

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

ARTHUR CAVADA DE CAMPOS VELHO

**PRODUÇÃO DE AUXILIARES QUIRAIS A PARTIR DA L-(+)- α -FENILGLICINA
PARA APLICAÇÃO EM REAÇÕES DE SÍNTESE ASSIMÉTRICA**

PORTO ALEGRE
JULHO, 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

ARTHUR CAVADA DE CAMPOS VELHO

**PRODUÇÃO DE AUXILIARES QUIRAIS A PARTIR DA L-(+)- α -FENILGLICINA
PARA APLICAÇÃO EM REAÇÕES DE SÍNTESE ASSIMÉTRICA**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico – QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Químico Industrial.

Prof. Dr. José Eduardo Damas Martins

Orientador

PORTO ALEGRE
JULHO, 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

ee	Excesso enantiomérico
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
TFA	Ácido Trifluoroacético
MHz	Mega Hertz
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
DCM	Diclorometano
THF	Tetraidrofurano
ppm	Partes por Milhão
cm	Centímetros
EtOAc	Acetato de Etila
NaOH	Hidróxido de Sódio
α	Alfa
β	Beta
δ	Deslocamento Químico
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
BOC	t-Butoxicarbonil
IV	Infravermelho
s	Singleto
d	Dupleto
t	Tripleto
Ph	Fenil

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de cinco etapas da (1R,2S)-efenamina partindo-se da L-(+)- α -fenilglicina.....	11
Esquema 2 - Síntese da efenamina racêmica a partir da 1,2-difeniletano-1,2-diona	16
Esquema 3 - Síntese da efenamina opticamente pura a partir do óxido de trans-stilbeno	17
Esquema 4 - Síntese da efenamina opticamente pura a partir da erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol.....	17
Esquema 5 - Síntese da efenamina opticamente pura a partir do trans-stilbeno..	18
Esquema 6 - Síntese de hidroamino ácidos utilizando um derivado da efenamina como ligante quiral.....	19
Esquema 7 - Síntese da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol a partir da L-fenilglicina	19
Esquema 8 - Síntese da erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol pela redução da 2-hidroxi-1,2-difenil-1-oxima com amálgama de sódio.....	20
Esquema 9 - Síntese do threo-1,2-difenil-2-aminoetanol pela condensação entre benzaldeído e glicina, seguida pela adição de ácido tartárico em aquecimento....	20
Esquema 10 - Síntese em larga escala da erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol através da hidrogenação catalítica da 2-hidroxi-1,2-difenil-1-oxima, seguida pela resolução com ácido glutâmico.....	21
Esquema 11 - Síntese do erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol e do threo-1,2-difenil-2-aminoetanol a partir do óxido de trans-stilbeno	22
Esquema 12 - Síntese da (-)-(1S,2S)-pseudoefenamina a partir da (-)-(1R,2S)-1,2-difenil-2-aminoetanol.....	22
Esquema 13 - Reação de Diels-Alder entre ciclopentano e benzil acrilato	23
Esquema 14 - Exemplo da utilização de 1,2-aminoálcoois na síntese assimétrica	24
Esquema 15 - Resolução de aminoácidos racêmicos utilizando (1R,2S)-(-)-efedrina.....	25
Esquema 16 - Síntese da fenilglicina racêmica a partir do oxoacetato de etila	26
Esquema 17 - Síntese da fenilglicina racêmica a partir do 2-oxo-2-fenilacetato de etila	26

Esquema 18 - Resolução de uma mistura racêmica de aminoácidos.....	27
Esquema 19 - Hidrogenação de alcanos catalisados pelo complexo de Wilkinson	29
Esquema 20 - Rota sintética proposta para a síntese enantiosseletiva da (1R,2S)- efenamina e (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol	31
Esquema 21 - Síntese do composto 1	32
Esquema 22 - Síntese do composto 2	35
Esquema 23 - Provável mecanismo de reação para a síntese do composto 2.....	35
Esquema 24 - Síntese do composto 3	37
Esquema 25 - Provável mecanismo da síntese do composto 3.....	37
Esquema 26 - Síntese do composto 4	39
Esquema 27 - Modelo de Felkin-Anh para o composto 4	39
Esquema 28 - Síntese do auxiliar quiral (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol.....	41
Esquema 29 - Síntese do auxiliar quiral (1R,2S)-efenamina.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura dos auxiliares quirais (1R,2S)-efenamina e (1S,2S)-pseudoefenamina	11
Figura 2 - Estruturas moleculares da L-dopa e D-dopa	13
Figura 3 - Ativação de moléculas de hidrogênio por metais de transição	28
Figura 4 - Hidrogenação enantiosseletiva de ácidos α -(acilamino)acrílico.....	29
Figura 5 - Híbridos de ressonância do grupo RNHBOC.....	33
Figura 6 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1.....	34
Figura 7 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) do composto 1	34
Figura 8 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2.....	36
Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) do composto 2	36
Figura 10 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3.....	38
Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) do composto 3	38
Figura 12 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4.....	40
Figura 13 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) do composto 4	40
Figura 14 - Espectro de infravermelho do composto 4.....	41
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol.....	42
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol.....	43
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-efenamina.....	44
Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-efenamina	45
Figura 19 - BÜCHI Melting Point B-545	51
Figura 20 - Equipamento de Ressonância Magnética Nuclear Varian 400 MHz...	52
Figura 21 - Adição gota-a-gota de solução composta por $(\text{BOC})_2\text{O}$ e 1,4-dioxano	53
Figura 22 - Composto 1	53
Figura 23 - Metodologia para a síntese do composto 2	54
Figura 24 - Composto 2	55
Figura 25 - Mistura reacional em refluxo para a síntese do reagente de Grignard	56
Figura 26 - Composto 3	56
Figura 27 - Mistura reacional para a síntese do composto 4	57
Figura 28 - Coluna cromatográfica para a purificação do composto 4	58

Figura 29 - Composto 4 purificado.....	58
Figura 30 - (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol.....	59
Figura 31 - (1R,2S)-efenamina	60
Figura 32 - Espectro de infravermelho do composto 1.....	65
Figura 33 - Espectro de infravermelho do composto 2.....	65
Figura 34 - Espectro de infravermelho do composto 3.....	66
Figura 35 - Espectro de infravermelho da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol	66
Figura 36 - Espectro de infravermelho da (1R,2S)-efenamina.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Reagentes necessários para a síntese do composto 1	47
Tabela 2 - Reagentes necessários para a síntese do composto 2	47
Tabela 3 - Reagentes necessários para a síntese do composto 3	47
Tabela 4 - Reagentes necessários para a síntese do composto 4	48
Tabela 5 - Reagentes necessários para a síntese da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol.....	48
Tabela 6 - Reagentes necessários para a síntese da (1R,2S)-efenamina	49

SUMÁRIO

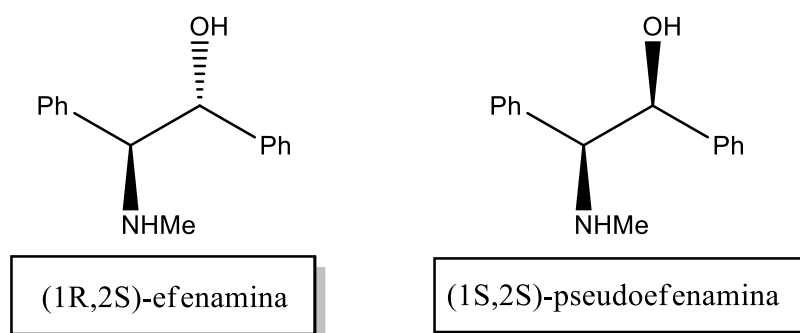
INTRODUÇÃO.....	13
OBJETIVOS.....	15
OBJETIVOS GERAIS.....	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
AUXILIARES QUIRAIS.....	16
SÍNTESE E USO DA EFENAMINA.....	16
SÍNTESE DA (1R,2S)-2-AMINO-1,2-DIFENILETANOL E DE SEUS ANÁLOGOS.....	19
1,2-AMINOÁLCOOIS: EXEMPLO DE UTILIZAÇÃO NA SÍNTESE ASSIMÉTRICA.....	23
AGENTE DE RESOLUÇÃO.....	24
PRODUÇÃO DA L-(+)- α FENILGLICINA.....	25
HIDROGENAÇÃO ASSIMÉTRICA HOMOGÊNEA.....	27
Rh-CATALISADO: HIDROGENAÇÃO ASSIMÉTRICA.....	28
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
PROTEÇÃO DA AMINA COM DICARBONATO DE DI-TERC-BUTILA - (BOC) ₂ O (SÍNTESE DO COMPOSTO 1).....	32
PRODUÇÃO DA AMIDA DE WEINREB (SÍNTESE DO COMPOSTO 2).....	35
PRODUÇÃO DA CETONA UTILIZANDO REAGENTE DE GRIGNARD (SÍNTESE DO COMPOSTO 3).....	37
PRODUÇÃO DO ÁLCOOL A PARTIR DA CETONA (SÍNTESE DO COMPOSTO 4).....	39
PRODUÇÃO DO AUXILIAR QUIRAL (1R,2S)-2-AMINO-1,2-DIFENILETANOL	41
PRODUÇÃO DO AUXILIAR QUIRAL (1R,2S)-EFENAMINA.....	43
ANÁLISE DE CUSTO DA SÍNTESE DOS AUXILIARES QUIRAIS.....	46
PROTEÇÃO COM (BOC) ₂ O (COMPOSTO 1).....	47

PRODUÇÃO DA AMIDA DE WEINREB (COMPOSTO 2).....	47
PRODUÇÃO DA CETONA (COMPOSTO 3).....	47
REDUÇÃO DA CETONA A ÁLCOOL (COMPOSTO 4).....	48
PRODUÇÃO DA (1R,2S)-2-AMINO-1,2-DIFENILETANOL	48
PRODUÇÃO DA (1R,2S)-EFENAMINA.....	49
CONCLUSÕES.....	50
PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	51
SÍNTESE DO BOC-GLICINA (S)-2-(TERT-BUTOXICARBONILAMINO)-2-FENIL ÁCIDO ACÉTICO (COMPOSTO 1)	52
SÍNTESE DO (S)-TERT-BUTIL 2-(METOXI(METIL)AMINO)-2-OXO-1- FENILETILCARBAMATO (COMPOSTO 2)	54
SÍNTESE DO (S)-TERT-BUTIL 2-OXO-1,2-DIFENILETILCARBAMATO (COMPOSTO 3)	55
SÍNTESE DO TERT-BUTIL (1S,2R)-2-HIDROXI-1,2-DIFENILETILCARBAMATO (COMPOSTO 4)	57
SÍNTESE DA (1R,2S)-2-AMINO-1,2-DIFENILETANOL.....	59
SÍNTESE DA (1R, 2S)-EFENAMINA	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
APÊNDICES	65

RESUMO

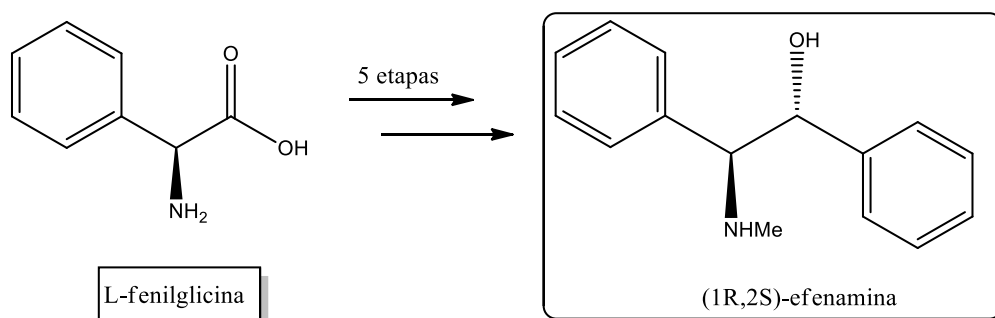
(1R,2S)-efenamina e (1S,2S)-pseudoefenamina (Figura 1) são reconhecidos auxiliares quirais com função aminoálcool utilizados em reações de alquilação diastereosseletiva, as quais produzem álcoois, cetonas e ácidos carboxílicos com alta pureza enantiomérica.

Figura 1 - Estrutura dos auxiliares quirais (1R,2S)-efenamina e (1S,2S)-pseudoefenamina



Diversos métodos sintéticos foram desenvolvidos ao longo dos anos visando a síntese dos enantiômeros da efenamina e pseudoefenamina, no entanto, nenhum destes métodos parte de α -aminoácidos prontamente disponíveis. Neste trabalho, descrevemos uma maneira simples de sintetizar o enantiômero (1R,2S)-efenamina a partir do α -aminoácido comercial L-(+)- α -fenilglicina, através de 5 etapas reacionais, resultando em bons rendimentos e enantiosseletividade. O enantiômero (1S,2R) pode também ser obtido partindo-se da D-(-)-fenilglicina utilizando a mesma metodologia (Esquema 1).

Esquema 1 - Síntese de cinco etapas da (1R,2S)-efenamina partindo-se da L-(+)- α -fenilglicina

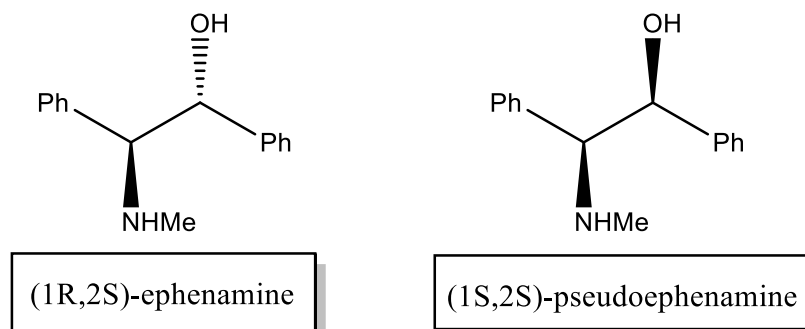


Palavras-chave: Auxiliares quirais. Enantiômeros. α -aminoácidos.

ABSTRACT

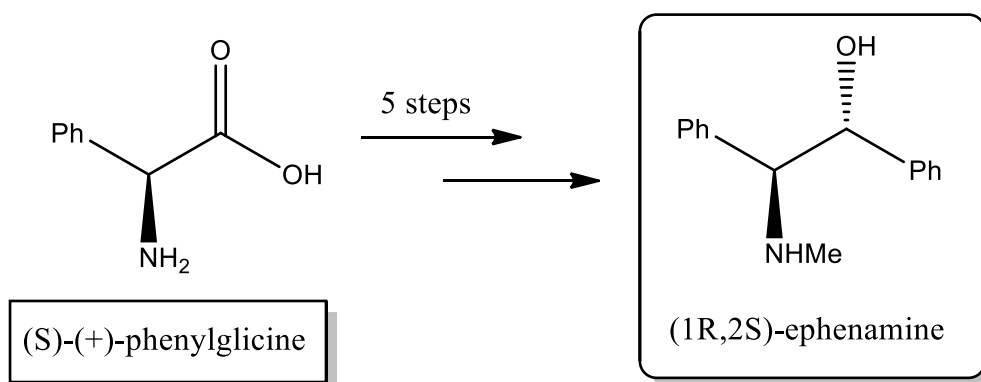
(1R,2S)-ephedrine and (1S,2S)-pseudoephedrine (Figure 1) are known chiral amino alcohols used in diastereoselective alkylation reactions which provides alcohols, ketones and carboxylic acids with high enantiomeric purity.

Figure 1 - Structures of chiral auxiliaries (1R,2S)-ephedrine and (1S,2S)-pseudoephedrine



Several synthetic methods have been applied for the synthesis of ephedrine and pseudoephedrine enantiomers along the years, however to the best of our knowledge any of these methods starts from readily available α -amino acid. In this work we describe a simple way to synthesize the (1R,2S)-ephedrine enantiomer from commercially available (S)-phenylglycine through standard five step procedures in high yields and enantioselectivity. The (1S,2R) enantiomer can also be obtained from (R)-phenylglycine using the same methodology.

Scheme 1 - Five step synthesis of (1R,2S)-ephedrine from (S)-phenylglycine

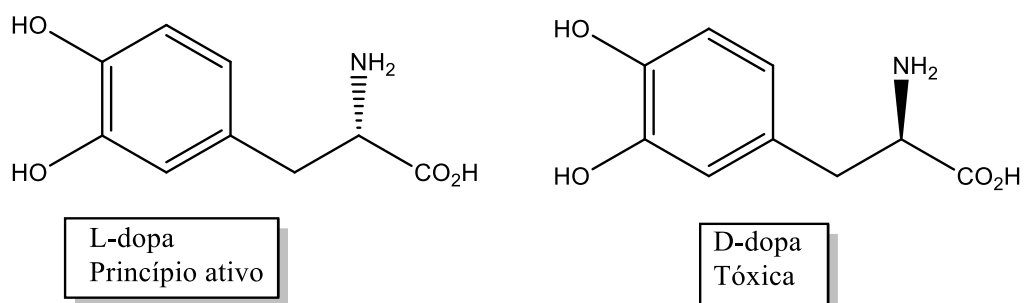


Keywords: Chiral auxiliaries, enantiomers, α -amino acids.

INTRODUÇÃO

Para abordar o nível mais alto de desenvolvimento de uma técnica ou de uma área científica, precisa-se entender os princípios básicos que as regem: de acordo com Clayden, Greeves e Warren (2001, p.303-304, p.1103-1104) considera-se um objeto quiral aquele que não pode ser sobreposto a sua imagem especular. Na química orgânica, as moléculas que possuem esta característica são chamadas de enantiômeros. Em grande parte de fenômenos fisiológicos, moléculas quirais hospedeiras reconhecem de forma diferente dois enantiômeros. Um clássico exemplo é o aminoácido quiral *dopa* (3-(3,4-dihidroxifenil)alanina). Os doentes acometidos pela Doença de Parkinson são tratados com a substância L-dopa, que possui eficácia em restaurar funções neurais, enquanto que a D-dopa, além de não possuir tal efetividade, é tóxica para o organismo humano. Então o princípio ativo precisa ser sintetizado como um único enantiômero. A Figura 2 representa as moléculas:

Figura 2 - Estruturas moleculares da L-dopa e D-dopa



FONTE: CLAYDEN, J. et al., p. 1103, 2001.

Uma síntese laboratorial de um composto quiral, partindo-se de materiais aquirais ou racêmicos, produz uma mistura racêmica de enantiômeros. Visto a importância de ter-se apenas um deles, como proceder para sintetizar apenas o de interesse? Pode-se utilizar um reagente de partida conhecido como *chiral pool*, geralmente aminoácidos ou açúcares baratos, extraídos da natureza enantiomericamente puros para, assim, proceder uma reação enantiomericamente seletiva.

Outra alternativa é utilizar auxiliares quirais. Segundo Maison (2012), os auxiliares quirais são grupos orgânicos que são ligados covalentemente a um material de partida, com a função de transferir sua informação estereoquímica para as etapas subsequentes durante a formação de novos centros estereogênicos. Após completar esta tarefa, ele é clivado do substrato, não fazendo parte do produto quiral alvo em uma síntese com diversas etapas. Portanto, adiciona-se a uma dada rota sintética pelo menos mais duas etapas, a de inclusão e a de exclusão do auxiliar quiral. Sínteses que utilizam auxiliares também são diastereoseletivas, portanto, necessita-se utilizá-los em quantidades estequiométricas. O auxiliar quiral ideal deve atender a alguns critérios: ser barato, estável, preferencialmente não ser destruído na clivagem, possuir certos grupos funcionais (amina, ácido carboxílico, álcool ou derivado de ácido carboxílico) para uma conjugação mais eficiente com o material de partida, resultando em rendimentos mais altos. Estas e outras características permitem a produção de substâncias enantiomericamente puras, através de reações consolidadas na literatura, como reduções, alquilações, adição a ligações C=X, reações α e β ao grupo carbonílico, entre outras, o que torna os auxiliares quirais ferramentas necessárias na química orgânica.

Portanto, visto a importância dos auxiliares quirais, no presente trabalho desenvolveu-se a síntese e caracterização da (1R,2S)-efenamina que possui função orgânica aminoálcool utilizando-se uma nova rota sintética a partir de um α -aminoácido.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS

O propósito deste trabalho consiste em uma nova metodologia para a síntese de 1,2-aminoálcoois enantiomericamente puros a partir dos quais pode-se obter auxiliares quirais e medicamentos com alto valor sintético (Kaur e Pandey, 2016) partindo-se da L-(+)- α -*fenilglicina*, um aminoácido quiral de baixo custo comercial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Síntese do aminoálcool (1R,2S)-efenamina a partir do α -aminoácido comercial L-(+)- α -*fenilglicina* (Esquema 1).

Realizar-se-á uma análise total de custos de quantidade específica do produto final, com enfoque nos reagentes e solventes utilizados, assim como também da hora trabalhada do químico.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

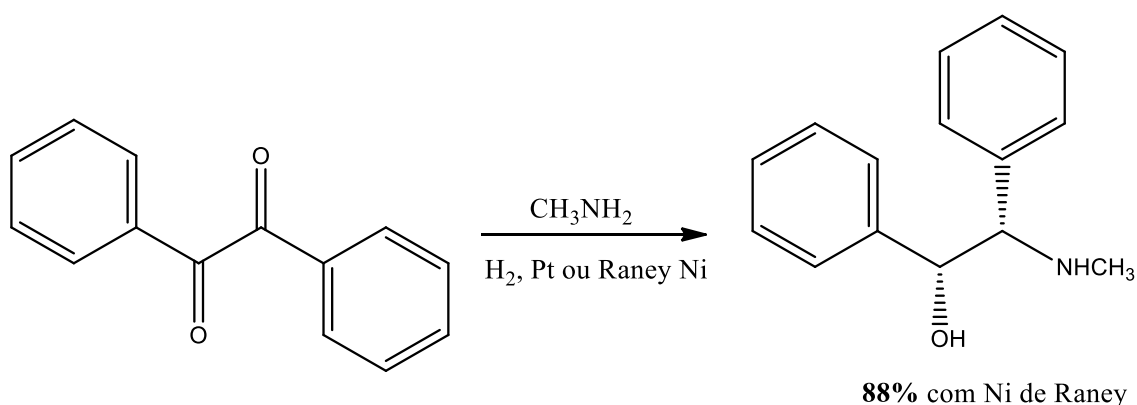
AUXILIARES QUIRAIS

SÍNTESE E USO DA EFENAMINA

A evolução histórica da síntese da efenamina e de seus análogos tem como base o trabalho de Santos (2012).

Knoll e Klavehn (1931) e Skita e Keil (1934) patentearam dois métodos de síntese da efenamina racêmica (R,S)-2-metilamino-1,2-difeniletanol pela condensação entre a 1,2-difeniletano-1,2-diona e metilamina, seguida pela hidrogenação catalítica em presença de níquel de Raney ou de platina, respectivamente (Esquema 2):

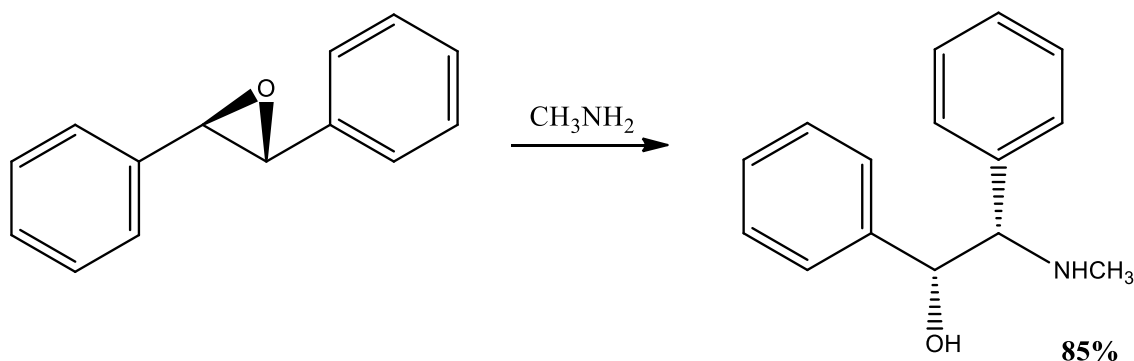
Esquema 2 - Síntese da efenamina racêmica a partir da 1,2-difeniletano-1,2-diona



FONTE: SANTOS, M.; ROCAEL, M., 2012.

