

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

"Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por Margarete Marques e aprovado pela Comissão Julgadora"

Campinas, 30 de janeiro de 1991.

SÍNTESE DE (R)-(S)-ARILETANOLAMINAS VIA REDUÇÃO

MICROBIOLÓGICA UTILIZANDO-SE FERMENTO DE PÃO

(*Saccharomyces cerevisiae*)

NA CRIAÇÃO DO CENTRO QUIRAL

MARGARETE MARQUES

Tese de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran

à minha mãe
pelo carinho e incentivo

"Dificuldades? Não perca tempo lamuriando, trabalhe.

Críticas? Nunca aborrecer-se com elas.
Aproveite-as no que mostrem de útil.

Imcompreensões? Não busque torná-las maiores
através de exigências e queixas. Facilite o caminho.

Intrigas? Não lhe estenda a sombra. Faça alguma
coisa com o óleo da caridade.

Perseguições? Jamais revidá-las. Perdoe esquecendo.

Calúnias? Nunca enfurecer-se contra as arremetidas
do mal. Firva sempre.

Tristezas? Afaste-se de qualquer disposição ao
desânimo. Ore abraçando os próprios deveres.

Desilusões? Porque debitar aos outros a conta de
nossos erros? Caminhe para frente, dando ao mundo e à vida o
melhor ao seu alcance.

Doenças? Evite a irritação e a inconformidade.
Raciocine nos benefícios que os sofrimentos trazem à alma eterna.

Fracassos? Não acredite em derrotas. Lembre-se que
pela bênção de Deus, você está agora em seu melhor tempo - o tempo
de hoje, no qual você pode sorrir e recomeçar, renovar e servir,
por meio de recursos intensos.

Peja qual for a dificuldade, conserve a calma,
trabalhando, porque em todo problema, a serenidade é o teto da
alma, pedindo o serviço por solução."

André Luiz

(página psicografada por Francisco Cândido Xavier)

Agradecimentos

Em especial ao Prof. Paulo José Samenho Moran, pela orientação, dedicação, estímulo e amizade.

Ao Instituto de Química da UNICAMP, pelas condições fornecidas para a realização deste trabalho.

À CAPES, CNPq e UNICAMP, pelas bolsas concedidas.

Ao corpo técnico do Instituto de Química, responsável pela obtenção de espectros, especialmente à Paula.

Aos colegas de laboratório, do grupo de seminários e a todos os meus amigos, pela convivência, discussões e amizade.

Ao Prof. José Augusto R. Rodrigues, pelas sugestões, e pelo material cedido.

A todos os funcionários e professores do Instituto de Química, que de alguma forma, ajudaram na realização deste trabalho.

Ao Carlos Eduardo, pelo carinho, incentivo, auxílio na resolução de problemas (principalmente no micro), enfim por todo apoio.

Índice

	página
Capítulo I	1
1. Introdução	1
Parte A	1
1.1- Ariletanolaminas (Aspectos Gerais)	1
1.2- Sínteses	4
1.2.1- Sínteses racêmicas de ariletanolaminas	4
1.2.2- Resolução de enantiômeros	9
1.2.3- Sínteses assimétricas de ariletanolaminas	10
Parte B	17
1.3- Sistemas microbiológicos e/ou enzimáticos (Considerações gerais).....	17
1.4- Estereoseletividade das enzimas nas reduções de cetonas..	21
1.5- Fermento de pão (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	25
1.5.1- Doadores de elétrons e regeneração de cofatores	27
1.5.2- Redução sem adição de doadores de elétrons	31
Objetivos	33
Capítulo II	34
2- Resultados e discussões	34
2.1- Rota sintética A	34
2.1.2- Síntese do cloridrato de (-)-ubina (42)	35
2.1.2.1- Procedimento 1	35
2.1.2.2- Procedimento 2	38
2.1.2.3- Procedimento 3	39

2.1.3- Síntese do (-)- feniramidol (43)	41
2.1.4- Síntese da (-)- feniletanolamina (5)	42
2.1.5- Tentativa de síntese da (-)-fenilefrina (4)	44
2.1.6- Tentativa de síntese do (-)- isoproterenol (6)	50
2.1.7- Tentativa de síntese do (-)-metaproterenol (57)	51
2.1.8- Tentativa de síntese da (-)-efedrina (7)	53
2.2- Rota sintética B	53
2.2.1- Síntese da (-)- feniletanolamina (5)	54
Conclusão.....	58
 Capítulo III	 60
3- Parte Experimental	60
3.1- Informações gerais	60
3.2- Procedimentos experimentais	63
Rota sintética A	63
3.2.1- Preparação do cloridrato de (-)-ubina (42)	63
3.2.1.1- Procedimento 1	63
3.2.1.2- Procedimento 2	66
3.2.1.3- Procedimento 3	68
3.2.2- Síntese do (-)-feniramidol (43)	71
3.2.3- Síntese da (-)-feniletanolamina (5)	73
3.2.4- Tentativa de síntese da (-)-fenilefrina (4)	75
3.2.5- Tentativa de síntese do (-)-metaproterenol (57)	81
3.2.6- Tentativa de síntese da (-)-efedrina (7)	83
Rota sintética B	85
3.2.7- Síntese da (-)-feniletanolamina (5)	85
Referências Bibliográficas	90
Espectros	

Abreviações

- br s - singlete largo
- d - duplete
- dd - duplo duplete
- m - multiplete
- q - quarteto
- s - singlete
- t - triplete
- CCD - cromatografia de camada delgada
- DMF - dimetilformamida
- EM - espectro de massa
- fig. - figura
- IV - infravermelho
- J - constante de acoplamento
- lit. - literatura
- M⁺ - íon molecular
- mmol - milimol
- m/z - razão massa/carga
- PF - ponto de fusão
- ppm - partes por milhão
- RF - razão entre a distância percorrida pela solução em relação ao solvente
- RMN¹H - ressonância magnética nuclear de próton
- S.c. - *Saccharomyces cerevisiae*
- δ - deslocamento químico em ppm

RESUMO

O trabalho descrito se refere à síntese de algumas (R)-(-)-Ariletanolaminas, que apresentam propriedades simpatomiméticas, e constituem uma classe importante de compostos, pois são compostos biologicamente ativos.

A etapa inicial deste trabalho é a criação do centro assimétrico, através de redução microbiológica de compostos derivados da acetofenona (ArCOCH_2X onde $\text{X} = \text{Cl}$ ou N_3), usando fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*), a qual foi estudada através de três métodos:

Método A - com adição de carboidrato

Método B - sem adição de carboidrato ou etanol

Método C - bioredução em sistemas orgânicos (água e solvente).

As preparações das (R)-(-)-Ariletanolaminas foram realizadas através de duas rotas sintéticas diferentes.

A primeira rota sintética estudada, foi realizada a partir de ArCOCH_2Cl (onde $\text{Ar} = \text{Fenil}$ ou fenil substituídos nas posições 3', 4' ou 5', com OH). Quando α -cloroacetofenona (40) foi reduzida com fermento de pão, obteve-se a cloridrina correspondente (R)-(-)-2-cloro-1-feniletanol (41), em 74% de rendimento, o qual sofreu reação de epoxidação em sistema bifásico (éter etílico/água) em meio básico (NaOH), com 89% de rendimento, para obtenção do (R)-(+)-óxido de estireno (17). Este epóxido reagiu com várias aminas diferentes; dimetilamina, 2-aminopiridina e também com a amônia para a obtenção dos fármacos desejados.

Assim foram obtidos o cloridrato de (-)-ubina (cloridrato de N,N-dimetil- β -hidroxi- β -fenetilamina) (42), o (-)-feniramídol (2-(β -hidroxifenetilamino)-piridina) (43) e a (-)-feniletanolamina (1-fenil-2-aminoetanol) (5), respectivamente.

Na tentativa de obtenção das ariletanolaminas fenólicas, protegeu-se primeiramente a hidroxila fenólica de 3'-hidroxiacetofenona (44), através de reação com cloreto de benzila para produzir 3'-benziloxiacetofenona (45). Fez-se a redução microbiológica de 45, para estudo dos grupos protetores e obteve-se o respectivo álcool (46). Fez-se a cloração de 45 em posição α à carbonila com hexacloro-2,4-ciclohexadienona e obteve-se o composto 50, que foi reduzido para produzir a haloidrina (51). Porém esta reação não foi reprodutível.

A segunda rota sintética foi realizada a partir da α -azidoacetofenona (62). Esta foi reduzida com fermento de pão para a obtenção do (-)-azidoálcool (19) correspondente, em apenas 24% de rendimento. O (-)-azidoálcool foi hidrogenado para obtenção da (R)-(-)-feniletanolamina (5).

ABSTRACT

This work describes the synthesis of (R)-(-)-Arylethanolamines which present sympathomimetic properties and form an important class of biologically active compounds.

The initial step of this work was the creation of the asymmetric center, by microbiological reduction of derivatives of acetophenone (ArCOCH_2X where $\text{X} = \text{Cl}$ or N_3) using baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), which was carried out by three different procedures:

Method A - with addition of sucrose

Method B - without addition of sucrose or ethanol

Method C - bioreduction in organic systems (water and solvent).

The (-)- β -ethanolamines were prepared by two different synthetic routes.

In the first synthetic route ArCOCH_2Cl (where $\text{Ar} =$ phenyl or substituted phenyl at positions 3', 4' or 5', with OH) was first reduced by baker's yeast. In this manner, α -chloroacetophenone (40) was reduced to (R)-(-)-2-chloro-1-phenylethanol (41) with a chemical yield of 74%. This halohydrin underwent epoxidation in basic medium (NaOH) forming (R)-(+)-styrene oxide (17) with a chemical yield of 89%. This epoxide was then reacted with several different amines such as dimethylamine, 2-aminopyridine and also ammonia. In this manner, the pharmaceutical products (-)-ubine hydrochloride ((-)-N,N-dimethyl- β -hydroxy- β -phenethylamine hydrochloride) (42), (-)phenyramidol (2-(β -hydroxy phenethylamino)-pyridine) (43) and

(-)-phenylethanolamine ((-)-1-phenyl-2-aminoethanol) (5) were obtained.

In an attempt to obtain phenolic arylethanolamines from 3'-hydroxyacetophenone (44), the phenolic hydroxyl was first protected by reaction with benzyl chloride to produce 3'-benzyloxyacetophenone (45). The microbiological reduction of 45 gives the alcohol 46. The chlorination of 45 at the α position was carried out with hexachloro-2,4-cyclohexadienone to obtain the compound 50 which was reduced by baker's yeast to produce the chlorohydrin 51. However, this reaction was not reproducible.

In the second synthetic route α -azidoacetophenone (62) was reduced by baker's yeast to the corresponding azidoalcohol (19) with a chemical yield of only 24%. The compound 19 was hydrogenated to obtain (R)-(-)-phenylethanolamine (5).

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

PARTE A

1.1 - Ariletanolaminas (Aspectos gerais)

As ariletanolaminas fazem parte de um grande e importante grupo de fármacos, que são as aminas simpatomiméticas¹, as aminas que são capazes de causar um efeito fisiológico similar àqueles causados pelos mediadores químicos naturais do sistema nervoso simpático.

As β -etanolaminas opticamente ativas formam uma classe importante de compostos, pois são compostos biologicamente ativos, além de sua utilidade como precursores de sínteses. As etanolaminas têm sido obtidas na forma opticamente ativa através de vários caminhos diferentes; através de resolução de racematos, através de hidrogenação assimétrica, e através de materiais de partida quirais².

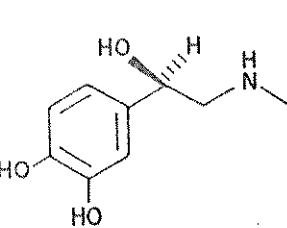
Adrenalina (epinefrina) (1) ocorre naturalmente na medula suprarenal e foi isolada por Vulpian em 1856. Stolz foi o primeiro a sintetizar a adrenalina racêmica, e ele constatou que a substância racêmica sintetizada por ele, tinha um pouco mais da metade da atividade da substância leve natural no organismo

humano. A resolução da adrenalina foi feita por Flacher, que mostrou que o isômero *levo* rotatório era idêntico ao princípio ativo de ocorrência natural. A adrenalina tem um número importante de efeitos; ela tem efeito estimulatório direto sobre o coração, e é por isso usada em casos de parada cardíaca; ela causa inibição do músculo liso, daí seu uso para aliviar pacientes asmáticos; ela causa também efeitos metabólicos, daí seu uso em comas hipoglicêmicas³.

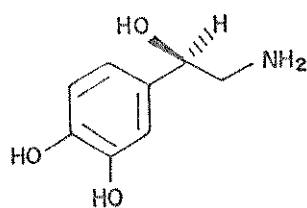
Depois do isolamento da adrenalina e da determinação de sua constituição, Barger e Dale investigaram os efeitos fisiológicos de aminas que se parecem em estrutura com a adrenalina, e notaram que os efeitos são parecidos em atividades fisiológicas, e essa família de substâncias derivadas da epinefrina (1) e norepinefrina (2), tornaram-se conhecidas como drogas simpatomiméticas, isto é, drogas que se parecem em suas ações no efeito obtido por estimulação do sistema nervoso simpático³.

Os profundos efeitos biológicos elicitados por esta família de compostos tem estimulado uma enorme quantidade de químicos medicinais sintéticos a melhor entendimento da ação desses compostos a nível molecular e apontar também a produção de novas drogas⁴.

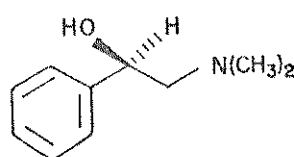
Essa família de compostos (as ariletanolaminas), é muito grande e podemos citar alguns exemplos:



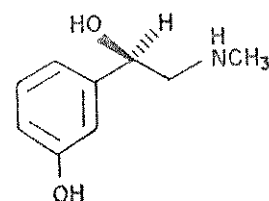
1 Epinefrina



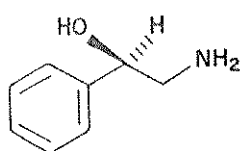
2 Norepinefrina



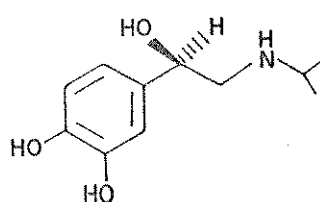
3 Ubina



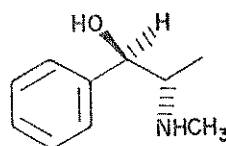
4 Fenilefrina



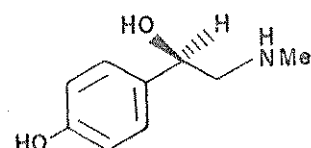
5 Feniletanolamina



6 Isoproterenol



7 Efedrina



8 Sinefrina

Epinefrina (1) no entanto tem alguns inconvenientes: ela é pouco absorvida via oral e também rapidamente metabolizada, para ser usada em terapias, o que incentivou mais ainda a preparação de análogos, na tentativa de superar esses inconvenientes⁴.

Norepinefrina (2) é um neurotransmissor do sistema nervoso autônomo⁵. A respiração, ação sobre o coração, controle da pressão do sangue, secreções glandulares e demais ações involuntárias aparentadas, estão todas sob controle do sistema nervoso autônomo, que consiste dos componentes simpático e parasimpático⁶.

Podemos então definir os agentes simpatomiméticos como substâncias que causam estimulação do sistema nervoso autônomo, causando efeitos como vasoconstrição, aumento da velocidade do coração, relaxamento do íleo, contração do útero em animais

prenhas e relaxamento dos pulmões e músculos bronquiais⁵.

Para alguns desses compostos o enantiômero *levo* apresenta a atividade farmacológica desejada. Eles apresentam a configuração do carbono assimétrico como sendo (*R*).

Muitas das substâncias usadas hoje como drogas contém átomos de carbono quirais. É bem conhecido, que enantiômeros de um composto farmacologicamente ativo, muitas vezes têm diferentes tipos de efeitos, e se eles têm o mesmo efeito, eles mostram consideráveis diferenças em atividades. As dificuldades e custos de resolução de racematos, são argumentos comumente usados para descontinuar seu uso. O uso de racematos, entretanto, pode ser aceito somente quando é provado que o isômero "inativo" é inofensivo em todos os aspectos⁷.

Recentemente pesquisas têm sido feitas para novos agentes antivirais, bactericidas e herbicidas entre aminoálcoois e seus derivados^{8,9}. Tem sido notado, que derivados amino em sua forma opticamente ativa manifestam maior atividade fisiológica, em comparação com as modificações racêmicas¹⁰.

1.2 - Sínteses

1.2.1 - Sínteses racêmicas de ariletanolaminas

Geralmente as sínteses desses compostos são realizadas de uma maneira tal que os produtos racêmicos são obtidos. Posteriormente na etapa de resolução obtem-se o enantiômero desejado. Em etapas posteriores, o enantiômero indesejado, quando possível, é racemizado e novamente resolvido, formando-se assim um

ciclo com o objetivo de se obter somente um dos isômeros. Alguns desses compostos tiveram sua síntese racêmica efetuada no passado e quando necessário, era feita a resolução para se obter o enantiômero desejado.

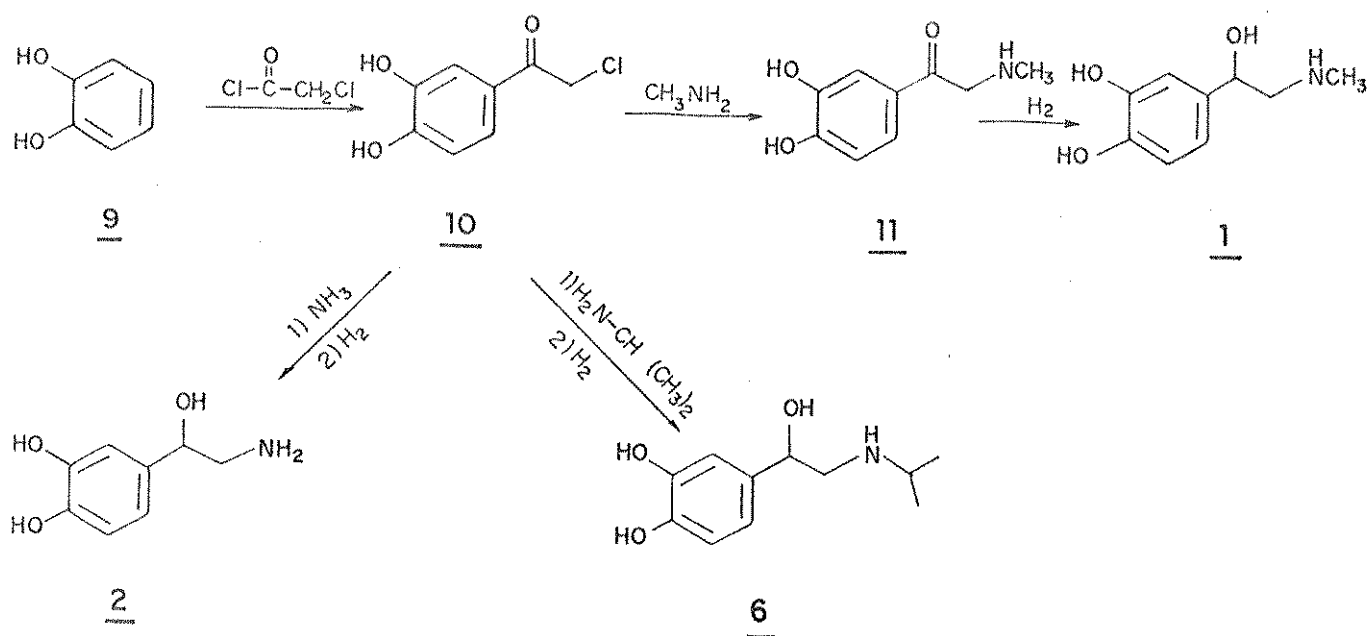
Porém, há dificuldades no processo de resolução; como a pureza dos isômeros obtidos, excesso de trabalho e conseqüentemente perda de tempo, além do baixo rendimento¹¹.

Entretanto com o advento da síntese assimétrica no início da década de 70, esta alternativa tornou-se mais atraente, apesar de que poucas citações são encontradas na literatura para os compostos deste projeto, visando a aplicação industrial.

Através de revisão bibliográfica realizada para os compostos mencionados neste trabalho, fez-se um resumo dos principais métodos encontrados na literatura para a síntese racêmica, visando sua aplicação industrial.

O esquema 1 mostra uma síntese que pode ser usada para compostos fenólicos. É usado como material de partida o catecol (9), que acilado com cloreto de cloroacetila através do método de Friedel-Crafts resulta no composto 10. A substituição do halogênio por metilamina produz a aminocetona (11), que é reduzida cataliticamente ao aminoálcool (1) (epinefrina). A reação de 10 com amônia, seguida de redução catalítica produz a norepinefrina (2). O isoproterenol (6) é obtido através da reação de 10 com isopropilamina, seguida de redução⁶.

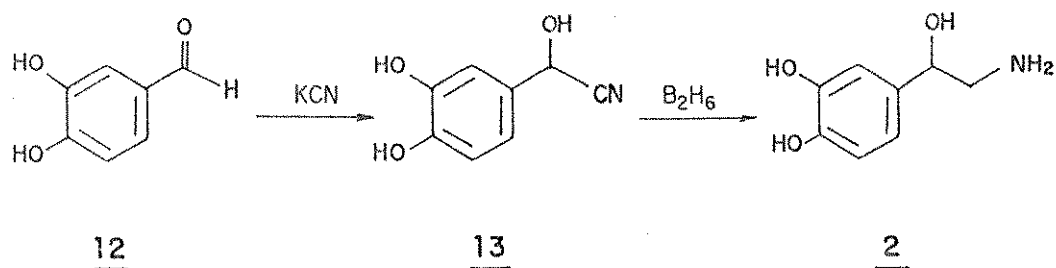
Esquema 1



O esquema 2 mostra um outro método para síntese, usando-se como material de partida derivados do benzaldeído. A reação entre 3',4'- dihidroxibenzaldeído (**12**) e cianeto de potásio produz a cianoidrina (**13**). A reação entre **13** e diborano produz **2**¹². Outros métodos podem ser usados para redução de cianoidrinas, como por exemplo com Na-Hg e AcOH diluído¹³, ou LiAlH_4 ¹⁴, e obtem-se então a partir de $\text{PhCH}_2(\text{OH})\text{CN}$, a feniletanolamina (**5**).

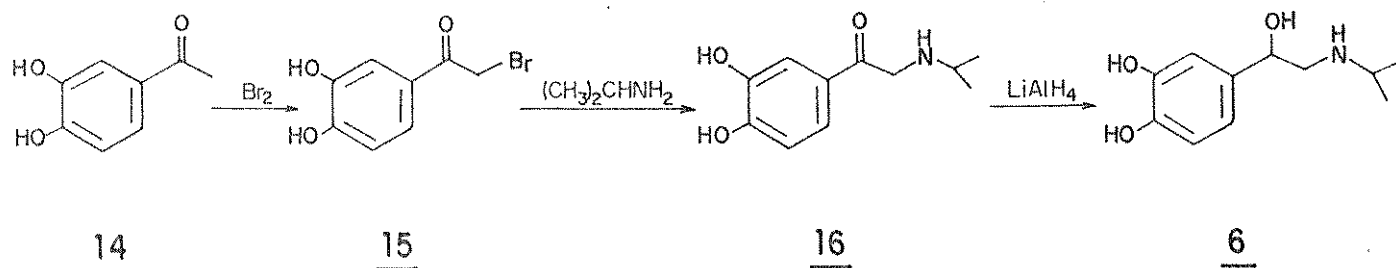
Esse procedimento é também aplicável para a epinefrina (**1**), norepinefrina (**2**), fenilefrina (**4**)¹².

Esquema 2



O método de síntese do esquema 3 é feito a partir de derivados da acetofenona. A bromação da cetona de partida (14) é feita na presença de peróxido de benzoíla, para produzir o composto 15. A partir deste faz-se um refluxo com a amina desejada, e obtem-se então a aminocetona (16). Esta é então reduzida com LiAlH_4 para produzir o aminoálcool (6)¹⁵.

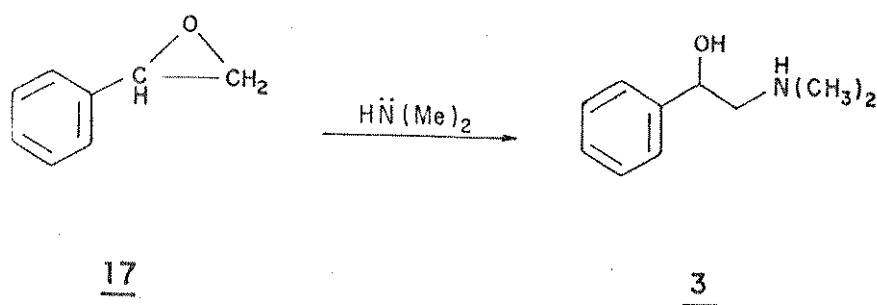
Esquema 3



A disponibilidade comercial do óxido de estireno (17), utilizado como intermediário de sínteses, tornou as sínteses dos aminoálcoois mais simples do que era feita anteriormente. Além disso, na reação entre óxido de estireno com aminas primárias ou secundárias, obtem-se altos rendimentos¹⁶.

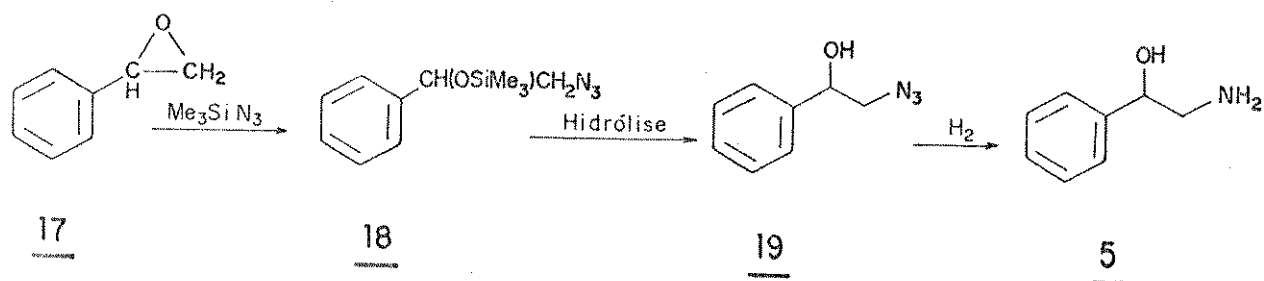
A reação entre óxido de estireno (17) e a amina, normalmente é feita em refluxo. Com a dimetilamina, a reação foi feita à temperatura ambiente, e o rendimento foi de 84% para a obtenção da ubina (3)¹⁷. (Esquema 4)

Esquema 4



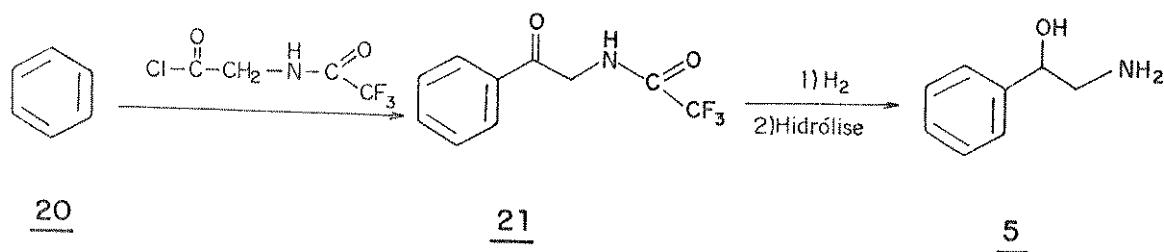
O esquema 5 mostra a síntese da feniletanolamina (5). Através da reação entre óxido de estireno (17) e Me_3SiN_3 obteve-se 18, que foi hidrolisado para produzir o azido-álcool (19). Este foi então hidrogenado obtendo-se então a feniletanolamina (5)¹⁸.

Esquema 5



O esquema 6 mostra um outro método de síntese, usando-se também acilação de Friedel-Crafts. Reagindo-se benzeno (20) com cloreto de trifluoracetil glicina, em presença de ácido de Lewis (AlCl_3), obtem-se 21. Este sofre hidrogenação seguida de hidrólise produzindo o aminoálcool (5)¹⁹.

Esquema 6



A feniletanolamina pode ser também preparada através de condensação entre $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COCl}$ com C_6H_6 e a aminocetona então obtida é hidrogenada cataliticamente e produz a feniletanolamina²⁰.

Para a preparação da feniletanolamina (5) há um importante processo, muito usado industrialmente que é a redução de isonitrosoacetofenona²¹.

Muitas outras rotas de sínteses podem ser encontradas na literatura para os compostos deste projeto, além dos métodos aqui citados, que são os principais.

Para a feniletanolamina (5), pode-se citar outros métodos de síntese, como a partir de derivados da aziridina²², através de redução da diazocetona PhCOCHN_2 ²³.

Pode-se citar para a fenilefrina (4), uma outra rota sintética partindo-se de 3-Ac-C₆H₄OH. Este através de reações consecutivas foi convertido à respectiva aminocetona e esta então hidrogenada para produzir 4²⁴.

Para o feniramidol (43), além da rota sintética via epóxido (óxido de estireno), foi encontrado outro método de síntese, partindo-se de ácido mandélico²⁵.

Para os outros compostos deste projeto (ubina e isoproterenol), nenhuma outra rota sintética (via racêmica), foi encontrada que difira significativamente das aqui citadas.

Nas rotas de sínteses apresentadas nos esquemas citados acima, pode-se usar praticamente qualquer amina, nas reações de aminação, sendo então possível obter-se praticamente qualquer substância da família da adrenalina (1).

1.2.2 - Resolução de enantiômeros

A resolução de β -aminas simpatomiméticas é de considerável importância, visto que, as formas óticas das drogas tem notáveis

diferenças em atividades fisiológicas²⁶.

Os procedimentos descritos anteriormente conduzem a uma mistura racêmica de substâncias, que necessita ser resolvida para fornecer o isômero levógiro.

Segundo constatado por Hawkins e Klease²⁶, o método que tem sido quase que exclusivamente usado para a resolução é o que emprega o ácido tartárico ou um de seus derivados, sendo que o (+)-ácido tartárico é barato e abundante na natureza.

Entretanto, em muitos casos foram encontradas dificuldades na obtenção de amostras puras do produto resolvido. Quando obtiveram-se isômeros puros, várias recristalizações e processos de reciclagem foram necessários para a resolução, que conseqüentemente resultam em rendimentos muito baixos. Dificuldades similares para se resolver aminas fenólicas têm sido encontradas¹¹.

Um método mais recentemente utilizado é uma substância sintética, o (+)-etilenodiaminotetraacetato cobalto III, que fornece o isômero desejado em altos rendimentos²⁶.

1.2.3 - Sínteses assimétricas de ariletanolaminas

A síntese assimétrica está se tornando cada vez mais importante nas sínteses de substâncias usadas como drogas²⁷.

Sínteses de compostos quirais com ajuda de microorganismos têm se tornado muito úteis em química orgânica²⁸.

A produção por métodos sintéticos de aminoálcoois quirais e o isolamento de suas formas enantioméricas e/ou diastereoméricas, bem como o conhecimento de suas configurações,

são de grande importância em pesquisas farmacológicas sobre anestésicos, analgésicos etc.²⁹. E como já visto, é bem documentado que os isômeros *d* e *l* de 2-amino-1-ariletanóis tais como epinefrina (1), mostram diferentes atividades biológicas e farmacêuticas³⁰.

Para a geração do centro quiral pode-se efetuar três tipos de reações: síntese racêmica (seguida de resolução de isômeros), síntese assimétrica química e síntese assimétrica enzimática e/ou microbiológica³¹.

A introdução de assimetria em uma molécula por meio de um reagente quiral, é uma estratégia potencialmente atrativa nas sínteses de produtos naturais. Uma das transformações mais simples e mais úteis é a redução de uma cetona proquiral para um carbinol³².

Transformações assimétricas microbiológicas de substratos aquirais para obter-se intermediários de sínteses opticamente puros, é uma alternativa estratégica para métodos envolvendo resolução de racematos e reagentes sintéticos assimétricos³³. E apesar da redução assimétrica de compostos carbonílicos por microorganismos ser um método fora da área tradicional de sínteses químicas, está agora se tornando bem reconhecido como um inestimável instrumento para a preparação de álcoois quirais^{34a}.

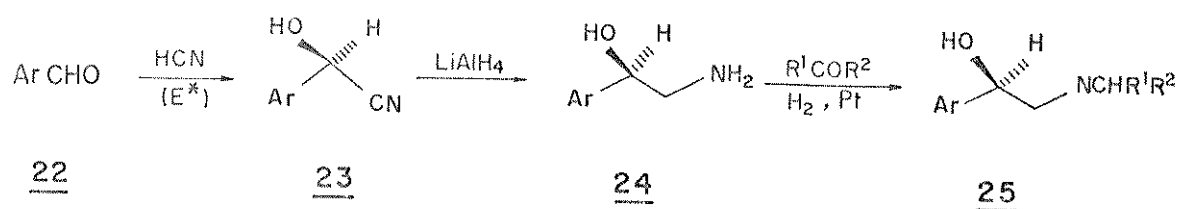
Alguns procedimentos de sínteses assimétricas são relatados a seguir, visando a síntese industrial.

