

INGRID CHRISTOVAM MUGNAINI

Síntese Enantiosseletiva da Sertralina:
Estudo e proposta de nova rota quimioenzimática

Monografia apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Bacharel em
Química.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Márcio Santos Milagre
Co-orientadora: Ma. Laíza Araujo de Almeida

Araraquara
2021

FICHA CATALOGRÁFICA

M951s Mugnaini, Ingrid Christovam
Síntese enantiosseletiva da sertralina: estudo e proposta
de nova rota quimioenzimática / Ingrid Christovam
Mugnaini. – Araraquara : [s.n.], 2021
70 f. : il.

Trabalho de conclusão (bacharelado) – Universidade
Estadual Paulista, Instituto de Química
Orientador: Humberto Márcio Santos Milagre
Coorientador: Laíza Araujo de Almeida

1. Biocatálise. 2. Síntese orgânica. 3. Catálise. 4. Química
verde. 5. Lipase. I. Título.

INGRID CHRISTOVAM MUGNAINI

Síntese Enantiosseletiva da Sertralina: Estudo e proposta de nova rota
quimioenzimática

Monografia apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Bacharel em
Química.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Márcio Santos Milagre
Co-orientadora: Ma. Laíza Araujo de Almeida

Araraquara, 02 de março de 2021

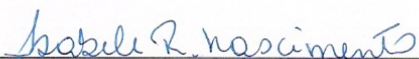
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Humberto Márcio Santos Milagre
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Ian Castro Gamboa
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Profa. Dra. Isabele Rodrigues Nascimento
Instituto de Química – UNESP, Araraquara

*Dedico este trabalho à minha mãe,
que me apoiou e proporcionou toda força.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Humberto, pela oportunidade, pelos ensinamentos e pela confiança.

À minha co-orientadora, Ma. Laíza, por todo o apoio, ajuda e paciência.

À Profa. Dra. Cíntia, pelo trabalho feito ao grupo, ao IQ e à comunidade científica.

Aos colegas do Milagre Research Group, Laerte, Mariana, Pedro, Thaís, Shirley e Íris, pelas festas, risadas, carinho e suporte.

Ao Instituto de Química e à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” pela infraestrutura e o conhecimento que recebi ao longo da graduação.

À CAPES pela manutenção do portal de periódicos.

Ao CNPq, FAPESP, CERSusChem e INCT-BioNat pelo auxílio financeiro ao grupo de pesquisa.

À minha família, em especial minha mãe, Susi, pelo auxílio, incentivo, carinho e compreensão.

Aos grandes amigos que a UNESP me trouxe, Bruna, Rafaella, Eduardo, Matheus e tantos outros que ouviram meus desabafos e me deram força para continuar.

À Marina, por me incentivar, inspirar, apoiar e ajudar cada dia mais.

“O começo de todas as ciências é o espanto de as coisas serem o que são”

(Aristóteles)

RESUMO

A sertralina (Zoloft®) é um dos medicamentos mais importantes na indústria de psicofármacos, tendo seu uso aprovado no tratamento de diversas condições psicológicas. Pertence à classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), que atuam de forma a aumentar os níveis de serotonina na fenda sináptica e são chamados seletivos por não possuírem atividade significativa em outros neurotransmissores. Sua estrutura tridimensional conta com dois centros estereogênicos, portanto, existem quatro estereoisômeros: *cis*-(1*S*, 4*S*)-, *cis*-(1*R*, 4*R*)-, *trans*-(1*S*, 4*R*)- e *trans*-(1*R*, 4*S*)-, sendo apenas o primeiro de interesse industrial. A pureza enantiomérica é conhecida na indústria como um importante fator para a garantia da segurança do fármaco e dessa forma, a busca por rotas sintéticas que tem como resultado produtos com alto valor de rendimento e excesso enantiomérico é crescente.

Nesse contexto, o presente trabalho apresenta e avalia de forma detalhada a síntese industrial do Zoloft®, desde sua primeira rota sintética até a utilizada atualmente, além de outras duas propostas quimioenzimáticas existentes na literatura e adequadas à química verde. Ao final, é apresentada uma nova proposta quimioenzimática, que tem como etapa principal a Resolução Cinética Dinâmica de um álcool secundário através de enzima (lipase B de *Candida antarctica*) combinada a um sal inorgânico (sulfato de vanadila). Essa etapa é baseada na metodologia desenvolvida pelo Milagre Research Group para a síntese enantiosseletiva de álcoois secundários quirais e oferece como principais vantagens o menor investimento monetário, menor dano ao meio ambiente e facilidade de manuseio, além da possibilidade de reciclagem e reutilização dos catalisadores.

Palavras-chave: Biocatálise, sertralina, síntese orgânica, enantiosseletividade.

ABSTRACT

Sertraline is one of the most important drugs in the psychotropic industry, and its use has been approved in the treatment of various psychological conditions. It belongs to the class of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), which act in order to increase the levels of serotonin in the synaptic cleft and are called selective because they do not have significant activity in other neurotransmitters. Its three-dimensional structure has two stereogenic centers, therefore, there are four stereoisomers: *cis*-(1*S*, 4*S*)-, *cis*-(1*R*, 4*R*)-, *trans*-(1*S*, 4*R*)- and *trans*-(1*R*, 4*S*)-, being only the first one of industrial interest. Enantiomeric purity is known in the industry as an important factor in guaranteeing the safety of the drug and, thus, the search for synthetic routes that results in products with high yield value and enantiomeric excess is growing.

In this context, the present work presents and evaluates in detail the industrial synthesis of Zoloft®, from its first synthetic route to the one currently used, in addition to two other chemoenzymatic proposals existing in the literature and suitable for green chemistry. At the end, a new chemoenzymatic proposal is presented, which has as main stage the Dynamic Kinetic Resolution of a secondary alcohol through enzyme (*Candida antarctica* lipase B) combined with an inorganic salt (vanadyl sulfate). This step is based on the methodology developed by Milagre Research Group for the enantioselective synthesis of chiral secondary alcohols and offers as main advantages the lower monetary investment, less damage to the environment and ease of handling, in addition to the possibility of recycling and reusing the catalysts.

Keywords: Biocatalysis, sertraline, organic synthesis, enantioselectivity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas moleculares da tametralina (à esquerda) e da sertralina (à direita).	17
Figura 2: Série de compostos <i>trans</i>	19
Figura 3: Série de compostos <i>cis</i>	21
Figura 4: Fenda sináptica antes (a), durante (b) e após (c) tratamento com ISRS. .	24
Figura 5: Enantiômeros da Sertralina.	29
Figura 6: Forma cristalina do Zoloft® contendo três celas unitárias.	32
Figura 7: Opções potenciais de síntese da sertralina.	38
Figura 8: Comparação entre solventes utilizados nas rotas antiga (a) e atual (b). ...	41
Figura 9: Os 12 princípios da química verde.	42
Figura 10: Esquema representativo de uma RCD.	44
Figura 11: Diol bicíclico de interesse e catalisadores metálicos estudados.	45
Figura 12: Representação ilustrada da regra de Kazlauskas, onde o enantiômero à esquerda é o que se acomoda melhor nas cavidades do sítio ativo da lipase (G = grupo mais volumoso; P = grupo menos volumoso).	53
Figura 13: Compartimentalização de CALB e VOSO ₄ via separação física por sistema com tubo de Teflon.	55

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Abordagens de obtenção de compostos quirais enantiomericamente puros.	31
Esquema 2: Primeira rota sintética publicada para os derivados de <i>cis</i> -4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftelamina.....	34
Esquema 3: Conversão do enantiômero indesejado 8 (1R, 4R) em tetralona.....	35
Esquema 4: Reação dupla de Friedel-Crafts com ácidos próticos.....	36
Esquema 5: Rota direta para obtenção de tetralona racêmica substituída 6	37
Esquema 6: Rota sintética utilizando difeniloxazaborolidina como catalisador.	39
Esquema 7: Rota sintética atual de sertralina partindo de tetralona racêmica substituída 6	40
Esquema 8: TCAD do diol precursor da sertralina 16	46
Esquema 9: Hidrólise simples para produção de diol enantiomericamente enriquecido 16	46
Esquema 10: Hidroxicetona e dicetona, 21 e 22 , produzidas na oxidação catalisada pelo complexo 18	47
Esquema 11: Síntese da sertralina a partir da hidroxicetona 21	47
Esquema 12: Síntese da sertralina utilizando KREDs.....	49
Esquema 13: Biorredução da tetralona racêmica por KREDs dependentes de NAPH.	49
Esquema 14: Síntese total da sertralina proposta no presente trabalho, com destaque para a etapa de RCD.....	52
Esquema 15: Mecanismo da reação catalisada por lipase (Y = O, NH).....	54
Esquema 16: Mecanismo de racemização de (<i>S</i>)- α -tetralol catalisada VOSO ₄	55
Esquema 17: Redução da α -tetralona 27 com borohidreto de sódio.....	56
Esquema 18: RCD do α -tetralol 28 , etapa chave da síntese proposta.....	57

Esquema 19: Preparação do composto 21 (1R) por oxidação seguida de hidrólise.....	58
Esquema 20: Etapas que envolvem a adição de Grignard, resultando na formação do composto 25 (1R)	59
Esquema 21: Regeneração da hidroxila após a proteção para adição de Grignard.	60
Esquema 22: Hidrogenação com estabelecimento do estereocentro na posição 4 .	61
Esquema 23: Formação da sertralina a partir do tetralol substituído 26 (1R, 4S)	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Série de compostos <i>trans</i>	20
Tabela 2: Série de compostos <i>cis</i>	22
Tabela 3: Avaliação pós resolução	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α - rotação óptica

5-HT - 5-hidroxitriptamina (serotonina)

5-HTP - 5-hidroxitriptofano

ACS - *American Chemical Society*

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Asp - aspartato

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AZADO - 2-azaadamantano-N-óxido

CAL B - lipase B de *Candida antarctica* (CALB)

CC - cromatografia contínua

CG-DIC - cromatografia gasosa acoplada ao detector de ionização em chama

CG-EM - cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas

CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Performance

CYP - citocromo P 450

DBU - 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno

DCM - diclorometano

DPPA - difenil fosforil azida

DMAP - 4-dimetilamino piridina

E - enantioseletividade

EC - *enzyme commission*

ee - excesso enantiomérico

EPA - Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*Environmental Protection Agency*)

Et₃N - trietilamina

Eq. - equivalentes

FDA - *Food and Drug Administration*

His - histidina

IC₅₀ - concentração inibitória média

ISRS - Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina

IV - infravermelho
KREDS - cetoreduases
MsCl - cloreto de metanossulfonila
NADPH - nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NE - norepinefrina
Nu - nucleófilo
Pd/C - Paládio em Carbono (carvão ativo)
pH - potencial hidrogeniônico
RC - Resolução Cinética
RCD - Resolução Cinética Dinâmica
RMN - ressonância magnética nuclear
Ser - serina
STPM - Síndrome da Tensão Pré-Menstrual
TBDPS - terc-butildifenilsilil
TCA - Transformação Cinética Assimétrica
TCAD - Transformação Cinética Assimétrica Dinâmica
TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDPM - Transtorno Disfórico Pré-Menstrual
TEMPO - (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil
TEPT - Transtorno de Estresse Pós-Traumático
THF - tetrahidrofurano
TOC - Transtorno Obsessivo Compulsivo

SUMÁRIO

1	Introdução	16
1.1	História da sertralina	16
1.2	Relação estrutura-atividade e mecanismo de ação	18
1.2.1	Relação estrutura-atividade	19
1.2.2	Farmacologia	24
1.2.2.1	Farmacodinâmica.....	24
1.2.2.2	Farmacocinética.....	25
1.3	Aplicações	26
1.3.1	Depressão maior	26
1.3.2	Distimia	27
1.3.3	Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).....	27
1.3.4	Fobia social	28
1.3.5	Síndrome do pânico	28
1.3.6	Transtorno do estresse pós traumático (TEPT)	28
1.3.7	Outras condições	29
1.4	Estrutura e quiralidade.....	29
2	Objetivo	33
2.1	Objetivo geral.....	33
2.2	Objetivos específicos	33
3	Análise das rotas sintéticas da Sertralina	33
3.1	Rota sintética do Zoloft®	33
3.2	Química verde	41
3.3	Rotas biocatalíticas ou quimioenzimáticas existentes na literatura	44
4	Proposta de rota sintética quimioenzimática para a Sertralina	51
4.1	Fundamentação da proposta	51
4.2	Rota sintética quimioenzimática	56

4.3 Avaliação crítica da proposta.....	63
4.3.1 Resultados esperados.....	63
4.3.2 Vantagens e desafios.....	63
5 Conclusões	65
6 Referências.....	66