Fez-se necessária a separação de seus enantiômeros para estudá-los individualmente e, em 1953, Wheatley, Fitzgibbon e Cheney a resolveram com sais de penicilina para obtê-la opticamente pura. A efenamina racêmica também foi sintetizada em 1986 por Anderson e Milowsky através da abertura do óxido de trans-stilbeno utilizando metilamina, com 85% de rendimento, de acordo com o Esquema 3:

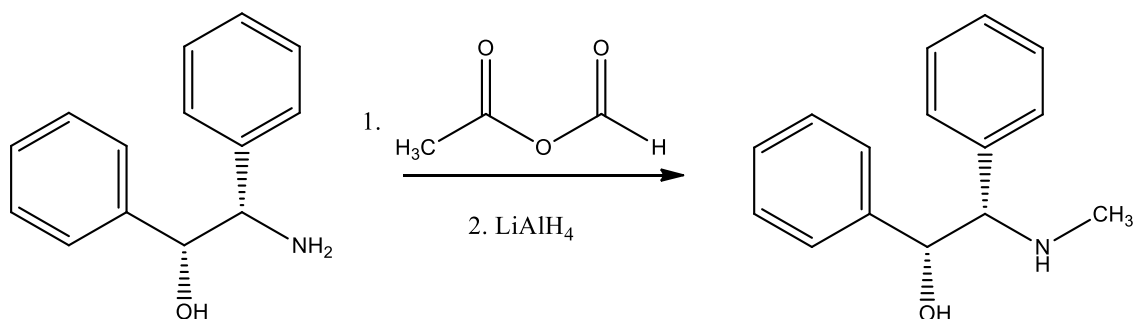
Esquema 3 - Síntese da efenamina opticamente pura a partir do óxido de trans-stilbeno



FONTE: ANDERSON, W. K.; MILOWSKY, A. S., 1986.

A efenamina opticamente pura foi sintetizada em 2005 por Gamsey, DeLaTorre e Singaram, que utilizaram a rota sintética descrita por Tishler (Esquema 10) para sintetizar a erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol e então reagi-la com anidrido acético fórmico seguido pela redução com LiAlH_4 , reação exposta no Esquema 4:

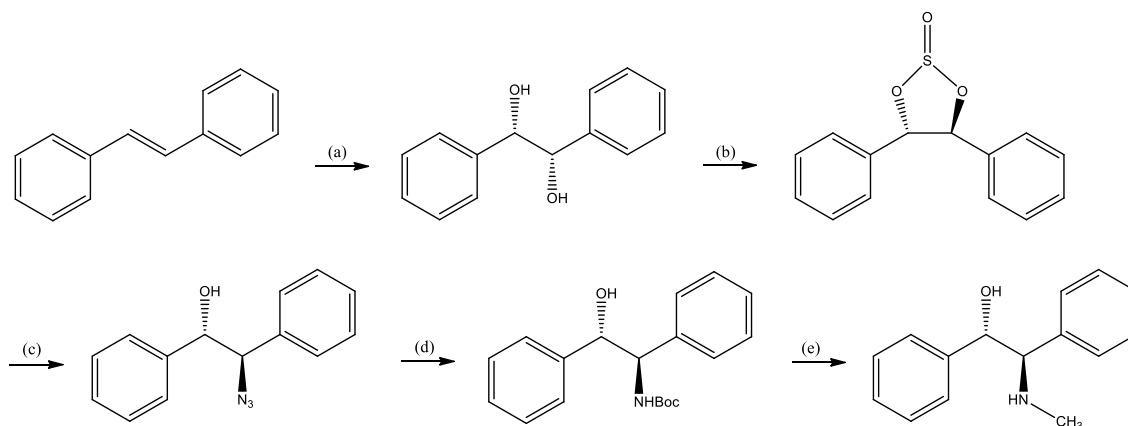
Esquema 4 - Síntese da efenamina opticamente pura a partir da erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol



FONTE: GAMSEY, S. et al., 2005.

Atualmente, Kaur e Pandey em 2016 sintetizaram a (1S,2R)-efenamina partindo-se do trans-stilbeno em uma rota sintética que envolveu 5 etapas reacionais, ilustrada no Esquema 5.

Esquema 5 - Síntese da efenamina opticamente pura a partir do trans-stilbeno



FONTE: KAUR, R.; PANDEY, S. K., 2016. Reagentes e condições: **(a)** $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $(DHQ)_2PHAL$, $t\text{-BuOH}/H_2O$ 1:1 v/v OsO_4 , $CH_3SO_4NH_2$, 0 °C, 24h, 97%; **(b)** $SOCl_2$, Et_3N , DCM, 0 °C, 30 min, 85%; **(c)** NaN_3 , DMF, 60 °C, 12h, 89%; **(d)** $H_2/Pd\text{-C}$ (20%), $(BOC)_2O$, $EtOAc$, rt, 12h, 91%; **(e)** $LiAlH_4$, THF, refluxo, 6h, 83%.

De acordo com Kaur e Pandey (2016), a (1R,2S)-efenamina e seus análogos aminoálcoois têm sido empregados como auxiliares quirais em reações de alquilação diastereosseletiva, permitindo o fácil acesso a álcoois, ácidos carboxílicos, α -metil α -aminoácidos enantiomericamente puros.

Kaur e Pandey (2016) ainda relataram que a característica dessas substâncias de possuírem diferentes funções biológicas no organismo é variada e depende dos substituintes presentes no grupo funcional amino, um dos motivos pelos quais os leva a serem ótimos precursores de medicamentos com alto valor sintético.

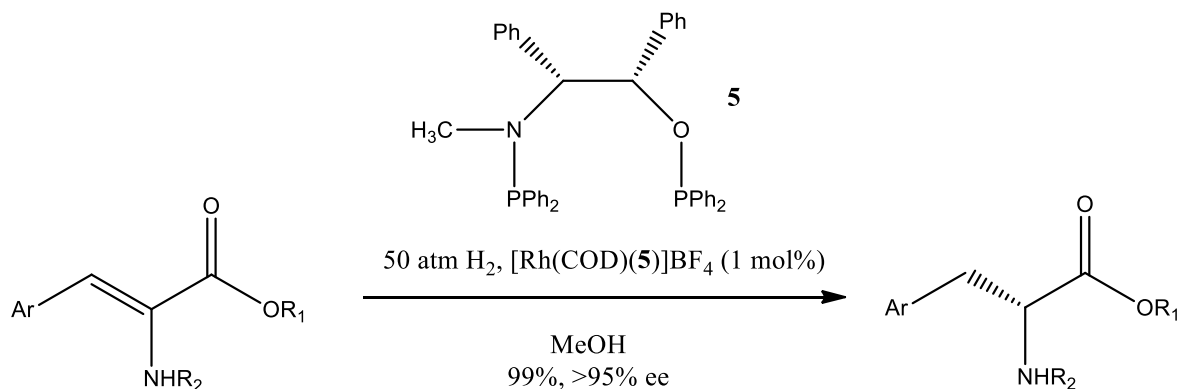
Sais de (+ ou -)-efenamina-penicilina têm sido utilizados como antibióticos e aditivos alimentares para promover o crescimento de aves, gados e suínos. De acordo com Gerard e colaboradores, em 1953 foi implementado um estudo em fazendas de médio porte para comparar dados de crescimento e alimentação através da utilização de alguns antibióticos, entre eles a L-efenamina penicilina G.

Um exemplo do ótimo potencial farmacológico foi a produção e o patenteamento de derivados de penicilina e da glicina utilizando-se a efenamina, desenvolvido por Weber, Bouzard P. e Bouzard D. em 1974.

Mi e colaboradores (1998) desenvolveram o ligante **5** (Esquema 6) a partir da efenamina e o utilizaram na hidrogenação assimétrica catalítica de hidroamino

ácidos. A reação transcorre com quantidades catalíticas do complexo ródio-ligante, na pressão de 50 atm e em metanol, resultando em rendimentos quantitativos e elevado excesso enantiomérico.

Esquema 6 - Síntese de hidroamino ácidos utilizando um derivado da efenamina como ligante quiral

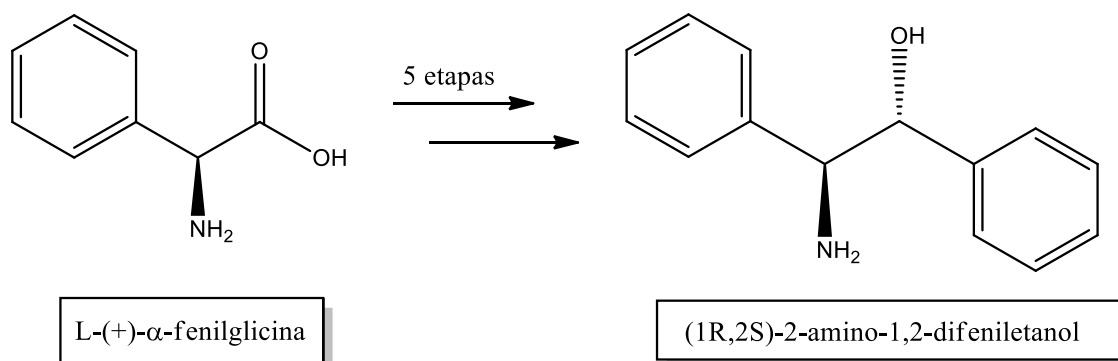


FONTE: MI, A. et al., 1998.

SÍNTESE DA (1R,2S)-2-AMINO-1,2-DIFENILETANOL E DE SEUS ANÁLOGOS

Como dito anteriormente, a atividade biológica no organismo depende do substituinte ligado ao grupo amina, portanto optou-se por produzir no presente trabalho, além da (1R,2S)-efenamina, a (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol partindo-se também da L-(+)- α -fenilglicina (Esquema 7):

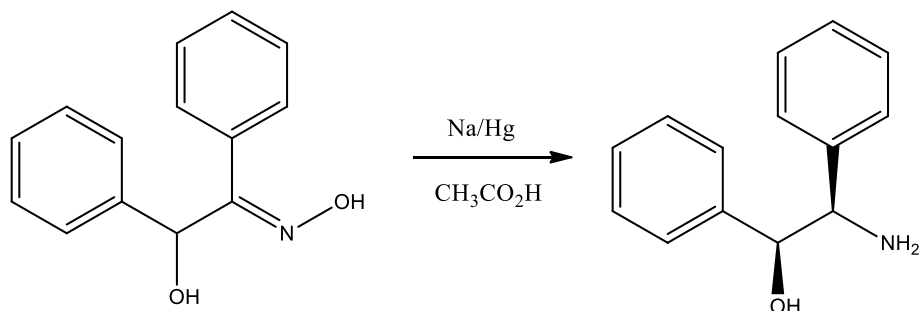
Esquema 7 - Síntese da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol a partir da L-fenilglicina



De acordo com Santos (2012), “*erythro*” e “*threo*” referem-se aos termos utilizados na química orgânica para se caracterizar diastereoisômeros com dois centros estereogênicos adjacentes e sem terminações simétricas.

Em 1887, Goldschmidt e Polonowska descreveram a primeira síntese do erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol pela redução da 2-hidroxi-1,2-difenil-1-oxima com amálgama de sódio (Esquema 8):

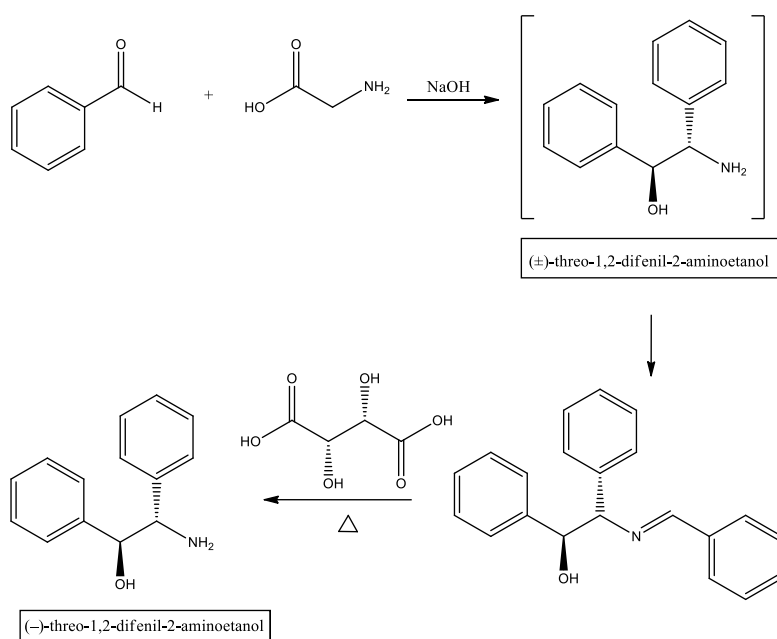
Esquema 8 - Síntese da erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol pela redução da 2-hidroxi-1,2-difenil-1-oxima com amálgama de sódio



FONTE: SANTOS, M.; ROCAEL, M., 2012.

Erlenmeyer em 1899 descreveu que o derivado do threo-1,2-difenil-2-aminoetanol foi sintetizado pela condensação entre benzaldeído e glicina; então, aquecendo-se o produto desta condensação com ácido tartárico, ele foi capaz de resolver o threo-1,2-difenil-2-aminoetanol, sendo a primeira síntese descrita desta substância (Esquema 9).

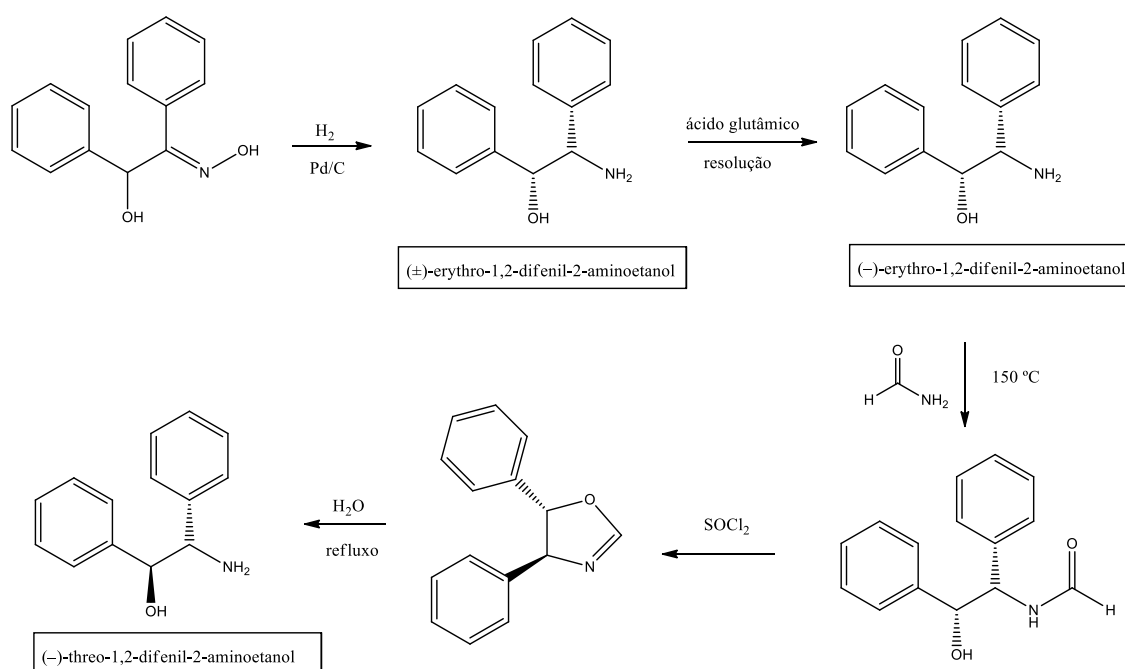
Esquema 9 - Síntese do threo-1,2-difenil-2-aminoetanol pela condensação entre benzaldeído e glicina, seguida pela adição de ácido tartárico em aquecimento



FONTE: SANTOS, M.; ROCAEL, M., 2012.

Em 1951, Tishler e colaboradores da Merck descreveram o processo de síntese em larga escala (100g) da erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol através da hidrogenação catalítica da 2-hidroxi-1,2-difenil-1-oxima, seguida pela resolução com ácido glutâmico, de acordo com o Esquema 10. Atualmente a (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol é disponível comercialmente (R\$ 489/g, Sigma-Aldrich).

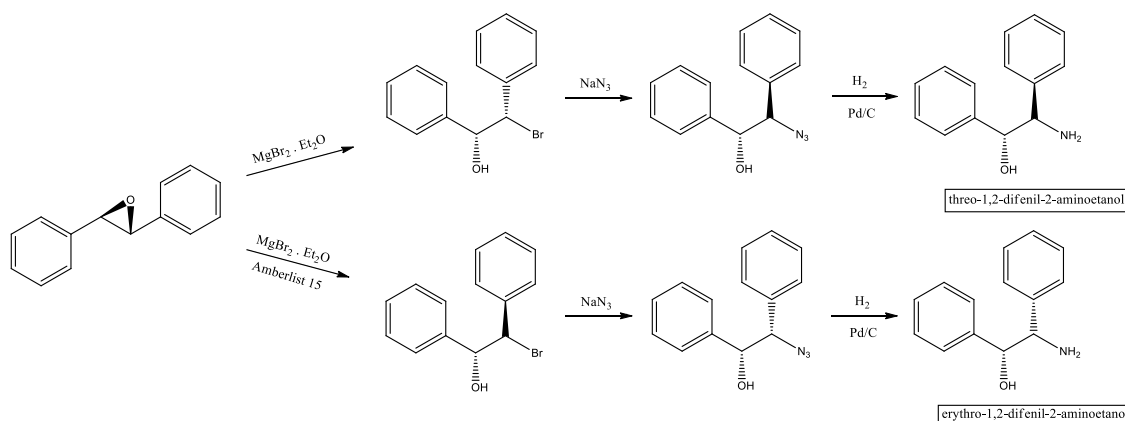
Esquema 10 - Síntese em larga escala da erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol através da hidrogenação catalítica da 2-hidroxi-1,2-difenil-1-oxima, seguida pela resolução com ácido glutâmico



FONTE: SANTOS, M.; ROCAEL, M., 2012.

Recentemente, em 2003, Lupatelli e colaboradores desenvolveram outro método de sintetizar a erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol e threo-1,2-difenil-2-aminoetanol partindo-se do óxido de trans-stilbeno. Os respectivos aminoálcoois foram sintetizados com rendimentos superiores a 95% e alta enantiosseletividade (>99% ee) (Esquema 11), porém esta reação foi realizada em pequena escala (~100mg), além do custo do óxido de trans-stilbeno ser elevado.

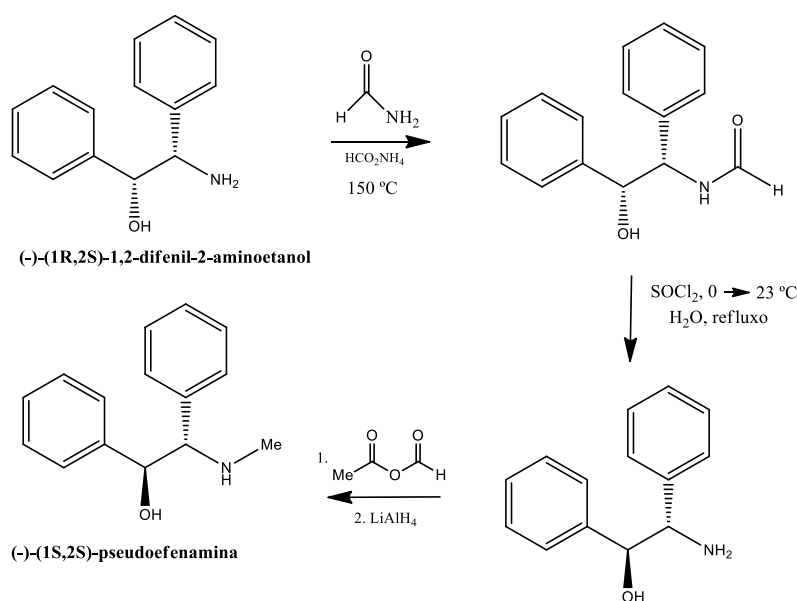
Esquema 11 - Síntese do erythro-1,2-difenil-2-aminoetanol e do threo-1,2-difenil-2-aminoetanol a partir do óxido de trans-stilbeno



FONTE: LUPATELLI, P. et al., 2003.

Morales, Mellen e Myers (2012) relataram a ampla utilização da pseudoefedrina como auxiliar quiral e destacaram a importância da síntese de seus análogos. Porém, ela pode ser transformada em substâncias ilegais como a metanfetamina, portanto eles desenvolveram a (1S,2S)-pseudoefenamina, que é livre de restrições regulatórias, além das reações de alquilação assimétrica possuem igual ou maior diastereosseletividade em relação às que empregam a pseudoefedrina. O Esquema 12 ilustra a síntese da (1S,2S)-pseudoefenamina:

Esquema 12 - Síntese da (-)-(1S,2S)-pseudoefenamina a partir da (-)-(1R,2S)-1,2-difenil-2-aminoetanol

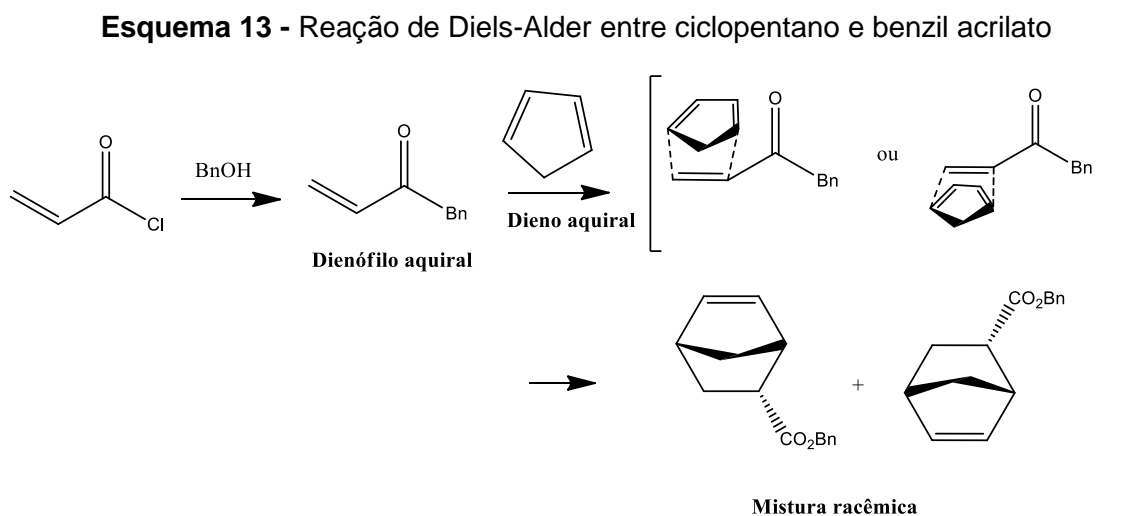


FONTE: MORALES, M. R. et al., 2012.

