baixos foram obtidos (10 – 20%)⁷⁶⁻⁸⁰ (Figura 28).

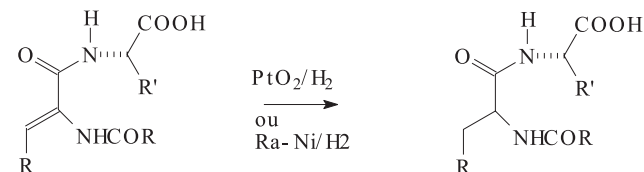


Figura 28. Redução heterogênea diastereosseletiva de desidropeptídios

Na redução de alfa-amino ácidos dois outros aspectos foram investigados. Na literatura, tem sido levantada a possibilidade de existência dos modificadores diidrocinchonina e diidrocinchonidina, na forma dimérica, por ex.. Se esta hipótese fosse verdadeira talvez não houvesse concentração suficiente de modificador livre para interação com o substrato, na escala de tempo de reação. Foi então investigada a adição de trimetilamina, tendo sido observados que eram obtidos ees da ordem de 20% na presença da amina e próximos a zero em sua ausência^{79,81} (Figura 29).

Outra hipótese foi pesquisada, isto é, se a adsorção do substrato teria algum papel na enantiosseletividade, o que era indicado pelos resultados anteriores com naftil. Para isso foi investigada a produção enantiosseletiva de L-DOPA, usando-se um precursor dibenzilado^{78,80,82} (Figura 30).

O processo heterogêneo levou a aproximadamente 30% ee, demonstrando claramente o papel da adsorção dos anéis aromáticos. Um modelo homogêneo, $\text{RhCl}(-)\text{-DIOP}$, utilizado em paralelo forneceu L-DOPA em 90% ee. Os resultados obtidos para beta-amino ácidos confirmaram estas observações, isto é, excessos altos são obtidos quando se utilizam precursores N-benzilados⁸³ (Figura 31).

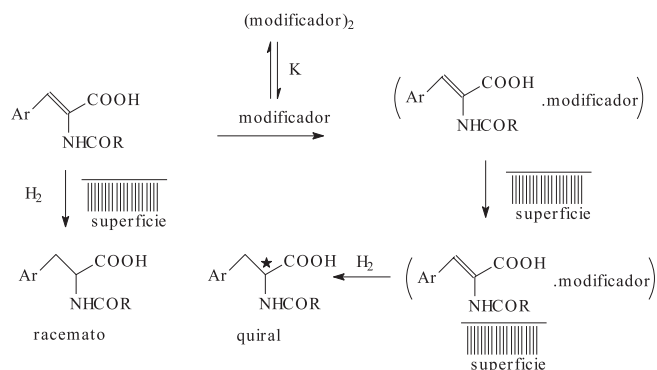


Figura 29. Esquema proposto para redução de heterogênea alfa-desidroamino ácidos

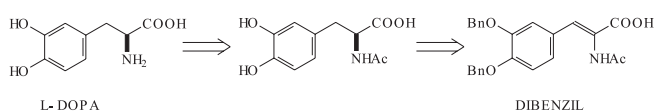


Figura 30. Processo de produção de L-DOPA

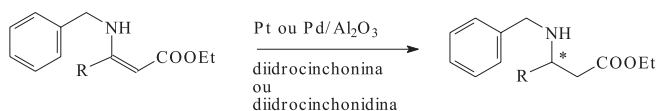


Figura 31. Redução heterogênea enantiosseletiva de beta-desidroamino ésteres

O processo de síntese dos precursores destes compostos envolve o uso de argilas como catalisadores^{84,85}.

O conjunto de resultados não aponta para uma solução clara em curto prazo. O emprego de amino álcoois quirais como aditivos e o uso de precursores outros que não derivados do ácido acetamidoacrílico estão sendo investigados. Em paralelo, visando baratear custos analíticos desenvolveram-se processos cromatográficos de separação usando ligantes quirais⁸⁶. A idéia por trás desta separação é da formação transiente de complexos pseudohomo- e pseudo-heteroquirais, obtidos via troca de ligantes, que podem apresentar diferentes retentividades em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em fase reversa⁸⁷ (Figuras 32 e 33).

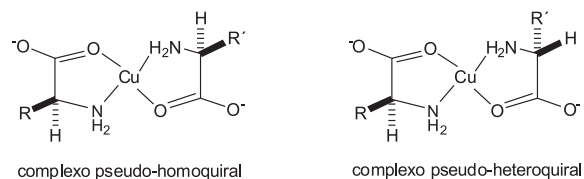


Figura 32. Complexos entre seletores quirais e alfa-amino ácidos presentes em um racemato ou em uma mistura enantioenriquecida

INIBIDORES DA HIV PROTEASE

A AIDS é causada por um retrovírus que possui um RNA (duas fitas) e quinze proteínas. A enzima responsável pela maturação do vírus é uma protease aspártica⁸⁸. Esta enzima é um homodímero contendo eixo de simetria C_2 . Cada unidade contém 99 amino ácidos (Figura 34).

O primeiro inibidor, a acetilpepstatina, propiciou que diferentes grupos iniciassem trabalhos da síntese de análogos de estatinas,

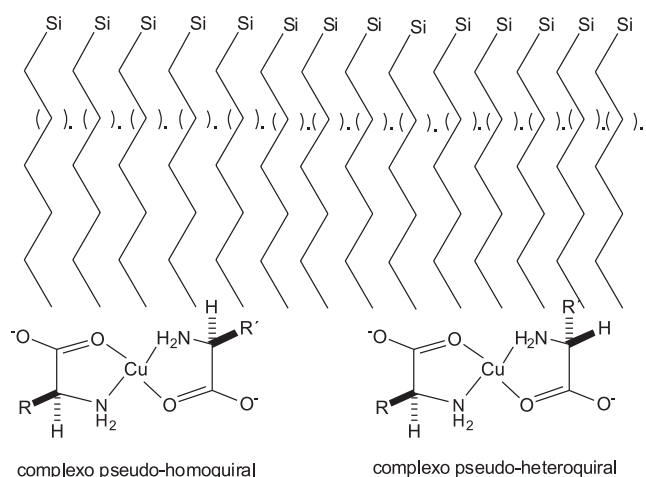


Figura 33. Interações possíveis entre complexos pseudohomô- e pseudoheterôquiais e a fase estacionária

