

Prático Processo para a Síntese da *l*-Efedrina e seus Sais

Bruno A. Cotrim¹, Emerson Teixeira da Silva¹, Otávio V. Carvalho², Octavio A. C. Antunes¹

1 - Instituto de Química - UFRJ

2 - Nortec Química

e-mail: emersonts@oi.com.br

Em memória ao professor Octavio Augusto Ceva Antunes, falecido em Junho de 2009

Resumo

Este trabalho descreve um simples processo de duas etapas para a síntese da *l*-efedrina e seus sais, sulfato e cloridrato, em alta pureza e apreciável rendimento, a partir de (-)-*l*-fenil-acetil-carbinol (PAC) bruto oriundo de fermentação. Os métodos correntemente empregados para obter tais compostos são limitados, bem como a otimização de escala. O atual método é um escalonável processo para estes produtos, com possível aplicação industrial.

Introdução

As drogas simpaticomiméticas de ação direta e indireta tem largo emprego terapêutico, incluindo o tratamento da hipotensão, do choque cardio-sistêmico, das arritmias cardíacas, asma, rinite e do congestionamento nasal¹. Tais drogas são bastante numerosas, pertencentes a diversas classes químicas.

Muitas destas são estruturalmente relacionadas às catecolaminas endógenas, como a adrenalina, a noradrenalina e a dopamina, possuindo ação farmacológica agonista seletivas ou não para os receptores α e β adrenérgicos¹. Tais receptores são subdivididos em: α_1 e α_2 ; β_1 e β_2 ¹.

A efedrina é quimicamente análoga à adrenalina, não possuindo o padrão catecólico desta e nem a metila lateral. É um produto natural isolado a partir de várias espécies de plantas do gênero *ephedra*, que foram utilizados por séculos na medicina popular em várias culturas^{2,3}.

Pura efedrina foi primeiramente isolada e cristalizada de uma erva da medicina chinesa,

chamada Ma Huang, em 1887, sendo sua atividade simpaticomimética não reconhecida até 1917³.

Possui propriedades adrenérgicas por induzir a liberação de noradrenalina nos neurônios simpáticos e agonizar receptores α e β , sendo um leve estimulante do SNC. É provável que seu mecanismo de ação descongestionante do trato respiratório se passe pela diminuição da resistência ao fluxo aéreo ao diminuir o volume da mucosa^{1,2}.

A efedrina possui dois carbonos assimétricos podendo existir, assim, em quatro estereoisômeros, sendo dois pares de diastereoisômeros (Figura 1).

A droga original efedrina é uma mistura dos enantiômeros *eritro* (1*R*,2*S*) e (1*S*,2*R*). O par de enantiômeros *treo* é a pseudo-efedrina⁵.

O isômero da efedrina com a configuração (1*R*,2*S*) tem efeito direto nos receptores α e β ao lado de uma ação indireta e o enantiômero (1*S*,2*R*) tem uma ação predominantemente indireta⁶. Destes enantiômeros da efedrina, o primeiro é o mais interessante farmacologicamente e recebe a denominação de *l*-(-)-efedrina.

