



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

BRUNA ROCHA DE OLIVEIRA

**SÍNTESE QUIMIOENZIMÁTICA DE UM PRECURSOR DO
FENILALACICLOVIR**

FORTALEZA

2015

BRUNA ROCHA DE OLIVEIRA

**SÍNTESE QUIMIOENZIMÁTICA DE UM PRECURSOR DO
FENILALACICLOVIR**

Dissertação de Mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Química, da Universidade
Federal do Ceará, como requisito para a
obtenção do título de Mestre em Química.
Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Carlos
de Mattos.

FORTALEZA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- O45s Oliveira, Bruna Rocha de.
Síntese quimioenzimática de um precursor do fenilalaciclovir / Bruna Rocha de Oliveira. – 2015.
81 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2015.
Orientação: Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos.
1. Síntese quimioenzimática. 2. Reação de interesterificação. 3. Esterificação de Steglich. 4. Fenilalaciclovir. I. Título.

CDD 540

Esta Dissertação foi aprovada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Química, área de concentração Química Orgânica, outorgada pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.

Bruna Rocha de Oliveira

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 11/08/2015.

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Antônia Torres Ávila Pimenta
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profal Dra. Natália Nogueira Saraiva
Universidade Federal de Sergipe – UFS

Dedico esta dissertação a Deus, a minha mãe Maria Eunice, minha família, ao meu noivo Régio e a todos os meus amigos que estiveram sempre ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a DEUS, que foi meu maior porto seguro.

A meu orientador Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos, pela sua excelente orientação, parceria e apoio, sem sua ajuda não se teria a conclusão deste trabalho.

A minha mãe Maria Eunice Sousa Rocha e a minha família, em especial meus avós Francisca e Manoel (*In memoriam*), que foram à base de tudo para mim, apoiando-me nos momentos difíceis com força, confiança e amor.

Ao meu amigo e noivo, Régio, por toda caminhada que fizemos juntos até o dia de hoje e pelas próximas que virão.

A meus amigos: Ana Karina, André, Andressa, Aline, David, Diana, Gisele, Ítalo, Janmile, Luciana, Natanna, que de alguma maneira tornam minha vida acadêmica cada dia mais desafiante e descontraída.

Aos amigos do LABS, que em muito se aproxima de uma família, Aquino, Daniel, Emanuelle, Leandro, LUCAS, Maria, Natália, Thiago, Onassis. Principalmente, a Ana Caroline, Daniele, Reinaldo por terem me ajudado a superar os obstáculos encontrados com muita paciência

RESUMO

Neste trabalho descrevemos a síntese quimioenzimática de um precursor do fenilalaciclovir (uma substância com potencial atividade para o tratamento do herpes) composta por sete etapas químicas e uma enzimática. Para obtenção da molécula alvo foi realizada uma reação de C-alkilação *via* Catálise de Transferência de Fase (CTF) do *N*-acetamido malonato de dietila, na presença do cloreto de *N*-benziltributilamônio (CBTBA), com a formação do 2-acetamido-2-ciano-3-fenilpropanoato de etila com 72% de rendimento. Este último foi submetido a uma hidrólise ácida com a formação do cloridrato da fenilalanina com rendimento de 95%. Em seguida, o cloridrato da fenilalanina foi submetido a uma reação de esterificação na presença de metanol (rendimento de 93%) e de uma *N*-acetilação (rendimento de 70%), produzindo o 2-acetamido-3-fenilpropanoato de metila, na forma racêmica. A estratégia utilizada para introdução de quiralidade na molécula alvo foi a resolução cinética enzimática do 2-acetamido-3-fenilpropanoato de metila *via* reação de interesterificação. Apenas a lipase de *Rhizomucor miehei* foi capaz de promover a reação na presença de butirato de butila, utilizando hexano como solvente. Nesta etapa, foi obtido o (2*S*)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de butila com 48% de conversão e excesso enantiomérico (*ee*) > 99% e enantiosseletividade (*E*) > 200. Em seguida, o (2*S*)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de butila foi hidrolisado para o correspondente ácido com rendimento de 66%. Finalmente, o precursor do fenilalaciclovir foi obtido em 50% de rendimento após uma reação de esterificação de Steglich do ácido (2*S*)-acetamido-3-fenilpropanóico na presença de aciclovir, dicitcloexilcarbodiimida (DCC) e *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP).