Desconhece-se também a utilização dos auxiliares quirais sintetizados neste trabalho na síntese de substâncias ilícitas.

1,2-AMINOÁLCOOIS: EXEMPLO DE UTILIZAÇÃO NA SÍNTESE ASSIMÉTRICA

Como dito anteriormente, a síntese assimétrica depende do fato da quiralidade da substância utilizada como *chiral pool* permanecer no produto com excesso enantiomérico. Mas a mesma ideia pode funcionar até se o composto quiral de partida não for estereoisômero do produto. Nesse caso, o material quiral utilizado para reagir com o material de partida é chamado de auxiliar quiral. Os auxiliares quirais são extremamente versáteis porque eles podem ser utilizados para produzir uma grande variedade de moléculas em suas formas enantiomericamente puras. Como exemplo, retirado de Clayden, Greeves e Warren (2001, p.1108-1109), o produto de uma reação Diels-Alder entre ciclopentadieno e benzil acrilato deve necessariamente ser racêmico, pois ambos reagentes são aquirais. O Esquema 13 apresenta a síntese com produtos racêmicos:

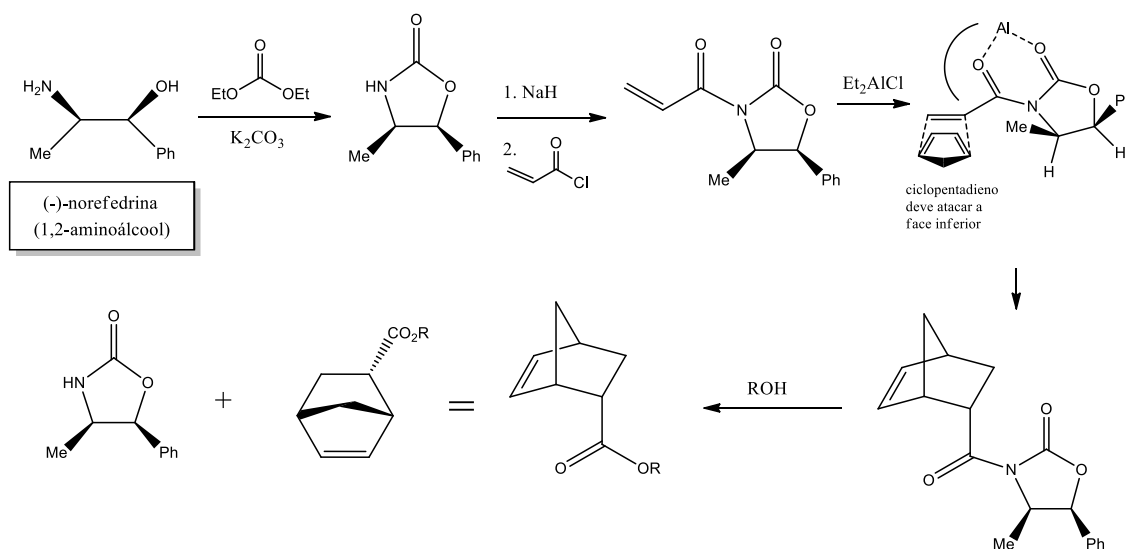


FONTE: CLAYDEN, J. et al., p. 1108-1109, 2001.

As duas faces da dupla ligação do dienófilo são diferentes por causa do centro quiral: o dieno pode distinguir entre atacar uma ou outra. Se a reação for em presença do ácido de Lewis Et_2AlCl (Esquema 14), ocorre a quelação dos oxigênios da forma dienófila para formar uma estrutura rígida. Para se obter a enantiosseletividade desejada, pode-se utilizar o auxiliar quiral (4S,5R)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona, oriundo da (-)-norefedrina.

As carbonilas complexadas com o átomo de alumínio estão dispostas em uma certa posição no espaço que impede o dieno de atacar uma das faces do alceno:

Esquema 14 - Exemplo da utilização de 1,2-aminoálcoois na síntese assimétrica



FONTE: CLAYDEN, J. et al., p. 1108-1109, 2001.

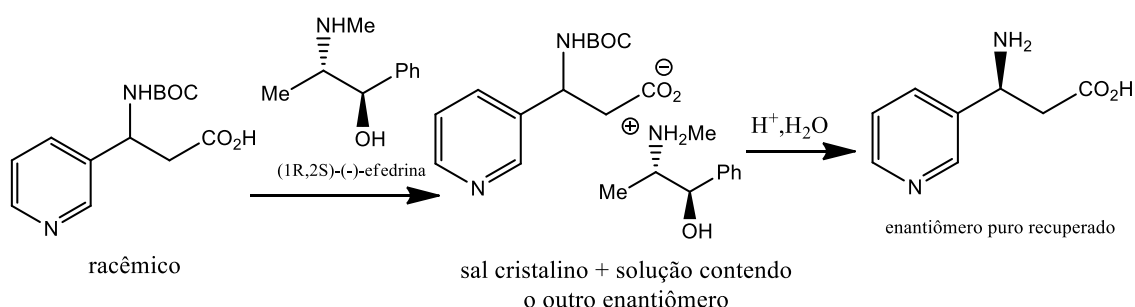
O auxiliar quiral restringe o substrato de reagir com uma das faces de forma que apenas um dos dois possíveis produtos é formado. O auxiliar quiral foi utilizado enantiomericamente puro, então o produto deve ser diastereoisomericamente e enantiomericamente puro. Há a necessidade da remoção do auxiliar quiral tratando-se o produto com um nucleófilo, para utilizá-lo novamente, portanto, são majoritariamente recicláveis e esta é uma característica importante que atenua os impactos ambientais resultantes da utilização de produtos químicos em sua produção.

AGENTE DE RESOLUÇÃO

Segundo Clayden, Greeves e Warren (2001, p.1106-1107), a utilização de agentes de resolução para separar enantiômeros de uma mistura racêmica vem sendo utilizada exaustivamente e tem se mostrado um método eficiente. Para sintetizar um produto enantiomericamente puro partindo-se de uma mistura racêmica pode-se utilizar, além dos métodos anteriormente citados, um reagente de resolução enantiomericamente puro, o qual precisa ser um composto com as

características de um *chiral pool*, ou um derivado dele. A indústria suíça *Cilag* queria separar enantiômeros para testar drogas em potencial. Então decidiu-se que o caminho mais fácil para obter-se um dos dois em larga escala era sintetizar uma mistura racêmica e resolvê-la com o agente de resolução (1R,2S)-(-)-efedrina, resultando em precipitação na forma de sal diastereoisomérico e o outro restando dissolvido em solução. Esta solução foi filtrada, tratada com ácido e resultou em um enantiômero do reagente de partida. O Esquema 15 representa a resolução utilizando a (1R,2S)-(-)-efedrina:

Esquema 15 - Resolução de aminoácidos racêmicos utilizando (1R,2S)-(-)-efedrina



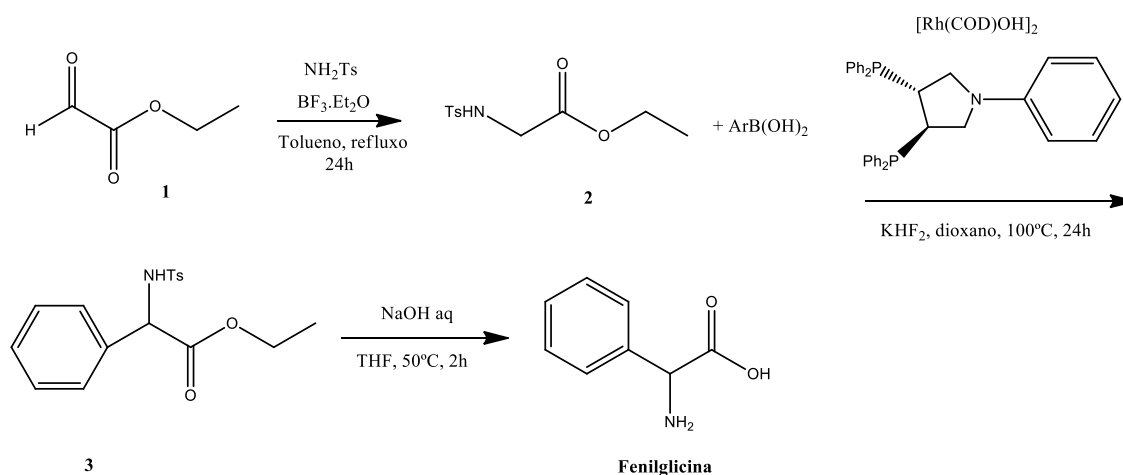
FONTE: CLAYDEN, J. et al., p. 1106-1107, 2001.

PRODUÇÃO DA L-(+)- α FENILGLICINA

A utilização de α -aminoácidos como auxiliares quirais vem sendo amplamente utilizada na indústria química. Conforme afirma Williams (1989): “Devido ao potencial de aplicação na farmacologia, na agroquímica, na indústria de alimentos, na ciência dos materiais e de sua utilização na síntese de peptídeos, o desenvolvimento de métodos para síntese de α -aminoácidos tem sido estudado exaustivamente”.

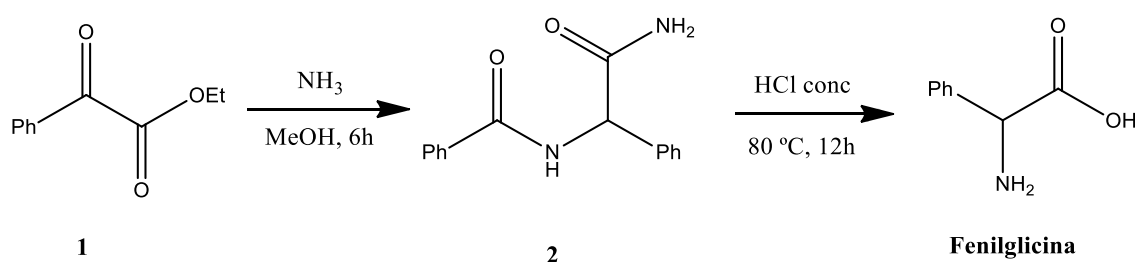
O reagente de partida utilizado neste trabalho (L-(+)- α -fenilglicina) não é um aminoácido natural, necessita ser sintetizado e resolvido para a separação de seus enantiômeros. Na literatura, diversas rotas para a síntese da fenilglicina são descritas. Os Esquemas 16 e 17 representam a síntese da fenilglicina:

Esquema 16 - Síntese da fenilglicina racêmica a partir do oxoacetato de etila



FONTE: MARQUES, C. S.; BURKE, A. J., 2013.

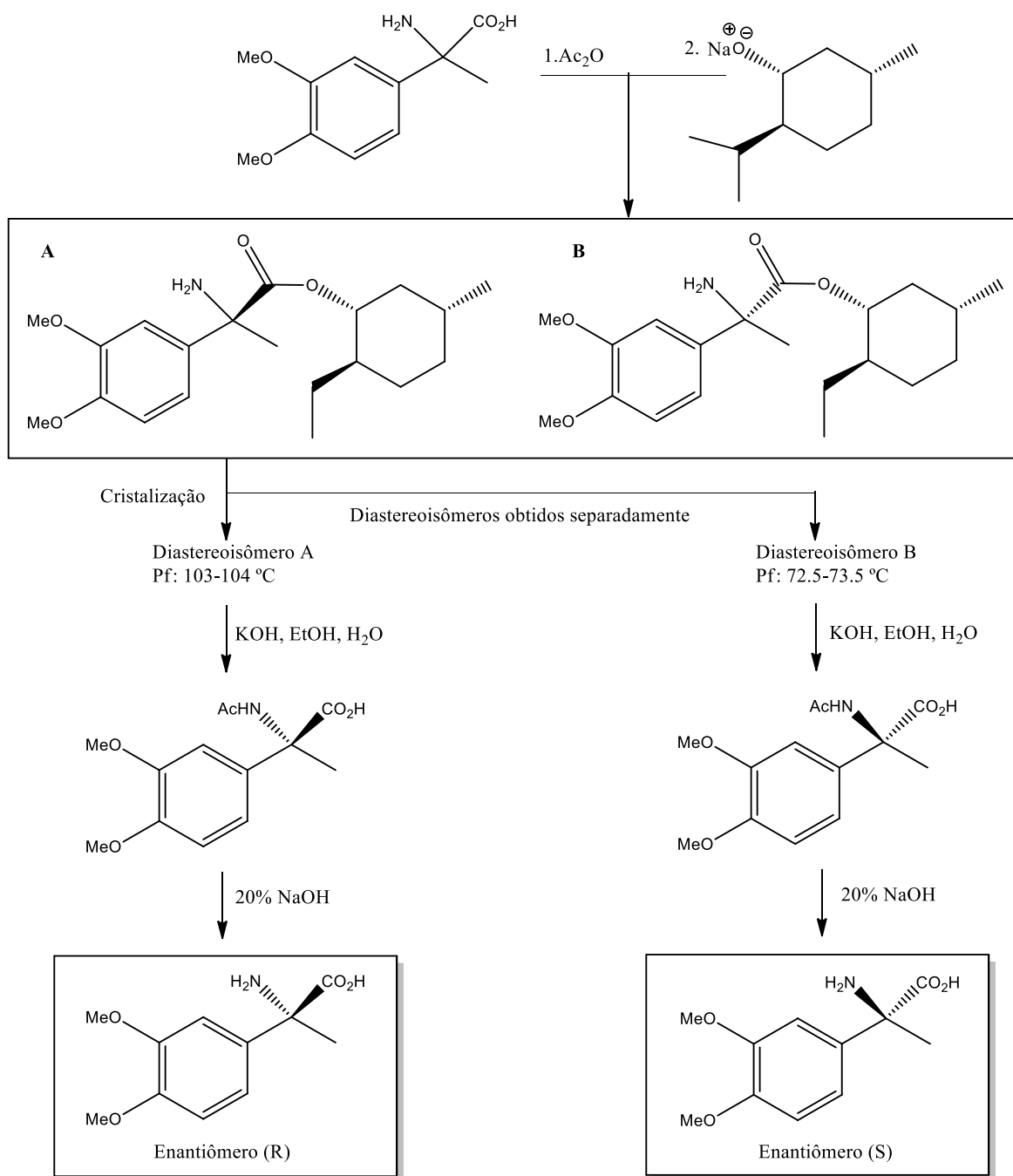
Esquema 17 - Síntese da fenilglicina racêmica a partir do 2-oxo-2-fenilacetato de etila



FONTE: NTAGANDA, R. et al., 2008.

Acima, tem-se dois exemplos de sínteses da fenilglicina racêmica descritas, mas qual o procedimento para a resolução de seus enantiômeros? De acordo com Clayden, Greeves e Warren (2001, p.323-324), uma mistura enantiomérica de aminoácidos pode ser resolvida a tratando com anidrido acético seguida da adição do mentóxido de sódio, um composto oriundo do *chiral pool* mentol, resultando em uma mistura de ésteres diastereoisoméricos. Estes possuem pontos de fusão diferentes e podem ser separados através do método de cristalização, para posteriormente serem hidrolisados com KOH , obtendo-se as respectivas amidas e, por fim, tratados com solução de NaOH 20% em aquecimento resultando na resolução completa dos dois enantiômeros (Esquema 18):

Esquema 18 - Resolução de uma mistura racêmica de aminoácidos



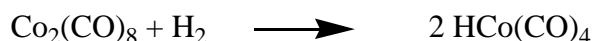
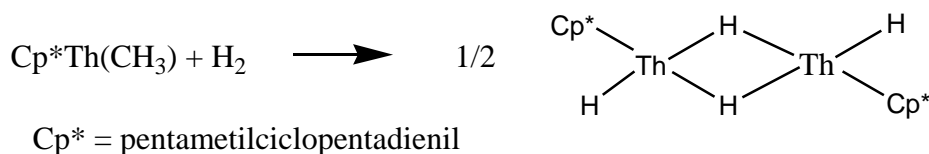
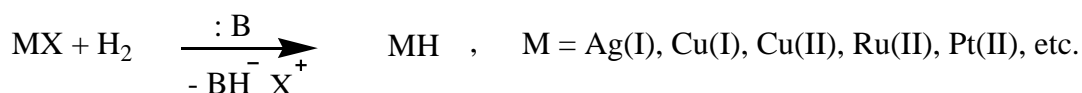
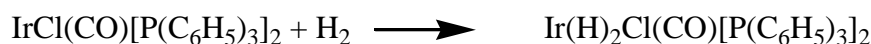
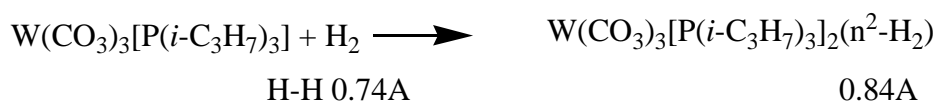
FONTE: CLAYDEN, J. et al., p. 323-324, 2001.

HIDROGENAÇÃO ASSIMÉTRICA HOMOGÊNEA

De acordo com Noyori (1994), o diidrogênio é uma das mais importantes moléculas na química. O hidrogênio molecular é estável e não reage com compostos orgânicos e, na presença de metais de transição ou seus complexos, pode ser ativado de diversas formas. Certos complexos de metais de transição são

eficientes catalisadores para a hidrogenação homogênea. A adição oxidativa de H₂ a metais de transição de baixa valência produz complexos metálicos diidretos. Quando ativado por catalisadores metálicos, o hidrogênio pode ser transferido do centro metálico insaturado para as moléculas orgânicas: a natureza e reatividade dos hidretos de metais de transição depende do centro metálico, bem como as propriedades eletrônicas e estéricas dos ligantes. Os hidretos metálicos ligados a ligantes oticamente ativos são quirais e capazes de realizar hidrogenação assimétrica. A Figura 3 representa a ativação de hidrogênio molecular por metais de transição:

Figura 3 - Ativação de moléculas de hidrogênio por metais de transição



FONTE: NOYORI, R., p. 17, 1994.

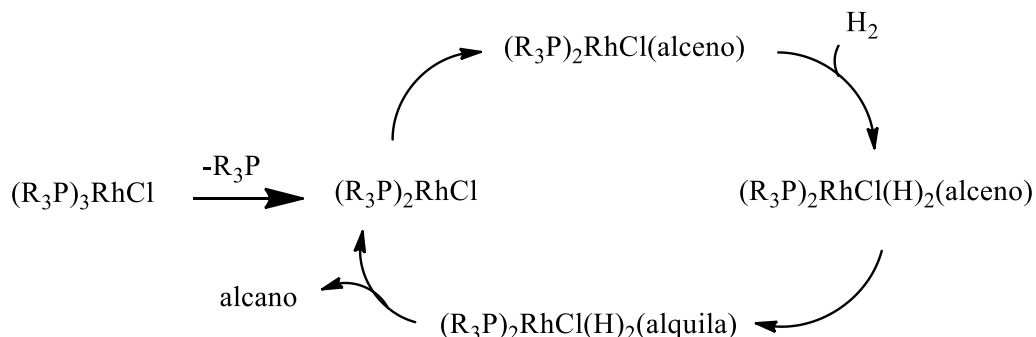
Rh-CATALISADO: HIDROGENAÇÃO ASSIMÉTRICA

Ainda segundo Noyori (1994), o complexo de Wilkinson, RhCl[P(C₆H₅)₃]₃, catalisa a reação de hidrogenação de simples olefinas em solventes orgânicos sob concentrações moderadas. O mecanismo que envolve a oxidação aditiva de H₂ ao Rh(I) é mostrado no Esquema 19.

Em 1968, a primeira hidrogenação assimétrica homogênea foi reportada por Horner e Knowles. O complexo de Wilkinson e outros complexos relacionados, pela

incorporação de uma fosfina terciária quiral, como a $P(C_6H_5)(n-C_3H_7)(CH_3)$, catalisou a hidrogenação de certas olefinas com rendimentos óticos de 3-15%.

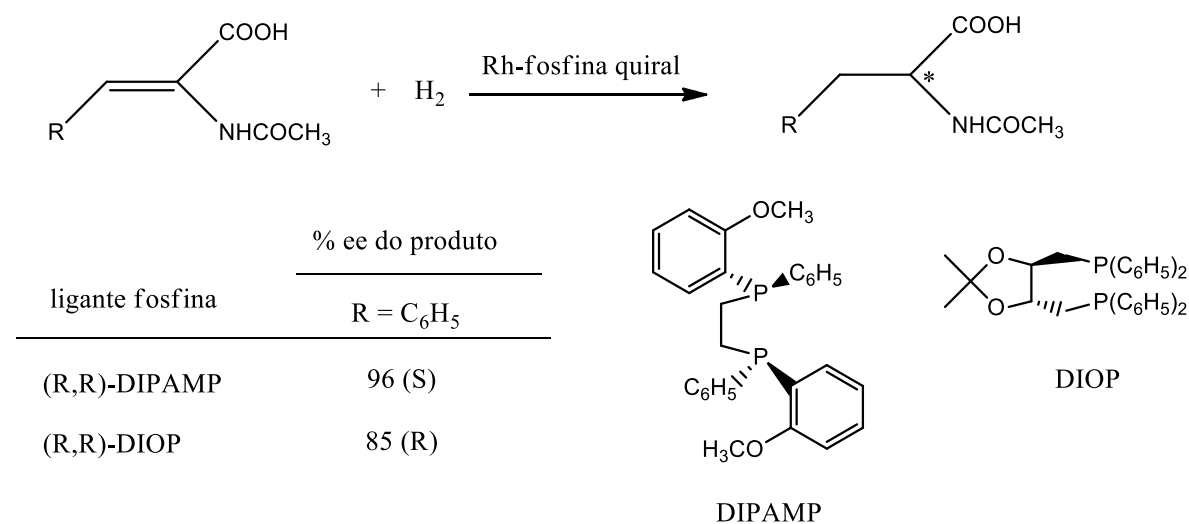
Esquema 19 - Hidrogenação de alcanos catalisados pelo complexo de Wilkinson



FONTE: NOYORI, R., p.17, 1994.

Esta área da pesquisa científica revolucionou o método de síntese de aminoácidos, constantemente citados neste trabalho. Uma série de aminoácidos naturais e não naturais podem ser sintetizados rotineiramente numa grandeza maior do que 90% de excesso enantiomérico utilizando-se catalisadores quirais de fosfina-Rh, de acordo com a Figura 4.

Figura 4 - Hidrogenação enantiosseletiva de ácidos α -(acilamino)acrílico



FONTE: NOYORI, R., p. 18, 1994.