Em 1965, Becker³⁵ descreveu o primeiro procedimento eficiente para a síntese assimétrica de ariletanolaminas através de adição catalisada enzimaticamente de cianeto de hidrogênio a aldeídos aromáticos²⁷.

A enzima utilizada foi a flavoprotein D-oxynitrilase (E^*) que oferece bons rendimentos do produto e excessos enantioméricos maiores que 90%, e podem ser usados benzaldeídos com substituintes no anel aromático, como por exemplo o m-hidroxibenzaldeído³⁵. Faz-se a reação do aldeído (22) com cianeto de hidrogênio, na presença da enzima, e obtem-se então 23. Este é reduzido usando-se $LiAlH_4$, para produzir 24. Essas etanolaminas opticamente ativas 24 podem ser alquiladas para obtenção de 25, conforme mostra o esquema 7.

Por uma pequena modificação deste método, a enzima pode ser imobilizada. O uso da enzima imobilizada, em uma coluna mantendo-se um sistema contínuo permite obter-se quantidades em quilogramas da cianoidrina (R) (23)²⁷.

Esquema 7

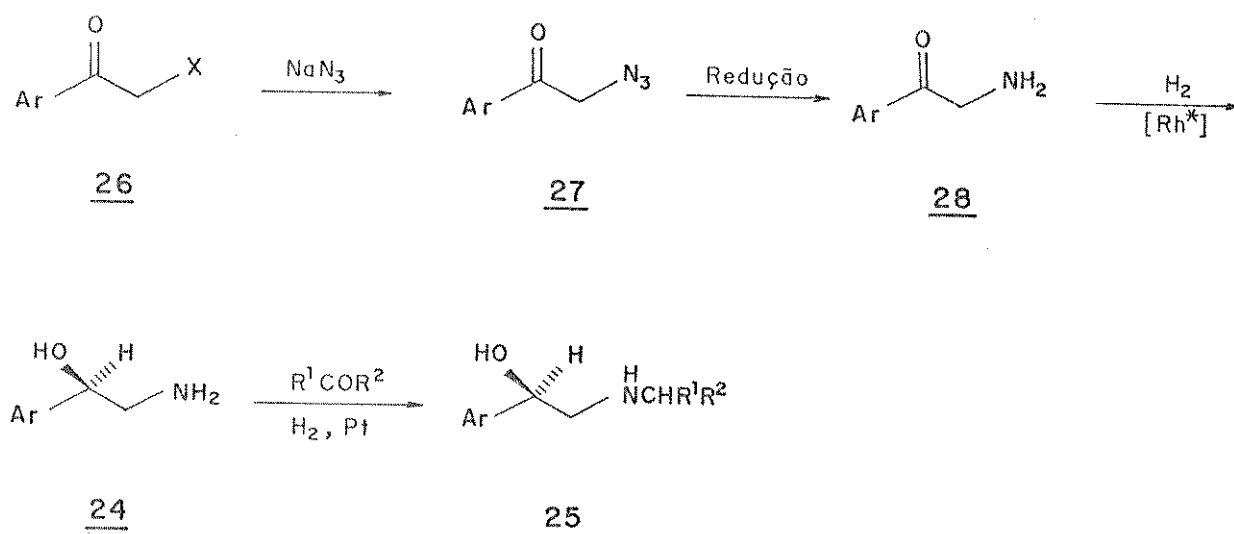


Um segundo procedimento para a síntese quiral das ariletanolaminas, diz respeito à hidrogenação assimétrica de arilaminocetonas, usando-se um complexo quiral de fosfina-ródio, o $[\text{BPPFOH-Rh}]^+$, como catalisador³⁰, que é comercialmente disponível²⁷. Foi usando este catalisador que foi feita a primeira síntese eficiente das ariletanolaminas quirais, através de redução das correspondentes arilaminocetonas²⁷.

A hidrogenação das aminocetonas (28), foram feitas na presença do catalisador citado acima (Rh^*), obtendo-se então o aminoálcool (24), que pode ser alquilado para produzir 25²⁷. As aminocetonas (28), foram preparadas por redução das correspondentes arilazidocetonas (27), e estas foram obtidas por tratamento das arilhalocetonas (26) com azoteto de sódio³⁰. (Esquema 8).

Este método é aplicável para análogos com diferentes substituintes no anel aromático (OH, OMe, Me), e os rendimentos óticos são superiores a 95%³⁰.

Esquema 8

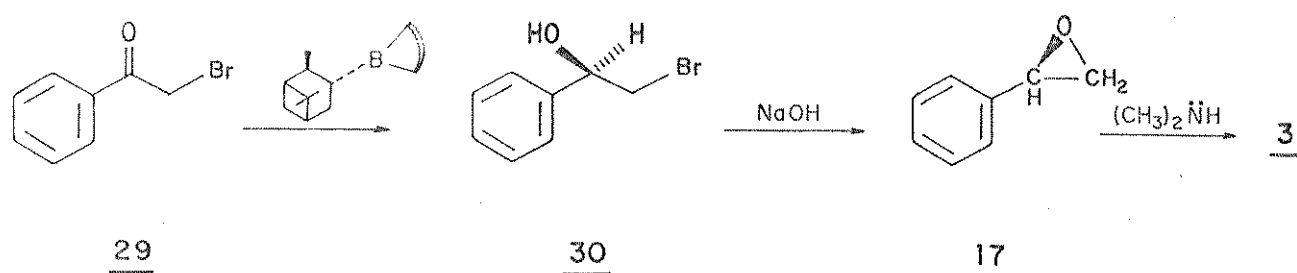


Brown e Pai³⁷ utilizaram o redutor quiral B-3-pinanol-9-borabícclo [3.3.1] nonano (reagente de Midland). Este reagente é disponível comercialmente em ambas as formas *d* e *l*, o procedimento experimental é simples e pode ser realizado em condições brandas, e em muitos exemplos apresenta seletividade

como as enzimas.

A etapa inicial de síntese foi a reação entre a α -bromoacetofenona (29) e o reagente de Midland, para produzir a bromodrina (30). Esta foi convertida ao óxido de estireno (17), usando-se um sistema bifásico em meio alcalino. A reação entre óxido de estireno (17) e dimetilamina produz a efedrina (3). O alcalóide então obtido tinha 88,9% e.e. e configuração (*R*), como o produto natural. (Esquema 9).

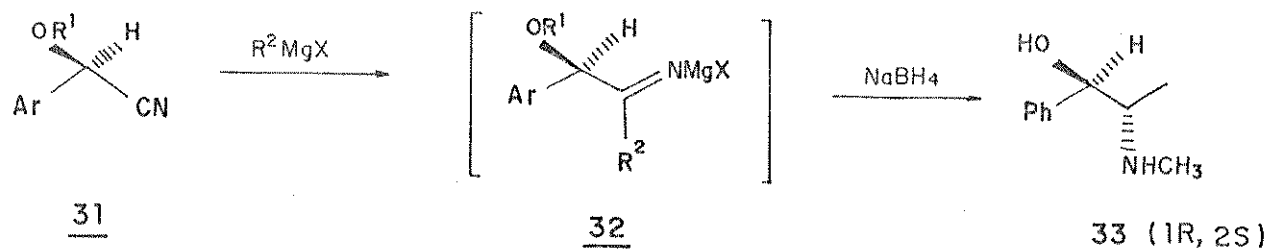
Esquema 9



Jackson e colaboradores³⁸ realizaram a síntese estereoseletiva da efedrina (33), e de alguns 2-aminoálcoois com estrutura análoga a esta, com alta pureza ótica a partir de cianoidrinas protegidas.

Esses aminoálcoois são obtidos através de redução com NaBH₄ dos compostos imino-magnésio (32), que por sua vez são obtidos a partir de reações de cianoidrinas O-protegidas (31) com reagentes de Grignard. (Esquema 10). Este é um bom método, oferece bons rendimentos, para a preparação da efedrina (33) e seus derivados em laboratório³⁸.

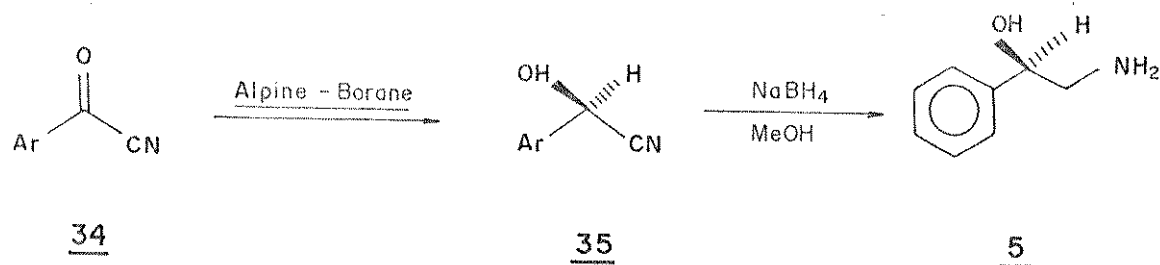
Esquema 10



Brussee e colaboradores² também sintetizaram várias ariletanolaminas a partir de cianoidrinas protegidas.

O esquema 11 mostra o método utilizado por Midland e Lee³⁹. Os cianetos de acila (**34**) sofrem rápida redução com o reagente de Midland, e produzem **35**. Este pode ser reduzido com NaBH₄ para produzir o β-aminoálcool (**5**) com bons rendimentos e altos excessos enantioméricos.

Esquema 11



Devido à grande importância desses compostos, suas sínteses assimétricas vêm despertando enorme interesse de muitos pesquisadores nos últimos anos. Corey e Link⁴⁰ realizaram em 1990 a primeira síntese enantiosseletiva do isoproterenol (**6**), que possui na forma (*R*) a atividade β-adrenoreceptora desejada,

enquanto que o isômero (S) é 90 vezes menos potente. Bigi e colaboradores⁴¹ realizaram em 1989 sínteses de vários compostos opticamente ativos análogos à efedrina (7). Takeda e colaboradores⁴² realizaram as sínteses assimétricas de várias ariletanolaminas (entre elas a feniletanolamina (5)), através de hidrogenação catalítica de derivados de aminocetonas na presença de um catalisador quiral neutro de ródio. Esse mesmo grupo realizou também a síntese assimétrica de (R)-(-)-Cloridrato de fenilefrina, usando também hidrogenação catalítica assimétrica de aminocetonas⁴³.

Algumas outras rotas sintéticas assimétricas podem ser encontradas na literatura. Para a feniletanolamina pode-se citar a síntese a partir de redução de (-)-mandelamida⁴⁴. Elliot e colaboradores⁴⁵ sintetizaram alguns aminoálcoois, entre eles 5, convertendo éteres cianoidrinas quirais aos aminoálcoois quirais com retenção de configuração. Tomina e colaboradores⁴⁶ realizaram a redução assimétrica de algumas aminocetonas usando compostos organomagnésio opticamente ativos e foram sintetizados alguns aminoálcoois entre eles a ubina (3). Porém o método mais usado para a síntese assimétrica tem sido a hidrogenação assimétrica catalítica de aminocetonas. Angeloni e colaboradores⁴⁷ realizaram a redução de uma série de α -dialquilaminocetonas, inclusive a ubina (3), usando LiAlH_4 , parcialmente decomposto com (-)-mentol. Samaddar e colaboradores⁴⁸ sintetizaram a ubina através de redução da α -dimetilaminoacetofenona com um redutor quiral ((-)-bornan-2-exo-yloxy aluminium dichloride).

Para os outros compostos deste projeto (feniramidol e isoproterenol) nenhuma outra rota sintética foi encontrada que difira significativamente das aqui citadas.

PARTE B

1.3- Sistemas microbiológicos e/ou enzimáticos.

(Considerações gerais)

Nos últimos anos, o mais significativo desenvolvimento no campo da química orgânica sintética, tem sido a aplicação de sistemas biológicos às reações químicas⁴⁹.

Atualmente é amplamente aceito que bioredução com fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*) é um versátil método para a preparação de vários compostos quirais com altos excessos enantioméricos⁵⁰.

Transformações e sínteses enzimáticas e/ou microbiológicas, têm aplicações úteis nos campos da química orgânica sintética e biotecnológica⁴⁹.

Durante os últimos anos, as reações bioquímicas realizadas por microorganismos ou catalisada por enzimas têm sido extensivamente efetuadas do ponto de vista da química orgânica sintética. Muitas tentativas para se utilizar reações biológicas em processos sintéticos práticos de química fina têm sido feitas, por exemplo, na preparação de produtos farmacêuticos, aditivos para alimentos e diversos produtos químicos. Tal metodologia é denominada transformação microbiológica ou alternativamente conversão microbiológica, biotransformação, bioconversão ou enzimação. É diferente da fermentação, outra metodologia sintética, baseada em reações biológicas⁴⁹.

Uma transformação microbiológica é uma conversão de uma substância (substrato) a uma outra (produto) por um

microorganismo. É uma reação química catalisada por uma enzima celular particular ou por uma enzima produzida originalmente dentro da célula. Uma fermentação consiste em transformação do açúcar em etanol e CO_2 , através de 5 ou 6 reações consecutivas, catalisadas por enzimas diferentes⁴⁹.

Os microorganismos podem ser considerados como sítios de reações microscópicas contendo numerosas enzimas, complementadas com cofatores que podem potencialmente reagir com substratos não naturais e então realizar transformações assimétricas com aplicações sintéticas úteis³³.

A capacidade das enzimas para atuarem como catalisadores quirais e específicos, tem sido atualmente bem reconhecida, particularmente na indústria farmacêutica, e só recentemente estes processos bioquímicos estão se tornando bem aceitos como processos de rotina em sínteses orgânicas⁵¹.

Devido ao fato das enzimas serem catalisadores tão eficientes e específicos para reações químicas, elas têm muitas aplicações industriais. Os exemplos mais conhecidos destes catalisadores naturais em grande escala industrial são na fabricação de cerveja, de pão e como componentes degradadores de resíduos de origem biológica para sabões. Químicos industriais gostariam de fazer mais uso das enzimas devido às vantagens que elas apresentam em relação aos catalisadores sintéticos⁵².

Em comparação com outros catalisadores, enzimas são excepcionais em alguns aspectos principais. As enzimas como uma classe são extremamente versáteis e catalisam um grande número de reações⁵⁴. Elas têm alta eficiência catalítica e somente uma pequena quantidade da enzima é suficiente para catalisar a

conversão de uma grande quantidade do substrato. As enzimas exibem suas atividades sob condições brandas de reação (devido à sua delicada estrutura proteica que é mantida por exemplo por forças de van der Waals e uma rede de ligações de hidrogênio) como pressão atmosférica, temperaturas em torno de 20 a 40°C e valores de pH próximos ao neutro. Essas propriedades das enzimas são extremamente úteis quando moléculas instáveis vão ser convertidas, sem reações laterais indesejáveis,⁴⁹ e isto minimiza problemas de isomerização, racemização, epimerização e rearranjos; aspectos que frequentemente afligem metodologia tradicional⁵¹.

Devido às suas condições brandas de uso, os processos enzimáticos reduzem gastos com energia, pois esses biocatalisadores podem catalisar reações a baixas temperaturas e pressões, ao invés de altas temperaturas e pressões que necessitam as convencionais catálises industriais⁵². Enzimas geralmente são muito seletivas em termos do tipo de reação que catalisam e com respeito à estrutura e estereoquímica do substrato e do produto.

Essas propriedades coletivamente, constituem a especificidade de uma enzima e são aspectos muito importantes para a exploração sintética (assimétrica e seletiva)⁵¹. As enzimas são mais específicas nas reações que elas catalisam pois não produzem produtos laterais⁵².

Além disso, o que determina sua utilidade sintética é o grau em que a enzima discrimina entre aspectos estruturais e estereoquímicos⁵¹.

Em transformações microbiológicas, as enzimas simplesmente atuam como catalisadores (biocatalisadores) para reações químicas. As enzimas aumentam a velocidade da reação, pois diminuem a

energia de ativação, como um catalisador normal faz⁴⁰.

Em transformações microbiológicas, não é importante se as células estão vivas ou não. O processo de vida de um microorganismo é requerido somente para a produção de enzimas, e o microorganismo por si próprio é simplesmente usado como uma bagagem de enzimas ou catalisadores. Nas transformações microbiológicas os substratos não precisam necessariamente ser naturais. A transformação de substratos artificiais também pode ser catalisada por enzimas. Teoricamente qualquer substrato pode ser usado para uma transformação microbiológica⁴⁰.

Embora as enzimas possam ser catalisadores efetivos para reações enantioseletivas, a relativa indiferença dos químicos sintéticos ao potencial deste grupo de catalisadores é uma consequência de uma série de circunstâncias:

1- As enzimas normalmente requerem meio aquoso, elas são preparadas, caracterizadas e manipuladas usando-se técnicas especializadas, tendo pouco em comum com outras áreas de química orgânica sintética, e elas são instáveis sob quaisquer condições que possam alterar sua estrutura⁵⁹.

2- Certas classes de reações enzimáticas (incluindo muitas reações que formam ligações entre moléculas orgânicas e muitas reações que envolvem a oxidação ou redução) envolvem cofatores⁵⁹ e estes muitas vezes são mais caros que as próprias enzimas⁵².

3- A seletividade do substrato de reações catalisadas por enzimas muitas vezes limita a generalidade de suas aplicações⁵⁹.

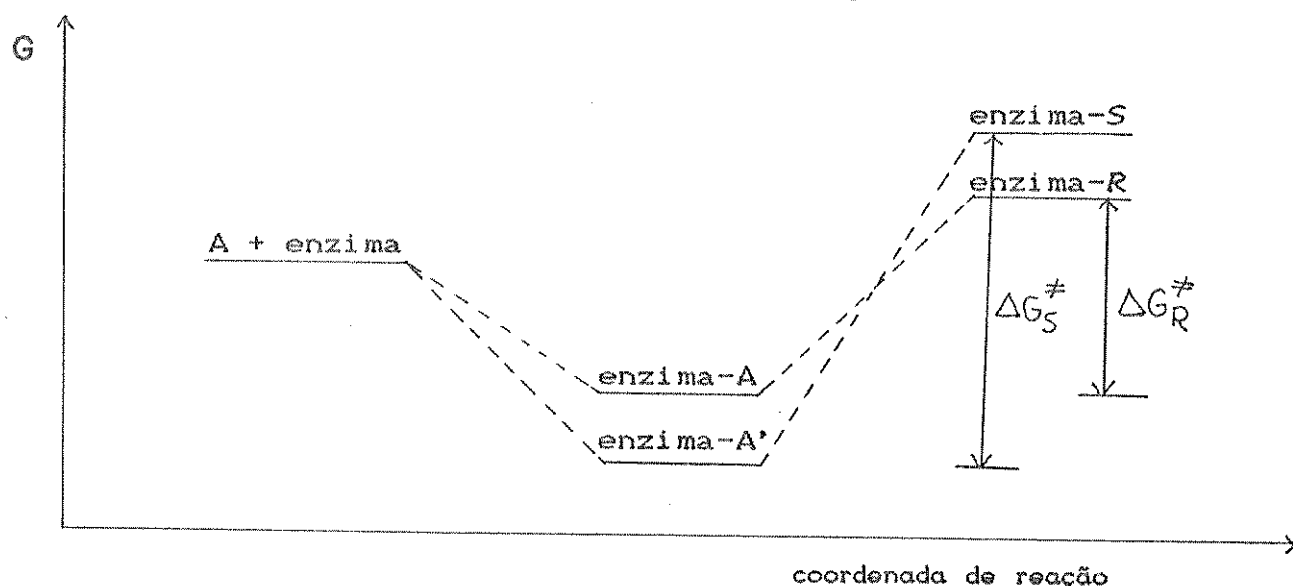
O uso de enzimas puras portanto é sempre inoportuno por causa de sua limitada utilidade e instabilidade, e também por razões econômicas. Podemos utilizar sistemas complexos de enzimas,

ou enzimas misturadas, algumas das quais podendo causar reações indesejadas. Tratamento físico ou químico como aquecimento, mudança de pH e adição de detergentes, solventes orgânicos ou inibidores específicos, podem levar a uma desativação das enzimas indesejadas⁴⁰.

1.4- Estereoseletividade das enzimas nas reduções de cetonas.

A catálise assimétrica ocorre quando um catalisador quiral (enzima) e um substrato proquiral (cetona) formam estados de transição diastereoméricos que diferem em energia, e a magnitude desta diferença de energia determina o excesso enantiomérico ($e.e. = (R) - (S) / (R) + (S)$), onde (R) e (S) são as quantidades dos enantiômeros)^{34a}. (Fig. 1)

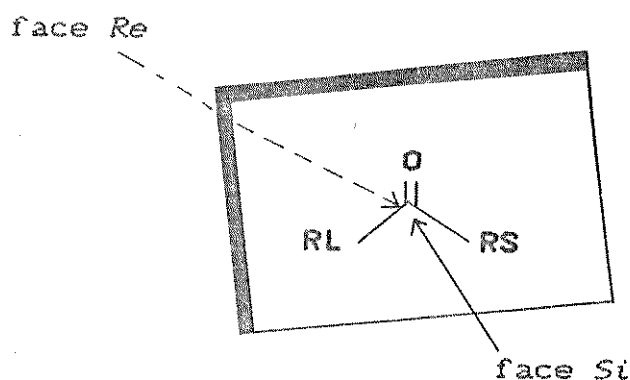
Figura 1 - Gráfico de energia



Como já visto anteriormente, certos microorganismos ou enzimas podem reduzir cetonas assimétricas com alto grau de

estereoespecificidade. De uma maneira geral é observada a regra de Prelog^{34a,34}, a qual prevê a configuração do álcool resultante. A regra de Prelog nos diz que a enzima de redução é capaz de diferenciar as duas faces enantiotópicas do substrato, se à cetona forem ligados grupos distintos, um grupo grande e um grupo pequeno. (Fig.2).

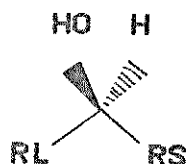
Figura 2



RL = grupo grande

RS = grupo pequeno

E o álcool formado deve ter a seguinte configuração:



A melhor estereoseletividade da redução com fermento de pão, é provavelmente devido à maior diferenciação em tamanho entre os dois grupos ligados ao centro reacional³⁹, ou seja, a enantioseletividade está diretamente ligada a uma maior diferenciação das faces Si e

Re pela enzima^{34a}, sendo então o excesso enantiomérico algo sensível ao tamanho dos substituintes sobre o carbono carbonílico da cetona³². Então se a enzima é capaz de discriminar o volume estérico dos substituintes no substrato, ela pode ser capaz de produzir o álcool formado num alto rendimento ótico²⁸.

A estratégia de fazer um microorganismo reconhecer o tamanho dos substituintes em um substrato é um bom artifício para controlar e/ou melhorar o curso estereoquímico da reação²⁸. Assim em algumas transformações microbiológicas é possível obter-se compostos de estereoquímica desejada através de modificações no substrato⁵⁰, e esta possibilidade determina para as enzimas uma grande utilidade em sínteses.

Quando se trabalha com células intactas, existe todo um complexo enzimático dentro destas. Portanto, na redução, uma ou mais enzimas podem interagir com o substrato. Se apenas uma oxiredutase interagir com as duas faces do grupo carbonila, formando dois estados de transição diastereoméricos (Fig.3), um dos quais é mais favorecido que o outro, o álcool formado deve possuir alta quiralidade. Por outro lado, se duas ou mais oxiredutases interagirem com as faces do grupo carbonila, formando álcoois de quiralidades opostas, a reação não será estereoespecífica^{34a}.

A maior complicação em se usar células intactas é que o processo é muitas vezes somente parcialmente enantioseletivo. Isto pode ser interpretado em dois caminhos:³⁴

- 1- A cetona pode ser reduzida por uma única oxiredutase que interage com ambas faces do grupo carbonila para formar dois estados de transição diastereoméricos, um dos quais é mais

favorecido que o outro.

2- Duas ou mais oxiredutases competindo em células intactas podem gerar álcoois de configurações opostas a diferentes velocidades.

No primeiro caso a enantioseletividade é independente de mudanças na concentração do substrato, enquanto que no segundo não é³⁴.

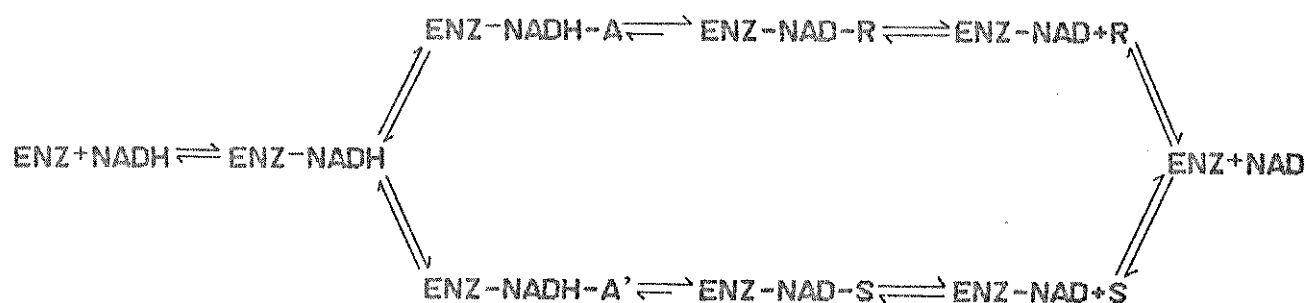
Foi constatado que a pureza ótica mudava com a concentração do substrato, isto demonstra que o fermento de pão contém ao menos duas oxiredutases³⁴. concluindo-se então, que um fator muito crítico afetando a enantioseletividade destas reduções é a concentração do substrato, devido à presença de enzimas de quiralidades opostas competindo no fermento^{34a}.

Considerando-se uma cetona proquiral com faces enantiotópicas *Re* e *Si*, que é reduzida para um álcool quiral. Complexação do catalisador quiral (a enzima), sobre a face *Re* leva a um enantiômero, enquanto que o outro enantiômero é formado por complexação sobre a face *Si*. Se a enzima é incapaz de discriminar entre as duas faces, o álcool resultante será obtido como um racemato. Alta enantioseletividade é obtida quando a enzima é capaz de discriminar entre as duas faces enantiotópicas do substrato. Essa enantioseletividade é geralmente expressa em excesso enantiomérico (e.e.)³⁴.

Para que ocorram as reações é necessária a presença de cofatores (NADH ou NADPH). Estes fornecem o equivalente de redução na reação^{34a}.

Assumindo que NADH é usado como coenzima temos: (Fig.3)

Figura 3



ENZ = Enzima

A e A' = Faces do substrato

A enzima primeiro forma o complexo Enz-NADH. Subsequentemente a cetona proquiral liga-se a este complexo ou pela face Re ou pela face Si, para gerar os dois complexos ternários, os quais têm diferentes graus de estabilidade. Estes complexos ternários sofrem então redução catalítica para dar os enantiômeros (R) e (S)^{34a}. (Fig. 3)

1.5- Fermento de Pão (*Saccharomyces cerevisiae*)

Saccharomyces cerevisiae (S.c.), o comum fermento de pão tem sido amplamente empregado para efetuar reduções estereoespecíficas de vários compostos carbonílicos substituídos⁵⁵, e estas reduções assimétricas microbiológicas, têm se tornado muito úteis na obtenção de álcoois quirais secundários opticamente ativos³³.

Devido ao fato de um único microorganismo conter um número de oxiredutases, ele pode servir de intermediário na redução de uma variedade de cetonas artificiais; uma vez que a redução de

cetonas naturais é uma reação comum em seu metabolismo, para produzir álcoois quirais de notável pureza ótica. Reduções deste tipo têm sido usadas para a introdução do centro quiral chave nas moléculas alvo, em numerosas sínteses totais^{34a}.

Entre os vários sistemas investigados para processos de oxiredução assimétrica, o fermento de pão é de particular interesse porque é comercialmente disponível, superando então o problema de cultivo de culturas, e devido à variedade de reações de transferência de hidrogênio que podem ser realizadas⁵⁶. O fermento de pão é um candidato para a preparação de álcoois quirais porque além de ser facilmente obtido, ele é um reagente barato, e a redução é muito eficiente em muitos casos⁵⁷.

Além disso a metodologia experimental para manusear enzimas é muito simples. Fermento de pão é também de fácil uso, visto que, frequentemente, tudo que é necessário é colocar água, fermento e o substrato. O fermento por si próprio contém nutrientes suficientes para efetuar a reação³³.

As enzimas responsáveis pela redução de cetonas a álcoois, são provavelmente na maior parte oxiredutases dependentes do cofator nicotinamida, embora as enzimas específicas ainda não terem sido identificadas. Várias enzimas podem estar presentes no fermento de pão que são capazes de reduzir o substrato⁵⁸, não sendo possível discutir qualquer detalhe da influência dessas estruturas na estereoespecificidade⁵⁴.

O mecanismo dessas reduções procede via transferência de hidreto^{34a,59}.

Reduções assimétricas com fermento de pão, de uma série de cetonas aromáticas já foram realizadas^{28,56,60}.

1.5.1- Doadores de elétrons e regeneração de cofatores

É conhecido que o fermento de pão não contém nenhuma hidrogenase⁶¹. Seria vantajoso se houvesse uma hidrogenase dentro da célula, pois poderia-se regenerar o NADH ou NADPH pelo simples borbulhamento de hidrogênio na mistura reacional⁶².

As reduções somente serão efetivas se os cofatores forem regenerados *in situ* por doadores de elétrons, tal como o carboidrato ou o etanol. Porém, o microorganismo possui um certo poder de redução dentro de sua célula. Supõe-se que são alguns açúcares presentes que, através de reações metabólicas, regeneram o cofator, sendo este um fator limitante na redução⁶¹.

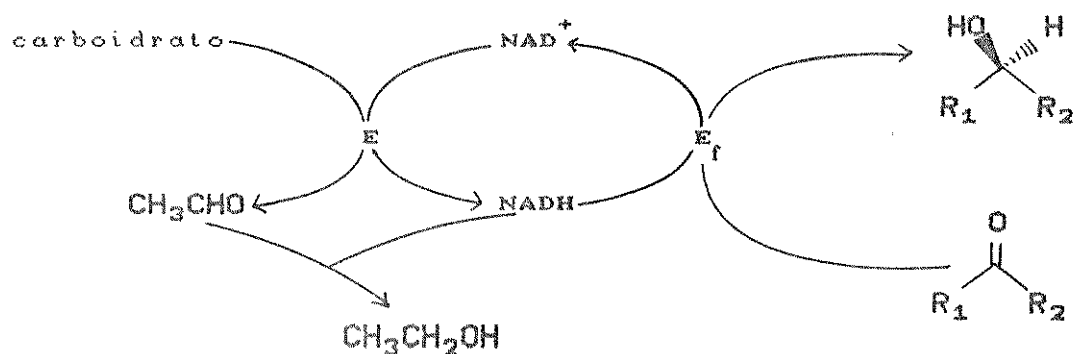
Segundo Nakamura⁵⁷, NADPH é a coenzima necessária para a redução de α -cetoésteres, no fermento de pão. Como a quantidade do agente redutor presente na célula do fermento é limitada a um nível muito baixo, para que a reação prossiga continuamente, é necessário um caminho biológico para reduzir NADP^+ a NADPH pela pentose fosfato, que origina-se da glicose-6-fosfato. Sabe-se que o fermento de pão tem alguns sacarídeos em sua célula, sendo então capaz de produzir NADH pela pentose fosfato, e portanto a célula do fermento de pão tem poder redutor sem adicionar glicose⁵⁷:

Pode-se regenerar a coenzima também pela adição de glicose à mistura reacional, como consequência disto a concentração de NADPH aumentará e mudará o e.e. do produto, pois a concentração de glicose exerce um grande efeito sobre o e.e.⁵⁷.

A redução biocatalítica pode ser diferenciada de acordo com a natureza do doador e a rota de transporte do elétron do doador ao substrato⁶¹.

Voltando à questão da regeneração de cofatores, podemos citar algumas rotas. A mais usada é a que emprega o carboidrato como doador de elétrons, através do mecanismo (Fig. 4)⁶¹.

Figura 4



A utilização do carboidrato tem a desvantagem que o acetaldeído formado na degradação deste, reage preferencialmente com o NADCP>H formando etanol, numa via principal sendo que somente o NADCP>H excedente será utilizado na redução assimétrica de cetonas, podendo causar um abaixamento no rendimento químico. A reação desejada (redução da carbonila) torna-se então uma reação lateral⁶¹.

O outro inconveniente para esta rota, é que os carboidratos podem sofrer cinco ou seis reações consecutivas, antes do NADCP>H ser formado⁶¹.

No procedimento que utiliza açúcar, frequentemente muitas desvantagens são encontradas:⁵⁶

1- Uma melhor porcentagem de redução de cetonas é encontrada somente em dois ou mais dias, fazendo-se adições de várias porções da mistura açúcar/fermento fresco/água, ao caldo original.

