

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

LUCAS LOSS BALDASSARI

**UMA NOVA ROTA ESTEREOSSELETIVA PARA A OBTENÇÃO DE ANÁLOGO
DA EFEDRINA COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

Porto Alegre, 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

LUCAS LOSS BALDASSARI

**UMA NOVA ROTA ESTEREOSSELETIVA PARA A OBTENÇÃO DE ANÁLOGO
DA EFEDRINA COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

Monografia apresentada junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico” do Curso de Química Industrial, realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob supervisão do Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke.

Porto Alegre, 2013

Dedico este trabalho para as melhores pessoas que conheci em minha vida, meus pais Fernando e Ionete.

Agradecimentos

Ao prof. Diogo um grande agradecimento. É um excelente orientador, sempre presente e muito solícito com as minhas necessidades, sempre foi um bom amigo e um exemplo de pessoa. Agradeço pelo apoio e por toda compreensão com os meus erros. Sempre terá a minha admiração e amizade.

Aos meus pais que sempre me deram apoio incondicional e a base de tudo que sou hoje. Muito obrigado pelo amor e o incentivo.

Aos amigos que me apoiaram em todos os momentos difíceis nestes longos cinco anos de graduação. Em especial gostaria de agradecer ao Gustavo, Leonardo, Susin, Gilmar, João, Estéfano, Raony, Augusto, Vampeta, Janine e André.

Aos professores da UFRGS que foram importantes durante a graduação: Ricardo, Marco, Tânia Pizzolato, Flávio, César, Fernanda e Adriana. Ao prof. Paulo, que foi a pessoa que tomei de exemplo em várias de minhas decisões durante a graduação.

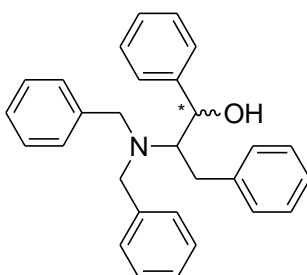
Aos colegas de laboratório: Maraísa, Maira, Jaqueline, Luana e a Dudinha. Ao Ricardo (Bem) por todos os ensinamentos, brincadeiras e pela grande amizade. A Bruna e a Andressa pelo companheirismo e ajuda na realização desse trabalho, sem as suas correções, os artigos sugeridos e o auxílio experimental este trabalho não teria sido realizado. Muito obrigado!

A todos que de alguma maneira participaram do meu dia a dia e me ajudaram nessa etapa.

Resumo

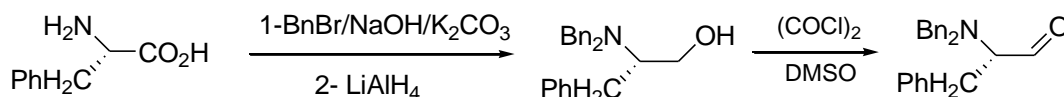
O presente trabalho versa sobre a síntese da 2-(dibenzilamino)-1,3-difenilpropan-1-ol, um análogo da efedrina (Figura A).

Figura A: Estrutura da 2-(dibenzilamino)-1,3-difenilpropan-1-ol.



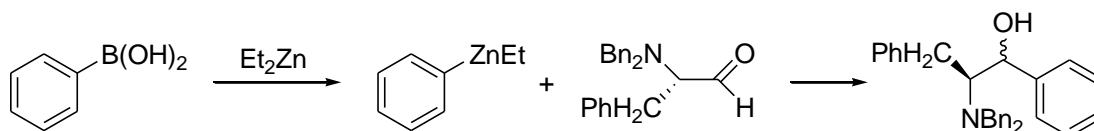
Partindo da *L*-fenilalanina, composto altamente disponível e de baixo custo, e passando pela rota reacional que contém as etapas de proteção do grupo amino com brometo de benzila, redução com hidreto de alumínio e lítio e oxidação do álcool através da reação de Swern, obtém-se o aldeído derivado do aminoácido de partida conforme o Esquema A.

Esquema A: Rota sintética para a síntese do aldeído derivado da *L*-fenilalanina.



De posse do aldeído, a próxima etapa tem por objetivo a arilação diastereosseletiva para a síntese do aminoálcool, cuja estrutura é análoga à efedrina. Para isso, ácido fenilborônico e dietilzinco são submetidos a reação de troca B-Zn, gerando *in situ* o intermediário Aril-Zinco-Etil, que irá transferir o seu grupo aril seletivamente para a formação do aminoálcool (Esquema B) que apresenta potencial atividade biológica.

Esquema B: Reação de arilação para a formação do aminoálcool proposto.



Palavras-Chave: Síntese assimétrica. Compostos Organozinco. Aminoálcool.

LISTA DE ESPECTROS

ESPECTRO 1: Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 1.....	33
ESPECTRO 2: Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 3.....	33
ESPECTRO 3: Método de determinação da razão diastereoisomérica:utilização do espectro de RMN – ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do bruto reacional (entrada 7).....	37
ESPECTRO 4: Método de determinação da razão diastereoisomérica:utilização do espectro de RMN – ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do bruto reacional (entrada 1).....	37
ESPECTRO 5: Método de determinação da razão diastereoisomérica:utilização do espectro de RMN – ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do bruto reacional (entrada 6).....	38
ESPECTRO 6: Espectro do produto de adição de Felkin-Ahn utilizado como padrão para a determinação da razão diastereoisomérica entre os produtos <i>syn</i> e <i>anti</i>	38
ESPECTRO 7: Espectro de RMN- ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃) do produto obtido na etapa 1.....	50
ESPECTRO 8: Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto obtido na etapa 2.....	50
ESPECTRO 9: Espectro de RMN- ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃) do produto obtido na etapa 2.....	51
ESPECTRO 10: Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto de quelação.....	51
ESPECTRO 11: Espectro de RMN- ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃) do produto de Felkin-Ahn.....	51

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1 – Resolução cinética durante a epoxidação de Sharpless.....	20
ESQUEMA 2 – Processo Monsanto de produção de (S)-Dopa.....	22
ESQUEMA 3 – Processo Takasago de produção industrial do (-)-mentol.....	23
ESQUEMA 4 – Mecanismo de formação do intermediário Aril-Zinco-Etil.....	25
ESQUEMA 5 – Reação de arilação do amino aldeído como reagente ArZnEt.....	27
ESQUEMA 6 – Esquema reacional da reação de proteção com brometo de benzila.....	29
ESQUEMA 7 - Esquema reacional da reação de redução com hidreto de alumínio e lítio.....	29
ESQUEMA 8 – Esquema reacional da reação de oxidação de Swern.....	30
ESQUEMA 9 – Esquema reacional da reação de adição do grupo aril.....	31
ESQUEMA 10 – Rota reacional para a obtenção do aldeído derivado da L-Fenilalanina.....	32
ESQUEMA 11 – Esquema reacional da reação de adição do grupo fenil no composto 3.....	35
ESQUEMA 12 – Esquema reacional correlacionando as etapas com a quantidade de produto necessário para a produção de 10g do aminoálcool.....	39

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Estrutura dos compostos (S)-asparagina e (R)-asparagina, respectivamente.....	13
FIGURA 2 – Estrutura dos enantiômeros (L)-Fenilalanina e (D)-Fenilalanina, respectivamente.....	14
FIGURA 3 – Estrutura dos enantiômeros (L)-Dopa e (D)-Dopa, respectivamente....	16
FIGURA 4 – Enantiômeros (S)-Talidomida e (R)-Talidomidan, respectivamente.....	16
FIGURA 5 – Darvon e Novrad, respectivamente.....	17
FIGURA 6 – Estrutura dos aminoálcoois adrenalina e efedrina, respectivamente...24	
FIGURA 7 – Exemplos de compostos com atividade biológica derivado de diarilmetanóis.....	25
FIGURA 8 – Comparação da sobreposição de orbitais entre os grupos aril e alquil na reação de compostos organozinco.....	34
FIGURA 9 – Modelos de adição de Felkin-Ahn e de Cram-quelado.....	36

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Alguns exemplos de atividades biológicas exercidas por formas puras.....	15
TABELA 2 – Perfil comparativo da epoxidação assimétrica realizada em escala industrial sob condições estequiométrica e catalítica.....	21
TABELA 3 – Rendimentos obtidos nas etapas de transformação da <i>L</i> -Fenilalanina.....	32
TABELA 4 – Resultados obtidos na reação de arilação do composto 3.....	35

Sumário

1 APRESENTAÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 Quiralidade	13
2.1.1 A importância da diferenciação de enantiômeros na indústria farmacêutica	14
2.2 Catálise assimétrica: breve histórico.....	17
2.2.1 Aplicações e vantagens da catálise assimétrica na indústria	19
2.2.2 Exemplos de processos onde a catálise assimétrica é aplicada industrialmente	20
2.2.2.1 A Epoxidação Assimétrica de Alcoóis Alílicos.....	20
2.2.2.2 Processo de hidrogenação catalítica assimétrica: processo Monsanto de síntese da (<i>L</i>)-Dopa.....	21
2.2.2.3 A introdução do ligante BINAP por Noyori.....	23
2.3 Compostos com grande potencial atividade biológica: A química dos aminoalcoóis.....	24
2.4 Compostos Organozinco.....	24
2.5 Indústria e o Mercado de Fármacos no Brasil.....	26
3 OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo Geral.....	27
3.2 Objetivos Específicos.....	27
4 PROPOSTA TECNOLÓGICA	28
5 MATERIAIS E MÉTODOS	29
5.1 Reação da Proteção da <i>L</i> -Fenilalanina com Brometo de Benzila para a formação do composto 1.....	29
5.2 Reação de Redução do Carboxilato de Benzila com Hidreto de Alumínio e Lítio para a formação do composto 2.....	29

5.3 Reação de Oxidação do composto 2 para formação do aminoaldeído.....	30
5.4 Reação de arilação do amino aldeído.....	31
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
7 CUSTOS DO PROJETO.....	39
7.1 Custos da Etapa 1: Produção do aldeído.....	39
7.2 Custos da Etapa 2: Reação com Organozinco.....	43
7.3 Custos Totais.....	44
8 CONCLUSÃO.....	45
9 PERSPECTIVAS.....	45
10 REFERÊNCIAS.....	46
11 ANEXOS.....	50

1 APRESENTAÇÃO

O desenvolvimento de métodos de produção de novos compostos com atividade biológica aplicados na indústria de fármacos, agroquímicos e de alimentos vem crescendo nas últimas décadas. Esse fato se deve pela contínua necessidade da obtenção de compostos que sejam capazes de propiciar resultados mais eficazes em um meio de produção industrial mais barato e limpo. Nesse contexto, reações assimétricas são de alta relevância, uma vez que promovem a formação de produtos de maneira altamente seletiva, sem a geração de muitos subprodutos, o que reduz os custos e a formação de resíduos dos processos industriais.

A catálise assimétrica tem sido largamente estudada nas últimas décadas e diversos métodos de induzir assimetria têm sido desenvolvidos. Recentemente, muito sucesso tem sido alcançado com a utilização de reagentes organozinco para a alquilação e arilação assimétrica de aldeídos e cetonas através do desenvolvimento de diversos ligantes e catalisadores capazes de induzir assimetria (NOYORI, 1991; SOAI, 1992; NOYORI, 1994; PU, 2001).

Dentre os compostos organozinco, o mais amplamente utilizado é o dietilzinco, que apresenta baixa reatividade frente a compostos carbonílicos. No entanto, sua reatividade é aumentada mediante a introdução de um ligante bidentado, capaz de coordenar-se ao metal, acelerando significativamente sua reação com aldeídos e tornando-o suscetível a catálise assimétrica. Por outro lado, o difenilzinco, embora também seja comercialmente disponível, apresenta uma reatividade elevada, o que faz com que o controle estereoquímico de suas reações de adição a aldeídos seja dificultado. Nesse contexto, uma alternativa para reações de arilação são os reagentes mistos Aril-Zinco-Etil, que apresentam uma reatividade intermediária e, portanto, permitem um maior controle sobre as condições de reação. A menor reatividade e a maior tolerância a grupos funcionais do ArZnEt é o motivo pelo qual esse composto vem sendo utilizado em reações assimétricas (PAIXÃO, 2008). No entanto, o padrão de reatividade desse intermediário sintético ainda é pouco explorado. Motivado pelo estudo do comportamento reacional das reações de arilação com compostos organozinco e visando a obtenção de um novo composto com potencial atividade biológica, esse trabalho visa desenvolver uma nova rota estereosseletiva para a síntese de um composto análogo da efedrina e adrenalina.

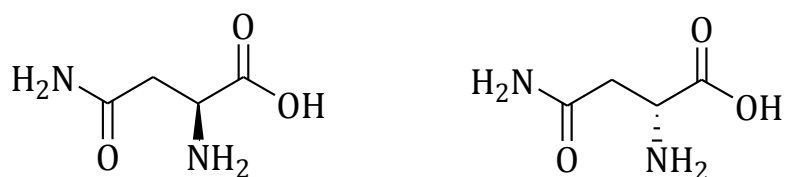
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Quiralidade

A quiralidade de compostos orgânicos é um dos fenômenos mais intrigantes e estudados ao longo da evolução da química orgânica. Estereoisômeros são isômeros cujos átomos ou grupos de átomos possuem uma distribuição espacial diferente na molécula. Eles podem ser divididos em geométricos e ópticos. Os isômeros geométricos são estereoisômeros que não apresentam atividade óptica e sua terminologia está centrada em *cis* (do mesmo lado) e *trans* (lados opostos) para descrever sua disposição espacial. Para os alcenos, na maioria da vezes, pode-se igualmente falar em *Z* e *E* para *cis* e *trans*, respectivamente. Isômeros ópticos são aqueles que apresentam atividade óptica, possuindo centros estereogênicos. As moléculas com um centro de quiralidade apresentam enantiomeria e as moléculas com dois ou mais centros estereogênicos apresentam enantiomeria e diastereoisomeria (LIMA, 1997).

