

# Catálise Assimétrica

e o Prêmio Nobel de Química de 2001.

## Novos Paradigmas e Aplicações Práticas

Ronaldo Aloise Pilli

Este artigo apresenta uma revisão dos trabalhos dos ganhadores do Prêmio Nobel de Química de 2001, William S. Knowles, K. Barry Sharpless e Ryoji Noyori. Eles lideraram o desenvolvimento de métodos de hidrogenação catalítica assimétrica (Knowles e Noyori) e de epoxidação e di-hidroilação assimétricas (Sharpless) que possibilitaram a preparação em escala industrial de compostos quirais em forma enantiomericamente pura, algo de enorme impacto nas áreas de fármacos, agroquímicos, fragrâncias, saborificantes etc. Até o bem sucedido coquetel de medicamentos para tratamento de adictivos beneficiou-se dessa metodologia.

► catálise assimétrica, Prêmio Nobel, compostos quirais ◀

Recebido em 5/11/01, aceito em 12/11/01

16

**A**o anunciar, a 10 de outubro deste ano, os nomes dos químicos William S. Knowles, K. Barry Sharpless e Ryoji Noyori como ganhadores do Prêmio Nobel de Química de 2001, a Academia Real de Ciências da Suécia estava sobretudo reconhecendo a notável contribuição que cada um desses pesquisadores deu à área de catálise assimétrica.

Nada mais justo. Tornava-se público um reconhecimento que esses pesquisadores já desfrutavam na esfera acadêmica e industrial em razão do desenvolvimento de métodos de hidrogenação catalítica assimétrica (Knowles e Noyori) e de epoxidação e di-hidroilação assimétricas (Sharpless) que possibilitaram a preparação, em escala industrial, de compostos com uma relação espacial definida e única dos seus átomos constituintes, com impacto imediato na área de fármacos, agroquímicos, fragrâncias, saborificantes etc. Mesmo que essas contribuições já fossem suficientes para justificar a escolha pela Academia Real, as conseqüências do trabalho desses três pesquisadores vão muito além dessas

contribuições pontuais, na medida em que os mesmos consolidaram conceitos e princípios que hoje norteiam parte significativa dos trabalhos na área de síntese assimétrica.

### Pasteur, a dissimetria dos cristais e o conceito de quiralidade

Apesar de E. Kant, no século XVIII, já ter percebido que a dissimetria dos objetos<sup>1</sup> resultava em uma relação particular entre eles e suas imagens especulares, a proposta apresentada independentemente por van 't Hoff<sup>2</sup> e Le Bel, em 1874, segundo a qual o arranjo de quatro grupos ao redor de um átomo de carbono era tetraédrico, trouxe uma outra dimensão para a química. A partir de então, tornou-se necessário considerar as estruturas tridimensio-

*O que pode haver de mais semelhante, de mais igual sob todos os aspectos à minha mão ou à minha orelha do que as respectivas imagens num espelho? E, contudo, não posso substituir pelo modelo a mão tal qual é vista no espelho pois, se fosse a mão direita, a outra, no espelho, seria a esquerda, e a imagem da orelha direita seria a da esquerda, que tampouco pode tomar o lugar da outra.*

E. Kant, "Crítica da Razão Pura" (1781)

nais dos compostos químicos para a completa descrição das suas propriedades.

Esse novo paradigma permitiu colocar sob a devida perspectiva trabalhos anteriores de Pasteur que, em 1848, demonstrou a existência de dois tipos de cristais em amostras de tartarato de sódio e amônio racêmico obtidas em laboratório, sendo por isso considerado o fundador da disciplina de *estereoquímica*. Dotado de extrema capacidade de observação e de técnica experimental, Pasteur separou, com o auxílio de pinça e lupa, os dois tipos de cristais e verificou que os cristais de um tipo eram a imagem especular não-superponível do outro (propriedade denominada de *enantiomerismo* ou *quiralidade*<sup>3</sup>). Após análises polarimétricas, verificou que enquanto um dos tipos (que provou ser idêntico ao ácido tartárico produzido durante o processo de

A seção "Atualidades em química" procura apresentar assuntos que mostrem como a química é uma ciência viva, seja com relação a novas descobertas, seja no que diz respeito à sempre necessária revisão de conceitos.

fabricação do vinho) desviava a luz plano-polarizada no sentido horário (*dextrorrotatório*), o outro, sob idênticas condições, o fazia no sentido anti-horário (*levorotatório*). E mais: embora a quiralidade dos cristais desaparecesse quando eram dissolvidos em água, a atividade óptica da solução, isto é, a capacidade de desviar a luz plano-polarizada de forma complementar, permanecia. A genialidade de Pasteur manifesta-se então, além do lado meramente experimental, na conclusão de que tal observação só poderia ser explicada se as moléculas individuais que formam os cristais fossem também quirais.

Até por volta de 1970, a maioria dos químicos orgânicos recorria à técnica de resolução de racematos, quando era necessário obter compostos enantiomericamente puros. Posteriormente, o uso de matérias-primas quirais produzidas pela natureza passou a ser a abordagem mais empregada até a segunda metade daquela década, quando iniciou-se o desenvolvimento de reagentes quirais que permitem a obtenção exclusiva de um enantiômero a partir de matéria-prima aquiral, processo denominado de *síntese assimétrica*.

A importância de se descobrir novas rotas de síntese assimétrica decorre, entre outras, do fato de formas enantioméricas de um produto natural ou sintético interagirem, na maioria das vezes, de forma diferente com sistemas biológicos formados a partir de moléculas quirais (aminoácidos, carboidratos etc.) e, por essa razão, poderem apresentar propriedades biológicas e farmacológicas distintas.

### A hidrogenação catalítica assimétrica: processo Monsanto de síntese de (S)-DOPA

Dentre as várias maneiras pelas quais uma molécula aquiral pode ser convertida em uma molécula quiral por meio de processos químicos, a que melhor preenche as expectativas de um processo eficiente e seletivo é a que utiliza *catalisadores quirais*. A natureza controla a quiralidade que produz pelo uso de *enzimas*, em sua grande maioria formadas a partir de aminoácidos quirais, que são capazes

