

A IMPORTÂNCIA DA QUIRALIDADE NA INDÚSTRIA O EXEMPLO DA SAPEC AGRO

José F. Neves

Sapac Agro, Herdade das Praias, Setúbal
jfneves@agro.sapac.pt

The importance of chirality in the Industry – The example of SAPEC Agro – *In recent decades the synthesis of enantiomerically pure compounds has received particular attention in the pharmaceutical and agro-chemical industries since it enables the use of products with increased biological efficacy, reduced potential adverse effects and reduced costs.*

Metolachlor, 2-chloro-N-(2-ethyl-6-methylphenyl)-N-(1-methoxypropan-2-yl) acetamide, is one of the most widely used herbicides in the world. In this molecule there is a chiral carbon and it was found that the herbicidal activity comes mainly from the S isomer. (S)-metolachlor is synthesized by a three step process, in which the key step is the asymmetric catalytic hydrogenation of N-(2-ethyl-6-methylphenyl)-1-methoxypropan-2-imine to (S)-2-ethyl-N-(1-methoxypropan-2-yl)-6-methylaniline.

SAPEC Agro, in partnership with an international company specialized in the field of catalysis and a Portuguese university, developed a process for the synthesis of (S)-metolachlor which allowed a significant improvement of key process indicators, resulting in a conversion of 98%, with a 90% enantiomeric excess of the S isomer, a reaction time of less than 20 hours, and also in industrial safety aspects, since the hydrogenation is carried out at significantly lower hydrogen pressure when compared to the state of the art.

Nas últimas décadas, a síntese de compostos enantiomericamente puros tem merecido especial atenção das indústrias farmacêutica e fitofarmacêutica, uma vez que possibilita a utilização de produtos com eficácia biológica acrescida, redução de potenciais efeitos adversos e, também, de custos.

Um dos herbicidas mais utilizados no mundo é o metolaclo, 2-cloro-N-(2-etil-6-metilfenil)-N-(1-metoxipropan-2-il) acetamida. Nesta molécula existe um carbono quiral, tendo-se verificado que a atividade herbicida se deve essencialmente ao isómero S. O (S)-metolaclo é sintetizado por um processo em três passos, em que o passo fundamental é a hidrogenação catalítica assimétrica de N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina a (S)-2-etil-N-(1-metoxipropan-2-il)-6-metilnilina. A SAPEC Agro, em parceria com uma empresa internacional especialista na área da catálise e instituições universitárias nacionais, desenvolveu um processo de síntese de (S)-metolaclo que permitiu uma melhoria significativa dos principais indicadores de processo, que se traduzem numa conversão de 98%, com um excesso enantiomérico do isómero S de 90%, num tempo de reação inferior a 20 horas, e também, em aspetos de segurança industrial, uma vez que a hidrogenação é conduzida com uma pressão de hidrogénio significativamente inferior à referida na literatura.

1. INTRODUÇÃO

A quiralidade foi observada pela primeira vez por Louis Pasteur, reputado químico e biólogo francês, quando em 1848 separou os enantiómeros do tartarato de sódio e amónio. No entanto, somente um século mais tarde, é que se descobriu que a quiralidade desempenhava uma função chave na vida em geral e que muitas das moléculas quirais envolvidas nas funções biológicas influenciavam especificamente toda a arquitetura biológica associada [1]. Nas últimas décadas, muitas indústrias têm-se focado na tecnologia e controlo estereoquímico, destacando-se a manufatura de fármacos, fitofármacos, aromas, estimulantes, drogas, etc. Esta mudança de paradigma resultou numa maior procura na melhoria da produção, redução de custos, comercialização de substâncias mais puras e, por conseguinte, mais eficazes e que vão ao encontro de um melhor desempenho. Por outro lado, a atual indústria farmacêutica e fitofarmacêutica tem vindo a apostar na introdução de tecnologias emergentes para síntese assimétrica, reformulando processos de manufatura, no sentido da produção de substâncias oticamente puras com o intuito de melhorar a

resposta à atividade biológica pretendida. Refira-se que a introdução de tecnologias de síntese assimétrica na indústria química em geral, atende a diversos princípios da química verde, possibilita o controlo da ocorrência de substâncias provenientes de processos de contrafação e reduz de forma substancial potenciais efeitos adversos quer ao nível biológico quer ambiental.