1 Introdução

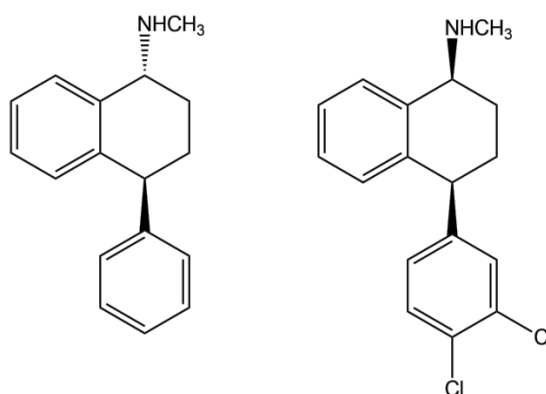
1.1 História da sertralina

A história dos medicamentos para o tratamento da depressão começou na década de 1950, quando o composto reserpina foi isolado do extrato das raízes de *Rauwolfia serpentina* Benth, e descobriu-se que, além de possuir atividade anti-hipertensiva e tranquilizante, ele também induzia ao estado depressivo em alguns pacientes normais, esgotando o neurotransmissor norepinefrina central e periféricamente e serotonina centralmente (WELCH, 1995). Acreditava-se que a reserpina interferia na ligação interneuronal da norepinefrina e da serotonina, que, assim, podem se difundir livremente (SCHILDKRAUT, 1965). Com a ligação entre o efeito psicológico e a causa bioquímica aparente, surgiu a hipótese das monoaminas (ou hipótese monoaminérgica), que se baseia na deficiência de aminas biogênicas como a causa da depressão. As primeiras hipóteses monoaminérgicas de Schildkraut (1965) e Bunney e Davis (1965) foram denominadas hipóteses catecolaminérgicas pois associavam a depressão com a deficiência de catecolaminas (norepinefrina, serotonina e dopamina) (BAHLS, 1999). Foi observado que a imipramina apresentou ação antidepressiva e a iproniazida apresentou melhora no humor de pacientes deprimidos, ligando-as à hipótese monoaminérgica. Ambos compostos apresentam efeitos colaterais, mas sua caracterização contribuiu com o desenvolvimento de medicamentos mais seguros. A partir da imipramina foram desenvolvidos os antidepressivos tricíclicos, que foram muito utilizados até a década de 80 (WELCH, 1995). Esses antidepressivos agem na pré-sinapse de forma a bloquear a recaptura de monoaminas, enquanto que atividade pós-sináptica, juntamente com sua interação com alguns receptores (colinérgicos, histaminérgicos de tipo 1, α_2 e β -adrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos), são os principais responsáveis pelos efeitos colaterais (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A hipótese serotoninérgica de Van Praag e Korf (1971) teve grande impulso com o desenvolvimento da classe de antidepressivos chamados Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS) (BAHLS, 1999). Os primeiros agentes, zimelidina, fluvoxamina e citalopram, exercem efeito antidepressivo e mais benigno em comparação com os agentes tricíclicos, o que motivou a busca por mais compostos dessa classe. Nesse contexto, foi sintetizada a tametralina (**Figura 1**), um bloqueador

de absorção de norepinefrina estruturalmente novo cuja atividade era dependente da geometria da molécula, ou seja, estereosseletiva. Em 1977, Dr. B. Kenneth Koe, do Departamento de Farmacologia da Pfizer, comparou as características estruturais de vários inibidores de captação estruturalmente divergentes e mais ou menos potentes e seletivos e solicitou ao químico Wellard M. Welch que modificasse a tametralina através da adição de grupos substituintes no anel fenil, resultando em um produto que atuaria como um Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina. Após essas modificações, um composto foi selecionado para avaliações como um candidato a antidepressivo em 1979 e recebeu o nome de sertralina (**Figura 1**) (WELCH, 1995).

Figura 1: Estruturas moleculares da tametralina (à esquerda) e da sertralina (à direita).



O novo composto passou por testes em laboratório a fim de determinar sua atividade antes da disponibilização para testes clínicos. Um desses testes consistia na observação de que níveis elevados de serotonina causam uma síndrome comportamental em ratos e o bloqueio da absorção de serotonina pode potencializar seu precursor, 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Quando a sertralina foi administrada por via oral em ratos pré-tratados com 5-HTP, sintomas anormais foram observados, demonstrando que o composto é eficaz em bloquear a absorção da serotonina e é absorvido por via oral. Outro teste feito é chamado de paradigma do desespero comportamental, em que ratos são colocados em ambientes adversos e o período de tempo em que eles lutam para fugir é aumentado pela dose de agentes antidepressivos. Nesse teste, foi observado que a sertralina apresentou excelentes resultados, quase linearmente dependentes da dose fornecida (WELCH, 1995).

Quanto aos efeitos colaterais, era esperado que a sertralina não apresentasse o mesmo perfil dos antidepressivos tricíclicos, por não agir nos sistemas

noradrenérgicos nem colinérgicos. Outros efeitos colaterais, como propriedades sedativas e ganho de peso foram associados ao bloqueio dos receptores de histamina H₁, e hipotensão postural, tontura e taquicardia reflexa têm sido associadas à afinidade pelo receptor adrenérgico α_1 . A sertralina mostrou pouca ou nenhuma afinidade para esses receptores e, portanto, não era esperado que exibisse este tipo de efeito colateral. Também não foram observados efeitos significativos na pressão sanguínea ou na frequência cardíaca nos testes realizados em cães. Finalmente, foram feitos testes *ex vivo* onde a sertralina foi administrada a grupos de animais e a capacidade dos tecidos do sistema nervoso central de captar serotonina foi medida, estabelecendo ao composto um tempo de meia vida de 12 horas (WELCH, 1995; KOE, *et al.*, 1983).

Após avaliação clínica, a sertralina foi aprovada nos Estados Unidos em novembro de 1991 e oficialmente lançada em fevereiro de 1992 com o nome comercial Zoloft® (WELCH, 1995). Atualmente, medicamentos antidepressivos vem sendo cada vez mais prescritos mundialmente e entre estes, a sertralina é um dos que tem maior destaque. Nos Estados Unidos, a sertralina foi o antidepressivo mais prescrito em 2013, atingindo mais de 41 milhões de prescrições e em 2016 e 2018, foi o medicamento psiquiátrico mais prescrito (GROHOL, 2016, 2017, 2019).

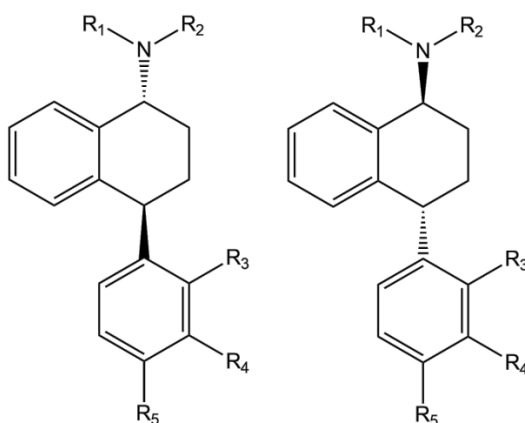
1.2 Relação estrutura-atividade e mecanismo de ação

A serotonina é um dos neurotransmissores que transportam sinais entre as células cerebrais. A recaptção é o processo pelo qual os neurotransmissores são reabsorvidos naturalmente de volta às células nervosas do cérebro depois de serem liberados. Os inibidores da recaptção impedem que isso aconteça e mantêm os níveis dos neurotransmissores mais elevados, o que melhora a comunicação entre as células nervosas e, assim, fortalece os circuitos cerebrais que regulam o humor. Os ISRSs, como a sertralina, são chamados de seletivos porque parecem afetar principalmente a serotonina, não outros neurotransmissores. Eles podem aliviar os sintomas de depressão moderada a grave, são relativamente seguros e geralmente causam menos efeitos colaterais do que outros tipos de antidepressivos (SETHI; BHUSHAN, 2019).

1.2.1 Relação estrutura-atividade

Em um estudo realizado por Willard Welch em 1977, a relação estrutura-atividade da sertralina e seus análogos foi avaliada. Os substituintes e as posições estudadas foram relatadas nas Tabelas 1, 2 e 3 abaixo (WELCH, 1995). Quanto à inibição de 5-HT na série *trans*, o composto I, que não possui nenhuma substituição, apresenta inibição fraca, enquanto a substituição com halogênios retiradores de elétrons na posição 4 resultou em maior inibição do neurotransmissor. Uma segunda substituição com cloro na posição 3 resultou no derivado *trans* mais potente, o composto VII, enquanto que na posição 2, houve grande perda de atividade. Outras substituições também foram testadas: com um grupo metoxi na posição 2 houve diminuição, mas nas posições 3 e 4 houve aumento da atividade, enquanto que com trifluorometil, houve diminuição da inibição. Essas descobertas sugeriram que existem requisitos estéricos e eletrônicos para atividade potente na série *trans*. A metilação de alguns compostos parece não influenciar na atividade de 5-HT (WELCH, 1995).

Figura 2: Série de compostos *trans*.



Fonte: Adaptado de Welch (WELCH, 1995)

Tabela 1: Série de compostos *trans*

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Inibição IC ₅₀ (μM)		
						DA	5-HT	NE
I	H	CH ₃	H	H	H	0.21	1.48	0.04
II	H	CH ₃	H	H	F	0.22	0.58	0.03
III	H	CH ₃	H	H	Cl	0.10	0.12	0.03
IV	H	CH ₃	H	H	Br	0.08	0.09	0.03
V	H	CH ₃	H	H	CF ₃	4.40	0.43	0.69
VI	H	CH ₃	H	CF ₃	H	2.60	0.39	0.26
VII	H	CH ₃	H	Cl	Cl	0.06	0.05	0.02
VIII	H	CH ₃	Cl	H	Cl	6.10	1.05	0.97
IX	H	CH ₃	H	CF ₃	Cl	7.30	1.40	0.89
X	H	CH ₃	H	CH ₃	F	1.20	0.60	0.34
XI	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	0.40	0.38	0.15
XII	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	0.53	0.34	0.06
XIII	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	5.70	4.50	0.48
XIV	H	CH ₃	H	H	OC ₄ H ₉	6.80	7.00	1.15
XV	H	CH ₃	H	H	OC ₆ H ₅	8.40	12.0	2.30
XVI	CH ₃	CH ₃	H	H	H	0.84	0.46	0.14
XVII	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	0.38	0.12	0.13
XVIII	CH ₃	CH ₃	H	H	CF ₃	9.80	0.49	4.70
XIX	CH ₃	CH ₃	H	CF ₃	H	6.10	0.22	1.40
XX	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Cl	0.17	0.04	0.04

IC₅₀: concentração da substância que causa 50% de inibição na atividade do neurotransmissor.

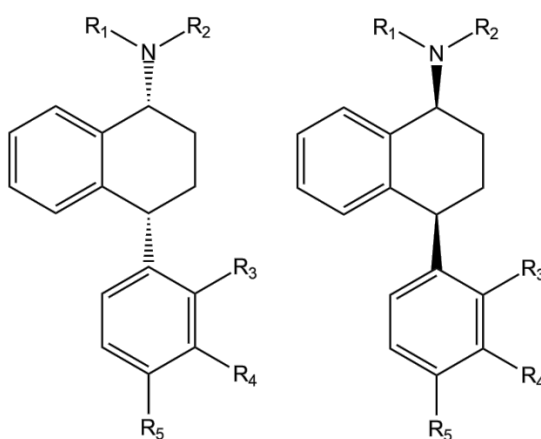
NE: norepinefrina; 5-HT: serotonina; DA: dopamina

Fonte: Adaptado de Welch (WELCH, 1995)

Os únicos diastereoisômeros *cis* que apresentaram inibição da captação de 5-HT potente e seletiva nos ensaios *in vitro* da tametralina foram análogos substituídos com cloro na posição 4 e nas posições 3 e 4, assim sendo reconhecido que esta série tinha excelente potencial. O análogo não substituído não tem capacidade de interagir

com proteínas de ligação de captação. A substituição de grupos retiradores de elétrons na posição 4 em geral levou a um aumento da potência de bloqueio de absorção de 5-HT, assim como o análogo 3-trifluorometil, mas a substituição de grupos alcóxi em geral levou à diminuição desta. A dissustituição de grupos retiradores de elétrons nas posições 3 e 4 levou a compostos bloqueadores seletivos e potentes de absorção de 5-HT, especialmente o composto **XXVII**, já na substituição na posição 2 houve uma diminuição na seletividade. A metilação das aminas resultou, em geral, na retenção da seletividade e da potência, porém, os análogos não metilados foram substancialmente menos potentes no modelo de bloqueio de captação, o que foi considerado desejável, uma vez que se imaginou que a principal rota de degradação metabólica desses compostos seria por meio de um processo de desmetilação e oxidação (WELCH, 1995).

Figura 3: Série de compostos *cis*.



Fonte: Adaptado de Welch (WELCH, 1995)

Tabela 2: Série de compostos *cis*

Composto						Inibição IC ₅₀ (μM)		
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	DA	5-HT	NE
XXI	H	CH ₃	H	H	H	5.10	3.50	1.86
XXII	H	CH ₃	H	H	F	4.70	1.70	2.30
XXIII	H	CH ₃	H	H	Cl	1.38	0.26	1.41
XXIV	H	CH ₃	H	H	Br	1.60	0.19	1.40
XXV	H	CH ₃	H	H	CF ₃	7.80	0.82	9.80
XXVI	H	CH ₃	H	CF ₃	H	2.54	0.25	2.55
XXVII	H	CH ₃	H	Cl	Cl	0.52	0.07	0.72
XXVIII	H	CH ₃	Cl	H	Cl	1.70	0.50	0.31
XXIX	H	CH ₃	H	CF ₃	Cl	1.50	0.22	4.30
XXX	H	CH ₃	H	CH ₃	F	0.85	0.38	3.30
XXXI	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	4.20	0.70	3.00
XXXII	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	5.00	0.76	1.40
XXXIII	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	11.2	4.20	2.30
XXXIV	H	CH ₃	H	H	OC ₄ H ₉	12.5	5.80	0.94
XXXV	H	CH ₃	H	H	OC ₆ H ₅	6.80	9.40	3.90
XXXVI	CH ₃	CH ₃	H	H	H	10.0	1.60	0.31
XXXVII	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	5.60	0.24	1.16
XXXVIII	CH ₃	CH ₃	H	H	CF ₃	12.2	0.35	14.2
XXXIX	CH ₃	CH ₃	H	CF ₃	H	7.00	0.19	0.98
XL	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Cl	2.00	0.07	0.40
XLI	H	H	H	Cl	Cl	1.25	0.40	0.25
XLII	H	H	H	CF ₃	H	4.70	4.10	3.50
XLIII	H	H	H	H	CF ₃	10.0	5.60	7.50

IC₅₀: concentração da substância que causa 50% de inibição na atividade do neurotransmissor.