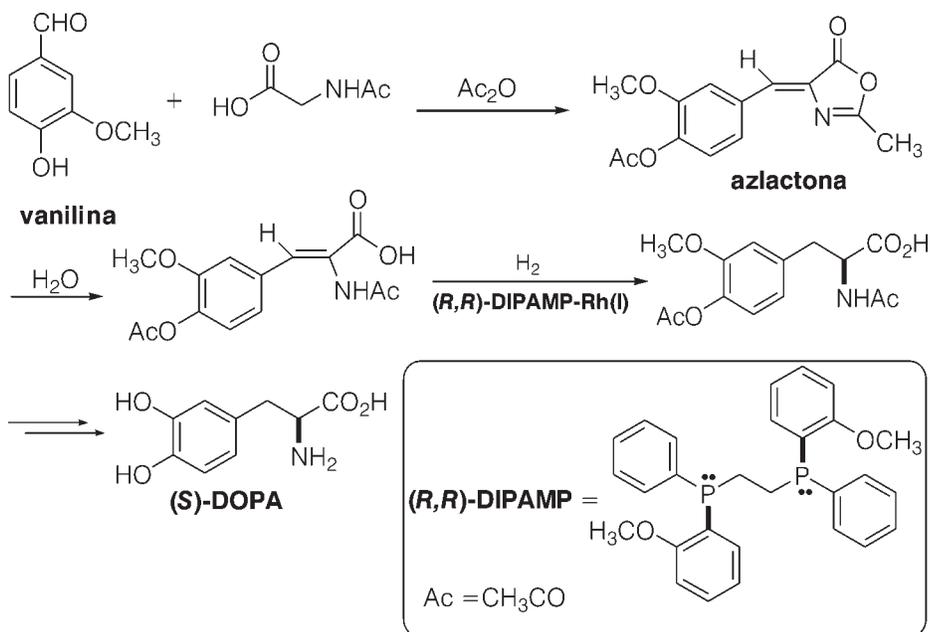
de transformar moléculas aquirais em uma única forma quiral do produto. Enquanto a natureza aperfeiçoou sua capacidade de realizar síntese assimétrica ao longo de bilhões de anos de evolução, somente nos últimos trinta anos os químicos vêm explorando esse conceito de maneira sistemática, procurando desenvolver catalisadores que possam oferecer níveis de seletividade comparáveis àqueles observados para processos catalisados por enzimas. A grande vantagem de utilizar um processo catalítico assimétrico é que uma quantidade muito pequena de "informação quiral", originária do catalisador quiral empregado (com teores, muitas vezes, menores que 10 mmol/mol), pode gerar uma grande quantidade de produto quiral.

Uma das reações catalíticas mais importantes é a hidrogenação de alcenos que, de fato, tornou-se a base do primeiro processo industrial envolvendo catálise assimétrica para a produção de (S)-DOPA (3,4-di-hidroxi fenilalanina). A descoberta de que esse aminoácido era efetivo no tratamento do mal de Parkinson desencadeou uma demanda por um processo industrial eficiente. Em 1968, a equipe de Knowles, trabalhando na divisão de produtos para a agricultura da Monsanto em St. Louis, Missouri (EUA), utilizou a azlactona de Erlenmeyer (interme-

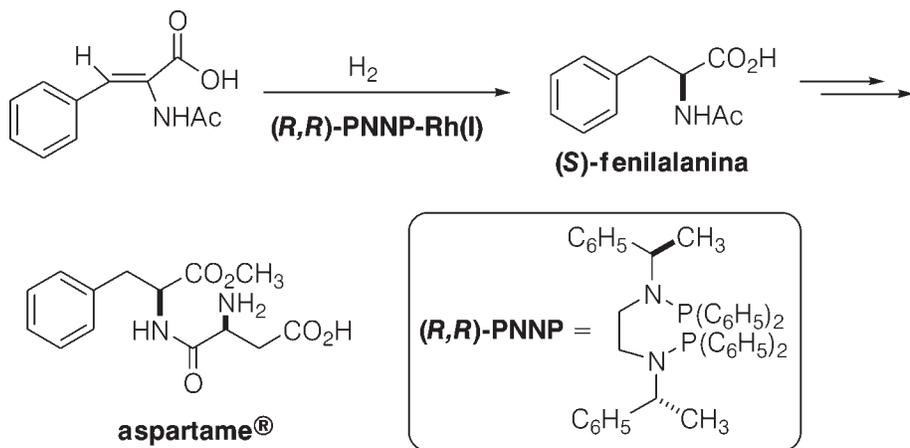
diário do processo industrial então vigente baseado em resolução de racemato) e uma versão quiral do catalisador de Wilkinson para imprimir enantiosseletividade no processo de hidrogenação assimétrica (Esquema 1). Para tanto, várias fosfinas quirais foram examinadas, até a descoberta, em 1975, do ligante (*R,R*)-DIPAMP, cujo uso permitia a obtenção de elevado excesso enantiomérico<sup>4</sup> (ee) aliado a alta velocidade de reação e parâmetros de reação (temperatura, concentração, pressão de hidrogênio, etc.) apropriados para uso industrial (Knowles *et al.*, 1975; Knowles, 1986).

Uma parte importante da produção industrial de (S)-fenilalanina, matéria-prima para a produção do adoçante artificial aspartame®, está também baseada na hidrogenação catalítica assimétrica da enamida correspondente (Esquema 2).

Os estudos posteriores realizados sobre o mecanismo da reação de hidrogenação assimétrica de derivados insaturados de aminoácidos revelaram que o substrato ligava-se ao catalisador através da olefina e do grupo carbonílico, sendo para isso necessária a configuração Z do alceno para que boa enantiosseletividade fosse alcançada. De forma contrária ao modelo de chave-fechadura empregado no âmbito de sistemas biológicos, o resultado



Esquema 1: Processo Monsanto de produção de (S)-DOPA.



Esquema 2: Processo industrial de obtenção do aspartame®.

estereoquímico observado era explicado supondo-se que o diastereoisômero minoritário do complexo Rh(I)-alceno era a espécie mais reativa em solução, sofrendo adição de hidrogênio para dar o enantiômero de configuração S.

### A introdução do ligante BINAP: a hidrogenação catalítica assimétrica ganha novo impulso

Apesar do sucesso do sistema Rh(I)-fosfinas quirais para a hidrogenação de alcenos derivados de aminoácidos, o sucesso alcançado com outros alcenos pró-quirais era bem mais modesto. Em 1980, a preparação do ligante BINAP por Noyori deu um novo impulso à área de hidrogenação assimétrica, pois ampliou o alcance dessa metodologia para outras classes de compostos orgânicos (Noyori, 1990).

A isomerização de alilaminas pró-quirais em enaminas quirais passou a ser utilizada para a produção em grande escala de citronelal, citronelol, mentol e outras fragrâncias. A redução significativa de custos associada a esses processos baseados na catálise assimétrica (Figura 1) viabilizou o uso desses ingredientes na indústria de aromas, fragrâncias, alimentos, higiene pessoal, etc., sendo difícil não nos depararmos hoje, em nossa vida diária, com produtos formulados com base no (-)-mentol, produzido em larga escala desde 1985 pela indústria japonesa Takasago Co. por meio de processo que utiliza o sistema catalítico Rh(I)-(R)-BINAP (Esquema 3).

O potencial de uso industrial da hidrogenação catalítica assimétrica de derivados de ácido acrílico com o sistema Ru(II)-BINAP foi demonstrado por Noyori e colaboradores com a síntese do naproxen®, agente anti-inflama-

tório não-esteroidal (Esquema 4).