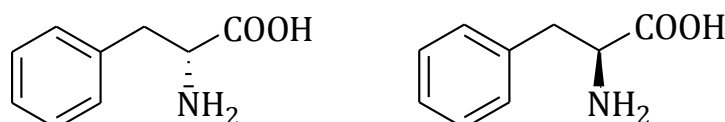
Pasteur iniciou estudos sobre a quiralidade e sua primeira percepção foi através dos diferentes modos como os cristais de tartarato de sódio eram formados. Posteriormente percebeu que a (*S*)-asparagina era um composto insípido enquanto a (*R*)-asparagina apresentava sabor doce (Figura 1). Historicamente, a diferenciação desses compostos é de fundamental importância na indústria, visto que diferentes enantiômeros podem interagir de diferentes maneiras com o sistema biológico. Dessa forma pode-se afirmar que na grande maioria dos casos, os fármacos administrados sob a forma racêmica possuem características biológicas muito inferiores aos seus enantiômeros puros, ou podem apresentar efeitos colaterais nocivos ao organismo no qual foi administrado.

Figura 1: Estrutura dos compostos (*S*)-asparagina e (*R*)-asparagina, respectivamente



Também pode-se citar como exemplo o aminoácido *L*-Fenilalanina, que será utilizado neste trabalho como material de partida da rota sintética para a confecção do composto análogo ao da efedrina. Nesse contexto temos que a (*L*)-Fenilalanina apresenta gosto amargo, enquanto a (*D*)-Fenilalanina apresenta gosto doce (Figura 2).

Figura 2: Estrutura dos enantiômeros (*L*)-Fenilalanina e (*D*)-Fenilalanina, respectivamente



Enfim, o que se sabe é que estereoisômeros apresentam interesses terapêuticos diferentes por apresentarem, na grande maioria das vezes, propriedades biológicas diferentes (CARDOSO, 2010).

Os diastereoisômeros, diferentemente dos enantiômeros, apresentam propriedades físicas e químicas diferentes: tais como ponto de fusão, ponto de ebulição, momento dipolar, solubilidade, índice de refração, entre outros. Eles podem ser identificados por métodos espectroscópicos usuais como difração de raios X, espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear e através de análises de cromatografia, permitindo determinar a configuração relativa dos estereoisômeros. O método mais utilizado para determinar a pureza óptica é pela análise de rotação óptica, que foi o primeiro método para a análise de diastereoisômeros. Nessa análise a medida é feita empregando-se um polarímetro, que consiste basicamente em dois prismas de Nicol, um atuando como polarizador e o outro como analisador (LIMA, 1997; FASSIHI, 1993).

2.1.1 A importância da diferenciação de enantiômeros na indústria farmacêutica

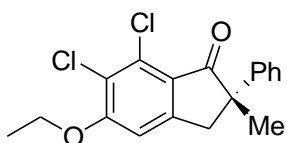
Sabendo que compostos que possuem centros estereogênicos podem apresentar diferentes aplicações na área terapêutica, em geral postula-se, de maneira resumida, que existam quatro tipos de comportamentos biológicos esperados: (ELIEL, 1994) a) a atividade biológica desejada é atribuída a apenas um dos enantiômeros, enquanto que o outro é inativo; b) os enantiômeros possuem propriedades farmacológicas idênticas, tanto do ponto de vista qualitativo como

quantitativo; c) a atividade é qualitativamente idêntica, mas quantitativamente diferentes entre os estereoisômeros e d) as atividades dos dois enantiômeros são qualitativamente diferentes. Na Tabela 1 podem ser visualizados alguns exemplos de fármacos com suas diferentes atividades devido sua estereoquímica.

Tabela 1. Alguns exemplos de atividades biológicas exercidas por formas puras.

FÁRMACO	EFEITO
Etambutol	Forma <i>SS</i> : tuberculostático Forma <i>RR</i> : pode provocar cegueira
Penicilamina	Forma <i>SS</i> : anti-artrítico Forma <i>RR</i> : extremamente tóxico
Estrona	Forma (+): hormônio estrogênico Forma (-): inativo
Talidomida	Forma <i>R</i> : sedativo Forma <i>S</i> : teratogênico
Adrenalina	A forma levógira é 20 vezes mais ativa e igualmente mais tóxica
Salbutamol	Forma <i>R</i> (-) é 80 vezes mais ativa que a forma <i>S</i> (+)
Bupivacaína	Forma (+/-): ambos os isômeros possuem atividade anestésica local, mas apenas o isômero (-) apresenta ação vasoconstritora, prolongando assim a ação anestésica total
Anfetamina	A forma dextrógira é 2 vezes mais ativa que o enantiômero (-)

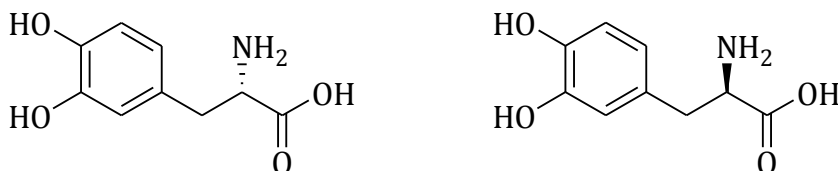
FÁRMACO	EFEITO
Indacrinona	Forma (+): ação diurética e retenção do ácido úrico Forma (-): efeito uricosúrico



Fonte: Fassihi, A. R.; *International Journal of Pharmaceutics*, 92, 1. 1993.

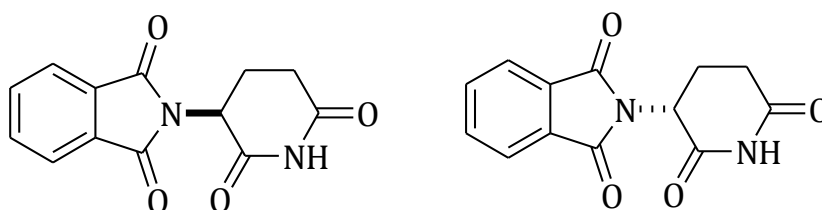
A utilização da síntese assimétrica na obtenção de fármacos é de extrema importância. Através de diversos exemplos históricos e estudos realizados ao longo das últimas décadas sabe-se que o uso do enantiômero incorreto pode não só não ter o efeito desejado no combate a doenças, mas também conduzir a morte. É o que ocorre com pacientes do Mal de Parkinson, onde a utilização do enantiômero errado do aminoácido Dopa (Figura 3) pode levar o paciente ao óbito. Sabe-se que este aminoácido é um composto quiral e que somente o (S)-Dopa, que é conhecido como L-Dopa é efetivo no tratamento. Já o (R)-Dopa não é apenas ineficaz, mas também muito tóxico (SOARES, 2010).

Figura 3: Estrutura dos enantiômeros (L)-Dopa e (D)-Dopa, respectivamente.

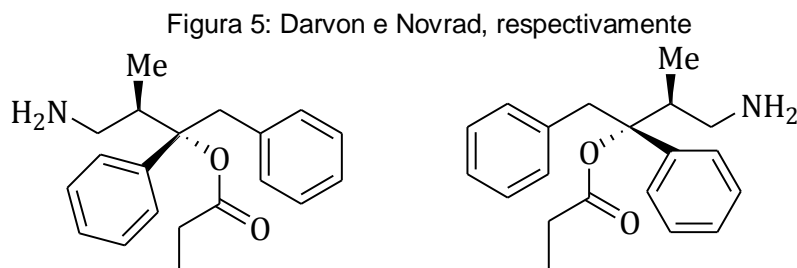


Historicamente, o exemplo mais divulgado e relatado por livros e artigos científicos é o da Talidomida (Figura 4), fármaco que era comumente utilizado como sedativo e contra enjojo durante as gestações. O enantiômero (S)-Talidomida é responsável por causar graves problemas na formação do feto e a (R)-Talidomida é o composto responsável pelas propriedades sedativas (SOARES, 2010).

Figura 4: Enantiômeros (S)-Talidomida e (R)-Talidomida, respectivamente.



Em outros casos, estereoisômeros de um fármaco podem ter propriedades terapêuticas completamente diferentes. É o caso do Darvon, enquanto este é um potente analgésico, seu enantiômero, conhecido como Novrad, é um eficiente agente de combate à tosse (Figura 5).



Por fim, todo o potencial tecnológico disponível na indústria e todos os estudos envolvendo catálise assimétrica se justificam pela crescente busca de fármacos em sua forma pura e pelas evidentes vantagens de se utilizar os compostos enantiomericamente puros, como a utilização de menores doses, a obtenção de produtos mais ativos, a diminuição dos efeitos indesejáveis e pela obtenção de fármacos com perfis farmacológicos superiores (LIMA, 1997).

2.2 Catálise assimétrica: breve histórico

Um dos primeiros cientistas a estudar a assimetria das moléculas foi Louis Pasteur, e até os seus estudos começarem a ter as primeiras conclusões, o que se conhecia sobre assimetria química na época era relacionado a compostos naturais provenientes de tecidos animais ou vegetais. Esses compostos que tinham caráter assimétrico permitiam a indução de quiralidade nos compostos por eles produzidos. A formação de compostos quirais sem a presença de organismos vivos era até então inexplicável (MORRISON, 1996).

No início do século XX, a maioria dos químicos orgânicos recorria à técnica de resolução de misturas racêmicas, quando era necessário obter compostos enantiomericamente puros. Posteriormente, o uso de matérias-primas quirais produzidas pela natureza passou a ser a abordagem mais utilizada até a segunda metade do século XX, quando se iniciou o desenvolvimento de reagentes quirais que permitem a obtenção exclusiva de um enantiômero a partir de matéria-prima não quiral, processo denominado por síntese assimétrica (SOARES, 2010).

O conceito de indução assimétrica só apareceu em 1952. Cram e Abd Elhafez (SOARES, 2010) publicaram um trabalho onde constataram a formação de novos centros quirais nos produtos de reação que se relacionavam com os centros quirais já existentes nos reagentes. A reação de adição de reagentes organometálicos a aldeídos ou cetonas que possuíam um centro quiral adjacente ao grupo carbonila, conduzia à obtenção preferencial de um dos estereoisômeros.

No final do século XX o estudo sobre síntese assimétrica foi impulsionado e muitos trabalhos foram e estão sendo publicados nesta área. Isso se deve ao fato da desse método de produção englobar processos que impactam desde grandes produções industriais a processos de química fina. Atualmente a síntese assimétrica é entendida como um método de conversão de um material de partida não quiral em um produto quiral, em ambiente quiral (ROUHI, 2003; ROUHI, 2004).

A busca por novos métodos que permitam preparar moléculas orgânicas tem se pautado pelo desejo de alcançar maior eficiência (melhores rendimentos, menor número de etapas, menor volume e menor periculosidade de efluentes) e seletividade (eliminação de produtos indesejados). A catálise assimétrica, que se caracteriza pela capacidade de transferir repetidamente uma informação tridimensional por meio de reações químicas e, dessa maneira, obter milhares de moléculas do produto em forma enantiomericamente pura a partir de uma única molécula do catalisador, é hoje a melhor estratégia para se atingir esses objetivos. Mesmo que os catalisadores organometálicos apresentem, em maior ou menor extensão, limitações quanto à gama de substratos que podem ser convertidos a produtos com eficiência e enantiosseletividade, eles admitem uma variedade estrutural do substrato muito maior que os catalisadores biológicos que se caracterizam, entre outros, por sua elevada especificidade. Adicionalmente, a catálise assimétrica admite modificação do(s) ligante(s) quiral(is) do metal envolvido na construção do catalisador, de modo a adequar o catalisador à natureza do substrato, sem prejuízo de eficiência da reação (PILLI, 2001) Atualmente estima-se que 80% dos produtos obtidos na indústria passam por algum processo catalítico, onde a utilização de complexos metálicos de Pd, Rh, Ni, Ru, V, entre outros é vastamente aplicada.

2.2.1 Aplicações e vantagens da catálise assimétrica na indústria

Uma das principais vantagens da catálise assimétrica em relação a outros métodos usados em síntese assimétrica é que os produtos podem ser seletivamente sintetizados a partir de materiais de partida pró-quirais baratos e comercialmente disponíveis sem que produtos indesejáveis sejam formados. Geralmente com esta estratégia, um complexo metálico contendo o ligante quiral catalisa a transformação de um substrato pró-quiral em uma molécula enantiomericamente pura ou enriquecida como produto majoritário. Nesses processos a geração de subprodutos é sempre minimizada.

Para o processo ser viável industrialmente é necessário que altos níveis de conversão e seletividade sejam alcançados. Para isso, em reações de catálise enantiosseletiva, muitos parâmetros reacionais devem ser explorados e ajustados. Neste processo de otimização, a seleção cuidadosa e o planejamento do ligante quiral talvez seja a etapa mais importante, já que a eficiência do ligante depende de cada reação particular. Uma das maneiras mais simples de obter ligantes quirais é transformar ou derivatizar compostos naturais quirais, sendo assim desnecessário procedimentos de resolução. A busca de novos métodos que façam a utilização de processos de resolução não serem aplicados é explicada pelo fato de que, em geral, um processo de resolução de racematos fornece rendimento máximo de 50% de qualquer dos enantiômeros e, quando a resolução se dá por reação com outra espécie quiral, a pureza óptica dos produtos é afetada pela extensão da conversão. Esse fator limita a aplicação desse processo na indústria.

À escala industrial a utilização da síntese assimétrica tem-se restringido à área da química fina, com aplicações não só na indústria farmacêutica, mas também na agroquímica e na indústria alimentar (na síntese de aditivos e aromatizantes).¹³

A catálise assimétrica vem desempenhando um papel tão importante no cenário atual que em 2001 os pesquisadores William S. Knowles, K. Barry Sharpless e Ryoji Noyori foram os ganhadores do Prêmio Nobel de Química. O notável trabalho desses pesquisadores no desenvolvimento de métodos de hidrogenação catalítica assimétrica (Knowles e Noyori) e de epoxidação e dihidroxilação assimétricas (Sharpless) possibilitou a produção em escala industrial de compostos com uma configuração espacial definida com impacto imediato na área de fármacos,

agroquímicos, fragrâncias, saponificantes, entre outros. A contribuição desses pesquisadores vai muito além desses trabalhos específicos. Seus trabalhos formam a base de muitas pesquisas e publicações na área de catálise e síntese assimétrica atualmente (NOYORI, 1990).