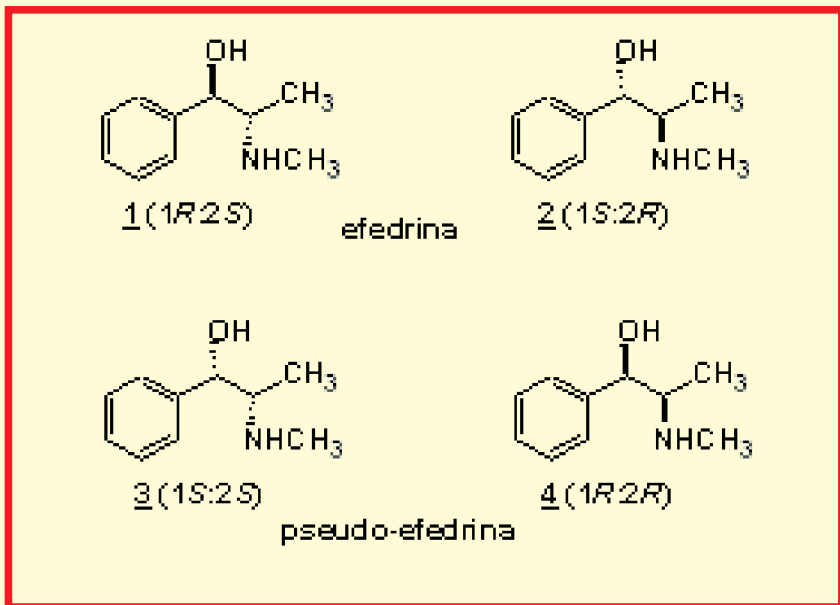


Figura 1: Isômeros da efedrina

Dos enantiômeros da pseudo-efedrina, o (1*S*,2*S*) é o utilizado terapeuticamente e denomina-se *d*-(+)-pseudo-efedrina. Esta tem menos efeitos colaterais a nível do SNC do que a efedrina, e por isto, sua utilização como descongestionante nasal é mais difundida⁶. Tanto a efedrina quanto a pseudo-efedrina são comercializadas em formas de sais, como cloridrato e sulfato, estando enantiomericamente puros. Várias formulações farmacêuticas existem com a presença destes, associados a outros fármacos ou não^{1,2,3}. Encontram-se geralmente na forma líquida (xarope), mas também é disponível em solução parenteral ou em comprimidos^{2,6}.

A obtenção da efedrina e pseudo-efedrina em alta escala por processos extrativos é desvantajoso, uma vez que a concentração destes em quaisquer fontes naturais não é significativa^{3,7}.

Por via totalmente sintética, da mesma forma, é dispendiosa, uma vez que requer o uso de indutores quirais e/ou resoluções adequadas que demandam tempo e uso de certos agentes específicos^{8,9,10}.

Todavia, a sua obtenção a partir de matéria-prima de origem microbiológica, a *l*-fenil-acetil-carbinol ((-)-PAC; Esquema 1), suscitou novas alternativas para sua produção em escala industrial^{11, 12, 13}. Este foi um dos primeiros intermediários quirais obtidos por biotransformação microbiológica, ha 60 anos, aplicado industrialmente¹². Esta reação envolve a biocondensação de benzaldeído com acetil-coenzima A (Esquema 1).

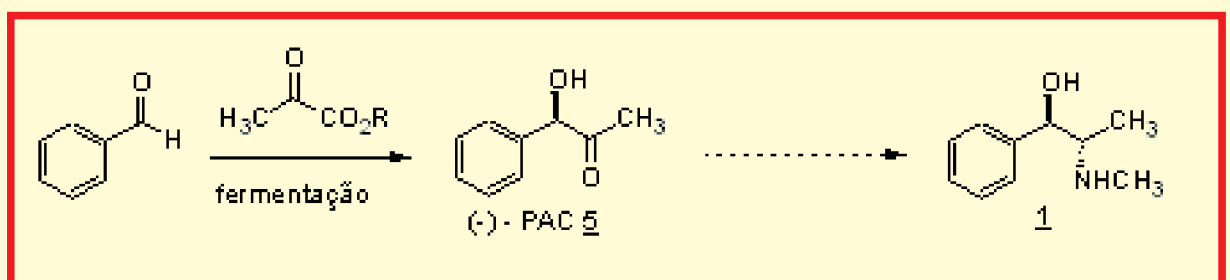
Tal produto natural apresenta-se na forma isomérica ideal, devido a configuração *R* da hidroxila vizinha ao anel fenila neste ser a mesma da *l*-efedrina. Contudo, a purificação do PAC bruto requer técnicas especiais que inevitavelmente encarecem seu uso, tanto a purificação cromatográfica quanto à química^{7,11,12}.

Por outro lado, a utilização do PAC em seu estado bruto requer purificações minuciosas e trabalhosas do produto final¹³.