2. MANUFATURA E CONTROLO DE COMPOSTOS QUIRAIS NA INDÚSTRIA

Nas últimas décadas, a questão da quiralidade tem-se tornado central na indústria química em geral, e na indústria farmacêutica e fitofarmacêutica em particular, uma vez existir uma procura crescente do aumento da eficácia das substâncias antropogénicas produzidas, na tentativa da redução de custos e minimização de potenciais efeitos adversos [2]. Esta última preocupação prende-se com a circunstância de diferentes formas enantioméricas de fármacos ou outras substâncias químicas poderem apresentar efeitos muito distintos na atividade biológica. De forma simplificada, a discriminação estereosseletiva de dois enantióme-

ros por receptores biológicos, deve-se à interação espacial específica do complexo “molécula-recetor”, explicada pela teoria dos três pontos proposta por Easson e Stedman [3]. Segundo estes cientistas, somente um dos enantiômeros é capaz de apresentar três pontos de interação complementares, dispostos espacialmente de tal maneira que se possam ligar especificamente ao recetor, promovendo o efeito máximo, como é exemplificado na figura 1. O metalaxil (figura 2), um fitofármaco muito usado no tratamento de sementes para o controlo de diversas doenças, é um exemplo interessante de enantiômeros com atividade biológica distinta: o (*R*)-metalaxil apresenta grande atividade fungicida, contrariamente ao (*S*)-metalaxil.

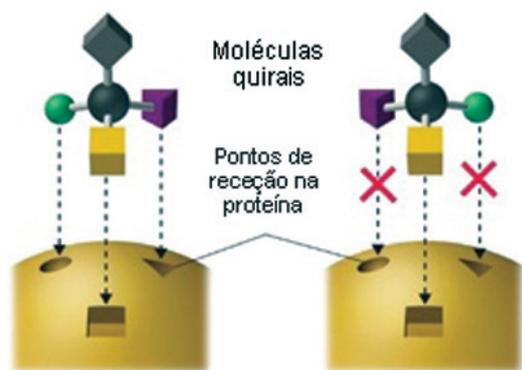


Figura 1 – Discriminação estereosseletiva de enantiômeros por receptores biológicos.

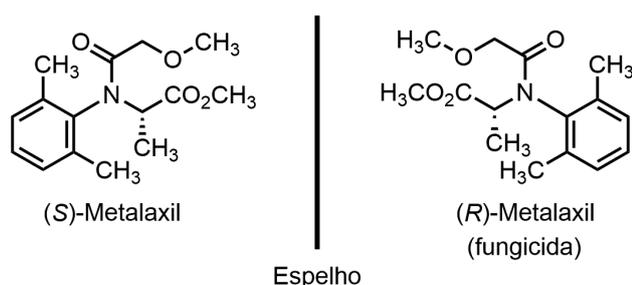


Figura 2 – Enantiômeros do metalaxil.

Na atualidade, estima-se que na indústria farmacêutica cerca de 60% dos medicamentos em uso apresentem quiralidade, sendo que 90% são, em média, comercializados na forma de racematos. Por outro lado, a indústria agroquímica tem vindo igualmente a alterar o paradigma dos processos de manufatura. Em 1995, os compostos quirais neste setor perfaziam já cerca de 25% de todos os agroquímicos em uso, embora um estudo recente tenha estimado que cerca de 30%, que inclui à volta de 500 fitofármacos orgânicos tanto em uso como legalmente aceites, sejam moléculas quirais, com tendência para aumentar [4]. No entanto, a síntese industrial de compostos enantiomericamente puros não é, por vezes, uma tarefa fácil de alcançar, dado as reações químicas envolvidas normalmente originarem racematos. Nos casos em que a proporção de um enantiômero se sobrepõe à de outro, é aconselhável a estimativa do excesso enantiomérico relativo. Para separação de enantiômeros, ou seja, “resolução racémica ou quiral”, recorre-se frequentemente a destilação ou recristalização fracionada, após reação química dos compostos alvo com

moléculas quirais no sentido da obtenção dos correspondentes diastereoisómeros (que apresentam propriedades físicas diferenciadas), a reações enzimáticas ou microbianas (que são capazes de consumir preferencialmente um dos enantiômeros), a cromatografia preparativa, bem como na síntese seletiva dos compostos quirais pretendidos [5]. Nos últimos anos têm sido propostos processos tecnológicos inovadores, embora complexos, recorrendo muitas vezes a catalisadores quirais ou estereosseletivos, ou seja, substâncias que permitem sintetizar seletivamente compostos enantiomericamente puros [6].