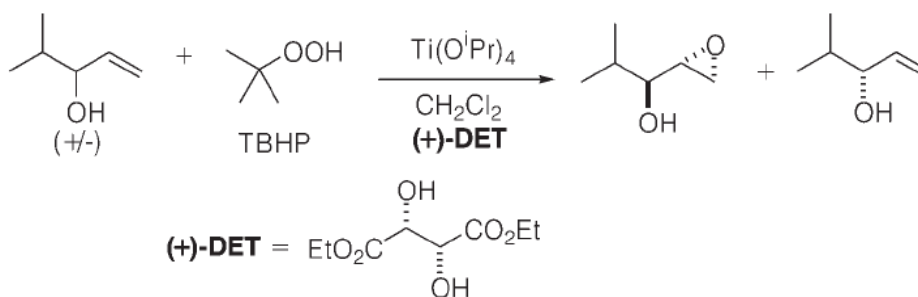
2.2.2 Exemplos de processos onde a catálise assimétrica é aplicada industrialmente

Nos próximos tópicos será mostrado todo o potencial da catálise assimétrica para a produção em larga escala, com um pouco dos trabalhos de Sharpless, Knowles e Noyori.

2.2.2.1 A Epoxidação Assimétrica de Álcoois Alílicos

Nos anos 70, o grupo de pesquisa de Sharpless desenvolveu estudos visando a epoxidação de alcenos catalisada por metais de transição e peróxidos. Tal estudo foi motivado por processos industriais, em especial o de obtenção de óxido de propileno a partir da reação de propileno com hidroperóxido de *terc*-butila (TBHP). Valendo-se do sistema $\text{Ti}(\text{OiPr})_4/(\text{+})$ -tartarato de dietila/TBHP para a epoxidação de (+/-) -4-metilpent-1-en-3-ol (Esquema 1) forneceu resultados enantiosseletivos dependentes do ligante quiral (+) -DET. Enquanto que na ausência do ligante quiral (+) -DET a epoxidação ocorreu com consumo total do álcool racêmico e formação de uma mistura dos álcoois *eritro* e *treo*, na presença de (+) -DET forneceu o epoxiálcool *eritro*, recuperando-se o álcool de configuração *R* com elevado excesso enantiomérico. O fato que chamou mais a atenção foi que a reação ocorria com apenas 50% de conversão do álcool racêmico, mesmo quando excesso de TBHP era empregado. Essas observações, consideradas em conjunto, mostravam que o sistema (+) -DET/ $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ /TBHP era capaz de realizar a resolução cinética de alcóois alílicos racêmicos (ROUHI, 2003; ROUHI, 2004).

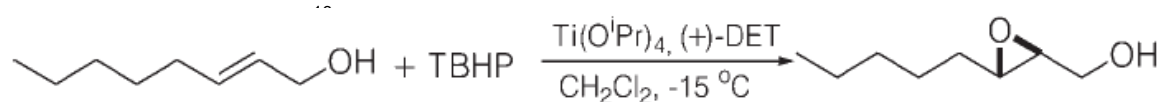
Esquema 1: Resolução cinética durante a epoxidação de Sharpless.



Esses resultados motivaram o grupo de Sharpless a estudar reações assimétricas de epoxidação partindo de álcoois aquirais. As tentativas resultaram em epoxiálcoois obtidos com excelentes rendimentos e com alta pureza enantiomérica. A partir desses resultados, houve a associação do resultado estereoquímico da epoxidação com a quiralidade do derivado de ácido tartárico empregado ((+)-DET ou (-)-DET). O uso de (-)-DET promove a epoxidação pela face superior do álcool alílico, enquanto (+)-DET orienta a epoxidação pela face inferior.

A grande modificação no sistema reacional, o que tornou o processo atrativo perante a indústria, foi a drástica redução da quantidade do sistema complexo metálico/ligante, que inicialmente era utilizado de forma equivalente com o substrato e posteriormente foi utilizado em quantidades que chegavam a 50mmol/mol. Essa redução foi obtida pela adição de peneira molecular de 3 ou 4 Angstroms, que remove traços de água presentes na mistura reacional. A Tabela 2 compara a obtenção do produto em condições estequiométrica e em condições catalíticas (ROUHI, 2003; ROUHI, 2004).

Tabela 2: Perfil comparativo da epoxidação assimétrica realizada em escala industrial sob condições.



	Condição estequiométrica	Condição catalítica
Álcool alílico	8,0 kg (62,5 mol)	18,8 kg (147 mol)
Ti(OiPr) ₄	18,5 kg (65,1 mol)	4,18 kg (14,7 mol)
(+)-DET	14,3 kg (69,4 mol)	3,34 kg (16,2 mol)
TBHP (3,5 mol/L em tolueno)	35,5 L (124,2 mol)	63,0 L (220,5 mol)
Peneira molecular (4 Å)	—	3,76 kg
CH ₂ Cl ₂	500 L	200 L
Rendimento	7,2 kg (80%)	17,1 kg (81%)
Excesso enantiomérico	> 98%	> 98%

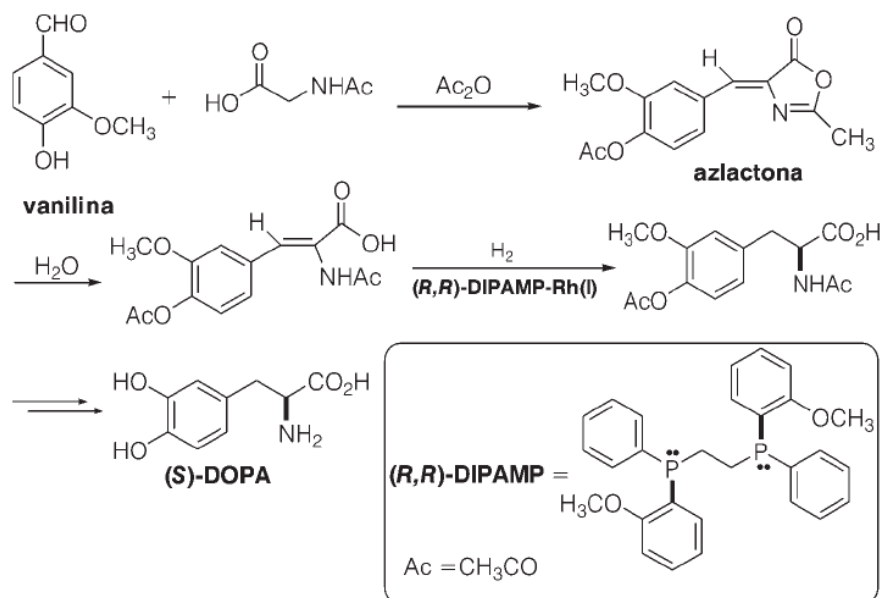
2.2.2.2 Processo de hidrogenação catalítica assimétrica: processo Monsanto de síntese da (L)-Dopa

Na natureza a quiralidade é controlada por enzimas, que normalmente são formadas por aminoácidos quirais e conduzem a reconhecimento de substâncias de

forma altamente seletiva e específica. Em processos químicos a maneira mais eficiente para transformar um composto aquiral em um produto quiral é através de catalisadores quirais. Cientistas ao longo dos últimos 50 anos, vêm buscando recriar condições reacionais que conduzam a resultados semelhantes aos alcançados pelas enzimas. A vantagem mais notável da utilização de processos catalíticos assimétricos é que com uma quantidade muito baixa de catalisador quiral pode-se gerar uma grande quantidade de produto quiral.

A hidrogenação assimétrica de alcenos foi o primeiro processo industrial envolvendo catálise assimétrica. A descoberta que o composto (S)-DOPA (3,4-dihidroxi fenilalanina) era eficaz para o tratamento do Mal de Parkinson impulsionou a produção industrial dessa molécula. No final da década de 1960, o grupo de pesquisa de Knowles, que trabalhava na divisão de produtos para agricultura da Monsanto, utilizou a azlactona de Erlenmeyer (intermediário do processo industrial então vigente baseado em resolução de racemato) e um catalisador quiral para sintetizar a (S)-Dopa em um processo enantiosseletivo (KNOWLES, 1986). O Esquema reacional para essa síntese segue abaixo.

Esquema 2: Processo Monsanto de produção de (S)-Dopa.

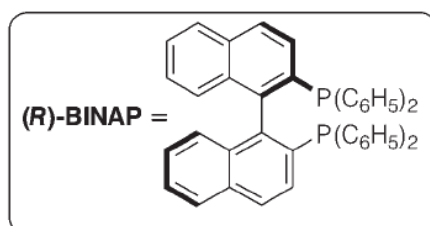
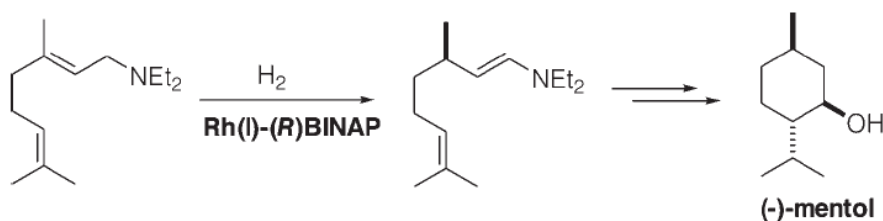


2.2.2.3 A introdução do ligante BINAP por Noyori

Apesar do sistema empregado por Knowles ser muito eficiente para a hidrogenação assimétrica de alcenos derivados de aminoácidos, os resultados com outros alcenos pró-quirais eram bem mais modestos. Dessa forma, o desenvolvimento de novos ligantes se fez necessário para abranger uma gama maior de substratos. Em 1980, a síntese do ligante BINAP, por Noyori, deu um novo impulso para a hidrogenação assimétrica, pois ampliou a aplicação do método para um maior número de compostos orgânicos.

A isomerização de alilaminas pró-quirais em enaminas quirais passou a ser utilizada para a produção em grande escala de citronelal, citronelol, mentol e outras fragrâncias. A redução significativa de custos associada a esses processos baseados na catálise assimétrica viabilizou o uso desses ingredientes na indústria de aromas, fragrâncias, alimentos e higiene pessoal, produzido em larga escala desde 1985 pela indústria japonesa Takasago Co. por meio de processo que utiliza o sistema catalítico Rh(I)-(*R*)-BINAP (Esquema 3). A introdução do BINAP como ligante quiral teve implicações importantes para a área de catálise assimétrica em geral. Muitas são as reações disponíveis hoje para as quais existe uma versão assimétrica eficiente baseada no uso de ligantes quirais da família do BINAP (ROUHI, 2003; ROUHI, 2004).

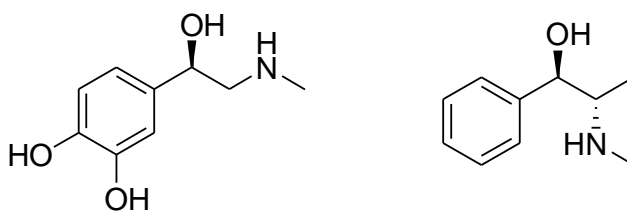
Esquema 3: Processo Takasago de produção industrial do (-)-mentol.



2.3 Compostos com grande potencial atividade biológica: A química dos aminoálcoois

Compostos com atividade biológica são capazes de interagir com o corpo humano através do seu reconhecimento com enzimas do organismo. Nesse contexto estão presentes os aminoálcoois, uma classe de compostos vastamente utilizada em diversos tratamentos. Moléculas como a efedrina e a adrenalina (Figura 6) são empregadas como estimulantes ao sistema nervoso central, como supressoras de apetite e por apresentarem efeitos antibactericidas, dentre outras aplicações (LUCIAN, 2013). A possibilidade de formação de moléculas análogas da efedrina e adrenalina representa uma interessante alternativa para a síntese de novos fármacos, uma vez que estruturas semelhantes a esses compostos podem apresentar um grande potencial no tratamento de diversas doenças.

Figura 6: Estrutura dos aminoálcoois adrenalina e efedrina, respectivamente.

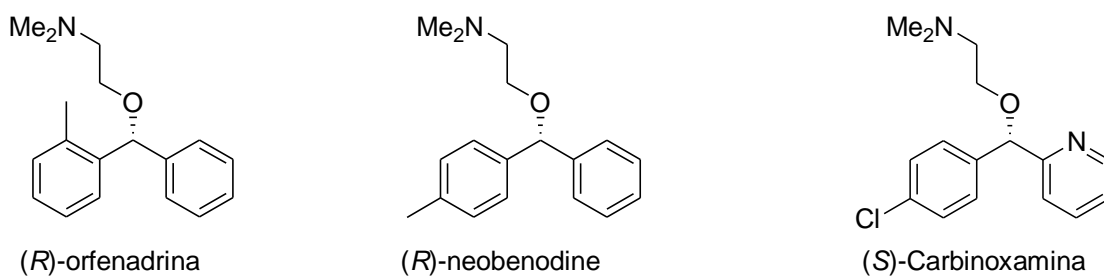


2.4 Compostos Organozinco

Nas últimas décadas, as adições assimétricas de compostos organozinco a aldeídos e cetonas vem sendo obtidas com resultados cada vez mais relevantes em termos de rendimento e excessos enantioméricos para um número cada vez mais abrangente de substratos, (NOYORI, 1991; SOAI, 1992; NOYORI, 1994; PU, 2001; BOLM, 2001; DIMITROVI, 2006; SCHMIDT, 2006) gerando um grande número de publicações recentemente (HUANG, 1999; BOLM, 1999, KO, 2002). Avanços recentes na química dos compostos arilzinco vem sendo descritos, através da reação de troca Boro-Zinco, que permite um rápido acesso a diversos reagentes arilzinco. Atualmente, essa metodologia aparece como um dos métodos mais interessantes para a geração de grupos arila transferíveis já que um grande número de compostos arilboro estão comercialmente disponíveis ou são facilmente preparados (WOUTERS, 2012). Os diarilmetanóis opticamente enriquecidos, obtidos

nessas reações, são precursores valiosos para a síntese de moléculas bioativas, tendo sua aplicação direta em compostos diuréticos, antidepressivos, laxativos e que promovem anestesia local (PAIXÃO, 2008). Alguns desses compostos estão presentes na Figura 7.