NE: norepinefrina; 5-HT: serotonina; DA: dopamina

Fonte: Adaptado de Welch (WELCH, 1995).

A resolução dos racematos *trans*, por exemplo o composto **VII**, nos enantiômeros (1*R*, 4*S*) e (1*S*, 4*R*) demonstrou que a atividade de bloqueio de absorção se deve aos enantiômeros de configuração (1*R*, 4*S*), sendo esses mais potentes. Porém, esses compostos causaram bloqueio na captação no neurotransmissor dopamina (DA), o que pode causar efeitos colaterais graves, assim, foram descartados. A resolução de compostos *cis*, por outro lado, apresentou maior seletividade. Por exemplo, na resolução do racemato **XXVII**, o enantiômero (1*R*, 4*S*) apresentou atividade apenas de bloqueio de captação de 5-HT, enquanto a atividade de DA foi encontrada no enantiômero (1*S*, 4*R*). Esta separação aumentou a atividade desejável e reduziu a propensão para efeitos colaterais (WELCH, 1995; BUDÁU, 2017).

Esta descoberta foi geral para todos os compostos *cis* resolvidos, mas é particularmente notável no composto **XXVII (1*R*, 4*S*)**, que se destaca em termos de potência e seletividade, sendo posteriormente definido como a sertralina (WELCH, 1995).

Tabela 3: Avaliação pós resolução

Composto	Conformação	α	Substituição	Inibição IC ₅₀ (μ M)		
				DA	5-HT	NE
VII	<i>trans</i>		3,4-Cl	0.06	0.05	0.022
VII (1<i>R</i>, 4<i>S</i>)		+41.0		0.044	0.039	0.01
VII (1<i>S</i>, 4<i>R</i>)		-39.2		0.27	0.47	0.044
XXVII	<i>cis</i>		3,4-Cl	0.52	0.074	0.72
XXVII (1<i>S</i>, 4<i>S</i>)		+37.9		1.30	0.06	1.20
XXVII (1<i>R</i>, 4<i>R</i>)		-37.2		0.32	0.46	0.30

α : rotação óptica

IC₅₀: concentração da substância que causa 50% de inibição na atividade do neurotransmissor.

NE: norepinefrina; 5-HT: serotonina; DA: dopamina

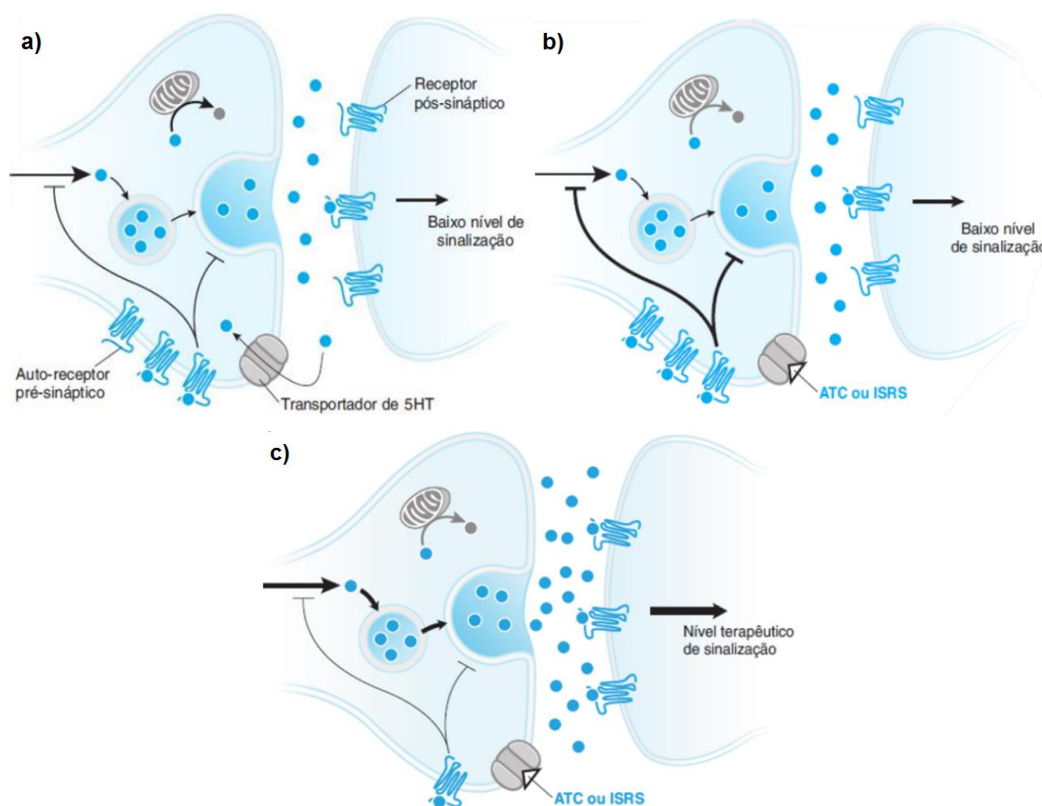
Fonte: Adaptado de Welch (WELCH, 1995)

1.2.2 Farmacologia

1.2.2.1 Farmacodinâmica

Após a administração, a sertralina, assim como outros ISRSs, bloqueia as bombas de recaptação de serotonina nos dendritos e no axônio. Inicialmente, isso faz com que a serotonina aumente apenas na área somatodendrítica, que faz com que os autorreceptores de serotonina 5-HT_{1A} se regulem negativamente, levando a um aumento da liberação de serotonina no axônio. Finalmente, o aumento da serotonina na fenda sináptica faz com que os receptores pós-sinápticos diminuam a regulação, que retorna o neurônio ao seu estado normal. A sertralina diminui indiretamente os adrenoceptores pós-sinápticos, mas tem apenas efeitos fracos na recaptação direta de norepinefrina e dopamina (MCRAE; BRADY, 2001; MURDOCH; MCTAVISH, 1992).

Figura 4: Fenda sináptica antes (a), durante (b) e após (c) tratamento com ISRS.



Fonte: Adaptado de Golan (GOLAN et al., 2011).

A inibição da recaptação da serotonina em vias específicas do sistema nervoso central pode explicar os efeitos terapêuticos da sertralina. Por exemplo, sua eficácia na depressão pode estar relacionada à desinibição da serotonina na via da rafe do mesencéfalo para o córtex pré-frontal, enquanto seus efeitos no TOC parecem estar ligados à desinibição da via para os gânglios basais. Atuar em outros receptores de serotonina, como os receptores 5-HT₂ e 5-HT₃, explica alguns dos efeitos colaterais clínicos da sertralina e outros ISRSs, como ansiedade, disfunção sexual e desconforto gastrointestinal (MCRAE; BRADY, 2001).

1.2.2.2 Farmacocinética

A sertralina é absorvida lentamente após a administração oral, com picos de concentração plasmática de 20–55 µg/L ocorrendo após 4 a 8 horas. O composto liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 98,5%) e tem um volume de distribuição estimado de 25 L/kg. A meia-vida da sertralina é de 24 a 26 horas, permitindo que seja administrada uma dose ao dia, o que diminui a probabilidade de efeitos colaterais por acúmulo, e as concentrações plasmáticas necessárias são atingidas em uma semana, levando à um início de ação terapêutica rápido. Um perfil farmacocinético linear (concentração plasmática proporcional à dose administrada) foi demonstrado no intervalo de dose clínica comum de sertralina de 50 a 200 mg por dia (MCRAE; BRADY, 2001; MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001).

A sertralina é extensamente metabolizada pelo fígado por meio das vias oxidativa e de glucuronidação. Pelo menos cinco isoformas de citocromo (CYP) 450 (2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) estão envolvidas no metabolismo da sertralina; o medicamento inibe levemente a isoenzima CYP2D6, resultando em um aumento nos níveis plasmáticos de um substrato CYP2D6 coadministrado, no entanto, seu efeito no CYP1A2, CYP3A34, CYP2C9 e CYP2C19 parece mínimo. O principal metabólito da sertralina é a desmetilsertralina, que tem meia-vida de 62 a 104 horas e apenas 5 – 10% da potência inibidora da recaptação da serotonina de seu composto original e tem um efeito moderado nas enzimas do citocromo P450 semelhante ao da sertralina, mas tem uma meia-vida três vezes mais longa, por isso esse efeito é prolongado (MCRAE; BRADY, 2001; MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001).

O perfil farmacocinético prevê que a sertralina seja favorável quanto à interação medicamentosa, mas ela é altamente ligada às proteínas plasmáticas e pode interagir com outros medicamentos ligados às mesmas proteínas. A interação medicamentosa mais perigosa relacionada à sertralina é a síndrome serotoninérgica, resultante de um estado hiperserotoninérgico tóxico que se manifesta como alterações no estado mental e no comportamento, anormalidades do sistema motor e instabilidade autonômica. Acredita-se que resulte de um aumento repentino na disponibilidade de serotonina no sistema nervoso central. Uma possível síndrome da serotonina foi descrita com a co-administração de sertralina e outros agentes, como tramadol, utilizado como analgésico, amantadina e carbidopa-levodopa, utilizados no tratamento da doença de Parkinson (MCRAE; BRADY, 2001).

1.3 Aplicações

De acordo com a Nota Técnica N° 52/2012 do Ministério da Saúde, os usos aprovados no Brasil incluem, para adultos, o tratamento da depressão e depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), Transtorno do Pânico, Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), Fobia Social (Transtorno da Ansiedade Social). Em crianças e adolescentes, está indicado apenas no tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). A utilização do medicamento e suas consequências clínicas em outros casos são de responsabilidade do médico (BRASIL, 2012). O medicamento, cloridrato de sertralina, possui 24 registros de diferentes laboratórios na ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de acordo com o portal de consultas da entidade em janeiro de 2021.

1.3.1 Depressão maior

Em estudos controlados por placebo, os pacientes tratados para depressão maior que foram mantidos com sertralina apresentaram melhora com menor ocorrência de recaídas por até 24 semanas após o tratamento em relação aos pacientes que receberam placebo (MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001). Também

foi avaliado o uso da sertralina no tratamento da depressão maior em comparação com outros ISRSs, como citalopram, fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina e, em geral, a sertralina demonstrou eficácia maior ou equivalente. Em comparação com o citalopram, uma redução significativa da depressão foi aparente em apenas 2 semanas, sem diferenças estatisticamente significativas, e tolerabilidade semelhante (EKSELIUS; VON KNORRING; EBERHARD, 1997). Com a fluoxetina, a sertralina demonstrou eficácia comparável, porém é favorecida em qualidade de vida, termos econômicos e ocorrência de efeitos colaterais (MCRAE; BRADY, 2001). Quanto a paroxetina (ZANARDI *et al.*, 1996) e a fluvoxamina (NEMEROFF *et al.*, 1995), novamente os medicamentos demonstraram eficácia semelhante, com a sertralina tendo menor ocorrência de efeitos colaterais.

1.3.2 Distímia

A distímia é caracterizada por uma depressão leve, porém, persistente. Vários estudos incorporaram medidas dos sintomas e do aspecto psicossocial. Neles, o uso de sertralina resultou em melhora da função psicossocial, bem como redução dos sintomas em distímia de início precoce e tardio (MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001).

1.3.3 Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

Estudos randomizados e controlados demonstraram a eficácia da sertralina versus placebo no tratamento do TOC. Pacientes com TOC que responderam à sertralina em 3 meses tiveram melhora sustentada ao longo de mais 40 semanas de terapia, e um estudo adicional mostrou que os benefícios foram sustentados e talvez aumentados, ao longo de 52 semanas de terapia. Além da eficácia para o TOC, uma série de relatos de caso sugeriram que a sertralina pode ser eficaz em distúrbios do espectro do TOC, como tricotilomania e parafilia, bulimia nervosa, cutucada compulsiva na pele e síndrome de Tourette com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001).

1.3.4 Fobia social

Vários estudos relataram a eficácia da sertralina no tratamento da fobia social. Um deles, duplo-cego, de sertralina com placebo, relatou uma diminuição estatisticamente significativa na Escala de Ansiedade Social de Liebowitz após 10 semanas de tratamento (MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001). Outro estudo duplo-cego, de 20 semanas, demonstrou que a sertralina é eficaz no tratamento da fobia social generalizada em adultos, considerando que 53% dos pacientes respondem à medicação (VAN DER LINDEN; STEIN; VAN BALKOM, 2000). Um estudo randomizado e controlado de acompanhamento de 24 semanas demonstrou que a sertralina é eficaz também na prevenção da recaída da fobia social (WALKER *et al.*, 2000).