A introdução do BINAP como ligante quiral teve implicações importantes para a área de catálise assimétrica em geral. Muitas são as reações disponíveis hoje para as quais existe uma

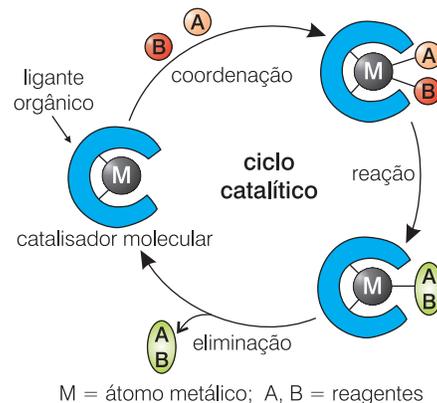
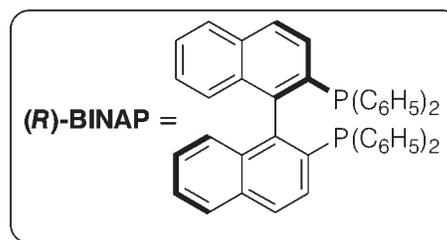
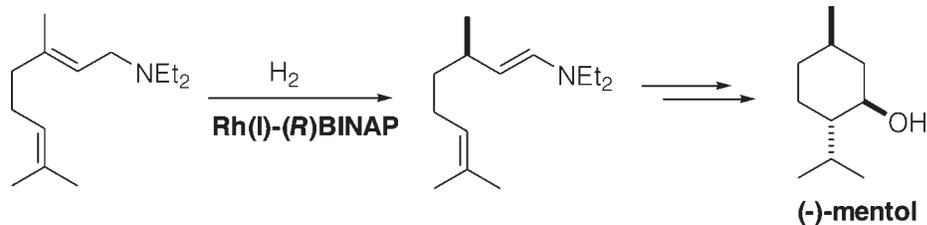
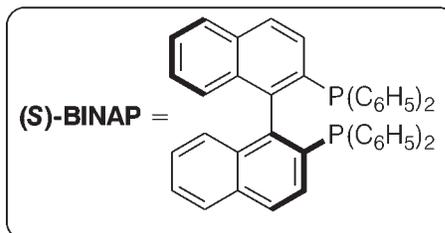
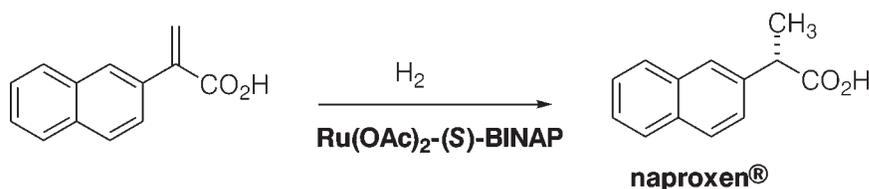


Figura 1: Princípios gerais de um ciclo catalítico.



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



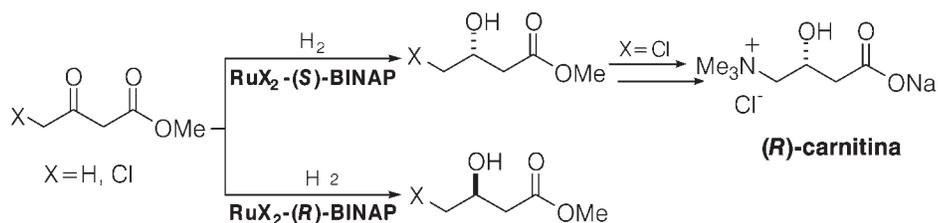
Esquema 4: Aplicação de catálise assimétrica para a preparação do naproxen®.

versão assimétrica eficiente baseada no uso de ligantes quirais da família do BINAP. Em particular, a hidrogenação de cetonas contendo uma funcionalidade adicional capaz de se coordenar ao metal, como  $\alpha$ - e  $\beta$ -cetoésteres,  $\alpha$ - e  $\beta$ -aminocetonas,  $\alpha$ - e  $\beta$ -hidroxicetonas etc., foi extensamente explorada.

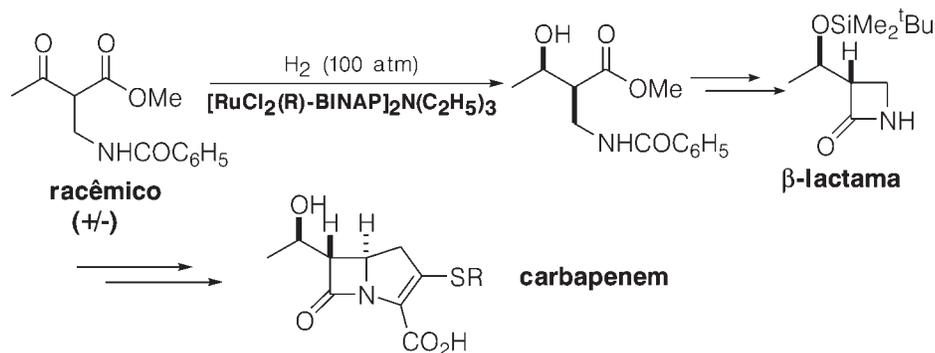
A redução de 3-oxobutanoato de metila com o sistema  $RuX_2$ -BINAP ( $X = Cl, Br$  etc.) é a base da tecnologia utilizada pela Takasago Co. para a produção industrial de (*R*)- e (*S*)-hidroxibutanoato de metila, intermediário quiral com grande número de aplicações em síntese assimétrica. De maneira análoga, a (*R*)-carnitina, substância essencial no metabolismo de ácidos graxos, também pode ser obtida a partir da redução assimétrica do 4-cloro-3-oxobutanoato de metila (Esquema 5).

O alcance da metodologia desenvolvida por Noyori e colaboradores foi ampliado quando aliou-se à hidrogenação assimétrica um processo de resolução cinética dinâmica. Uma demonstração convincente do potencial dessas idéias está no processo de produção de intermediários para a síntese de antibióticos da família carbapenem a partir de um  $\beta$ -cetoéster racêmico, em operação desde 1985 pela Takasago Co., no Japão (Esquema 6). Em geral, um processo de resolução de racematos fornece rendimento máximo de 50% de qualquer dos enantiômeros e, quando a resolução se dá por reação com outra espécie quiral, a pureza óptica dos produtos é afetada pela extensão da conversão. Há, no entanto, maneira de contornar essa limitação – que é séria, principalmente em escala industrial – quando o controle estereoquímico pelo catalisador é eficiente (isto é, um dos enantiômeros é hidrogenado mais rapidamente que o outro) e, além disso, a racemização da matéria-prima é mais rápida que a hidrogenação. Aproveitando-se do fenômeno de resolução cinética dinâmica, o processo mostrado no Esquema 6 utiliza matéria-prima racêmica para convertê-la, com excelente rendimento, a uma  $\beta$ -lactama enantiomericamente pura, precursora dos antibióticos da família carbapenem.