Kagan em 1973 sintetizou uma nova difosfina quiral obtida do ácido tartárico. O complexo DIOP-Rh(I) catalisou a reação de hidrogenação enantiosseletiva de ácidos e ésteres α -(acilamino)acrílico, produzindo o correspondente aminoácido com rendimentos maiores do que 80% ee. DIPAMP também se mostrou um

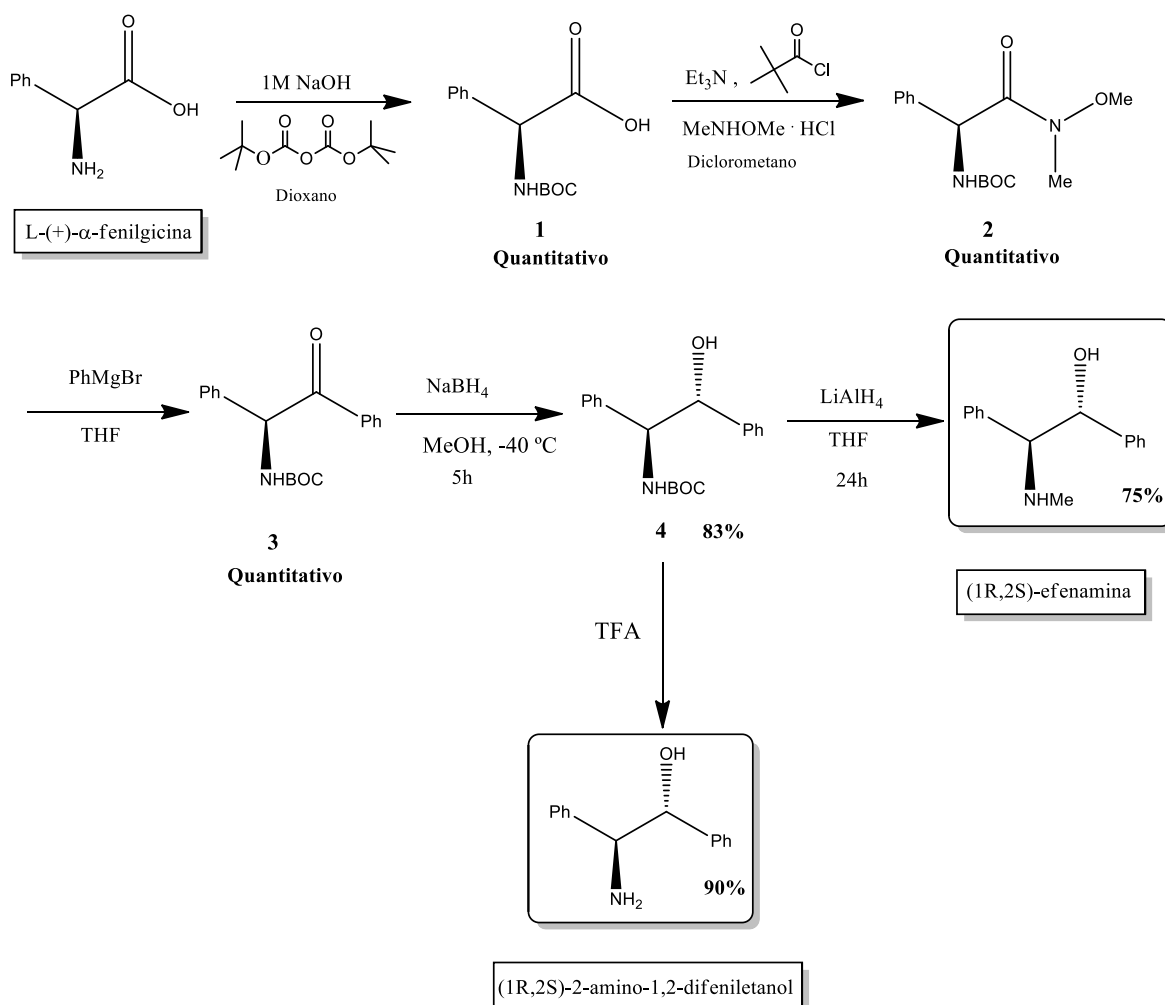
excelente ligante quiral para esta reação. Estas descobertas estimularam a pesquisa de diversos ligantes quirais bidentados de fosfinas.

A hidrogenação assimétrica homogênea é um método sintético prático. Um exemplo foi a aplicação do catalisador Rh-DIPAMP (Figura 4) na indústria pela Monsanto Co. and VES Isis-Chemie para a produção comercial da L-Dopa (Figura 2), importante substância orgânica quiral citada na introdução deste trabalho utilizada no tratamento da Doença de Parkinson (KNOWLES, 1983).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Esquema 20 ilustra a rota sintética desenvolvida para a síntese dos auxiliares quirais de interesse, com os respectivos rendimentos:

Esquema 20 - Rota sintética proposta para a síntese enantiosseletiva da (1R,2S)-efenamina e (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol

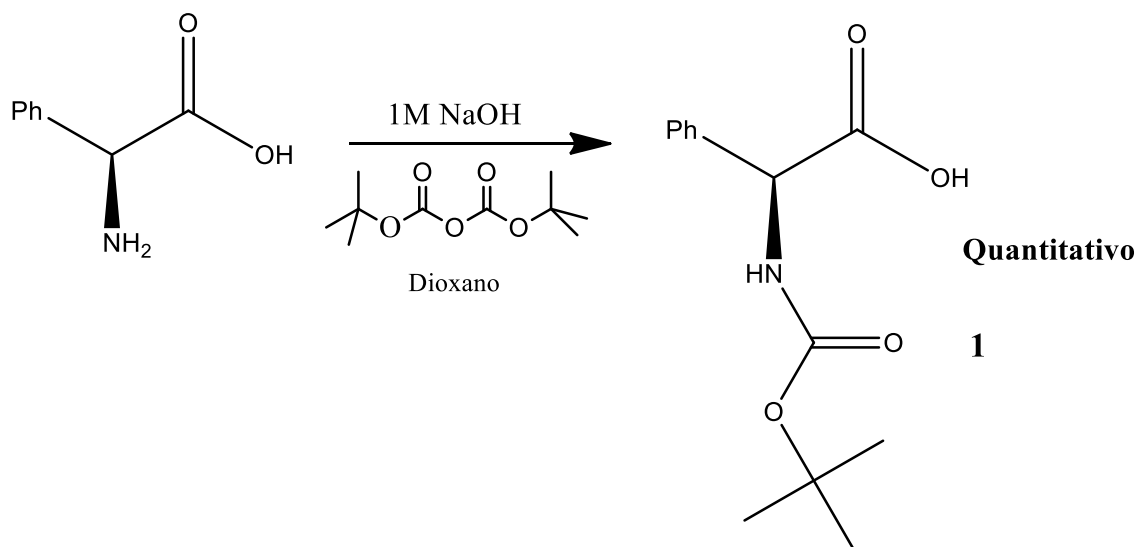


A proteção da L-(+)- α -fenilglicina com o grupo $(BOC)_2O$ forneceu o composto **1**, o qual serviu de partida para a amida de Weinreb **2**. O tratamento do composto **2** com brometo de fenilmagnésio forneceu a cetona **3**, a qual foi tratada com borohidreto de sódio obtendo-se o respectivo aminoálcool protegido **4** com a estereoquímica *anti*. O tratamento de **4** com hidreto de alumínio e lítio forneceu a (1R,2S)-efenamina, um importante auxiliar quiral. A desproteção do composto **4** forneceu o aminoálcool (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol.

A rota sintética foi desenvolvida visando a simplicidade, utilizando-se reações amplamente utilizadas e elucidadas na química orgânica, resultando em uma possível redução de custos para a síntese de auxiliares quirais já descritos na literatura. Realizou-se a síntese dos produtos finais duas vezes, ou seja, a rota sintética foi realizada em duplicata. A primeira vez com quantidade reduzida do produto de partida L-(+)- α -fenilglicina, purificando-se, quando necessário, o produto de cada etapa com coluna cromatográfica de sílica-gel. Após confirmar o sucesso na produção das moléculas finais, a segunda batelada foi realizada partindo-se de uma maior quantidade de L-(+)- α -fenilglicina, porém vetando-se o uso da purificação dos produtos para se avaliar até qual etapa podia-se carregar impurezas das reações anteriores sem prejuízo na síntese das substâncias finais. Verificou-se que foi possível sintetizar até o produto **4** sem a necessidade de purificação, pois quando procedeu-se a síntese da (1R,2S)-efenamina a partir de **4**, não foi possível separar o produto das impurezas com cromatografia. Isso explica os rendimentos quantitativos das sínteses dos produtos **2** e **3**, pois a massa resultante de cada reação foi maior do que o esperado devido aos contaminantes presentes das etapas anteriores.

PROTEÇÃO DA AMINA COM DICARBONATO DE DI-TERC-BUTILA - (BOC)₂O (SÍNTESE DO COMPOSTO **1**)

Esquema 21 - Síntese do composto **1**

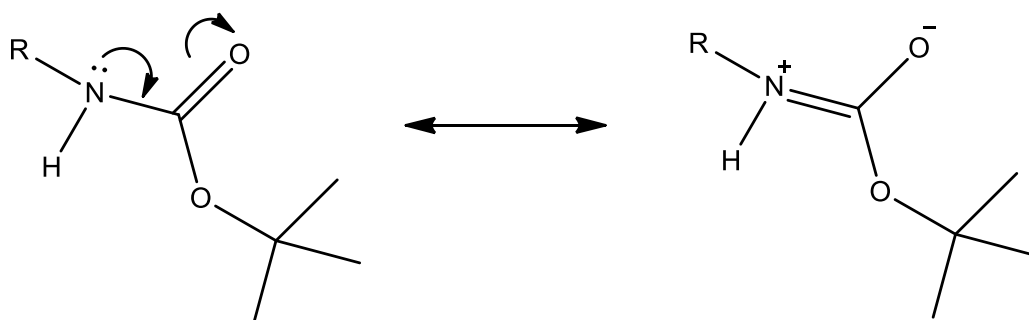


Knight, Stache e Ferreira (2014) descreveram a proteção do grupo amina do aminoácido L-prolina com (BOC)₂O. No presente trabalho utilizou-se a mesma

metodologia, respeitando-se as equivalências molares. A proteção da amina do produto de partida L-(+)- α -fenilglicina com o dicarbonato de di-terc-butila resultou no produto **1** com rendimento **quantitativo**. O produto foi sintetizado puro, podendo-se prosseguir para a próxima etapa sem necessidade de purificação.

Observou-se a necessidade da adição lenta e controlada da solução composta por $(\text{BOC})_2\text{O}$ e dioxano para a obtenção de maiores rendimentos, então fez-se necessário o auxílio do equipamento Syringe Pump, modelo SDA1800, o qual controla a velocidade e quantidade da adição de solução. O primeiro indício de que a reação funcionou foi a observação dos sinais duplicados no espectro de RMN ^1H , cuja análise foi realizada utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente. Isso ocorre porque os grupos carbamatos possuem híbridos de ressonância e ambos constituídos de hidrogênios com deslocamentos químicos diferentes (Figura 5).

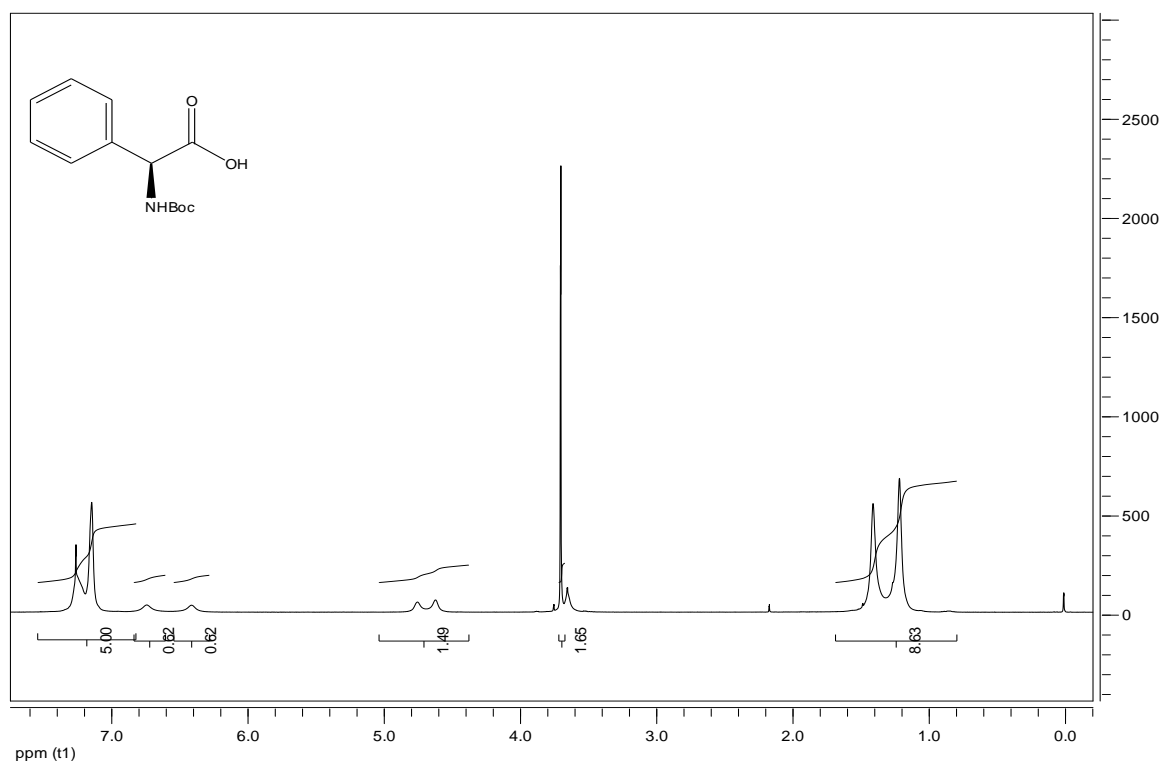
Figura 5 - Híbridos de ressonância do grupo RNHBOC



FONTE: CLAYDEN, J. et al., p. 1022, 2001.

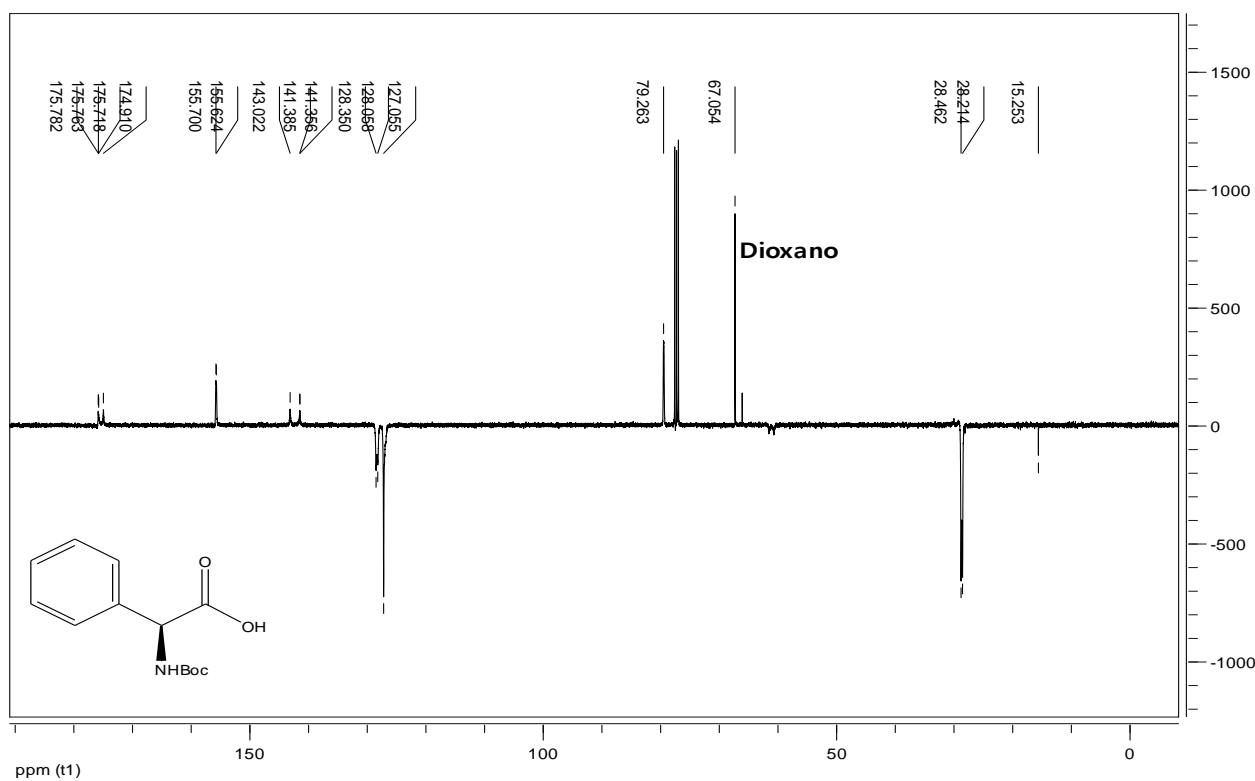
O espectro de RMN ^1H do composto **1** é apresentado na Figura 6. Pode-se observar que os sinais dos picos mais blindados entre 1,0-1,6 ppm referem-se aos hidrogênios do radical tert-butila, condizendo com o valor da integral dos sinais e indicando que a reação de proteção ocorreu.

Figura 6 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1



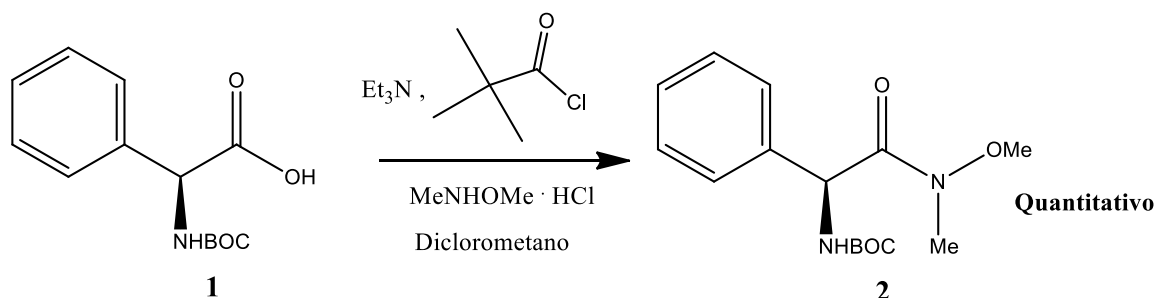
Abaixo na Figura 7 tem-se o espectro de RMN ^{13}C APT do composto 1. Observa-se dois picos referentes aos carbonos do radical tert-butila em aproximadamente 28 ppm, comprovando o sucesso da reação:

Figura 7 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) do composto 1



PRODUÇÃO DA AMIDA DE WEINREB (SÍNTESE DO COMPOSTO 2)

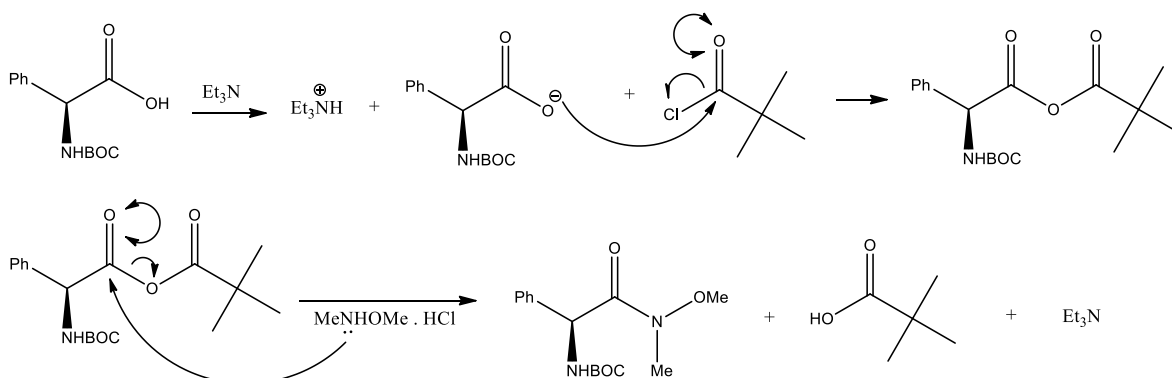
Esquema 22 - Síntese do composto 2



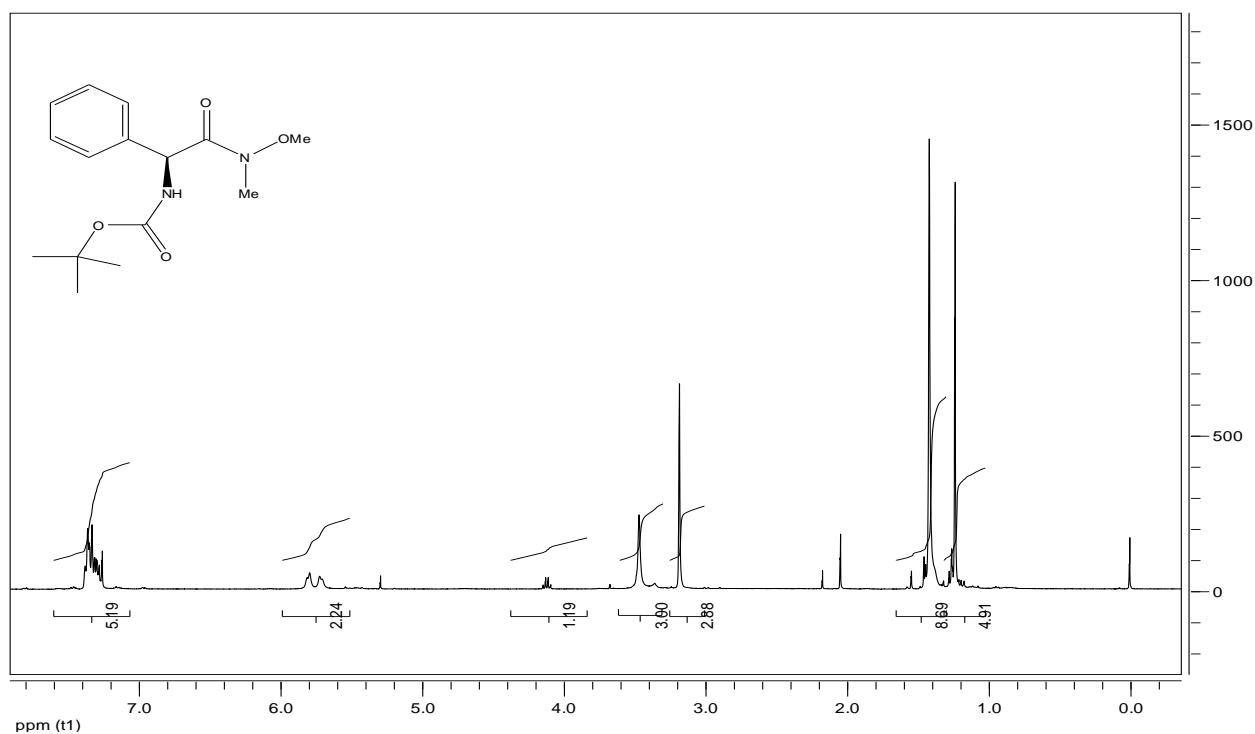
A reação foi reproduzida analogamente aos procedimentos de Ying e Herndon (2013), que sintetizaram a amida de Weinreb a partir da N-Boc prolina. O produto da transformação do ácido carboxílico da N-Boc L-*fenilglicina* resultou no composto **2** com rendimento **quantitativo** e foi utilizado na reação subsequente sem purificação prévia.

De acordo com Steven Nahm e Steven M. Weinreb (1981), a síntese de cetonas a partir de derivados de ácidos carboxílicos foi exaustivamente estudada nas décadas de 1950, 1960 e 1970, e a maior dificuldade associada a esse método é a propensão dos reagentes de Grignard (RMgX) e organolítio a atacar mais de uma vez a carbonila, produzindo um álcool terciário. Descobriu-se uma forma mais controlada de se produzir cetonas a partir de derivados de ácidos carboxílicos: adiciona-se ao ácido carboxílico cloreto de acila e em seguida uma amina que tenha um oxigênio, produzindo a amida (Esquema 23).

