

Processo quimioenzimático para obtenção de aminopropanodiol enantiopuro: Um bloco de construção versátil e sustentável em síntese orgânica.

Emmanuel D. da Silva¹ (PQ)*, Lorena F. Costa² (G), José A. V. Villar² (PQ) e Jefferson L. Principal¹ (PQ)

¹Laboratório de Catálise Orgânica, ²Laboratório de Síntese Orgânica e Nanoestruturas. Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, MG, Brasil.

*e-mail: ediasdqf@gmail.com

Resumo

Aminoálcoois são estruturas versáteis e amplamente empregadas como blocos de construção na síntese de fármacos e compostos bioativos. Neste trabalho, uma forma de reaproveitamento de um subproduto/biomassa da indústria, o glicerol (**1**), será abordada, empregando derivados do glicerol, como a epícloridrina (**2**) e 3-cloropropano-1,2-diol (3-MCPD) como materiais de partida para a preparação de intermediários quirais valiosos. Aqui, serão apresentados métodos químicos e enzimáticos de aproveitamento deste resíduo para a síntese de aminoálcoois e dióis racêmicos funcionalizados, respectivamente **4** e **6**, que, pelo emprego de enzimas hidrolases, levam à produção de substratos enantiopuros, como é o caso dos compostos **S**-(**6**) e **R**-(**6**), a partir de uma resolução cinética e enzimática (RCE). Os resultados indicam o potencial versátil e sustentável da estratégia sintética adotada, visando à produção de aminoálcoois enantiopuros, como o (**S**)-**6**.

Palavras-chave: RCE, Lipase, Aminoálcool, Propanolol, Biomassa.

Introdução

O glicerol (**1**), um subproduto de fonte renovável e abundante da produção de biodiesel, é matéria-prima sustentável para síntese de compostos de alto valor agregado [1]. A partir do glicerol, pode-se obter aminoálcoois, que são estruturas versáteis amplamente empregados como blocos de construção na síntese de compostos bioativos e fármacos [2]. Este trabalho detalha uma plataforma geral de obtenção de blocos de construção importantes, **4** e **6**, que são empregados como intermediários estratégicos para a produção do aminoálcool enantiopuro (**S**)-**6**. Este composto, já é conhecido por suas aplicações em síntese assimétrica e fármacos quirais, como a do Propanolol [3,5]. O estudo foca na otimização das condições reacionais e na caracterização dos produtos, visando escalonamento e reprodutibilidade sustentável.

Experimental

Preparação do cloroaminoálcool racêmico (*R,S*)-**4**.

(a) A uma solução de 100 mmol da epícloridrina (**2**) (7,8 mL) em 400 mL de CH₂Cl₂, foi adicionada a isopropilamina (2eq, 200 mL, 17,1 mL) à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada via CCD e após finalizada, o solvente foi removido à pressão reduzida e o bruto reacional purificado por recristalização em metanol, gerando (**4**), um sólido cristalino, em 80% de rendimento. A estrutura foi confirmada via CG-EM e está de acordo com a literatura [4].

Preparação do glicidol (*R,S*)-**5**.

(b) A uma solução de 3-cloro-1,2-propanodiol (**3**) (5,0 g, 0,0905 mol) em CH₂Cl₂ (50 mL), adicionou-se K₂CO₃ (9,35 g, 0,067 mol) à temperatura ambiente. Após agitação por 20 h, a suspensão resultante foi filtrada em leito de Celite (lavada com CH₂Cl₂) e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica, empregando acetato de etila/*n*-hexano (4:1) como fase móvel, e resultando em glicidol (**5**) (2,4 g, 48%) como um óleo incolor. O produto foi confirmado via CG-EM e está de acordo com a literatura [4].

Resultados e Discussão

A determinação das estruturas dos compostos **4** e **5** foram realizadas via cromatografia gasosa associada à espectrometria de massas (CG-EM). Na Figura 1 estão apresentadas as estratégias sintéticas empregadas na preparação dos blocos de construção e seus análogos. A etapa chave da preparação dos compostos enantiomericamente enriquecidos é a derracemização enzimática promovida por lipases.