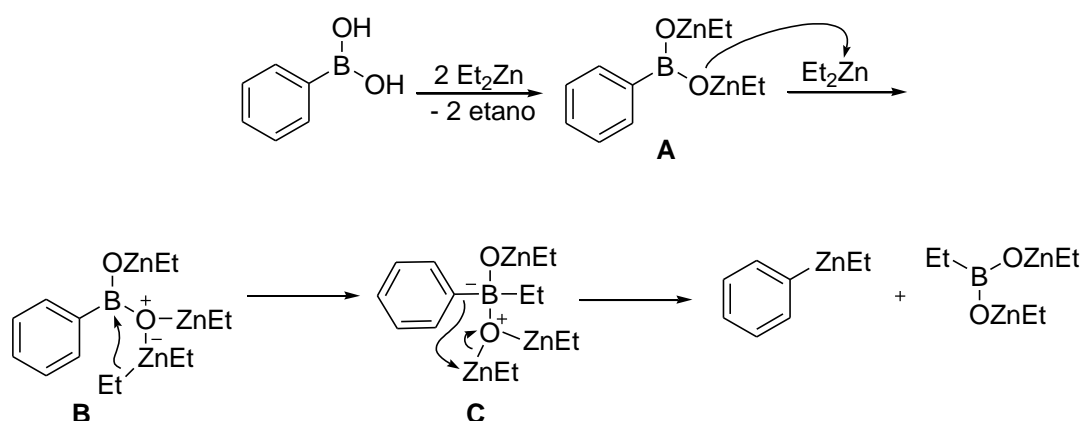
Figura 7: Exemplos de compostos com atividade biológica derivado de diarilmetanóis.



O reagente ArZnEt apresenta diversas vantagens se comparado com Ph₂Zn. Dentre essas vantagens, pode-se citar o fato de que o difenilzinco é mais reativo, menos seletivo e possui custo bastante elevado. Sendo assim, o menor custo e a reatividade intermediária do Aril-Zinco-Etil facilita a sua atuação nas reações enantiosseletivas de aldeídos e cetonas. Essas reações recebem uma atenção especial pelo seu potencial em formar intermediários ou produtos finais com potencial atividade biológica, que podem ser utilizados na indústria farmacêutica.

O mecanismo para a formação desse intermediário ocorre conforme o Esquema 4.

Esquema 4: Mecanismo de formação do intermediário Aril-Zinco-Etil.



Em um primeiro momento, quando dietilzinco é adicionado ao ácido borônico, os 2 hidrogênios ácidos são abstraídos, conduzindo a formação do intermediário **A**, que atua sobre uma terceira molécula de dietilzinco levando ao intermediário **B**. É o

intermediário **B** que sofre a troca Zn-B, ou seja, um grupo etil é transferido do zinco para o boro conduzindo ao intermediário **C**, no qual ocorre nova troca, desta vez B-Zn, onde o grupo fenil ligado ao boro é transferido para o zinco, dando origem a espécie ativa PhZnEt (WOUTERS, 2012).

2.5 Indústria e o Mercado de Fármacos no Brasil

Considerando as descobertas a respeito das desvantagens associadas à utilização de fármacos na forma racêmica, atualmente existem legislações exigindo que novos fármacos racêmicos só sejam lançados no mercado com determinadas restrições.

Organizações como a FDA (Food and Drugs Administration) nos Estados Unidos da América e a Agência Europeia do Medicamento (EMA) tem diretrizes severas para a introdução e comercialização de um novo medicamento. Medicamentos racêmicos só são introduzidos no mercado após passarem por uma série de testes toxicológicos e clínicos.

O Brasil é o nono maior mercado de fármacos e medicamentos do mundo e conta com importantes indústrias do setor em seu território. A indústria nacional lidera as vendas no mercado interno e reforça os investimentos em pesquisa, respaldada pela força dos genéricos. Segundo dados do Ministério da Saúde, o mercado farmacêutico nacional movimentava anualmente R\$ 28 bilhões e a tendência é de expansão. Atualmente, existem cerca de 540 indústrias farmacêuticas cadastradas no Brasil, sendo 90 produtoras de medicamentos genéricos (TECNOLOGIA NA SAÚDE, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

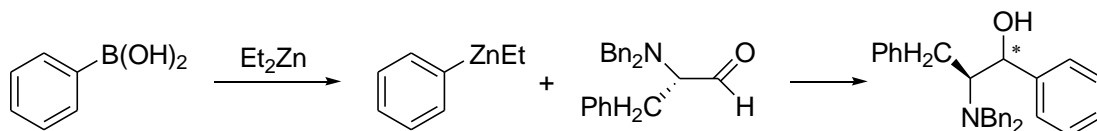
- Desenvolvimento de uma nova rota estereosseletiva para a obtenção de análogo da efedrina com potencial atividade biológica.

3.2 Objetivos específicos:

- Investigar a reatividade do reagente organozinco na reação de arilação de um amino aldeído quiral, derivado da *L*-fenilalanina, mediante diferentes parâmetros reacionais, como tempo, solvente e temperatura;

- Avaliar a diastereosseletividade da reação de arilação do amino aldeído quiral, derivado da *L*-fenilalanina.

Esquema 5: Reação de arilação do amino aldeído com o reagente ArZnEt.



4 PROPOSTA TECNOLÓGICA

Atualmente a utilização de fármacos sintéticos derivados de produtos naturais abundantes é crescente, visando a obtenção de tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais, para a aplicação de medicamentos que promovam uma recuperação mais rápida e com menor quantidade de drogas administradas no organismo. Dentre os diversos produtos sintetizados aplicados na área terapêutica, destacam-se os aminoálcoois. Esses compostos são utilizados no tratamento de diversas enfermidades, podendo atuar como estimulantes ao sistema nervoso central, como supressores de apetite, broncodilatadoras, no tratamento da hipotensão e por apresentarem efeitos bactericidas. Dessa forma, a síntese seletiva de compostos dessa classe tem um alto apelo industrial, pelo fato dessas substâncias serem tão frequentemente aplicadas nos mais diversos processos de recuperação.

Muitos desses compostos desenvolvidos pela indústria farmacêutica apresentam atividade óptica, pois possuem centros assimétricos. Sabendo disso, a síntese de novos compostos com potencial atividade biológica vem sendo desenvolvida com intuito de promover a formação seletiva dessa classe de substâncias, buscando minimizar a produção do estereoisômero que não é eficaz no tratamento e maximizar a produção do estereoisômero análogo que apresenta alto poder no combate de doenças. Isso se torna possível através da síntese assimétrica.

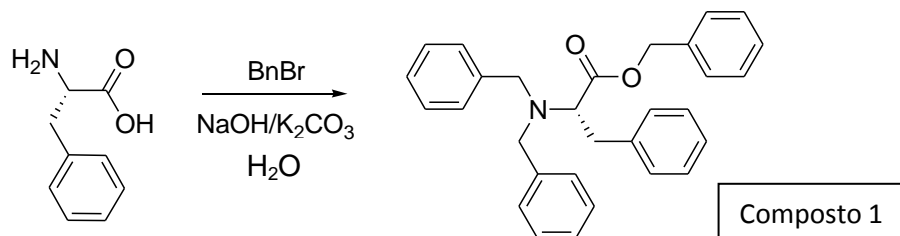
Com o intuito de sintetizar uma nova molécula com potencial para avaliações biológicas, o presente trabalho descreve uma nova rota estereosseletiva para a síntese de um aminoálcool com estrutura análoga a da efedrina.

Ao final do presente projeto é proposto o custo de implementação dessa nova rota, a fim de avaliar quanto foi gasto na sugestão tecnológica. Para isso, foi realizado uma pesquisa de custo dos reagentes empregados na síntese do aminoálcool derivado da *L*-fenilalanina levando em consideração a mão de obra e a manutenção dos equipamentos. Por conta disto, espera-se que após a realização de testes biológicos, esse composto apresente uma propriedade biológica similar ou superior aos seus análogos, sendo sintetizado por uma rota sintética inovadora.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Reação da Proteção da *L*-Fenilalanina com Brometo de Benzila para a formação do composto 1

Esquema 6: Esquema reacional da reação de proteção com brometo de benzila.

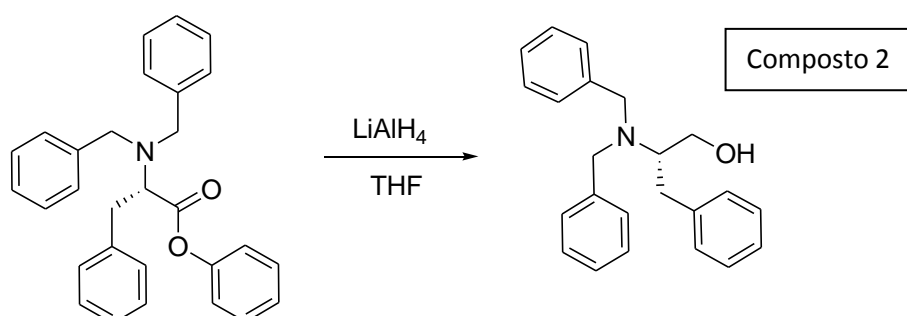


Em um balão de duas bocas, com agitação magnética e com sistema de refluxo, adicionou-se 20 mL de água, 20 mmol (0,80 g) de hidróxido de sódio e 20 mmol (2,77 g) de carbonato de potássio. Após, adicionou-se 10 mmol de *L*-fenilalanina e a mistura reacional foi aquecida até formar uma solução límpida. Em sequência 1,5 equivalentes de brometo de benzila (15 mmol) foi adicionado vagarosamente e a reação é aquecida até refluxo durante 1 hora. Após esse tempo, o sistema é resfriado até a temperatura ambiente.

A extração do produto final é realizada com solvente éter etílico (2x de 15 mL). As frações orgânicas são lavadas com solução saturada de NaCl. Posteriormente, ocorre a adição de MgSO₄ para remover os traços de água e o solvente é removido no rotavapor. A purificação é feita em coluna cromatográfica com gel de sílica, utilizando como eluente uma razão de 10:1 de hexano/acetato de etila.

5.2 Reação de Redução do Carboxilato de Benzila com Hidreto de Alumínio e Lítio para a formação do composto 2

Esquema 7: Esquema reacional da reação de redução com hidreto de alumínio e lítio.

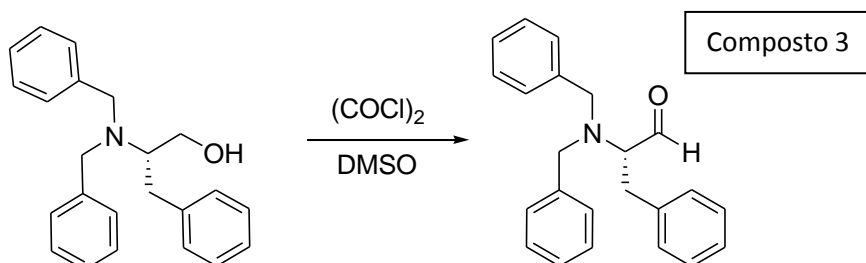


Em um balão de 2 bocas, com agitação, refluxo e atmosfera inerte, 30 mmol (1,14 g) de LiAlH_4 e 60 mL de THF são adicionados no balão. A mistura reacional é resfriada a 0°C e 25 mmol do composto 1, que está dissolvido em 10 mL de THF, é adicionado vagorosamente. O sistema foi agitado durante 16 horas a temperatura ambiente.

O tratamento da reação é feito com a adição e agitação vigorosa da mistura reacional a 0°C com 5 mL de solução aquosa de NaOH 15%. Após a mistura é filtrada sob camada de celite em funil de vidro sinterizado e os extratos orgânicos são extraídos com éter etílico (3x de 8mL). Sulfato de magnésio é adicionado e o produto é concentrado no rotavapor. O produto bruto é purificado por recristalização ou em coluna cromatográfica com sílica gel usando como eluente uma razão de 95:5 de hexano/acetato de etila como eluente.

5.3 Reação de Oxidação do composto 2 para formação do aminoaldeído

Esquema 8: Esquema reacional da reação de oxidação de Swern.



Em um balão de 2 bocas, sistema seco, equipado com agitação magnética, é colocado 20 mL de diclorometano em atmosfera de argônio. O sistema é resfriado até -78°C e em sequência cloreto de oxalila (0,203 mL) e DMSO seco (0,3 mL) são adicionados vagorosamente. Após 10 minutos, 2 mmol (0,662 g) do álcool dissolvido em 1 mL de diclorometano é adicionado lentamente. A mistura reacional é agitada por 30 minutos a -78°C , e em seguida 1,12 mL de trietilamina é adicionada. A reação permanece a -78°C por mais 1 hora. Após esse período, o sistema chega a temperatura ambiente onde permanece em agitação por mais 1 hora.

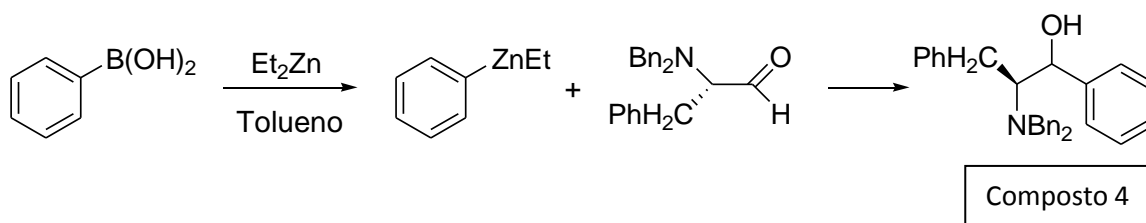
O tratamento se procede da seguinte maneira: 10 mL de água destilada são adicionados a reação e a fase orgânica é separada da aquosa. A fase aquosa é extraída 3 vezes com éter etílico. As fases orgânicas são combinadas e lavadas com

5 mL de HCl 1%, 2 mL de água destilada, 5 mL de solução 5% de bicarbonato de sódio e 5 mL de solução saturada de NaCl. Sulfato de magnésio é adicionado para remover os traços de água e é posteriormente removido por filtração. O solvente é removido no rotavapor.