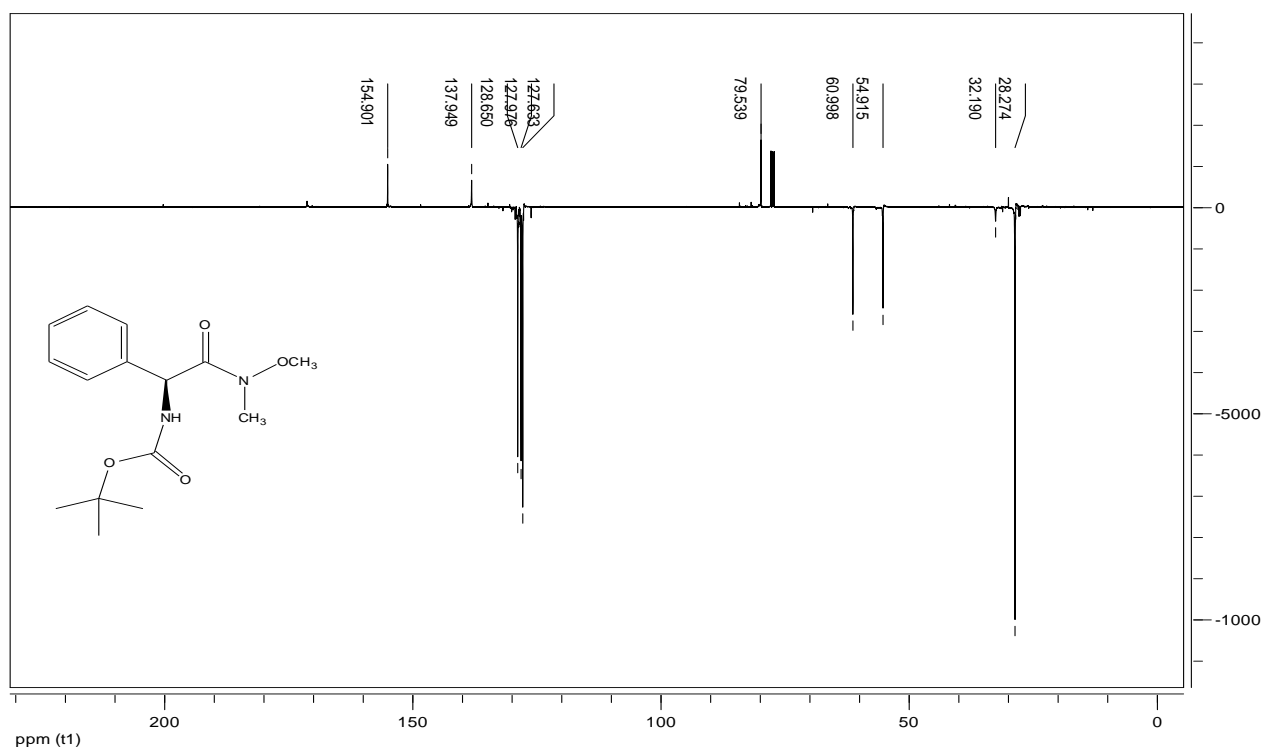
Esquema 23 - Provável mecanismo de reação para a síntese do composto 2



A Figura 8 apresenta o espectro de RMN ^1H do composto **2**. Dois singletos surgiram entre 3,0-3,5 ppm e pertencem aos hidrogênios dos grupos metóxi e metila ligados ao nitrogênio da amida de Weinreb, confirmados pelo valor da integral.

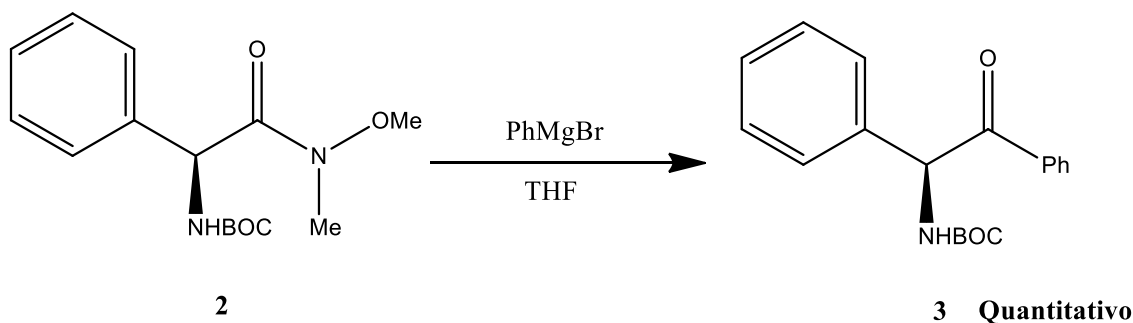
Figura 8 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2

Verificando-se o espectro de RMN ^{13}C APT do composto 2 (Figura 9), nota-se o surgimento de dois singletos entre 60 e 54 ppm referentes às novas metilas do grupo da amida de Weinreb, desblindadas por causa da ligação com oxigênio e nitrogênio, elementos mais eletronegativos.

Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) do composto 2

PRODUÇÃO DA CETONA UTILIZANDO REAGENTE DE GRIGNARD (SÍNTESE DO COMPOSTO 3)

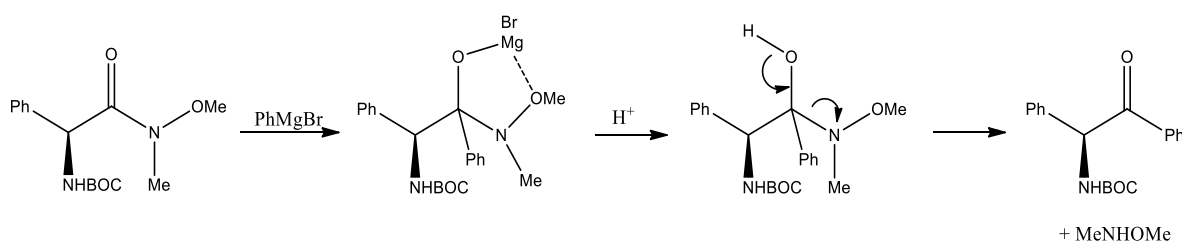
Esquema 24 - Síntese do composto 3



O procedimento experimental para a síntese da cetona foi análogo ao trabalho de Nishioka, Goto e Sugimoto (2012), respeitando-se as proporções molares. A síntese da cetona **3** a partir da amida **2** resultou em um rendimento **quantitativo** e o produto bruto foi utilizado na reação subsequente sem purificação prévia.

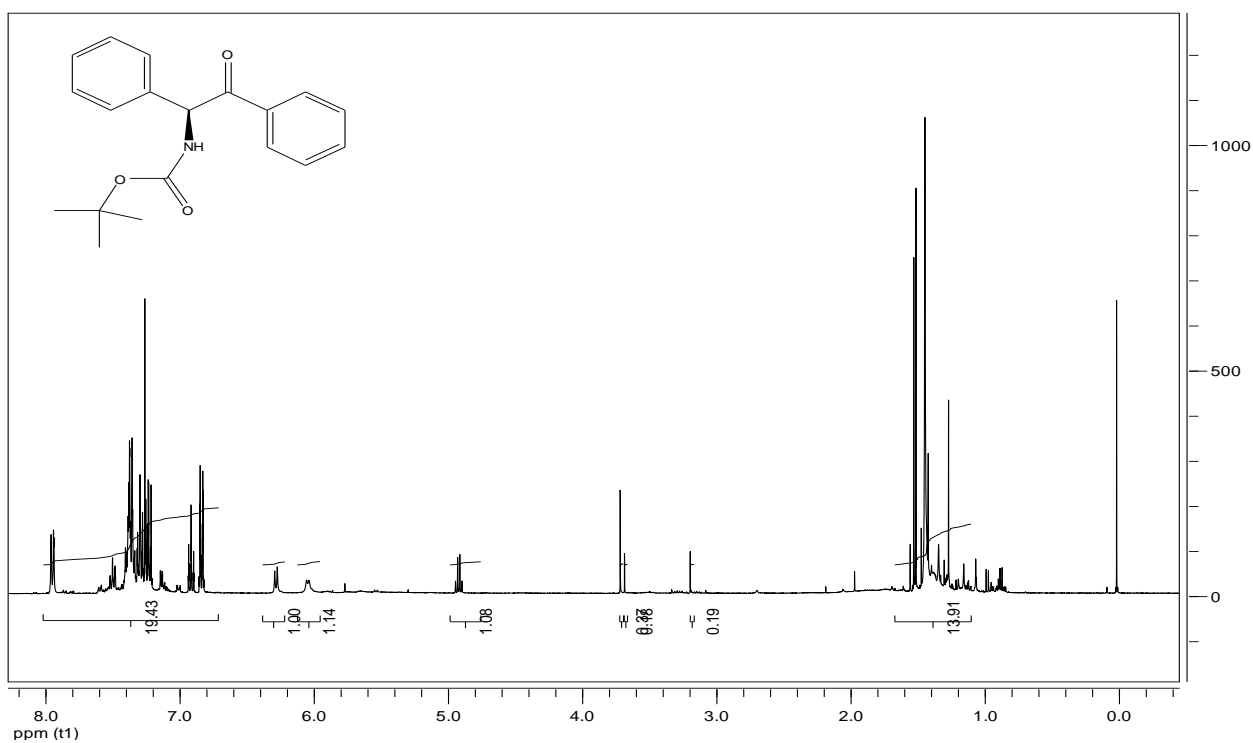
De acordo com Clayden, Greeves e Warren (2001 p.219), a adição de reagentes organomagnésio ou organolítio a N-métoxi-N-metil amidas produz um intermediário tetraédrico estabilizado pela quelação do átomo de magnésio com dois átomos de oxigênio. Após acidificação, o intermediário colapsa produzindo a cetona (Esquema 25):

Esquema 25 - Provável mecanismo da síntese do composto 3

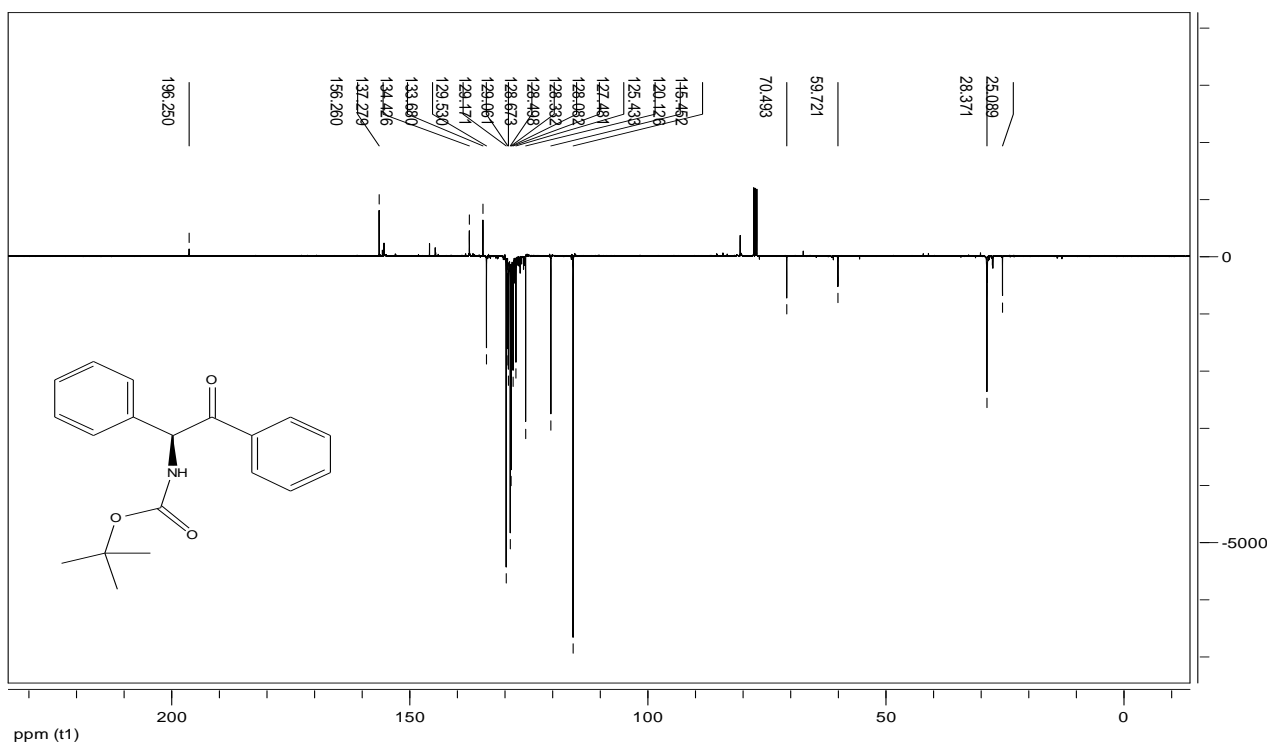


FONTE: CLAYDEN, J. et al., p. 219, 2001.

O espectro de RMN ^1H do composto **3** é evidenciado abaixo na Figura 10. Constata-se o desaparecimento dos sinais em 3,2 e 3,5 ppm e os picos presentes entre 3.1-3.8 ppm são prováveis impurezas remanescentes da reação.

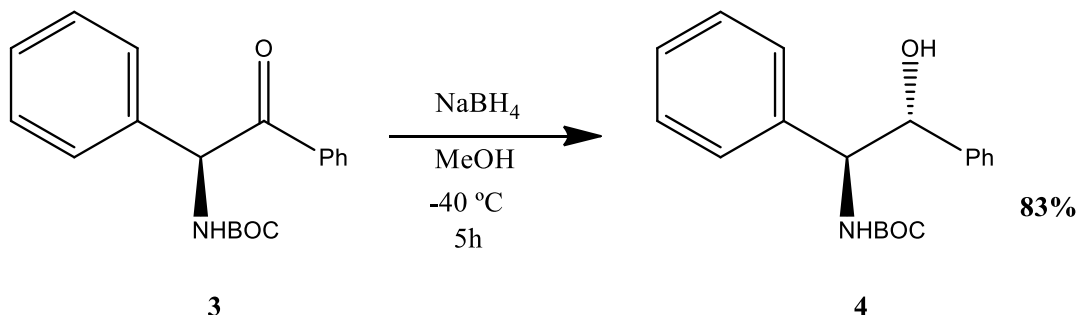
Figura 10 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3

O espectro de RMN ^{13}C APT do composto **3** (Figura 11) mostra o surgimento de um pico referente a carbonila da cetona em 196 ppm e também o surgimento de picos na região correspondente aos carbonos do radical fenila em aproximadamente 130 ppm, indicando que a reação ocorreu. As impurezas aparecem em 59 e 70 ppm.

Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) do composto 3

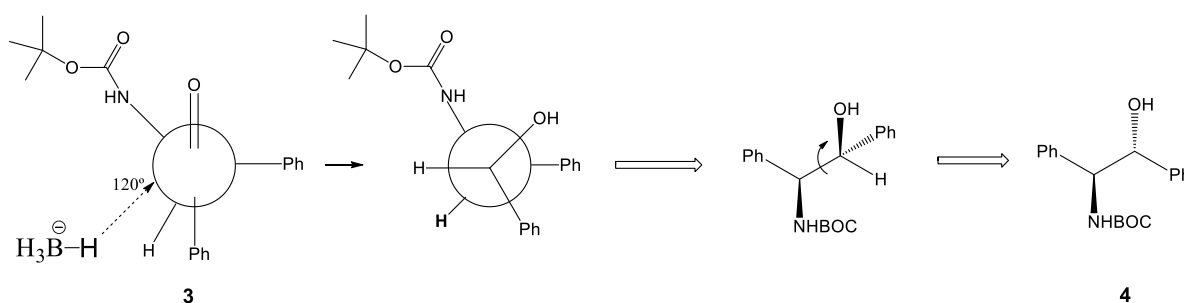
PRODUÇÃO DO ÁLCOOL A PARTIR DA CETONA (SÍNTESE DO COMPOSTO 4)

Esquema 26 - Síntese do composto 4



A metodologia de redução da cetona foi desenvolvida com base no trabalho de Zhou e colaboradores (2003) utilizando-se borohidreto de sódio e resultou na formação do álcool **4** com 83% de rendimento. Devido às impurezas carregadas das etapas anteriores, fez-se necessária a purificação do produto utilizando-se coluna cromatográfica de sílica-gel em proporções crescentes de EtOAc/hexano (10, 20 e 30% EtOAc) como eluente, separando-se o produto puro dos contaminantes. Esta etapa da rota sintética possui uma importância peculiar, pois a partir dela se produziu o álcool **4** com estereoisomeria *anti*. Segundo Clayden, Greeves e Warren (2001, p.859-861), nesta reação o íon hidreto atua como nucleófilo que ataca a carbonila da cetona, esta possuindo um centro estereogênico adjacente, possibilitando a aplicação do modelo *Felkin-Anh* (Esquema 27):

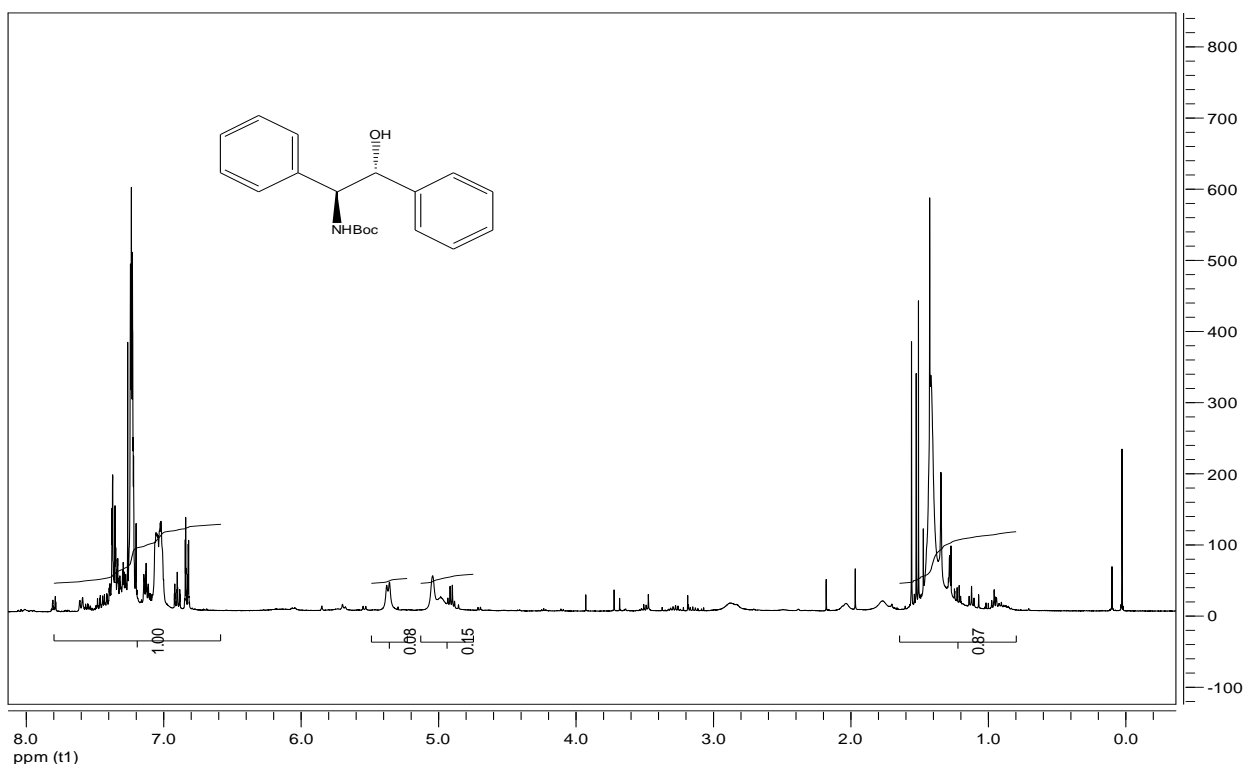
Esquema 27 - Modelo de *Felkin-Anh* para o composto 4



FONTE: CLAYDEN, J. et al., p. 861, 2001.

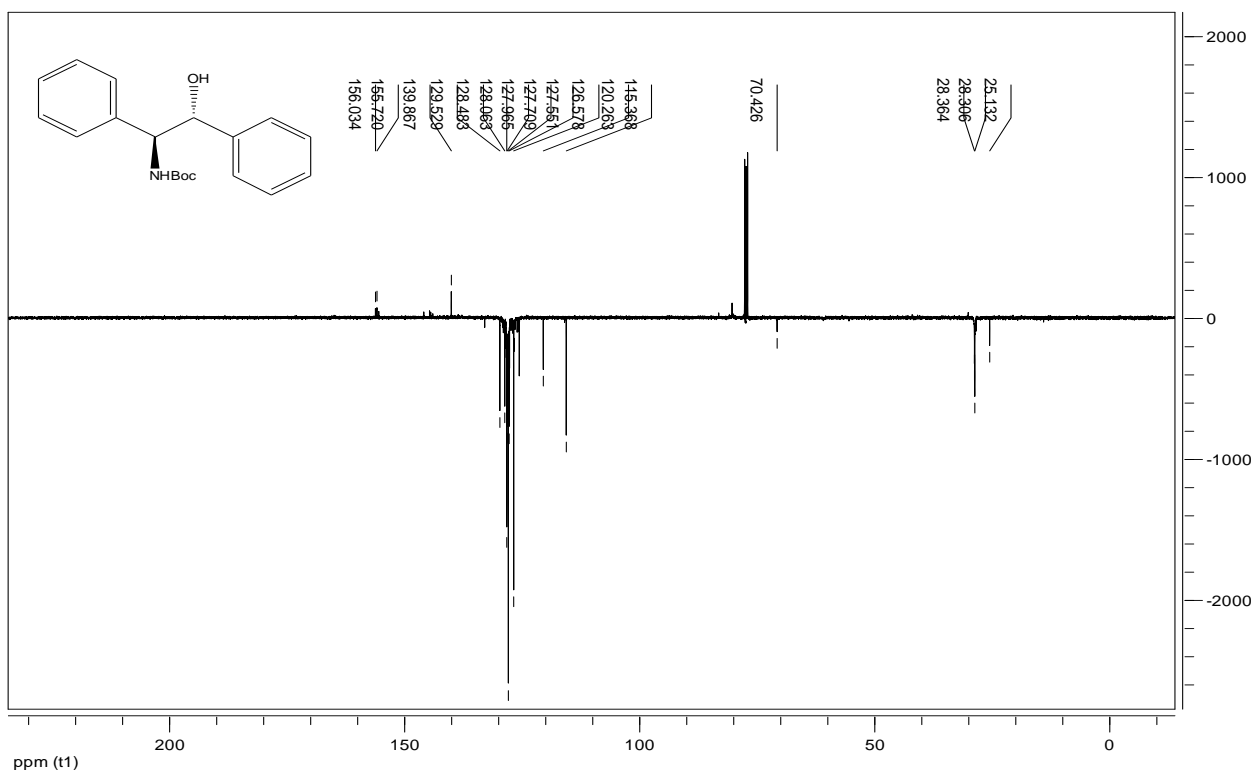
O espectro de RMN ^1H da substância **4**, exposto abaixo, de acordo com a Figura 12, evidencia o surgimento de dois picos referentes aos hidrogênios $\alpha\text{-OH}$ e $\alpha\text{-NHBOC}$ entre 5,0-5,4 ppm, respectivamente:

Figura 12 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4



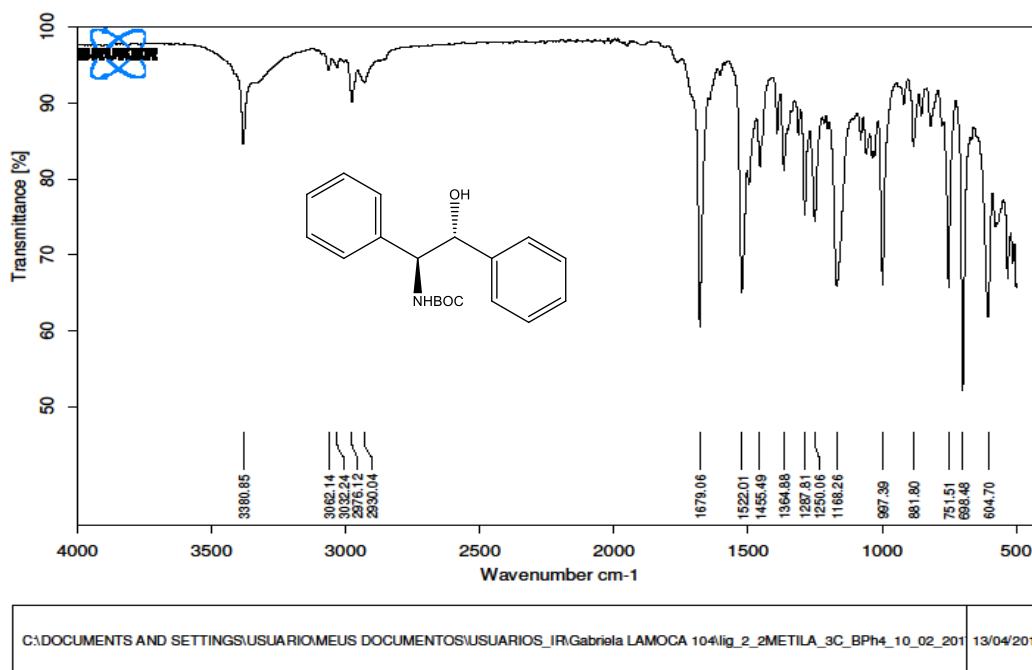
A confirmação do sucesso da reação de redução dá-se através da análise do espectro de RMN ^{13}C APT (Figura 13), cujo gráfico evidencia o desaparecimento do pico correspondente à carbonila da cetona.