A contribuição do grupo do profes-



Esquema 5: Processo industrial de preparação de (*R*)- e (*S*)-3-hidroxibutanoatos.



Esquema 6: Produção industrial de intermediário para a síntese de antibióticos da família carbapenem pela Takasago Co.

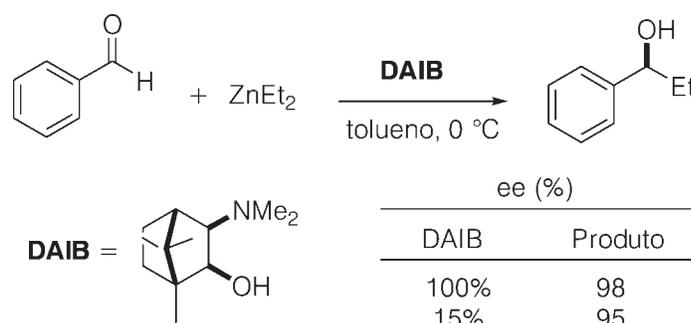
sor Noyori no âmbito da catálise assimétrica vai muito além do desenvolvimento de processos eficientes e com potencial para uso industrial. Estudos sobre o mecanismo dessas reações levaram ao conhecimento da seqüência de etapas e das espécies envolvidas no ciclo catalítico; da influência da estrutura do substrato na pureza enantiomérica do produto formado; dos efeitos de solvente, temperatura e pressão; e ao planejamento de novos catalisadores específicos para determinados substratos. O importante é que também levaram à demonstração do conceito de *amplificação e multiplicação da quiralidade*, que tem óbvias implicações práticas e pode levar a um modelo para a propagação de quiralidade na natureza.

Em geral, a obtenção de excesso enantiomérico elevado em um processo catalítico está associada ao uso do catalisador em forma enan-

tiomericamente pura. Em 1986, H. B. Kagan e colaboradores haviam estudado o uso de catalisadores enantiomericamente impuros e observaram ser possível preparar produto com excesso enantiomérico superior ao do catalisador (*efeito não-linear*).

Em 1989, Noyori e colaboradores aplicaram tais idéias à adição de reagentes orgânicos de zinco ( $R_2Zn$ ) a aldeídos, reação catalisada por aminoalcoóis (Kitamura *et al.*, 1986 e 1989). Níveis impressionantes de enantiosseletividade podem ser alcançados nessa reação mesmo quando o catalisador empregado (DAIB) apresenta baixo excesso enantiomérico (Esquema 7).

Embora essas realizações não



Esquema 7: Amplificação de quiralidade na adição de dietilzinco a benzaldeído catalisada por DAIB.

tenham sido declaradamente mencionadas no comunicado da Academia Real de Ciências da Suécia que anunciou os ganhadores do Prêmio Nobel de Química de 2001, certamente a demonstração por Noyori e colaboradores de níveis elevados de efeitos não-lineares em reações catalíticas assimétricas tem implicações de longo alcance em várias áreas da ciência. Ela abre a possibilidade de preparar compostos em forma enantiomericamente pura a custos mais reduzidos que os atuais, uma vez que a preparação do(s) ligante(s) quiral(is) em forma enantiomericamente pura é, em muitos casos, responsável por parcela significativa dos custos do processo.

### A epoxidação assimétrica de álcoois alílicos

Ao longo dos anos 70, o grupo do professor Sharpless, então na Universidade de Stanford, na Califórnia (EUA), desenvolveu estudos visando a epoxidação de alcenos catalisada por metais de transição e peróxidos. O interesse em tais sistemas catalíticos originava-se de alguns processos industriais como o de obtenção de óxido de propileno a partir da reação de propileno com hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP) na presença de  $\text{Mo}^{6+}$  e a hidrogenação assimétrica de olefinas promovida por  $\text{Rh(I)}$ -bisfosfinas quirais, desenvolvida por Knowles e colaboradores.

Após estabelecer a preferência do sistema  $\text{TBHP}/\text{V}^{5+}$  para a epoxidação de álcoois alílicos em relação a alcenos, resultado do aumento da velocidade de reação devido à coordenação do álcool alílico ao metal, a investigação foi estendida para a epoxidação de álcoois alílicos racêmicos, com o intuito de avaliar a estereosseletividade do processo. Embora boa diastereosseletividade a favor do isômero *eritro* tenha sido observada em alguns casos, para álcoois alílicos sem substituintes no carbono terminal a estereosseletividade era baixa.

A despeito de tais limitações, a decisão de se explorar uma versão assimétrica da reação de epoxidação de álcoois alílicos catalisada por metais de transição foi tomada, a fim de alcançar melhores níveis de diastereossele-

tividade. Assim, durante alguns anos, o grupo do professor Sharpless dedicou-se, sem sucesso, a explorar o uso de vanádio e molibdênio como sítios metálicos e ligantes quirais como (-)-mentol, (+)-2,3-butanodiol e (+)-tartarato de dietila. A decisão de não incluir complexos de  $\text{Ti}^{4+}$  nesses estudos iniciais retardou em alguns anos o descobrimento da reação de epoxidação assimétrica, até que, em 1980, o pós-doutorando T. Katsuki (hoje professor na Universidade Kyushu, em Fukuoka, Japão) retomou estudos anteriores e investigou o uso do sistema  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ /(+)-tartarato de dietila/TBHP para a epoxidação de (+/-)-4-metilpent-1-en-3-ol (Esquema 8). Enquanto na ausência do ligante quiral (+)-DET a epoxidação ocorreu com consumo total do álcool racêmico e formação de uma mistura dos álcoois *eritro* e *treo*, na presença de (+)-DET forneceu o epoxialcool *eritro*, recuperando-se o álcool de configuração *R* com elevado excesso enantiomérico. E a observação mais intrigante: a reação ocorria com apenas 50% de conversão do álcool racêmico, mesmo quando excesso de TBHP era empregado!

Essas observações, consideradas em conjunto, apontavam para uma diferença de velocidade de epoxidação dos dois álcoois alílicos enantioméricos presentes na mistura racêmica. Em outras palavras, o sistema (+)-DET/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ /TBHP era capaz de realizar a *resolução cinética* de álcoois alílicos racêmicos.

Em seguida, os estudos voltar-se-

iam para a epoxidação assimétrica de álcoois aquirais e, após exame de vários exemplos em que os respectivos epoxialcoois foram obtidos com excelente rendimento e excesso enantiomérico, tornou-se possível associar o resultado estereoquímico da epoxidação com a quiralidade do derivado de ácido tartárico empregado - Figura 2 (Katsuki e Sharpless, 1980; Martin *et al.*, 1981). Conforme explicitado nessa figura, o uso de (-)-DET promove a epoxidação pela face superior do álcool alílico, enquanto (+)-DET orienta a epoxidação pela face inferior.