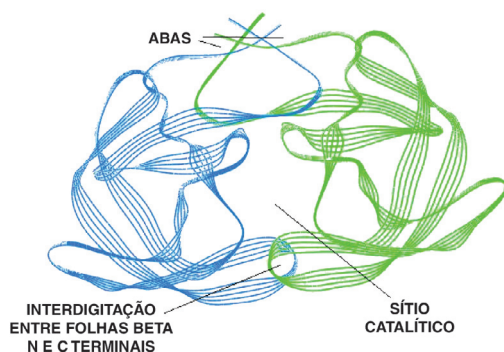


Figura 34. A Protease do HIV

de compostos hidroxietilenos e hidroximetilenos entre outros⁸⁹ (Figura 35).

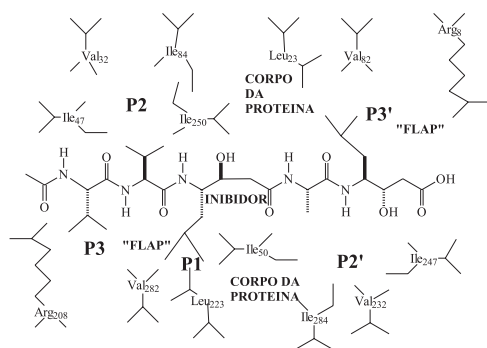


Figura 35. Interações hidrofóbicas entre a protease e a acetilpeptatina

A partir de um exame de similaridades estruturais alguns inibidores foram propostos⁹⁰. O cerne escolhido foi o do ácido (S,S)-tartárico, embora derivados (R,R)- também tenham sido preparados⁹¹. Outros derivados foram mais recentemente sintetizados. Nossos compostos foram testados e mostraram-se ativos. O processo de produção e o uso dos compostos obtidos foram patenteados, nacional e internacionalmente⁹² (Figura 36).

Em paralelo vimos estudando cepas não-B ou B mutantes⁹³ como

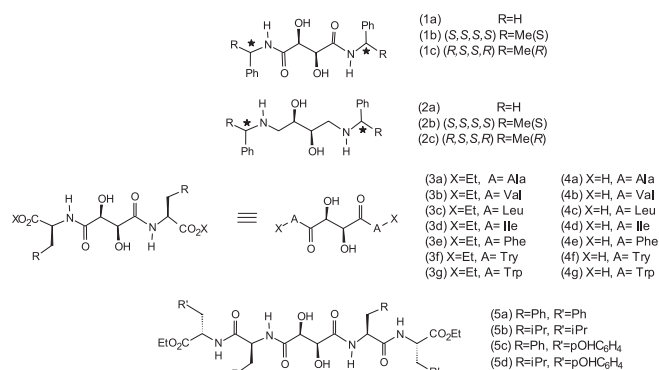


Figura 36. Pseudopeptídeos derivados do ácido (S,S) tartárico como inibidores da protease do HIV

uma forma de desenvolver novos inibidores contra cepas resistentes⁹⁴. Como temos resultados de fenotipagem sabemos que tipo de cepa apresenta, ou não, resistência a determinado inibidor, e podemos estudar as interações da protease com inibidores comerciais, em nível teórico⁹⁵.

Com base nestes resultados foram desenvolvidos modelos teóricos incluindo QSAR para novos derivados diidroxil⁹⁶, ou com hidroxilas terciárias também foram planejados⁹⁷ (Figura 37).

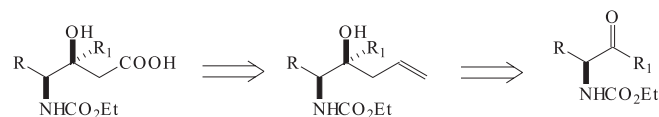


Figura 37. Síntese de derivados da estatina

INIBIDORES DE SERINA PROTEASES

Os vírus da dengue, da hepatite C e da febre do Oeste do Nilo compartilham uma serina protease responsável pelo processamento das poliproteínas. A estrutura da serina protease do vírus da dengue é conhecida. Isto possibilitou-nos a modelagem desta proteína e a proposição uma série de pseudo-peptídeos contendo uma estrutura rígida em seu cerne^{98,99}. O processo de síntese é descrito nas Figuras 38 e 39¹⁰⁰.

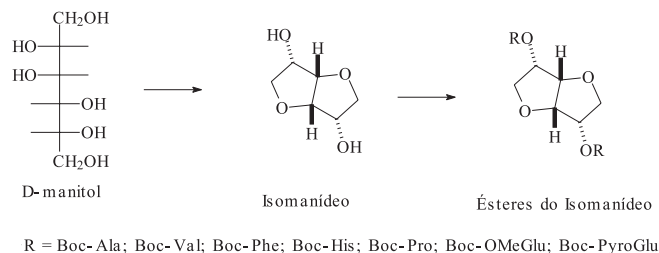


Figura 38. Síntese de ésteres do isomanídeo¹⁰⁰

PROCESSOS INDUSTRIAIS

Diversos processos químicos voltados diretamente para a indústria foram desenvolvidos¹⁰¹. Por ex., a DETEM na síntese de monoalquil (C-12-C-14) benzenos gera di- e tri-alkilados mais pesados que são indesejáveis como substratos para a indústria de detergentes.

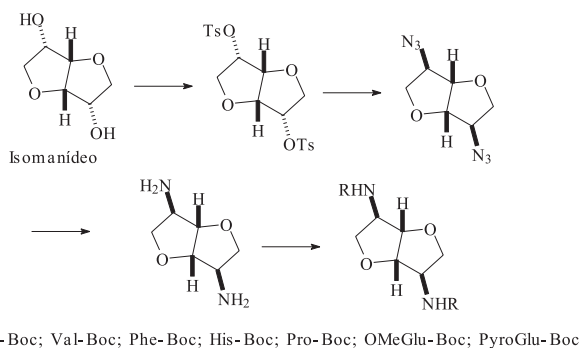


Figura 39. Pseudo-peptídios derivados do isomanidol¹⁰⁰

O processo original de alquilação de benzenos é baseado seja no uso de HF, seja no de AlCl_3 . Uma busca bibliográfica em bancos de patentes e na literatura não indicou a existência de processos de trans-alquilação para cadeias longas.