O produto proveniente da reação não necessita de purificação, pois apresenta um alto grau de pureza.

5.4 Reação de arilação do amino aldeído.

Esquema 9: Esquema reacional da reação de adição do grupo aril.



Em um tubo de Schlenck, em atmosfera inerte, adiciona-se 3,2 mL de dietilzinco (solução $1,5 \text{ mol L}^{-1}$) sob suspensão de 0,1464 g de ácido fenilborônico em 2 mL de tolueno. A reação se procede durante 1 hora a 60°C . Após isso, o sistema é resfriado até a temperatura ambiente e adiciona-se 0,5 mmol do aldeído solubilizado em 1 mL de tolueno. A reação é monitorada através de cromatografia em camada delgada. Após o término da reação, ocorre a adição de cloreto de amônio e a fase orgânica é extraída 3 vezes com diclorometano. A purificação é feita em coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando como eluente uma razão de 5:95 acetato de etila/hexano.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obtenção do aldeído que receberá o grupo aril proveniente do intermediário [Ar-Zn-Et] passa pela transformação da *L*-Fenilalanina (Esquema 10). Essas mudanças estruturais são feitas em três etapas: Proteção do grupo amino com o grupo benzila, redução da benzilcarboxila a álcool e oxidação de Swern para geração do aldeído. Essas etapas fornecem bons rendimentos, conforme a Tabela 3.

Esquema 10: Rota reacional para a obtenção do aldeído derivado da *L*-Fenilalanina.

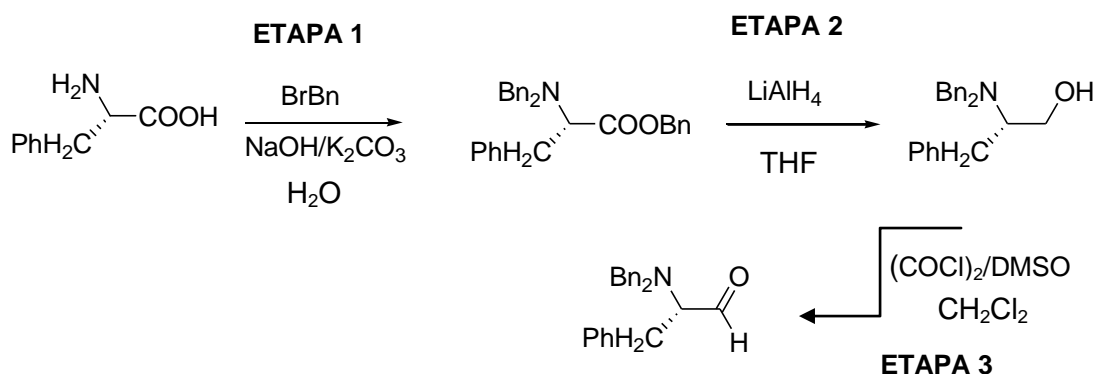
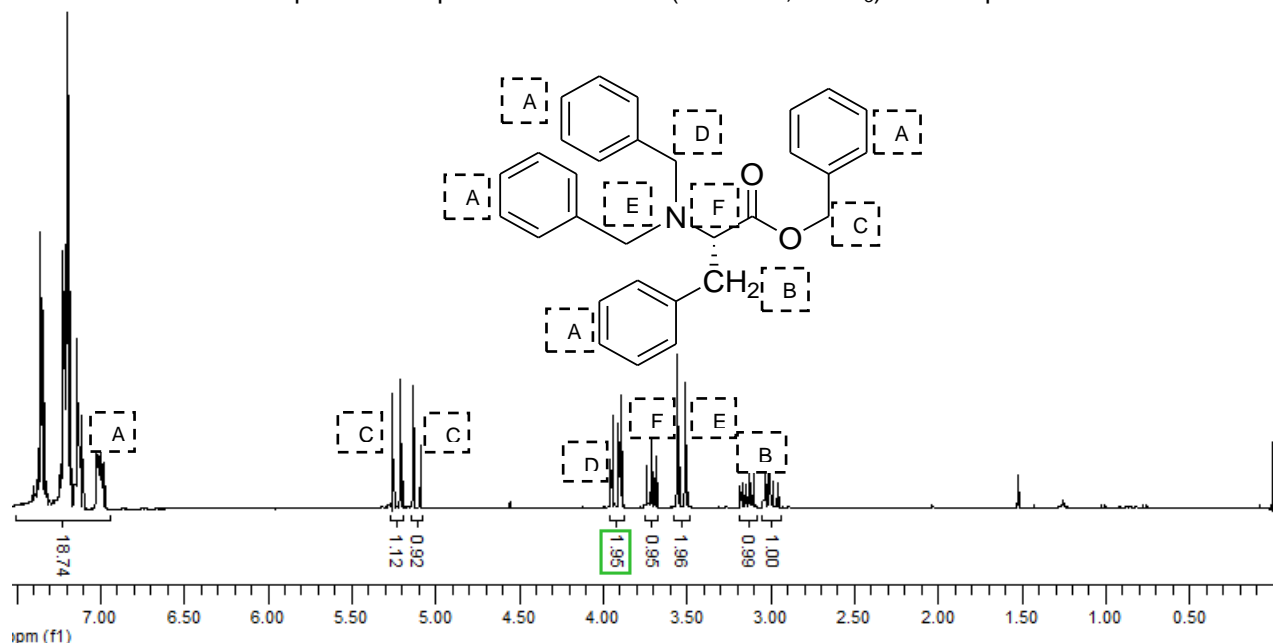


Tabela 3: Rendimentos obtidos nas etapas de transformação da *L*-Fenilalanina.

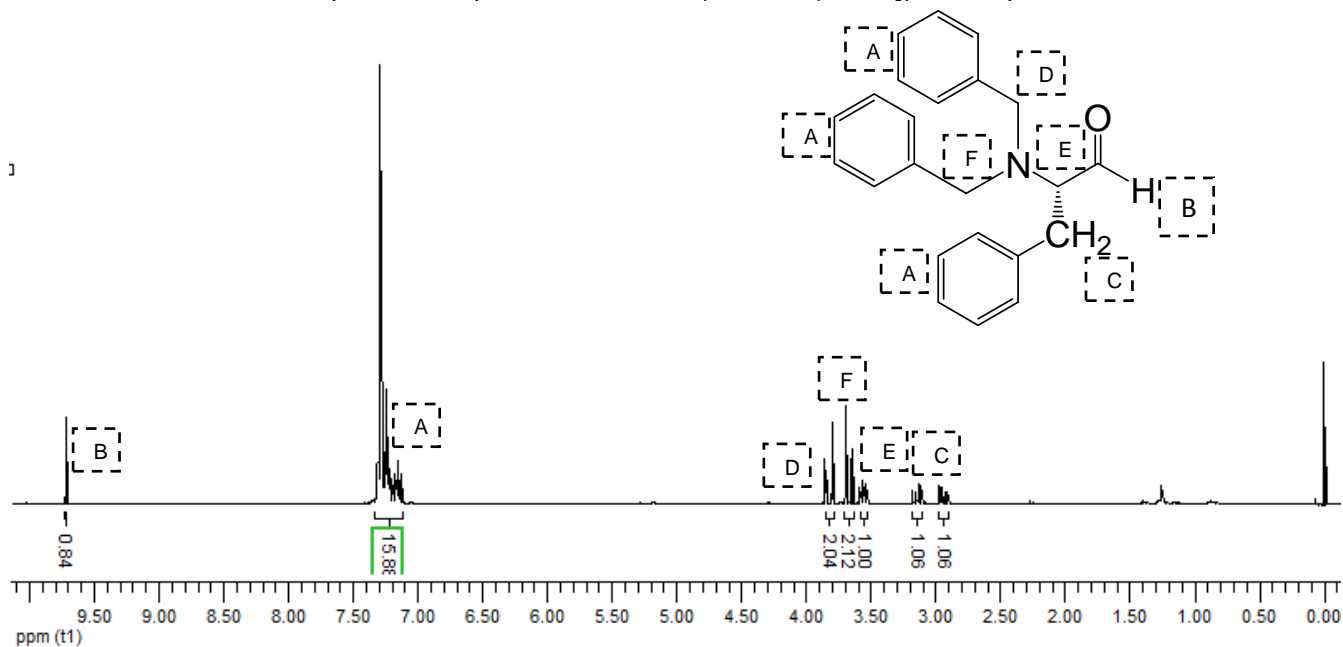
Etapa	Transformação Química	Rendimento
1	Proteção do grupo amino	83%
2	Redução com LiAlH ₄	81%
3	Oxidação de Swern	98%

O rendimento global para a síntese do aldeído derivado da *L*-Fenilalanina é de 66%. As três primeiras etapas foram realizadas conforme procedimento presente na literatura, (DONG, 2004) no entanto maiores rendimentos foram alcançados. A primeira etapa foi obtida com bons rendimentos e o produto foi caracterizado através da análise de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. Abaixo segue o espectro de RMN-¹H que caracteriza o produto da etapa 1.

Espectro 1: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1

O espectro 1 mostra que a proteção do grupo amino e da carboxila foi realizada com sucesso. Esse fato pode ser comprovado pelo valor da área, obtido por integração, na região entre 7 e 7,6 ppm, onde encontram-se os hidrogênios dos anéis aromáticos. O valor dessa região deve representar uma área equivalente a 20 hidrogênios, pois a molécula com a proteção do grupo amino e da carboxila apresenta 20 hidrogênios aromáticos. Na região de 3,75 ppm encontra-se o hidrogênio do centro assimétrico.

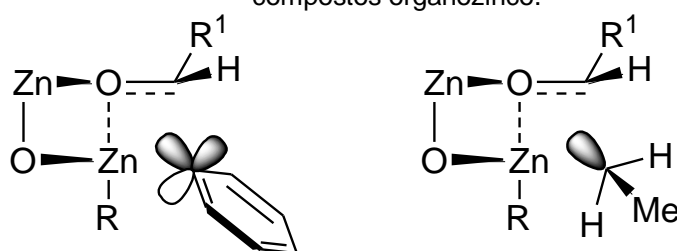
As etapas 2 e 3, que correspondem a redução do carboxilato de benzila a álcool e a oxidação do álcool a aldeído, respectivamente, foram obtidas com bons rendimentos e os compostos 2 e 3 foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C .

Espectro 2: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3.

No espectro 2 está evidenciado que a oxidação foi realizada com sucesso. Na região de 9,75 ppm encontra-se o hidrogênio característico de aldeído. Também pode-se notar uma redução do valor da área dos picos na região entre 7 – 7,5 ppm, a região dos hidrogênios aromáticos, o que comprova a transformação do grupo carboxilato de benzila a aldeído. O composto 3 é obtido com excelentes rendimentos compreendidos entre 92-98%. O aldeído deve ser utilizado na reação subsequente em um intervalo curto, pois a análise de RMN-¹H revela que após um período de 3-4 dias começa a ocorrer a sua decomposição.

De posse do aldeído, a etapa seguinte envolve a reação de adição do grupo arila para a formação do aminoálcool. Essa reação é feita utilizando o ácido fenilborônico como doador do grupo fenil. É importante ressaltar que a escolha por este método de formação do intermediário ArZnEt, utilizando ácidos borônicos é feita pois permite expandir o escopo de moléculas que podem ser produzidas com a utilização de compostos organozinco. Existem apenas 5 compostos dessa classe comercialmente disponíveis: dietilzinco, difenilzinco, dimetilzinco, dibutilzinco, diisopropilzinco, (CAITLIN, 2011) sendo que apenas um deles possui anel aromático, o que limita ainda mais o escopo de moléculas que podem ser produzidas. Com a utilização de ácidos borônicos esse problema não ocorre, uma vez que existe uma grande quantidade de diferentes ácidos comercialmente disponíveis, com diferentes substituintes no anel aromático, aumentando assim a possibilidade de formação de novas moléculas. Devido a sobreposição simultânea dos orbitais π aril com Zn e π^* com C=O, (RUDOLPH, 2005; RUDOLPH, 2003) o grupo fenila é transferido majoritariamente, enquanto que a adição do grupo etila não ocorre, o que está mostrado na Figura 8.

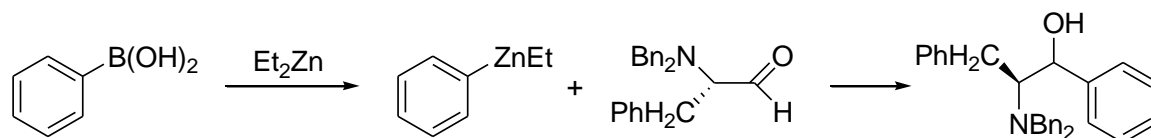
Figura 8: Comparação da sobreposição de orbitais entre os grupos aril e alquil na reação de compostos organozinco.



A reação de arilação foi realizada conforme procedimento já estabelecido pelo grupo de pesquisa. Inicialmente o reagente Aril-Zinco-Etil é gerado *in situ*, e após o

aldeído é adicionado no meio reacional para formar o aminoálcool de interesse (Esquema 11).

Esquema 11: Esquema reacional da reação de adição do grupo fenil no composto 3.



Os resultados dessa reação estão presentes na Tabela 4. Parâmetros reacionais como temperatura, solvente e tempo foram avaliados para investigar a melhor condição para a obtenção do produto com o maior rendimento e seletividade.

Tabela 4: Resultados obtidos na reação de arilação do composto 3.