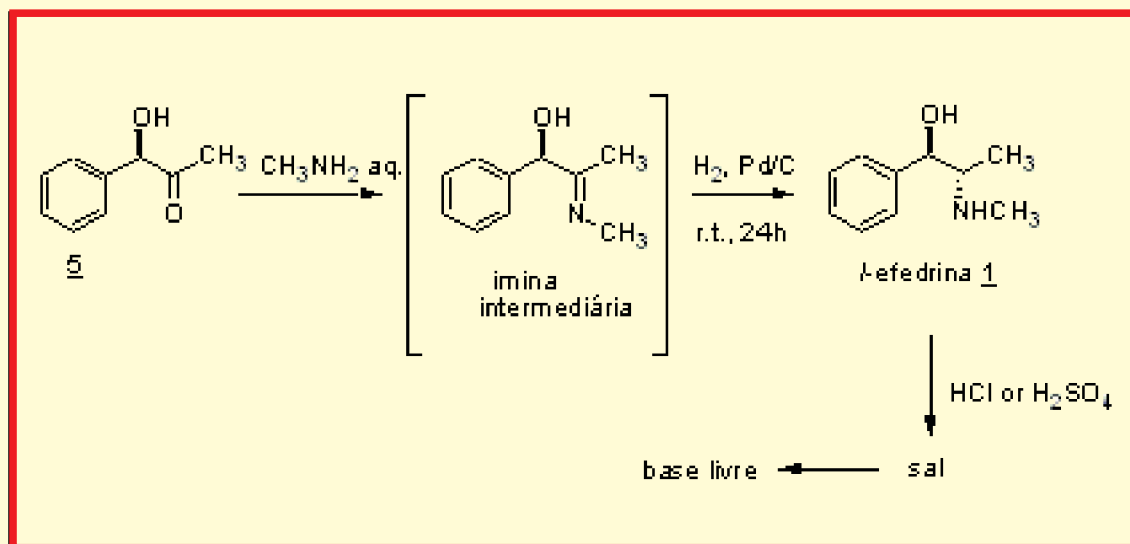
Em um recente trabalho, o uso do PAC bruto para a preparação da metanfetamina, resultou na obtenção deste com várias impurezas¹³.

O uso extensivo de solventes orgânicos nos processos de síntese é outro fator que deve ser considerado na obtenção da efedrina e seus sais^{11d}.

Esquema 1:
Obtenção
do (-)-PAC



Esquema 2:
Processo para a
Síntese da
l*-efedrina **1*



A *d*-pseudo-efedrina, pode ser convenientemente obtida pela epimerização da hidroxila da *l*-efedrina, existindo vários métodos para tal^{14, 15, 16}

Neste trabalho, objetivou-se a obtenção da base livre e os respectivos sais da *l*-efedrina a partir de uma solução comercial contendo o (-)PAC ao lado de outros produtos de fermentação biológica, em duas etapas, sem uso de solventes orgânico e sem etapas trabalhosas de purificação.

Tal intento resultaria em uma possível rota sintética comercial para este importante fármaco.

Resultados e discussões

Os estudos focaram na utilização do (-)-fenil-acetil-carbinol (PAC) em uma mistura, comercialmente disponível, contendo ácido benzóico, benzaldeído, metil-fenil-etanodiol e tolueno. Tal apresentava percentual de 60% de PAC de acordo com análise de CG-MS (Esquema 2).

A solução acima, contendo o PAC, então, foi submetida à reação de aminação redutiva com metilamina aquosa (40%) ao lado de Pd/C 5%, a pressão em torno de 5 atm por 24 horas. Após isolamento, que consistiu na filtração em celite e evaporação prévia do solvente, adicionou-se ao meio HCl concentrado. Houve a precipitação de um produto branco no meio reacional. Tal sólido correspondeu ao cloridrato de *l*-efedrina puro, de

acordo com análise espectrais de RMN ¹H, RMN ¹³C e HPLC quiral. A análise por HPLC quiral evidenciou > 99% de pureza química e > 99% de diastereosseletividade, tomando-se, como padrão, amostra pura e autêntica deste sal (Aldrich). Obteve-se um rendimento químico de 54% a partir da solução de PAC inicial. Para corroborar tais achados, o PAC foi submetido a aminação redutiva com a mesma amina anterior e utilizando, como agente de redução, borohidreto de sódio (NaBH_4) que, sabidamente, forneceria como produto uma mistura diastereoisomérica de *l*-(-)-efedrina e *l*-(-)-pseudo-efedrina. De fato, isto ocorreu e pode-se perceber por HPLC quiral dois sinais distintos, dos quais o de maior proporção teve o mesmo tempo de retenção (4 min.) do padrão de cloridrato de *l*-efedrina autêntico, nas mesmas condições (75:25). Tal sinal se mostrou corresponder àquele do produto de reação de hidrogenação que, no caso, evidenciou >99 % de diastereosseletividade.

Na literatura, o PAC é purificado antes de ser convertido na efedrina e o produto final é de novo purificado¹². A estereosseletividade do nosso procedimento, que usa Pd/C, é ainda maior que o previamente descrito, que empregou o catalisador mais oneroso Pt/C^{11f}.