1.3.5 Síndrome do pânico

Existem vários estudos da sertralina no tratamento da síndrome do pânico, nos quais os pacientes que receberam sertralina demonstraram frequência significativamente reduzida de ataques de pânico em comparação com o grupo que recebeu placebo. Não foi demonstrada nenhuma relação entre a dose e o efeito observado, já que diferentes dosagens resultaram em eficiências comparáveis (MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001).

1.3.6 Transtorno do estresse pós traumático (TEPT)

A sertralina foi estudada no tratamento do TEPT com veteranos de combate. Mais de 30% deles, com diagnóstico duplo de TEPT e depressão maior, mostraram melhora significativa (MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001). Em mulheres com TEPT vítimas de assédio sexual, o uso da sertralina também levou à melhora do quadro (ROTHBAUM; NINAN; THOMAS, 1996). Em geral, a sertralina apresentou melhora nas variáveis mais importantes com baixa ocorrência de efeitos colaterais, levando à aprovação do medicamento nos Estados Unidos para tratamento de TEPT pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999 (MCRAE; BRADY, 2001).

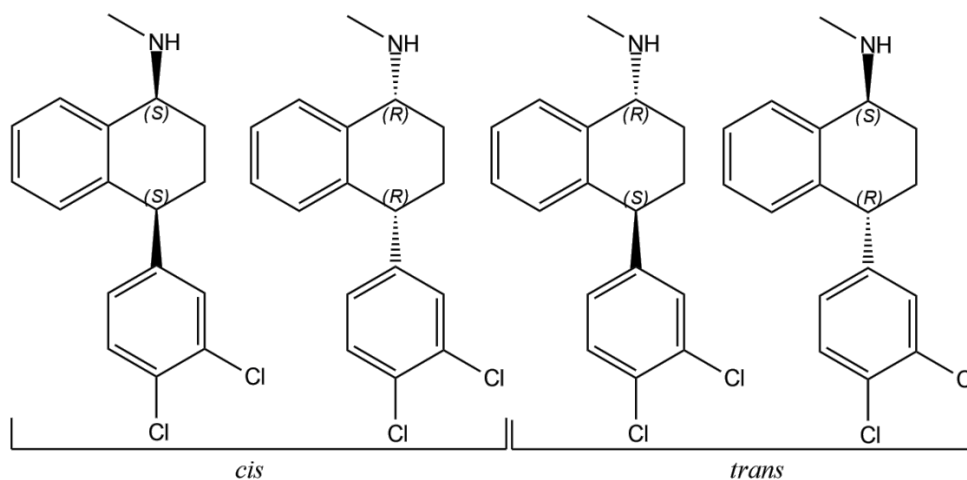
1.3.7 Outras condições

Em relatos de casos, a sertralina demonstrou ser eficaz no tratamento de transtornos do humor, associados a condições neurológicas e médicas, incluindo a doença de Parkinson; Doença de Huntington; choro patológico pós acidente vascular cerebral (AVC); labilidade de humor associada ao AVC; esclerose múltipla; transtorno invasivo do desenvolvimento em crianças, adolescentes e adultos; TDAH e síndrome de Gilles de la Tourette; e comportamento violento impulsivo mal definido. Parece também ser eficaz e bem tolerada em pacientes com sintomas depressivos que apresentam doenças médicas como diabetes mellitus, endometriose, AIDS ou dor torácica não cardíaca (MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001). No tratamento de mulheres com Transtorno Disfórico Pré Menstrual (TDPM), a sertralina demonstrou melhorar o funcionamento psicossocial e os sintomas físicos (MCRAE; BRADY, 2001; MACQUEEN; BORN; STEINER, 2001).

1.4 Estrutura e quiralidade

A sertralina, [(1*S*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina], possui dois centros estereogênicos, portanto, quatro estereoisômeros, representados na Figura 5: *cis*-(1*S*, 4*S*)-, *cis*-(1*R*, 4*R*)-, *trans*-(1*S*, 4*R*)- e *trans*-(1*R*, 4*S*)-, porém, apenas o primeiro é importante na síntese para produção do medicamento (SETHI; BHUSHAN, 2019).

Figura 5: Enantiômeros da Sertralina.

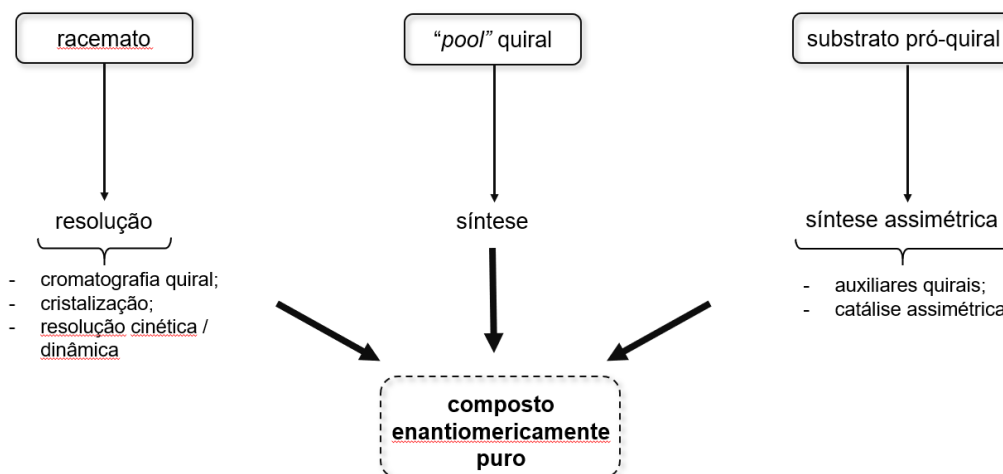


Em sistemas biológicos, diferentes enantiômeros podem apresentar diferentes propriedades e, nesse caso, o enantiômero *cis*-(1*S*, 4*S*)- possui maior atividade antidepressiva e foi estudado como candidato à fármaco, enquanto os demais enantiômeros são considerados impurezas isoméricas e podem apresentar diferentes características farmacológicas, como biodisponibilidade oral, depuração, ligação às proteínas e meia-vida de eliminação, além de efeitos biológicos adversos (SETHI; BHUSHAN, 2019). Um grande exemplo de medicamento racêmico que possui efeitos adversos e leva ao entendimento da importância da pureza enantiomérica é o caso da talidomida, que foi vendida como um racemato sedativo destinado ao alívio de enjoos durante a gravidez, mas causou graves má formações em crianças devido à natureza teratogênica (ou seja, capaz de causar dano ao feto) do enantiômero *S* (MULLER, 1997). Nesse contexto, a purificação estereosseletiva da sertralina torna-se importante para garantir a eficácia e segurança terapêutica, tendo em vista que os enantiômeros *trans* não são seletivos o suficiente, o que acarreta efeitos colaterais devido à sua interação com a dopamina e a norepinefrina, assim como o enantiômero *cis* (1*R*, 4*R*) (WELCH, 1995; BUDĂU, 2017).

Existem três abordagens gerais para a obtenção de compostos enantiomericamente puros ou enriquecidos (**Esquema 1**):

1. Resolução de racematos pela separação dos dois enantiômeros por cristalização clássica de produtos diastereoisoméricos, CLAE em uma fase estacionária quiral ou por resolução cinética (catalítica);
2. A abordagem da “*pool*” quiral usando blocos de construção quirais;
3. Sínteses enantiosseletivas, realizadas com reagentes quirais ou com auxiliares quirais ligados covalentemente, tornando as reações diastereosseletivas; ou catálise enantiosseletiva em que os materiais iniciais aquirais são transformados em produtos enantiomericamente enriquecidos com a ajuda de catalisadores quirais. Os catalisadores podem ser sintéticos (quimio-catálise) ou de origem natural (biocatálise). (BLASER, 2013; de MIRANDA, 2016).

Esquema 1: Abordagens de obtenção de compostos quirais enantiomericamente puros.

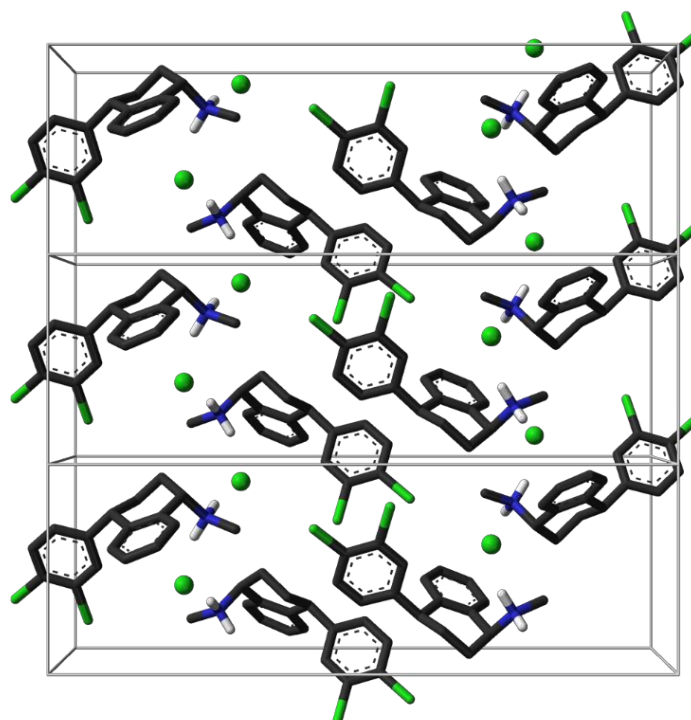


Fonte: Adaptado de Miranda (de MIRANDA, 2016)

Além da pureza enantiomérica, também é importante o controle da estrutura cristalina de medicamentos. Durante seu processo de fabricação, um medicamento pode passar por mudanças estruturais e adquirir uma nova estrutura cristalina. Esse fenômeno é conhecido como polimorfismo e pode levar a alterações nas propriedades químicas e físicas, incluindo ponto de fusão, densidade, solubilidade, entre outros, que, por sua vez, podem afetar a biodisponibilidade, processabilidade e estabilidade química e física, comprometendo a qualidade do produto final (PINHEIRO, 2019).

O cloridrato de sertralina, forma comercializada como Zoloft®, é um sal polimórfico: até o ano de 2001, quando foi feito o último levantamento, 28 formas cristalinas polimórficas de cloridrato de sertralina foram divulgadas em patentes, incluindo formas de sal puras, hidratos e solvatos (LU; ROHANI, 2009), e a forma comercializada como Zoloft® é a denominada I (cloridrato de sertralina), que apresenta um ânion cloreto situado entre duas moléculas de sertralina. Os anéis fenila planos são quase perpendiculares entre si, e ciclohexano está disposto em conformação de meia-cadeira (**Figura 6**) (ALMARSSON *et al.*, 2003; CARUSO; BESMER; ROSSI, 1999).

Figura 6: Forma cristalina do Zoloft® contendo três células unitárias.



Fonte: CARUSO; BESMER; ROSSI, 1999.

A separação das formas cristalinas por meio de cristalização fracionada com utilização de moléculas auxiliares quirais enantiomericamente puras, introduzida por Pasteur em 1848, ainda forma a base da indústria moderna para a produção de medicamentos quirais e materiais enantiomericamente puros; a maioria dos medicamentos são purificados e isolados de seus polimorfos por cristalização em solventes apropriados e, muitas vezes, várias etapas de recristalização são necessárias para alcançar alta pureza óptica (HE *et al.*, 2010).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica elaborado pela FDA classifica o cloridrato de sertralina na classe II, pouco solúvel (capacidade de se solubilizar no organismo) e bem permeável (absorção por parte dos tecidos) (PINHEIRO, 2019).

2 Objetivo

2.1 Objetivo geral

Estudar as características, efeitos biológicos e rotas de síntese para a sertralina já existentes na literatura, bem como propor uma nova abordagem quimioenzimática utilizando catalisadores de baixo custo como uma das etapas enantiosseletivas para obtenção deste fármaco.

2.2 Objetivos específicos

- a) Analisar a evolução das rotas sintéticas do Zoloft®;
- b) Analisar as rotas sintéticas quimioenzimáticas da sertralina existentes na literatura;
- c) Propor uma nova rota sintética quimioenzimática, utilizando a *resolução cinética dinâmica* (RCD) catalisada pela enzima lipase B de *Candida antarctica* (CALB) e por sulfato de vanadila (VO_2SO_4) como etapa enantiosseletiva da rota.