2- O caldo vigorosamente fermentado, a grande quantidade de

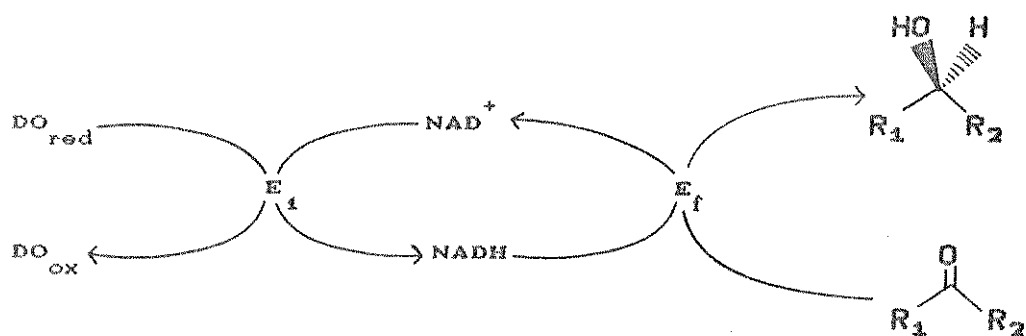
fermento e a solução de açúcar requerem aparatos volumosos.

3- Fermentação alcoólica do açúcar oferece vários subprodutos, e um grande excesso de etanol é formado, dificultando a purificação do carbinol desejado (tem sido constatada que a formação de 1 mol de carbinol secundário é acompanhada pela formação de 200-2000 moles de etanol e portando requer de 100-1000 moles de glicose por mol de substrato (cetona) para ser reduzido).

4- A extração do carbinol formado de grandes quantias de misturas de fermentação, envolve tedioso trabalho.

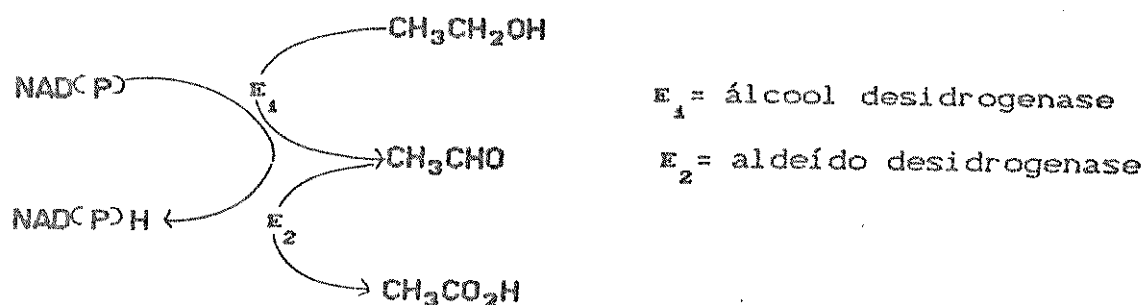
Teria-se um sistema ideal, onde o doador de elétrons (DO_{red}) convertesse NAD(P) em NAD(P)H em um único passo irreversível, e o NAD(P)H sendo então consumido na reação catalisada por E_f. Duas enzimas isoladas de diferentes fontes podem ser combinadas nesta rota (Fig. 5)⁶¹.

Figura 5



O etanol pode ser usado como doador de elétrons, para a regeneração do cofator⁵³. (Fig. 6)

Figura 6



Porém este sistema é insatisfatório por duas razões: o poder de redução do sistema é baixo e o acetaldeído produzido desativa muitas enzimas, tendo como vantagem apenas o baixo custo do etanol⁵⁹.

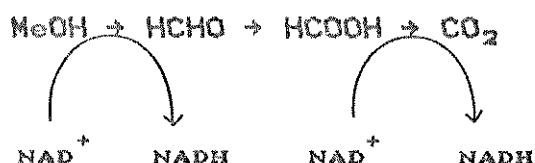
O etanol pode se tornar altamente tóxico ao fermento gerando células mutantes. Abaixo de uma certa concentração de etanol, a alteração das proporções de NAD/NADH e da concentração de acetaldeído não é suficiente para causar inibição, mas acima desta concentração estes efeitos se tornam importantes. A viabilidade da reação se dá quando a concentração de etanol está abaixo de 100g/l de solução⁶⁰.

No processo de fermentação fermento/álcool, é sugerido que a capacidade para evitar acúmulo de acetaldeído é um pré-requisito para a chamada tolerância de etanol⁶¹.

As reações envolvendo a oxidação do metanol a CO_2 por microorganismos são consideradas um sistema útil para regeneração de cofatores⁴⁹.

É um processo vantajoso pela eliminação de CO_2 , não causando problemas no isolamento do produto formado⁴⁹. (Fig. 7)

Figura 7



1.5.2- Reduções sem adição de doadores de elétrons

Mas, cetonas podem ser reduzidas por fermento de pão, sem adição de carboidrato ou qualquer outro doador de elétrons, pelo uso de quantidades apropriadamente maiores de material celular⁶¹, e as porcentagens de redução de cetonas e os excessos enantioméricos dos álcoois obtidos são muito similares para as reduções feitas na presença ou ausência de açúcar⁵⁶.

A reação sem açúcar apresenta muitas vantagens:⁵⁶

1- Um alto rendimento do carbinol pode ser obtido em pouco tempo (4-24 horas), através de tratamento do substrato (cetona) com um grande excesso de fermento suspenso numa pequena quantidade de água.

2- Sob estas condições, o processo de fermentação não é tão vigoroso e a quantidade total de mistura de fermentação não é tão volumosa como nas reações feitas na presença de açúcar.

3- Em reações feitas com grandes quantias de fermento, o etanol no produto bruto de reação não é mais que 20% e produtos voláteis podem ser purificados usando-se técnicas usuais de purificação.

4- Trabalhos usando o método sem açúcar são menos tediosos

e recupera-se o produto (carbinol) mais o substrato (cetona), numa quantidade de 70-100% do substrato adicionado.

Além disso, Torre e colaboradores⁵⁸, em todos os seus experimentos com e sem açúcar, constataram que em todos os casos o rendimento do carbinol obtido através do método sem açúcar era maior, e neste método a produção de etanol é fortemente reduzida.

Um problema que pode ocasionalmente afetar a reprodutibilidade da reação é o fato de que, o fermento usado nem sempre ser de mesma qualidade. Excluído este fator, a reação depende somente das condições de cultura: o meio, a temperatura e o estágio de crescimento⁶¹.

OBJETIVOS

O objetivo deste projeto é o desenvolvimento de rotas sintéticas estereoespecíficas de algumas (R)-(-)-Ariletanolaminas, visando um método econômico e acessível para a produção em escala industrial desses compostos, que constituem os princípios ativos de vários medicamentos utilizados no país.

Pretende-se desenvolver a síntese estereoespecífica de algumas (R)-(-)-Ariletanolaminas, através de reações semelhantes.

Os compostos do objetivo de síntese deste projeto a princípio foram: (-)-ubina (3), (-)-fenilefrina (4), (-)-feniletanolamina (5), (-)-isoproterenol (6) e (-)-feniramidol (43).

A proposta deste plano de pesquisa, é introduzir na rota sintética das ariletanolaminas uma etapa de transformação assimétrica microbiológica, com o objetivo de se obter um alto excesso enantiomérico do isômero desejado. A etapa em questão é a redução microbiológica estereoespecífica, utilizando-se fermento de pão comercial (*Saccharomyces cerevisiae*), de derivados da acetofenona com estrutura $ArCOCH_2X$ (onde $X = Cl$ ou N_3).

CAPÍTULO II

2- RESULTADOS E DISCUSSÕES

2.1- Rota sintética A

A rota sintética A é a mesma utilizada por Brown³⁷, que realizou através desta rota a síntese assimétrica da ubina (3) (já citada no esquema 9).

A etapa inicial neste trabalho é a obtenção do centro assimétrico através de redução microbiológica de compostos derivados da α -cloroacetofenona (36), usando-se fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*).

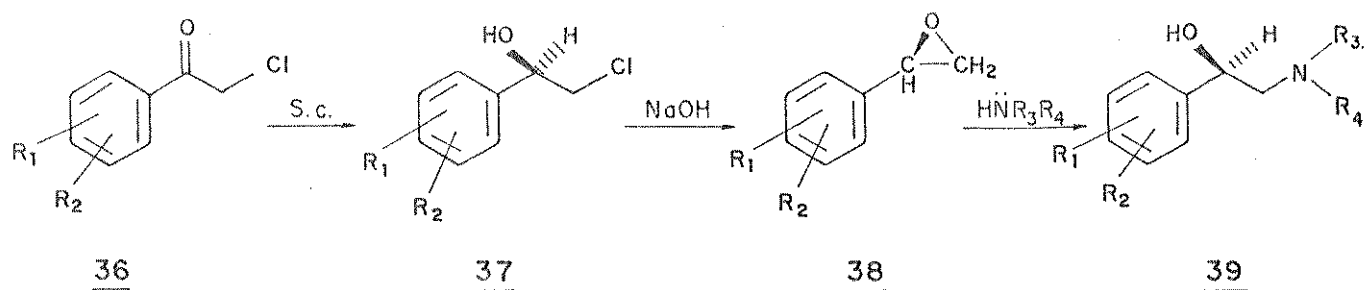
Esta redução foi realizada usando-se três métodos diferentes:

Método A - com adição de carboidrato⁶⁴

Método B - sem adição de carboidrato ou etanol⁵⁶

Método C - bioredução em sistemas orgânicos água e solvente⁶⁵.

Esquema 12 - Rota Sintética A



2.1.2- Síntese do Cloridrato de (-)-Ubina (42)

A ubina é um produto natural e foi isolada pela primeira vez do cacto mexicano *Dolichothele uberiformis*⁶⁶.

Este composto 42 foi sintetizado através de três procedimentos semelhantes, com a finalidade de se comparar rendimentos químicos e óticos.

2.1.2.1- Procedimento 1

A preparação da ubina foi feita a partir da redução da α -cloroacetofenona (40), através do Método A⁶⁴ (com adição de carboidrato). Foi feita uma pequena modificação no procedimento descrito por Seebach⁶⁴. Adicionou-se pequena quantidade de $ZnSO_4$, como sugerido por McLeod^{60a}. Sobre o efeito da adição do íon zinco há teorias conflitantes. Pode-se dizer da função do zinco na ligação direta do substrato ao sítio ativo, ou da necessidade do íon zinco para inibir fortemente a consumação de açúcar pelo fermento^{60a}. O produto 41 foi obtido em 39% de rendimento químico, através deste método e foi recuperada 11% da cetona de partida (40).

A haloidrina (41) foi caracterizada através de seu espectro de RMN¹H (E-01), onde apresentou um singlete (sinal largo) em 2,95ppm (1H) referente ao OH, um multiplete em 3,58ppm (2H) referente ao CH₂, um duplo duplete em 4,75ppm (1H; J= 8,0 e 4,4 Hz) referente ao CH e um singlete em 7,28ppm (5H) referente aos prótons aromáticos. Esses dados estão compatíveis com a literatura⁶⁷. No espectro de infravermelho (E-02), observou-se uma

banda larga em 3.410 cm^{-1} , referente à hidroxila alcoólica.

A cloridrina (41) apresentou $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -41,4^{\circ}$ (c 1,77, C_6H_{12}), com uma pureza ótica de 86% e configuração do carbono assimétrico (R). Esse valor foi obtido através de comparação com a literatura⁶⁷ ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} -48,1^{\circ}$, 100% de pureza ótica).

Pensou-se ser esta uma boa rota sintética pois, as haloidrinas são intermediários convenientes para a preparação de β -aminoálcoois, via óxido de estireno (17). A configuração do carbono assimétrico é mantida, assim haloidrinas (R) dão epóxidos (R), e a rota sintética oferece bons rendimentos³⁷. E de uma maneira geral, epóxidos quirais são frequentemente materiais úteis de partida em sínteses enantioespecíficas⁶⁸.

Submeteu-se então o composto 41 a uma reação de epoxidação. Esta síntese foi feita usando-se um sistema monofásico (etanol/água), em meio básico (NaOH)⁶⁹. Esta reação apesar de ser rápida apresentou sub produtos e somente um rendimento de 52% na obtenção de 17.

O composto 17 foi caracterizado através de seu espectro de RMN¹H (E-03), onde apresentou dois duplos dupletes em 2,58 (1H; J= 2,4 e 6,4 Hz) e 2,98ppm (1H; J= 4,0 e 6,4 Hz) referentes aos prótons metilênicos (CH_2), outro duplo duplete em 3,70ppm (1H; J= 2,4 e 4,0 Hz) referente ao CH e um singlete em 7,20ppm (5H) referente aos prótons aromáticos. Este espectro está idêntico ao da literatura⁷⁰.

O óxido de estireno então obtido apresentou $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +36,2^{\circ}$ (c 3,19, C_6H_6), com uma pureza ótica de 82% e configuração do carbono assimétrico como sendo (R). Este valor foi obtido comparando-se com a literatura⁶⁷ ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} +42,2^{\circ}$, 95% de pureza

ótica).

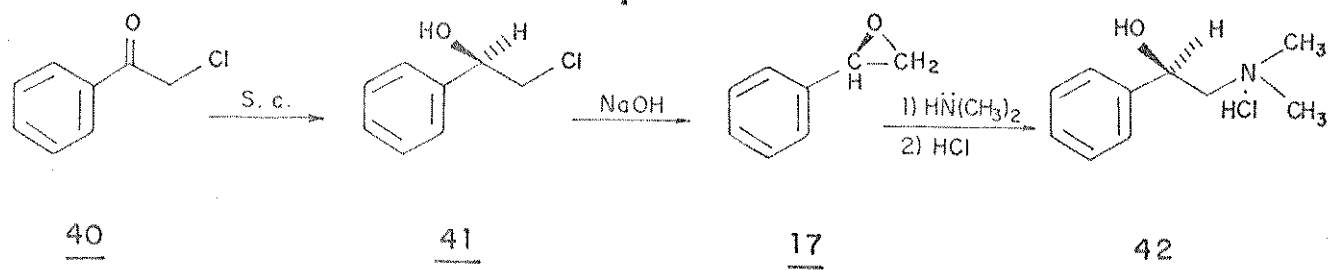
A ubina (3), foi obtida através de reação entre óxido de estireno (17) com dimetilamina a 65°C^{66} . Obteve-se a base livre, porém a reação não foi muito seletiva, pois o produto bruto apresentou duas manchas no solvente F (éter, metanol, hidróxido de amônio - 17:2:1)⁷¹, uma delas com valor de $\text{RF} = 0,86$, correspondente à ubina⁶⁶. Neste procedimento o produto foi purificado por cromatografia em coluna de alúmina neutra, com um rendimento de 65%. Esta por sua vez foi convertida ao respectivo cloridrato, através de borbulhamento de HCl gasoso. (Esquema 13).

O cloridrato de ubina (42) foi caracterizado através de seu espectro de RMN^1H (E-05), onde apresentou um singlete em 3,00ppm (6H) referente às metilas ligadas ao nitrogênio, um multiplete em 3,40ppm (2H) referente ao CH_2 , um duplo duplete em 5,20ppm (1H; $J = 8,0$ e $5,6$ Hz) referente ao CH e um singlete em 7,50ppm (5H) referente aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-06), observou-se uma banda larga em 3.330cm^{-1} , referente à hidroxila alcoólica. O ponto de fusão obtido foi $146-147^{\circ}\text{C}$. Verificou-se que os dados obtidos estavam compatíveis com a literatura⁶⁶.

O cloridrato de ubina (42) apresentou $[\alpha]_{\text{D}}^{23,5} -73,3^{\circ}$ (c 0,16, etanol absoluto), com uma pureza ótica de 93% e configuração do carbono assimétrico como sendo (R). Esse valor foi obtido comparando-se com a literatura⁷² ($[\alpha]_{\text{D}}^{23,5} +78,8^{\circ}$, opticamente puro, configuração do carbono assimétrico (S)).

O rendimento global desta síntese foi de apenas 13%.

Esquema 13



2.1.2.2- Procedimento 2

Neste procedimento a cloridrina (41) também foi preparada através do método A, a partir da α -cloroacetofenona, e pode-se comprovar então a reprodutibilidade desta redução.

O composto 41 foi obtido em 38% de rendimento e recuperou-se 8% da cetona de partida. A identificação de 41 foi feita através de espectroscopia de RMN¹H e infravermelho (E-01 e E-02), e os dados obtidos são idênticos aos relatados no procedimento 1.

O composto apresentou $[\alpha]_D^{25} -41,8^\circ$ (c 1,79, C₈H₁₂). O valor da rotação ótica foi obtido nas mesmas condições do procedimento 1 e a pureza ótica do composto era 87%.

Submeteu-se 41 a uma reação de epoxidação, em um sistema bifásico contendo éter etílico/pentano em meio básico (NaOH)³⁷. O rendimento desta reação foi de 74%. A identificação de 17 foi feita através de espectroscopia de RMN¹H, e os dados espectrais obtidos são idênticos aos relatados no procedimento 1 (E-03).

O óxido de estireno (17) apresentou $[\alpha]_D^{25} +36,9^\circ$ (c 3,25, C₈H₈). O valor da rotação ótica foi obtido nas mesmas condições do procedimento 1, e a pureza ótica de 17 era 83%.

O cloridrato de ubina foi então obtido através de reação entre 17 e dimetilamina a 55°C⁶⁶. Obteve-se a base livre e esta

foi convertida ao seu cloridrato através de borbulhamento de HCl gasoso. O sólido obtido foi recristalizado e o rendimento foi de 79%. (Esquema 13).

O composto 42 foi caracterizado espectroscopicamente através de RMN¹H e infravermelho, e esses dados bem como o ponto de fusão são idênticos aos descritos no procedimento 1.

O cloridrato de ubina apresentou $[\alpha]_D^{23,5} -71,7^\circ$ (c 0,18, etanol absoluto), com uma pureza ótica de 91% e configuração do carbono assimétrico como sendo (R). Este valor foi obtido comparando-se com a literatura⁷².

O rendimento global da síntese neste procedimento foi de 22%.

2.1.2.3- Procedimento 3

Neste procedimento, a redução da α -cloroacetofenona (40) foi feita usando-se o método B (sem adição de carboidrato ou etanol). O produto 41 foi obtido em 74% de rendimento e não se recuperou a cetona de partida.

A haloidrina (41) foi caracterizada através de seus espectros de RMN¹H e infravermelho (E-01 e 02), e os dados espectrais obtidos são idênticos aos relatados no procedimento 1.

O composto 41 apresentou $[\alpha]_D^{25} -38,9^\circ$ (c 1,71, C₈H₁₂). O valor da rotação ótica foi obtido nas mesmas condições do procedimento 1, e sua pureza ótica era 81%.

Submeteu-se o composto 41 a uma reação de epoxidação em um sistema bifásico contendo éter etílico em meio básico (NaOH)⁶⁹. O composto 17 foi obtido em 89% de rendimento e apresentou

$[\alpha]_D^{25} +33,5^\circ$ (c 3,21, C_8H_8), com pureza ótica de 75%. O valor da rotação ótica foi obtido nas mesmas condições do procedimento 1.

A ubina foi obtida através de reação entre 17 e dimetilamina a $55^\circ C^{66}$, e a base livre obtida foi convertida ao cloridrato, este foi recristalizado e o rendimento foi de 79%, na obtenção de 42. (Esquema 13)

O cloridrato de ubina (42) foi caracterizado através de seus espectros de RMN^1H e infravermelho (E-05 e 06). Esses dados bem como o ponto de fusão são idênticos aos descritos no procedimento 1.

O produto 42 apresentou $[\alpha]_D^{23,5} -71,2$ (c 0,15, etanol absoluto), com uma pureza ótica de 90% e configuração do carbono assimétrico como sendo (R). Esse valor foi obtido comparando-se com a literatura⁷².

O rendimento global neste procedimento foi de 52%.

O fato de que o óxido de estireno (17) reage com dimetilamina com bom rendimento, para produzir a ubina (3), sugere que esta seria uma valiosa fonte de derivados de β -amino- α -feniletilálcoois¹⁶.

Na obtenção de 41 obteve-se um rendimento de 74% através do método B e de apenas 39% usando-se o método A.

Constatou-se através desses três procedimentos diferentes, mas semelhantes, que o procedimento 3 é o que apresenta melhor rendimento químico para a preparação do óxido de estireno (17). Este foi obtido em 66% de rendimento a partir da α -cloroacetofenona. Embora a pureza ótica seja ligeiramente menor neste procedimento o aumento do rendimento químico é bem significativo.

Optou-se por usar então o procedimento 3 na obtenção de 17 nas sínteses subsequentes, visto que os óxidos de arenos serão os intermediários na preparação dos respectivos aminoálcoois, variando-se as aminas nas reações de aminação, para se obter os fármacos desejados.

2.1.3- Síntese do (-)-feniramidol (43)

O feniramidol foi sintetizado através da rota sintética A (Esquema 12), usando-se o procedimento 3 (item 2.1.2.3) para obtenção de 17, que foi obtido através do composto 41.

O composto 41 apresentou $[\alpha]_D^{25} -36,4^\circ$ (c 1,73, C_8H_{12}), cuja pureza ótica era de 76%.

O composto 17 apresentou $[\alpha]_D^{25} +31,5^\circ$ (c 3,19, C_8H_8), cuja pureza ótica era de 71%.

Os dados espectrais de 41 e 17 são idênticos ao item (2.1.2.1) e os valores das rotações óticas foram obtidos nas mesmas condições deste item.

O feniramidol (43) foi sintetizado através de reação entre 17 e 2-aminopiridina em meio básico (amônia e sodamida)⁷³. O produto obtido foi cristalizado em metanol aquoso e o rendimento desta etapa da síntese foi de 58%. (Esquema 14)

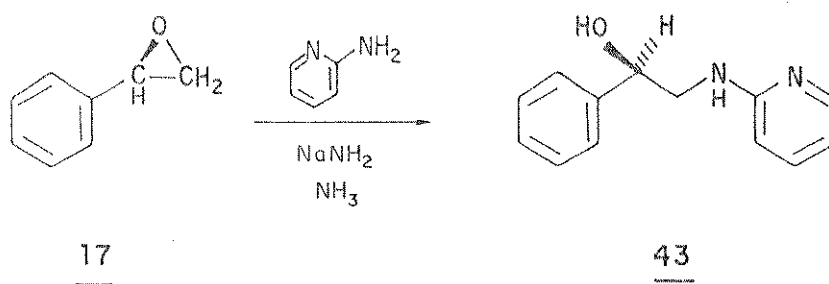
O composto 43 foi caracterizado através de seu espectro de RMN¹H (E-07), onde apresentou dois singletes largos em 3,18ppm (1H) e 5,20ppm (1H), que desaparecem em D₂O. Apresentou um duplete em 3,90ppm (2H; J= 6,0 Hz) referente ao CH₂ e um multiplete em 4,85ppm (1H) referente ao CH, além dos sinais correspondentes aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-08)

observou-se absorções em 3.290 e 3.200cm^{-1} , referentes aos estiramentos de NH e OH. O ponto de fusão obtido foi $84-87^{\circ}\text{C}$, que está compatível com a literatura⁷³.

O feniramidol apresentou $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -33,9^{\circ}$ (c 0,47, CHCl_3). Porém, o valor da rotação ótica deste composto não foi encontrado na literatura.

O rendimento global da síntese foi de 38%.

Esquema 14



2.1.4- Síntese da (-)-feniletanolamina (5)

A feniletanolamina foi sintetizada através da rota sintética A (esquema 12), usando-se o procedimento 3 (item 2.1.2.3) para a obtenção de 17, que foi obtido através do composto 41.

O composto 41 apresentou $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -37,5^{\circ}$ (c 1,79 C_6H_{12}), cuja pureza ótica era de 78%.

O composto 17 apresentou $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +33,8^{\circ}$ (c 3,23, C_6H_6) cuja pureza ótica era de 76%.

Os dados espectrais de 41 e 17 estão relatados no item 2.1.2.1 e os valores das rotações óticas foram obtidos nas mesmas condições deste item.

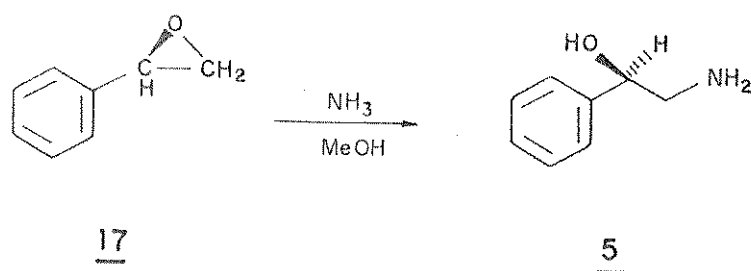
A feniletanolamina (**5**) foi obtida através de reação entre **17** e amônia em metanol⁷⁴. O produto obtido foi cristalizado em diclorometano/hexano e o rendimento desta etapa da síntese foi de 26%. (Esquema 15)

O composto **5** foi caracterizado através de seu espectro de RMN¹H (E-09), onde apresentou um multiplete em 2,75ppm (2H) referente ao CH₂, um duplo duplete em 4,55ppm (1H; J= 5,6 e 8,0 HZ) referente ao próton do carbono carbinólico, e um singlete em 7,23ppm (5H) referente aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-10), observou-se absorção em 3.370cm⁻¹ e uma banda larga em 3.030cm⁻¹, referentes aos estiramentos de NH e OH. O ponto de fusão obtido foi 51-54°C. Verificou-se que os dados estavam compatíveis com a literatura⁷⁵.

A feniletanolamina apresentou $[\alpha]_D^{23} -36,6^\circ$ (c 2,43, etanol absoluto), com uma pureza ótica de 76% e configuração do carbono assimétrico como sendo (R). Esse valor foi obtido comparando-se com a literatura⁷⁵ ($[\alpha]_D^{23} +47,9^\circ$, opticamente puro, configuração do carbono assimétrico (S)).

O rendimento global da síntese foi de 17%.

Esquema 15



2.1.5- Tentativa de síntese da (-)-fenilefrina (4)

Um dos objetivos deste trabalho foi o estudo da viabilidade da síntese assimétrica de fármacos de estrutura 39, onde R_1 ou R_2 ou ambos sejam iguais a OH, utilizando-se fermento de pão na criação do centro quiral.

Sabendo-se que os fenóis são agentes germicidas achou-se conveniente fazer a proteção das hidroxilas fenólicas.

Vários pesquisadores têm mostrado que substituintes retirando elétrons aumentam a velocidade da redução^{32,67,76,77}. Grupos retirando elétrons aumentam a velocidade de redução em alquilarilcetonas⁷⁶, e esta observação sugere que pode ser possível reduzir compostos carbonílicos se efeitos eletrônicos apropriados estiverem presentes⁷⁷.

Sabendo-se então da necessidade de se fazer a redução com as hidroxilas fenólicas protegidas e da necessidade de um substituinte (halogênio) retirando elétrons sobre o carbono carbonílico, para gerar a haloidrina, tentou-se fazer a cloração do composto 3'-hidroxiacetofenona (44) usando como agente halogenante o cloreto de cobre (II)⁷⁸.

Porém esta tentativa não foi bem sucedida, obteve-se como produto um líquido escuro e viscoso, insolúvel em tetracloreto de carbono e clorofórmio deuterado, solventes comumente usados em espectroscopia de RMN¹H. Tentou-se verificar se o produto esperado na reação tinha sido obtido através de espectroscopia de infravermelho, mas concluiu-se que a reação não tinha sido bem sucedida.

Optou-se por fazer primeiramente a proteção da hidroxila

fenólica de 44, e depois a redução microbiológica, com a hidroxila fenólica protegida de 45, verificando se o grupo protetor não interferiria nesta redução, e seguido disto fazer a cloração na posição α à carbonila de 45.

Através de reação entre 44 e cloreto de benzila em presença de K_2CO_3 anidro⁷⁹ obteve-se 45 em 90% de rendimento. O composto 45 foi caracterizado através de seu espectro de RMN^1H (E-11), onde apresentou um singlete em 2,38ppm (3H) referente à metila terminal, um singlete em 4,95ppm (2H) referente ao grupo metilênico, um multiplete em 6,90-7,45ppm (9H) referente aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-12) observou-se absorção em $1.685cm^{-1}$ referente ao estiramento $C=O$, indicando a presença de carbonila conjugada.

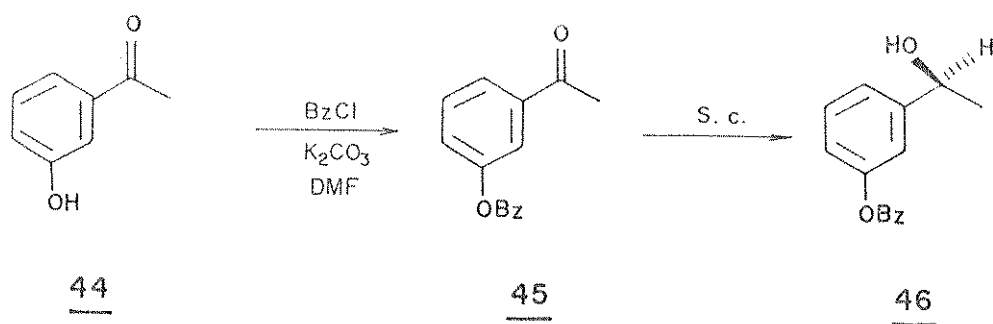
Foi feita a tentativa de redução microbiológica de 45, através do método B, a qual foi bem sucedida, apesar de ter sido muito lenta, e com baixo rendimento, o que já era esperado devido à ausência de substituintes retirando elétrons no carbono α à carbonila³². O composto 46 foi obtido em apenas 8% de rendimento e recuperou-se 21% da cetona de partida, sendo que o restante da cetona de partida (45) foi transformado em produtos laterais não identificadoss. O composto 46 foi caracterizado através de seu espectro de RMN^1H (E-13), onde apresentou um duplete em 1,40ppm ($J = 8,0$ Hz) referente à metila, mas a integração indicava 4H, supondo-se então estar aí presente também o OH, um quarteto em 4,73ppm (1H) referente ao CH, um singlete em 5,03ppm (2H) referente ao grupo metilênico vizinho ao oxigênio, um multiplete entre 6,60-7,40ppm (9H) referente aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-14)

observou-se uma banda larga em 3.390cm^{-1} referente à hidroxila alcoólica.

O composto 46 apresentou $[\alpha]_D^{24,5} -27,28$ (c 0,25, CHCl_3). Esse composto é inédito na literatura.

Esse resultado foi animador e sabe-se que não necessariamente em todos os casos, mas normalmente um aumento na velocidade de redução também aumenta a indução ótica³⁷, e que a diferenciação cinética pode ser devida à influência estérica e/ou eletrônica dos substituintes³². Conforme proposto nesta rota sintética há necessidade de um átomo de halogênio α à carbonila, para a obtenção das haloidrinas. Pretendia-se fazer a cloração na posição α à carbonila e utilizar a rota sintética A, desprotegendo-se então a hidroxila fenólica para obter-se as estruturas dos fármacos desejados.

Esquema 16



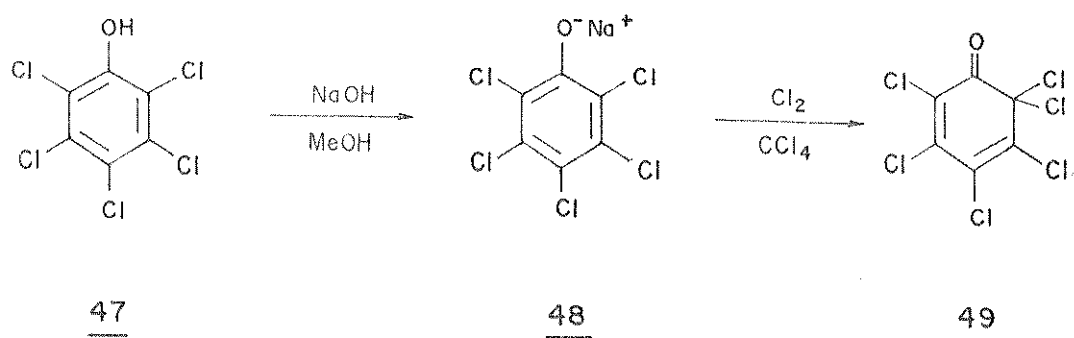
Tentou-se inicialmente fazer a cloração de 45 com cloreto de cobre (II)⁷⁸, por ser esse um método simples de se fazer esta reação, porém essa tentativa foi fracassada.

Tentou-se então fazer-se a halogenação usando como agente halogenante o hexacloro-2,4-ciclohexadienona (49)⁸⁰. Este foi preparado a partir de pentaclorofenol (47) e NaOH , obtendo-se

então o pentaclorofenóxido de sódio (48). A reação entre 48 e cloro produziu 49 em 82% de rendimento. (Esquema 17).

O composto 49 foi caracterizado através de seu espectro de infravermelho (E-15), onde apresentou absorção em 1.700cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$. O ponto de fusão obtido foi de $48-51^{\circ}\text{C}$. Esses dados estão compatíveis com a literatura⁸⁰.