Entrada	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento	Razão
		(°C)	(h)	(%)	Diastereoisomérica
1	tolueno	0	6	37	8:1
2	tolueno	25	4	42	2:1
3	tolueno	60	3	51	2:1
4	tolueno	0	24	87	8:1
5	tolueno	25	24	73	>20:1
6	tolueno/ CH ₂ Cl ₂	0	24	90	>20:1
7	tolueno/ CH ₂ Cl ₂	25	24	81	2,45:1

Inicialmente os testes foram realizados com apenas a utilização de tolueno como solvente da reação, como pode ser visto nas entradas de 1 a 5. No entanto, a baixa solubilidade do aldeído nesse solvente, fez com que testes utilizando diclorometano como solvente para dissolver o aldeído fossem realizados.

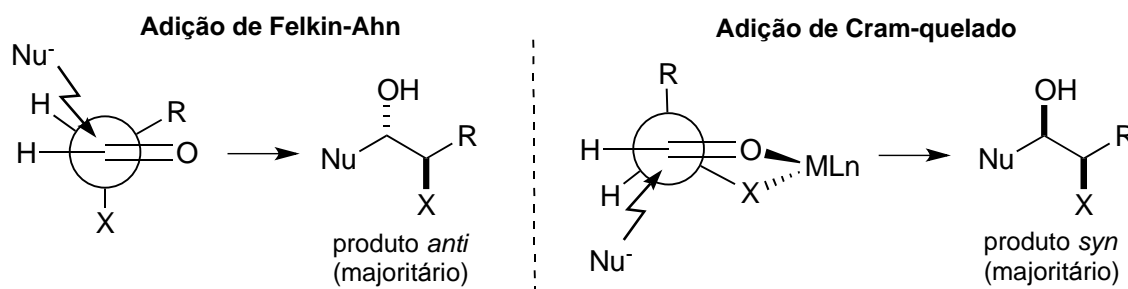
Nas entradas 4 e 5 o solvente utilizado foi tolueno. A seletividade da reação foi afetada sensivelmente com a variação da temperatura, sendo que a redução da temperatura ocasionou uma diminuição da seletividade da reação. Já nas entradas 6 e 7, onde o solvente utilizado foi uma mistura de 1:1 de tolueno e diclorometano,

observou-se que o aumento da temperatura reduz drasticamente a seletividade da reação.

A variação das temperaturas utilizadas na reação é um parâmetro de fundamental importância, pois através dela pode-se avaliar o seu impacto no rendimento e na seletividade. Nas entradas 4 e 5, houve o maior impacto na análise desse parâmetro, sendo que com o aumento da temperatura, ocorre uma redução do rendimento. Na entrada 6, tem-se o melhor resultado alcançado em termos de rendimento, utilizando tolueno/diclorometano como solvente, temperatura de 0°C durante 24 horas. Bons resultados também foram obtidos nas entradas 4 e 7, cujos rendimentos são de 87 e 81%, respectivamente.

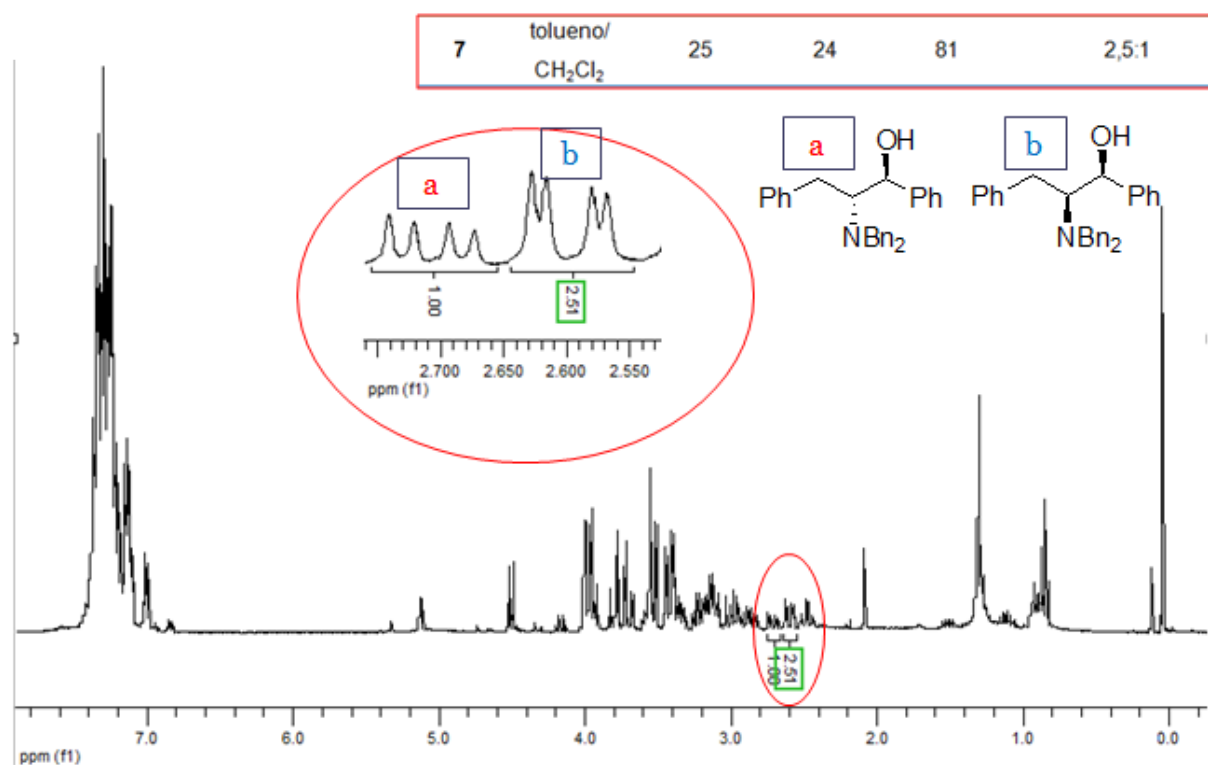
Através da rota sintética proposta, é possível a obtenção dos dois diastereoisômeros. Valendo-se dos modelos de adição à carbonila, tem-se o modelo quelado, que produz o produto *syn* majoritariamente e o modelo de Felkin-Ahn, que produz o produto *anti* majoritariamente (Figura 9). Reetz e colaboradores,²⁸ desenvolveram reações onde o produto majoritário é o *anti*. Os resultados obtidos no presente projeto mostram que o produto majoritário obtido em todas reações é o produto de quelação.

Figura 9: Modelos de adição de Felkin-Ahn e de Cram-quelado.

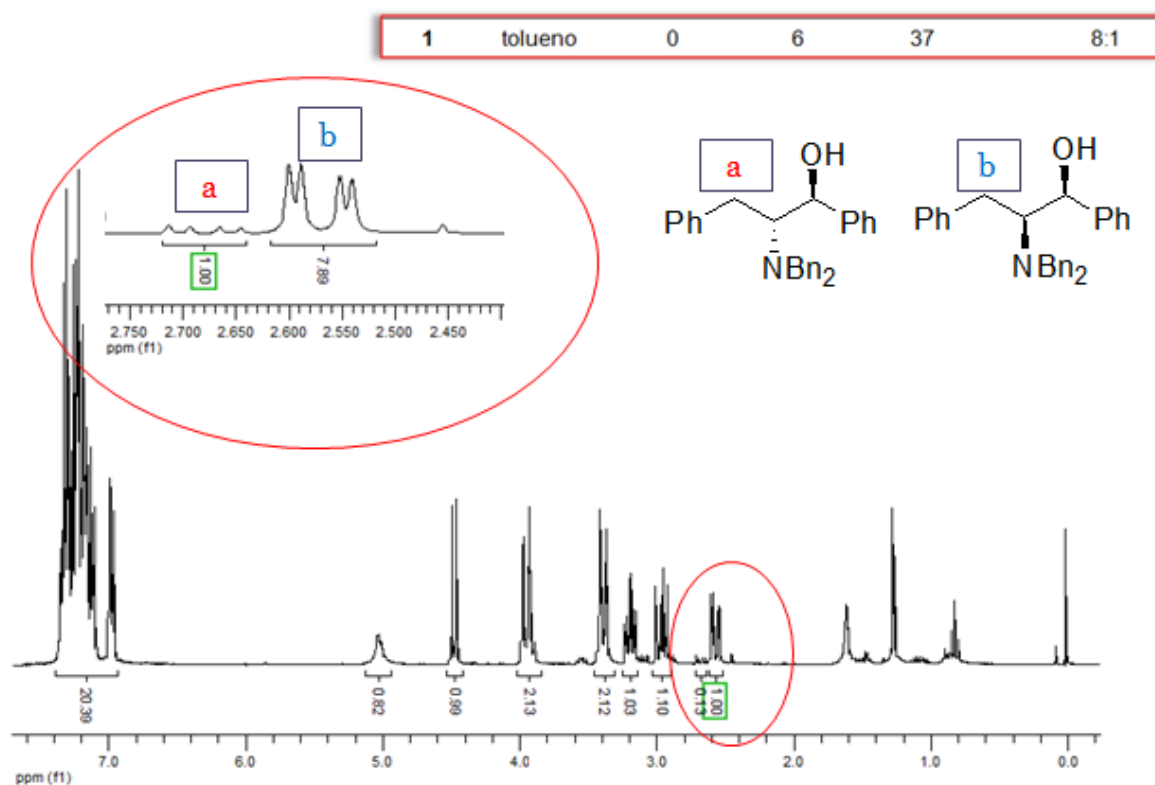


A análise da proporção diastereoisomérica é feita através da análise de RMN-¹H, onde é analisada a razão da área de 2 hidrogênios presentes nos diastereoisômeros. Essa análise está exemplificada nos Espectros 3, 4 e 5. A região do espectro escolhida para esta análise está compreendida entre 2,50 a 2,75 ppm e corresponde a um dos hidrogênios do CH₂ vizinho ao grupo fenila, conforme sinalizado nos espectros.

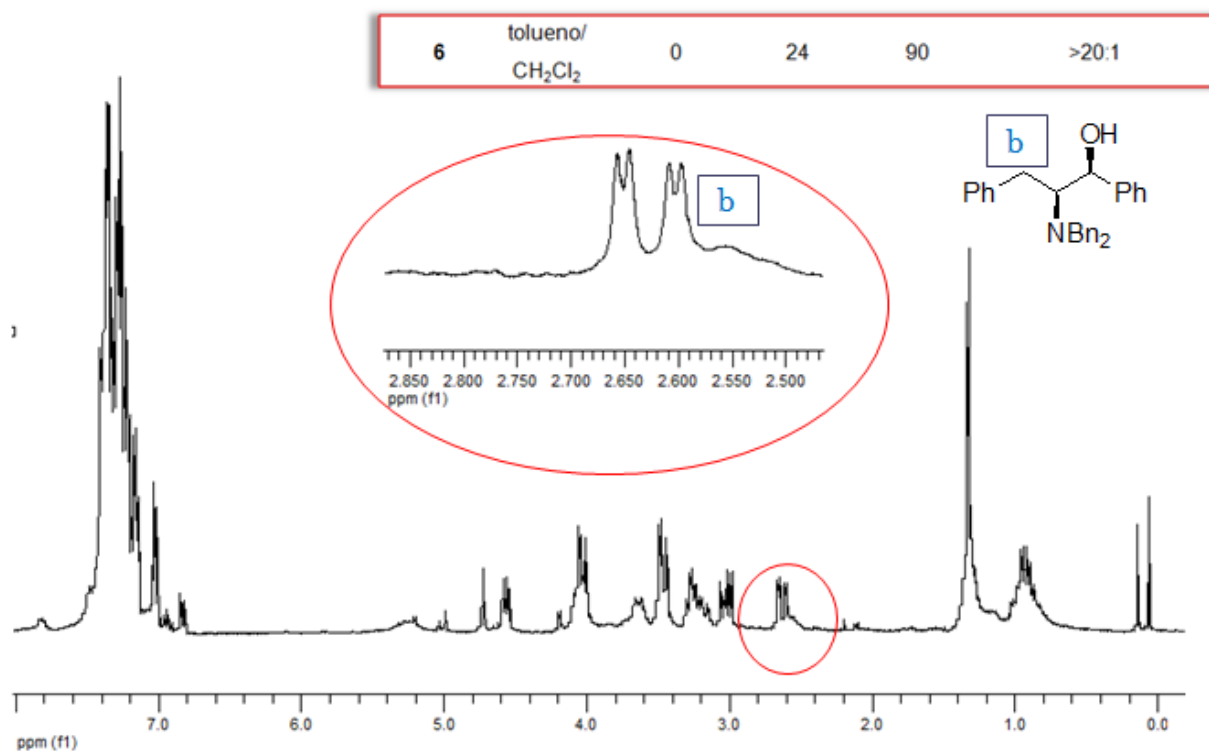
Espectro 3: Método de determinação da razão diastereoisomérica: utilização do espectro de RMN – ^1H (300 MHz, CDCl_3) do bruto reacional (entrada 7).



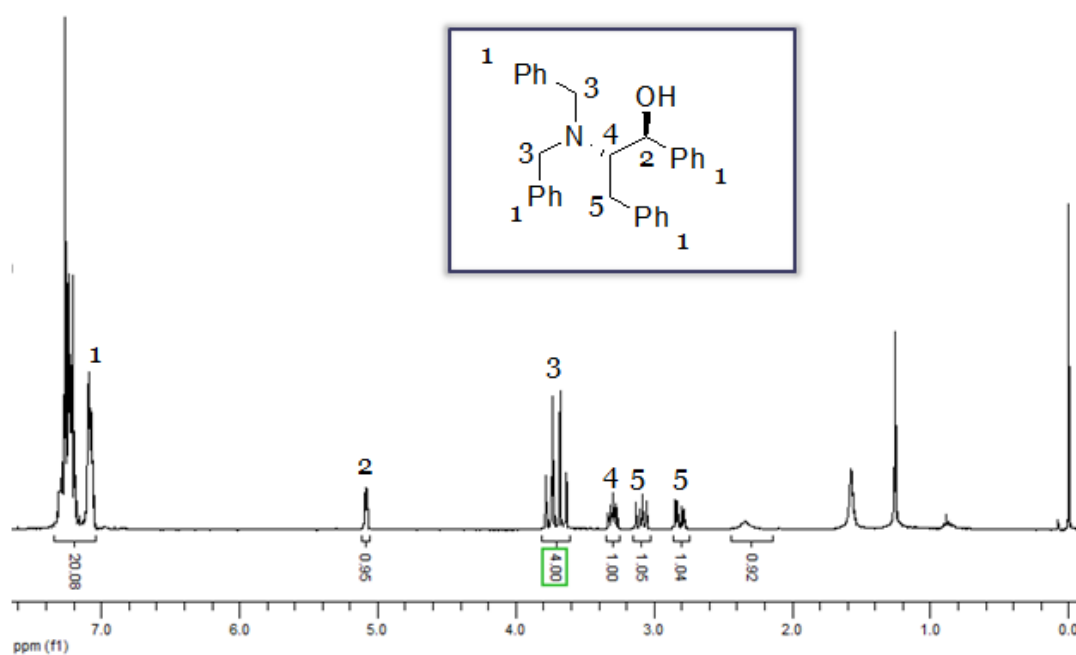
Espectro 4: Método de determinação da razão diastereoisomérica: utilização do espectro de RMN – ^1H (300 MHz, CDCl_3) do bruto reacional (entrada 1).