Por forma a determinar a ocorrência e pureza de estereoisómeros, ou no sentido de calcular o excesso enantiomérico, são necessárias metodologias analíticas aptas a separar e resolver os enantiômeros alvo e, até eventuais diastereoisómeros, de uma dada substância quiral. Atualmente encontra-se disponível instrumentação diversa que permite alcançar esses objetivos, dependendo essencialmente dos compostos em questão. As técnicas analíticas mais frequentemente usadas para a resolução de enantiômeros recorrem à designada cromatografia quiral [7]. Neste sentido, recorre-se frequentemente a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a cromatografia em fase gasosa (GC), com colunas constituídas por fases estacionárias quirais, esta última usada quando em presença de compostos voláteis, semi-voláteis e simultaneamente não termolábeis. Para GC quiral, encontram-se atualmente disponíveis colunas capilares revestidas com fases estacionárias fundamentalmente à base de α -, β - e γ -ciclodextrinas e derivados [8]. Para HPLC quiral, estão disponíveis no mercado colunas ou capilares com diversos tipos de fases estacionárias, sobretudo à base de ciclodextrinas e derivados, derivados de polissacáridos (amilose e celulose), macrociclos, éteres-coroa, derivados de proteínas ou aminoácidos, entre outras [9]. As colunas usadas em HPLC quiral têm a vantagem de poder operar tanto em fase normal como em fase reversa, embora apresentem menor estabilidade e durabilidade que as colunas convencionais. Têm sido igualmente propostos diversos métodos que recorrem ao uso de eletroforese capilar (CE) usando, neste caso concreto, eletrólitos contendo aditivos quirais do mesmo tipo dos referidos anteriormente. Apesar das colunas quirais serem onerosas, estas técnicas analíticas têm-se mostrado muito eficazes, residindo o princípio subjacente à resolução quiral nas diferentes interações que os enantiômeros envolvidos apresentam com as fases estacionárias quirais, podendo genericamente ocorrer via ligações de hidrogénio, complexação e inclusão. Usando todo o tipo de instrumentação analítica disponível, a indústria química tem vindo a adaptar-se a esta nova realidade tecnológica, ajustando os processos de síntese e o controlo da qualidade dos compostos quirais manufaturados, com o objetivo de inequivocamente aumentar a respetiva eficácia, monitorizando igualmente o impacto adverso que as substâncias não ativas possam infligir no ecossistema em geral [10]. Está igualmente demonstrado que na presença de misturas racémicas, o enantiômero menos ativo ou não ativo se degrada muito mais rapidamente nos diversos campos de aplicação, tornando-se o uso de compostos puros ainda mais importante quer do ponto de vista do impacto ambiental quer biológico.

Refira-se que este novo paradigma de manufatura, para além do ponto de vista da eficácia na produção das substâncias quirais, atende justamente a pelo menos dois dos doze princípios da designada química verde [11], nomeadamente domínio quer da prevenção (“Evitar a formação de resíduos tóxicos é menos oneroso e desejável do que tratá-los ou limpá-los após serem produzidos”) quer do desenvolvimento de produtos seguros (“Os produtos químicos devem ser projetados de tal modo que realizem a função desejada e simultaneamente não sejam tóxicos”). Refira-se por último que a aplicação de catalisadores quirais com indução assimétrica, muito usada na indústria farmacêutica e agroquímica atual, atende igualmente a um dos princípios da química verde (“O uso de catalisadores (tão seletivos quanto possível) deve ser escolhido em substituição aos reagentes estequiométricos”).

3. EXEMPLOS DE QUIRALIDADE NA INDÚSTRIA PORTUGUESA – O CASO DA SAPEC AGRO

O grupo SAPEC Agro foi fundado em 1926, tendo iniciado a sua atividade na produção de adubos fosfatados e, mais tarde em 1965, alargou as suas áreas de laboração industrial, nomeadamente na produção de agroquímicos. Em sintonia com as boas práticas de manufatura internacionais, tem vindo a desenvolver projetos inovadores para a produção de substâncias fitofarmacêuticas. Recentemente tem-se igualmente dedicado à investigação e desenvolvimento na produção e controlo da qualidade de compostos quirais, como é o caso da molécula do metolacloro. Este herbicida

desenvolvido pela Ciba-Geigy em 1976, atua na inibição das elongases e das ciclases de pirofosfato de geranylgeranilo e que são parte importante da biossíntese das giberelinas, ou seja, de fito-hormonas que induzem e estimulam o crescimento e desenvolvimento das plantas. O metolacloro é, desta forma, um fitofármaco usado intensamente a nível mundial no controlo de ervas daninhas em culturas como milho, soja, amendoim, sorgo, algodão entre outras, muitas vezes em combinação com outros herbicidas.