Esquema 17



Através de reação entre 45 e 49 obteve-se 50, em rendimento quantitativo. Este foi caracterizado através de seu espectro de RMN^1H (E-16), onde apresentou um singlete em 4,476ppm (2H) referente ao grupo metilênico vizinho ao cloro, um singlete em 5,090ppm (2H) referente ao grupo metilênico vizinho ao oxigênio, e um multiplete em 7,329ppm (9H) referentes aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-17) observou-se absorção em 1.695cm^{-1} , referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$. O ponto de fusão obtido foi $69-73^{\circ}\text{C}$.

Foi feita a redução microbiológica de 50 através do método B, e obteve-se a correspondente cloridrina 51, conforme mostra o esquema 18. O composto 51 foi então caracterizado através de seu espectro de RMN^1H (E-18) onde apresentou um singlete largo em 2,60ppm (1H) referente ao OH, um multiplete em 3,63ppm

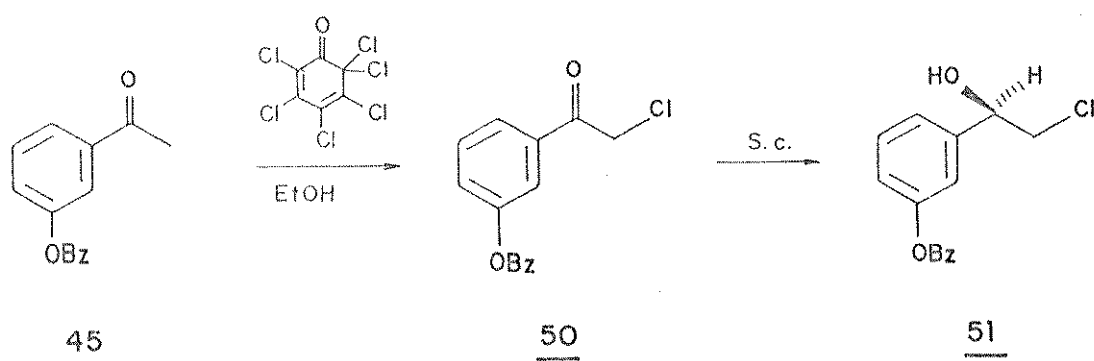
(2H) referente ao grupo metilênico vizinho ao cloro, um duplo dublete em 4,85ppm (1H; J= 8,0 e 4,0 Hz) referente ao CH, um singlete em 5,08ppm (2H) referente ao grupo metilênico vizinho ao oxigênio e um multiplete em 6,80-7,55ppm (9H) referente aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-19) observou-se uma banda larga em 3.450cm^{-1} referente à hidroxila alcoólica.

O composto 51 apresentou $[\alpha]_D^{25} -32,9^\circ$ (c 0,35, CHCl_3).

Não se pode calcular o rendimento desta reação pois parte dos cristais do reagente (50) se depositaram (grudaram) no fundo do balão na reação de redução com fermento de pão. Porém esta reação não foi reprodutível, não sendo possível então sintetizar a fenilefrina (4).

Tentou-se repetir esta reação muitas vezes, e o que se obtinha era um sólido escuro insolúvel em tetracloreto de carbono e clorofórmio deuterado, o que já descartava a hipótese de um possível produto. Tentou-se cromatografar o produto bruto obtido para se tentar isolar a haloidrina desejada (51), porém esta não estava presente.

Esquema 18



Bz= $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$

Tentou-se avaliar esta irreprodutibilidade de algumas maneiras.

Sabe-se que o substrato deve ser solúvel no meio reacional e também hábil para passar através da membrana da célula. O mesmo pode ser dissolvido em um meio água e solvente orgânico miscível⁴⁹. E segundo MacLeod^{60a}, os substratos (cetonas) menos solúveis em água são mais pobremente reduzidos por fermento de pão. Sabe-se também que o grau de redução pode variar com diferentes lotes do fermento⁸¹.

Segundo Santaniello⁵⁰, cetonas volumosas não são aceitas pelas convencionais desidrogenases do fermento de pão, provavelmente devido ao volume estérico dos substituintes da carbonila.

Pode-se levar em hipótese esses fatores, porém um detalhe deve ser citado: em todas as inúmeras tentativas de repetição desta reação, foi constatado que a massa obtida na extração era próxima, um pouco inferior à massa do substrato de partida, supondo-se então que o material não tenha ficado retido dentro das células.

Tentou-se então fazer o estudo de bio-redução em sistema orgânico água e solvente (método C)⁶⁵, usando-se como substrato a α -cloroacetofenona (40). O substrato foi dissolvido em pequena quantidade do solvente (apenas o suficiente para dissolução deste) e este foi adicionado ao meio reacional dissolvido no solvente.

Tentou-se primeiramente fazer a redução de 40, usando-se como solvente o acetato de etila, mas esta tentativa foi fracassada e não se obteve a haloidrina (41), nem se recuperou cetona de partida.

Como segunda tentativa tentou-se usar como solvente para a dissolução do substrato 40 a acetonitrila, e 41 foi obtido em 62% de rendimento químico. A identificação de 41 foi feita através de espectroscopia de RMN¹H e infravermelho (E-01 e 02), e os dados obtidos são idênticos aos relatados no item 2.1.2.1. O composto apresentou $[\alpha]_D^{25} -26,9^\circ$ (c 1,77, C₆H₁₂). O valor da rotação ótica foi obtido nas mesmas condições do item 2.1.2.1 e a pureza ótica do composto era de apenas 56%.

Este estudo foi feito com a perspectiva de se dissolver o composto 50 também em solvente orgânico para tentar aumentar a solubilidade deste no meio reacional, na tentativa de solucionar o problema da irreprodutibilidade da redução de 50, mas como constatado por este experimento, a adição de solvente diminuiu o rendimento ótico do produto formado, essa tentativa de redução usando-se solvente na dissolução do substrato foi descartada, pois é de nosso interesse a obtenção dos compostos precursores de sínteses com altos excessos enantioméricos.

2.1.6- Tentativa de síntese do (-)-isoproterenol (6)

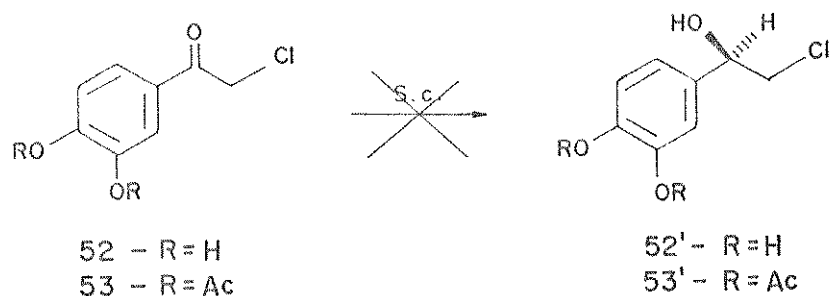
Inicialmente tentou-se fazer a redução de 3',4'-dihidroxi- α -cloroacetofenona (52), através do método B. Fez-se a extração do possível produto usando acetato de etila, devido à grande polaridade dos compostos difenólicos. O óleo obtido na extração foi cromatografado em coluna de sílica gel, porém o produto desejado (52') não foi isolado.

Tentou-se fazer a redução do composto difenólico protegido (acetilado), o 3',4'-diacetoxi- α -cloroacetofenona (53), porém esta

tentativa de redução também não foi bem sucedida e o álcool desejado (53') não foi obtido.

Devido ao sucesso que tinha sido obtido na redução do composto fenólico protegido pelo grupo benzil (50), optou-se por usar este mesmo método de síntese, protegendo-se as hidroxilas fenólicas e em seguida fazendo-se a cloração na posição α à carbonila. Porém, para a síntese do (-)-isoproterenol o material de partida seria o 3',4'-dihidroxiacetofenona, e como não dispunhamos deste reagente, optamos por tentar sintetizar o (-)-metaproterenol (57), cujo material de partida o 3',5'-dihidroxiacetofenona (54), era disponível em nosso laboratório.

Esquema 19



2.1.7- Tentativa de síntese do (-)-metaproterenol (57)

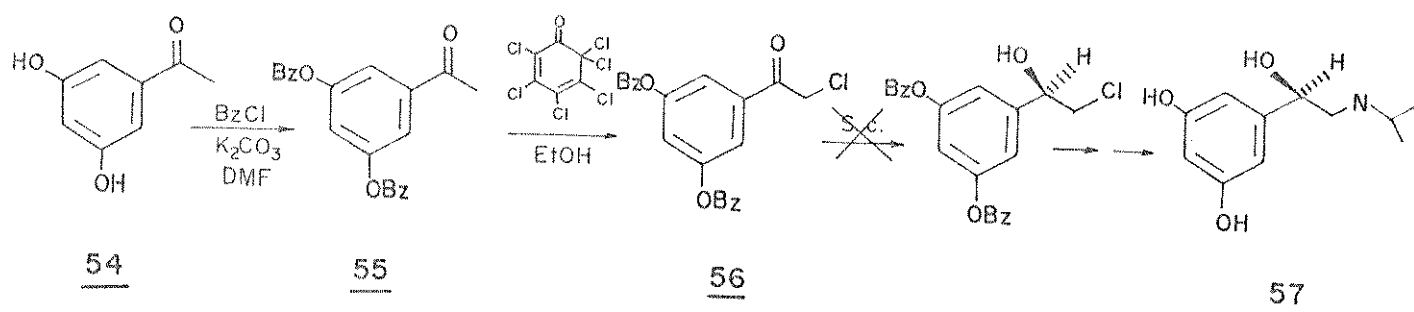
Fez-se inicialmente a proteção das hidroxilas fenólicas de 3',5'-dihidroxiacetofenona (54), através de reação com cloreto de benzila⁷⁹, para obtenção de 55 em 90% de rendimento. O composto 55 foi caracterizado através de seu espectro de RMN¹H (E-20), onde apresentou um singlete em 2,45ppm (3H) referente à metila, um

singleto em 5,00ppm (4H) referente aos dois grupos metilênicos vizinhos ao oxigênio, dois multipletes em 6,68ppm (1H) e em 7,05ppm (2H) e um singleto em 7,30ppm (10H) referentes aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-21), observou-se absorção em 1.680cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$, indicando carbonila conjugada. O ponto de fusão obtido foi 61-63°C.

Através de reação entre 55 e 49⁸⁰ obteve-se o composto clorado 56, em rendimento quantitativo. Este foi caracterizado através de seu espectro de RMN¹H (E-22) onde apresentou um singleto em 4,53ppm (2H) referente ao grupo metilênico vizinho ao cloro, um singleto em 5,08ppm (4H) referente aos dois grupos metilênicos vizinhos ao oxigênio, dois multipletes em 6,75 (1H) e 7,10ppm (2H) e um singleto em 7,33ppm (10H) referentes aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-23), observou-se absorção em 1.695cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$. O ponto de fusão obtido foi 156-160°C.

Foram feitas várias tentativas de redução microbiológica de 56, através do método B. Obteve-se sempre um sólido escuro. Este sólido foi cromatografado em coluna de sílica gel, sendo então constatado que o produto desejado não tinha sido obtido nesta reação, não sendo possível a síntese do metaproterenol (57).

Esquema 20



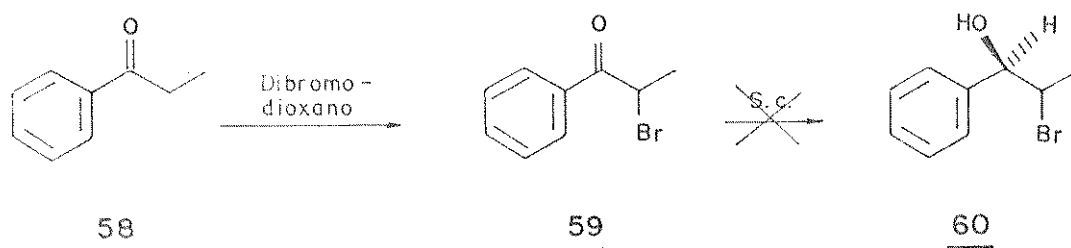
2.1.8- Tentativa de síntese da (-)-efedrina (7)

A tentativa de preparação da efedrina foi feita a partir de redução da α -bromopropiofenona (59). Esta foi obtida a partir da bromação⁸² da propiofenona (58), com rendimento de 85%.

O composto 59 foi caracterizado através de seu RMN¹H (E-24) onde apresentou um duplete em 1,88ppm (3H; J= 8,0 Hz) referente à metila, um quarteto em 5,20ppm (1H) referente ao CH e dois multipletes em 7,43 (3H) e 7,98ppm (2H) referentes aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-25) observou-se forte absorção em 1.690cm^{-1} referente ao estiramento C=O.

Tentou-se fazer a redução de 59 através do método A, porém a bromoidrina (60) não foi isolada. (Esquema 21).

Esquema 21



2.2- Rota sintética B

A rota sintética B é semelhante à apresentada no esquema 5¹⁸, onde também é feita a hidrogenação de um azidoálcool (19) racêmico para a obtenção da feniletanolamina (5).

A etapa inicial nesta rota sintética é a obtenção do

centro assimétrico através de redução microbiológica da azidocetona (62), usando-se fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*).

Essa redução foi feita usando-se dois métodos:

Método A - com adição de carboidrato⁶⁴

Método B - sem adição de carboidrato ou etanol³⁶.

Através desta rota sintetizou-se apenas a feniletanolamina,

2.2.1- Síntese da (-)-feniletanolamina (5)

A preparação da feniletanolamina foi feita a partir da α -azidoacetofenona (62). Este composto foi obtido através de reação entre α -bromoacetofenona (61) e azoteto de sódio em dimetilsulfóxido (DMSO)⁸³, com rendimento de 86%. O composto 62 foi caracterizado através de seu espectro de RMN¹H (E-26) onde apresentou um singlete em 4,40ppm (2H) referente ao CH₂, dois multipletes em 7,53ppm (3H) e 7,90ppm (2H) referentes aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho (E-27) observou-se absorções em 2.110cm⁻¹ referente ao grupo azido presente e em 1.700cm⁻¹ referente ao estiramento C=O.

Foi feita a redução microbiológica de 62 através dos métodos A e B, com a finalidade de se comparar rendimentos químicos e óticos.

Na redução de 62 através do método A o produto 19 foi obtido em apenas 12% de rendimento, não se recuperou a cetona de partida e foram obtidos alguns produtos laterais não identificados. O composto 19 foi caracterizado através de seu espectro de RMN¹H (E-28) onde apresentou um singlete largo em

2,90ppm (1H) referente à hidroxila alcoólica, um multiplete em 3,30ppm (2H) referente ao CH₂, um duplo duplete em 4,70ppm (1H; J= 8,0 e 6,0 Hz) referente ao CH e um singleto em 7,25ppm (5H) referente aos prótons aromáticos. O espectro de infravermelho (E-29) apresentou uma banda larga em 3.420cm⁻¹ referente à hidroxila alcoólica e absorção em 2.110cm⁻¹, indicando a presença do grupo azido.

O azidoálcool apresentou $[\alpha]_D^{24} -69,5^\circ$ (c 3,01 CHCl₃). Nada consta na literatura sobre o composto 19 em sua forma opticamente ativa e este será então hidrogenado para a obtenção de 5, que tem suas formas opticamente ativas relatadas na literatura.

Na redução de 62 através do método B o composto 19 foi obtido em 24% de rendimento químico. A caracterização de 19 foi feita através de espectroscopia de RMN¹H e infravermelho (E-28 e 29) e os dados obtidos já estão relatados.

O composto 19 apresentou $[\alpha]_D^{24} -61,5$ (c 2,99, CHCl₃).

Através de comparação entre esses métodos de redução A e B optou-se por usar o azidoálcool (19) obtido a partir do método B para fazer a síntese subsequente, pois embora o rendimento ótico seja melhor o rendimento químico é muito baixo para a redução feita pelo método A.

Foi feita então uma hidrogenação de 19 usando-se como catalisador Pd/C¹⁸. A feniletanolamina foi obtida em 95% de rendimento. (Esquema 22).

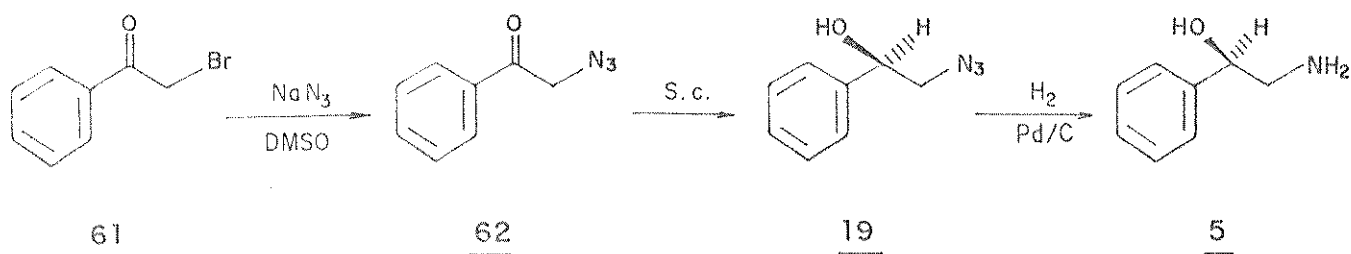
A caracterização de 5 foi feita através de seus espectros de RMN¹H e infravermelho (E-09 e E-10) e os dados espectrais obtidos, bem como o ponto de fusão estão relatados no item 2.1.4.

A feniletanolamina apresentou $[\alpha]_D^{29} -46,4^\circ$ (c 2,46,

etanol absoluto), com uma pureza ótica de 97% e configuração do carbono assimétrico como sendo (*R*). Esse valor foi obtido comparando-se com a literatura⁷⁵ ($[\alpha]_D^{23} +47,9^\circ$ (c 2,40, etanol absoluto) configuração do carbono assimétrico (*S*)).

A feniletanolamina foi obtida num rendimento global de 20%.

Esquema 22



É objetivo deste trabalho estudar compostos que tenham no carbono α à carbonila um átomo retirador de elétrons, tal como um halogênio, para que possa ser obtida a respectiva haloidrina, que serve de intermediário na preparação de óxidos de arenos, ou um grupo nitrogenado tal como o azido que possa ser reduzido para a respectiva amina primária, que por sua vez pode ser alquilado para obtenção de outros derivados.

O grupo azido não se mostrou um ótimo grupo substituinte para ser usado nas reduções com fermento de pão, pois além da reação ter sido mais lenta em relação ao derivado clorado, o rendimento químico do produto obtido é baixo. Já o cloro como substituinte em posição α à carbonila tem suas vantagens, pois além do curto tempo de reação necessário, apresentou bons rendimentos químicos e rendimentos óticos também satisfatórios.

O menor peso molecular das cetonas cloradas, comparadas às

correspondentes cetonas bromadas, e a observação que clivagem redutiva ocorre mais prontamente com as cetonas bromadas, faz dos derivados clorados os substratos preferidos nas reduções microbiológicas⁶⁷.

Porém os valores de rotação ótica seriam considerados como medidas rudes de pureza enantiomérica³¹. Mori³¹ fala das dificuldades em estimar a pureza enantiomérica de uma amostra somente com bases do seu poder específico de rotação. Traços de impurezas na amostra e/ou no solvente podem alterar consideravelmente o valor da rotação ótica.

Conclusão

A síntese do cloridrato de (-)-ubina (42), foi realizada através de 3 procedimentos diferentes, a partir da redução da α -cloroacetofenona (40), com fermento de pão. Nos procedimentos 1 e 2, a redução da cetona (40) foi feita em presença de açúcar, e os rendimentos globais na obtenção de 42 foram 13 e 22% respectivamente; enquanto que no procedimento 3 que esta redução foi feita sem adição de açúcar, o rendimento global da síntese na obtenção de 42 foi de 52%. Os rendimentos óticos do produto 42 foram muito próximos (93, 91 e 90% nos procedimentos 1, 2 e 3 respectivamente).

O (-)-feniramidol (43) foi sintetizado a partir da redução da α -cloroacetofenona (40) com fermento de pão sem adição de açúcar. O rendimento global da síntese foi de 38%.

A (-)-feniletanolamina (5) foi também sintetizada a partir da redução da α -cloroacetofenona (40), com fermento de pão sem adição de açúcar, com rendimento global de 17%. O rendimento ótico do produto obtido foi de 76%.

O óxido de estireno (17) é um bom intermediário na preparação de derivados de β -amino- α -feniletanóis. Nas reações com aminas primárias e secundárias os rendimentos foram satisfatórios, porém na reação com amônia reações laterais predominaram e sub produtos foram obtidos.

Não se conseguiu sintetizar a (-)-fenilefrina (4), devido à irreprodutibilidade da redução com fermento de pão do composto 50.

Não se conseguiu sintetizar o (-)-metaproterenol (57) nem a (-)-efedrina (7), devido às tentativas fracassadas de redução

com fermento de pão das cetonas 56 (realizada sem adição de açúcar) e de 58 (realizada com adição de açúcar), respectivamente.

A (-)-feniletanolamina (5) foi sintetizada a partir de redução com fermento de pão, com adição de açúcar da α -azidoacetofenona (62), com rendimento global de 20%, e um rendimento ótico do produto obtido 5 de 97%.

A rota sintética B apresentou um excelente rendimento ótico, mas um baixo rendimento químico.

Concluimos que o fermento de pão é uma boa alternativa para a obtenção de álcoois óticamente ativos, que são importantes intermediários de sínteses, visto que as reduções apresentaram boa enantioseletividade.

O fermento de pão é um reagente acessível, de fácil uso, barato, não tóxico e eficiente, podendo ser então um método viável industrialmente.

Dos métodos utilizados para redução usando-se fermento de pão, o método sem adição de açúcar (método B) mostrou-se mais satisfatório que o método com adição de açúcar (método A), visto que os rendimentos químicos são significativamente maiores. Os rendimentos óticos obtidos foram muito próximos nestes dois métodos.

CAPÍTULO III

3- PARTE EXPERIMENTAL

3.1- Informações gerais

Os espectros de RMN^1H foram obtidos em aparelhos Bruker Aw-80 ou Varian XL-100. Utilizou-se como solventes tetracloreto de carbono, clorofórmio deuterado ou água deuterada e TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

O singlete em 1,20ppm nos espectros de RMN^1H , nos quais se utilizou como solvente o clorofórmio deuterado, corresponde a uma impureza inicial deste solvente.

Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetro Varian MAT-311, 70ev.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em aparelhos Perkin-Elmer 1430 ou Specord M 80. A absorção em 1.601cm^{-1} de um filme de poliestireno foi usada como referência.

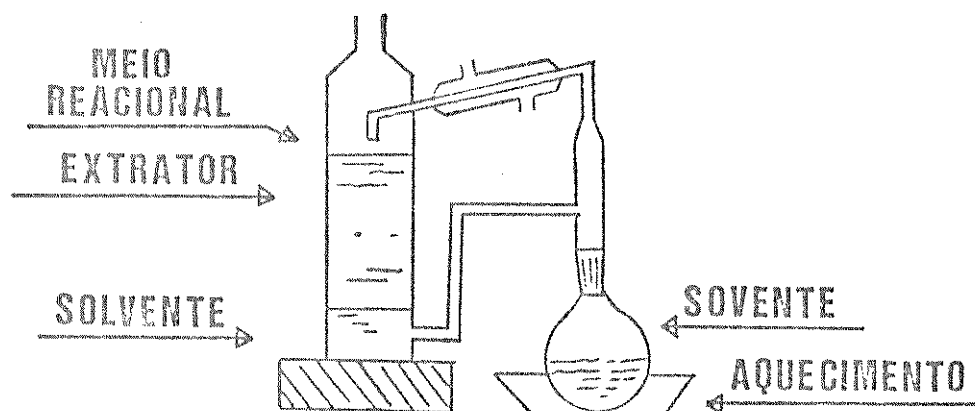
Os pontos de fusão foram determinados com ajuda de uma placa aquecedora Reichert acoplada a um microscópio e não foram corrigidos.

Nas cromatografias em coluna utilizou-se sílica gel (0,05-0,20mm) da Merck, ou alúmina neutra 80-200 Mesh (Brockman Activity 1 - Fisher).

Os solventes utilizados foram produtos analiticamente puros (sem tratamento prévio); ou solventes comerciais como o hexano, clorofórmio, cloreto de metileno, éter etílico, que foram previamente destilados. Alguns solventes foram purificados segundo as técnicas descritas por Perrin⁸⁴.

As misturas reacionais das reduções microbiológicas com fermento de pão foram extraídas em um extrator contínuo líquido-líquido (Fig. 8), durante um período de 40 horas.

Figura 8



Os valores de rotação ótica foram determinados em um polarímetro fotoelétrico de precisão da Carl Zeiss a um comprimento de onda 589nm, com uma lâmpada de Na, ou em um polarímetro fotoelétrico da Carl Zeiss modelo Polamat A com lâmpada de Hg.

Cálculo da rotação ótica como função do comprimento de onda do sódio⁸⁵.

$$[\alpha]_{Hg}^T = 1,17543 [\alpha]_{Na}^T$$

$$[\alpha]_{D}^T = \frac{[\alpha]_{Na}^T}{c \text{ (g/ml)} \cdot l \text{ (dm)}}$$

Onde:

$[\alpha]_{D}^T$ - rotação específica

$[\alpha]_{Hg}^T$ - rotação lida no aparelho

$c \text{ (g/ml)}$ - concentração da amostra

$l \text{ (dm)}$ - comprimento da cela (0,5)

T - temperatura (C)

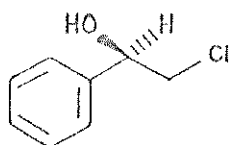
3.2- Procedimentos experimentais

ROTA SINTÉTICA A

3.2.1- Preparação do cloridrato de (-)-ubina (42)

3.2.1.1- Procedimento 1

Síntese do composto 41⁶⁴



Em um balão de fundo redondo com duas bocas, adicionou-se uma suspensão de 135g de fermento de pão comercial fresco em 63 ml de água, 62,5g de açúcar em 250 ml de água e 83,3mg (0,516 mmol) de sulfato de zinco em 8,3 ml de água. Adaptou-se a uma boca do balão um agitador mecânico e na outra um borbulhador. Deixou-se a mistura em agitação durante 30 minutos em um banho termostatzado a 30°C. Adicionou-se 1g (6,47 mmol) de α -cloroacetofenona (40). O progresso da reação foi feito por RMN¹H, através de amostras removidas periodicamente (após 6 e 24 horas), extraídas durante 24 horas num extrator contínuo líquido-líquido (Fig. 8), usando-se como solvente de extração o clorofórmio. Este extrator esquematizado na figura 8 foi usado em todas as extrações.

Após 24 horas adicionou-se 44g de fermento de pão em 21 ml

de água e 21g de açúcar em 83 ml de água.

Finalizou-se a reação após 48 horas. A mistura reacional foi saturada com NaCl e extraída durante um período de 40 horas, utilizando-se clorofórmio como solvente de extração, o qual foi removido por destilação.

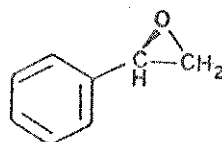
O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente o clorofórmio, obtendo-se 0,392g do composto 41 em 39% de rendimento. O composto 41 apresentou $[\alpha]_D^{25} -41,4^\circ$ (c 1,77, C_6H_{12}), com uma pureza ótica de 86%.

RMN^1H (CCl_4) δ : 2,95 (br s, 1H) ; 3,58 (m, 2H) ; 4,75 (dd, 1H; $J = 8,0$ e $4,4$ Hz); 7,28 (s, 5H)

IV (filme) cm^{-1} : 3.410, 3.040, 2.960, 1.495, 745, 705.

EM (m/z): 156 (M^+ , 6%), 107 (100%), 79 (8%), 77 (8%), 49 (2%)

Síntese do composto 17⁶⁹



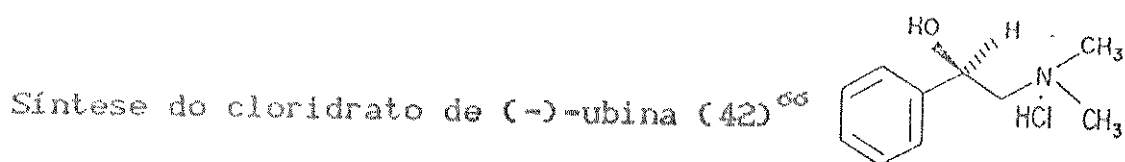
Uma solução de 0,295g (1,91 mmol) de 41 em 1,2 ml de etanol, foi adicionada sobre 0,114g (2,85 mmol) de NaOH em 1,5 ml de etanol sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Deixou-se esta solução em agitação durante 15 minutos. Adicionou-se então 13,0 ml de água e o óxido de estireno (17) foi extraído com éter etílico (3 x 6 ml). O extrato etéreo foi lavado 3 vezes com água e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido à vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em

coluna de sílica gel, usando-se como eluente o clorofórmio, obtendo-se 0,119g do composto 17 em 52% de rendimento.

O composto 17 apresentou $[\alpha]_D^{25} +36,2^\circ$ (c 3,19, C_6H_8), com uma pureza ótica de 82%.

RMN¹H (CCl_4) δ : 2,58 (dd, 1H ; J= 2,4 e 6,4 Hz); 2,98 (dd, 1H; J= 4,0 e 6,4 Hz); 3,70 (dd, 1H, J= 2,4 e 4,0 Hz); 7,20 (s, 5H)
IV (filme) cm^{-1} : 3.040, 2.990, 1250, 1.200, 755, 695.

EM (m/z): 120 (M^+ , 26%), 91 (100%), 77 (16%)



Em uma bomba de Parr foi adicionado 0,100g (0,83 mmol) de óxido de estireno e 2,0 ml de dimetilamina, a uma temperatura de $-40^\circ C$. A bomba foi fechada e aquecida a $65^\circ C$ por um período de 6 horas. A dimetilamina foi removida através de aquecimento espontâneo e obteve-se um líquido amarelo, que foi removido da bomba com diclorometano, o qual foi removido à vácuo. O óleo residual obtido foi purificado por cromatografia em coluna de alúmina neutra, usando-se como eluente o clorofórmio. Obteve-se 89 mg da base livre (3), com rendimento de 65%. A base livre foi dissolvida em éter etílico seco e nesta mistura borbulhou-se HCl gasoso. O cloridrato de ubina (42) assim obtido, foi cristalizado duas vezes em etanol absoluto/éter etílico seco.

O composto 42 apresentou $[\alpha]_D^{23,5} -73,3^\circ$ (c 0,16, etanol absoluto), com uma pureza ótica de 93%.

O rendimento global desta síntese foi de apenas 13%.

RMN¹H (D₂O) δ : 3,00 (s, 6H), 3,40 (m, 2H), 5,20 (dd, 1H; J = 8,0 e 5,6 Hz), 7,50 (s, 5H)

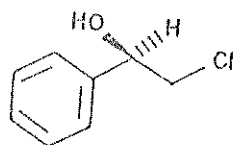
IV (KBr) cm⁻¹: 3.330, 3.020, 2.990, 1450; 765, 700

EM (m/z) : 166 (M⁺, 0,1%), 148 (0,2%), 133 (0,4%), 121 (0,1%), 91 (2,8%), 58 (100%)

PF: 146-147°C PF (lit.)⁶⁶: 147-148,5°C

3.2.1.2- Procedimento 2

Síntese do composto 41⁶⁴



Utilizou-se a mesma aparelhagem e condições e o procedimento é idêntico ao descrito no procedimento 1 (item 3.2.1.1).

Em um balão de duas bocas adicionou-se 270g de fermento de pão em 130 ml de água, 125g de açúcar em 500 ml de água e 166mg de sulfato de zinco em 16,6 ml de água. Após 30 minutos foi adicionado 2g (12,9 mmol) da α -cloroacetofenona. Após 24 horas adicionou-se 88g de fermento de pão em 42 ml de água e 41g de açúcar em 83 ml de água.

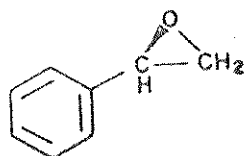
A reação foi finalizada após 48 horas e a mistura reacional foi extraída com clorofórmio, o qual foi removido por

destilação. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente o clorofórmio, obtendo-se 0,761g do composto em 38% de rendimento.

O composto 41 apresentou $[\alpha]_D^{25} -41,8^\circ$ (c 1,79, C_8H_{12}), com uma pureza ótica de 87%.

Dados espectrais - vide procedimento 1.

Síntese do composto 17³⁷

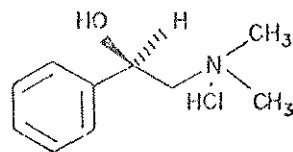


A um sistema bifásico contendo éter etílico e pentano (3:3 ml) e 20 ml de NaOH 3M aquoso foi adicionado 0,750g (4,88 mmol) de 41, à temperatura ambiente. O sistema foi deixado em agitação durante 30 minutos, vertido em 5 ml de água e extraído com a mistura éter etílico/pentano (1:1) (3 x 4 ml). Evaporou-se o solvente e obteve-se 0,431g do composto 17 em 74% de rendimento.