Figura 13 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) do composto 4



O sucesso da reação também pode ser confirmado analisando-se o espectro de IV do composto **4** (Figura 14) pela constatação do surgimento de uma banda larga e acentuada entre 3200-3600 cm^{-1} , que corresponde ao estiramento da ligação O-H.

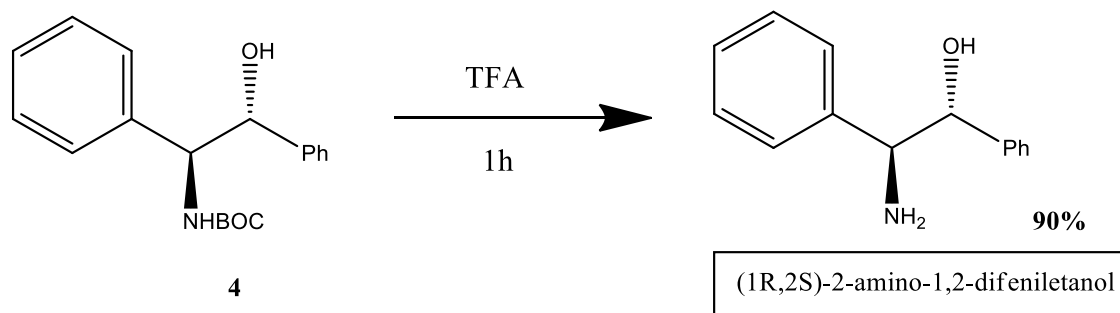
Figura 14 - Espectro de infravermelho do composto **4**



Page 1/1

PRODUÇÃO DO AUXILIAR QUIRAL (1R,2S)-2-AMINO-1,2-DIFENILETANOL

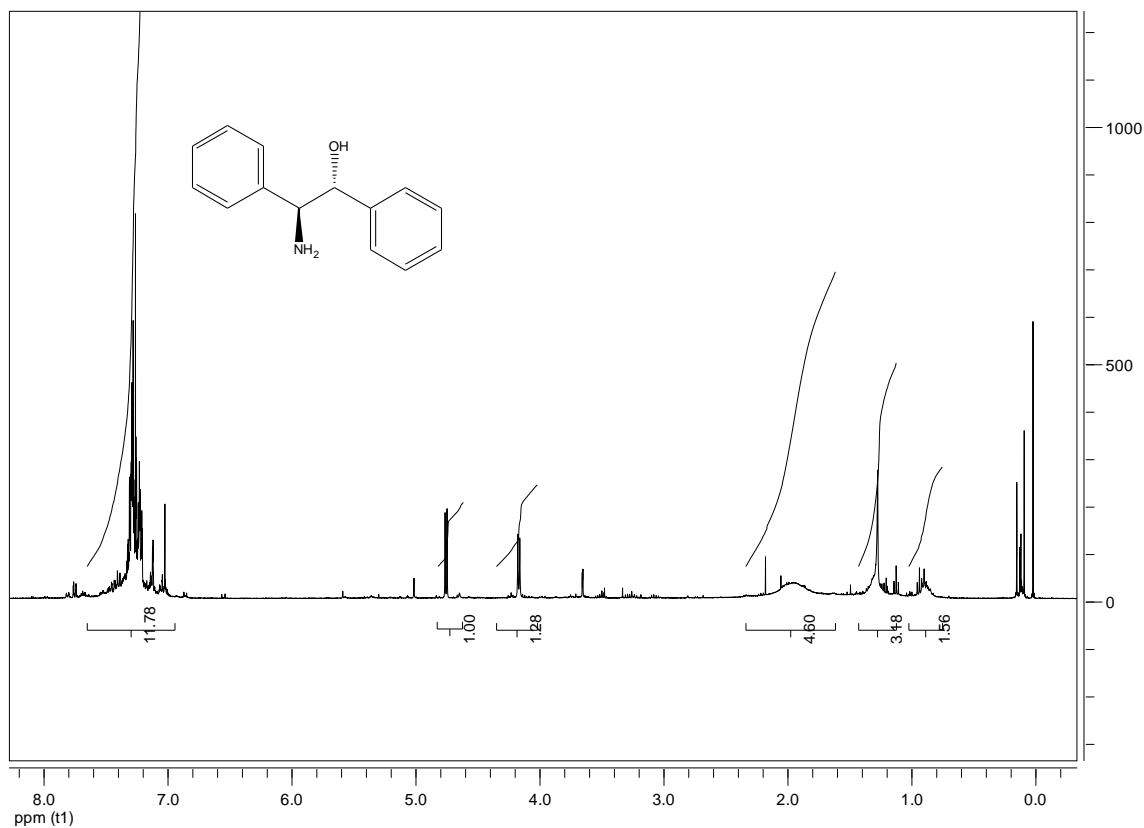
Esquema 28 - Síntese do auxiliar quiral (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol



A reação foi desenvolvida tendo como base o trabalho de Hussain e colaboradores, que desprotegeram N-Boc aminocetonas utilizando-se TFA. A síntese do auxiliar quiral (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol partindo-se do composto **4** (Esquema 28) resultou em 90% de rendimento. Analisando-se o espectro de RMN

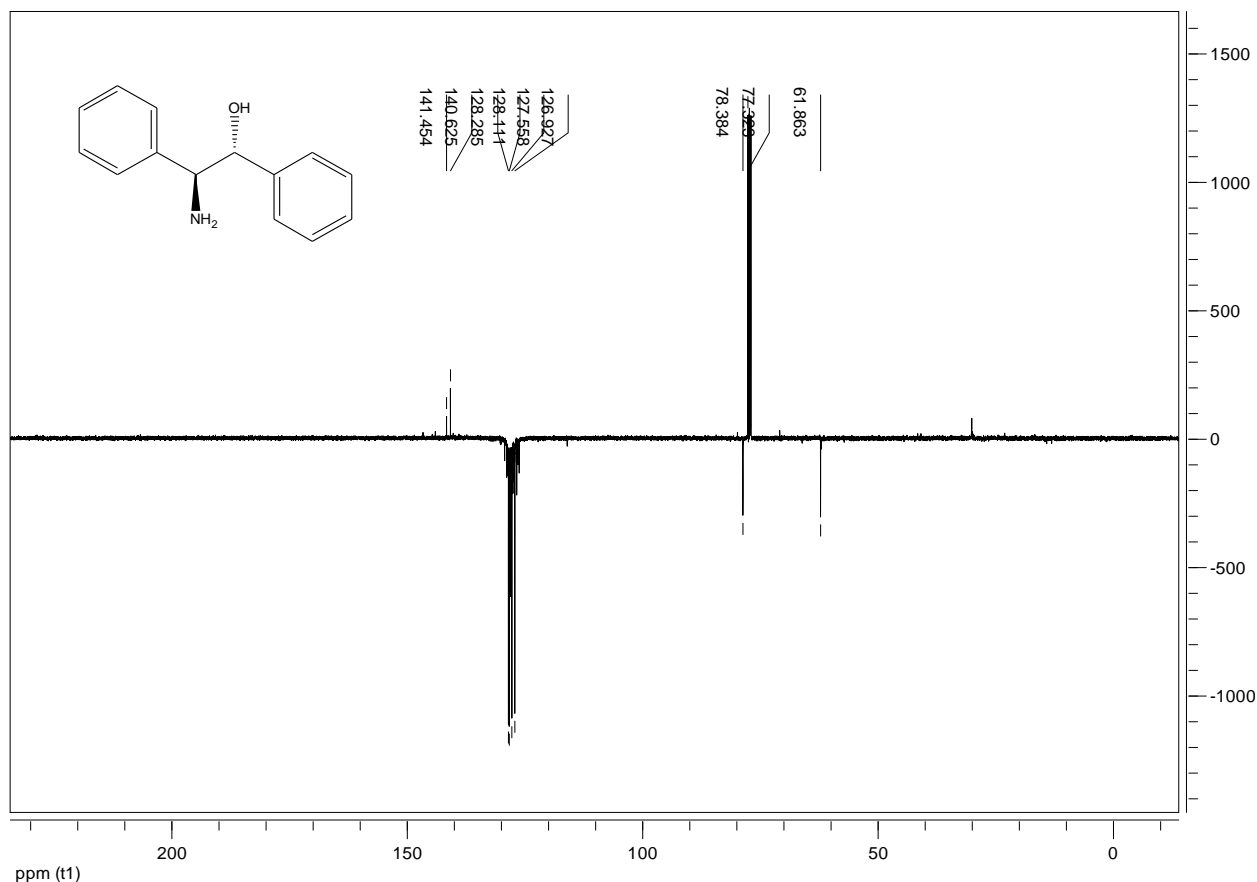
^1H do auxiliar quiral (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol (Figura 15), verifica-se a ausência dos sinais dos hidrogênios do radical tert-butila, indicando que a reação funcionou.

Figura 15 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol



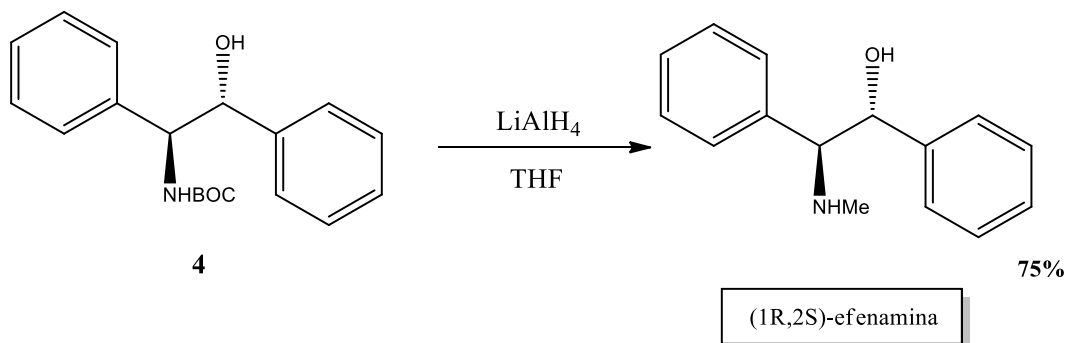
A Figura 16 ilustra o espectro de RMN ^{13}C APT do auxiliar quiral (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol. Nele verifica-se a ausência dos picos referentes aos carbonos do radical tert-butila, e também não há mais o sinal da carbonila da função amida, comprovando que a reação ocorreu com sucesso.

Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol



PRODUÇÃO DO AUXILIAR QUIRAL (1R,2S)-EFENAMINA

Esquema 29 - Síntese do auxiliar quiral (1R,2S)-efenamina

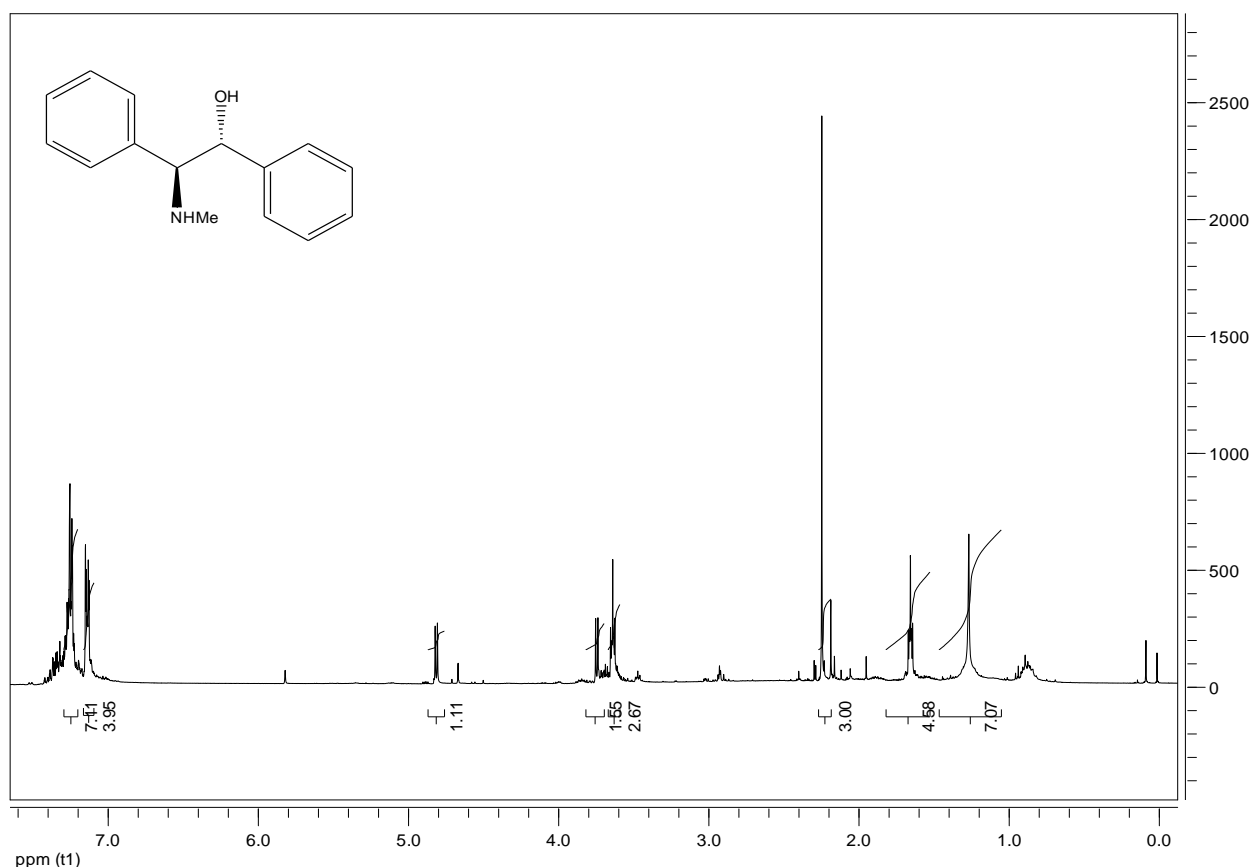


A reação de síntese da (1R,2S)-efenamina primeiramente foi realizada utilizando-se uma quantidade estequiométrica 5 vezes maior de LiAlH_4 em relação ao produto de partida **4**, porém a reação não procedeu com sucesso. Ao questionar professores do Instituto de Química da UFRGS com experiência em síntese orgânica, obteve-se a informação de que esta reação de redução envolve geralmente grandes excessos de LiAlH_4 . Então procedeu-se a segunda tentativa de

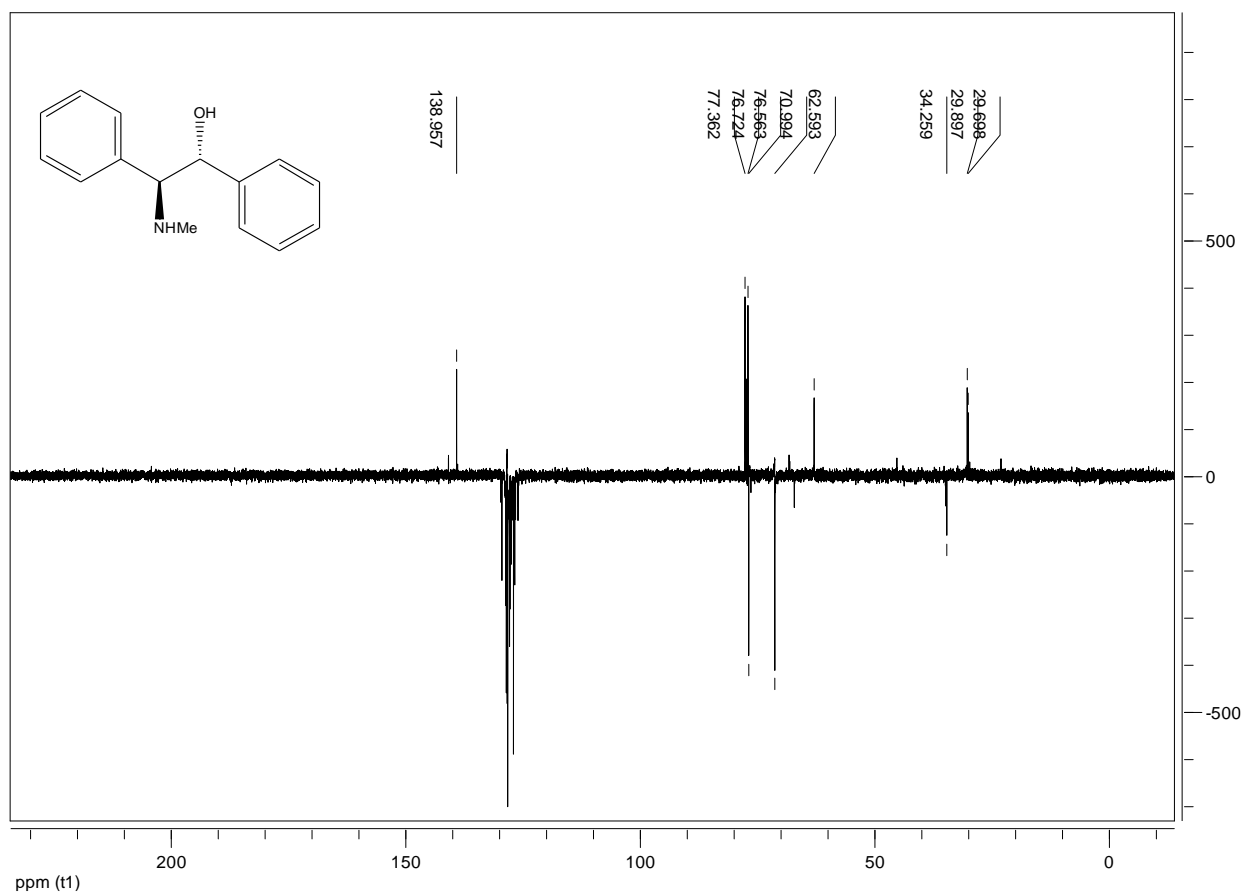
síntese da (1R,2S)-efenamina com excesso estequiométrico 14 vezes maior de hidreto de alumínio e lítio em relação ao composto **4** e obteve-se o auxiliar quiral desejado com 75% de rendimento. Analisando-se o espectro de RMN ^1H da (1R,2S)-efenamina abaixo (Figura 17), constata-se o surgimento de um pico acentuado em 2,2 ppm, sinal cujo valor da integral fornece exatamente o número de hidrogênios ligados ao carbono da metila oriunda da desproteção do grupo Boc, indicando que a reação ocorreu com sucesso.

O espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-efenamina obtido neste trabalho é semelhante ao espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-efenamina sintetizada por Banerjee e colaboradores em 2010, o que comprova o sucesso da reação.

Figura 17 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-efenamina



Ao analisar espectro de RMN ^{13}C APT da (1R,2S)-efenamina (Figura 18), verifica-se também o surgimento de um pico em 29,897 ppm, referente ao carbono metílico oriundo da reação de desproteção do grupamento Boc, comprovando o sucesso da síntese do produto final almejado.

Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) da (1R,2S)-efenamina

ANÁLISE DE CUSTO DA SÍNTESE DOS AUXILIARES QUIRAIS

As substâncias com o grupamento β -aminoálcool possuem importantes atividades biológicas, entretanto são caras. O propósito deste projeto quanto a produtividade está na utilização de uma rota sintética, cujas reações químicas estão consolidadas na literatura e não demandam alta complexidade, podendo reduzir o custo de produção dos auxiliares quirais sintetizados.

No valor final dos auxiliares quirais, estariam incluídos, diversos fatores como: preço dos equipamentos e instrumentos de alta tecnologia, energia elétrica, água, produtos de limpeza, pagamento de funcionários, diversas vidrarias, entre outros. Portanto faz-se necessário o suporte de um laboratório de química orgânica, como o Laboratório de Catálise Molecular/UFRGS (LAMOCA), para proceder a síntese total dos produtos finais. Caso estes itens fossem incluídos, o preço dos auxiliares quirais seria muito elevado e tornaria dificultosa a comparação com os que são comercialmente disponíveis.

Alguns reagentes são extremamente caros como, por exemplo, o Dicarbonato de di-tert-butila (R\$ 984,00/100g), e a aquisição de uma maior quantidade destes elevaria muito o preço final no cálculo do custo. Então precisou-se adequar a quantidade do produto de partida L-(+)- α -fenilglicina para que não ocorresse a utilização demasiada de reagentes valiosos, mas ao mesmo tempo se obtivesse quantidade significativa de massa dos produtos finais.

Para a análise de custo, levou-se em consideração o preço (em reais) atual dos produtos químicos utilizados nas reações, bem como o valor da hora trabalhada do químico. Os preços dos produtos químicos utilizados são os impostos pela multinacional Sigma-Aldrich e o salário do químico, em regime celetista, foi obtido de acordo com o Sindicato dos Químicos do Rio Grande do Sul (SINQUIRS), que é de R\$ 7964,50 para uma jornada de 40 horas semanais.