O problema cinético e termodinâmico era que benzenos di- e tri- alquilados são mais reativos que o benzeno não substituído, em termos de substituição eletrofílica. Assim, processos de transalquilação para serem eficientes teriam necessariamente que empregar catalisadores ácidos o suficiente para permitir um equilíbrio entre o dialquilado e o monoalquilado e deveria haver excesso de benzeno para propiciar uma alquilação seletiva a este e não ao benzeno alquilado.

Em uma primeira parte do projeto utilizamos diversos catalisadores ácidos heterogêneos comercialmente disponíveis e os testamos já nas concentrações adequadas a uso industrial¹⁰². Alguns catalisadores ácidos foram eficientes para uma conversão de equilíbrio adequada a uso industrial. Todavia, uma vez que há disponibilidade de AlCl_2R e AlClR_2 no Brasil, para processos tipo Ziegler-Natta, e que a literatura indicava que estes catalisadores eram eficientes na alquilação de benzeno, seu emprego na transalquilação foi por nós testado com sucesso¹⁰³.

Isto nos levou a um outro desafio. A AGROPALMA tem excesso de ácidos graxos livres. Esta empresa estava interessada na produção de biodiesel via esterificação direta¹⁰⁰. Foram então testados com sucesso diversos processos de esterificação com catalisadores ácidos homogêneos e heterogêneos. Descobrimos que sob determinadas condições de T e P altas conversões eram obtidas, tanto em batelada, como em batelada alimentada¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. A partir daí desenvolvemos processos com aumento de escala até 200 L com sucesso, de modo que atualmente há uma usina de produção de biodiesel em funcionamento com capacidade para 8 milhões de L/ano. Tal fato levou-nos a investigar a possibilidade do uso de catalisadores à base de nióbio, neste e em outros processos envolvendo catalisadores ácidos heterogêneos.

Ainda com relação ao agronegócio, a empresa AGROPALMA encomendou-nos um processo para extração de beta-caroteno da borra de palma. Nossos resultados preliminares indicaram uma boa eficiência com solventes usuais. Todavia, dado o grau de exigências ambientais (e os custos) atuais, testamos com sucesso o emprego de SCCO_2 como solvente¹⁰⁷.

Recentemente, a MAGUS requisitou-nos para um projeto para produção de bisabolol a partir de serragem de candeia. O processo foi desenvolvido em escala de bancada¹⁰⁸, arraste a vapor e destilação. Teve aumento de escala para 2 L e propiciou a produção de bisabolol. Os parâmetros termodinâmicos básicos para destilação foram calculados e fizeram parte do relatório final. Porém, o fato de não termos atingido pureza muito acima de 95% levou-nos a buscar um projeto de tese em processos de destilação, ora em andamento.

FARMOQUÍMICA

Do ponto de vista da implementação de processos químicos para produção de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs), a experiência mais recente de nosso laboratório é com a NORTEC QUÍMICA. Juntos vimos trabalhando em uma série de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) como diazepam, flurazepam, clonazepam, bromazepam, clordiazepóxido, midazolam, ribavirina, fosfenitoína, carbamazepina, nelfinavir, aciclovir, zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, nevirapina, efavirenz, haloperidol e oxcarbazepina, que estão em diferentes fases de desenvolvimento. Cada um destes processos, na planta, envolve (ou envolverá) várias etapas em reatores de 500 a 8000 L.

Temos ainda em diferentes fases efedrina, pseudoefedrina, diidroergotamina, diidroergocristina, canrenona/espironolactona, carvedilol, propranolol, ramipril e lisinopril¹⁰⁹. Os cinco primeiros são objetos de um projeto 2003 RHA/E/CNPq, os dois seguintes do Edital CNPq 21/2004 (RHA/E Inovação - Projetos Tipo A), e os dois últimos parte do projeto concernente ao Edital CNPq 14/2004 (Projetos de Desenvolvimento Tecnológico e de Inovação), todos aprovados.

Além da modificação e adaptação de processos existentes fomos capazes, no caso da efedrina, flurazepam e fosfenitoína sódica, de desenvolver processos inteiramente novos¹¹⁰.

No caso da efedrina, descobrimos um processo novo de aminação redutiva, sem precedentes na literatura, onde, a partir de PAC, a efedrina é produzida com 100% de distereosseletividade (Figura 40).

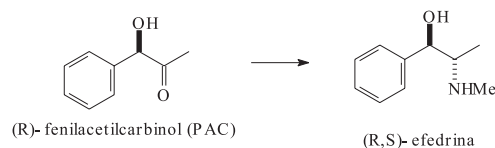


Figura 40. Produção de efedrina

Para o flurazepam, desenvolvemos um processo alternativo, inédito, para alquilação do nitrogênio (Figura 41).

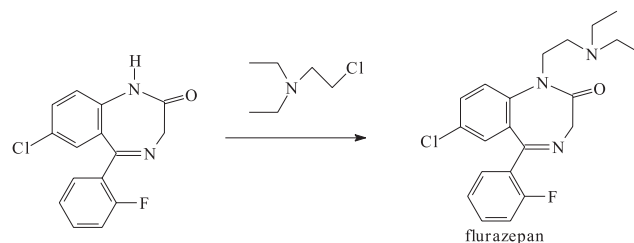


Figura 41. Produção de flurazepam

A fosfenitoína sódica é um produto de difícil produção. As etapas são laboriosas e de alto custo, principalmente a desproteção da porção fosfato. Neste caso, fomos capazes de otimizar diversas etapas de produção com um processo barato de desproteção (Figura 42). Este projeto foi aprovado no programa de inovação da FAPERJ, sob coordenação do Dr. S. Falomir.