O composto 17 apresentou $[\alpha]_D^{25} +36,9^\circ$ (c 3,25, C_8H_8), com uma pureza ótica de 83%.

Dados espectrais - vide procedimento 1.

Síntese do cloridrato de (-)-ubina (42)⁶⁶



Em uma bomba de Parr foi adicionado 0,420g (3,50 mmol) de

óxido de estireno (17) e 8,4 ml de dimetilamina a -40°C . A bomba foi fechada e aquecida a 55°C por um período de 4 horas. O excesso de dimetilamina foi removido através de aquecimento espontâneo do sistema, e o líquido amarelo resultante foi removido com o auxílio de diclorometano, que foi removido em um evaporador rotatório. O composto foi então dissolvido em éter etílico seco e nesta mistura borbulhou-se HCl gasoso. O cloridrato assim obtido foi cristalizado duas vezes em etanol absoluto/éter etílico anidro e obteve-se 0,558g de (42) em 79% de rendimento.

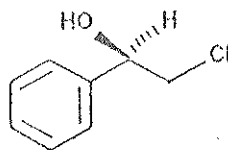
O composto 42 apresentou $[\alpha]_{\text{D}}^{23,5} -71,7$ (c 0,16, etanol absoluto), com uma pureza ótica de 91%.

O rendimento global desta síntese foi de 22%.

Dados espectrais e ponto de fusão - vide procedimento 1.

3.2.1.3- Procedimento 3

Síntese do composto 41³⁶



Utilizou-se a mesma aparelhagem e condições do procedimento 1.

O procedimento geral para as reduções sem açúcar é feito com 350g de fermento de pão comercial fresco suspenso em 200 ml de água e a esta suspensão sob agitação mecânica, termostatizada a

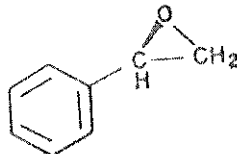
30°C é adicionada a cetona (10 mmol)⁵⁶.

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob agitação, termostatizado a 30°C, adicionou-se uma suspensão de 452g de fermento de pão comercial fresco em 258 ml de água. Deixou-se esta mistura sob agitação durante 30 minutos e adicionou-se 2,335g (1,51 mmol) da cetona (40). O sistema foi deixado sob agitação durante 3 horas, a mistura reacional saturada com NaCl e em seguida extraída com clorofórmio durante 40 horas. O produto 41 foi purificado por destilação Kugelrohr ou por cromatografia em coluna de sílica gel usando-se clorofórmio como eluente e obteve-se 1,750g de (41) em 74% de rendimento.

O composto 41 apresentou $[\alpha]_D^{25} -38,9^\circ$ (c 1,71, C_8H_{12}), com uma pureza ótica de 81%.

Dados espectrais - vide procedimento 1.

Síntese do composto 17⁵⁸



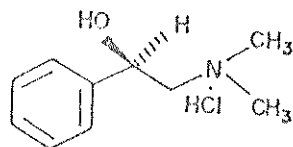
Em um balão de fundo redondo sob agitação magnética a 22°C adicionou-se 13 ml de solução NaOH 2M. A este sistema foi adicionado 1,295g (8,27 mmol) de 2-cloro-1-feniletanol (41). O frasco que continha o substrato foi lavado com 0,8 ml de éter etílico e a solução etérea foi adicionada à mistura de reação. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente, saturada com sulfato de sódio e extraída com pentano (3 x 5 ml). Os extratos foram combinados e secos sobre cloreto de

cálcio e o solvente removido à vácuo para fornecer 0,884g de 17 em 89% de rendimento.

O composto 17 apresentou $[\alpha]_D^{25} +33,5^\circ$ (c 3,21, C_8H_8), e sua pureza ótica era de 75%.

Dados espectrais - vide procedimento 1.

Síntese do cloridrato de (-)-ubina (42)⁶⁶



O procedimento para esta síntese é idêntico ao descrito no procedimento 2 (item 3.2.1.2).

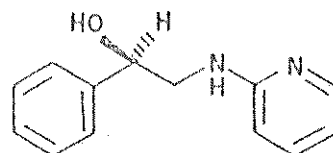
O cloridrato de ubina (42) foi obtido em 79% de rendimento.

O composto 42 apresentou $[\alpha]_D^{23,5} -71,2$ (c 0,15, etanol absoluto), com uma pureza ótica de 90%.

O rendimento global desta síntese foi de 52%.

Dados espectrais e ponto de fusão - vide procedimento 1

3.2.2- Síntese do (-)-feniramidol (43)⁷⁹



O feniramidol foi sintetizado usando-se procedimentos idênticos aos descritos no procedimento 3 (item 3.2.1.3), para a obtenção de 17 que foi obtido através do composto 41.

O composto 41 apresentou $[\alpha]_D^{25} -36,4^\circ$ (c 1,73, C_8H_{12}), cuja pureza ótica era de 76%.

O composto 17 apresentou $[\alpha]_D^{25} +31,5^\circ$ (c 3,19, C_8H_8), cuja pureza ótica era de 71%.

Dados espectrais - vide procedimento 1 (item 3.2.1.1).

A reação para obtenção do feniramidol foi feita através de reação entre óxido de estireno (17) e 2-aminopiridina⁷⁹.

A uma mistura de 0,063g (1,62 mmol) de sodamida comercial em amônia líquida (1,2 ml), sob agitação a -78°C , foi adicionado 0,131g (1,39 mmol) de 2-aminopiridina. Após meia hora adicionou-se a este sistema 0,150g (1,25 mmol) de óxido de estireno (17). A agitação foi continuada por um período de 3 horas e meia, período durante o qual a amônia foi gradualmente evaporada e repostada por 0,6 ml de etilenoglicol dimetil éter. A solução foi agitada por um período adicional de uma hora e meia ainda à temperatura baixa (abaixo de -10°C).

Após este período, deixou-se o sistema ser aquecido espontaneamente até a temperatura ambiente e a reação foi continuada durante a noite. Um pouco de álcool isopropílico foi então adicionado para destruir qualquer excesso de sodamida. A solução foi diluída com um volume de 5 ml de água e extraída com

éter etílico (3 x 7 ml). A fase orgânica foi concentrada à vácuo, e o resíduo foi dissolvido em solução diluída de ácido clorídrico, esta foi extraída com éter, concentrada à vácuo e alcalinizada com solução diluída de NaOH e novamente extraída com éter etílico.

A fase etérea foi seca sobre sulfato de sódio e removeu-se o solvente. Foi obtido um óleo que foi cristalizado duas vezes em metanol aquoso para produzir 0,155g de 43 em 58% de rendimento.

O composto apresentou $[\alpha]_D^{25} -33,9^\circ$ (c 0,47, CHCl_3)

A síntese do feniramidol apresentou um rendimento global de 38%.

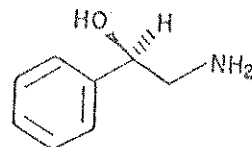
RMN^1H (CDCl_3) δ : 3,18 (br s, 1H); 3,90 (d, 2H; $J = 6 \text{ Hz}$); 4,85 (m, 1H); 5,20 (br s, 1H); 6,35 (m, 1H); 6,60 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,33 (s, 5H); 8,03 (m, 1H)

IV (KBr) cm^{-1} : 3.290, 3.200, 3.030, 775, 700

EM (m/z) : 214 (M^+ , 27%), 196 (4%), 184 (100%), 107 (1%), 77 (4%).

PF: 84-87°C PFClit.)⁷³: 82-85°C

3.2.3- Síntese da (-)-feniletanolamina (5)



A feniletanolamina foi sintetizada usando-se procedimentos idênticos aos procedimentos descritos no procedimento 3 (item 3.2.1.3), para obtenção dos compostos 41 e 17.

O composto 41 apresentou $[\alpha]_D^{25} -37,6^\circ$ (c 1,79, C_8H_{12}), cuja pureza ótica era de 78%.

O composto 17 apresentou $[\alpha]_D^{25} + 33,8^\circ$ (3,23, C_8H_8), cuja pureza ótica era de 76%.

Dados espectrais - vide procedimento 1 (item 3.2.1.1).

A reação para obtenção da feniletanolamina foi feita através de reação entre óxido de estireno e amônia⁷⁴.

Em uma bomba de Parr adicionou-se 0,250g (2,1 mmol) de 17, 0,27 ml de metanol seco e 0,33g (19,4 mmol) de amônia. A bomba foi fechada e aquecida a 80°C durante 3 horas, sob agitação.

A mistura foi resfriada a -78°C para abertura da bomba, e excesso de amônia removido através de aquecimento espontâneo. O metanol foi removido à vácuo e o óleo residual obtido foi primeiramente destilado no Kugelrohr, mas a purificação não foi muito eficiente e o produto obtido foi então cristalizado três vezes com diclorometano/hexano para obter-se 74,9mg de 5 em 26% de rendimento.

O composto 5 apresentou $[\alpha]_D^{23} -36,6^\circ$ (c 2,43, etanol absoluto), com uma pureza ótica de 76%.

O rendimento global desta síntese foi de 17%.

RMN¹H (CDCl₃/D₂O) δ : 2,75 (m, 2H); 4,55 (dd, 1H; J= 5,6 e 8,0 Hz);
7,23 (s, 5H).

IV (KBr) cm⁻¹: 3.370, 3.030, 1.495, 755, 700

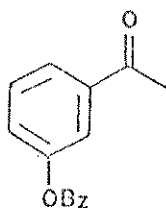
EM (m/z): 137 (M⁺, 7%), 119 (2%), 107 (37%), 91 (7%), 77 (28%),
30 (100%)

PF: 51-54°C

PF (lit.)⁷⁵: 55-57°C

3.2.4- Tentativa de síntese da (-)-fenilefrina (4)

Síntese do composto 45⁷⁹



Em um balão de fundo redondo sob agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 5,011g (37 mmol) de 3'-hidroxiacetofenona (44), 5,090g (4,7 ml) (41 mmol) de cloreto de benzila, 5,090g (37 mmol) de carbonato de potásio anidro e 35 ml de dimetilformamida (DMF).

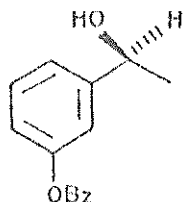
Esta mistura foi aquecida a 90°C durante 3 horas, sob agitação magnética. Maior parte da DMF foi removida em um evaporador rotatório e o óleo residual foi vertido em 17,5 ml de uma solução de hidróxido de sódio 1M e extraída com éter etílico (3 x 35 ml). Os extratos foram combinados e secos sobre Na₂SO₄, o solvente foi removido à vácuo para produzir um óleo amarelo.

A purificação do composto 45 foi feita por destilação de *Kugelrohr* e foi obtido 7,474g de 45 em 90% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) δ : 2,38 (s, 3H); 4,95 (s, 2H); 6,90-7,45 (m, 9H)

IV (filme) cm⁻¹: 3.030, 1.685, 1.485, 790, 740

Síntese do composto 46⁵⁶



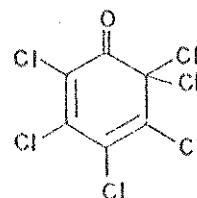
Foi feita a redução microbiológica de 45, através do método B (sem açúcar). Utilizou-se a mesma aparelhagem e condições do procedimento 1 (item 3.2.1.1).

A um balão de fundo redondo com duas bocas, sob agitação mecânica, termostatizado a 30°C, adicionou-se uma suspensão de 48g de fermento de pão comercial fresco em 27,5 ml de água. Este sistema foi deixado em agitação por um período de 30 minutos. Adicionou-se então 0,311g (1,37 mmol) do substrato 45. O progresso da reação foi feito por RMN¹H, através de amostras removidas periodicamente (após 5, 24 e 48 horas), e extraídas com clorofórmio durante 24 horas num extrator contínuo líquido-líquido. Finalizou-se a reação após 76 horas, a mistura reacional foi saturada com NaCl e extraída com clorofórmio, durante 40 horas. O solvente foi removido por destilação.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de clorofórmio:hexano (8:2), obtendo-se 0,025g de 46 em 8% de rendimento. Foi recuperado 0,067g da cetona de partida (45), que corresponde a 21%.

O composto (46) apresentou $[\alpha]_D^{24,5} -27,3^\circ$ (c 0,25, CHCl₃)
RMN¹H (CCl₄) δ : 1,40 (d, 4H; J= 8,0 Hz); 4,73 (q, 1H; J= 8,0 HZ); 5,03 (s, 2H); 6,60-7,40 (m, 9H)
IV (filme) cm⁻¹: 3.380, 3.040, 2.980, 1,490, 735, 700

Preparação do agente halogenante 49⁸⁰



Sobre uma solução de 15g (56,2 mmol) de pentaclorofenol em metanol, gotejou-se uma solução de 2,25g (56,2 mmol) de NaOH em metanol, a uma temperatura inferior a 15°C, sob agitação magnética. Este sistema permaneceu sob agitação por um período de 15 minutos. O metanol foi removido à vácuo e obteve-se 16g de 48.

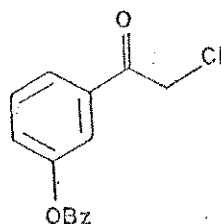
A uma solução de cloro em tetracloreto de carbono, sob agitação magnética a uma temperatura de 0-5°C, foi adicionado 16g (55 mmol) de pentaclorofenóxido de sódio (48). Esse sistema foi mantido sob agitação por um período de 3 horas. O precipitado (NaCl) foi filtrado, o filtrado concentrado à vácuo a uma temperatura inferior a 40°C. O resíduo foi agitado com 52 ml de éter de petróleo por 24 horas a -10°C. Foi feita uma decantação, o sobrenadante foi retirado e o sólido lavado 2 vezes com éter de petróleo a -10°C, para obter-se 13,870g de 49 em 82% de rendimento.

IV (KBr) cm^{-1} : 1.700, 1.580.

PF: 48-51°C

PF (lit.)⁸⁰: 52°C

Síntese do composto 50⁸⁰



A uma solução de 4,50g (20 mmol) da cetona (45) em 22 ml de etanol absoluto, sob agitação magnética em atmosfera de

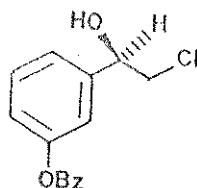
nitrogênio, adicionou-se 8,127g (27 mmol) de hexacloro-2,4-ciclohexadienona (49). A mistura foi aquecida à uma temperatura de refluxo por 6 horas. O solvente foi removido à vácuo. Fez-se uma purificação preliminar do produto obtido em uma coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se primeiramente com hexano, onde foi eliminado o reagente (49), e em seguida com clorofórmio. O solvente foi removido à vácuo. O óleo obtido foi cristalizado usando-se uma mistura de solventes, diclorometano/hexano, para a obtenção de 5,183g, em rendimento quantitativo.

RMN¹H (CDCl₃) δ: 4,476 (s, 2H); 5,090 (s, 2H); 7,329 (m, 9H)

IV (KBr) cm⁻¹: 3.030, 1.698, 780, 730

PF: 69-73°C

Síntese do composto 51⁵⁶



Foi feita a redução microbiológica do composto 50 através do método B. Utilizou-se a mesma aparelhagem e condições do procedimento 1 (item 3.2.1.1.).

A um balão de fundo redondo com duas bocas, adicionou-se uma suspensão de 14g de fermento de pão em 8 ml de água, e após um período de 30 minutos foi adicionado 0,100g (0,384 mmol) do substrato 50. O progresso da reação foi feito por RMN¹H, através de uma amostra removida após 5 horas de reação, e extraída com

clorofórmio durante 24 horas. Finalizou-se a reação após 24 horas, a mistura reacional foi saturada com NaCl e em seguida extraída com clorofórmio durante 40 horas.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (9:1); porém ainda estava impuro e foi novamente cromatografado em coluna de sílica gel usando-se a princípio hexano como eluente, e aumentando-se gradualmente a polaridade da mistura eluente com éter etílico até uma concentração máxima de 5% de éter em hexano. Obteve-se 21mg do composto 51. Não se pode calcular o rendimento desta reação, mas o rendimento mínimo é de 21%.

Porém esta reação foi irreprodutível.

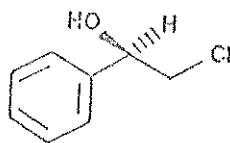
O composto 51 apresentou $[\alpha]_D^{25} -32,9^\circ$ (c 0,35, CHCl_3).

RMN^1H (CDCl_3) δ : 2,60 (br s); 3,63 (m, 2H); 4,85 (dd, 1H; $J = 8,0$ e 4,0 Hz); 5,08 (s, 2H); 6,80-7,55 (m 9H)

IV (filme) cm^{-1} : 3.450, 3.040, 2.960, 1.490, 735, 695.

EM (m/z): 263 (M^+ , 10%), 214 (2%), 91 (100%), 79 (2%), 77 (4%)

Síntese do composto 41⁶³



A síntese do composto 41 foi realizada através do método C (sistema orgânico água e solvente). Utilizou-se a mesma aparelhagem e condições do procedimento 1 (item 3.2.1.1).

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, adicionou-se

uma suspensão de 250g de fermento de pão comercial fresco em 143 ml de água, e a esta suspensão adicionou-se 1,201g (7,77 mmol) do substrato 40, dissolvido em pequena quantidade de acetonitrila (1 ml). O sistema foi mantido em agitação por um período de 4 horas, saturado com NaCl e extraído com CHCl_3 num extrator contínuo líquido-líquido, durante 40 horas. O solvente foi removido por destilação.

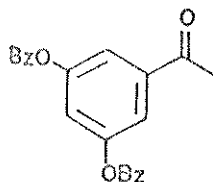
O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente o clorofórmio. Obteve-se 0,751g do composto 41 em 62% de rendimento.

O composto 41 apresentou $[\alpha]_D^{25} -26,9^\circ$ (c 1,77, C_6H_{12}), com uma pureza ótica de 56%.

Dados espectrais - vide procedimento 1 (item 3.2.1.1).

3.2.5- Tentativa de síntese do (-)-metaproterenol (57)

Síntese do composto 55⁷⁹



Em um balão de fundo redondo, sob agitação magnética, em atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 5g (32,9 mmol) de 3',5'-dihidroxiacetofenona (54), 9,156g (8,3 ml, 72,4 mmol) de cloreto de benzila, 9,080g (65,7 mmol) de carbonato de potássio anidro e 40 ml de DMF seca. Essa mistura foi aquecida a 90°C durante 3 horas. Maior parte da DMF foi removida em um evaporador rotatório e o óleo residual foi vertido em 30 ml de uma solução de hidróxido de sódio 1M e extraída com éter etílico (4 x 50 ml). Os extratos foram combinados e secos sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados, obtendo-se um óleo amarelo.

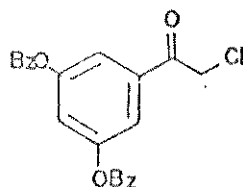
A purificação do composto foi feita por destilação *kugelrohr* e foi obtido 9,840g de 55 em 90% de rendimento, que após o resfriamento cristalizou.

RMN¹H (CCl₄) δ : 2,45 (s, 3H); 5,00 (s, 4H); 6,68 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 7,30' (s, 10H).

IV (KBr) cm⁻¹: 3.040, 2.930, 1.680, 1.495, 745, 700

PF: 61-63°C

Síntese do composto 56⁸⁰



A uma solução de 2,978g (8,97 mmol) da cetona (55) em 15 ml de etanol absoluto, sob agitação magnética, em atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 3,684g (12,2 mmol) de hexacloro-2,4-ciclohexadienona (49). A mistura foi aquecida a uma temperatura de refluxo por um período de 6 horas. O solvente foi removido à vácuo. Fez-se uma purificação preliminar do produto obtido em uma coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se primeiramente com hexano, onde o reagente (49) foi eliminado e em seguida com clorofórmio. O solvente foi removido à vácuo.

O óleo obtido foi cristalizado usando-se uma mistura de solventes diclorometano/hexano, para a obtenção de 3,251g do composto 56 em rendimento quantitativo.

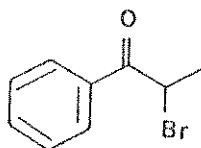
RMN¹H (CDCl₃) δ: 4,53 (s, 2H); 5,08 (s, 4H); 6,75 (m, 1H); 7,10 (m, 2H); 7,33 (s, 10H)

IV (KBr) cm⁻¹: 3.040, 2,940, 1.695, 1.495, 750, 680

PF: 156-160°C

3.2.6- Tentativa de síntese da (-)-efedrina (7)

Síntese do composto 59⁸²



A um balão de fundo redondo contendo 2,958g (33,6 mmol) de dioxano foi adicionado 5,961g (37,3 mmol) de bromo sob vigorosa agitação manual, à temperatura ambiente. A solução foi aquecida até 60°C, sob agitação, e esta solução foi vertida em éter de petróleo (30 ml) pré resfriado a -20°C. Obteve-se um precipitado amarelo que foi filtrado à vácuo, e lavado com éter de petróleo duas vezes. O solvente foi removido à vácuo para se obter 7,505g de dibromo dioxano em 91% de rendimento.

PF: 55-59°C.

PF (lit.)^{82b}: 60-61 C °

Em uma solução de 100 ml de dioxano/ éter etílico (1:1), adicionou-se 7,50g (30,5 mmol) do dibromo dioxano pré obtido. Essa solução foi adicionada gota a gota sob agitação, sobre uma solução de 3,689g (27,5 mmol) de propiufenona (59) em 125 ml da mistura de solventes dioxano/éter etílico (1:1). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por duas horas. A mistura reacional foi vertida em água e extraída com éter etílico (4 x 150 ml). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e o solvente evaporado.

O produto 59 foi purificado por destilação a pressão reduzida (14 mm Hg - 134-138°C), obtendo-se 4,985g da α-bromopropiufenona (59) em 85% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) δ: 1,88 (d, 3H; J= 8,0 Hz); 5,20 (q, 1H; J= 8 Hz);
7,43 (m, 3H); 7,98 (m, 2H)

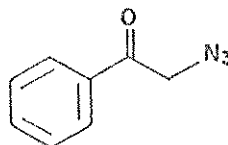
IV (filme) cm⁻¹: 3.060, 2.980, 1.690, 795, 705

EM (m/z): 213 (M⁺, 3%), 109 (6%), 107 (6%), 105 (100%), 77 (84%),
51 (41%)

ROTA SINTÉTICA B

3.2.7- Síntese da (-)-feniletanolamina (5)

Síntese do composto 62⁸⁹



A uma solução de 9,967g (50 mmol) de α -bromoacetofenona (61) em 30 ml de dimetilsulfóxido (DMSO), sob agitação magnética a uma temperatura entre 3-5°C, adicionou-se 4,000g (61 mmol) de azoteto de sódio. A reação foi mantida neste intervalo de temperatura e acompanhada através de CCD.

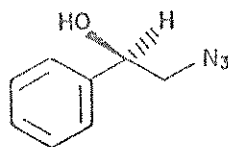
A reação foi finalizada após 9 horas. A mistura reacional foi vertida em 300 ml de água e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 100 ml). Os extratos foram lavados com água, secos sobre Na_2SO_4 e o solvente removido à vácuo para se obter 6,931g do composto 62 em 86% de rendimento.

RMN^1H (CCl_4) δ : 4,40 (s, 2H); 7,53 (m, 3H); 7,90 (m, 2H)

IV (filme) cm^{-1} : 3.060, 2.960, 2.110, 1.700, 755, 690

EM (m/z): 161 (M^+ , 0,4%), 105 (100%), 77 (71%), 56 (0,3%)

Síntese do composto 19



Método A⁶⁴

Utilizou-se a mesma aparelhagem e condições do procedimento 1 (item 3.2.1.1).

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob agitação, termostatizado a 30°C, adicionou-se uma suspensão de 135g de fermento de pão comercial fresco em 63 ml de água, 62,5g de açúcar em 250 ml de água e 83,3mg (0,52 mmol) de sulfato de zinco em 8,3 ml de água. Após 30 minutos adicionou-se 0,941g (5,84 mmol) da cetona (62). A reação foi acompanhada por RMN¹H, através de amostras removidas periodicamente (após 6 e 24 horas), extraídas durante 24 horas num extrator contínuo líquido-líquido, usando-se como solvente de extração o diclorometano.

Após 24 horas adicionou-se 44g de fermento de pão em 21 ml de água e 21g de açúcar em 63 ml de água.

Finalizou-se a reação após 48 horas. A mistura reacional foi saturada com NaCl e extraída durante um período de 40 horas, utilizando-se diclorometano como solvente de extração, o qual foi removido por destilação.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente o clorofórmio, obtendo-se

0,114g do azidoálcool (19) em 12% de rendimento.

O composto 19 apresentou $[\alpha]_D^{24} -69,55$ (c 3,01, CHCl_3).

RMN^1H (CDCl_3) δ : 2,90 (br s, 1H), 3,30 (m, 2H); 4,70 (dd, $J = 8,0$ e $6,0$ Hz); 7,25 (s, 5H)

IV (filme) cm^{-1} : 3.420, 3.030, 2.920, 2.110, 760, 700

EM (m/z): 163 (M^+ , 0,1%), 107 (100%), 86 (3%), 77 (80%)

Método B ⁵⁶

Utilizou-se a mesma aparelhagem e condições do procedimento 1 (item 3.2.1.1).

Em um balão de fundo redondo com duas bocas sob agitação, termostatizado a 30°C , adicionou-se uma suspensão de 217g de fermento de pão em 124 ml de água. Após um período de meia hora adicionou-se 0,871g (5,40 mmol) da cetona (62). A reação foi acompanhada por RMN^1H através de uma amostra retirada após 3 horas de reação, a qual foi extraída durante 24 horas num extrator contínuo líquido-líquido, usando-se como solvente de extração o diclorometano.

A reação foi finalizada após 24 horas. A mistura reacional foi saturada com NaCl e extraída com diclorometano durante 40 horas. O solvente foi removido por destilação.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente o clorofórmio, obtendo-se

0,213g do produto em 24% de rendimento.

O composto 19 apresentou $[\alpha]_D^{24} -61,5$ (c 2,99, CHCl_3).

Dados espectrais - vide procedimento anterior.

Método B⁵⁶

Foi feita outra redução de 62, sem açúcar usando a mesma aparelhagem e procedimento descrito anteriormente.

A uma suspensão de 487g de fermento de pão em 278 ml de água adicionou-se 2,233g (13,9 mmol) da cetona (62).

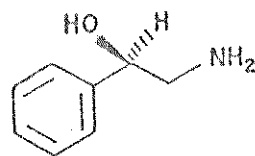
A reação foi finalizada após 24 horas, a mistura reacional foi filtrada à vácuo em funil de Buckner, utilizando-se celite. Após filtrada a mistura foi saturada com NaCl e extraída em funil de separação com 1.500 ml de acetato de etila. Os extratos foram combinados e secos com Na_2SO_4 e o solvente removido à vácuo.

O composto 19 foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando-se como solvente o clorofórmio, para se obter 153mg, em 7% de rendimento.

O composto 19 apresentou $[\alpha]_D^{24} -68,8^\circ$ (c 3,07, CHCl_3).

Dados espectrais - vide procedimento A.

Síntese da feniletanolamina (5)¹⁸



Dissolveu-se 205mg (1,25 mmol) do azidoálcool (19) (obtido através do Método B com $[\alpha]_D^{24} -61,5^\circ$) em 5 ml de metanol e quantidade catalítica de carvão/paládio 5%. Manteve-se a reação sob pressão de hidrogênio (40 psi) durante 12 horas. Filtrou-se em uma coluna de celite, o solvente foi removido à vácuo e o óleo obtido foi cristalizado duas vezes em diclorometano/hexano e obteve-se 164mg da feniletanolamina (5) em 95% de rendimento.

O rendimento global da síntese foi de 20%.

O composto 5 apresentou $[\alpha]_D^{23} -46,4^\circ$ (c 2,46, etanol absoluto) com uma pureza ótica de 97%.

Dados espectrais e ponto de fusão - vide item 3.2.3.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- F. Voss, *Am. Prof. Pharm.*, 19, 719 (1953).
- 2- J. Brussee, F. Dofferhodff, C.G. Kruse and A.V.D. Gen., *Tetrahedron*, 46, 1653 (1990).
- 3- K. R. Payne, *Ind. Chemist*, 37, 532 (1961).
- 4- D. Lednicer and L.A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis", vol.3, cap.2, p. 19. John Wiley and Sons, New York (1984).
- 5- D. Lednicer and L.A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis", vol.2, cap.3, p. 36. John Wiley and Sons, New York (1980).
- 6- D. Lednicer and L.A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis", vol.1, cap.5, p. 63. John Wiley and Sons, New York (1977).
- 7- J. Hermansson, *J. Chromatography*, 298, 67 (1984).
- 8- V. Takae, T. Siches, T. Takakadzu, Japanese Patent No. 7921 (1959); *Rzhkhim*, 18L287 (1960). (consultado na referência 72).
- 9- W.M. Fuchs, US Patent No. 2562488 (1951); *Chem. Abstrs.* 45, 9229 (1951).
- 10- P. Patrest, *Farmaco Ed. Sc.*, 8, No. 1, 41 (1953); *Rzhkhim*, No. 10, No. 26994 (1954). (consultado na referência 72)
- 11- A. Brossi, J. O. Brien and S. Teitel, *Helv. Chim. Acta*, 52, 678 (1969).
- 12- M.L. Ankorey, P. Crooy, R. De Neys and J. Eliaers, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 9, 1015 (1974).
- 13- A. Dornow and H. Eichholtz, *Chem. Ber.*, 86, 384 (1953). (*Chem. Abstrs.* 49, 8247d)

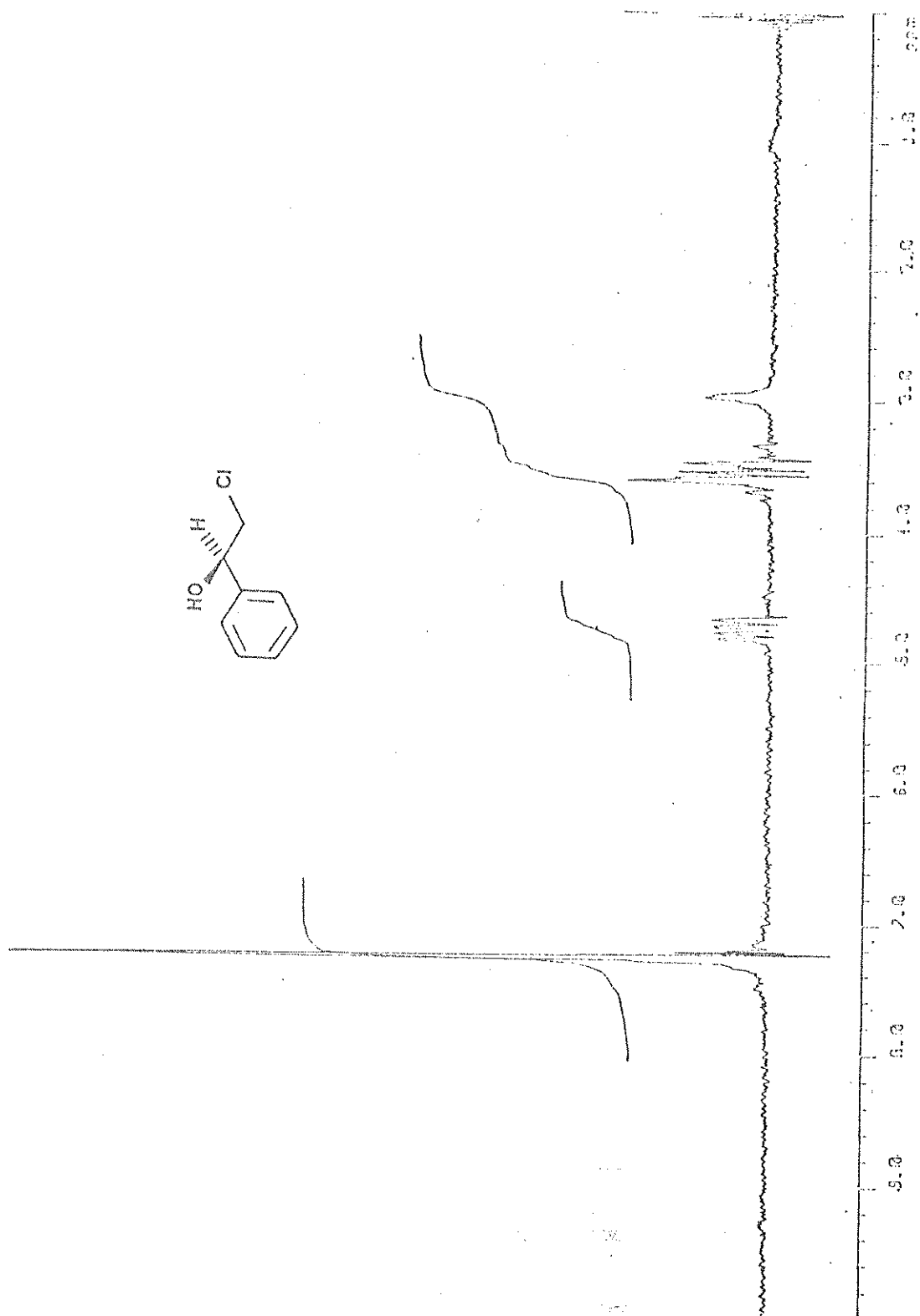
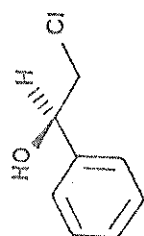
- 14- G.I. Poos, J.R. Carson, J.D. Rosenau, A.P. Roszkowski, N.M. Kelley and J. McGowin, *J. Med. Chem.*, 6, 266 (1963).
- 15- C. Kaiser, D.F. Colella, M.S. Schuwarte, E. Garvey and J.R. Wardell Jr., *J. Med. Chem.*, 17, 49 (1974).
- 16- W.S. Emerson, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 516 (1945).
- 17- W.B. Wheatley, W.E. Fitzgibbon, Jr., W.F. Minor, R.R. Smith and L.C. Cheney, *J. Org. Chem.*, 23, 1360 (1958).
- 18- L. Birkofer and W. Kaiser, *Liebigs Ann. Chem.*, 2, 266 (1975).
- 19- J.E. Nordlander, M.J. Payne, F.G. Njoroge, M.A. Balk, G.D. Laikos and V.M. Vishwanath, *J. Org. Chem.*, 49, 4107 (1984).
- 20- D. Raffaelli, *Industria chimica*, 8, 575 (1933).
(Chem. Abstrs. 28, 2687⁵)
- 21- F. Hein and F. Meier, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 376, 296 (1970). (Chem. Abstrs. 73, 87296e)
- 22- E. Schmitz, J. Joehnisch, *Khim. Geterotsike Soedin*, 12, 1629 (1974). (Chem. Abstrs. 82, 111859z).
- 23- A.G. Knoll. *Ger.* 848, 198, Sep. 1; *Chem. Abstrs.* 47, 11247e (1952).
- 24- J.S. Lee and M.H. Lien, *Bull. Inst Chem., Acad. Sin.*, 31, 55 (1984). (Chem. Absrtrs. 102, 45537w)
- 25- A. Klemann und J. Engell, "Pharmazeutische Wirkstoffe", parte 1, p. 399. Georg Thieme Verlag. Stuttgart - New York (1982).
- 26- J. Hawkins and G.T. Klease, *Aust. J. Chem.*, 26, 2553 (1973).
- 27- D. Hartley, *Chem. Ind.*, 16, 551 (1981).
- 28- K. Nakamura, K. Ushio, S. Oka and A. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 25, 3979 (1984).
- 29- M. Tramontini, *Synthesis*, 8, 605 (1982).