PROTEÇÃO COM (BOC)₂O (COMPOSTO 1)

Tabela 1 - Reagentes necessários para a síntese do composto 1

Substância	Preço (R\$)	Quantidade	Empresa	Pureza (%)
L-(+)- α -fenilglicina	315	25g	Sigma-Aldrich	>99.0
NaOH pellets	288	500g	Sigma-Aldrich	>97.0
Dicarbonato de di-tert-butila	984	100g	Sigma-Aldrich	>98.0
1,4-dioxano	112	500mL	Sigma-Aldrich	>99.0
KHSO ₄	602	500g	Sigma-Aldrich	>99.0
Medidor de pH	43,1	100 unid.	Sigma-Aldrich	
Carbonato de sódio anidro	151	500g	Sigma-Aldrich	>99.5
Clorofórmio	132	2L	Sigma-Aldrich	>99.0
CDCl ₃	943	50mL	Sigma-Aldrich	>99,96
TOTAL(R\$)	3570,1			

PRODUÇÃO DA AMIDA DE WEINREB (COMPOSTO 2)

Tabela 2 - Reagentes necessários para a síntese do composto 2

Substância	Preço (R\$)	Quantidade	Empresa	Pureza (%)
Trietilamina	510	1L	Sigma-Aldrich	>99.0
Cloreto de trimetilacila	177	100mL	Sigma-Aldrich	>99.0
Diclorometano anidro	62	1L	Sigma-Aldrich	>99.9
N-O-Dimetilhidroxilamina.HCl	1068	25g	Sigma-Aldrich	>98.0
Cloreto de amônio	159	500g	Sigma-Aldrich	>99.5
Carbonato de sódio anidro	comprado	500g	Sigma-Aldrich	>99.5
TOTAL(R\$)	1976			

PRODUÇÃO DA CETONA (COMPOSTO 3)

Tabela 3 - Reagentes necessários para a síntese do composto 3

Substância	Preço (R\$)	Quantidade	Empresa	Pureza (%)
Magnésio	422	100g	Sigma-Aldrich	>98.0
Iodo resublimado	345	100g	Sigma-Aldrich	>99.5
Bromobenzeno	162	100mL	Sigma-Aldrich	>99.0
THF anidro	185	1L	Sigma-Aldrich	>99.9
Carbonato de sódio anidro	comprado	500g	Sigma-Aldrich	>99.5
Clorofórmio	comprado	2L	Sigma-Aldrich	>99.0
TOTAL(R\$)	1114			

REDUÇÃO DA CETONA A ÁLCOOL (COMPOSTO 4)

Tabela 4 - Reagentes necessários para a síntese do composto 4

Substância	Preço (R\$)	Quantidade	Empresa	Pureza (%)
CO ₂ seco	100	4kg		>99.0
Acetonitrila	644	1L	Sigma-Aldrich	>99.8
Metanol	108	1L	Sigma-Aldrich	>99.9
Borohidreto de sódio	186	25g	Sigma-Aldrich	>98.0
HCl	273	500mL	Sigma-Aldrich	37
Sílica-gel	474	1kg	Sigma-Aldrich	>99.0
Acetato de etila	432	1L	Sigma-Aldrich	>99.8
Hexano	231	1L	Sigma-Aldrich	>95.0
Carbonato de sódio anidro	comprado	500g	Sigma-Aldrich	>99.5
TOTAL(R\$)	2448			

PRODUÇÃO DA (1R,2S)-2-AMINO-1,2-DIFENILETANOL

Tabela 5 - Reagentes necessários para a síntese da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol

Substância	Preço (R\$)	Quantidade	Empresa	Pureza (%)
TFA	257	100mL	Sigma-Aldrich	>99.0
NaOH pellets	comprado	500g	Sigma-Aldrich	>97.0
Clorofórmio	comprado	2L	Sigma-Aldrich	>99.0
Carbonato de sódio anidro	comprado	500g	Sigma-Aldrich	>99.5
TOTAL(R\$)	257			

Foi disponibilizado ao aluno a infraestrutura do laboratório K-206 do LAMOCA. Cada etapa da síntese demanda horas de tempo reacional, logo supõe-se que o químico orgânico sintético, nas mesmas condições, conseguiria sintetizar um composto por dia trabalhado. Após 5 dias produtivos o auxiliar quiral (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol teria sido sintetizado.

1. Quantidade necessária de L-(+)- α -fenilglicina para a obtenção de 10,00g da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol: 18,97g
2. A utilização dos 25,00g de L-(+)- α -fenilglicina resultaria em 13,17g da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol
3. Soma do preço de todos os reagentes utilizados = R\$ 9365,10

4. Valor calculado da hora trabalhada do químico: R\$ 49,78 x 40 horas semanais (5 dias) = R\$ 1991,12
5. Preço calculado da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol (3. + 4.): R\$ 11356,22/13,17g = **R\$ 862,23/g**
6. Preço comercial (Sigma-Aldrich): R\$ 489,00/g

PRODUÇÃO DA (1R,2S)-EFENAMINA

Tabela 6 - Reagentes necessários para a síntese da (1R,2S)-efenamina

Substância	Preço (R\$)	Quantidade	Empresa	Pureza (%)
LiAlH ₄	445	25g	Sigma-Aldrich	>95.0
THF anidro	comprado	1L	Sigma-Aldrich	>99.9
NaOH	comprado	500g	Sigma-Aldrich	>97.0
Clorofórmio	comprado	2L	Sigma-Aldrich	>99.0
Carbonato de sódio anidro	comprado	500g	Sigma-Aldrich	>99.5
TOTAL(R\$)	445			

1. Quantidade necessária de L-(+)- α -fenilglicina para a obtenção de 10,00g da (1R,2S)-efenamina: 21,36g
2. A utilização dos 25,00g de L-(+)- α -fenilglicina resultaria em 11,70g de (1R,2S)-efenamina
3. Soma do preço de todos os reagentes utilizados: R\$ 9553,10
4. Valor calculado da hora trabalhada do químico: R\$ 49,78 x 40 horas semanais (5 dias) = R\$ 1991,12
5. Preço calculado da (1R,2S)-efenamina (3. + 4.) = R\$ 11544,22/11,70g = **R\$ 986,68/g**
6. O preço comercial da (1R,2S)-efenamina não foi encontrado.

CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados, com elevados rendimentos e enantiosseletividade, importantes auxiliares quirais através de uma rota sintética que utiliza o aminoácido comercialmente disponível L-(+)- α -*fenilglicina* como material de partida. Outra vantagem foi a realização de coluna cromatográfica em sílica-gel apenas do composto **4**, resultando na economia de tempo e reagentes químicos. A comprovação do sucesso da síntese da (1R,2S)-efenamina e da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol foi realizada através da utilização de técnicas espectroscópicas e físico-químicas.

A análise de custo da síntese dos auxiliares quirais indica que a rota sintética proposta possui potencial para reduzir o custo de produção dos mesmos em relação aos métodos empregados na indústria, pois a transferência da escala laboratorial para industrial provavelmente reduziria o preço dos produtos finais.

A rota sintética possui grande potencial para a síntese de diversos auxiliares quirais e medicamentos de alto valor sintético, pois utiliza reações consolidadas na literatura e parte de aminoácidos de baixo valor comercial.

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

O presente trabalho refere-se ao Trabalho de Conclusão do Curso de Química Industrial da UFRGS, realizado no Laboratório de Catálise Molecular, laboratório K-206, localizado no Centro Tecnológico (Av. Bento Gonçalves, 9500), entre setembro de 2016 e julho de 2017, totalizando 10 meses. O aluno trabalha em escala de turnos e desenvolveu o projeto nos dias de folga, sendo difícil de iniciar uma reação para extraí-la no dia seguinte, o que justifica algumas reações terem transcorrido por mais tempo que o necessário. As fotos dos compostos 2, 3 e 4 remetem aos produtos purificados, pois como dito anteriormente, a rota sintética foi testada previamente partindo-se de pequena quantidade de material de partida e purificando-se os produtos de cada reação (quando necessário), evitando-se o desperdício de reagentes caso a teoria não estivesse de acordo com a prática.

Os pontos de fusão foram medidos com o equipamento BÜCHI Melting Point B-545 (Figura 19):

Figura 19 - BÜCHI Melting Point B-545



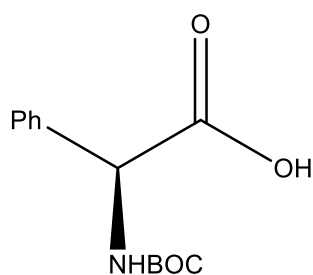
Os espectros de RMN foram obtidos com o equipamento Varian 400 MHz utilizando-se soluções de CDCl_3 (Figura 20):

Figura 20 - Equipamento de Ressonância Magnética Nuclear Varian 400 MHz



Os deslocamentos químicos são expressos em δ (ppm), relativo ao TMS como padrão interno e os valores dos acoplamentos J são expressados em *hertz*. Espectros de infravermelho foram obtidos com Bruker ATR ALPHA Spectrometer. Na versão final do trabalho constará os valores de $[\alpha]_D^{20}$ de todos os compostos sintetizados.

SÍNTESE DO BOC-GLICINA (S)-2-(TERT-BUTOXICARBONILAMINO)-2-FENIL ÁCIDO ACÉTICO (COMPOSTO 1)



1

Procedimento: Pesou-se 4g de L-(+)- α *fenilglicina* (26,7 mmol) diretamente em balão de 250 mL. Em banho de gelo, adicionou-se ao balão 53,5 mL de solução aquosa de NaOH 1M, ocorrendo a dissolução do produto. Com auxílio do instrumento Syringe Pump (SDA1800), utilizando-se seringa de 20 mL, adicionou-se gota-a-gota uma solução de 6,9g de $(\text{BOC})_2\text{O}$ (31,6 mmol) e 13,36 mL de 1,4-dioxano. Esta adição procedeu em banho de gelo e durou cerca de 35 minutos. Removeu-se o banho de gelo e a reação procedeu por 4 dias. Evaporou-se o dioxano sob pressão reduzida, restando uma solução aquosa no balão. Esta solução foi acidificada com aproximadamente 30 mL de solução aquosa de KHSO_4 1M até atingir pH = 2. Durante a adição, notou-se o aspecto grudento do precipitado, parecida com a textura de uma goma de mascar. A solução

remanescente foi secada com Na_2CO_3 anidro, extraída com clorofórmio e evaporada sob pressão reduzida, resultando em 7,1g (conversão total dos reagentes) de sólido branco com aparência de um isopor, o que era esperado. O ponto de fusão não foi possível medir, pois a amostra decompunha e não fundia. Mistura de isômeros. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,30–7,12 (m, 5 H), 6,72 (brs 1H), 6,36 (brs 1H), 4,76 (brs 1H), 4,62 (brs 1H), 3,36 (brs), 1,5–1,2 (m, 9 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 175,8, 174,9, 155,7, 155,6, 143,0, 141,3, 128,3, 128,0, 127,0, 79,2, 28,4, 28,2. ν_{max} (neat)/ cm^{-1} 3425, 3055, 2979, 1694, 1603, 1495, 1390, 1264, 1163, 1025, 732, 698.

Figura 21 - Adição gota-a-gota de solução composta por $(\text{BOC})_2\text{O}$ e 1,4-dioxano

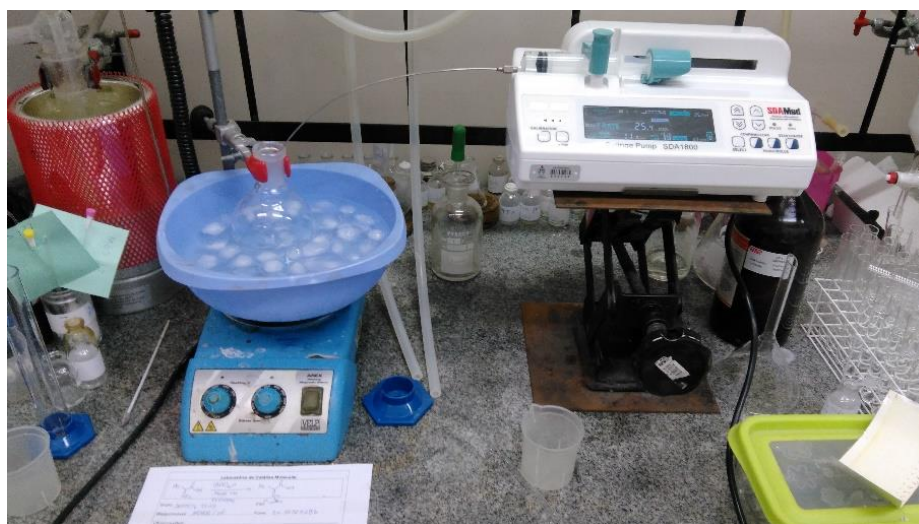
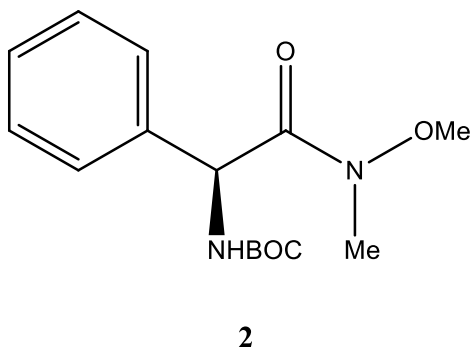


Figura 22 - Composto 1



SÍNTESE DO (S)-TERT-BUTIL 2-(METOXI(METIL)AMINO)-2-OXO-1-FENILETILCARBAMATO (COMPOSTO 2)



Procedimento: Em atmosfera inerte, dissolveu-se 4g (16 mmol) de **1** em 40 mL de diclorometano seco, em banho de gelo, e adicionou-se 2,4 mL de trietilamina (17,3 mmol). Após 15 minutos de agitação, 2,08 mL de cloreto de trimetilacetila (16,8 mmol) foi adicionado

gota-a-gota, ainda em banho de gelo, e a reação procedeu por 3 horas. Então, 1,64g de N-O-dimetilhidroxilamina (16,8 mmol) foi adicionado de uma só vez, seguido pela adição de mais 4,6 mL de trietilamina (33,6 mmol), e a reação procedeu por 48 horas. A extração foi realizada adicionando-se 20 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e diclorometano foi utilizado como solvente extrator. Após secar a fase orgânica com Na₂CO₃ anidro, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e obteve-se 4,8g (rendimento quantitativo) do produto com característica de um óleo amarelo. Pf 84-86 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,40–7,24 (m, 5 H), 5,79 (d, 1 H, J=7,5 Hz), 5,72 (d, 1 H, J= 7,0), 3,46 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171,1, 154,9, 137,9, 128,6, 127,9, 127,6, 79,5, 60,9, 54,9, 32,1, 28,2. ν_{max} (neat)/cm⁻¹ 3420, 3320, 1704, 1654, 1483, 1366, 1244, 1152, 751, 698.

Figura 23 - Metodologia para a síntese do composto 2

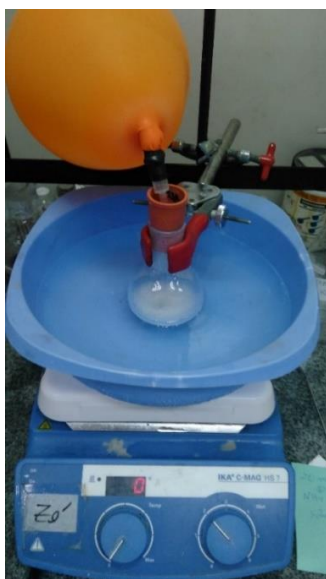
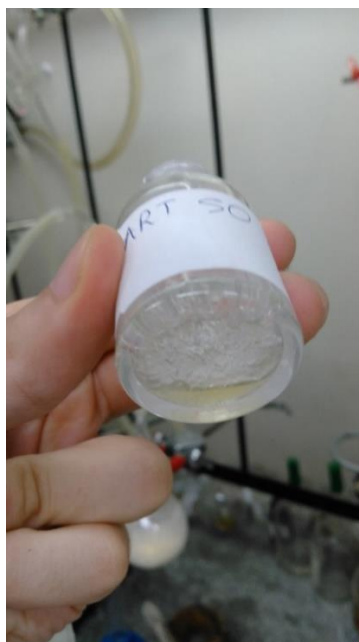
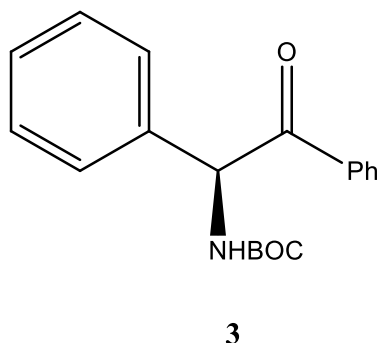


Figura 24 - Composto 2



**SÍNTESE DO (S)-TERT-BUTIL 2-OXO-1,2-DIFENILETILCARBAMATO
(COMPOSTO 3)**



Procedimento: Sob atmosfera inerte, em um balão de 250 mL, adicionou-se 3,32g (136,0 mmol) de Mg^0 , 40 mL de THF seco e quantidade catalítica de iodo resublimado. Em banho de gelo, adicionou-se, com auxílio de uma seringa, 7,14 mL (68,0 mmol) de bromobenzeno ao balão contendo a mistura reacional.

O I_2 foi consumido, notando-se o desaparecimento da cor alaranjada e, após 5 minutos, a reação foi colocada em refluxo em banho de óleo (80 °C no termopar) e procedeu por 2 horas. Removeu-se o refluxo e adicionou-se uma solução de THF + produto **2**, no balão contendo o reagente de Grignard, gota-a-gota, e a reação procedeu por 72 horas. Para a extração, adicionou-se 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio, em banho de gelo. Filtrou-se o excesso de Mg^0 e o filtrado foi extraído com clorofórmio. O solvente orgânico foi seco com Na_2CO_3 anidro e evaporado sob pressão reduzida, resultando em 5,0g (rendimento quantitativo) do composto **3**. O produto bruto possuiu características de um óleo viscoso com

coloração amarela. Não foi possível medir o ponto de fusão, pois a amostra era muito viscosa e não entrava no capilar. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 2H, Ar-H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,40–7,20 (m, 4H, Ar-H), 6,91–6,83 (m, 1H, Ar-H), 6,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CH), 6,05 (brd, J = 7,1 Hz, 1H, NH), 1,44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 196,2, 156,2, 137,2, 134,2, 133,6, 129,5, 129,1, 128,5, 128,3, 128,0, 127,4, 125,4, 120,1, 115,4, 80,2, 70,5, 59,7, 28,3. ν_{max} (neat)/ cm^{-1} 3367, 3062, 3030, 2977, 2932, 1696, 1677, 1595, 1492, 1448, 1365, 1241, 1157, 751, 695.

Figura 25 - Mistura reacional em refluxo para a síntese do reagente de Grignard

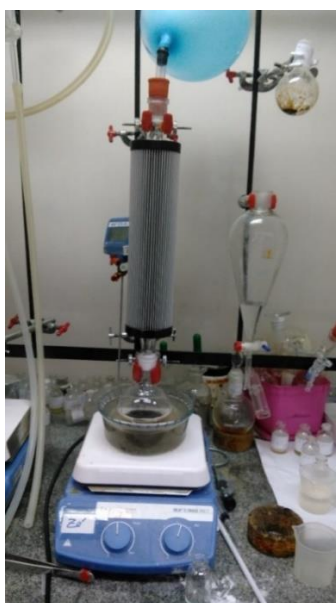
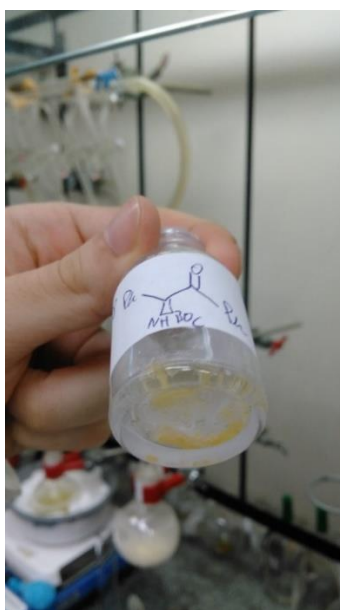
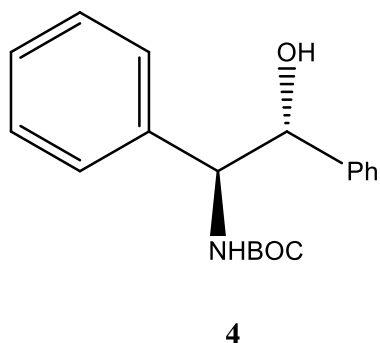


Figura 26 - Composto 3



SÍNTESE DO TERT-BUTIL (1S,2R)-2-HIDROXI-1,2-DIFENILETILCARBAMATO (COMPOSTO 4)



Procedimento: Em banho de CO₂(s) e acetonitrila, constituindo uma mistura cuja temperatura resulta em -40 °C, dissolveu-se 3,5g (11,2 mmol) de produto de partida **3** em 80 mL de metanol. Então, adicionou-se de uma só vez 1,1g (28,1 mmol) de borohidreto de sódio e a reação procedeu por 5 horas a -40 °C. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, resultando num sólido amarelado e adicionou-se 40 mL de HCl 5%. Extraíu-se a reação utilizando-se clorofórmio e a fase orgânica foi secada com Na₂CO₃ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, restando no balão 2,9g (83% de rendimento) de um sólido amarelado. Após coluna cromatográfica em sílica-gel, utilizando-se uma proporção em volume crescente de 10, 20 e 30% EtOAc/hexano como eluente, o produto purificado possuiu a característica física de um sólido branco. A massa de produto purificado foi de 50% do total introduzido na coluna cromatográfica. Pf 185-187 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,25–7,21 (m, 6H, Ar-H), 7,08–6,98 (m, 4H, Ar-H), 5,29 (brs, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,98 (brs, 1H), 2,64 (brs, 1H), 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155,6, 144,5, 144,2, 128,5, 128,3, 128,0, 127,9, 127,7, 127,5, 126,5, 126,2, 125,8, 125,5, 55,1, 28,3. ν_{max} (neat)/cm⁻¹ 3380, 3062, 3032, 2976, 2930, 1679, 1522, 1287, 1250, 1168, 997, 751, 698, 604.