3 Análise das rotas sintéticas da Sertralina

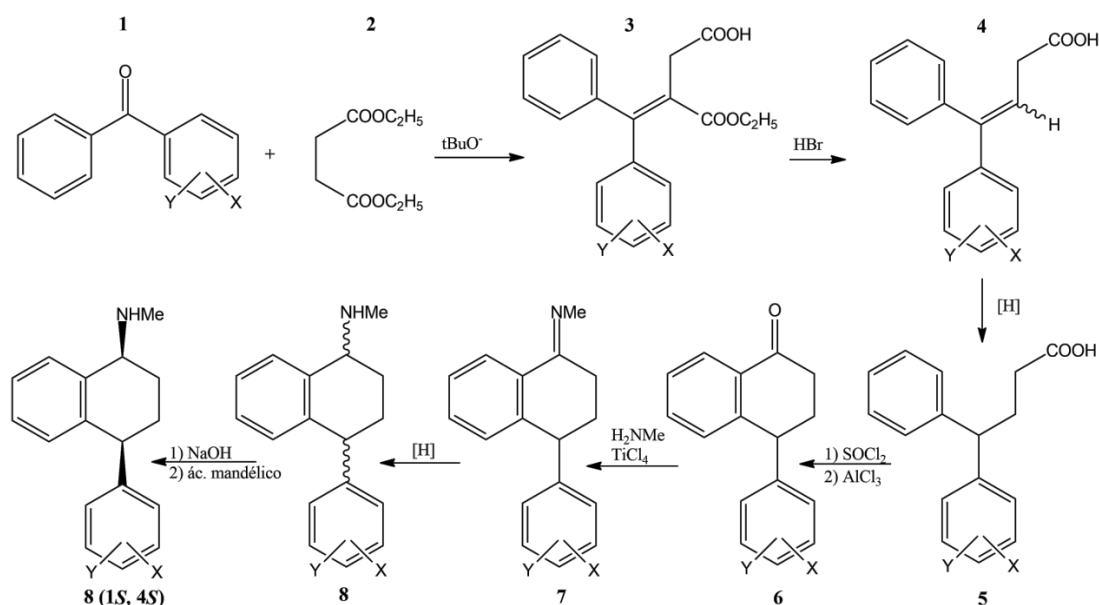
3.1 Rota sintética do Zoloft®

Em novembro de 1979, o processo de síntese dos antidepressivos derivados de *cis*-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftelamina foi requerido pela Pfizer no *United States Patent*, com aprovação em 20 de agosto de 1985. As rotas sintéticas presentes na patente (**Esquema 2**) são adaptações das utilizadas por Reinhard Sarges em 1975 para a síntese de tametralina e seus análogos (WELCH *et al.*, 1985).

Para os derivados sem substituintes doadores de elétrons, a síntese parte da benzofenona substituída **1** como matéria prima, realizando uma condensação de Stobbe catalisada por base com succinato de dietila **2**, seguida de hidrólise e descarboxilação com ácido bromídrico. O ácido 4,4-diarilbut-3-enóico **4** resultante é reduzido com hidrogênio e catalisador para produzir ácido 4,4-diarilbutanóico **5**. A

próxima etapa envolve uma ciclização para produção da tetralona substituída **6** na presença de cloreto de tionila seguido por cloreto de alumínio. A tetralona resultante é condensada com a amina primária apropriada na presença de um catalisador ácido, cloreto de titânio, para produzir uma imina, **7**, que é então reduzida a alquilamina racêmica **8** por hidrogenação (WELCH *et al.*, 1984).

Esquema 2: Primeira rota sintética publicada para os derivados de *cis*-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftelamina.



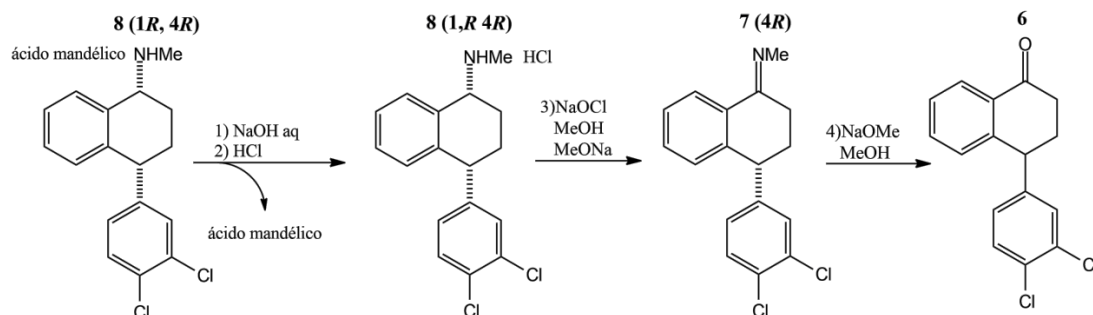
Fonte: adaptado de Welch *et al.* (WELCH *et al.*, 1984).

A separação dos enantiômeros *cis* é feita através do tratamento da base livre do racemato com um ácido precipitante seletivo e óticamente ativo, em que a forma de sal menos solúvel é isolada como um precipitado cristalino (He, *et al.*, 2012). Dentre os exemplos de síntese apresentados no trabalho, está a sertralina: o racemato sintetizado **8** é colocado em reação com hidróxido de sódio aquoso e acetato de etila para produzir uma solução de base livre do racemato. A solução resultante é dissolvida em etanol e tratada com ácido D-(-)-mandélico, aquecida em banho de vapor e deixada em repouso para que ocorresse a cristalização, formando um sólido cristalino branco, **8 (1S, 4S)**. Este sólido é separado por filtração, lavado com éter e seco ao ar, e então recristalizado a partir de etanol quente. O rendimento do processo é de 39%, seu ponto de fusão foi avaliado em 243-245°C, com rotação ótica $\alpha[\text{D}]^{23} = +37,9$ (WELCH, 1985).

A rota de síntese inicial era viável para estudos clínicos e toxicologia, mas possuía ineficiências como, por exemplo, muitas etapas na síntese de tetralona racêmica substituída, uso de cloreto de titânio na formação da imina, proporção de 1:1 entre as aminas *cis* e *trans* e a resolução do ácido D-(-)-mandélico no final da síntese, que tem rendimento de, no máximo, 50%. Desse modo, iniciaram-se estudos para aprimorar a rota sintética e desenvolver um processo comercial que eliminasse as desvantagens mencionadas (QUALLICH, 2005).

Neste contexto, várias abordagens foram estudadas. Na primeira, a conversão do enantiômero indesejado em tetralona substituída e a recuperação do ácido D-(-)-mandélico permitiria reciclagem e aumento da eficiência do processo. Isso foi feito realizando uma oxidação da amina **8 (1*R*, 4*R*)** com hipoclorito de sódio sob condições básicas que produziu a imina **7 (4*R*)**, e com posterior hidrólise e racemização, é produzida a tetralona substituída racêmica de interesse **6** com 82% de rendimento em três etapas. A rota (**Esquema 3**) é de baixo custo e fornece redução no número de etapas, melhorias no rendimento e um aumento geral na robustez do processo. No entanto, a resolução ao final da síntese foi uma desvantagem que permaneceu, tendo em vista que o rendimento máximo dessa etapa é de 50% (QUALLICH, 2005).

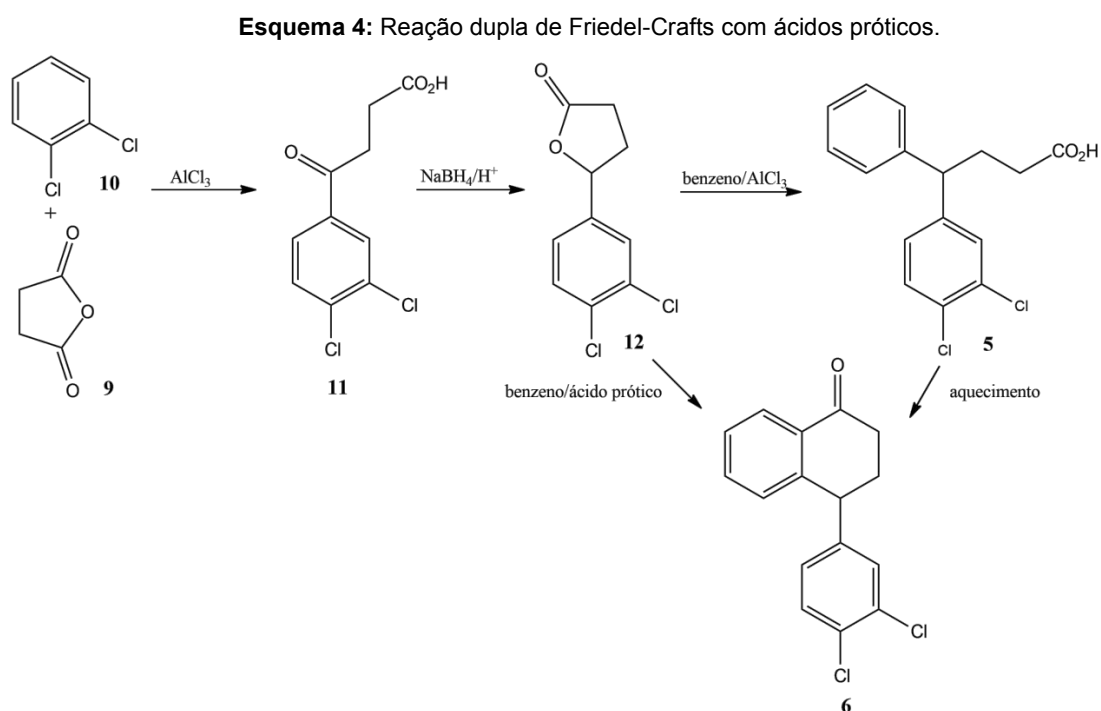
Esquema 3: Conversão do enantiômero indesejado **8 (1*R*, 4*R*)** em tetralona.



Fonte: adaptado de Quallich (QUALLICH, 2005).

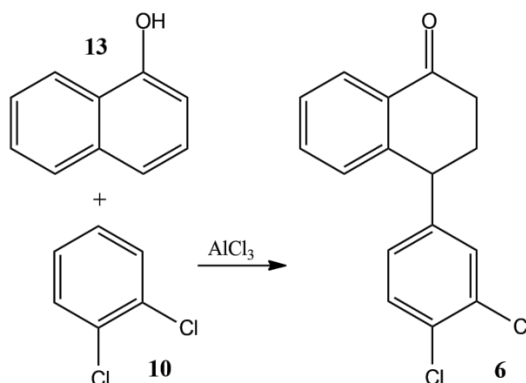
Outras abordagens aprimoradas para a síntese da tetralona substituída racêmica surgiram. A primeira reúne todos os carbonos alifáticos necessários do anidrido succínico **9** na acilação de Friedel-Crafts com diclorobenzeno, **10**, seguida de redução com borohidreto de sódio, produzindo a lactona **12**, que é então convertida no ácido diarílico **5** utilizando cloreto de alumínio. Quando a reação é aquecida, o ácido diarílico **5** pode ser convertido diretamente na tetralona **6**. Por outro lado, os

ácidos próticos se provaram superiores na acilação intramolecular que forma tetralona, assim, uma reação dupla de Friedel-Crafts mais direta emprega ácidos próticos com a lactona **12** em benzeno, produzindo a tetralona **6** em três etapas com 82% de rendimento, como mostra o Esquema 4 (QUALLICH; WILLIAMS; FRIEDMANN, 1990). Apesar de suas vantagens, a rota não supera a estabelecida anteriormente.



Fonte: adaptado de Quallich (QUALLICH, 2005).

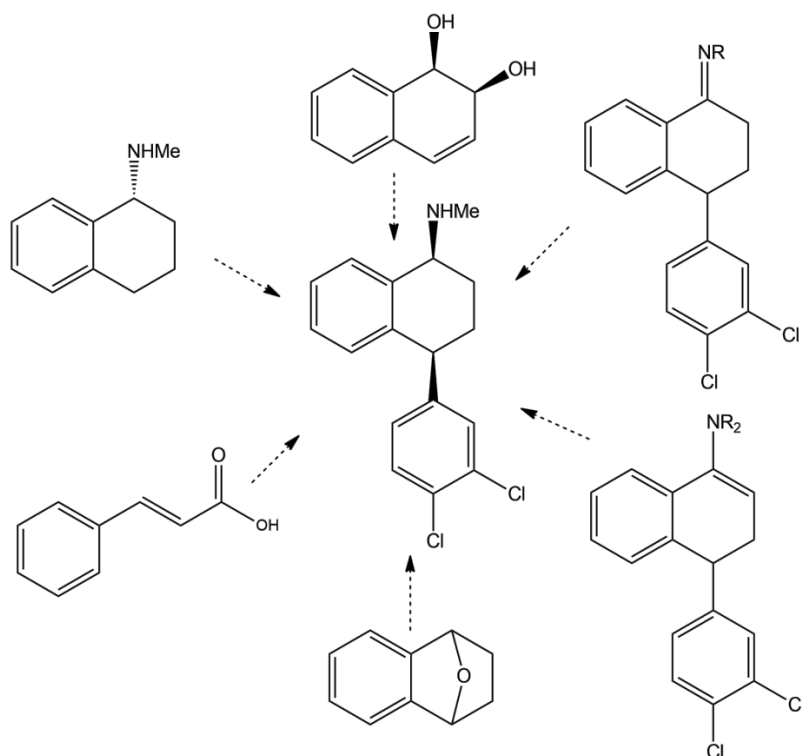
A rota mais direta para a tetralona racêmica substituída **6**, ilustrada no Esquema 5, é feita com naftol, **13**, e diclorobenzeno, **10**, mediados por cloreto de alumínio, fornecendo o produto de interesse **6** com 61% de rendimento. Essa abordagem foi tida como rota opcional, visto que não é a de maior rendimento (QUALLICH, 2005).

Esquema 5: Rota direta para obtenção de tetralona racêmica substituída **6**.

Fonte: adaptado de Quallich (QUALLICH, 2005).