Palavras chave: síntese quimioenzimática, reação de interesterificação, esterificação de Steglich, fenilalaciclovir.

ABSTRACT

Herein we describe the chemoenzymatic synthesis of a precursor of phenylalacyclovir (a substance with the potential activity for the treatment against herpes virus) containing seven chemical and one enzymatic steps. In order to obtain the target molecule was performed a C-alkylation reaction *via* Phase Transfer Catalysis (PTC) of diethyl *N*-acetamidomalonate in presence of *N*-benzyltributylammonium chloride (CBTBA), leading to ethyl 2-acetamido-2-cyano-3-phenylpropanoate in 72% yield. The latter was subjected to an acidic hydrolysis with formation of phenylalanine hydrochloride in a yield of 95%. Then phenylalanine hydrochloride was subjected to an esterification reaction in the presence of methanol (93% yield) and an *N*-acetylation (70% yield), yielding methyl 2-acetamido-3-phenyl-propanoate in racemic form. The strategy used to introduce chirality into the target molecule was the enzymatic kinetic resolution of methyl 2-acetamido-3-phenyl-propanoate *via* interesterification reaction. Only lipase from *Rhizomucor miehei* was able to promote the reaction in the presence of butyl butyrate using hexane as solvent. At this stage, (2*S*)-butyl -acetamido-3-phenylpropanoate was obtained with 48% conversion, enantiomeric excess (*ee*) > 99% and enantioselectivity (*E*) > 200. Then, (2*S*)-butyl-acetamido-3-phenylpropanoate was hydrolyzed to the corresponding acid in 66% yield. Finally, the precursor of phenylalacyclovir was obtained in 50% yield after a Steglich esterification of (2*S*)-acetamido-3-phenylpropanoic acid in the presence of acyclovir, dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP).

Keywords: chemoenzymatic synthesis, interesterification reaction, Steglich esterification, phenylalacyclovir.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compostos de referência.....	16
Figura 2- Exemplos de reações sob condições de Catálise de Transferência de Fase (CTF).....	19
Figura 3- Reações catalisadas por enzimas	22
Figura 4- Exemplos de sínteses na presença de lipases	23
Figura 5- Enantiômeros da talidomida.....	25
Figura 6- exemplos de fármacos quirais	25
Figura 7- Manifestações do Herpes simples	27
Figura 8- Síntese do éster de alila e glicina	30
Figura 9- Síntese do valaciclovir.....	31
Figura 10- Mecanismo de esterificação de Steglich	31
Figura 11- Síntese do ganciclovir	33
Figura 12- Síntese do valganciclovir.....	34
Figura 13- Síntese do penciclovir.....	35
Figura 14- Síntese do famciclovir.....	36

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Classificação das enzimas, segundo a UIBMB.....	21
TABELA 2- Reação de interesterificação usando a LIPOZYME RM IM, em hexano a temperatura de 30 °C.	41

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1- Reação entre o agente alquilante (cloreto de benzila) e o cianoacetoamido acetato de etila.....	37
ESQUEMA 2- Reação de hidrólise de (\pm)-3a.....	37
ESQUEMA 3- Reação de esterificação de Fischer do (\pm)-4a, com álcool metílico	38
ESQUEMA 4- Reação de N-acilação de 5 empregando DMAP e piridina.....	38
ESQUEMA 5- Reação de N-acilação de 5a empregando DMAP.....	38
ESQUEMA 6- Reação de esterificação do composto 4a com álcool butílico...	39
ESQUEMA 7- Reação de N-acilação de 7a empregando DMAP.....	39
ESQUEMA 8- Preparação do precursor do fenilalaciclovir racêmico (\pm)-9a via reação de transesterificação	40
ESQUEMA 9- Hidrólise parcial do composto 6a	40
ESQUEMA 10- Preparação do precursor da fenilalanina quiral (S)-8a por resolução cinética de (\pm 6a) via reação de interesterificação na presença da lipase de <i>Rhizomucor miehei</i> (RML).....	41
ESQUEMA 11- Hidrólise parcial de (S)-8a	42
ESQUEMA 12- Preparação do precursor do (S)-fenilalaciclovir via reação de esterificação de Steglich (1 ^o protocolo).....	42
ESQUEMA 13- Preparação do precursor do (S)-fenilalaciclovir via reação de esterificação de Steglich (2 ^o protocolo).....	42