O procedimento original utilizado por Sharpless e Katsuki exigia o uso de quantidade estequiométrica do complexo  $\text{Ti}^{4+}$ /tartarato de dietila, o que impunha restrições óbvias a seu aproveitamento em processos industriais. A renovação do interesse industrial no processo ocorreu em decorrência da descoberta de que a adição de peneira molecular de 3 ângstroms ou 4 ângstroms (1 ângstrom =  $10^{-8}$  cm), para remover traços de água presente no meio de reação, permitia a utilização de quantidades catalíticas (50-100 mmol/mol) do sistema  $\text{Ti}^{4+}$ /tartarato de dietila sem prejuízo significativo

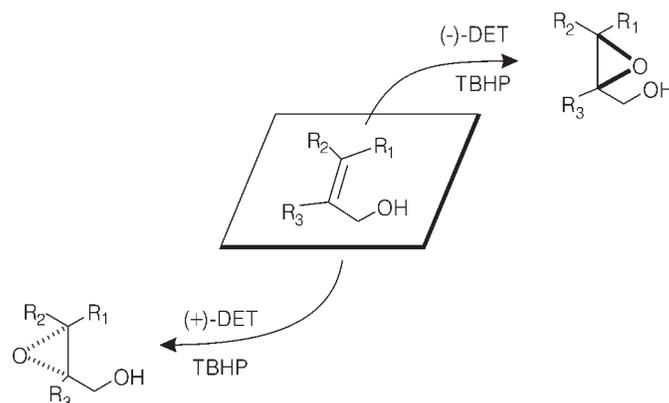
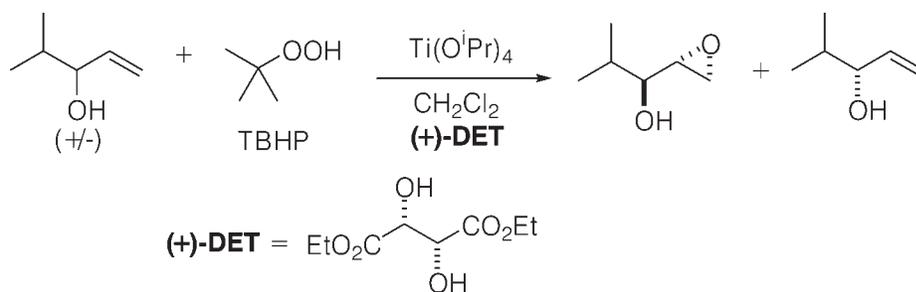


Figura 2: Seleção facial durante epoxidação assimétrica de Sharpless.



Esquema 8: Resolução cinética durante a epoxidação de Sharpless.

do excesso enantiomérico e, em geral, com uma melhora no rendimento químico em razão da simplificação do processo de isolamento do epoxiálcool - Tabela 1 (Hanson e Sharpless, 1986).

Um dos aspectos notáveis da epoxidação assimétrica desenvolvida por Sharpless e Katsuki é o uso de substâncias baratas e de fácil acesso, mesmo para trabalhos em escala industrial: um alcóxido de  $Ti^{4+}$  e um derivado apropriado do ácido tartárico, mesma substância que permitiu a Pasteur descobrir a propriedade da quiralidade há 150 anos atrás. De forma metafórica, Julius Rebek, diretor do instituto onde o professor Sharpless desenvolve atualmente suas pesquisas, descreveu o método como "... feito a partir de vinho branco, tinta branca, álcool e peróxido"!

### Em busca de novos horizontes: a di-hidroilação assimétrica de Sharpless

Ainda em 1980, Sharpless e Hentges publicaram seus primeiros resultados sobre a di-hidroilação assimétrica de olefinas na presença de quantidades estequiométricas de tetróxido de ósmio ( $OsO_4$ ) e de acetato de di-hidroquinidina ou de di-hidroquinina ( $ee = 25-94\%$ ). A transição da versão estequiométrica para a catalítica veio com o uso de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) como co-oxidante, estratégia incorporada no processo Upjohn de di-hidroilação de olefinas.

Em 1988, agora trabalhando no Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), Sharpless e colaboradores publicaram os primeiros resultados sobre a versão catalítica da di-hidroilação assimétrica de olefinas utilizando *p*-clorobenzoato de di-hidroquinidina e de di-hidroquinina como ligantes do metal (Jacobsen *et al.*, 1988). Os derivados de alcalóides da família cinchona utilizados atuam como pseudo-enantiômeros, pois criam um ambiente pseudo-enantiomérico na vizinhança do sítio de coordenação ao metal, a despeito da relação diastereoisomérica entre eles, e aceleram a velocidade do processo de di-hidroilação que, na ausência desses ligantes, é extremamente lento. A importância da *catálise assimétrica acelerada pelo ligante* estava demonstrada e esse conceito rapi-

Tabela 1: Perfil comparativo de epoxidação assimétrica realizada em escala industrial sob condições estequiométrica e catalítica.

	Condição estequiométrica	Condição catalítica
Álcool alílico	8,0 kg (62,5 mol)	18,8 kg (147 mol)
$Ti(OiPr)_4$	18,5 kg (65,1 mol)	4,18 kg (14,7 mol)
(+)-DET	14,3 kg (69,4 mol)	3,34 kg (16,2 mol)
TBHP (3,5 mol/L em tolueno)	35,5 L (124,2 mol)	63,0 L (220,5 mol)
Peneira molecular (4 Å)	—	3,76 kg
$CH_2Cl_2$	500 L	200 L
Rendimento	7,2 kg (80%)	17,1 kg (81%)
Excesso enantiomérico	> 98%	> 98%

damente incorporou-se ao conjunto de idéias fundamentais na área de catálise assimétrica, com grande impacto no desenvolvimento de versões catalíticas e assimétricas de outras reações.

Dentre as centenas de derivados de quinina e quinidina descritos na literatura, hoje os que desfrutam de maior popularidade em razão de seu desempenho e disponibilidade são os derivados ftalazínicos da di-hidroquinidina [(DHQD)<sub>2</sub>-PHAL] e da di-hidroquinina [(DHQ)<sub>2</sub>-PHAL].

Posteriormente, verificou-se que a adição lenta de olefina é essencial para se alcançar excesso enantiomérico ele-

vado, devido à competição de um segundo ciclo catalítico com baixa enantiosseletividade. Melhora na enantiosseletividade também foi observada utilizando-se ferricianeto de potássio como co-oxidante, sob condições alcalinas ( $K_2CO_3$ ) em mistura de água e *tert*-butanol.