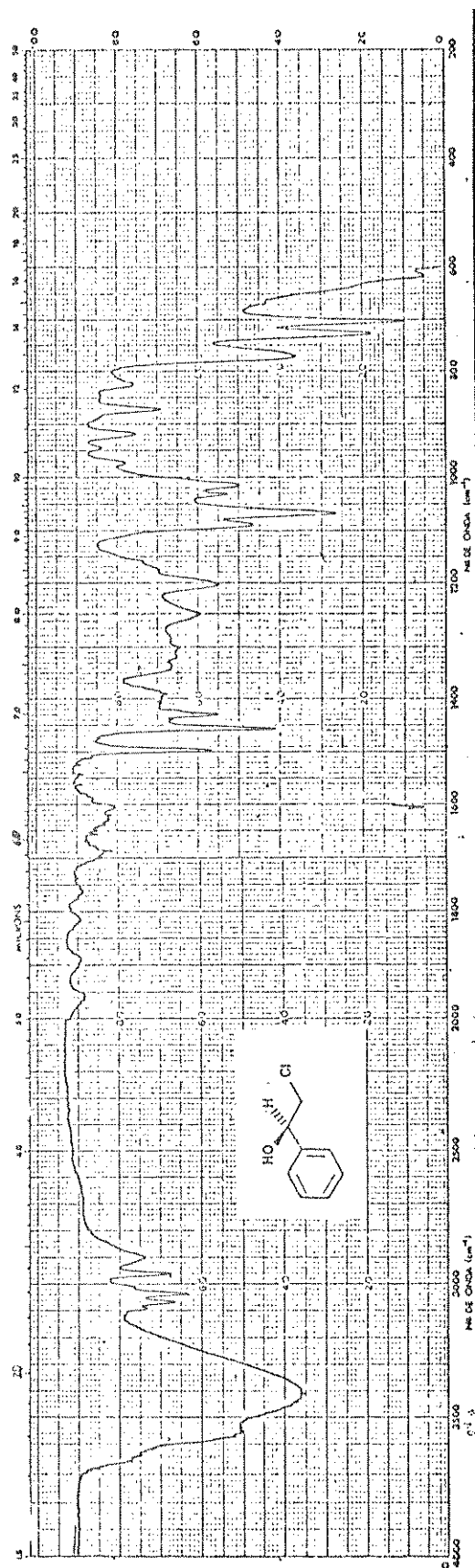
- 30- T. Hayashi, A. Katsumura, M. Konishi and M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, 20, 425, (1979).
- 31- K. Mori, *Tetrahedron*, 45, 3233 (1989).
- 32- M.M. Midland, D.C. McDowell, R.L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 867 (1980).
- 33- D.W. Brooks and K.W. Woods, *J. Org. Chem.*, 52, 2036 (1987).
- 34- a) C.J. Sih and C.S. Chen, *Angew. Chim. Int. Ed. Engl.*, 23, 570 (1984).
b) B. Zhou, A.S. Gopalan, F. VanMiddlesworth, W. Shieh and C.J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5925 (1983).
- 35- W. Becker, H. Freund and E. Pfeil, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 4, 1079 (1965).
- 36- H. Bretschneider and H. Horman, *Monatsh. Chem.*, 84, 1021 (1953).
- 37- H.C. Brown and G.G. Pai, *J. Org. Chem.*, 48, 1784 (1983).
- 38- W.R. Jackson, H.A. Jacobs, B.R. Matthews and G.S. Jayatilake, *Tetrahedron Lett.*, 31, 1447 (1990).
- 39- M. Midland and P.E. Lee, *J. Org. Chem.*, 50, 3237 (1985).
- 40- E.J. Corey and J.O. Link, *Tetrahedron Lett.*, 31, 601 (1990).
- 41- F. Bigi, G. Casnati, G. Sartori, G. Araldi and G. Bocelli, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1121 (1989).
- 42- H. Takeda, T. Tachinami and M. Aburatani, *Tetrahedron Lett.*, 30, 363 (1989).
- 43- H. Takeda, T. Tachinami and M. Aburatani, *Tetrahedron Lett.*, 30, 367 (1989).
- 44- A. Kyaer and K. Gmelin, *Acta Chem. Scand.*, 12, 1693 (1958).
- 45- J.D. Elliot, V.M.F. Choi and W.S. Johnson, *J. Org. Chem.*, 48, 2294 (1983).

- 46- L.D. Tomina, E.I. Klabunovsku, Yu. I. Petrov, E.D. Lubuzh and E.M. Cherkasova, *Izv Akad Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 11, 2506 (1972). (Chem. Abstrs. 78, 71238e)
- 47- A.S. Angeloni, S. Marzocchi and G. Scapini, *Gazz. Chim. Ital.*, 107, 421 (1977).
- 48- A.K. Samaddar, S.K. Konar and D. Nasipuri, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 7, 1449 (1983).
- 49- H. Yamada and S. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 622 (1988).
- 50- A. Manzocchi, A. Fiecchi and E. Santaniello, *J. Org. Chem.*, 53, 4405 (1988).
- 51- J.B. Jones, *Tetrahedron*, 42, 3351 (1986).
- 52- J. Newell, *Spectrum*, 210, 122 (1987).
- 53- G.M. Whitesides, C.H. Wong and A. Pollak,, "Asymmetric Reactions and Process in Chemistry", p. 205, Eliel and Otsuka, Washington (1983).
- 54- V. Prelog, *Pure Applied Chem.*, 9, 119 (1964).
- 55- P. Ferraboschi, P. Grisenti, R. Casati, A. Fiecchiand and E. Santaniello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 8, 1743 (1987).
- 56- M. Bicciarelli, A. Forni, I. Moretti and G. Torre, *Synthesis*, 11, 897 (1983).
- 57- K. Nakamura, K. Inoue, K. Ushio, S. Oka and A. Ohno, *J. Org. Chem.*, 53, 2589 (1988).
- 58- L.G. Lee and G.M. Whitesides, *J. Org. Chem.*, 51, 25 (1986).
- 59- D.D. Tanner, A.R. Stein, *J. Org. Chem.*, 53, 1642 (1988)
- 60- a) R. Macleod, H. Prosser, L. Fikentscher, J. Lanyi and H.S. Mosher, *Biochemistry*, 3, 838 (1964).

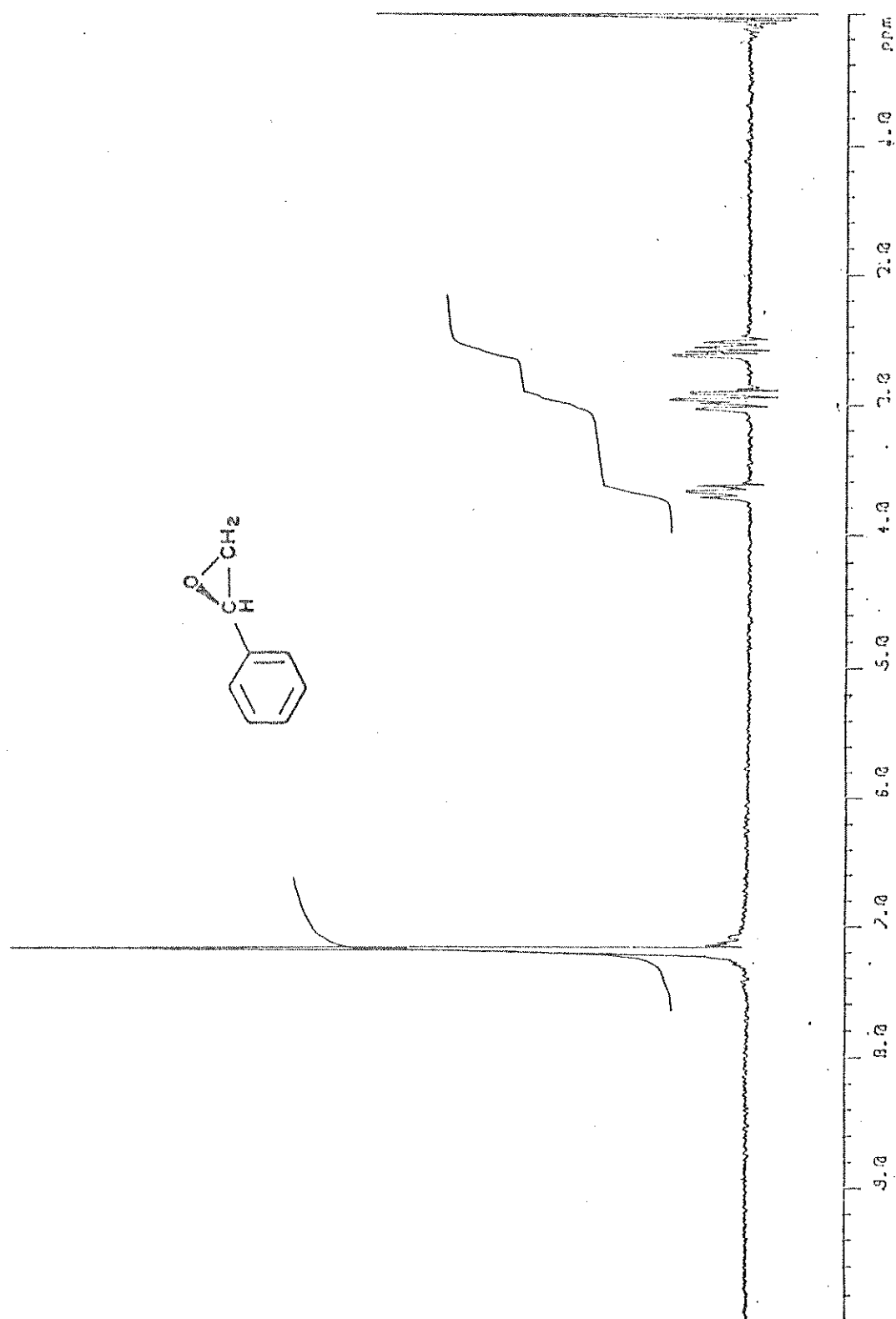
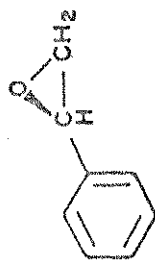
- b) K. Kabuto, M. Imuta, E.S. Kempner and H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, 43, 2357 (1978).
- 61- H. Simon, J. Bader, H. Gunther, S. Neumann and J. Thanos, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 24, 539 (1985).
- 62- K. Otsuka, S. Aono and I. Okura, *Chem. Lett.*, 10, 2089 (1987).
- 63- R.P. Jones, *Enzyme Microb. Technol.*, 11, 130 (1989)
- 64- D. Seebach, M.A. Sutter, R.H. Weber and M.F. Zuger, "Organic Synthesis", vol 63, p. 1, John Wiley and Sons, New York (1985)
- 65- Y. Naoshima, T. Nishiyama and Y. Munukata, *Chem. Lett.*, 8, 1517 (1989).
- 66- R.L. Ranieri and J.L. McLaughlin, *Lloydia*, 40, 173 (1977).
- 67- M. Imuta, K. Kawai and H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, 45, 3352 (1980).
- 68- E.J. Corey, S. Shibata and R.R. Bakshi, *J. Org. Chem.*, 53, 2861 (1988).
- 69- S. Winstein, T.L. Jacobs, R.B. Henderson, J.H. Robson and B.F. Day, *J. Org. Chem.*, 11, 157 (1946).
- 70- C.J. Pourchet, "The Aldrich Library of NMR Spectra", Edition II, p. 857 (1983).
- 71- R.L. Ranieri and J.L. McLaughlin, *J. Org. Chem.*, 41, 319 (1976).
- 72- D.L. Tomina, E.I. Klabunovskii, Yu. I. Pretov, L.A. Kretova, N.I. Kholdyakov, T.A. Antanova and E.M. Cherkava, *Bull. Ac. Sciences USSR*, 20, 2063 (1971).
- 73- A.P. Gray, D.E. Heitmeier and E.E. Spinner, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4351 (1959).

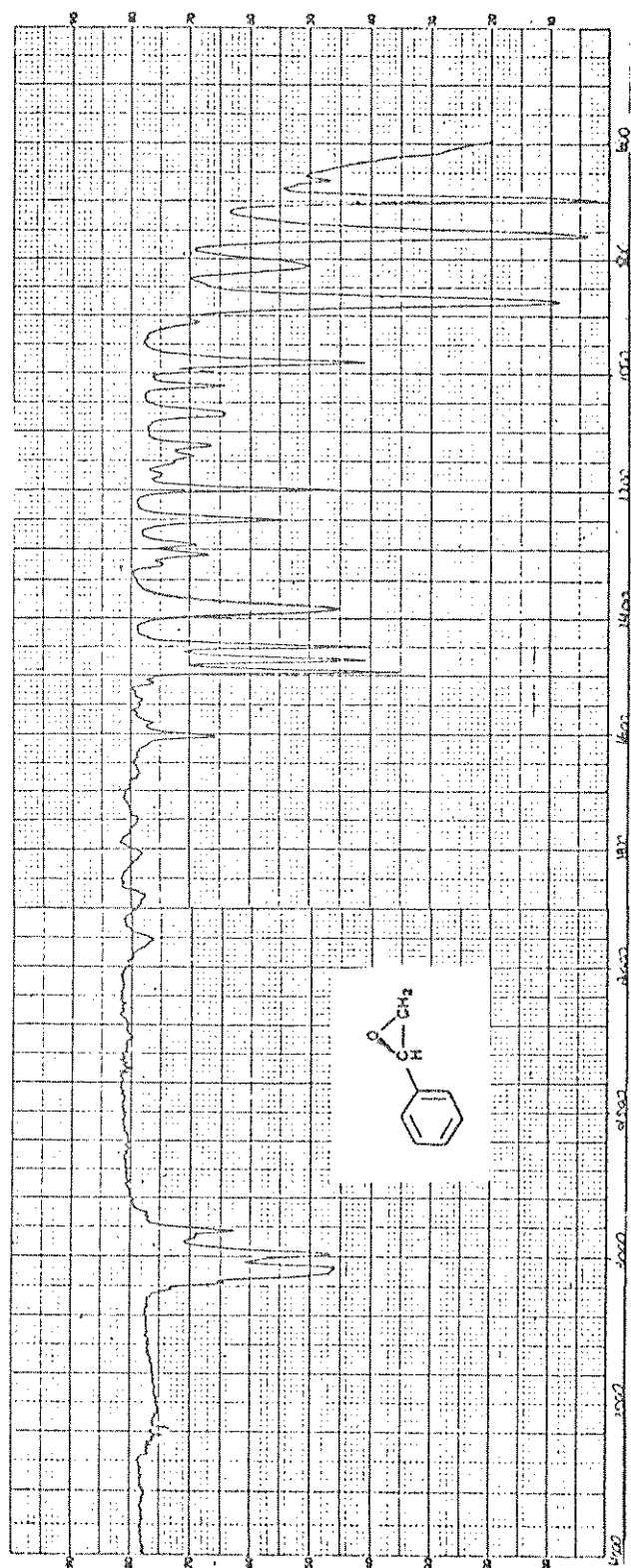
- 74- G. Boehm. Ger.1, 143, 208 (Cl. 12q), Feb. 7, 1963, Appl. Aug. 1, Chem. Abstrs. 59, 2716h (1960).
- 75- A. I Meyers and J. Slade, *J. Org. Chem.*, 45, 2785 (1980).
- 76- H.C. Brown and G.G. Pai, *J. Org. Chem.*, 47, 1606 (1982).
- 77- M.M. Midland, S.A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 525 (1982).
- 78- E.M. Kosower, W.J. Cole, G.-S. Wu, D.E. Cardy and G. Meisters, *J. Org. Chem.*, 28, 630 (1963).
- 79- A.D. Batcho and W. Leimgruver, "Organic Synthesis", vol. 63, p. 214, John Wiley and Sons, New York (1985).
- 80- A. Guy, M. Lemare and J.P. Guetté, *Synthesis*, 12, 1018 (1982).
- 81- B.S. Deol, D.D. Ridley and G.W. Simpson, *Aust. J. Chem.*, 29, 2459, (1976).
- 82- a) S.J. Pasaribu and L.R. Williams, *Aust. J. Chem.*, 26, 1327 (1973).
- b) J.D. Billimoria and N.F. MacLagan, *J. Chem. Soc.*, 3257 (1954)
- 83- A. Ackrell and J.M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, 51, 3374 (1986).
- 84- D.D. Perrin, W.L.F. Armarego and D.R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 2a. ed., Pergamon Press, Oxford (1983).
- 85- a) N.L. Allinger, M.P. Cava, D.C.D. Johgh, C.R. Johnson, N.A. Lebel, C.L. Stevens, "Química Orgânica", p. 89, Ed. Guanabara Dois S.A., Rio de Janeiro (1978).
- b) Catálogo de instruções para uso do polarímetro fotoelétrico Polamat A (Carl Zeiss).



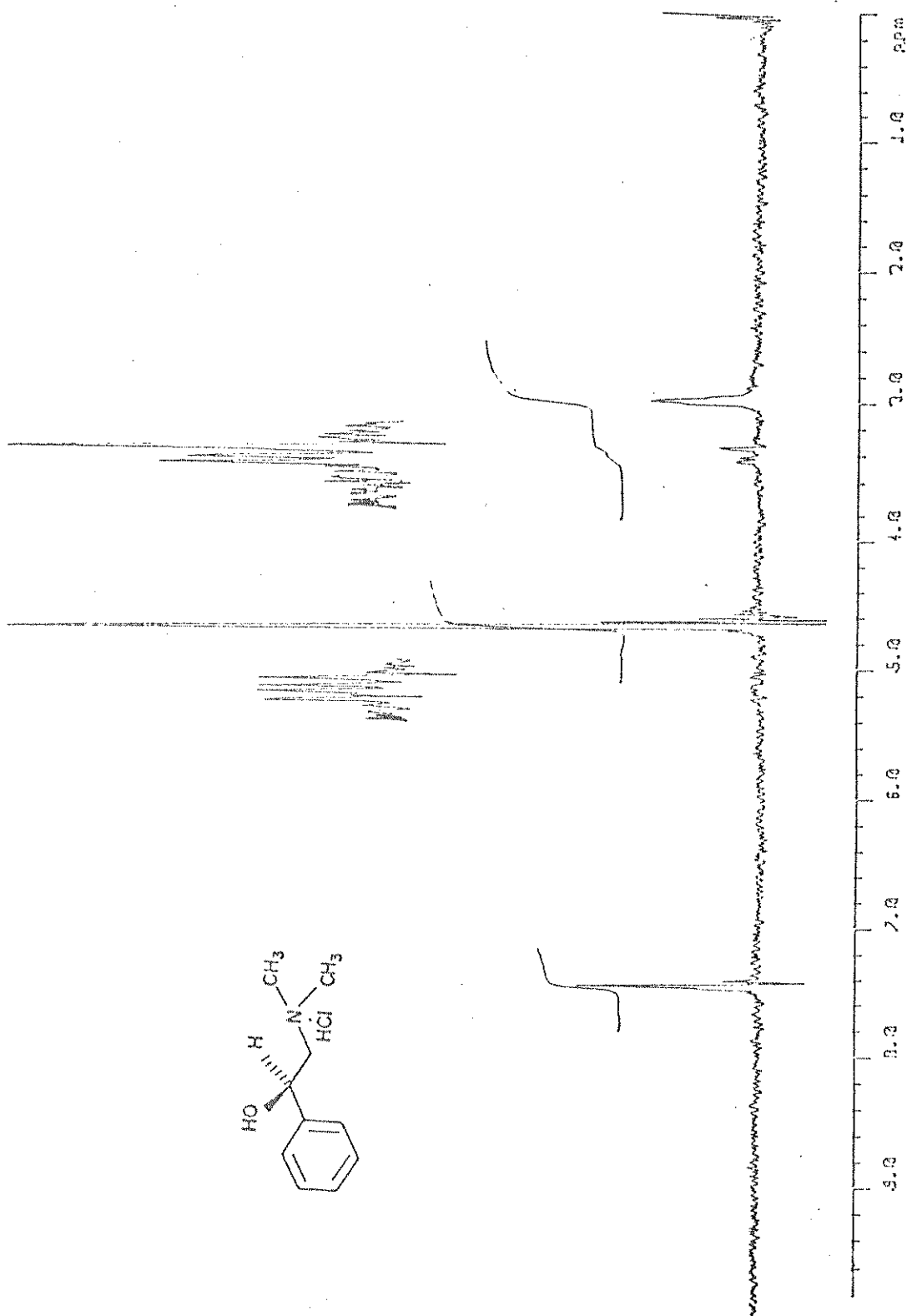
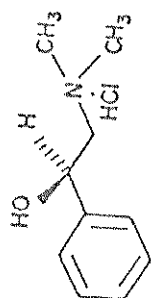


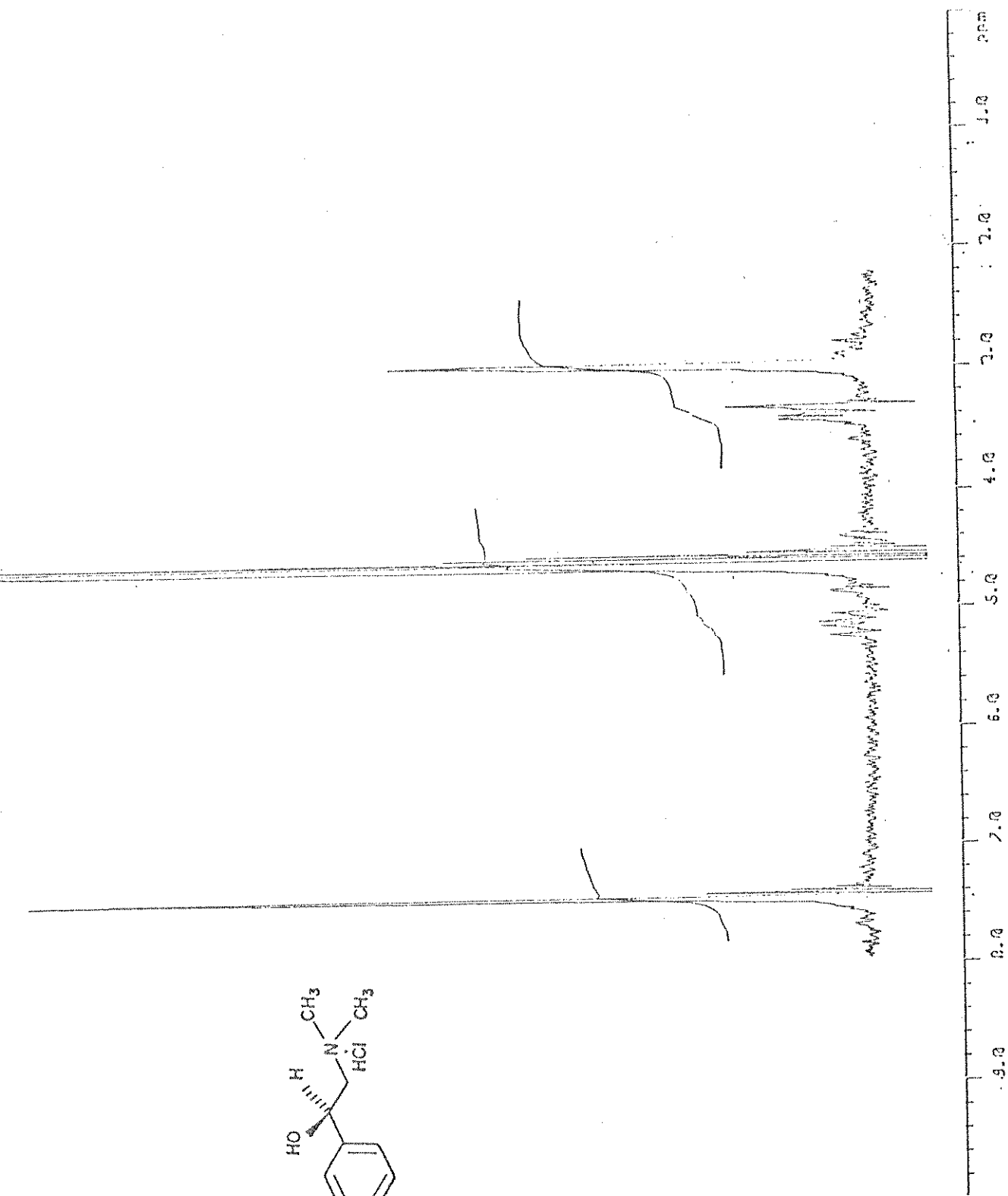
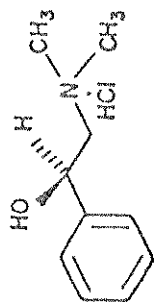
E-02 - IV (filme) - composto 41

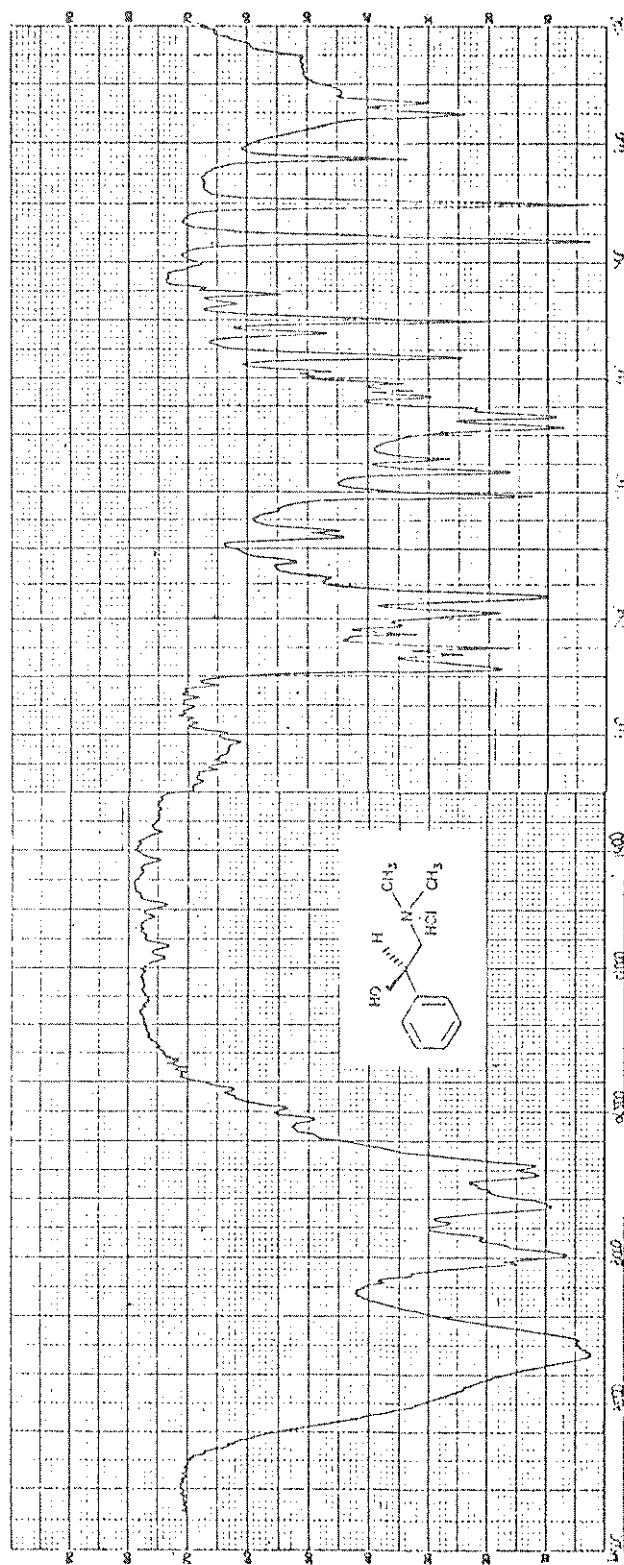




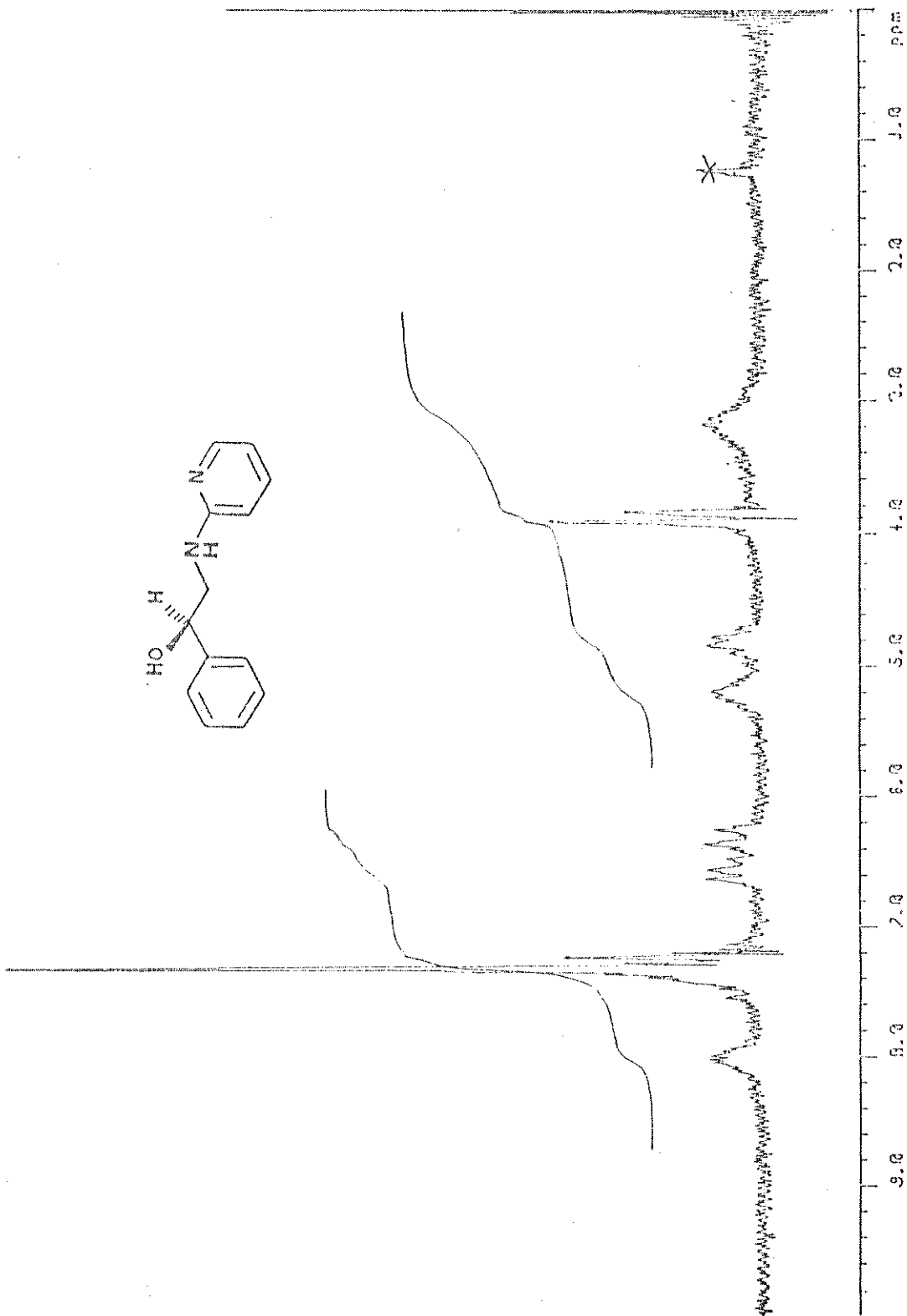
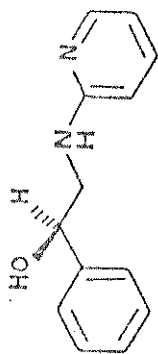
E-04 - IV (filme) - composto 17