A avaliação dessas e de outras rotas não baseadas em tetralona levou à conclusão de que a melhor abordagem seria descobrir um processo enantiosseletivo para a tetralona-(4*S*), que havia sido almejada como matéria-prima regulatória. A tetralona enantiomericamente pura passou por avaliação, onde mostrou-se estável aos ácidos próticos, racemizou prontamente em base e a quiralidade foi mantida após a formação da sertralina, portanto a pesquisa para definir um processo para tetralona-(4*S*) começou e as primeiras sínteses tentaram induzir a quiralidade utilizando as rotas racêmicas anteriores. A nova rota deveria fornecer valores de excesso enantiomérico (*ee*) maiores do que 93% para que a cristalização fosse eficiente, tendo como base o ponto eutético do racemato. A Figura 7 representa rotas potenciais, que não apresentaram avanço significativo em relação à presente técnica (QUALLICH, 2005).

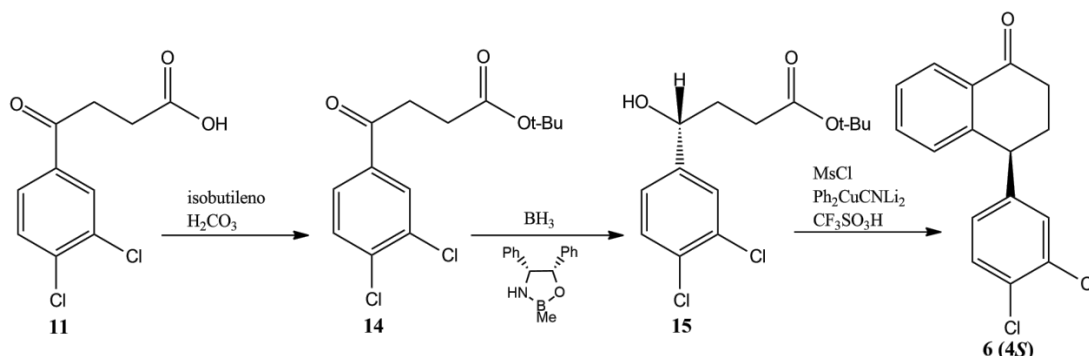
Figura 7: Opções potenciais de síntese da sertralina.



Fonte: (QUALLICH, 2005).

As oxazaborolidinas, catalisadores organometálicos introduzidos por Itsuno em 1983 e desenvolvidas por Corey em 1987, foram investigadas na catálise da redução enantiosseletiva de cetonas pró-quirais. Uma abordagem combinada utilizando um estudo sintético e cálculos iniciais de 16 oxazaborolidinas descobriu que a difeniloxazaborolidina fornece altos excessos enantioméricos (>95% ee), e ambos enantiômeros do seu precursor são de baixo custo (QUALLICH; BLAKE; WOODALL, 1994). A síntese que emprega difeniloxazaborolidina para estabelecer o estereocentro é representada no Esquema 6 abaixo, onde o cetoácido **11**, já estudado anteriormente, é esterificado com isobutileno, seguida da redução do cetoéster pró-quiral resultante, **14**, que proporciona o álcool **15** com 90% ee. Seu tratamento com ácido trifílico produz tetralona-(4S), **6**, em cinco etapas e 86% ee (QUALLICH; WOODALL, 1992).

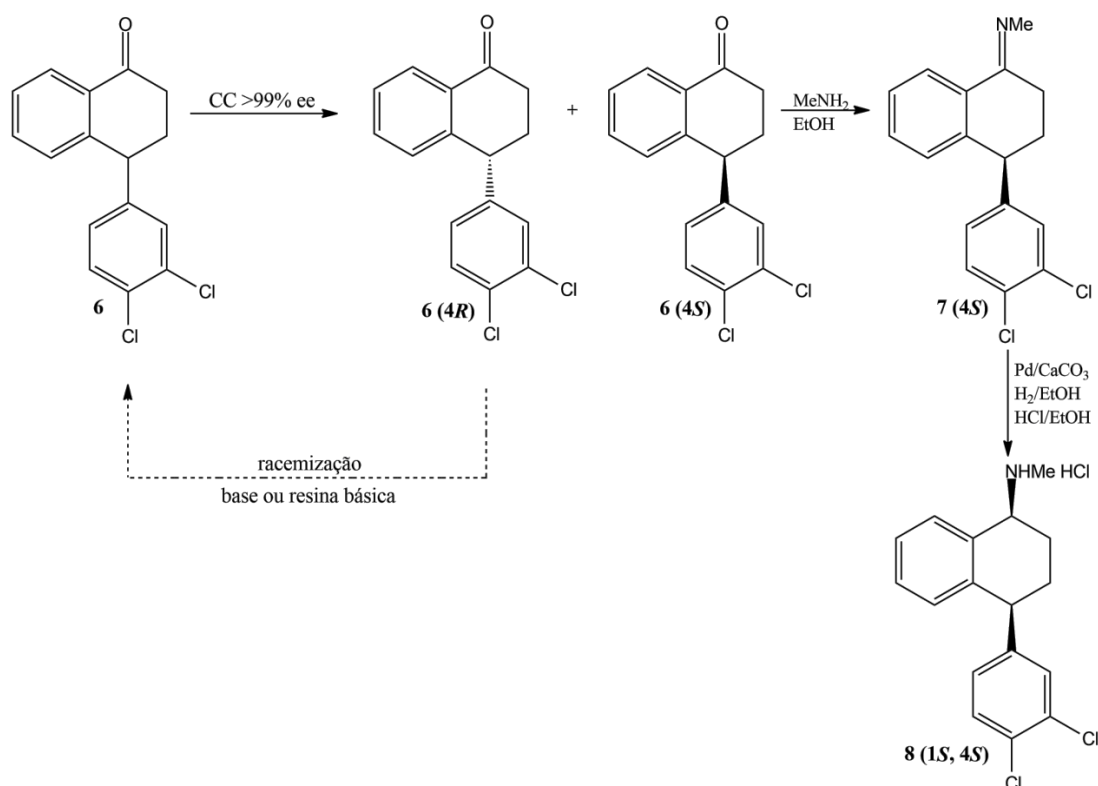
Esquema 6: Rota sintética utilizando difeniloxazaborolidina como catalisador.



Fonte: adaptado de Quallich (QUALLICH, 2005).

Apesar de eficiente, essa rota não superava a rota de baixo custo existente, de forma que o foco da pesquisa mudou para uma nova tecnologia na indústria farmacêutica, voltada para a descoberta de um processo de baixo custo para a formação da tetralona-(4S). Um novo processo foi desenvolvido e visava separar os enantiômeros de tetralona **6** por cromatografia contínua e, subsequentemente, racemizar seu enantiômero indesejado **6 (4R)** com base ou resina básica para fornecer a conversão completa em sertralina através do composto **6 (4S)**, como representado no Esquema 7 (QUALLICH, 2005). Além disso, a baixa solubilidade da imina **7** em álcoois leva à um equilíbrio de reação que se desloca de forma a favorecer a formação do produto **8**, onde a utilização do catalisador de Paládio (Pd/C) resulta em uma proporção *cis/trans* de 20:1 (TABER; PFISTERER; COLBERG, 2004).

Esquema 7: Rota sintética atual de sertralina partindo de tetralona racêmica substituída **6**.

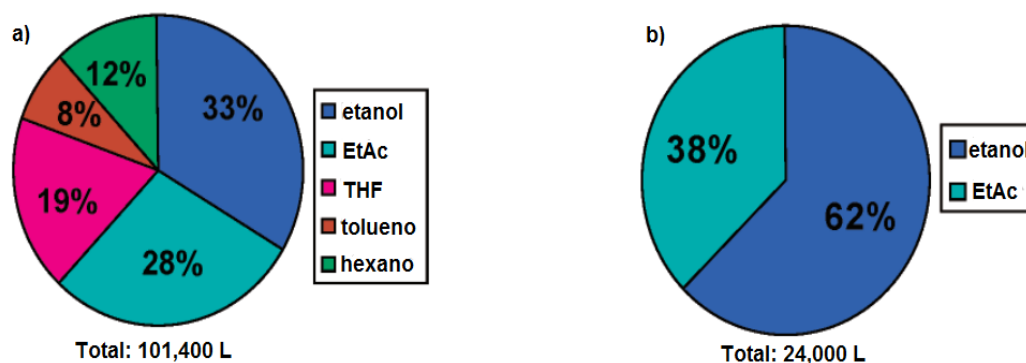


Fonte: adaptado de Quallich (QUALLICH, 2005).

Os benefícios econômicos, sociais e ambientais do novo processo envolvem o aumento do rendimento global da síntese, reduzindo impurezas e necessidade de reprocessamento, redução do uso de energia, água e matéria-prima (60%, 45% e 20% para metilamina, tetralona e ácido mandélico, respectivamente), aumento da segurança do processo e diminuição do impacto da utilização de solventes através da utilização de etanol, eliminando a necessidade de utilizar, destilar e recuperar quatro solventes de toxicidade elevada (diclorometano, tetra-hidrofurano, tolueno e hexano), como mostrado na Figura 8 abaixo. O uso de diferenças de solubilidade para conduzir o equilíbrio em direção à formação de imina eliminou aproximadamente 140.000 kg por ano do reagente tetracloreto de titânio, um composto tóxico, corrosivo e sensível ao ar, eliminando os riscos associados ao transporte, manuseio e descarte de resíduos. Em 2002, a Pfizer foi a vencedora do "The Presidential Green Chemistry Challenge Award" com a otimização do processo de síntese da sertralina, que se tornou mais adequado à química verde (DUNN; WELLS; WILLIAMS, 2010; LARSON; O'BRIEN; ANDERSON). Ainda que excelente, a rota tem como matérias-primas

compostos de custo elevado, sendo assim, ainda há espaço para melhorias no processo.

Figura 8: Comparação entre solventes utilizados nas rotas antiga (a) e atual (b).



Fonte: adaptado de Taber, Pfisterer e Colberg (TABER; PFISTERER; COLBERG, 2004).

3.2 Química verde

A química verde, introduzida em 1998 por Anastas e Warner, da Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA), teve um grande crescimento pela preocupação com a quantidade de resíduos gerados pela indústria química, sendo necessária uma mudança dos conceitos tradicionais de eficiência de reação e seletividade e implementação de uma química alternativa e mais limpa. Com isso, aconteceria a redução dos impactos da indústria no meio ambiente, além da economia de custos, melhora na reputação da empresa e na relação com o cliente, entre outros benefícios de negócios. A definição de química verde pela EPA (2015), é “o projeto de produtos e processos químicos que reduzem ou eliminam a geração de substâncias perigosas”, e sua implementação é orientada pelos 12 Princípios da Química Verde de Anastas e Warner (**Figura 9**) (SHELDON, 2016; VELEVA; CUE JR.; TODOROVA, 2018).

Figura 9: Os 12 princípios da química verde.



Fonte: Adaptado de Almeida (ALMEIDA, 2019).

A indústria farmacêutica foi um dos primeiros setores a se interessar pela química verde, com as “*big pharma*” criando equipes, adotando métricas, ferramentas e treinamentos para promover o design e a fabricação de medicamentos “mais verdes”. Em 2005, a *American Chemical Society* (ACS) estabeleceu o *ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable* a fim de disseminar a química verde pelo setor farmacêutico, e sua mesa redonda cresceu de três membros fundadores (Pfizer, Merck e Eli Lilly) para 14 membros em 2017 (VELEVA.; CUE JR.; TODOROVA, 2018).

Embora os 12 princípios da química verde tenham sido usados por vários setores como guia no desenvolvimento de processos, alguns deles são desafiadores para a indústria farmacêutica. Por exemplo, segundo Pinto e Silvestre (2014), o Princípio 4 não é aplicável pois “os medicamentos são caracterizados de forma

precisa pela sua atividade farmacológica”. O Princípio 10 também é desafiador pois os medicamentos devem ser estáveis por um período determinado, e o Princípio 7, pois as rotas sintéticas existentes foram estabelecidas com uso de blocos de construção provenientes de fontes não renováveis. Por outro lado, outros princípios são bem estabelecidos na indústria, como o Princípio 12, já que muitas indústrias utilizam solvente menos tóxicos, e o Princípio 6, já que a pegada de carbono, utilizada por muitas empresas, é tida como uma das métricas da química verde. Em 2012, a Pfizer se tornou a primeira empresa farmacêutica a divulgar publicamente suas métricas e, desde então, outras empresas seguiram o exemplo (VELEVA.; CUE JR.; TODOROVA, 2018).

Uma prática cada vez mais utilizada entre as grandes empresas para se aproximarem de uma química mais sustentável é a biocatálise, com a utilização de enzimas como catalisadores em reações químicas (FERREIRA-LEITÃO *et al.*, 2017). Suas vantagens são:

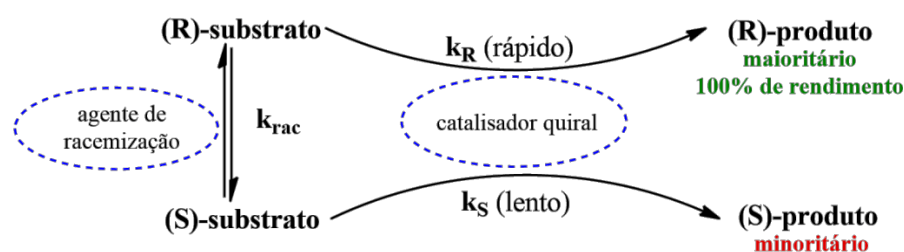
1. Enzimas são provenientes de recursos renováveis, sendo biocompatíveis, biodegradáveis e de baixa toxicidade;
2. Evita o uso e a contaminação de produtos por metais escassos utilizados na catálise química tradicional;
3. As reações podem ser realizadas em um solvente compatível com o meio ambiente e sob condições suaves;
4. As reações catalisadas por enzimas podem alcançar altos rendimentos e quimio, regio e estereosseletividades, proporcionando economia e eficiência de energia e matéria-prima e gerando menos resíduos;
5. Os processos biocatalíticos geralmente fornecem produtos com maior pureza;
6. Os processos enzimáticos podem ser conduzidos em reatores de batelada multifuncionais padrão, sem necessidade de investimento extra;
7. As reações biocatalíticas são conduzidas aproximadamente nas mesmas condições de temperatura e pressão e, portanto, é relativamente fácil integrar várias reações em processos em cascata catalítica ecoeficiente;
8. As enzimas podem ser imobilizadas em diversos suportes, que oferecem possibilidade de reutilização nos seguintes lotes (SHELDON, 2016).