SUMÁRIO

1.0	INTRODUÇÃO	14
2.0	OBJETIVO	17
3.0	CONSIDERAÇÕES GERAIS	18
4.0	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
4.1	Síntese quimioenzimática do fenilalaciclovir	37
4.1.1	Reação de C-alkilação: Preparação do alquilado (\pm)-3a	37
4.1.2	Hidrólise do acetomidoéster alquilado: Preparação do cloridrato de aminoácido (\pm)-4a	37
4.1.3	Esterificação do cloridrato (\pm)-4a: Preparação do aminoéster metílico (\pm)-5a.	38
	38
4.1.4	Reação de N-acilação do cloridrato de aminoéster: Preparação dos acetilaminoéster metílico (\pm)-5a	38
4.1.5	Esterificação do cloridrato (\pm)-4a: Preparação do aminoéster butílico (\pm)-5a.	39
4.1.6	Reação de N-acilação do cloridrato de aminoéster: Preparação dos acetilaminoéster butílico (\pm)-8a.....	39
4.1.7	Preparação do precursor da fenilalaciclovir racêmico <i>via</i> reação de transesterificação	39
4.1.8	Preparação do acetomido-ácido racêmico	40
4.1.9	Preparação do precursor da fenilalanina quiral <i>via</i> resolução cinética por reação de interesterificação na presença de lipases	40
4.1.10	Preparação do acetomidoácido quiral: ácido (2S)-2-acetamido-3-fenilpropanóico 11a.....	41
4.1.11	Preparação do precursor do Fenilalaciclovir quiral	42
5.0	PARTE EXPERIMENTAL.....	44
5.1	Material utilizado.....	44
5.2	Métodos de análise	44
5.2.1	Técnicas de análises.....	44
5.2.2	Ressonância Magnética Nuclear-RMN	44
5.2.3	Cromatografia de camada delgada.....	45
5.2.4	Cromatografia de adsorção	45
5.2.5	Ponto de fusão	45
5.2.6	Cromatografia de alta eficiência	45
5.2.7	Rotação Específica	46
5.2.8	Infravermelho.....	46
5.3	Procedimentos Experimentais.	46
5.3.1	Reação de C-alkilação 2a: Preparação do alquilado (\pm)-3a.....	46
5.3.2	Hidrólise total de 3a: Preparação do cloridrato de aminoácido (\pm)-4a	46
	46
5.3.3	Esterificação de 4a: Preparação do aminoéster metílico (\pm)-5a	47
5.3.4	Reação de N-acilação de 5a: Preparação do acetilaminoéster metílico (\pm)-6a.....	47
5.3.4.1	Protocolo 1.....	47
5.3.4.2	Protocolo 2.....	47
5.3.5	Esterificação de 4a com álcool butílico	48

5.3.6 Reação de N-acilação de 7a: Preparação dos acetilaminoéster butílico (±)-8a.....	48
5.3.7 Reação de transesterificação do composto 6a.....	48
5.3.8 Obtenção da N-acetilfenilalanina (±)-10a	48
5.3.9 Preparação do precursor da fenilalanina quiral (S)-8a por resolução cinética de (±6a) via reação de interesterificação na presença da lipase de <i>Rhizomucor miehei</i> (RML).....	49
5.3.10 Obtenção do ácido (2S)-2-acetamido-3-fenilpropanóico 11a.....	49
5.3.11 Preparação do precursor do (S)-fenilalaciclovir 12a.....	49
6.0 CONCLUSÃO	51
REFÊRENCIAS.....	52