O cloridrato de *l*-efedrina puro obtido, foi convertido em sua base livre com Sol. de NaOH em diclorometano.

O sulfato de *l*-efedrina foi obtido, similarmente ao cloridrato, substituindo o HCl por H₂SO₄. Todas as análises espectrais destes foram compatíveis.

A *l*-efedrina foi convertida eficientemente na *d*-pseudoefedrina, após devida epimerização, atestando procedimento da literatura¹⁶, em escala de centigramas.

Conclusões

A obtenção dos sais de efedrina a partir do PAC mostrou-se ser eficiente, com elevada pureza e >99% diastereosseletiva, sem requerer purificações excessivas no produto de reação. O rendimento químico foi bom, em torno de 54%. Na escala empregada não foi necessário o uso de solvente no meio reacional. O processo em geral mostrou-se facilmente exeqüível, barato e escalonável a nível industrial.

Materiais e Métodos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ¹H e ¹³C) foram obtidos a 200 ou 300 MHz e 50 MHz, respectivamente, em aparelho Bruker DRX - 200, - 300 (IQ - UFRJ), utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS) ou o hidrogênio residual do solvente deuterado. As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas como: s - simpleto; d - doubleto; m - multipleto; e sl - sinal largo.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos por espectrofotômetro Nicolet-Magna 760 (Departamento de Química Inorgânica - IQ - UFRJ), utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr). Os valores para as absorções são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm⁻¹). A determinação dos pontos de fusão foi realizada em aparelho Quimis 340/23, não corrigidos.

Nas cromatografias de camada fina (c.c.f.),

foram utilizadas cromatofolhas (8 x 1,5 cm) de alumínio de Kieselgel 60 F₂₅₄ com espessura de 0,25 mm (Merck). A visualização das substâncias em c.c.f. foi feita em lâmpada de UV (254-366 nm) ou por imersão em soluções reveladoras de funções químicas.

O equipamento de HPLC empregado era da marca Shimadzu LC-10AS, acoplado a uma coluna quiral Chiralbio column. Cloreto de *l*-efedrina comercial (Aldrich) foi usado como padrão cromatográfico (TR 4,15 min.).

A razão de eluição foi de 5 mL/min. (álcool isopropílico/EtOH 1:1) com detector de UV a 240 nm. Rotação ótica foi analisada em um polarímetro Perkin-Elmer 243B digital.

Síntese do cloridrato de *l*-efedrina (1 HCl) - A solução contendo o (-) PAC **6** (30 mL; 60%; Malladi Drugs & Pharmaceuticals Ltd) foi misturada com uma contendo metilamina em água (24 mL; 40%). Esta foi transferida para um reator de hidrogenação vítreo de 500 mL com 1,5 g de Pd/C 5%. A solução foi previamente agitada e, então, pressurizada a 3 atm com H₂ e esvaziado. Este processo foi repetido mais duas vezes, e novamente pressurizado a 5 atm. A reação ficou sob agitação a 1000 rpm por 24 horas, após o qual filtrou-se o meio reacional sobre celite, sendo o filtrado evaporado a 1/3 do volume inicial. A solução resultante foi resfriada em banho de gelo a 5 °C e tratada com HCl concentrado, gota a gota, até pH 2-3. O precipitado obtido foi filtrado e lavado com acetona gelada. Secou-se sob alto-vácuo (12,5 g; 54% baseado na massa de PAC inicial). p.f.: 214-216 °C; *d* = - 25 (c=5, H₂O); T.R. : 4,13 min (álcool isopropílico/ etanol 1:1); RMN ¹H (200 MHz, D₂O): 1,15 (d, 3H); 2,85 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 5,21 (d, 1H); 7,50 (m, 5H) RMN ¹³C (50 MHz, D₂O): 7,14; 28,18; 57,34; 68,82; 123,51; 125,84; 126,22; 135,87; I.V. (KBr) -cm⁻¹: 3339 (N-H); 3005 (C-H); 1592, 1466, 1404 (C-N); 1209, 1168, 1059 (C-O); 757, 708 (C-H).