3.3 Rotas biocatalíticas ou quimioenzimáticas existentes na literatura

Visando alcançar uma química mais sustentável através do uso de enzimas, diversos pesquisadores se dedicaram ao desenvolvimento de rotas biocatalíticas para a síntese da sertralina. Dentre as metodologias, a Resolução Cinética (RC) e a Resolução Cinética Dinâmica (RCD) possuem grande destaque por sua praticidade. Nos protocolos de RC, um dos enantiômeros de uma mistura racêmica interage de maneira mais eficiente com o catalisador quiral, fornecendo um caminho de reação de menor energia de ativação apenas para este enantiômero, que é convertido ao produto com uma velocidade de reação maior. Como resultado, há uma mistura de produto e substrato com configuração absoluta oposta e proporção de 1:1, portanto, rendimento máximo de 50%. Em metodologias biocatalíticas de RC, o catalisador quiral é uma enzima que, devido à sua sequência de aminoácidos quirais e sua estrutura tridimensional, irá interagir seletivamente com os enantiômeros de uma mistura racêmica (De MIRANDA; MIRANDA; De SOUZA, 2015).

Nos protocolos de RCD, acontece uma combinação da RC junto a uma etapa de racemização *in situ* do enantiômero incompatível com o catalisador, que permite o aumento do rendimento máximo para 100%, teoricamente (De MIRANDA; MIRANDA; De SOUZA, 2015).

Figura 10: Esquema representativo de uma RCD.



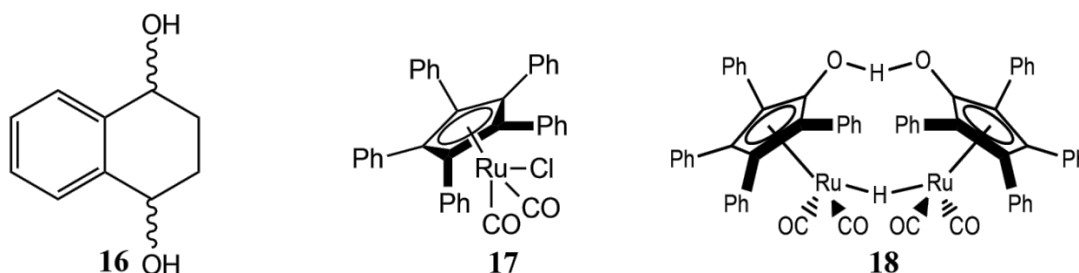
Fonte: Adaptado de Almeida (ALMEIDA, 2019).

Para que a RCD aconteça de forma eficiente, alguns critérios devem ser seguidos: (i) a RC tem um valor mínimo de enantiosseletividade (E), assim, a razão entre k_R e k_S deve ser maior ou igual a 20; (ii) a enzima e o agente de racemização devem ser compatíveis entre si; (iii) k_{rac} deve ser pelo menos 10 vezes maior que k_S ;

(iv) o catalisador de racemização não pode reagir com o produto da resolução (VERHO; BÄCKVALL, 2015).

Um artigo publicado por Krumlinde, Bogár e Bäckvall (2010) apresenta uma etapa de transformação assimétrica de dióis estudada e incluída na síntese da sertralina. Neste trabalho, a estratégia de resolução cinética foi denominada *Transformação Cinética Assimétrica* (TCA) pois os dois centros estereogênicos contendo as hidroxilas nos substratos são resolvidos por meio de uma reação de transesterificação estereosseletiva. Após estudos anteriores envolvendo RCD catalisada por enzima e complexo de metal de transição aplicada à álcoois primários e secundários, dióis acíclicos e aminas primárias, foi feito o estudo da transesterificação enzimática de dióis bicíclicos via uma Transformação Cinética Assimétrica Dinâmica (TCAD), que combina a metodologia de TCA à uma racemização *in situ* (**Figura 11**).

Figura 11: Diol bicíclico de interesse e catalisadores metálicos estudados.

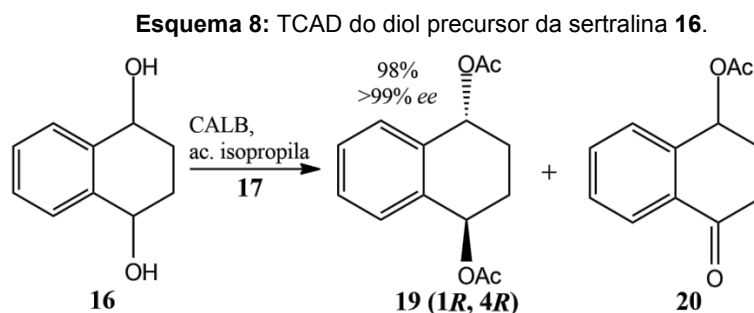


Fonte: Krumlinde, Bogár e Bäckvall (2010).

A enzima e o catalisador metálico utilizados foram a Lipase B de *Candida antártica* (CALB) e os complexos de rutênio **17** e **18** (**Figura 11**), combinação que, além de compatível, fornece rotas eficientes para a obtenção de álcoois enantio- e diastereoisomericamente puros. Dentre os dióis bicíclicos racêmicos estudados, estava um precursor da sertralina (**16**), exposto no estudo (KRUMLINDE; BOGÁR; BÄCKVALL, 2010).

O diol **16** é preparado a partir de sua cetona correspondente e aplicado em Transformação Cinética Assimétrica (TCA) com CALB em acetato de isopropila para a transesterificação à temperatura ambiente com 24 horas de reação, formando seu respectivo monoacetato e diacetato com rendimento de 50 e 25%, respectivamente, e enantiomericamente puros, o que comprova a eficiência da enzima. Quando

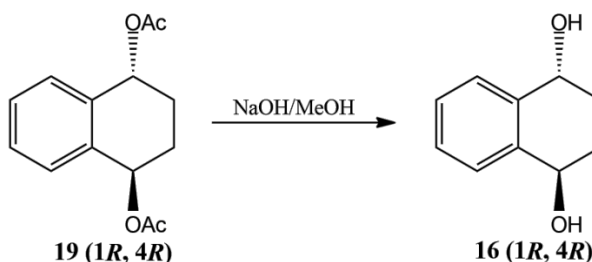
aplicada a Transformação Cinética Assimétrica Dinâmica (TCAD) com a enzima e o catalisador **17** ao diol **16**, a epimerização catalisada pelo complexo de rutênio é muito lenta à temperatura ambiente, mas excelente à 50°C, resultando nos ésteres de interesse (**19**) com leve formação de subprodutos (**20**) em no mínimo 48 horas de reação (KRUMLINDE; BOGÁR; BÄCKVALL, 2010).



Fonte: Krumlinde, Bogár e Bäckvall (2010).

Na etapa seguinte, uma reação de hidrólise simples com hidróxido de sódio e metanol é utilizada na reação de transesterificação do diacetato **19**, que resulta no diol enantiomericamente enriquecido **16 (1R, 4R)** (KRUMLINDE; BOGÁR; BÄCKVALL, 2010).

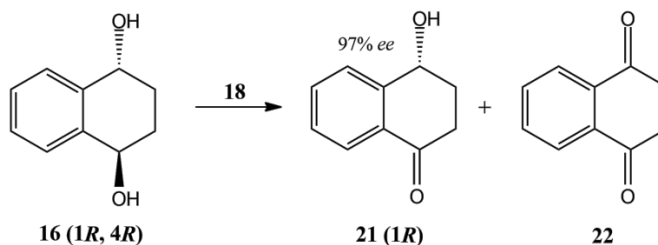
Esquema 9: Hidrólise simples para produção de diol enantiomericamente enriquecido **16**.



Fonte: adaptado de Krumlinde, Bogár e Bäckvall (2010)

A mono-oxidação de dióis catalisada pelo complexo de Rutênio **18** em acetona resulta em hidroxicetonas enantioenriquecidas, assim, a oxidação do diol **16 (1R, 4R)** produz a quantidade máxima de hidroxicetona **21 (1R)**, bloco construtor da sertralina, após cerca de 7 horas com 86 % de rendimento à 35°C. O composto é, então, purificado com cromatografia em sílica gel, cujo produto contém 97% ee e rendimento de 82% (KRUMLINDE; BOGÁR; BÄCKVALL, 2010).

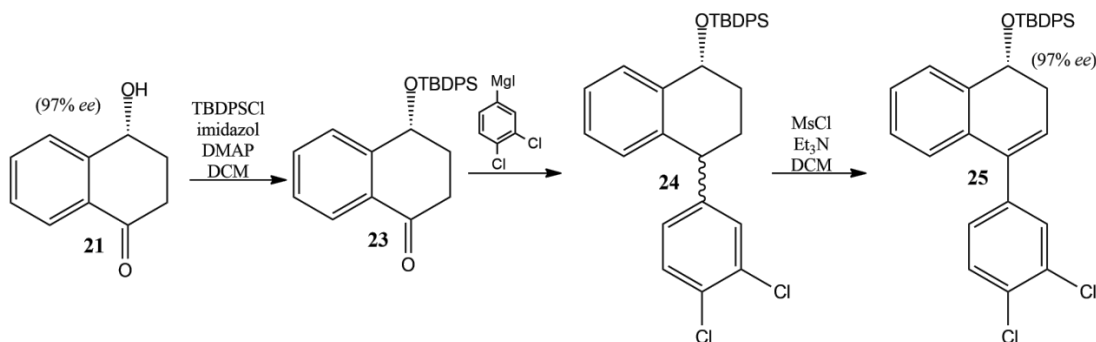
Esquema 10: Hidroxicetona e dicetona, **21** e **22**, produzidas na oxidação catalisada pelo complexo **18**.



Fonte: adaptado de Krumlinde, Bogár e Bäckvall (2010)

Para a síntese total da sertralina, a hidroxila da (*R*)-hidroxicetona **21** foi protegida com um grupo TBDPS (*tert*-butildifenilsilil) seguido por uma adição de Grignard à cetona. O composto **24** proveniente da adição foi transformado em seu mesilato, que sofre uma reação de eliminação *in situ* à temperatura ambiente se adicionado excesso de trietilamina. Este método resultou no composto **25** com 84% de rendimento e 97% *ee*. Em seguida, com o método de Lautens e Rovis (1997), é possível obter a sertralina (KRUMLINDE; BOGÁR; BÄCKVALL, 2010).

Esquema 11: Síntese da sertralina a partir da hidroxicetona **21**.



DCM=diclorometano, DMAP=4-dimetilamino piridina, MsCl= cloreto de metanossulfonila,

TBDPS=*tert*-butildifenilsilil, Et₃N= trietilamina.

Fonte: adaptado de Krumlinde, Bogár e Bäckvall (2010).

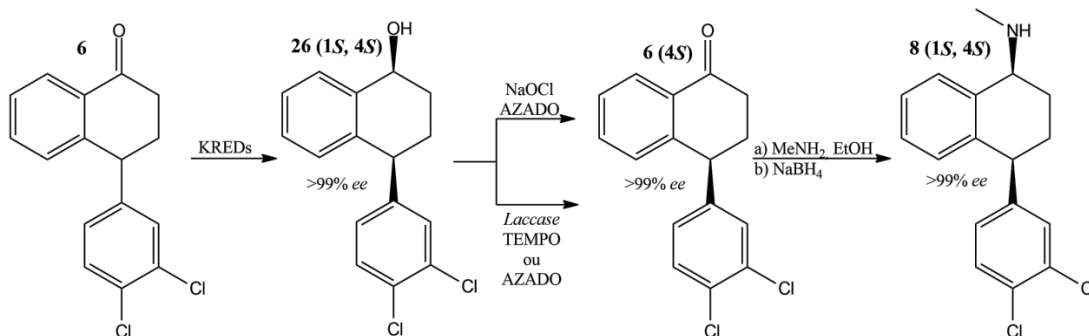
O uso da enzima na síntese proporciona alta seletividade na transformação assimétrica, trazendo benefícios como alta pureza enantiomérica, menor geração de resíduos, maior praticidade no processo, entre outros benefícios, que por sua vez tornam a rota sintética atraente no ponto de vista ambiental, econômico e produtivo. A CALB utilizada no trabalho citado é a enzima comercial e imobilizada Novozyme 435® (R\$ 172,00/g de acordo com o site Sigma Aldrich Brazil em 28/01/21), o que atribui vantagens específicas ao processo devido ao seu fácil acesso e manuseio e

seu custo relativamente baixo quando comparado com outros catalisadores biológicos, além desta ser um catalisador heterogêneo, o que permite sua fácil remoção do meio reacional e reutilização em novos ciclos de síntese.