Em termos de síntese de APIs é importante salientar o papel de outros grupos do País envolvidos diretamente na síntese destes ou de compostos relacionados. Costa e colaboradores do NPPN/UFRJ foram pioneiros na síntese de alcalóides de importância industrial, como a vincamina (e vimpocetina, Caviton®)¹¹¹.

A UNICAMP tem vários grupos atuantes em síntese orgânica

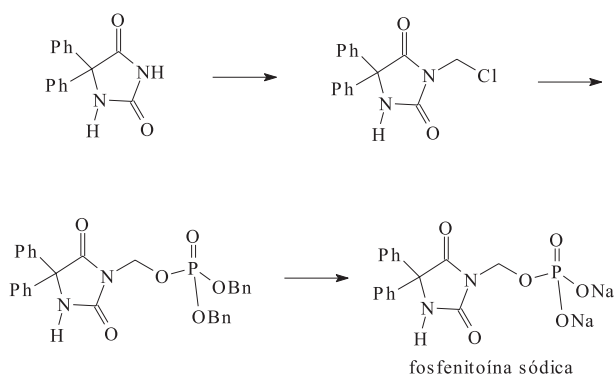


Figura 42. Produção de fosfenitoína

com aplicações na síntese de compostos com importância industrial. Coelho e colaboradores desenvolveram processos de síntese para cloranfenicol e derivados¹¹² e para baclofen¹¹³, entre outros. Pilli e colaboradores têm grande tradição em substâncias de interesse industrial, desde a serricornina¹¹⁴ até a fluoxetina¹¹⁵, passando por tamoxifen¹¹⁶. Correia e colaboradores, com um eficiente uso da reação de Heck, foram capazes de produzir rolipram¹¹⁷, cuja resolução envolveu cromatografia quiral semipreparativa, e baclofen¹¹⁸, entre outros. Dias, Ferreira e Diaz desenvolveram um eficiente processo para produção de inibidores de protease, L-685,434, L-682,679 e L-685,458¹¹⁹.

No Rio de Janeiro há uma grande intercolaboração entre os grupos atuantes em síntese. A UFF caracteriza-se por uma forte tradição na síntese de heterociclos e de nucleosídeos¹²⁰, enquanto muitos grupos na UFRJ e na UFRRJ estão envolvidos em Química Medicinal, em planejamento e síntese, como o grupo de Barreiro e Fraga¹²¹, o de Pinto(IQ)^{120,122}, o de Pinto(NPPN)¹²³ e o de Echevarria¹²⁴.

CONCLUSÃO

O presente artigo aborda o trabalho desenvolvido de forma racional no LABOCAT, perfeitamente integrado às realidades industriais, sem perder o foco de formação sólida e básica de recursos humanos. Há uma perfeita inclusão de estudantes de Graduação e Pós-graduação a doutores e outros profissionais diretamente ligados ao setor industrial.

Temos alguns desafios: a curto prazo, participar do desenvolvimento de combustíveis líquidos a partir do gás natural, bem como desenvolver processos para aproveitamento de biomassa. Em paralelo participamos do esforço multidisciplinar de implantação de centrais de testes farmacológicos-toxicológicos de modo a produzir um (e, posteriormente, vários) medicamento(s) brasileiro(s). No cotidiano, continuaremos a desenvolver (bio)processos mais econômicos, menos poluentes, mais elegantes para a Indústria Química Nacional. A longo prazo estabeleceremos processos catalíticos homogêneos e heterogêneos utilizando nanopartículas.

É de se ressaltar que há inúmeros grupos no Brasil capacitados, com enorme produção científica, aptos a desenvolverem processos químicos para intermediários e finais, como APIs. Deveriam ser fomentados programas de apoio ao desenvolvimento de processos envolvendo Universidade-Indústria. Da mesma forma, urge um programa de fixação de doutores no setor industrial.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. M. Soalheiro (NORTEC QUÍMICA) pela leitura do manuscrito e valiosas sugestões.

À CAPES, ao CENPES (PETROBRÁS), ao CNPq, à FAPERJ, FINEP e FUJB pelo auxílio financeiro necessário ao desenvolvimento dos diferentes processos aqui descritos.