Espectro 5: Método de determinação da razão diastereoisomérica: utilização do espectro de RMN – ^1H (300 MHz, CDCl_3) do bruto reacional (entrada 6).



Espectro 6: Espectro do produto de adição de Felkin-Ahn utilizado como padrão para a determinação da razão diastereoisomérica entre os produtos *syn* e *anti*.

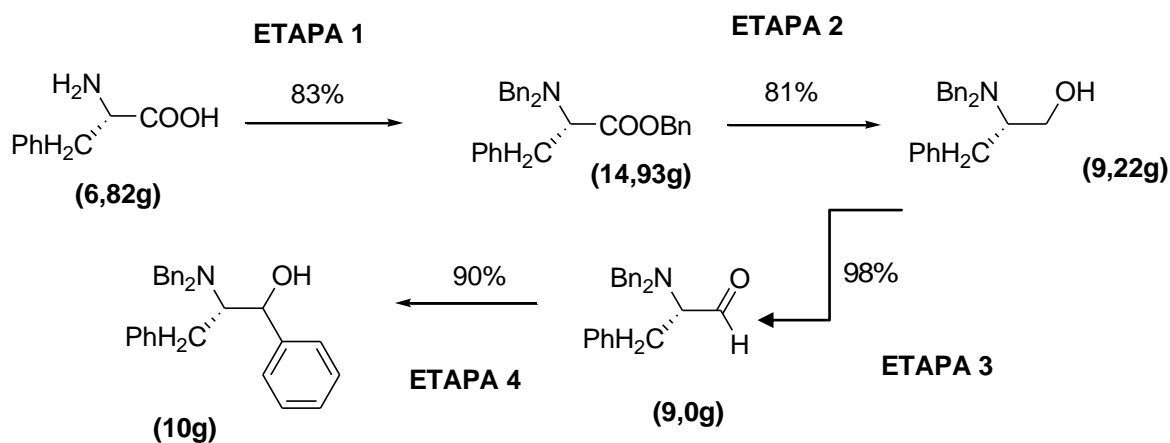


7 CUSTOS DO PROJETO

Neste tópico é apresentada uma estimativa dos custos necessários para a síntese de 10g do composto análogo do aminoálcool.

Nos cálculos de precificação foram considerados os rendimentos obtidos nas etapas 1, 2, 3 e 4 (Esquema 12). Para avaliação dos custos do processo foram cotados preços de materiais, equipamentos, reagentes e serviços. Alguns itens como pipetas Pasteur, pipetas volumétricas, copos Becker, balões volumétricos, espátulas, pinças, bastão de vidro, algodão e água destilada não foram adicionados aos custos por serem considerados itens básicos de laboratório e por isso, não precisariam ser adquiridos caso se desejasse implementar este método em um laboratório. A produção do composto será avaliada em 2 etapas. A primeira referindo-se a produção do aldeído, que é obtido através de modificações estruturais da *L*-fenilalanina e a segunda referindo-se a formação do aminoálcool análogo a efedrina, obtido através da reação de adição do grupo fenil.

Esquema 12: Esquema reacional correlacionando as etapas com a quantidade de produto necessário para produção de 10g do aminoálcool.



7.1 Custos Etapa 1: Produção do aldeído

Lista de reagentes utilizados:

L-Fenilalanina:

Marca: Sigma-Aldrich®

Descrição: Reagente ACS, $\geq 98.0\%$

Quantidade: 500g

Preço (R\$): 885,00

Quantidade utilizada: 6,82g. Sendo assim o valor para este reagente no processo é de 12,07 reais.

Brometo de Benzila:

Marca: Acros

Descrição: Composto Líquido, densidade: 1,44g/cm³

Quantidade: 100mL

Preço (R\$): 90,00

Quantidade utilizada: 14,63 mL. Sendo assim, o valor para este reagente no processo é de 13,17 reais.

Hidróxido de sódio:

Marca: Vetec

Descrição: lentilhas, 97%

Quantidade: 500g

Preço (R\$): 20,00

Quantidade utilizada: 3,30g. Custo no projeto: 0,13 reais.

Carbonato de Potássio:

Marca: Sigma-Aldrich®

Descrição: Pó branco

Quantidade: 500g

Preço (R\$): 248,00

Quantidade utilizada: 11,40g. Custo no projeto: 5,65 reais.

Cloreto de Sódio:

Marca: Vetec

Quantidade: 500g

Preço (R\$): 9,00

Quantidade utilizada: 30g. Custo no projeto: 0,54 reais.

Sulfato de Magnésio:

Marca: Sigma-Aldrich®

Descrição: Sólido branco anidro, pureza $\geq 99.5\%$

Quantidade: 500g

Preço (R\$): 300,00

Quantidade utilizada: 10g (nas 4 etapas). Custo no projeto: 6,00 reais.

Hidreto de Alumínio e Lítio:

Marca: Sigma-Aldrich®

Descrição: reagente em pó, 95%

Quantidade: 10g

Preço (R\$): 194,00

Quantidade utilizada: 2,61g. Custo no projeto: 50,57 reais.

Cloreto de Oxalila:

Marca: Sigma-Aldrich®

Descrição: Líquido incolor, densidade: $1,48\text{g/cm}^3$

Quantidade: 100 mL

Preço (R\$): 368,00

Quantidade utilizada: 2,81 mL. Custo no projeto: 10,34 reais.

Dimetilsulfóxido:

Marca: Sigma-Aldrich®

Quantidade: 1L

Preço (R\$): 307,00

Quantidade utilizada: 27,8 mL. Custo no projeto: 8,53 reais.

Trietilamina:

Marca: Sigma-Aldrich®

Quantidade: 1L

Preço: 261,00

Quantidade utilizada: 0,11 L. Custo no projeto: 28,71 reais.

Solventes utilizados na etapa 1:**THF p.a.:**

Marca: Neon

Quantidade: 1L

Preço(R\$): 46,00

Quantidade utilizada: 0,15 L. Custo no projeto: 6,90 reais.

Diclorometano p.a.:

Marca: Neon

Quantidade: 1 L

Preço (R\$): 16,00

Quantidade utilizada: 0,62 L. Custo no projeto: 9,92 reais.

Éter Etílico p.a.:

Marca: Vetec

Quantidade: 1 L

Preço (R\$): 45,00

Quantidade utilizada: 0,5 L. Custo no projeto: 22,50 reais.

Hexano p.a.:

Marca: Neon

Quantidade: 1L

Preço (R\$): 16,00

Quantidade utilizada: 5 L. Custo no projeto: 80,00 reais.

Acetato de Etila p.a.:

Marca: Neon

Quantidade: 1 L

Preço (R\$): 15,00

Quantidade utilizada: 1,5 L. Custo no projeto: 22,50 reais.

Custo dos reagentes na etapa 1: 277,53 reais.

7.2 Custo da etapa 2: Reação com Organozinco**Tolueno p.a.:**

Marca: Neon

Quantidade: 1 L

Preço (R\$): 16,50

Quantidade utilizada: 0,2 L. Custo no projeto: 3,30 reais.

Ácido Fenilborônico:

Marca: Sigma-Aldrich®

Quantidade: 10,0 g

Preço (R\$): 253,00

Quantidade utilizada: 8,0g. Custo no projeto: 202,23 reais.

Solução 1,5M de Dietilzinco em Tolueno:

Marca: Sigma-Aldrich®

Quantidade: 800g

Preço (R\$): 3204,00

Quantidade utilizada: 127 mL. Custo no projeto: 464,58 reais.

Cloreto de Amônio:

Marca: Vetec

Quantidade: 500g

Preço (R\$): 10,00

Quantidade utilizada: 100g. Custo no projeto: 2,00 reais.

Custo dos reagentes na etapa 2: 672,11 reais.

7.3 Custos Totais

Considerando que um químico irá demorar para realizar as reações um período de 64 horas, e que seu salário seja 4000 reais mensais, o custo de mão de obra será de 1600,00 reais. O custo total do projeto, conforme as contas abaixo, é de **2549,64 reais**.

$4000,00$ (salário) / $160h$ (horas de trabalho no mês) = $25,00$ reais por hora x $64h$ (tempo de execução das reações) = $1600,00$ + $949,64$ reais (valor total dos reagentes gastos) = **2549,64 reais**.

Levando em consideração custos com a manutenção de equipamentos, impostos e taxas o preço para a produção de 10,0g do composto pode chegar a 2,5 vezes o custo total do projeto, gerando um valor total de 6374,10 reais.

8 CONCLUSÃO

A síntese do aminoálcool foi obtida com sucesso através da rota sintética proposta. A formação do aldeído que recebe o grupo arila é realizada com bons rendimentos, sendo o seu rendimento global 66%. A utilização de compostos organozinco se mostra uma atraente alternativa para a transferência de grupo arila ao aldeído sintetizado, visto que nessa reação rendimentos de até 90% foram obtidos. A futura aplicação desse procedimento na indústria depende de processos de otimização das condições reacionais que viabilizem a produção com maiores rendimentos, seletividade e menores tempos reacionais. Para a utilização desse composto com potencial atividade biológica na indústria será necessário à realização de testes de atividade biológica que serão feitos nas etapas subsequentes.

9 PERSPECTIVAS

- Realizar testes biológicos *in vitro* e *in vivo* para determinar o potencial da aplicação do aminoálcool sintetizado;
- Utilização de ácidos fenilborônicos com diferentes substituintes no anel aromático;
- Expansão da reação de arilação diastereosseletiva a outros amino aldeídos quirais empregando reagente organozinco.

10 REFERÊNCIAS

(a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; **Angewandte Chemie International Edition**, 40, 3284, 2001. (b) Dimitrovi, V.; Kostova, K.; **Letters in Organic Chemistry**, 3, 176, 2006. (c) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. **Chemical Society Reviews**, 5, 454, 2006.

Bolm, C.; Muñis, K.; Catalytic enantioselective aryl transfer: Asymmetric addition of diphenylzinc to aldehydes. **Chemical Communications**, 1295, 1999.

Caitlin M.; Singaram, Bakthan. Asymmetric Addition of Diorganozinc Reagents to Aldehydes and Ketones. **Organic Preparations and Procedures International**. 43: 2, 139 — 208, 2011.

Cardoso, P. M. L.; **Síntese de Derivados de aminoácidos: Ligandos Quirais para Catálise Enantiosseletiva**. 2010. 60 f. Dissertação (Mestrado em Química) – universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

COELHO, F.A.S. Fármacos e quiralidade. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 3, p. 23-32, 2001.

Dong, Y.; Wolff, S.; Laurenzano, A.; Preparation of Enantiomerically Pure α -N,N-Dibenzylamino Aldehydes. **Organic Syntheses Collection** . Vol. 10, p.256, 2004.

Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; **Stereochemistry of Organic Compounds**, New York, John Wiley, 1994.

Fassihi, A. R.; Racemates and Enantiomers in drug Development. **International Journal of Pharmaceutics**, 92, 1, 1993.

Hanson, R.M. e Sharpless, K.B. Procedure for the catalytic asymmetric epoxidation of allylic alcohols in the presence of molecular-sieves. **Journal of Organic Chemistry**, v. 51, p. 1922-1925, 1986.

Huang, W. S.; Hu, Q.; Pu, L. **Journal of Organic Chemistry**, 62, 7940, 1999.

Knowles, W.S. Application of organometallic catalysis to the commercial production of L-DOPA. **Journal of Chemical Education**, v. 63, p. 222-225, 1986.

Ko, D –H.; Kim, K. H.; Há, D. –C. **Organic Letters**, 4, 3759, 2002.

Lima, V. L. E.; Os Fármacos e a Quiralidade: Uma breve abordagem. **Química Nova**. 20, 657- 663. 1997.

Lucian, K. H.; **Thermochemica Acta**, 557, 50– 54. 2013.

Morrison, R.; Boyd, R.; **Química Orgânica** , Fundação Calouste Gulbekian, 1996, 13ª Ed., Cap.4, 155-156.

Murtinho, D.M.B.; **Desenvolvimento de novos Catalisadores Quirais para Alquilação e Redução**. 2006. 86 f. Tese (Doutoramento em Química) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2006.

(a) NOYORI, R.; KITAMURA, M.; **Angewandte Chemie International Edition**, Alemanha, 30, 49, 1991. (b) Soai, K.; Niwa, S. **Chemical Reviews**., 92, 833, 1992. (c) Noyori, R. **Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis**; Wiley: New York, 1994; (d) Pu, L.; Yu, H. –B. **Chemical Reviews**, 101, 757, 2001.

NOYORI, R. Chiral metal-complexes as discriminating molecular catalysts. **Science**, v. 248, p. 1194-1199, 1990.

Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; catalytic Enantioselective Arylations: Boron to Zinc Exchange as a Powerful Tool for the Generation of Transferable Aryl Groups. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. Vol. 19, p. 813-830, 2008.