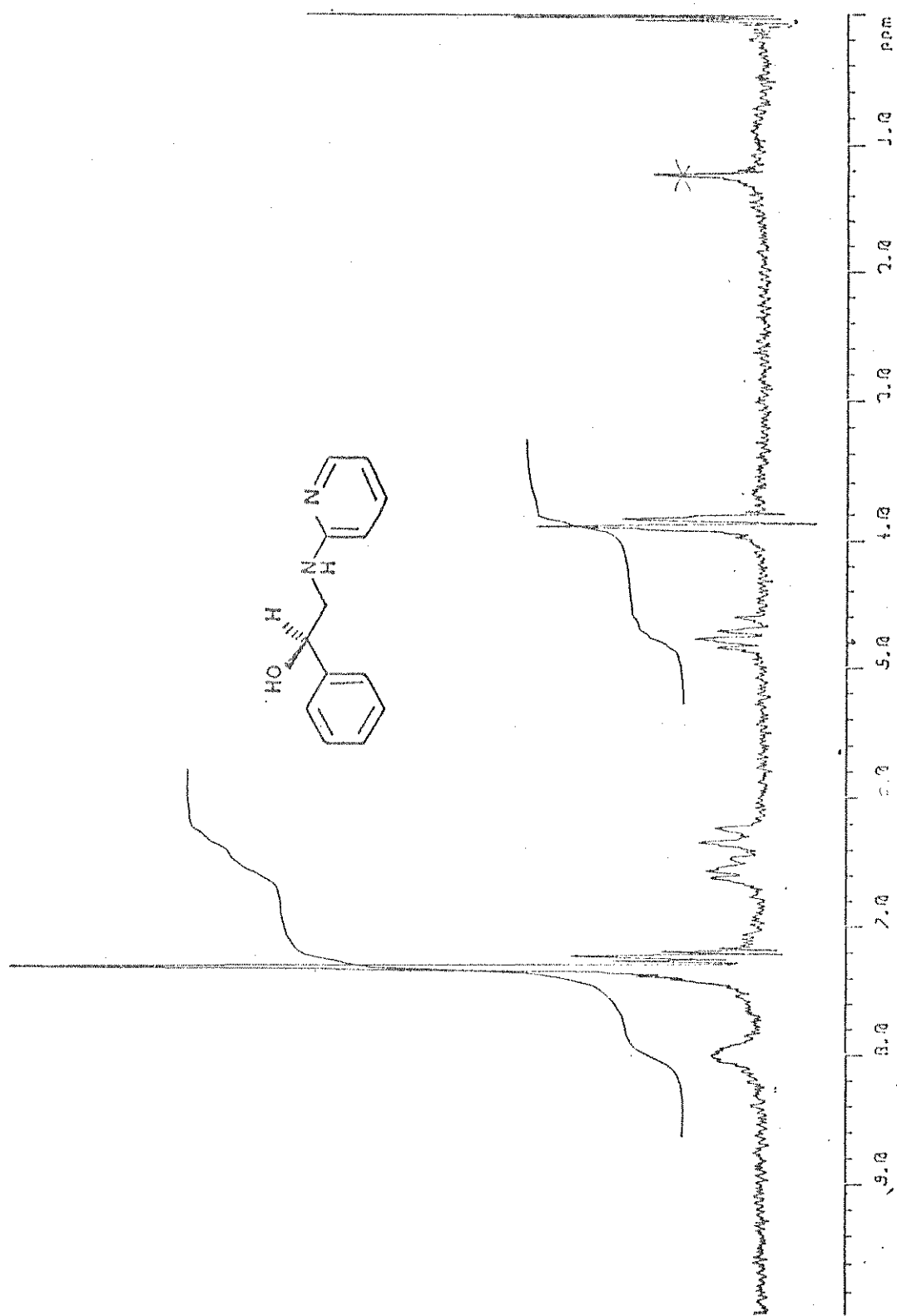


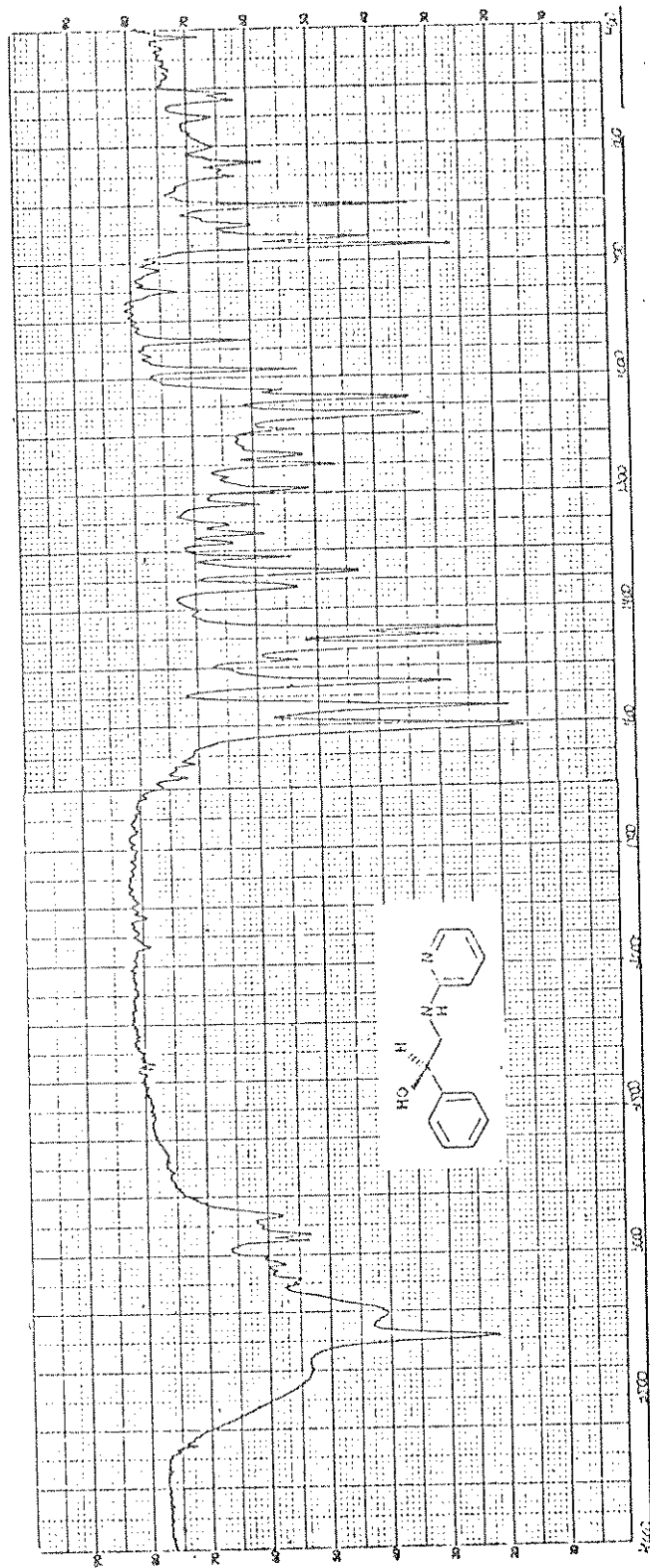




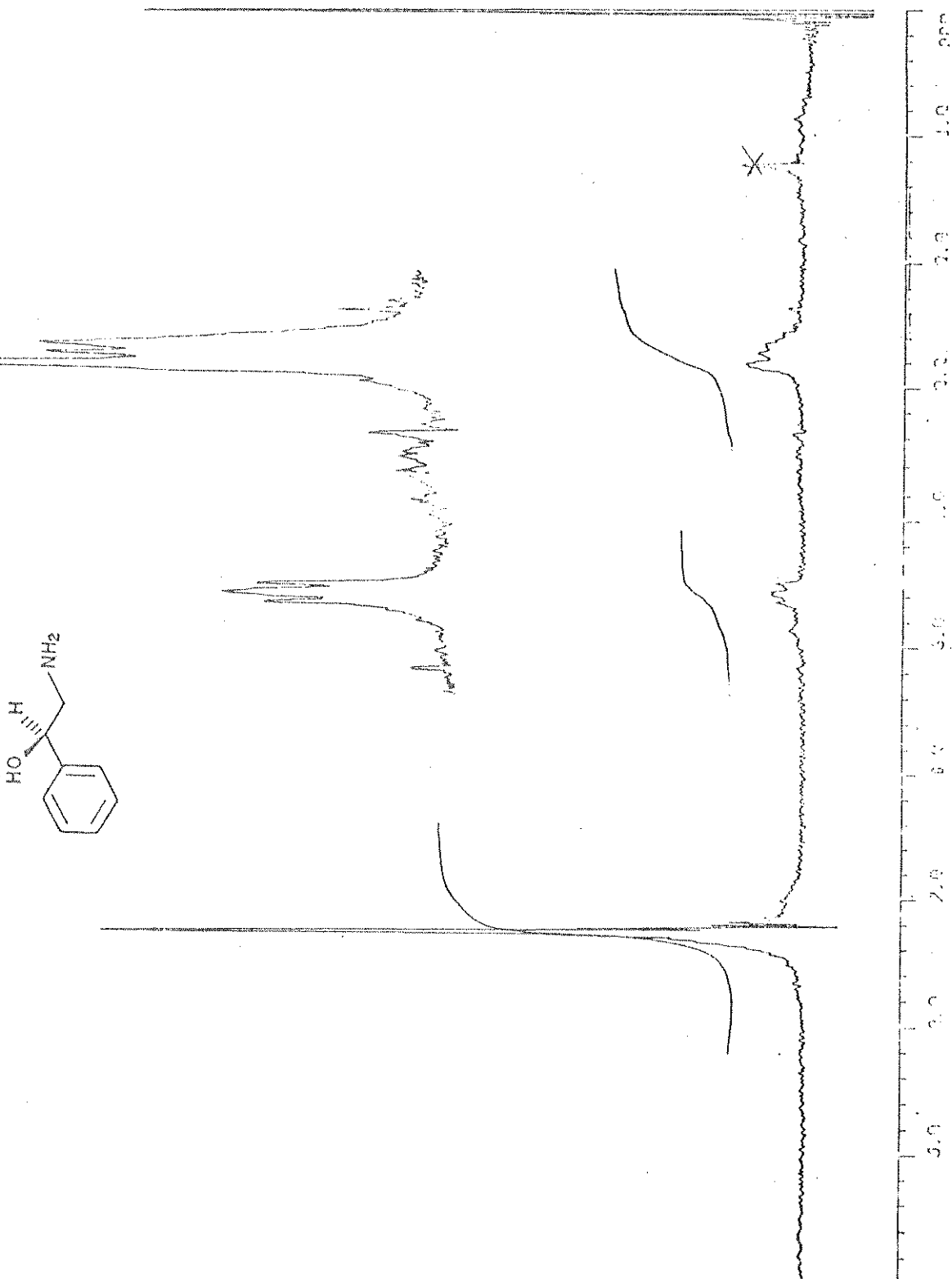
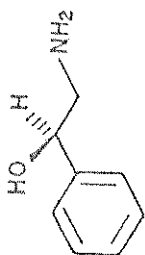
E-06 - IV (KBr) - composto 42



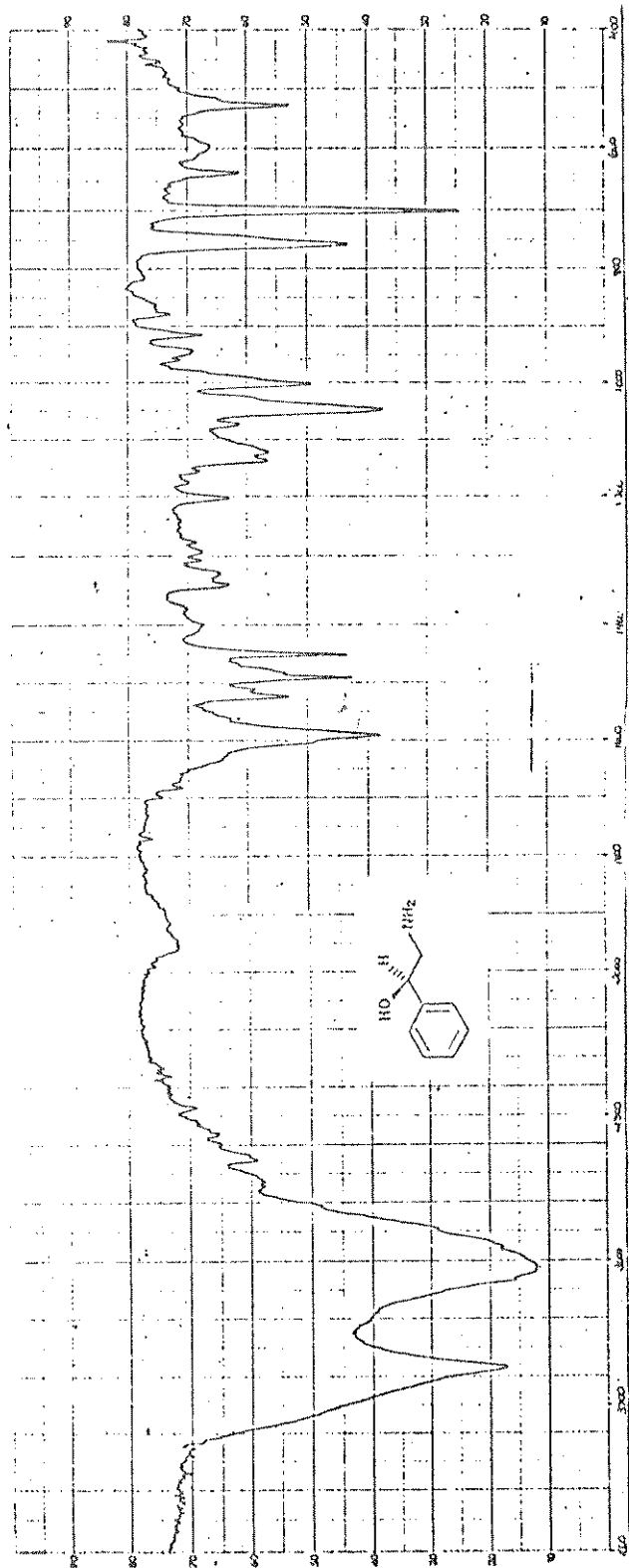




E-08 - IV (KB7) - composto 43

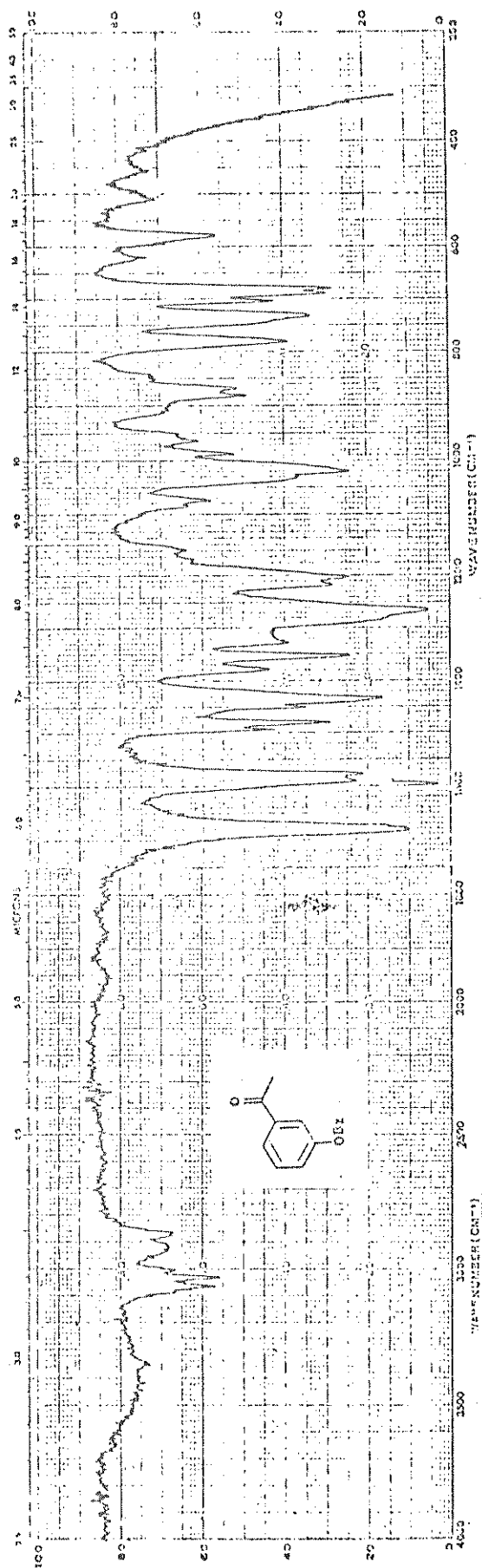


E-09 - RMN¹H 80 MHz -CDCl₃/D₂O - Composto 5

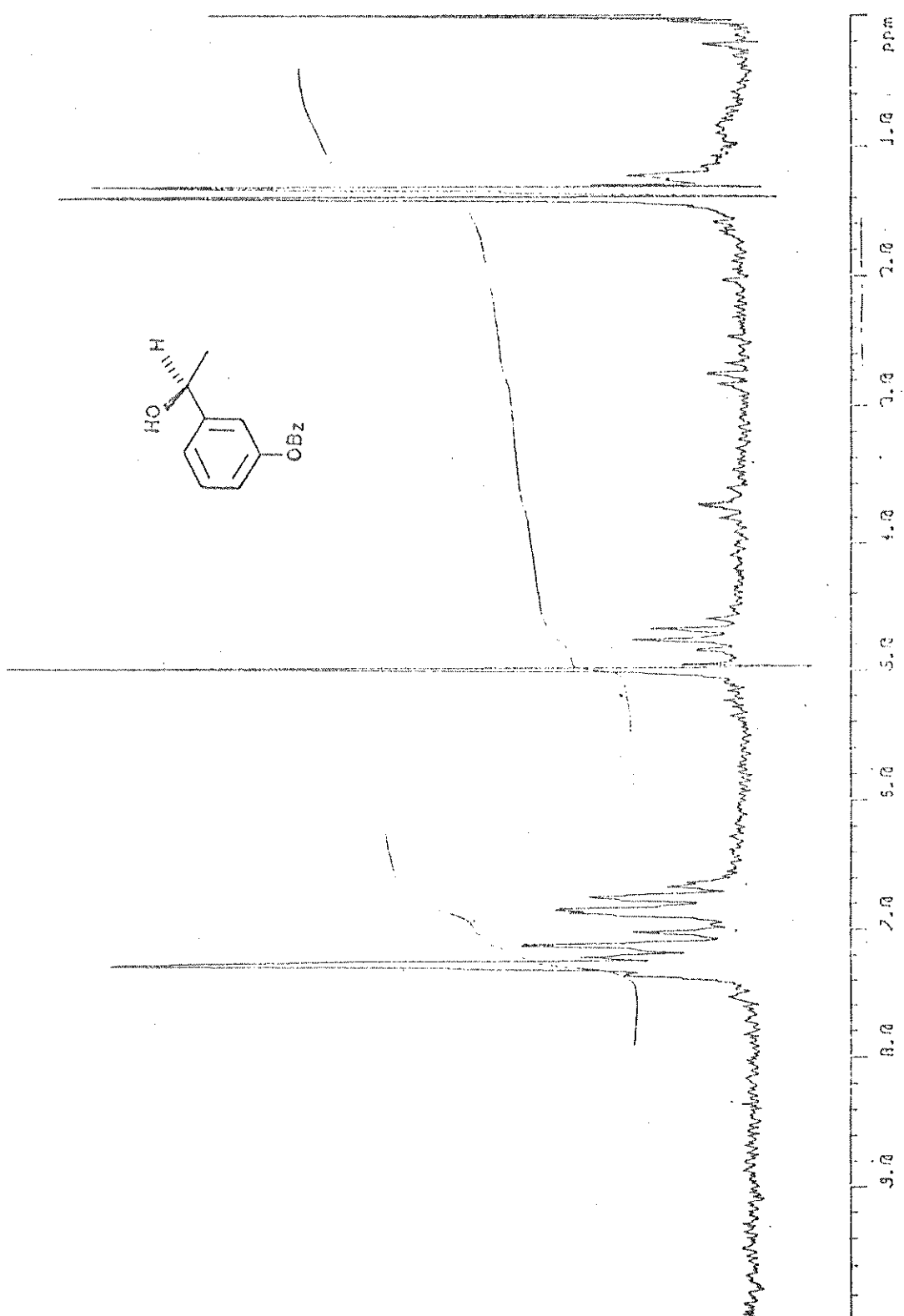
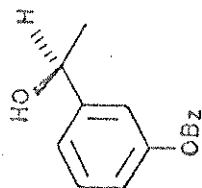


E-10 - IV (KBr) - composto 2

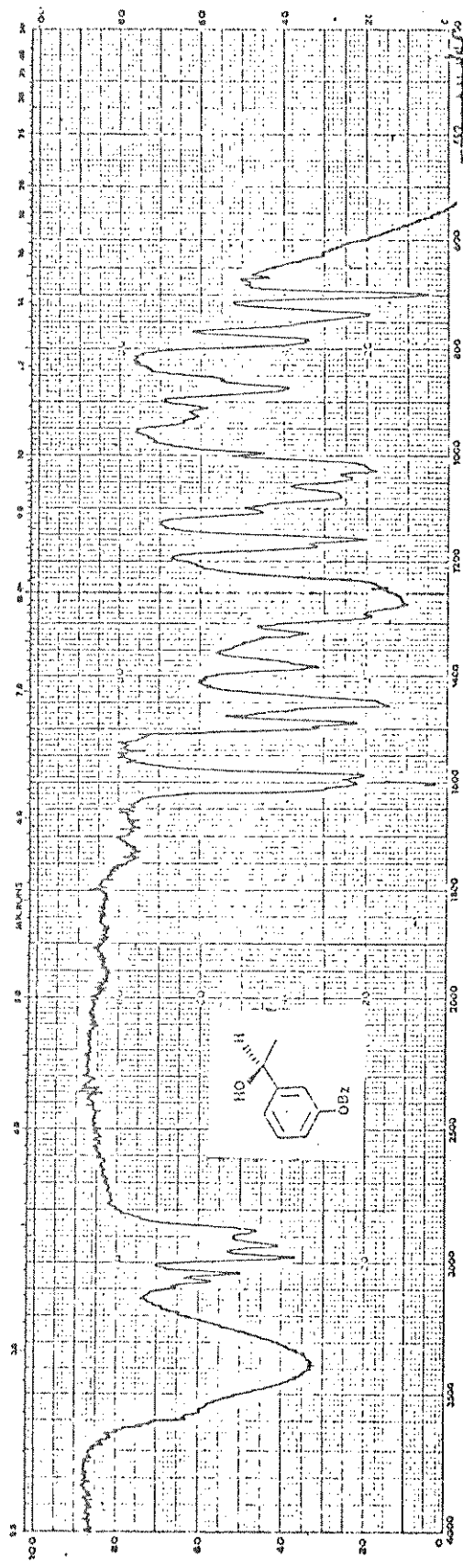




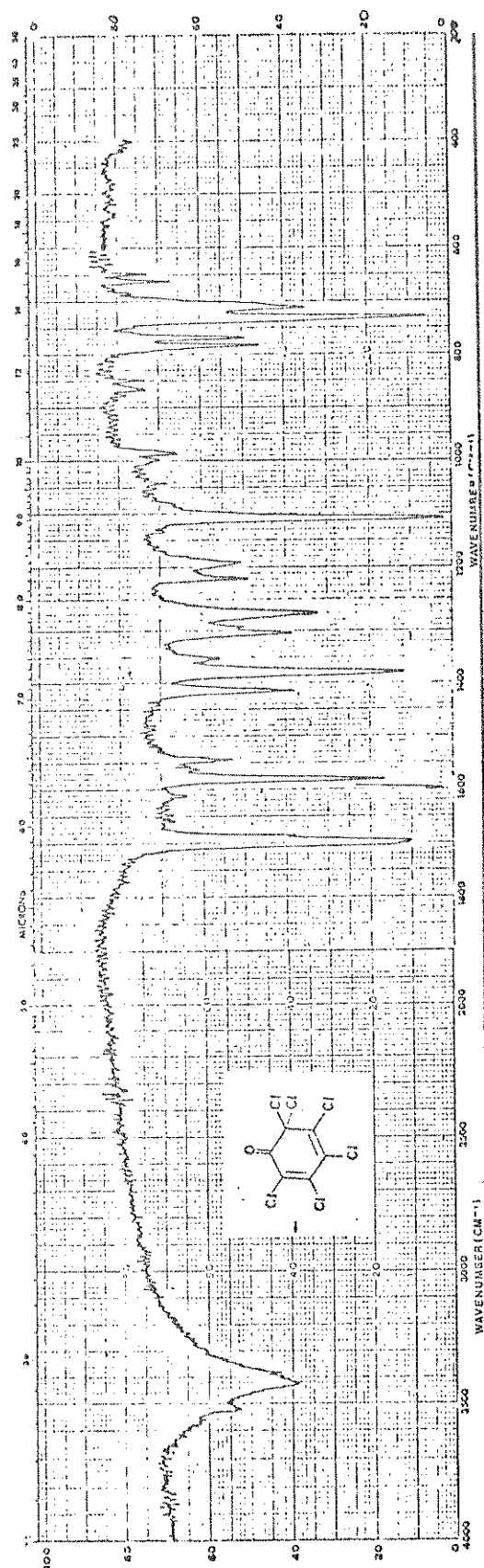
E-12 - IV (film) - composto 4E



E-13 - ^1H NMR (80 MHz - CDCl_3) - Composto 46

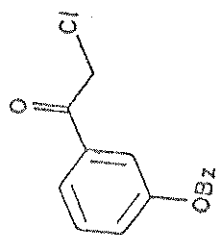


E-14 - IV (filme) - composto 46



E-15 - IV (KBr) - composto 49

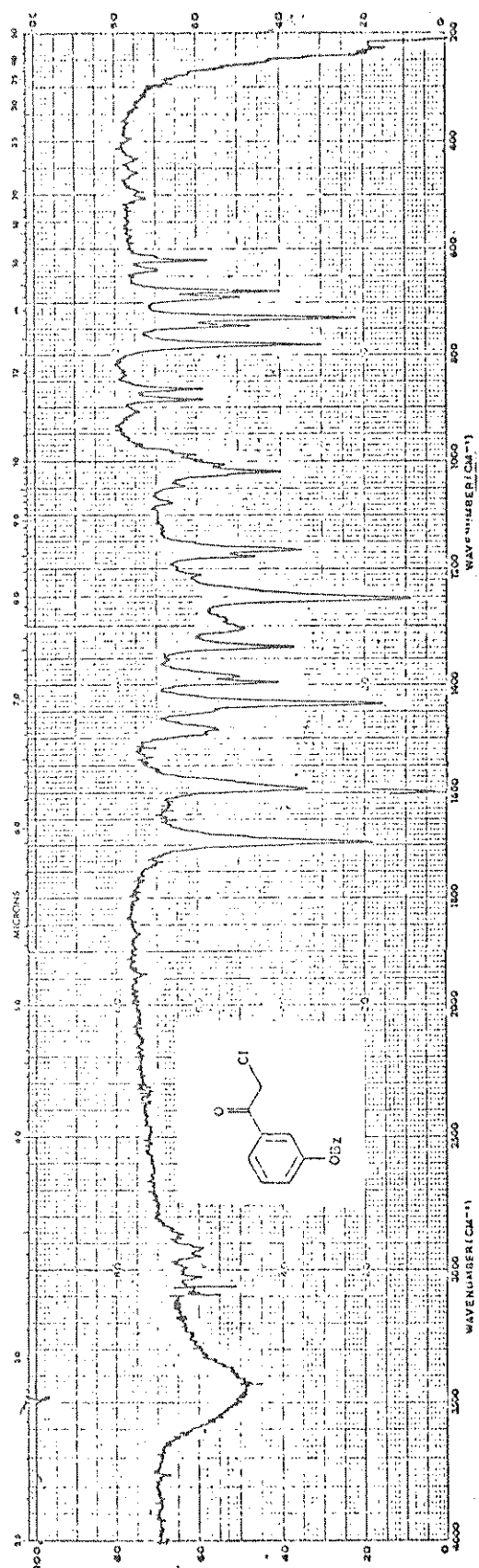
TMS



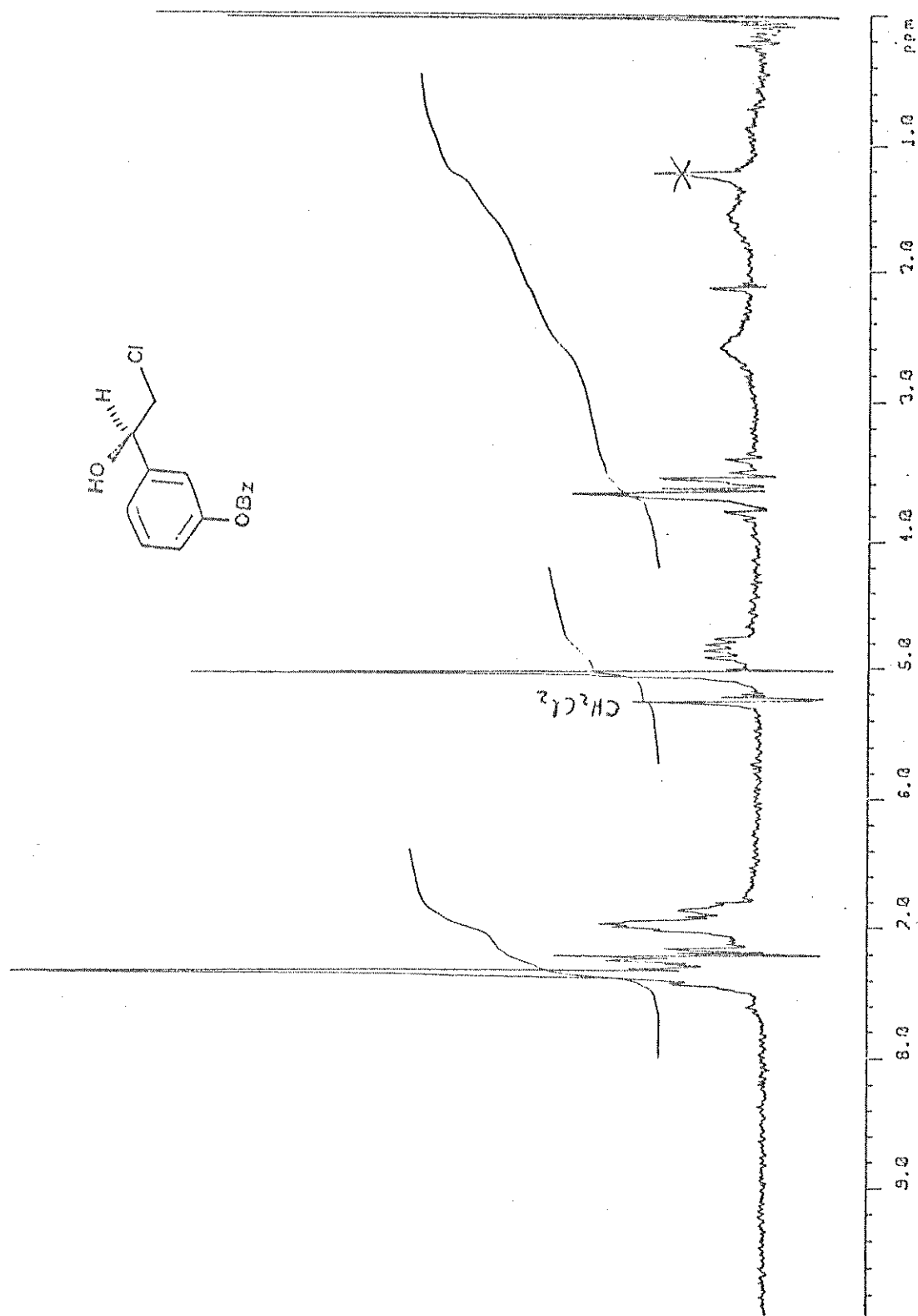
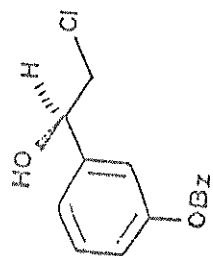
7.329