À FarManguinhos/FIOCRUZ, ao IQ/UFF e ao IBCCF, ICB, IMA, NPPN, NUCAT/COPPE e IQ/UFRJ pelo apoio analítico.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Rezende, C. M.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1992.
- Gomes, M. F. T.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1995.
- Ribeiro, L. P.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1994.
- Ribeiro, L. P.; Antunes, O. A. C.; Bergter, L.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1873.
- Silva, A. D.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2000.
- Silva, A. D.; Patitucci, M. L.; Bizzo, H. R.; D'Elia, E.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Commun.* **2002**, 3, 435.
- Olsen, M. H. N.; Salomão, G. C.; Fernandes, C.; Drago, V.; Horn Jr., A.; Cardozo-Filho, L.; Antunes, O. A. C.; *Acta Scientiarum* **2004**, 26, 1.
- Gomes, M. A. T.; Antunes, O. A. C.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, 121, 145.
- Gomes, M. A. T.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Lett.* **1996**, 42, 213. Gomes, M. A. T.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Lett.* **1996**, 38, 133.
- Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (PROCAD) da CAPES: Profs. L. Cardozo Filho (UEM), C. Dariva e D. de Oliveira (URI-Erechim), E. G. Oestreicher (UFRJ).
- Lima, L. F.; Corraza, M. L.; Cardozo-Filho, L.; Alvarez, H. M.; Antunes, O. A. C.; *Braz. J. Chem. Eng.*, no prelo; Lima, L. F.; Cardozo-Filho, L.; Arroyo, P. A.; Alvarez, H. M.; Antunes, O. A. C.; *React. Kinet. Catal. Lett.* **2005**, 84, 69.
- Olsen, M. H. N.; Salomão, G. C.; Fernandes, C.; Drago, V.; Horn Jr., A.; Cardozo-Filho, L.; Antunes, O. A. C.; *J. Supercrit. Fluids* **2005**, 34, 119.
- Corazza, M. L.; Cardozo-Filho, L.; Antunes, O. A. C.; Dariva, C.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, 42, 3150; Corazza, M. L.; Cardozo-Filho, L.; Antunes, O. A. C.; Dariva, C.; *J. Chem. Eng. Data* **2003**, 48, 354.
- Goncalves, J. A.; da Silva, M. J.; Piló-Veloso, D.; Howarth, O. W.; Gusevskaya, E. V.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2996; Barros, H. J. V.; Hanson, B. E.; Gusevskaya, E. V.; dos Santos, E. N.; *Appl. Catal., A* **2004**, 278, 57; da Silva, K. A.; Robles-Dutenhefner, P. A.; Sousa, E. M. B.; Kozhevnikova, E. F.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V.; *Catal. Commun.* **2004**, 5, 425; Menini, L.; da Silva, M. J.; Lelis, M. F. F.; Fabris, J. D.; Lago, R. M.; Gusevskaya, E. V.; *Appl. Catal., A* **2004**, 269, 117; Robles-Dutenhefner, P. A.; da Silva, M. J.; Sales, L. S.; Sousa, E. M. B.; Gusevskaya, E. V.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 217, 139; Goncalves, J. A.; Gusevskaya, E. V.; *Appl. Catal., A* **2004**, 258, 93; da Silva, M. A. P.; Goncalves, J. A.; Alves, R. B.; Howarth, O. W.; Gusevskaya, E. V.; *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 302; Perez, C. N.; Henriques, C. A.; Antunes, O. A. C.; Monteiro, J. L. F.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 233, 83; Monteiro, J. L. F.; Veloso, C. O.; *Top. Catal.* **2004**, 27, 169; Perez, C. N.; Perez, C. A.; Henriques, C. A.; Monteiro, J. L. F.; *Appl. Catal., A* **2004**, 272, 229.
- Souza, M. J. B.; Araujo, A. S.; Silva, A. O. S.; Pontes, L. A. M.; *Studies in Surface Science and Catalysis. Nanoporous Materials IV* **2005**, 156, 829; Fernandes, F. A. N.; *Chem. Eng. Technol.* **2005**, 28, 930; Mendes, F. M. T.; Perez, C. A. C.; Noronha, F. B.; Schmal, M.; *Catal. Today* **2005**, 101, 45; Ahon, V. R.; Costa, E. F.; Monteagudo, J. E. P.; Fontes, C. E.; Biscaia, E. C.; Lage, P. L. C.; *Chem. Eng. Sci.* **2005**, 60, 677; Mendes, F. M. T.; Noronha, F. B.; Souza, C. D. D.; da Silva, M. A. P.; Gaspar, A. B.; Schmal, M.; *Studies in Surface Science and Catalysis. Natural Gas Conversion VII* **2005**, 147, 361; Rodrigues, E. L.; Bueno, J. M. C.; *Appl. Catal., A* **2004**, 257, 201.
- Coelho, M. G.; Vaccari, A.; Gazzano, M.; Bueno, J. M. C.; *Surface Science and Catalysis. Natural Gas Conversion II* **1994**, 81, 343.
- Sousa-Aguiar, E. F.; Appel, L. G.; Mota, C.; *Catal. Today* **2005**, 101, 3; Ramos, F. S.; de Farias, A. M. D.; Borges, L. E. P.; Monteiro, J. L.; Fraga, M. A.; Sousa-Aguiar, E. F.; Appel, L. G.; *Catal. Today* **2005**, 101, 39.
- Em colaboração com os Profs. A. Horn Jr e C. Fernandes (UENF), L. Cardozo Filho (UEM), C. Dariva e D. de Oliveira (URI-Erechim) e E. G. Oestreicher (UFRJ).
- Salomão, G. C.; Antunes, O. A. C.; Fernandes, C.; Olsen, M. H. N.; Cardozo-Filho, L.; *Br PI-0502381-5*, **2005**; Salomão, G. C.; Antunes, O. A. C.; Fernandes, C.; Olsen, M. H. N.; Carvalho, N. M. F.; *Br PI-0500863-8*, **2005**.