Pilli, R. A.; Catálise Assimétrica e o Prêmio Nobel de Química de 2001. Novos Paradigmas e Aplicações Práticas. **Química Nova na Escola**, 14, 16-24, 2001.

Reetz, M. T.; Schimitz, A.; Stereoselective Grinard-type Reactions of Chiral N,N-Dibenzylamino Ketones. **Tetrahedron Letters**. 40, 2737 – 2740, 1999.

(a)Rouhi, A. M. **Chemical and Engineering News**, 81, 45, 2003. (b) Rouhi, A. M. **Chemical and Engineering News**, 82, 47, 2004.

Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. O.; New insights into the stereoselectivity of the aryl zinc addition to aldehydes. **Journal of the American Chemical Society**, 127, 1548, 2005.

Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. O.; Phenyl versus Ethyl Transfer in the Addition of Organozincs to Aldehydes: A Theoretical Study. **Angewandte Chemie International Edition**, 40, 3002, 2003.

SIGMA-ALDRICH. **Ammonium Chloride**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000113?lang=pt®ion=BR>>

Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **Diethylzinc**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/220809?lang=pt®ion=BR>>

Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **Dimethylsulfoxide**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/d4540?lang=pt®ion=BR>>

Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **Lithium Aluminum Hydride**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/199877?lang=pt®ion=BR>>

Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **L-Phenylalanine**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/p2126?lang=pt®ion=BR>>

Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **Magnesium Sulfate**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/m7506?lang=pt®ion=BR>>

Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **Phenylboronic Acid**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/p20009?lang=pt®ion=BR>>

Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **Potassium Carbonate**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?interface=All&term=Potassium%20carbonate&lang=pt®ion=BR&focus=product&N=0+220003048+219853075+219853286>>. Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **Sodium Chloride**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000106?lang=pt®ion=BR>>
Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **Sodium Hidroxiide**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000101?lang=pt®ion=BR>>
Acesso em: 20 de junho de 2013.

SIGMA-ALDRICH. **Triethylamine**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/t0886?lang=pt®ion=BR>>
Acesso em: 20 de junho de 2013.

Soares, L. C.; **Síntese e Aplicação de Organoselênio Derivados da Efedrina em catálise Assimétrica**. 2010. 74 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade federal de Santa Maria, Santa Maria, 2010.

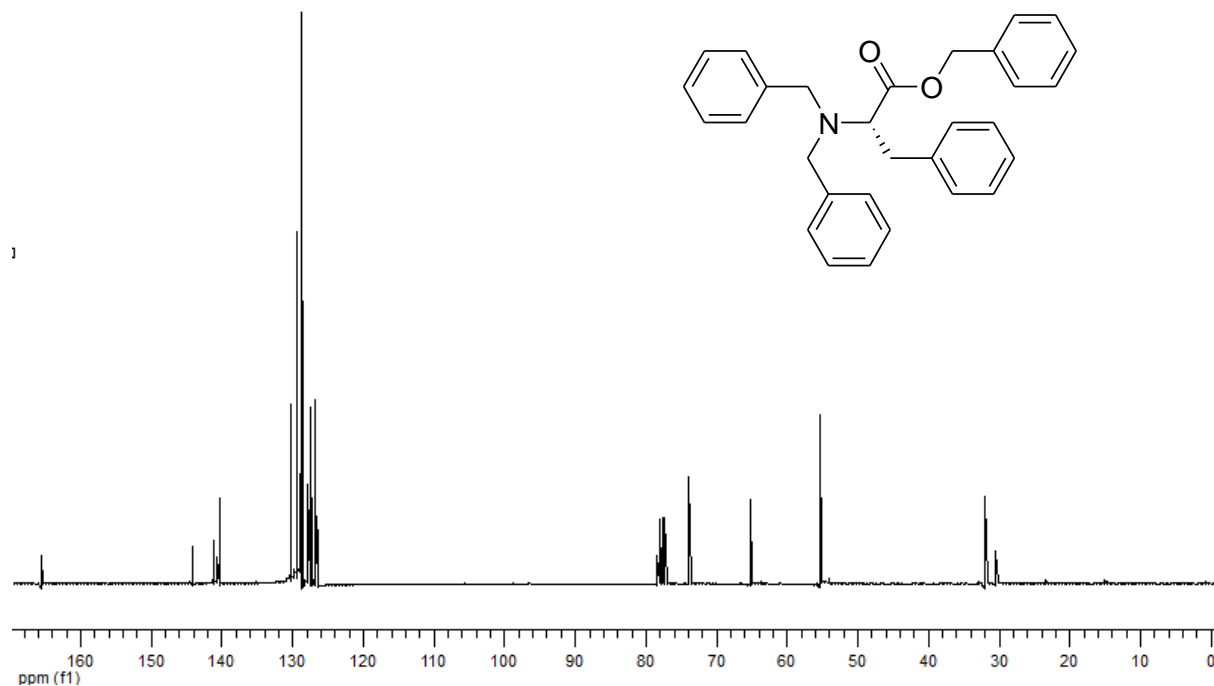
Tecnologia na Saúde. Disponível em:

<<http://www.brasil.gov.br/sobre/ciencia-e-tecnologia/tecnologia-em-saude>>
Acessado em 28 de maio de 2013.

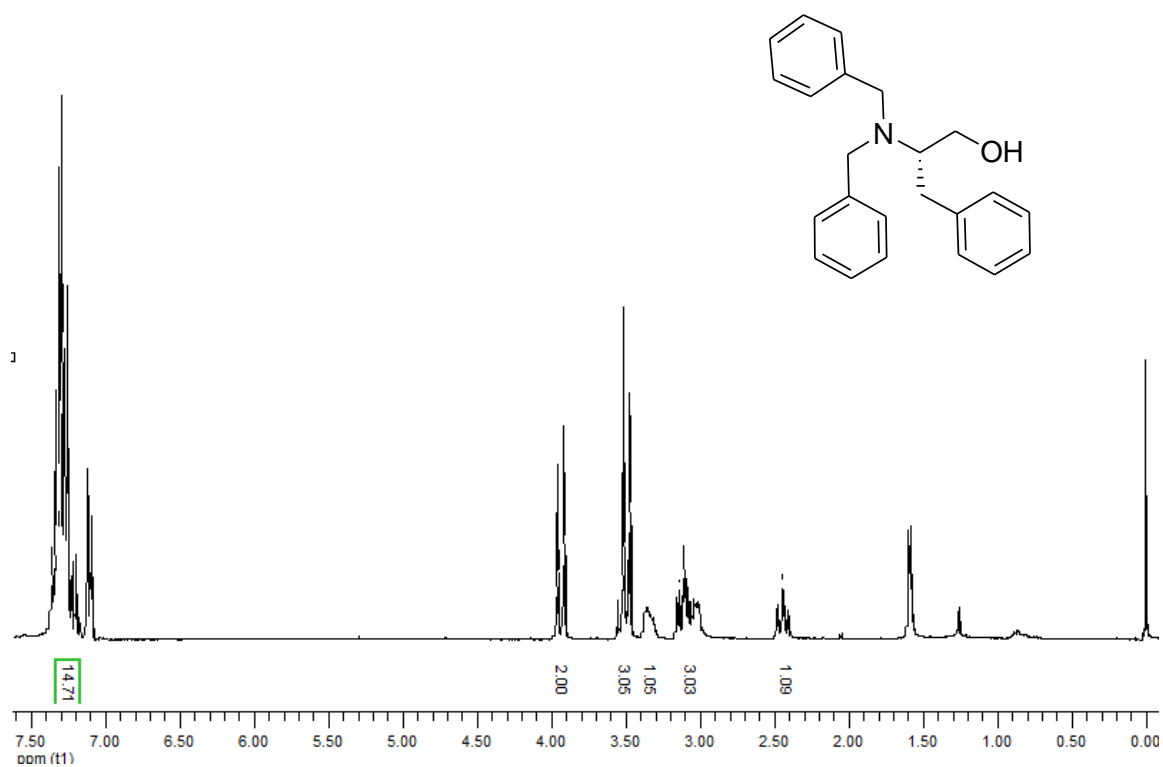
Wouters, A. D.; **Carboidratos como Matéria-Prima para a Preparação de Substratos Quirais: Aplicações em catálise Enantiosseletiva e Processos Diastereosseletivos**. 2012. 105 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

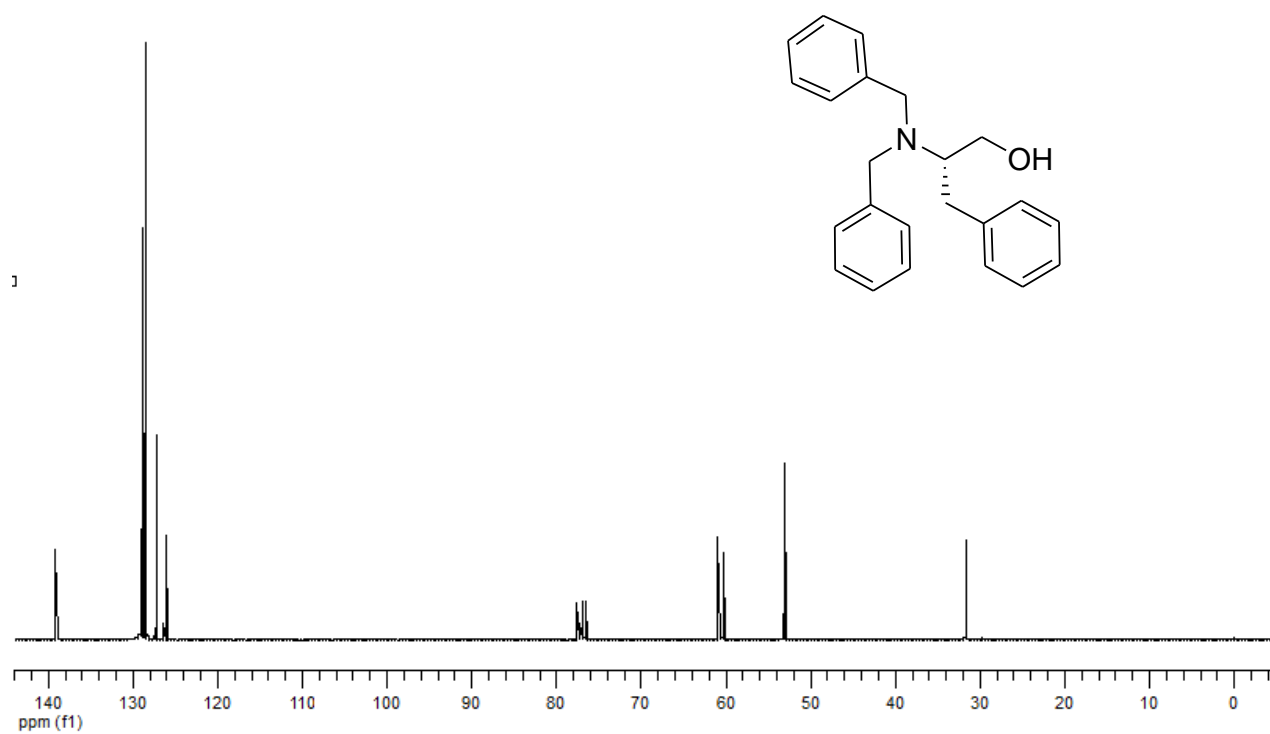
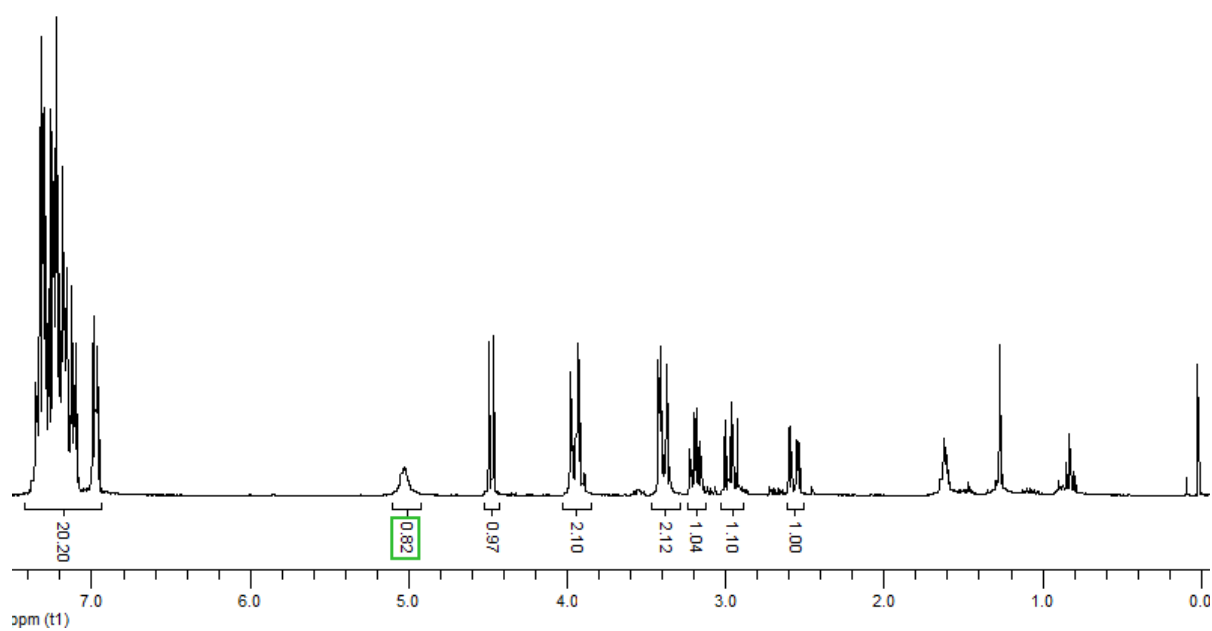
11 ANEXOS

Espectro 7: Espectro de RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) do produto obtido na etapa 1.



Espectro 8: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto obtido na etapa 2.



Espectro 9: Espectro de RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) do produto obtido na etapa 2.Espectro 10: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto de quelação.

Espectro 11: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto de de Felkin-Ahn.