Em razão da simplicidade operacional, da previsibilidade quanto à configuração absoluta do diol vicinal a ser obtido (Figura 3), dos excelentes rendimentos e de excessos enantioméricos, principalmente a di-hidroilação de alcenos *trans*-1,2-disubstituídos e trissubstituídos, a reação de di-

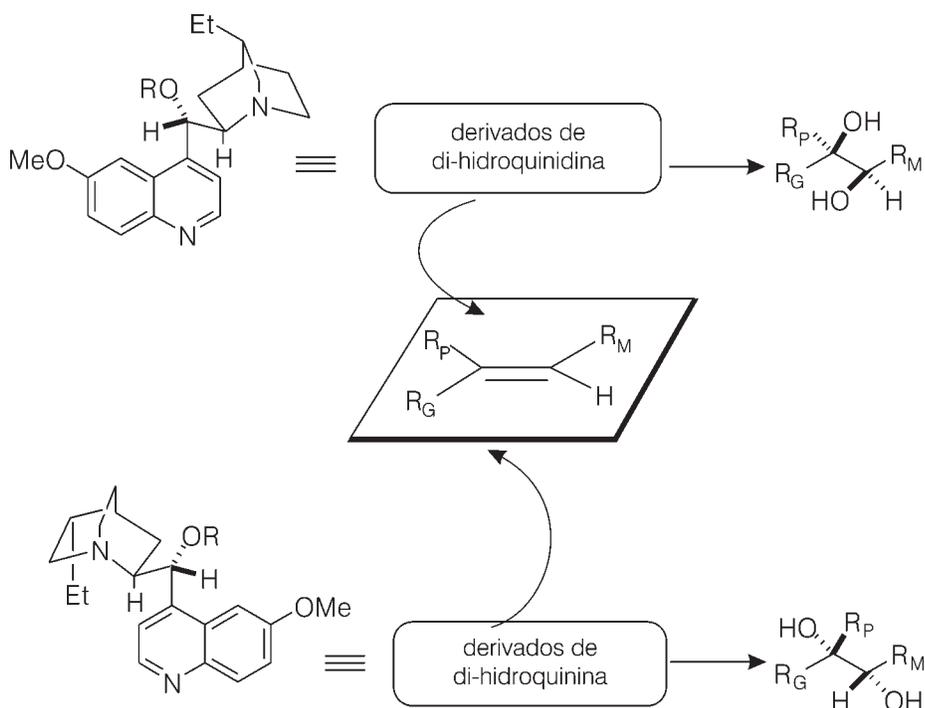


Figura 3: Seleção facial durante a di-hidroilação assimétrica de Sharpless.

hidroxilação assimétrica de Sharpless despertou enorme interesse, tanto na área acadêmica como na industrial.

### A catálise assimétrica e o tratamento da Aids

As reações catalíticas assimétricas apresentadas ao longo deste artigo guardam em comum o fato de terem lançado ou consolidado novos paradigmas na química orgânica sintética, em particular, e na química, em geral, ao mesmo tempo que causaram profunda modificação no cenário de insumos quirais disponíveis para uso industrial e na gama de produtos quirais que passaram a ser produzidos na área de fármacos. Anti-inflamatórios não-esteroidais, beta-bloqueadores, agentes anti-hipertensivos e antibióticos estão entre as famílias de fármacos que já se beneficiaram ou poderão, a curto prazo, beneficiar-se dos avanços ocorridos ao longo dos últimos anos na área de catálise assimétrica.

Dessa forma, os cientistas e a sociedade de modo geral não estão mais limitados a empregar ou utilizar apenas compostos quirais de origem natural. O desenvolvimento de métodos catalíticos cuja eficiência aproxima-se de processos biológicos e que admitem variedade estrutural dos substratos ao mesmo tempo que oferecem, nos casos mais recalcitrantes, a possibilidade de modificações estruturais do catalisador para atender às especificidades dos substratos, causou profunda modificação no cenário de insumos quirais disponíveis para uso industrial.

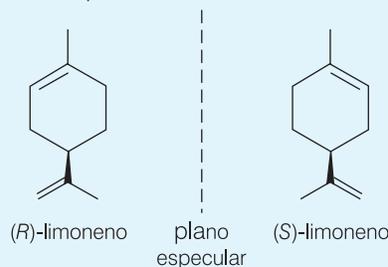
O alcance dessas metodologias pode ser apreciado em conjunto ao se considerar uma das sínteses do crixivan<sup>®</sup>, inibidor da protease do vírus HIV, agente causador da Aids (síndrome da imunodeficiência adquirida). Produzido e comercializado pela Merck, compõe, junto com AZT e 3TC, o coquetel anti-Aids que revolucionou o tratamento da doença a partir da metade da década de 90.

Apesar de suas propriedades promissoras, desde o início reconheceu-se a necessidade de produção em grande escala desse anti-viral, uma vez que cada paciente consome em média 1 kg de crixivan<sup>®</sup> por ano. Além disso, a estrutura do crixivan<sup>®</sup> apresenta cin-

### Moléculas quirais e sistemas biológicos

Muitos dos compostos que compõem os organismos vivos são quirais, incluindo-se componente vitais como o DNA, enzimas, proteínas, hormônios e anticorpos. Cada enantiômero interage de maneira distinta com outros sistemas

quirais ou aquirais como ocorre, por exemplo, com o (*R*)-limoneno e seu enantiômero (*S*)-limoneno. Em razão de nossos receptores olfativos serem constituídos por proteínas, a interação de cada um dos enantiômeros com o mesmo é distinta: enquanto o (*S*)-limoneno lembra-nos o odor do limão siciliano, o (*R*)-limoneno lembra o odor de laranja.



A resposta a diferentes enantiômeros assume uma importância vital quando se considera a área de fármacos. Estima-se que cerca de 1/3 dos fármacos comercializados sejam compostos orgânicos de origem natural ou sejam obtidos por modificações químicas a partir de produtos naturais. A maioria deles é quiral e obtidos de fontes naturais sob a forma de um único enantiômero. Isto ainda não acontece com as drogas de origem sintética (cerca de 2/3 do total de princípios ativos comercializados), seja porque uma parcela delas é formada por compostos aquirais ou porque, em geral, não há ainda processo industrial viável para a preparação única de um dos enantiômeros. Mas este quadro tende a mudar no futuro seja por razões econômicas, de segurança ou ambientais.

Em razão da interação distinta que cada um dos enantiômeros apresenta com um mesmo receptor quiral é muito pouco provável que formas enantioméricas de uma droga venham a apresentar o mesmo efeito farmacológico, o que seria uma justificativa para sua comercialização em forma racêmica. Dois cenários distintos podem ser então imaginados:

1) Um dos enantiômeros apresenta o efeito farmacológico desejado e o outro não exibe atividade biológica, sendo excretado sem efeito nocivo à saúde do paciente (ou seja, trata-se de um ingrediente inerte da formulação). Mesmo neste caso, não seria aconselhável o uso da forma racêmica do medicamento pois isto exigiria duplicação da dosagem com implicações econômicas e ambientais no que se refere a sua produção e com a possibilidade de riscos de longo prazo à saúde do paciente. Mesmo assim, vários medicamentos ainda são comercializados sob forma racêmica. Um deles é o ibuprofen, agente anti-inflamatório não-esteroidal para o qual apenas o isômero *S* é responsável por sua propriedade analgésica. No entanto, o enantiômero *R* presente na formulação pode ser parcialmente convertido ao enantiômero *S* através de reações enzimáticas do nosso metabolismo.