20. Esmelindro, M. C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2005.
21. Carvalho, N. M. F.; *Disertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2004.
22. Carvalho, N. M. F.; Horn Jr., A.; Bortoluzzi, A. J.; Drago, V.; Antunes, O. A. C.; *Inorg. Chim. Acta*, no prelo.
23. Esmelindro, M. C.; Oestreicher, E. G.; Márquez-Alvarez, H.; Dariva, C.; Egues, S. M. S.; Fernandes, C.; Bortoluzzi, A. J.; Drago, V.; Antunes, O. A. C.; *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 2054.
24. Carvalho, N. M. F.; Horn Jr., A.; Antunes, O. A. C.; *Br PI 0402790-6*, **2004**.
25. Carvalho, N. M. F.; Horn Jr., A.; Faria, R. B.; Bortoluzzi, A. J.; Drago, V.; Antunes, O. A. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, submetido.
26. da Cruz, R. S.; Silva, J. M. D. E.; Arnold, U.; Sercheli, M. S.; Schuchardt, U.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 170; Luna, F. J.; Schuchardt, U.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 885; da Cruz, R. S.; Silva, J. M. D. E.; Arnold, U.; Schuchardt, U.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *171*, 251; Schuchardt, U.; Jannini, M. J. D. M.; Richens, D. T.; Guerreiro, M. C.; Spinace, E. V.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2685; Schuchardt, U.; Cardoso, D.; Sercheli, R.; Pereira, R.; da Cruz, R. S.; Guerreiro, M. C.; Mandelli, D.; Spinace, E. V.; Fires, E. L.; *Appl. Catal., A* **2001**, *211*, 1.
27. Os projetos relacionados ao uso de enzimas isoladas e cinética enzimática são realizados em colaboração com os Profs. G. F. Pinto e E. G. Oestreicher, utilizando as instalações do Laboratório de Enzimologia do IQ/UFRJ.
28. Paiva, L. M. C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1992.
29. Gonçalves, L. P. B.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1996.
30. Gonçalves, L. P. B.; Antunes, O. A. C.; Pinto, G. F.; Oestreicher, E. G.; *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1998**, *4*, 67; Gonçalves, L. P. B.; Antunes, O. A. C.; Pinto, G. F.; Oestreicher, E. G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1237.
31. Gonçalves, L. P. B.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2000.
32. Gonçalves, L. P. B.; Antunes, O. A. C.; Pinto, G. F.; Oestreicher, E. G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1465; Gonçalves, L. P. B.; Antunes, O. A. C.; Pinto, G. F.; Oestreicher, E. G.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 219.
33. Grabowski, E. J. J.; *Chirality* **2005**, *17*, S249.
34. Arcuri, M. B.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2003.
35. Arcuri, M. B.; Antunes, O. A. C.; Machado, S. P.; Almeida, C. H. F.; Oestreicher, E. G.; *Amino Acids* **2004**, *27*, 69.
36. Arcuri, M. B.; Sabino, S. J.; Antunes, O. A. C.; Oestreicher, E. G.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 55.
37. Arcuri, M. B.; Sabino, S. J.; Antunes, O. A. C.; Oestreicher, E. G.; *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2003**, *21*, 107.
38. Arcuri, M. B.; Sabino, S. J.; Antunes, O. A. C.; Oestreicher, E. G.; *Catal. Lett.* **2002**, *79*, 17.
39. Arcuri, M. B.; Antunes, O. A. C.; Sabino, S. J.; Pinto, G. F.; Oestreicher, E. G.; *Amino Acids* **2000**, *19*, 477.
40. Coordenado pelos Profs. R. Giordano e R. Giordano, Departamento de Engenharia Química, UFSCar.
41. de Souza, V. R.; Silva, A. C. G.; Pinotti, L. M.; Araujo, H. S. S.; Giordano, R. D. C.; *Braz. Arch. Biol. Techn.* **2005**, *48*, 105; Nucci, E. R.; Silva, R. G.; Gomes, T. C.; Giordano, R. C.; Cruz, A. J. G.; *Braz. J. Chem. Eng.* **2005**, *22*, 521; Adriano, W. S.; Filho, E. H. C.; Silva, J. A.; Giordano, R. L. C.; Gonçalves, L. R. B.; *Braz. J. Chem. Eng.* **2005**, *22*, 529; Ribeiro, M. P. A.; Ferreira, A. L. O.; Giordano, R. L. C.; Giordano, R. C.; *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2005**, *33*, 81; Gonçalves, L. R. B.; Giordano, R. L. C.; Giordano, R. C.; *Process Biochem.* **2005**, *40*, 247; Ferreira, A. L. O.; Giordano, R. L. C.; Giordano, R. C.; *Braz. J. Chem. Eng.* **2005**, *21*, 519.
42. Machado, G. D. C.; Jr., M. G.; Antunes, O. A. C.; Oestreicher, E. G.; *Process Biochem.* **2005**, *40*, 3186.
43. Alonso, F.; Oestreicher, E. G.; Antunes, O. A. C.; *Biochem. Eng. J.*, submetido.
44. Andrade, J. M.; *Disertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2004.
45. Andrade, J. M.; Oestreicher, E. G.; Antunes, O. A. C.; *Biochem. Eng. J.*, submetido.
46. Pinto, F. G.; Oestreicher, E. G.; Antunes, O. A. C.; *Catálise Enzimática Assimétrica com Misturas de Enantiômeros e Substratos Pró-quirais: Aspectos Cinéticos*, Universidade Federal do Rio de Janeiro: Brasil, 2001.
47. Barbosa, D. P.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2005.
48. Andrade, J. L.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2005.
49. de Montellano, P. R. O.; Grab, L. A.; *Biochemistry* **1987**, *26*, 5310.