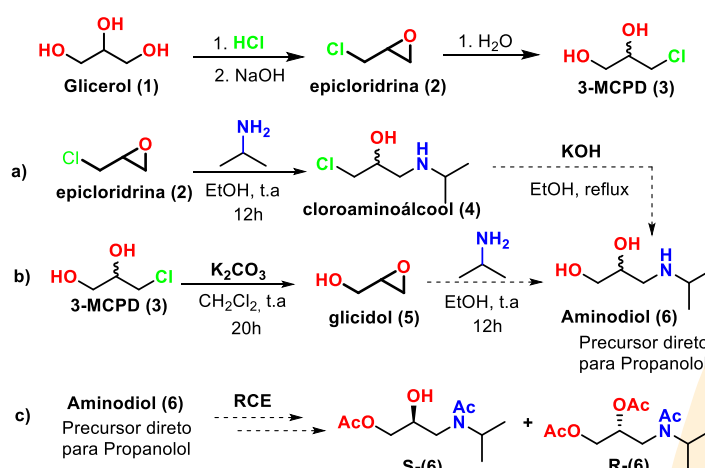


Figura 1. Rota sintética para obtenção do precursor do Propanolol

A produção do substrato aminoalcohol racêmico (**6**) por via química ocorre de duas maneiras: a partir de uma reação do tipo SN₂ de abertura de epóxido de (**2**) frente à isopropilamina, formando o cloroaminálcool (**4**), observado via CGEM (figura 2) com razão massa carga *m/z* 151. Seguida de outra reação SN₂, agora ocorrendo em meio básico, gerando o **6** racêmico. Em que o cloreto atua como grupo abandonador - etapa (a);



EDM_epiclori_scaleup_2_250828222311 #680 RT: 10.08 AV: 1 NL: 1.99E5
T: + c Full ms [50.00-650.00]

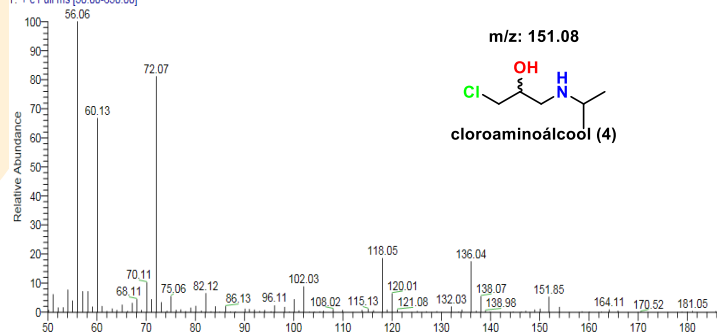


Figura 2. CGEM do cloroaminoálcool (4)

Na etapa (b), haverá formação do epóxido, glicidol (5), a partir de (3). O glicidol (5) foi confirmado via CGEM, figura 3, com razão massa carga m/z 74.

EDM_EDJ_9_concentrado #49 RT: 3.94 AV: 1 NL: 1.95E3
T: + c Full ms [50.00-650.00]

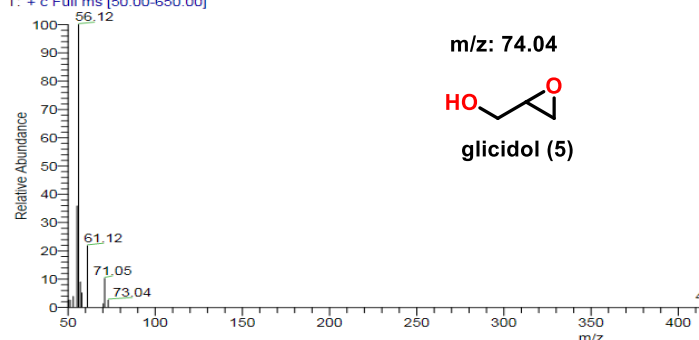


Figura 3. CGEM do glicidol (5)

Os compostos **4** e **5** também tiveram suas estruturas confirmadas via RMN de ^1H e ^{13}C . Atualmente, o substrato **4** já está sendo submetido à reação de RCE para a formação de um intermediário sintético enantiopuro (*S*)-**4**, o qual já pode ser empregado diretamente como precursor direto na síntese do (*S*)-propanolol segundo Kamimura [5].

Conclusões

A etapa de obtenção dos substratos em sua forma racêmica ocorreu de forma satisfatória, em quantidades superiores a 90 mmol de produtos, em condições reacionais brandas (temperatura ambiente e sem uso de atmosfera inerte). A etapa de formação do glicidol (**5**) necessita de ajustes nas condições para o melhoramento de rendimento e conversão. Como perspectivas, pretendemos otimizar a etapa de formação de **5**, e promover as reações de RCE para produção do aminoálcool (*S*)-**6** enantiopuro em escala de gramas.

Agradecimentos



Referências

1. Zhang, J., Wang, Y., Muldoon, V. L., Deng, S. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. **2022**, 159, 12206.
2. Nobuta, T., Xiao, G., Ghislieri, D., Gilmore, K., Seeberger, P. H., *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 15133.
3. Lokhande, M. N., Chopade, M. U., Bhangare, D. N., Nikalje, M. D. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **2013**, 24, 406-409.
4. Morita, Masao, Ken Ohmori, and Keisuke Suzuki. *Organic Letters*. **2015**, 17, 5634-5637.
5. Terao, Y., Murata, M., Achiwa, K., Nishio, T., Akamtsu, M., & Kamimura, M. *Tetrahedron letters*, **1988**, 29(40), 5173-5176.