2) Um dos enantiômeros apresenta a propriedade farmacológica desejada e o outro causa danos à saúde do paciente. Neste caso, a comercialização do fármaco em forma enantiomericamente pura torna-se absolutamente necessária. A talidomida passou a ser comercializada na Europa no final dos anos 50 e início dos anos 60, sob a forma de seu racemato, como sedativo leve e para aliviar os sintomas de náuseas em mulheres grávidas. O aumento na incidência de má formação de fetos a partir da sua entrada no mercado foi associado ao uso da talidomida e, posteriormente, verificou-se que apenas o enantiômero *R* tinha as propriedades analgésica e anti-nauseante enquanto o enantiômero *S* apresentava efeitos teratogênicos. Embora seja certo que a comercialização apenas da (*R*)-talidomida teria reduzido significativamente o número de casos de má formação de fetos, sabe-se hoje que o problema ainda não estaria totalmente resolvido pois, à semelhança do caso do ibuprofen, os enantiômeros da talidomida interconvertem-se pela ação de enzimas.

co centros estereogênicos, cuja construção deve ocorrer a partir de matéria-prima barata e com estrito controle da quiralidade (Esquema 9).

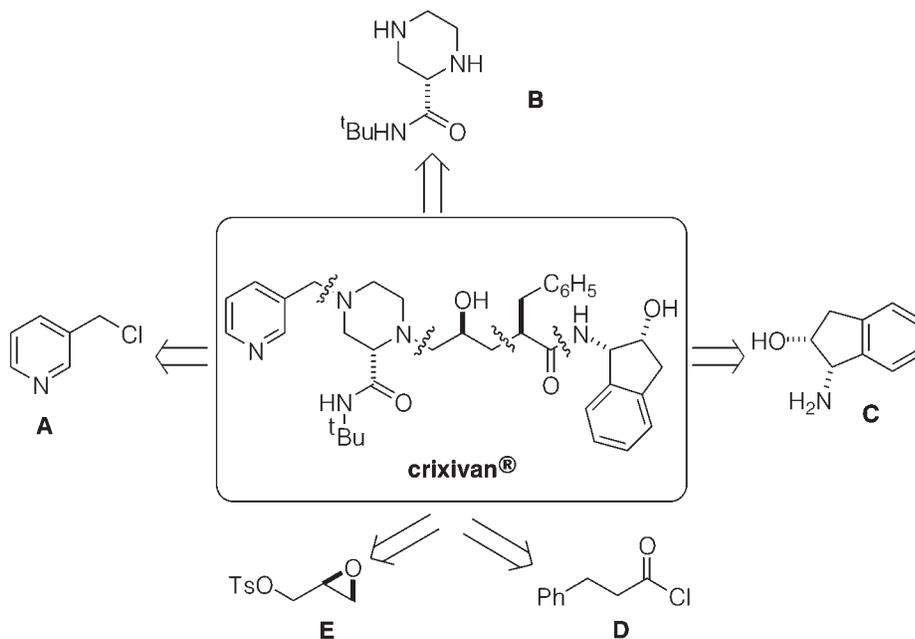
A estratégia para a preparação em escala industrial do crivivan® requer acesso fácil às matérias-primas A-E, mostradas no Esquema 9, das quais apenas duas são aquirais (A e D) e acessíveis, mediante processos tradicionais, a partir de matérias-primas disponíveis. A preparação das demais exige fonte natural de baixo custo, processo de resolução de racematos ou síntese assimétrica.

Em razão da importância e urgência do assunto e do mercado consumidor potencial, investimentos significativos foram feitos pela Merck visando o desenvolvimento de processos de síntese do crivivan® que garantissem sua disponibilização não só na fase de testes e ensaios clínicos mas também ao paciente final. Desde o início dos trabalhos, a escolha de processos baseados em catálise assimétrica utilizando em grande extensão as reações discutidas acima e outras abordagens relacionadas apresentou-se como a melhor escolha.

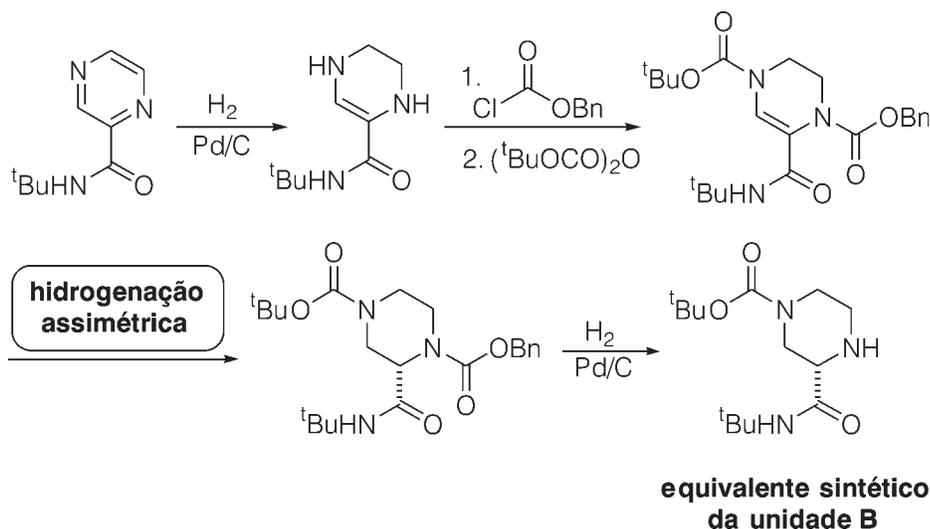
A síntese assimétrica do equivalente sintético da piperazina (B) foi alcançada por meio de hidrogenação catalítica assimétrica catalisada por complexo Rh(I)-BINAP (Esquema 10), enquanto que a reação de epoxidação assimétrica de Sharpless do álcool alílico é a etapa principal do processo para a preparação do epóxido E (Esquema 11).

A preparação da unidade C ofereceu um número maior de alternativas, que variaram desde processos envolvendo resolução da forma racêmica de seu tartarato (processo que foi a base dos estudos de Pasteur sobre a quiralidade em nível molecular), até o emprego de métodos catalíticos assimétricos. Um dos métodos empregados inicialmente foi a reação de di-hidroilação assimétrica de Sharpless do indeno (Esquema 12), mesmo que posteriormente essa metodologia tenha sido substituída por outra também baseada em catálise assimétrica.