50. Leite, O. D.; Lupetti, K. O.; Fatibello, O.; Vieira, I. C.; Barbosa, A. D.; *Talanta* **2003**, *59*, 889; Fatibello, O.; de Souza, M. G.; Vieira, I. D.; *Eclética Química* **2002**, *27*, 51; Fatibello-Filho, O.; Vieira, I. D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 412.
51. Com as Profs. M. E. Medeiros e R. Peres, IQ/UFRJ.
52. Santos, A. S.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2003.
53. Santos, A. S.; Pereira Jr., N.; Silva, I. M.; Sarquis, M. I. M.; Antunes, O. A. C.; *Process Biochem.* **2004**, *39*, 2269; Santos, A. S.; Pereira Jr., N.; Silva, I. M.; Antunes, O. A. C.; *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2003**, *107*, 649; Santos, A. S.; Antunes, O. A. C.; Pereira Jr., N.; *Br PI 0202014-9*, **2002**.
54. Alvarez, H. M.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2005.
55. Discover Microwave Synthesizer (CEM Corporation, NC, USA) 2455 MHz, por empréstimo por parte da "Automação Analítica" (Superlab).
56. Com o Prof. C. Dariva, URI-Erechim.
57. Fricke, A. T.; Barbosa, D. P.; Oestreicher, E. G.; Antunes, O. A. C.; Girardi, J. S.; Oliveira, D.; Dariva, C.; *J. Supercrit. Fluids*, submetido.
58. Com o Prof. N. Pereira Jr., EQ/UFRJ.
59. Rozembaum, H. F.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2000.
60. Rozenbaum, H. F.; Patitucci, M. L.; Antunes, O. A. C.; Pereira Jr., N.; *Braz. J. Chem. Eng.*, no prelo.
61. Toniazzo, G.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2005.
62. Toniazzo, G.; Lerin, L.; Oliveira, D.; Dariva, C.; Cansian, R. L.; Padilha, F.; Antunes, O. A. C.; *Appl. Biochem. Biotechnol.*, submetido; Toniazzo, G.; Lerin, L.; Camargo, E. F. B.; Brock, J.; Oestreicher, E. G.; Padilha, F.; Oliveira, D.; Dariva, C.; Cansian, R. L.; Antunes, O. A. C.; *Biochem. Eng. J.*, submetido; Toniazzo, G.; Oliveira, D.; Dariva, C.; Oestreicher, E. G.; Antunes, O. A. C.; *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2005**, *123*, 837.
63. Com as Profs. D. de Oliveira e F. Padilha, URI-Erechim.
64. Milagre, H. M. S.; Milagre, C. D. F.; Moran, P. J. S.; Santana, M. H. A.; Rodrigues, J. A. R.; *Enzyme Microb. Technol.* **2005**, *37*, 121; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S.; Conceição, G. J. A.; Fardelone, L. C.; *Food Technol. Biotechnol.* **2004**, *42*, 295; Antunes, H.; Fardelone, L. C.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2615; Lourenco, E.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S.; *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *29*, 37; Fardelone, L. C.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S.; *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *29*, 41.
65. Menezes, R. R.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2000.
66. Menezes, R. R.; Santos, A. S.; Oestreicher, E. G.; Pinto, G. F.; *Biotechnol. Techniques* **1998**, *12*, 35.
67. Silva, J. B. R.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2003.
68. Silva, J. B. R.; Ramos, M. C. K. V.; Leite, S. G. F.; Antunes, O. A. C.; *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2003**, *24-25*, 121.
69. Silva, J. B. R.; Ramos, M. C. K. V.; Neto, F. R. A.; Leite, S. G. F.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 131.
70. LASSBIO, FF/UFRJ.
71. Silva, J. B. R.; Sousa, L. M. A.; Soares, M. V.; Leite, S. G. F.; Fraga, C. A. M.; Ramos, M. C. K. V.; Aquino Neto, R. R.; Antunes, O. A. C.; *SINAFER, Anais 078*, 2005.
72. Lacerda, P. S. B.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2005.
73. Lacerda, P. S. B.; Ribeiro, J. B.; Leite, S. G. F.; Coelho, R. B.; Lima, E. L. S.; Antunes, O. A. C.; *Biochem. Eng. J.*, submetido; Lacerda, P. S. B.; Lima, E. L. S.; Leite, S. G. F.; Ribeiro, J. B.; Antunes, O. A. C.; *Br PI-0501179-5*, **2005**.
74. Carneiro, J. W. M.; Oliveira, C. S. B.; Passos, F. B.; Aranda, D. A. G.; Souza, P. R. N.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Today*, no prelo; Carneiro, J. W. M.; Oliveira, C. S. B.; Passos, F. B.; Aranda, D. A. G.; Souza, P. R. N.; Antunes, O. A. C.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *226*, 221; Souza, P. R. N.; Aranda, D. A. G.; Carneiro, J. W. M.; Oliveira, C. S. B.; Antunes, O. A. C.; Passos, F. B.; *Int. J. Quantum Chem.* **2003**, *92*, 400; Carneiro, J. W. M.; Oliveira, C. S. B.; Passos, F. B.; Souza, P. R. N.; Aranda, D. A. G.; Hernandez-Valdes, R.; Jr., M. G.; Sabino, S. J.; Antunes, O. A. C.; *Research Trends: Current Topics in Catalysis* **2002**, *3*, 139; Souza, P. R. N.; Pereira, M. M.; Antunes, O. A. C.; Aranda, D. A. G.; Carneiro, J. W. M.; *Braz. J. Chem. Eng.* **2002**, *19*, 187.
75. Marques, C. E. S. J. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1997.
76. Bastos, M. L.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1999.
77. Gomes Jr., M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1999.