Nesta molécula existe um carbono ligado a quatro substituintes diferentes (carbono quiral) e, no início da década de 80, verificou-se que a eficácia biológica do produto era determinada pela configuração do carbono quiral, sendo o isómero mais eficaz aquele em que o carbono quiral tinha a configuração *S*.

A síntese de (*S*)-metolacloro pode ser descrita pela sequência de reações apresentada na figura 3. O passo fundamental desta síntese é a hidrogenação catalítica assimétrica de *N*-(2-etil-6-metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina a (*S*)-2-etil-*N*-(1-metoxipropan-2-il)-6-metil-anilina, e o primeiro catalisador utilizado com sucesso nesta reação, divulgado em 1995 na patente EP0691949, tem a fórmula geral [XIrYZ], na qual Y é um ligando ferrocenil-difosfina (figura 4a), também conhecido por “*Xyliphos*”, em que X é cicloocta-1,5-dieno e Z é cloro. Utilizando uma proporção molar entre metal (irídio) e a imina de 1:76900, conseguiram-se valores de conversão da ordem de 97% e um excesso enantiomérico de 76% do isómero *S*.

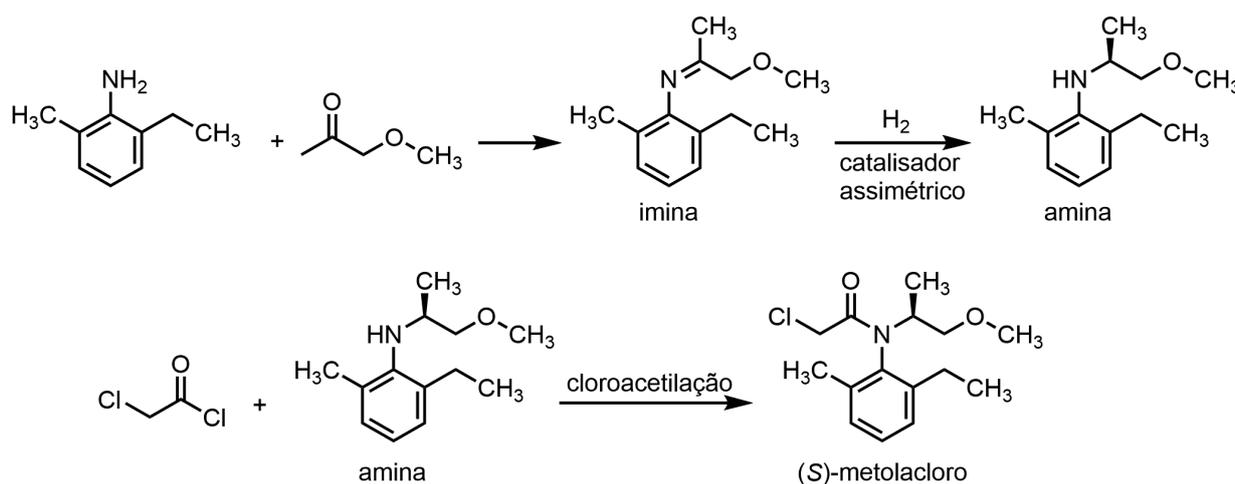


Figura 3 – Rota de síntese do (*S*)-metolacloro.

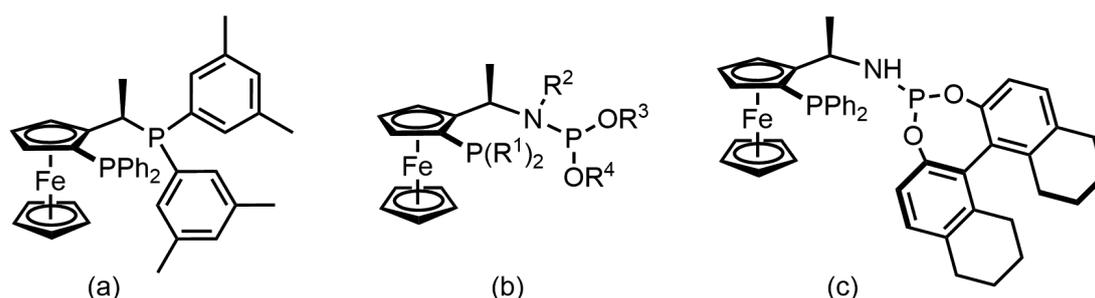


Figura 4 – Catalisadores usados na síntese do (*S*)-metolacloro.