Figura 27 - Mistura reacional para a síntese do composto 4

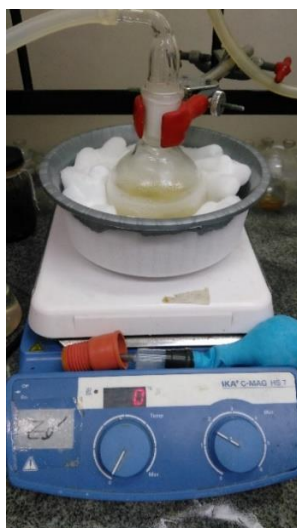
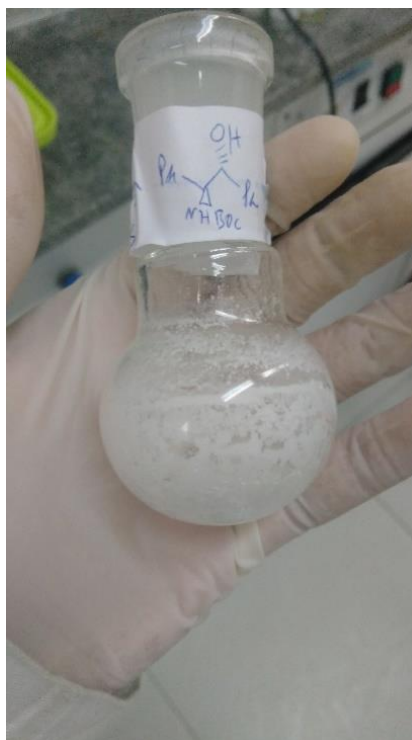


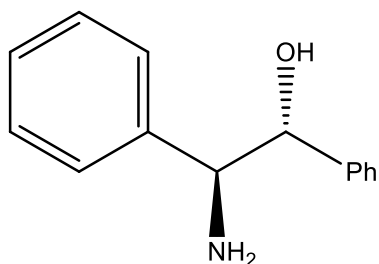
Figura 28 - Coluna cromatográfica para a purificação do composto 4



Figura 29 - Composto 4 purificado



SÍNTESE DA (1R,2S)-2-AMINO-1,2-DIFENILETANOL

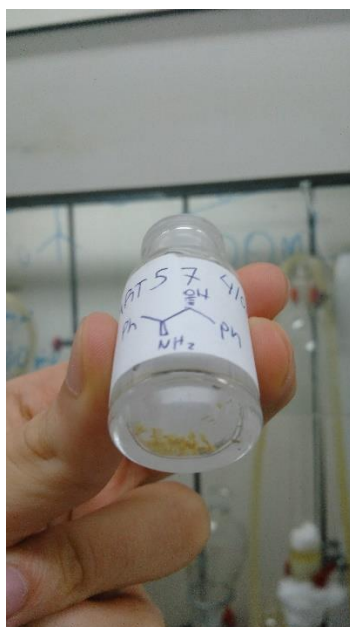


(1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol

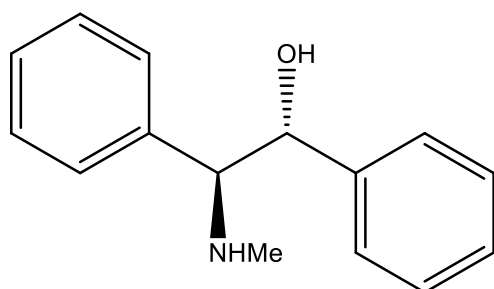
Procedimento: Em balão de 100 mL contendo 0,09g (0,3 mmol) de **4**, adicionou-se 5 mL (64,9 mmol) de TFA, com o auxílio de uma seringa e a reação procedeu por 1h15min. Então adicionou-se 30 mL de solução de NaOH 2 mol/L ao balão contendo a mistura

reacional até pH = 10. Procedeu-se a extração com clorofórmio e a fase orgânica foi separada, secada com Na₂CO₃ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida resultando em 0,081g (90% de rendimento) do produto (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol com característica de um sólido amarelo. Pf 141–142 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,11–7,34 (m, 10H), 4,75 (d, *J* = 6,33 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 6,30 Hz, 1H), 1,95 (brs, 1H), 1,26 (brs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 141,4, 140,6, 128,2, 128,1, 127,8, 127,6, 127,5, 126,9, 78,3, 61,8. *v*_{max} (neat)/cm⁻¹ 3363, 3296, 3058, 3025, 2921, 2850, 1488, 1448, 1175, 1061, 977, 756, 695, 570.

Figura 30 - (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol



SÍNTESE DA (1R, 2S)-EFENAMINA

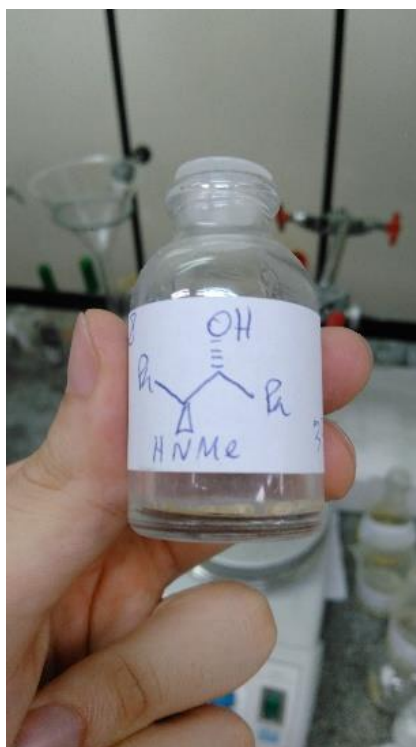


(1R,2S)-efenammina

Procedimento: Sob banho de gelo, adicionou-se em excesso 1,5g (40,3 mmol) de LiAlH_4 em porções a um balão contendo 20 mL de THF seco. Então dissolveu-se 0,9g (2,8 mmol) do produto **4** em 7 mL de THF seco, adicionou-se ao balão gota-a-gota e o sistema foi refluxado por 24 horas a 90 °C. Resfriou-se o sistema em

banho de gelo e adicionou-se ao balão, **lentamente e gota-a-gota**, solução de 40% de NaOH até consumir o LiAlH_4 . Extraíu-se com clorofórmio, secou-se com Na_2SO_4 anidro e evaporou-se sob pressão reduzida obtendo-se 0,67g (75% de rendimento) de um sólido branco. Pf 110–112 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,11–7,29 (m, 10H), 4,73 (d, J = 5,89 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 5,89 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 140,7, 138,9, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 127,6, 127,5, 127,3, 126,8, 126,5, 76,5, 70,9, 34,2. ν_{max} (neat)/ cm^{-1} 3335, 3060, 3027, 2923, 2853, 1452, 1053, 1026, 821, 756, 697.

Figura 31 - (1R,2S)-efenammina



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, W. K.; MILOWSKY, A. S. Synthesis and Antineoplastic Activity of Bis[[[(alkylamino)carbonyl]oxy]methyl]-Substituted 3-Pyrrolines as Prodrugs of Tumor Inhibitory Pyrrole Bis(carbamates)¹. **Journal of Medicinal Chemistry**, Estados Unidos, v. 29, p. 2241-2249, 1986.

BANERJEE, S. et al. Aromatic motifs in the design of Ephedra ligands for application in the asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes and diphenylphosphinoylimines. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, 549-557, 2010.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**, 2nd ed. Nova York: Ed. Oxford University Press. p. 219, 303-304, 323-324, 859-861, 1103-1104, 1106-1109, 1022, 2001.

ERLENMEYER, E. Ueber die zwei stereoisomeren Dypheniloxäthylaminbasen. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, Alemanha, v. 307, p. 113-137, 1899.

GAMSEY, S.; DELATORRE, K.; SINGARAM, B. Asymmetric hydrogenation of chiral vinyloxazaborolidines under ambient conditions. **Tetrahedron: Asymmetry**, Estados Unidos, v. 16, p. 711-715, 2005.

GERARD, W. E.; READ, D. C.; PENSACK, J. M. A Comparative Evaluation of Several Antibiotics on Chick and Swine Growth. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Estados Unidos, v. 1, p. 784-788, 1953.

GOLDSCHMIDT, H.; POLONOWSKA, N. Ueber das Diphenyloxäthylamin. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, Alemanha, v. 20, p. 492-495, 1887.

HORNER, L.; SIEGEL, H.; BÜTHER, H. Asymmetric Catalytic Hydrogenation with an Optically Active Phosphinerhodium Complex in Homogeneous Solution. **Angewandte Chemie International Edition**, Alemanha, v. 7, p. 942, 1968.

HUSSAIN, S. et al. An (R)-Imine Reductase Biocatalyst for the Asymmetric Reduction of Cyclic Imines. **ChemCatChem**, Inglaterra, v. 7, p. 579-583, 2015.

KAGAN, H. B.; DUMONT, W.; POULIN, J-C.; DANG, T-P. Asymmetric Catalytic Reduction with Transition Metal Complexes. II. Asymmetric Catalysis by a Supported

Chiral Rhodium Complex¹. **Journal of the American Chemical Society**, França, v. 95, p. 8295-8299, 1973.

KAUR, R.; PANDEY, S. K. Enantioselective synthesis of (1S,2R)-ephedrine. **Tetrahedron: Asymmetry**, India, v. 27, p. 338-340, 2016.

KNIGHT, B. J.; STACHE, E. E.; FERREIRA, E. M. Complementary Stereochemical Outcomes in Proline-Based Self-Regenerations of Stereocenters. **Organic Letters**, Estados Unidos, v. 16, p. 432-435, 2014.

KNOLL, A. G.; KLAVEHN, W. **German Patent**, n. 535 839, May 29, 1931.

KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J. Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, Estados Unidos, p. 1445-1446, 1968.

KNOWLES, W. S. Asymmetric Hydrogenation. **Accounts of Chemical Research**, v. 16, p. 106-112, 1983.

LUPATELLI, P.; BONINI, C.; CARUSO, L.; GAMBACORTA, A. Single Route to Chiral *syn*- and *anti*-2-Amino-1,2-diphenylethanols via a New Stereodivergent Opening of *trans*-1,2-diphenyloxirane. **Journal of Organic Chemistry**, Itália, v. 68, p. 3360-3362, 2003.

MAISON, W. Amino Acid Derived Auxiliaries: Amino Acids as Chiral Auxiliaries. **Comprehensive Chirality**, Alemanha, v. 3, p. 1-17, 2012.

MARQUES, C. S.; BURKE, A. J. Ethyl 2,2-bis(4-methylphenylsulfonamido)acetate to aromatic α -amino acids: stable substrates for catalytic arylation reactions. **Tetrahedron**, Portugal, v. 69, p. 10091-10097, 2013.

MI, A. et al. Asymmetric Synthesis XXVIII: Novel Chiral Aminophosphine Phosphinite Ligand and Its Application in Homogeneous Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Dehydroamino Acid Derivatives. **Synlett**, China, p. 847-848, 1998.

MORALES, M. R.; MELLEME, K. T.; MYERS, A. G. Pseudoephedrine: A Practical Chiral Auxiliary for Asymmetric Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, Estados Unidos, v. 51, p. 4568-4571, 2012.

NAHM, S.; WEINREB, S. M. N-METHOXI-N-METHYLAMIDES AS EFFECTIVE ACYLATING AGENTS. **Tetrahedron Letters**, Estados Unidos, v. 22, p. 3815-318, 1981.

NISHIOKA, K.; GOTO, H.; SUGIMOTO, H. Dual Catalyst System for Asymmetric Alternating Copolymerization of Carbon Dioxide and Cyclohexene Oxide with Chiral Aluminum Complexes: Lewis Base as Catalyst Activator and Lewis Acid as Monomer Activator. **Macromolecules**, Japão, v. 45, p. 8172-8192, 2012.

NOYORI, R. **Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis**. Nova York: John Wiley and Sons, 1994.

NTAGANDA, R.; MILOVIC, T.; TIBURCIOZ, J.; THADANI, A. N. Direct, facile synthesis of N-acyl- α -amino amides from α -ketoesters and ammonia. **Chemical Communications**, Estados Unidos, p. 4052-4054, 2008.

ROTHMAN, R. B. et al. In Vitro Characterization of Ephedrine-Related Stereoisomers at Biogenic Amine Transporters and the Receptorome Reveals Selective Actions as Norepinephrine Transporter Substrates. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Estados Unidos, v. 307, p. 138-145, 2003.

SANTOS, M.; ROCAEL, M. **Pseudoephedrine: A Practical Chiral Auxiliary for Asymmetric Synthesis**. 209 f. Tese (Doutorado), Universidade de Harvard, 2012.

Sindicato dos Químicos do Rio Grande do Sul (SINQUIRS). Disponível em: <<http://www.sinquirs.org.br/salariominimoprofissional.html>>. Acesso em 26 de junho de 2017.

SKITA, A.; KEIL, F. **German Patent**, n. 603 670, October 5, 1934.

TISHLER, M.; WEIJLARD, J.; PFISTER, K.; SWANEZY, E. F.; ROBINSON, C. A. Preparation of the Stereoisomeric α,β -Diphenyl- β -hydroxyethylamines. **Journal of the American Chemical Society**, Estados Unidos, v. 73, p. 1216-1218, 1951.

WEBER, A.; BOUZARD, P.; BOUZARD, D. **US Patent**, n. 3,803,213, 1974.

WHEATLEY, W. B.; FITZGIBBON, W. E.; CHENEY, L. C. 1,2-DIPHENYL-2-AMINOETHANOLS. I. SYNTHESIS OF SOME *erythro*-1,2-DIPHENYL-2-

ALKYLAMINOETHANOLS. **Journal of Organic Chemistry**, v. 18, p. 1564-1571, 1953.

WILLIAMS, R. M. **Synthesis of Optically Active α -Amino Acids**, 1st. Ed. Inglaterra, Pergamon Press: Oxford, 1989.

YING, W.; HERNDON, J. W. Total Synthesis of (+)-Antofine and (-)-Cryptopleurine. **European Journal of Organic Synthesis**, Estados Unidos, v. 2013, p. 3112-3122, 2013.

ZHOU, Z. H.; TANG, Y. L.; LI, K. Y.; LIU, B.; TANG, C. C. Synthesis of Optically Active N-Protected α -Aminoketones and α -Amino Alcohols. **Heteroatom Chemistry**, China, v. 14, nº. 7, p. 603-606, 2003.

APÊNDICES

Figura 32 - Espectro de infravermelho do composto 1

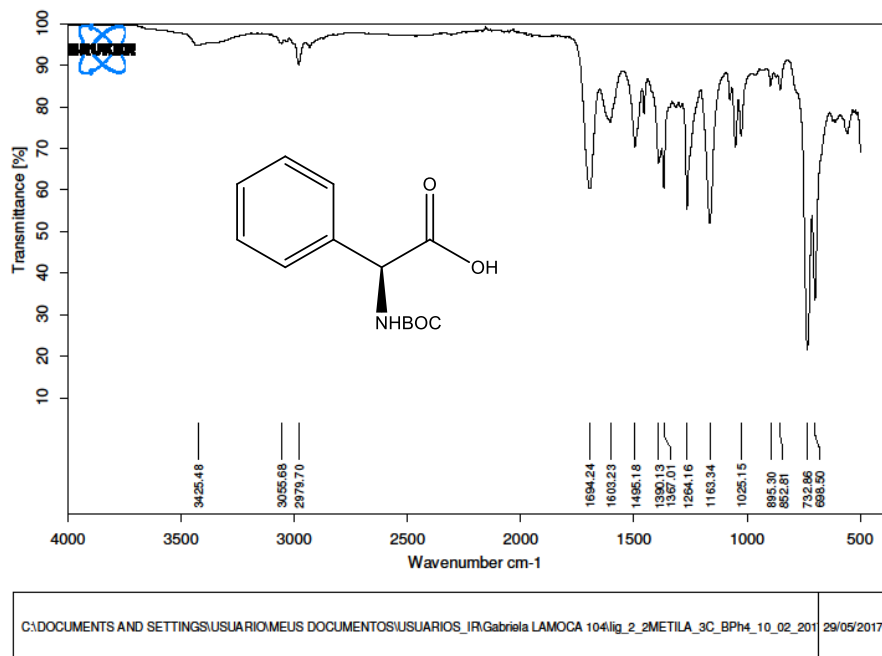


Figura 33 - Espectro de infravermelho do composto 2

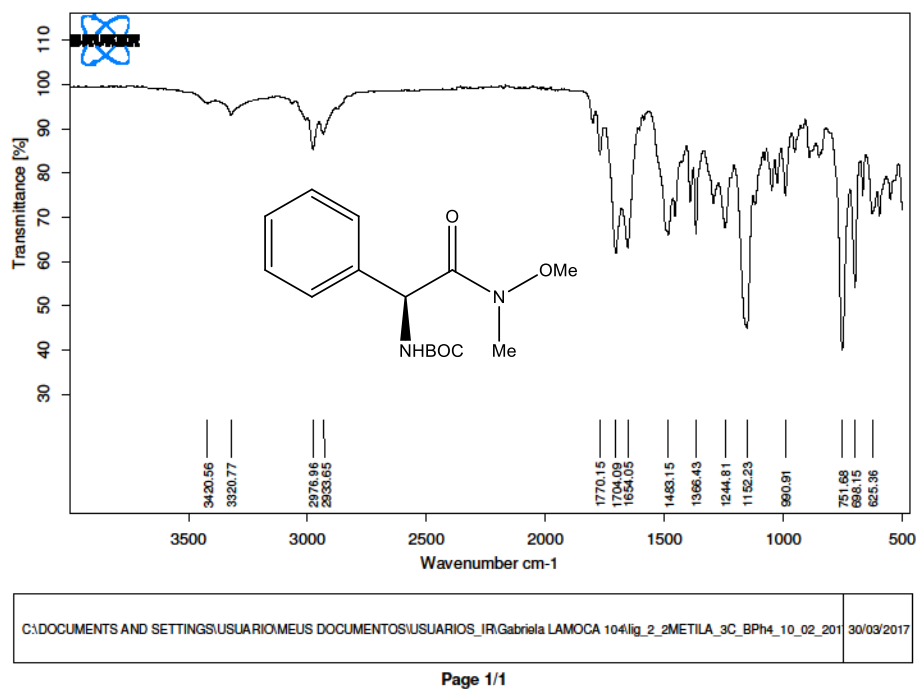
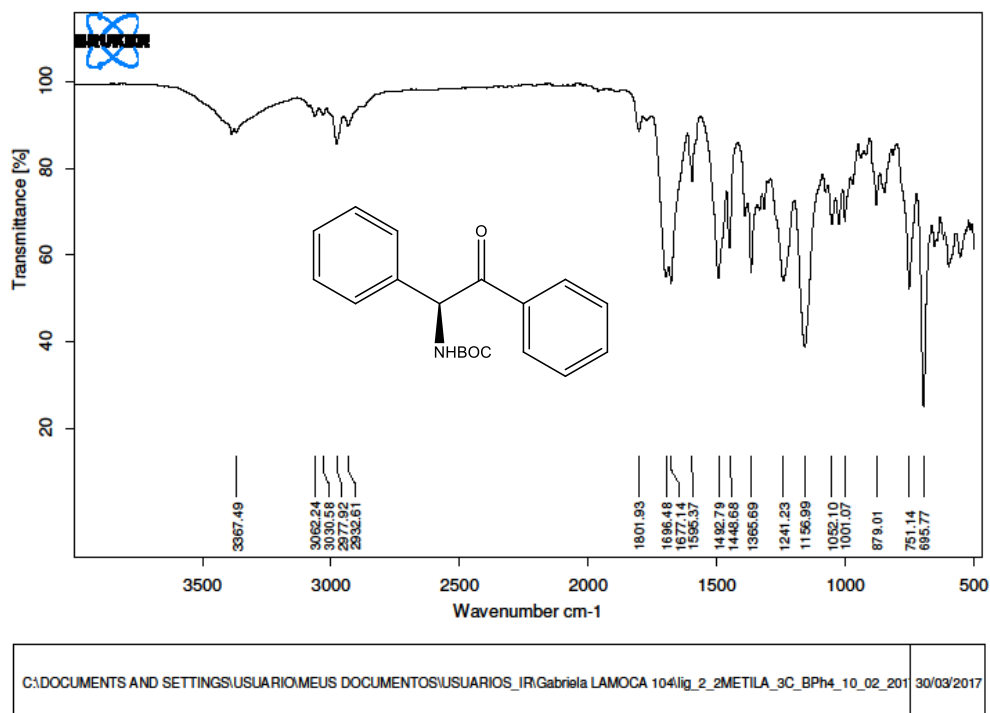
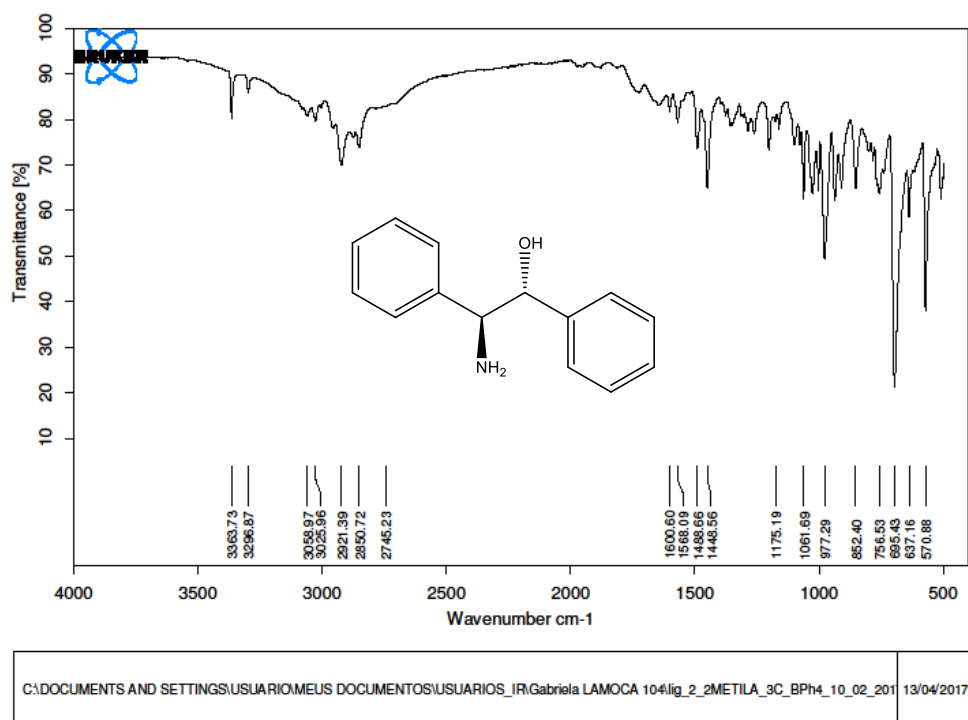


Figura 34 - Espectro de infravermelho do composto 3



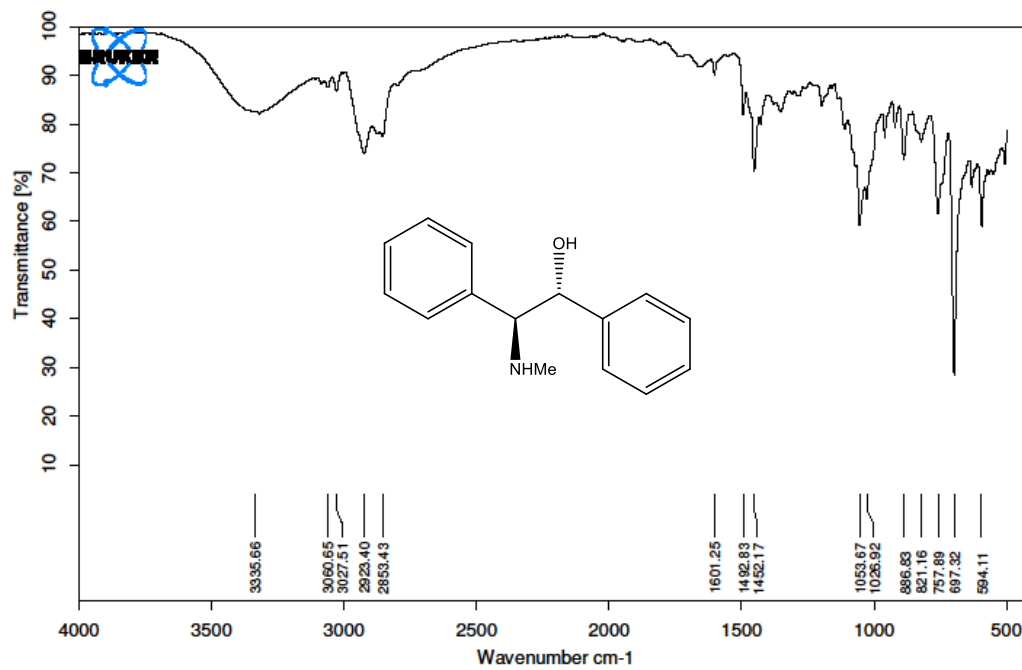
Page 1/1

Figura 35 - Espectro de infravermelho da (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol



Page 1/1

Figura 36 - Espectro de infravermelho da (1R,2S)-efenamina



C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\USUARIO\MEUS DOCUMENTOS\USUARIOS_IR\Gabriela LAMOCA 104\lig_2_2METILA_3C_BPh4_10_02_201 13/04/2017