78. Puzer, L.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2001.
79. Gomes Jr., M.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2002.
80. Hernandez-Valdes, R.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2003.
81. Gomes Jr., M.; Hernandez-Valdes, R.; Marques, C. E. S. J.; Bastos, M. L.; Aranda, D. A. G.; Antunes, O. A. C.; *React. Kinet. Catal. Lett.*, no prelo.
82. Hernandez-Valdes, R.; Puzer, L.; Gomes Jr., M.; Marques, C. E. S. J.; Aranda, D. A. G.; Bastos, M. L.; Gemal, A. L.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Commun.* **2004**, 5, 631.
83. Sabino, S. J.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2002.
84. Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Rianelli, R. S.; Silva, F. C.; Antunes, O. A. C.; *Progress in Catalysis Research*, Nova Publishers: New York, 2005.
85. Silva, F. C.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Sabino, S. J.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Commun.* **2004**, 5, 151.
86. Nazareth, P. M. P.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2000.
87. Nazareth, P. M. P.; Antunes, O. A. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 658.
88. Antunes, O. A. C.; *Rev. Bras. Farm.* **1996**, 77, 164.
89. Peçanha, E. P.; Tanuri, A.; Antunes, O. A. C.; *Quim. Nova* **2002**, 25, 1108.
90. Figueiredo, L. J. O.; Antunes, O. A. C.; *Int. J. Quantum Chem.* **2000**, 76, 744.
91. Peçanha, E. P.; Figueiredo, L. J. O.; Brindeiro, R. M.; Tanuri, A.; Calazans, A. R.; Antunes, O. A. C.; *Farmaco* **2003**, 58, 149.
92. Peçanha, E. P.; Tanuri, A.; Brindeiro, R. M.; Bongertz, V.; Figueiredo, L. J. O.; Antunes, O. A. C.; *PCT/BR 01/00141*, **2001**; *US 2003/0158152 A1*. *Br PI 0202014-9*, **2002**; Peçanha, E. P.; Tanuri, A.; Brindeiro, R. M.; Bongertz, V.; Figueiredo, L. J. O.; Antunes, O. A. C.; *Br PI 0005525-5*, **2000**.
93. Com I. Polykarpov (USP-São Carlos), R. M. Brindeiro e A. Tanuri (UFRJ).
94. Sanches, M.; Martins, N. H.; Calazans, A.; Brindeiro, R. M.; Tanuri, A.; Antunes, O. A. C.; Polykarpov, I.; *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2004**, 60, 1625.
95. Calazans, A.; Brindeiro, R. M.; Brindeiro, P.; Verli, H.; Gonzalez, L. M. F.; Guimarães, J. A.; Diaz, R. S.; Antunes, O. A. C.; Tanuri, A.; *J. Infect. Diseases* **2005**, 191, 1961.
96. Cunha, E. F. F.; Albuquerque, M. G.; Antunes, O. A. C.; Alencastro, R. B.; *QSAR Comb. Sci.* **2005**, 24, 240.
97. Resende, G. O.; Sequeira, L. C.; Antunes, O. A. C.; *Synlett* **2005**, 119-120.
98. Muri, E. M. F.; Jr., M. G.; Albuquerque, M. G.; Cunha, E. F. F.; Alencastro, R. B.; Williamson, J. S.; Antunes, O. A. C.; *Amino Acids* **2005**, 28, 413; Muri, E. M. F.; Jr., M. G.; Costa, J. S.; Alencar, F. L.; Jr., A. S.; Bastos, M. L.; Hernandez-Valdes, R.; Albuquerque, M. G.; Cunha, E. F. F.; Alencastro, R. B.; Williamson, J. S.; Antunes, O. A. C.; *Amino Acids* **2004**, 27, 153.
99. Muri, E. M. F.; Jr., M. G.; Costa, J. S.; Bastos, M. L.; Hernandez-Valdes, R.; Albuquerque, M. G.; Cunha, E. F. F.; Alencastro, R. B.; Antunes, O. A. C.; *Br PI 0401908-3*, **2004**.
100. Nas publicações originais as estruturas estavam com a estereoquímica incorreta.
101. Com o Prof. D. A. G. Aranda, (EQ/UFRJ).
102. Aranda, D. A. G.; Antunes, O. A. C.; *Br PI 020458-5*, **2002**; Aranda, D. A. G.; Márquez-Alvarez, H.; Antunes, O. A. C.; *Br PI 0204598-2*, **2002**.
103. Márquez-Alvarez, H.; Silva, A. D.; Souza, P. H. G.; Constantino, A. M.; Hernandez-Valdes, R.; Aranda, D. A. G.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Commun.* **2004**, 5, 221.
104. Aranda, D. A. G.; Antunes, O. A. C.; *Br PI-0500333-4*, **2005**.
105. Aranda, D. A. G.; Antunes, O. A. C.; *WO 2004096962*, **2004**.
106. Aranda, D. A. G.; Antunes, O. A. C.; *Br PI 0301103-8*, **2003**.
107. Aranda, D. A. G.; Antunes, O. A. C.; Filho, L. C.; "Extração de Beta-caroteno a partir de fibra de palma utilizando CO₂ e Hidrocarbonetos como solventes" em processo de pedido de privilégio.
108. Com os Profs. J. Cajaíba, (IQ/UFRJ) e D. A. G. Aranda, (EQ/UFRJ).
109. Com a equipe CNPq/RHAE, Drs. S. Sabino, A. Souza, M. R. Oliveira, E. Teixeira, H. M. Alvarez, M. Leal; A. Jorqueira.
110. Com a equipe NORTEC, M. Soalheiro, O. Vianna, J. H. Terra, B. Cotrim e K. Leite.
111. Mafra, J. C. M.; Antunes, O. A. C.; Costa, P. R. R.; *Synth. Commun.* **1997**, 27, 4361; Alves, J. C. F.; Simas, A. B. C.; Costa, P. R. R.; D'Angelo, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1963; Alves, J. C. F.; Simas, A. B. C.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 297.
112. Mateus, C. R.; Coelho, F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 386.
113. Resende, P.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2113.
114. Pilli, R. A.; Murta, M. M.; *Synth. Commun.* **1988**, 18, 981; Pilli, R. A.; Murta, M. M.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **1992**, 86, 117; Pilli, R. A.; DeAndrade, C. K. Z.; *Synth. Commun.* **1994**, 24, 233.
115. De Fatima, A.; Lapis, A. A. M.; Pilli, R. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 495.
116. Pilli, R. A.; Robello, L. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 938.
117. Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; De Oca, A. C. B. M.; Dos Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1050.
118. Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 741.
119. Dias, L. C.; Ferreira, A. A.; Diaz, G.; *Synlett* **2002**, 1845.
120. De Oliveira, M. R. P.; Alves, T. R.; Pinto, A. C.; Pereira, H. D.; Leão-Ferreira, L. R.; Moussatche, N.; Frugulhetti, I. C. D. P.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V.; *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2004**, 23, 735; De Oliveira, M. R. P.; Torres, J. C.; Garden, S. J.; Dos Santos, C. V. B.; Alves, T. R.; Pinto, A. C.; Pereira, H. D.; Ferreira, L. R. L.; Moussatche, N.; Frugulhetti, I. C. D. P.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V.; *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2002**, 21, 825; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; De Souza, R. O. P.; De Souza, M. C. B. V.; *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, 20, 1555.
121. Viegas, C.; Bolzani, V. D.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Mini-Ver. Med. Chem.* **2005**, 5, 915; Viegas, C.; Bolzani, V. D.; Pimentel, L. S. B.; Castro, N. G.; Cabral, R. F.; Costa, R. S.; Floyd, C.; Rocha, M. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4184; Da Silva, G. M. S.; Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Sant'Anna, C. M. R.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3506.
122. Lima, J. A.; Oliveira, A. S.; De Miranda, A. L. P.; Rezende, C. M.; Pinto, A. C.; *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2005**, 38, 1095; Silva, T. M. S.; Câmara, C. A.; Barbosa, T. P.; Soares, A. Z.; Da Cunha, L. C.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 193.
123. De Moura, K. C. G.; Salomão, K.; Menna-Barreto, R. F. S.; Emery, F.S.; Pinto, M. D. F. R.; Pinto, A. V.; De Castro, S. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 639; Da Silva, M. N.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. D. R. F.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; *ARKIVOC* **2003**, 156.
124. De Oliveira, C. A. F.; Guimarães, C. R. W.; De Mello, H.; Echevarria, A.; De Alencastro, R. B.; *Int. J. Quantum Chem.* **2005**, 102, 542; Temporal, R. M.; Cysne-Finkelstein, L.; Echevarria, A.; Silva-Goncalves, A. J.; Leon, L. L.; Genestra, M. S.; *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2005**, 20, 13; De Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L. L.; *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5427.