Desde então têm sido divulgados vários catalisadores visando a redução da proporção entre o catalisador e a imina e o aumento da seletividade para o isómero S, mantendo um tempo de reação aceitável.

O projeto para produção de (S)-metolacloro desenvolvido pela SAPEC Agro, em parceria com uma empresa internacional especialista na área da catálise e instituições universitárias nacionais [12], resultou na seleção de um catalisador com a fórmula geral $[XIrYZ]$, em que X e Z têm os significados acima e Y representa um ligando ferrocenil-fosfina-fosforamidite (figura 4b), em que R^1 é fenilo ou 3,5-dimetilfenilo, R^2 é hidrogénio ou metilo e R^3 e R^4 representam, conjuntamente, um radical divalente ligado aos dois átomos de oxigénio do grupo fosforamidite, sendo particularmente preferido o ligando da figura 4c, em que Ph significa fenilo.

A hidrogenação da imina foi realizada com uma proporção molar entre ligando e imina de 1:250.000, num meio reacional que contém ainda um solvente aprótico (tolueno, por exemplo) e um aditivo que pode ser iodo ou um seu sal de metal alcalino (numa proporção molar entre aditivo e imina de 0,005:1). A reação foi efetuada com uma pressão de hidrogénio de 20 a 30 bar e uma temperatura de 60 a 70°C, tendo-se obtido uma melhoria significativa dos principais indicadores de processo, que se traduzem numa conversão de 98%, com um excesso enantiomérico do isómero S de 90%, num tempo de reação inferior a 20 horas.

A SAPEC Agro apresentou no Instituto Nacional da Propriedade Industrial um pedido de patente visando proteger um processo de produção de (S)-metolacloro que inclui o passo de hidrogenação catalítica acima descrito [13].

Fica assim demonstrado, com o exemplo da SAPEC Agro, que a indústria portuguesa tem igualmente vindo a desenvolver esforços redobrados na tentativa de melhorar os processos tecnológicos, e que se encontra na vanguarda da síntese e produção de compostos quirais com uso diverso.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece a colaboração de S.M. Ahmad e Prof. J.M.F. Nogueira (Faculdade de Ciências da Universidade

de Lisboa) na elaboração do texto e participação no projeto industrial (N.º 30281, IAPMEI, 2013), do Dr. Surendr Bhatia da SAPEC Agro e ainda de Damian Grainger e Dr. Antonio Zanotti Gerosa (Johnson Matthey UK). Agradece igualmente o financiamento do QREN.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A.M. Amorim da Costa, *Química- Boletim da SPQ* **60** (1996) 33–40.
- [2] E.J. Barreiro, V.F. Ferreira, P.R.R. Costa, *Química Nova* **20** (1997) 647–656.
- [3] G. Solomons, C. Fryhle, “Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, 7thed., NY, 2000, 184–210.
- [4] N. Kurihara, “Chirality and Chiral Pesticides” in *Encyclopedia of Agrochemicals*, John Wiley & Sons, 1st ed., NY, 2011, 1997.
- [5] H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 1218–1250.
- [6] H.U. Blaser, E. Schmidt, “Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, approaches and solutions”, Wiley-VCH, NY, 2007.
- [7] V.A. Davankov, *Pure Appl. Chem.* **69** (1997) 1469–1474.
- [8] V. Schurig, *J. Chromatogr. A* **906** (2001) 275–299.
- [9] K. Kalíková, M. Riesová, E. Tesařová, *Cent. Eur. J. Chem.* **10** (2012) 450–471.
- [10] A.W. Garrison, J. Gan, W. Liu, “Chiral Pesticides: Stereoselectivity and Its Consequences”, ACS, Washington, Vol. 1085, 2011.
- [11] <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/whatis-green-chemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html> (acedido em abril 2015).
- [12] Projeto de Investigação e Desenvolvimento de um Novo Processo para Síntese de Substâncias Ativas Quirais com uso Fitofarmacêutico, Sapec Agro, N.º 30281, IAPMEI, QREN, 2013.
- [13] J.F. Neves, S.M. Ahmad, J.M.F. Nogueira, S. Bathia, D. Grainger, A.Z. Gerosa, Processo de Produção de (S)-Metolacloro, Pedido de Patente PT108303, INPI, Portugal, 2015.