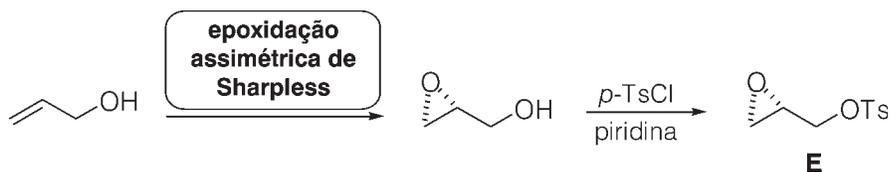
Uma vez garantida a disponibilização de todas as unidades que



Esquema 9: Matérias-primas para a produção industrial do crivivan®.



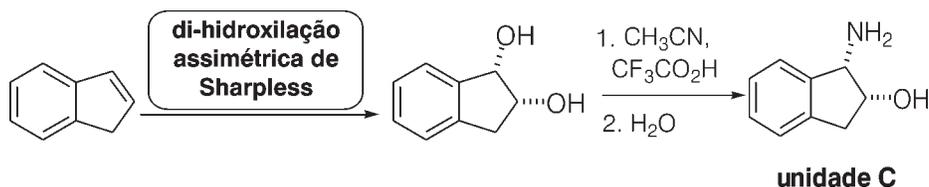
Esquema 10: Preparação da piperazina (B) em forma enantiomericamente pura utilizada na síntese do crivivan®.



Esquema 11: Preparação do epóxido E em forma enantiomericamente pura utilizado na síntese do crivivan®.

compõem a estrutura do crivivan®, estava assegurada uma das rotas que permitiram, em curto espaço de tempo, a produção industrial do crivivan® e a realização de testes e ensaios clínicos que culminaram

com a introdução de uma nova terapia para o tratamento de pacientes HIV soropositivos, a qual alia a inibição da enzima protease aspártica pelo crivivan® à da enzima transcriptase reversa pelo AZT e 3TC.



Esquema 12: Preparação da unidade C em forma enantiomericamente pura utilizada na síntese do crivivan®.

## Comentários finais

A busca por novos métodos que permitam preparar moléculas orgânicas tem se pautado pelo desejo de alcançar maior eficiência (melhores rendimentos, menor número de transformações, menor volume e menor periculosidade de efluentes) e seletividade (eliminação de produtos indesejados).

A catálise assimétrica, que se caracteriza pela capacidade de transferir repetidamente uma informação tridimensional por meio de reações químicas e, dessa maneira, obter milhares de moléculas do produto em forma enantiomericamente pura a partir de uma única molécula do catalisador, é hoje a melhor estratégia para se atingir esses objetivos. Mesmo que os catalisadores organometálicos apresentem, em maior ou menor extensão, limitações quanto à gama de substratos que podem ser convertidos a produtos com eficiência e enantiosseletividade, eles admitem uma variedade estrutural do substrato muito maior que os catalisadores biológicos que se caracterizam, entre outros, por sua elevada especificidade. Adicionalmente, a catálise assimétrica admite modificação do(s) ligante(s) quiral(is) do metal envolvido na construção do catalisador, de modo a adequar o catalisador à natureza do substrato, sem prejuízo de eficiência da reação.

As implicações da demonstração de conceitos como amplificação e multiplicação de quiralidade, catálise assimétrica acelerada pelo ligante e resolução cinética dinâmica vão além das reações de hidrogenação e oxidação assimétricas de alcenos, tendo já influenciado o desenvolvimento de versões

catalíticas assimétricas de outros tipos de reações. Esses conceitos têm relevância até mesmo para responder a questões fundamentais da ciência, como a origem da quiralidade em nosso planeta, o aparecimento de sistemas auto-organizados e de fenômenos de auto-replicação.

## Notas

1. Embora, por algum tempo, átomos com quatro substituintes diferentes tenham sido denominados de átomos assimétricos, no sentido de que compostos contendo um único desses átomos são compostos assimétricos, a existência de compostos com mais de um átomo com quatro substituintes diferentes e elementos de simetria variados (por exemplo, ácido *meso*-tartárico) levou à substituição do termo átomo assimétrico por *estereocentro* ou *centro estereogênico*.

2. Em 1901, Jacobus Henricus van 't Hoff recebeu o primeiro Prêmio Nobel de Química por seus trabalhos relacionados à cinética química e à pressão osmótica em solução, publicados no período de 1884-86. Ver artigo neste número de QNE.

3. Para uma revisão sobre o conceito de quiralidade, veja o artigo de Coelho (2001).

4. Excesso enantiomérico corresponde à diferença entre as quantidades de isômero *R* e *S* formados em uma reação enantiosseletiva, expressa na forma de porcentagem.

**Ronaldo Aloise Pilli** (pilli@iqm.unicamp.br), bacharel em química e doutor em ciências (química orgânica) pela Unicamp, é docente do Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da Unicamp, em Campinas (SP).

## Referências bibliográficas

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

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

JACOBSEN, E.N.; MARKÓ, I.; MUNGALL, W.S.; SCHRÖDER, G. e SHARPLESS, K.B. Asymmetric dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 110, p. 1968-1970, 1988.

KATSUKI, T. e SHARPLESS, K.B. The 1st practical method for asymmetric epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 102, p. 5974-5976, 1980.

KITAMURA, M.; SUGA, S.; KAWAI, K. e NOYORI, R. Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 108, p. 6071-6072, 1986.

KITAMURA, M.; OKADA, S.; SUGA, S. e NOYORI, R. Enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes promoted by chiral amino-alcohols. Mechanism and nonlinear effect. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 111, p. 4028-4036, 1989.

KNOWLES, W.S.; SABACKY, M. J.; VINEYARD, B.D. e WEINKAUFF, D.J. Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 97, p. 2567-2568, 1975.

KNOWLES, W.S. Application of organometallic catalysis to the commercial production of L-DOPA. *J. Chem. Educ.*, v. 63, p. 222-225, 1986.

MARTIN, V.S.; WOODARD, S.S.; KATSUKI, T.; YAMADA, Y.; IKEDA, M. e SHARPLESS, K.B. Kinetic resolution of racemic allylic alcohols by enantioselective epoxidation. A route to substances of absolute enantiomeric purity. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 103, p. 6237-6240, 1981.

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

## Para saber mais

Sobre o Prêmio Nobel de Química de 2001 e sobre os laureados: <http://www.nobel.se>; <http://www-noyori.os.chem.nagoya-u.ac.jp/>; <http://www.scripps.edu/chem/sharpless/kbs.html>

**Abstract:** This article presents a review of the work of the 2001 Nobel Prize in Chemistry laureates, William S. Knowles, K. Barry Sharpless and Ryoji Noyori. They led the development of methods for the catalytic asymmetric hydrogenation (Knowles and Noyori) and the asymmetric epoxidation and dihydroxylation (Sharpless) that allowed industrial scale preparation of enantiomerically pure chiral compounds, something of enormous impact in areas such as pharmaceuticals, agrochemicals, scents, flavouring agents etc. Even the successful medicine cocktail for the treatment of AIDS patients has benefited from this methodology.

**Keywords:** asymmetric catalysis, Nobel Prize, chiral compounds