Sulfato de *l*-efedrina - Foi obtido da mesma maneira acima, utilizando-se ácido sulfúrico (14.0 g) em substituição ao HCl, com resfriamento e ajuste do pH a 3. Após o mesmo isolamento anterior, obteve-se o sal sulfato como um sólido branco (14.0 g, 60%) p.f. 240-243 °C (dec.); $d_4^{20} = -30$ ($c=1$, H₂O); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 0,82 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,65 (m, 1H); 4,64 (d, 1H); 7,25 (m, 5H); I.V. (KBr) -cm⁻¹: 3277 (N-H); 3010 (C-H); 1589, 1455, 1428 (C-N); 1206, 1037 (C-O); 762, 702 (C-H)

***l*-efedrina base livre** - O cloridrato de *l*-efedrina (20 g) foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e tratado com solução de NaOH a 10% (50 mL), sobre agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. As fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada sobre pressão reduzida para fornecer a efedrina base livre como um óleo que posteriormente cristalizou (16 g, 98%). p.f.. 35-38 °C; $d_4^{20} = -43$ ($c=5$; CHCl₃); RMN ¹H (200 MHz, acetone): 1,17 (d, 3H); 2,83 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 5,18 (d, 1H); 7,48 (m, 5H); I.V. (KBr) -cm⁻¹: 3319 (N-H); 3057 (C-H); 1601, 1439, (C-N); 1156, 1061 (C-O); 791, 703 (C-H)

Referências

- 1- Marvin, A. K.; *Curr. Resp. Med. Rev.* **2008**, 4, 122;
- Fee, J. P. H.; *Pharmacology for Anaesthesiologists* **2005**, 147.
- 2- Rosini, M.; Bolognesi, M. L.; Giardina, D.; Minarini, A.; Tumiatti, V.; Melchiorre, C.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, 7, 147.
- 3- Abourashed, E. A.; El-Alfy, A. T.; Khan, I. A.; Walker, L.; *Phytotherapy Res.* **2003**, 17, 703.
- 4- Grue-Sørensen, G.; Spenser, I. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 2052.
- 5 - Grue-Sørensen, G.; Spenser, I. D.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1998**, 110, 3714.
- 6- Greenway, F. L.; *Obesity Reviews*, **2001**, 2, 199;
- Sousa, J. J.; Sousa, A.; Moura, M. J.; Podczec, F.; Newton, J. M.; *Int. J. Pharmac.* **2002**, 233, 111.
- 7 - Li, L.; Chen, J.; *Zh. Yiyao Gong. Zazhi* **2003**, 34, 202.
- 8- Reddy, G. V.; Rao, G. V.; Sreevani, V.; Iyengar, D. S.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 953; Testa, M. A.; Hajji, C.; Zaballos-Garcya, E.; Garcya-Segovia, A. B.; Sepúlveda-Arques, A.; *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, 12, 1369.
- 9 - Manske, R. F.; Johnson, T. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 1906.
- 10- Manske, R. F.; Johnson, T. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 580.
- 11- (a) Neuberg, C.; Hirsch, J.; **1921**, 115, 282; (b) Hildebrandt, G.; Klavehn, W.; **US Patent** 1956950, 1 may 1934; *Chem. Abstr.* **1934**, 28, 34090; (c) Goetz, G.; Iwan, P.; Hauer, P.; Breuer, M.; Pohl, M.; *Biotechnol. Bioeng.*, **2001**, 74, 317; (d) Smallridge, A. J.; Trehella, M. A.; Wilkinson, K. A.; World Patent Application WO03/018531, 6 March 2003; *Chem. Abstr.* **2003**, 138, 205242; (e) Masaya, I.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, 11, 495; (f) Astrová, M.; Kurc, L.; Cerveny, L.; *Res. Chem. Intermed.*, **2007**, 33, 663.
- 12- Shukla, V. B.; Madyar, V. R.; Khadilkar, B. M.; Kulkami, P. R.; *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2007**, 77, 137.
- 13- Cox, M.; Klass, G.; Wei, C.; Koo, W. M.; *Forensic Science International* **2009**, 189, 60.
- 14- Welsh, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 128.
- 15- Welsh, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 3500.
- 16- Dowd, W.; Krauss, R. C.; Freiter, E. R.; US Patent 4,237,304 2 december 1980; *Chem. Abstr.*, **1980**, 94.
- 17- Freudenberg, K.; Schoeffel, E.; Braun, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 234.



Associação Brasileira de Química



International Year of
CHEMISTRY
2011