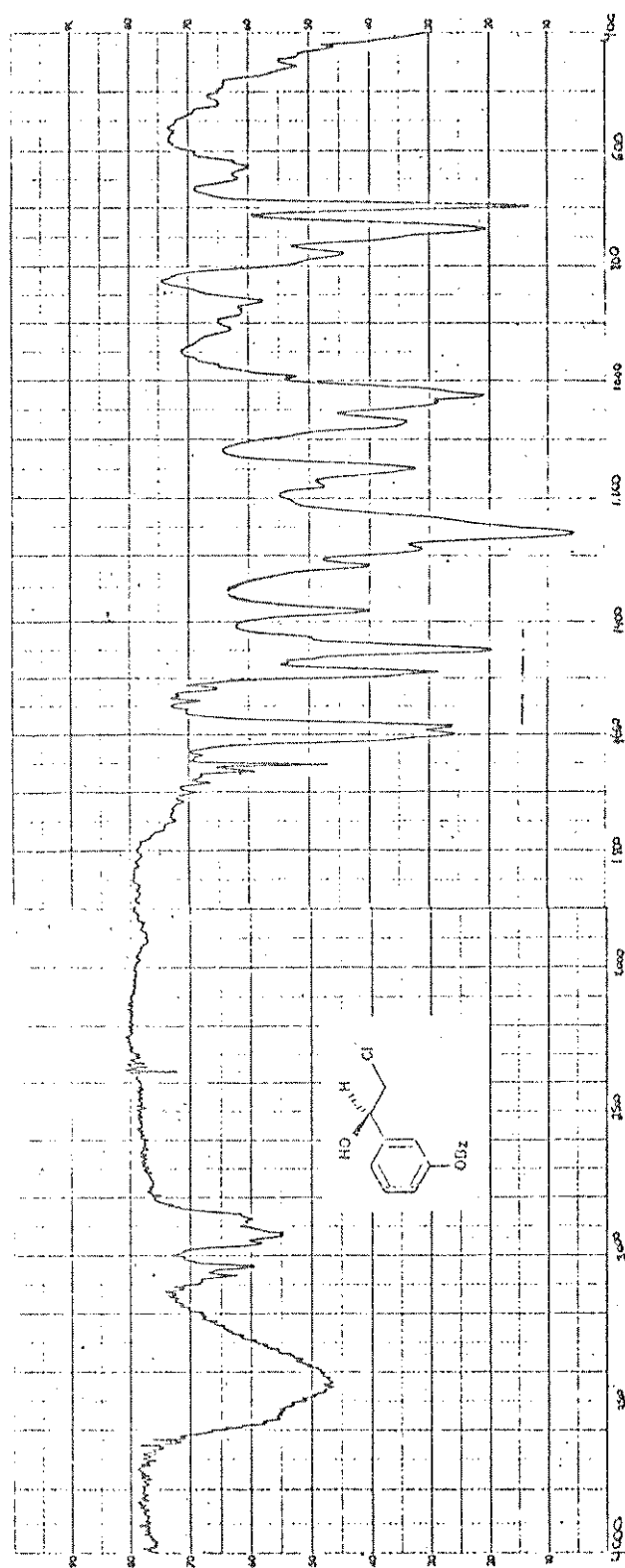
5.090

2.427

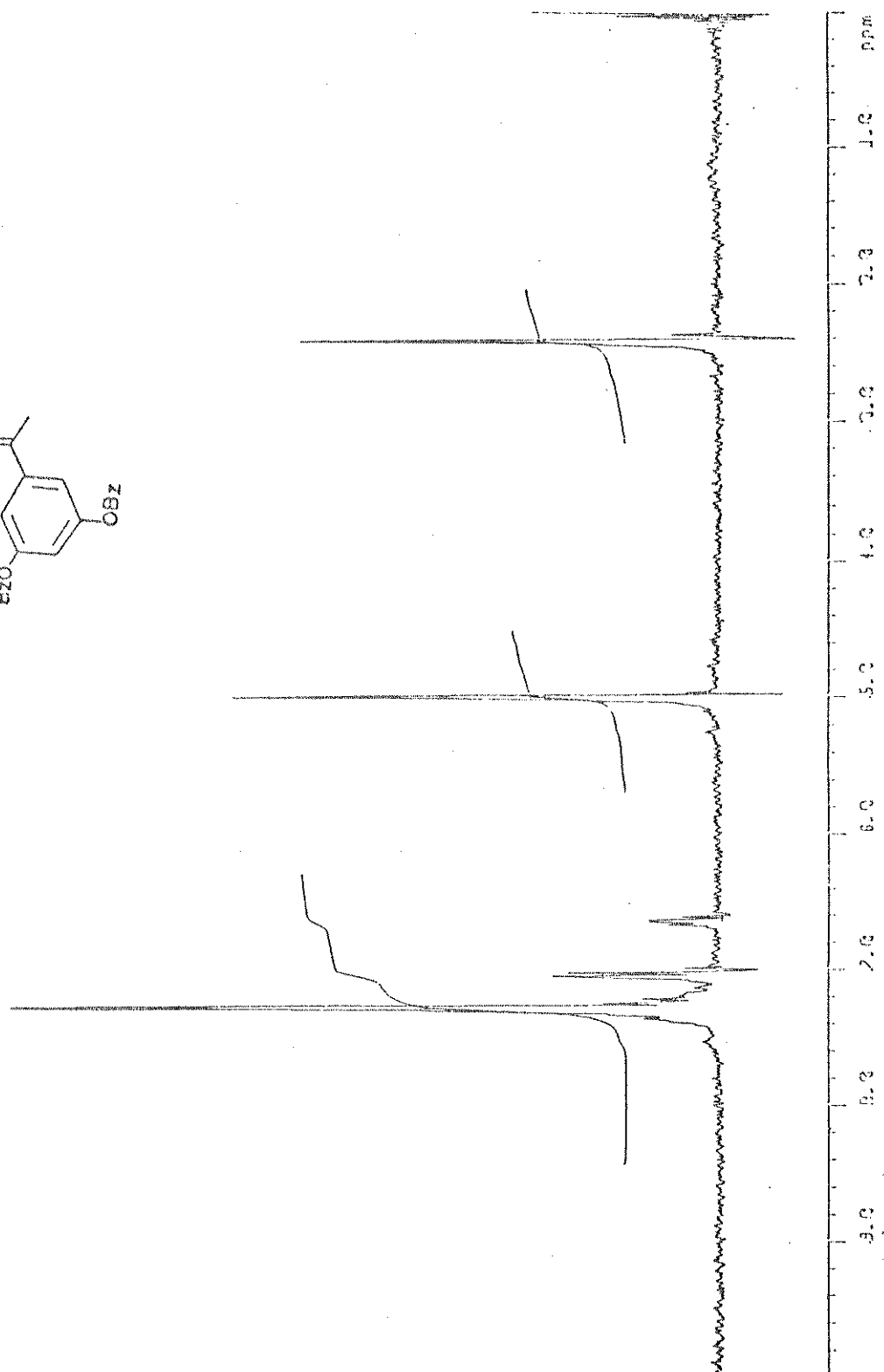
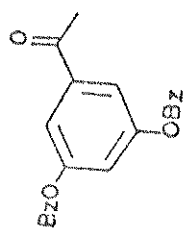


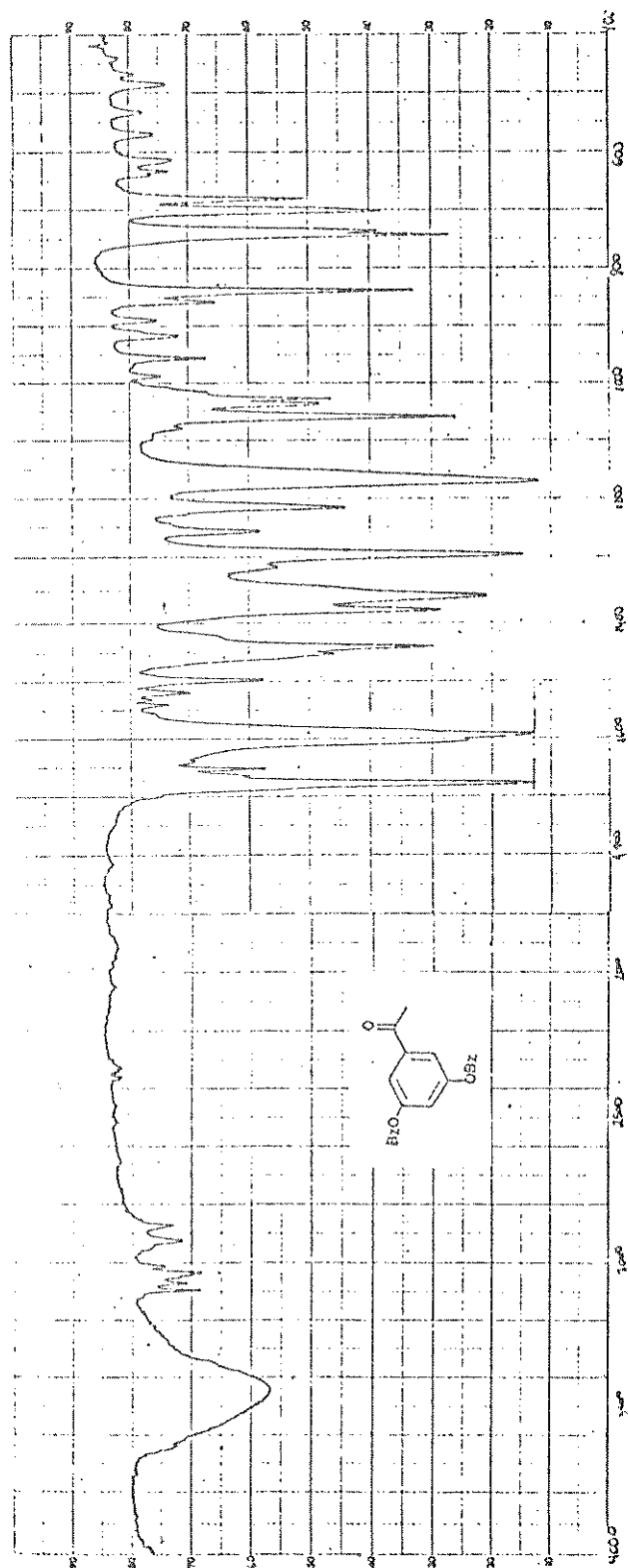
E-17 - IV (KBr) - composto 50



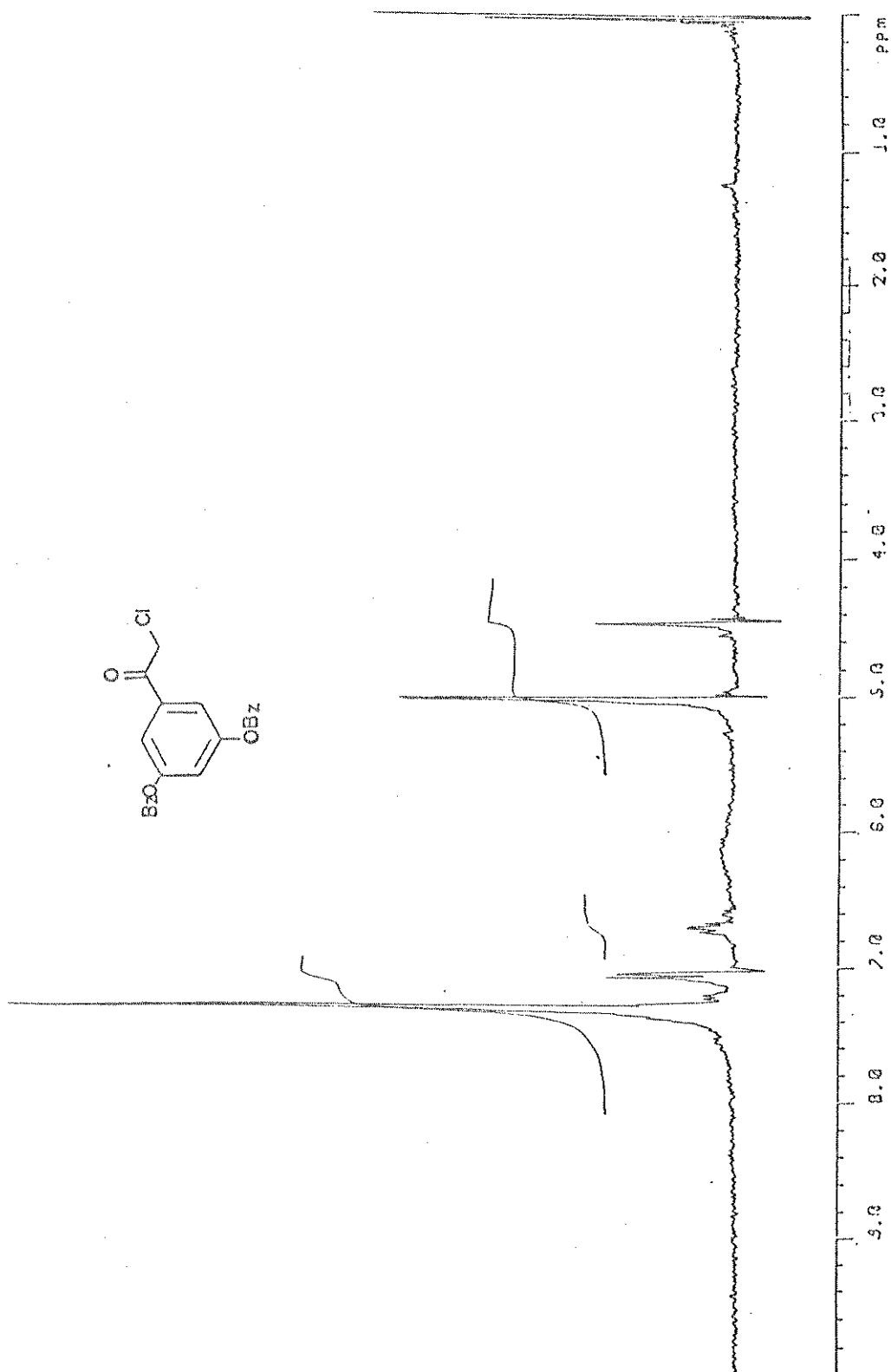


E-19 - IV (film) - composto 51

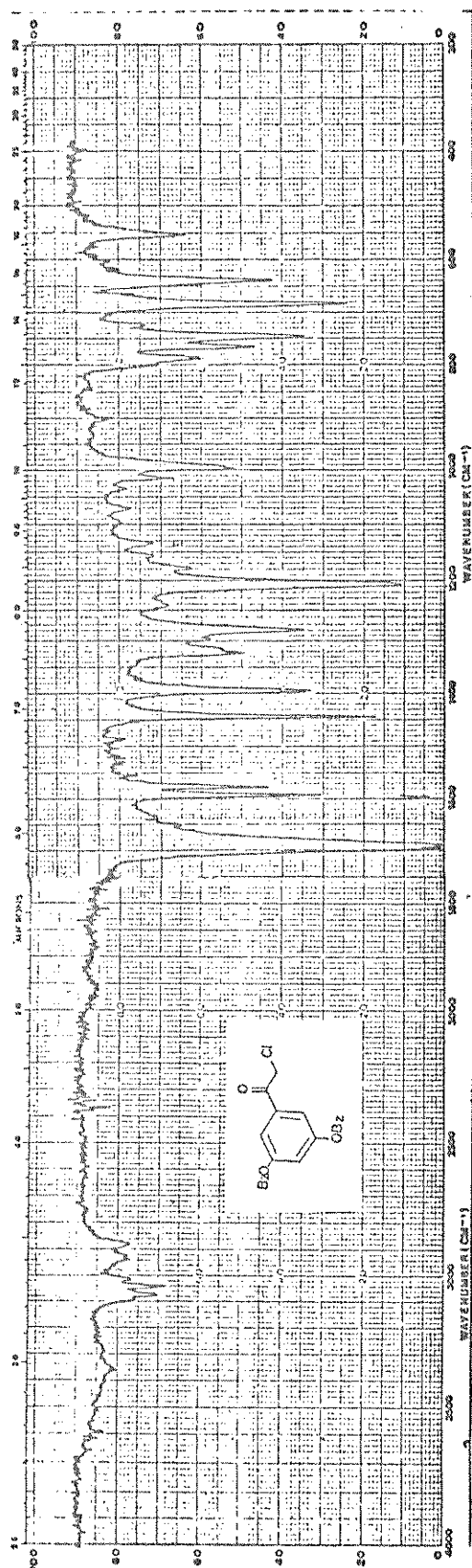




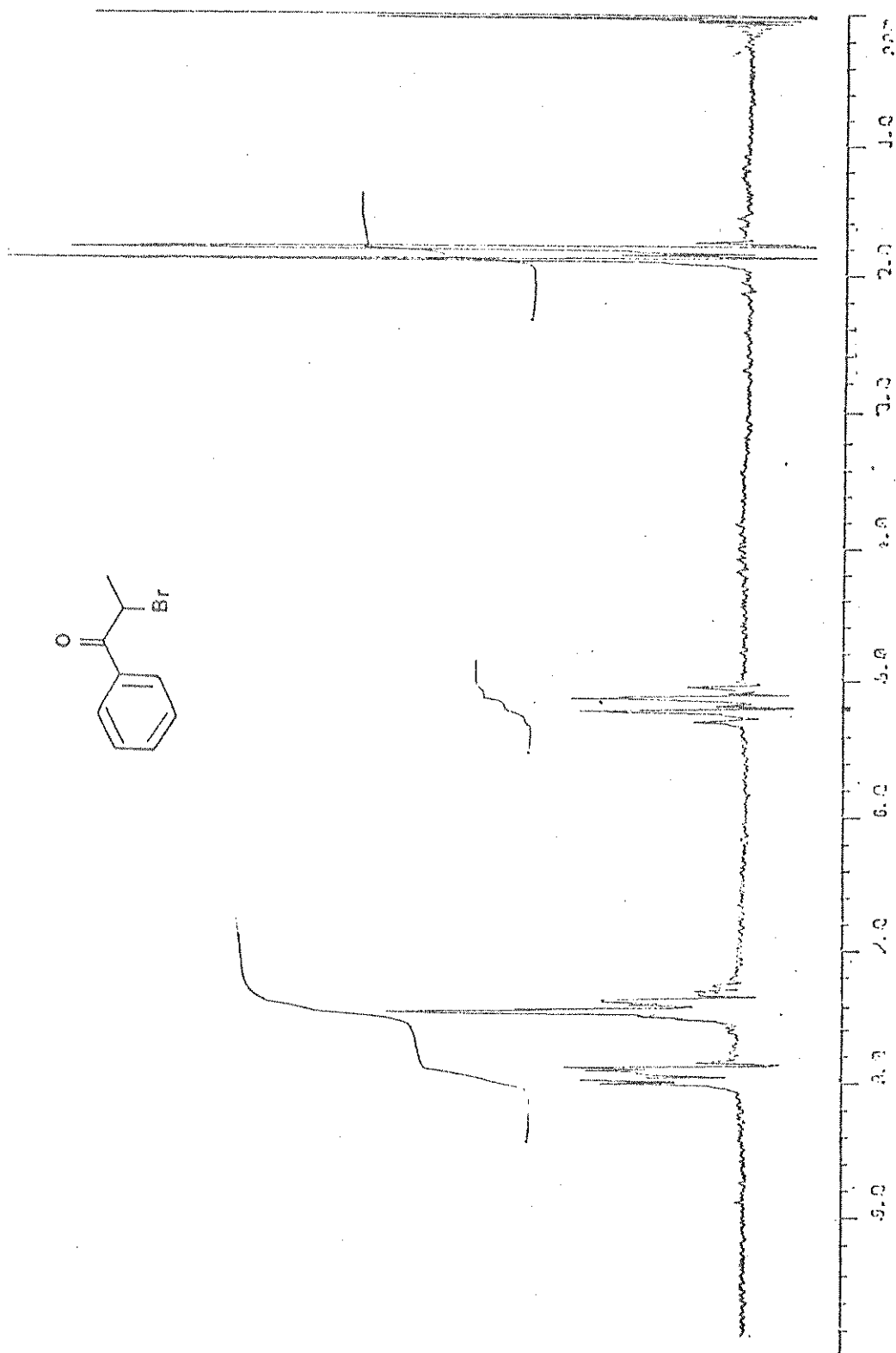
E-21 - IV (KBr) - composto 55

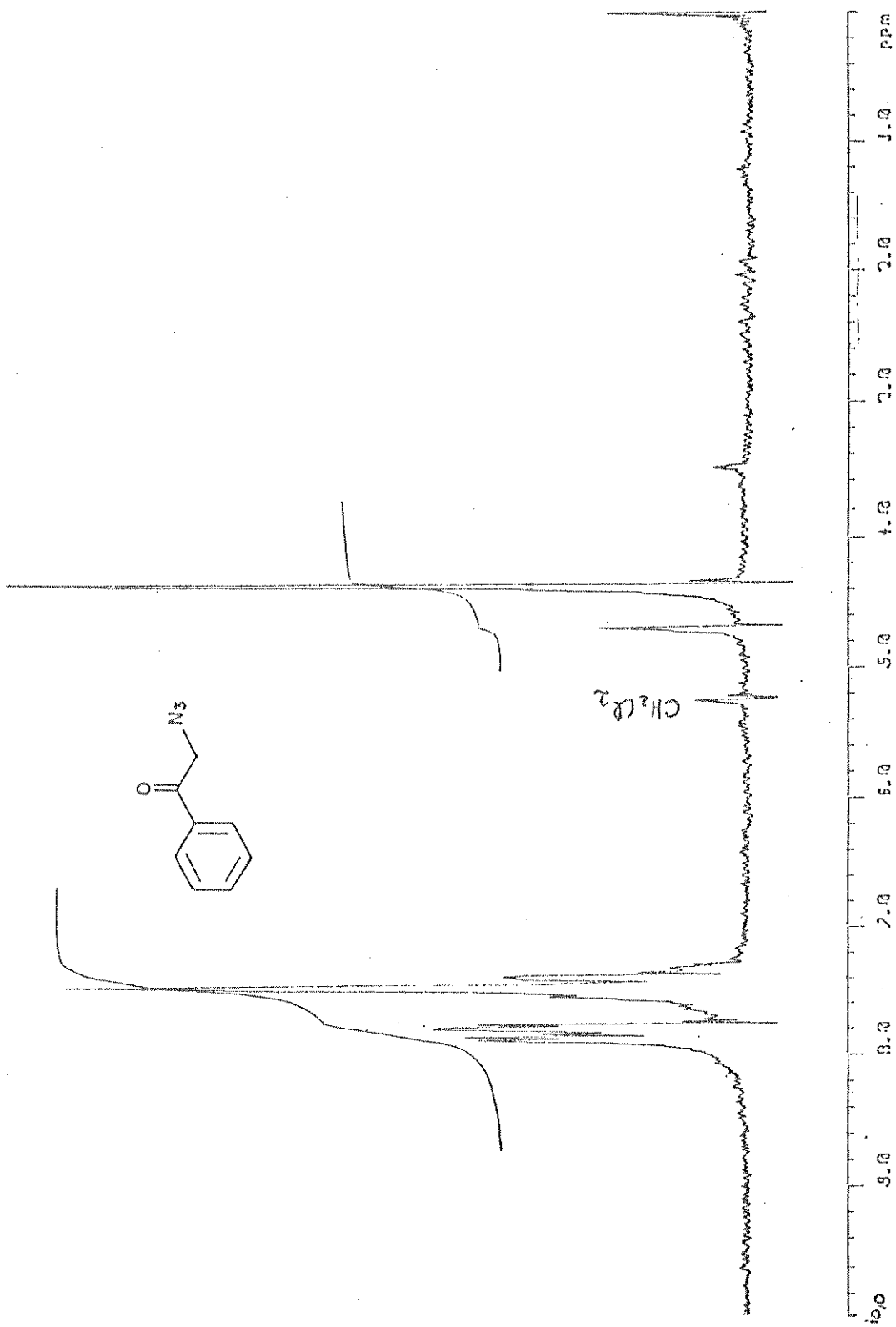


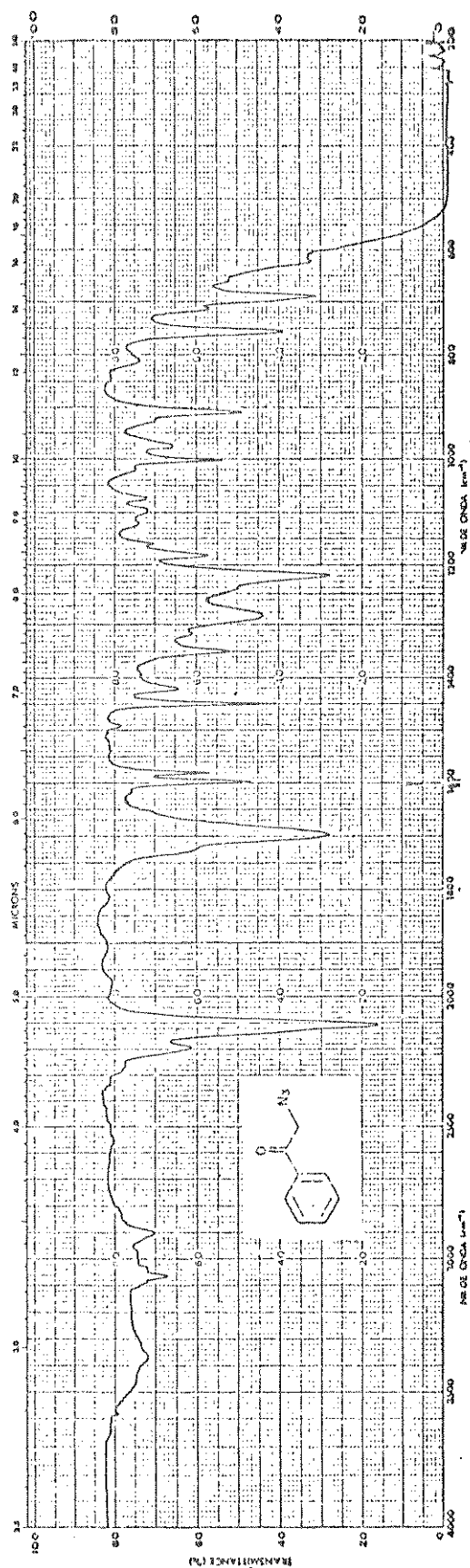
E-22 - RMN^1H (80 MHz - CDCl_3) - Composto 56



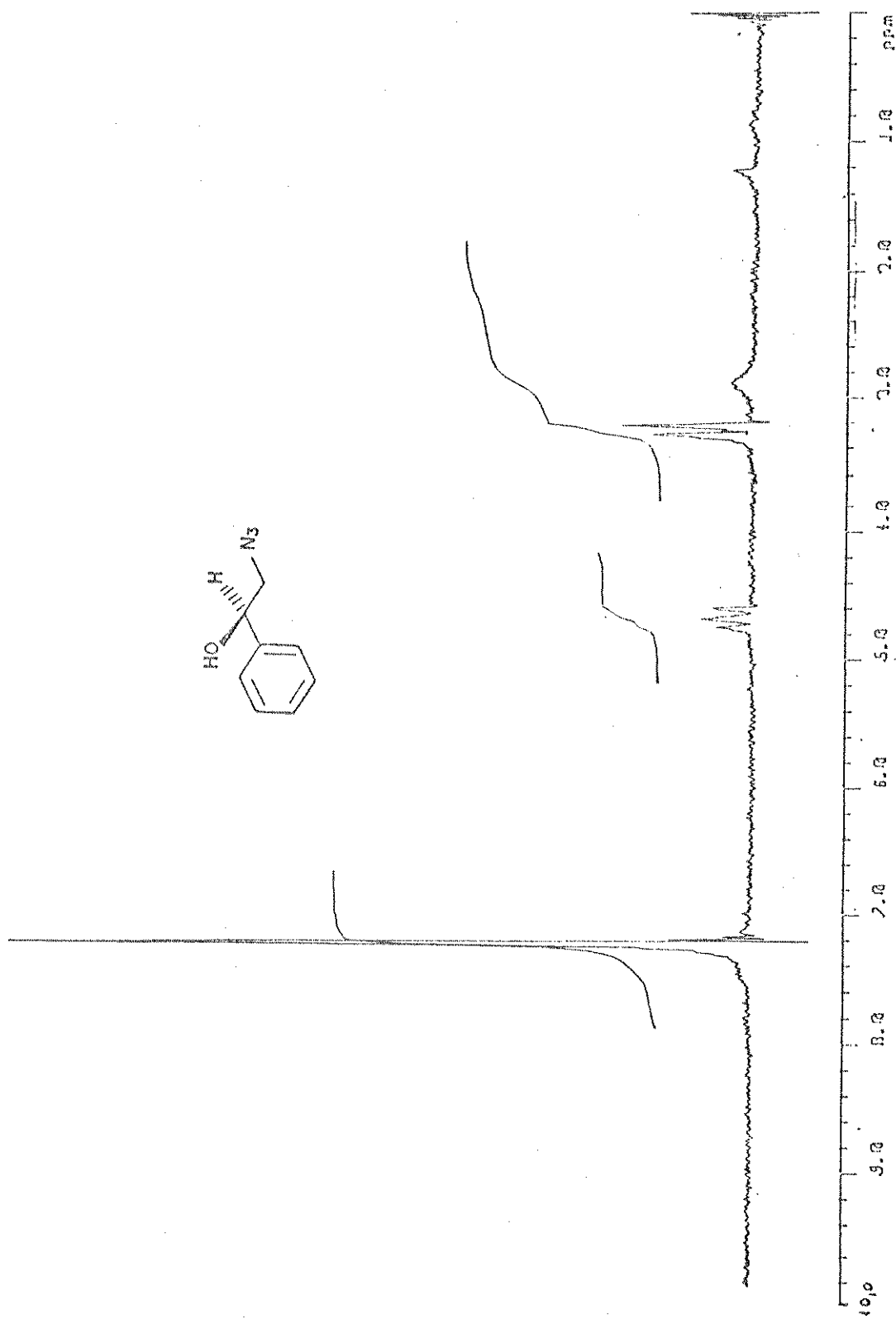
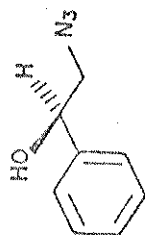
E-23 - IV (KBr) - composto 56

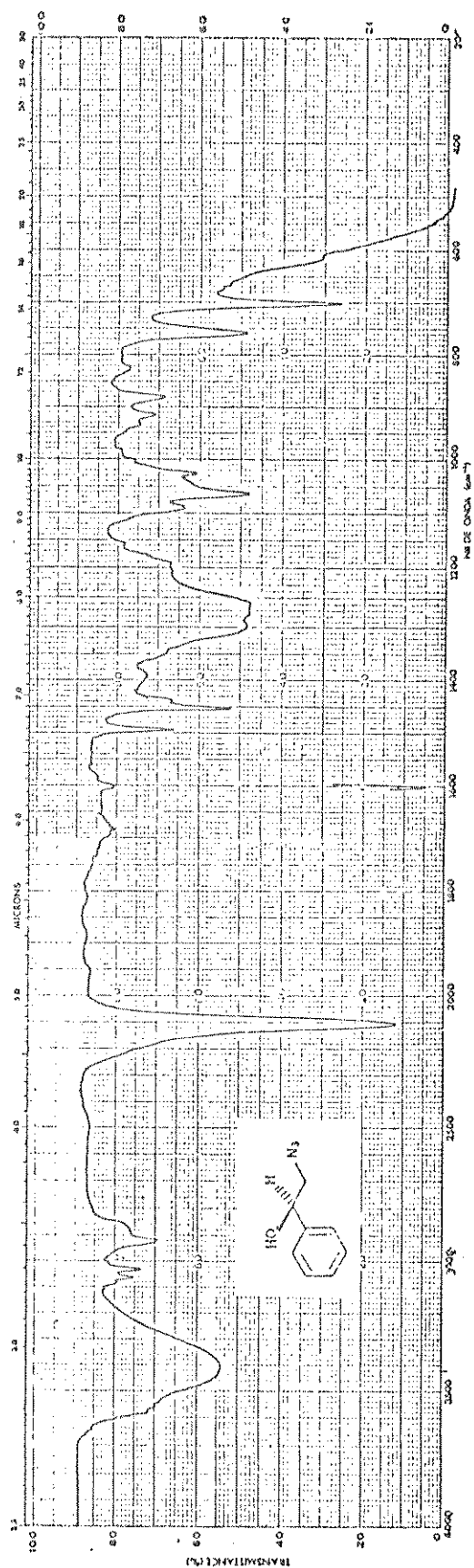






E-27 - IV (filme) - composto 62





E-29 - IV (filme) - composto 19