A CALB pertence à classe das hidrolases, grupo de enzimas que catalisam a hidrólise de ligações covalentes e que representam o maior número de enzimas disponíveis comercialmente, podendo ser aplicadas em diversas reações orgânicas. São enzimas que não necessitam de cofatores e várias delas – incluindo a CALB – são estáveis e ativas em solventes orgânicos, o que as tornam especialmente úteis em rotas de síntese assimétrica (BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006).

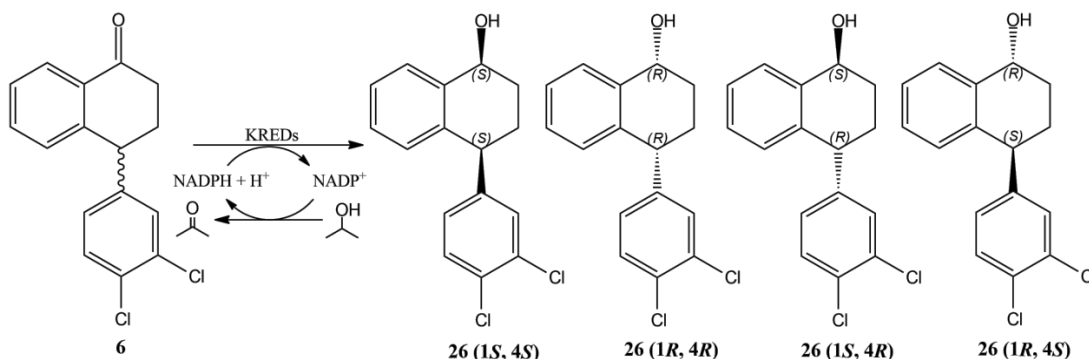
Apesar dos excelentes resultados obtidos através da combinação da transesterificação enantiosseletiva catalisada por CALB e da epimerização *in situ* catalisada por complexos de rutênio, o uso em larga escala dessa classe de catalisadores químicos ainda é um fator limitante, já que sua eficiência depende, na maioria dos casos, de uma ativação térmica acima de 50 °C. Além disso, os complexos de rutênio **17** e **18** apresentam um elevado custo comercial (R\$ 2520,00/g e R\$ 8212,00/g de acordo com o site Sigma Aldrich Brazil em 28/01/21), e são catalisadores homogêneos, não sendo possível reutilizar esses compostos em novos ciclos reacionais.

Outro trabalho, publicado por Marx *et al.* (2020), apresenta a biorredução assimétrica da tetralona precursora da sertralina (**6**) catalisada por cetoreduases (KREDs) – enzimas da classe das oxidoreduases responsáveis pela redução de cetonas e/ou oxidação de álcoois – na produção do álcool quiral **26 (1S, 4S)**, seguido de reoxidação e aminação seletiva, que resulta na sertralina, **8**, como mostrado no Esquema 12.

Esquema 12: Síntese da sertralina utilizando KREDs.

Fonte: Marx *et al.* (2020)

Inicialmente, foram avaliadas KREDs dependentes de cofator (NADPH) com propan-2-ol para reciclagem do cofator e como co-solvente, e após 24 horas foi verificado que metade das KREDs alcançou conversões maiores que 90% e algumas apresentaram seletividade para o enantiômero alvo *cis* (*S,S*), com ee até 99%, mas nenhuma apresentou diastereosseletividade na redução da tetralona substituída racêmica **6** (MARX *et al.*, 2020).

Esquema 13: Biorredução da tetralona racêmica por KREDs dependentes de NAPH.

Fonte: Marx *et al.* (2020)

Cinco das KREDs foram selecionadas como candidatas promissoras e passaram por otimizações. Quanto ao pH, em geral a conversão diminuiu em pH 10, mas algumas KREDs apresentaram um aumento na seletividade neste valor. Quanto à temperatura, à 50°C a conversão em geral diminuiu, enquanto a seletividade aumentou. Em concentração de substrato mais alta, de 55mM, uma leve diminuição da seletividade geral foi observada. Assim, a melhor condição foi definida em 50°C, pH 10 e 7 mM de substrato. Utilizando uma KRED selecionada (KRED-P1-B12), após

7 horas, apenas o enantiômero *cis* **26 (1S,4S)** foi formado com *ee* > 99% e 29% de conversão (MARX *et al.*, 2020).

A próxima etapa consiste em reoxidar o álcool, **26**, em cetona, **6**, mantendo o enriquecimento enantiomérico da substituição. Dois métodos podem ser utilizados, um enzimático, empregando a laccase de *Trametes versicolor* – enzima da classe das oxidorreduzases que catalisa reações de oxidação utilizando oxigênio molecular – com TEMPO ((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil) ou AZADO (2-azaadamantano-N-oxil) como agente mediador, que atingiu a conversão total em 16 horas em temperatura ambiente, ou a combinação de hipoclorito de sódio como oxidante e AZADO como organocatalisador em meio bifásico, que atingiu conversão total em 1 hora em temperatura ambiente. Então, é feita uma aminação seletiva com metilamina seguida de redução com borohidreto de sódio, que resulta no composto **8 (1S, 4S)**. A síntese completa, representada pelo Esquema 13, foi realizada em 3 etapas, *ee* > 99% e conversão de 16% (MARX *et al.*, 2020). As vantagens da proposta de Marx e colaboradores (MARX *et al.*, 2020) se baseiam na simplicidade do método, que pode ser feito de forma prática em apenas três etapas curtas, além das vantagens gerais trazidas pelo uso de enzima. Porém, além do baixo rendimento total, a cetona de partida **6** é de difícil acesso para compra e o agente mediador AZADO, utilizado na etapa de restabelecimento da cetona, é um composto de alto custo (R\$ 15.544,00/g de acordo com o site Sigma Aldrich Brazil em 28/01/21).

De forma geral, as rotas biocatalíticas estudadas possuem grande potencial por apresentarem alta enantiosseletividade, consequentemente, alta pureza enantiomérica, representada pelos valores de excesso enantiomérico. Porém, nenhuma delas foi utilizada na indústria, possivelmente devido às suas limitações em termos de custo, já destacados individualmente, baixa conversão no caso da segunda rota apresentada, além do difícil acesso aos materiais de partida. Dessa forma, ainda há espaço para o estudo de novas etapas biocatalíticas.

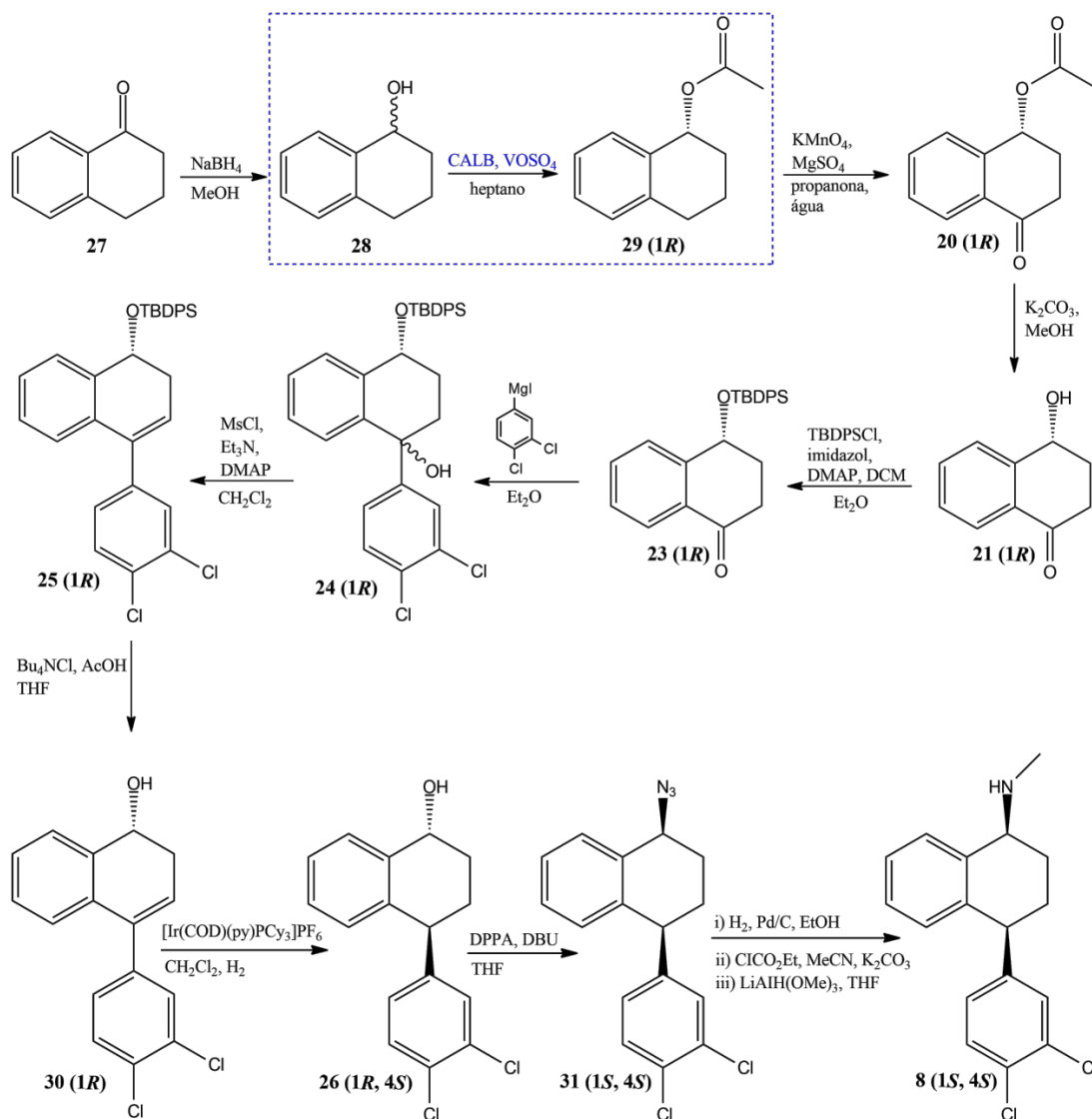
4 Proposta de rota sintética quimioenzimática para a Sertralina

4.1 Fundamentação da proposta

Além de biologicamente muito importantes, compostos enantiomericamente puros são de alto custo para serem adquiridos comercialmente, o que exige da indústria farmacêutica grandes esforços para o desenvolvimento de rotas sintéticas altamente eficientes do ponto de vista econômico. Diante das vantagens atrativas de metodologias quimioenzimáticas de RCD para produção de compostos enantiopuros, o presente trabalho visa contribuir para o desafio da busca por rotas de síntese mais sustentáveis, de menor custo e mais robustas para a obtenção enantiosseletiva de fármacos quirais, como a sertralina.

A maior parte dos protocolos quimioenzimáticos de RCD já existentes envolvem a combinação catalisadores metálicos de custo elevado e difícil acesso com lipases. Nesse contexto, será apresentada uma proposta de rota sintética (**Esquema 14**) que utiliza matéria prima (α -tetralona) e catalisadores (CALB como catalisador quiral e sulfato de vanadila como agente de racemização) de baixo custo na aplicação de uma RCD de álcool secundário como etapa chave para o enriquecimento enantiomérico do produto final, a sertralina, seguindo uma metodologia prática desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa para a resolução de álcoois secundários quirais (De ALMEIDA *et al.*, 2020).

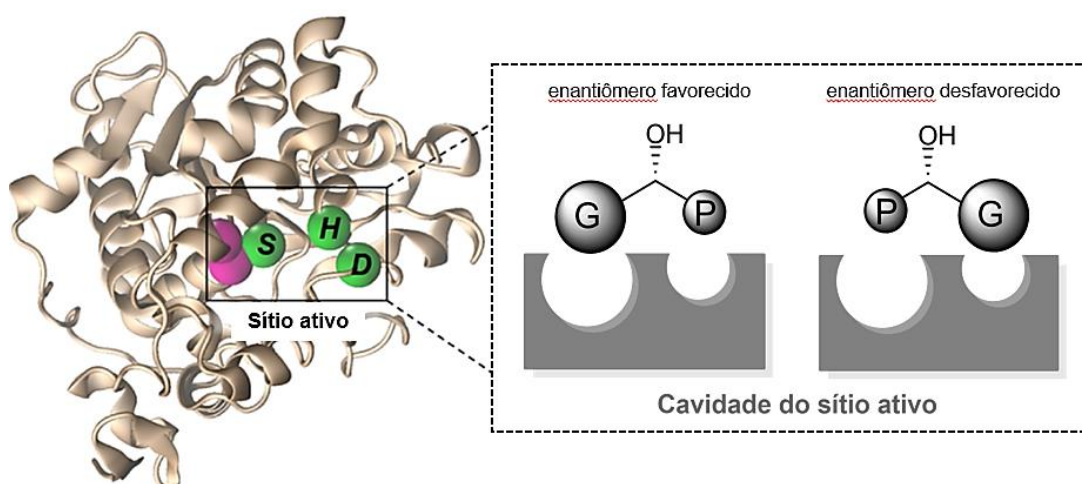
Esquema 14: Síntese total da sertralina proposta no presente trabalho, com destaque para a etapa de RCD.



As lipases (E.C.3.1.1.3) são, em geral, enzimas versáteis, estáveis, possuem um vasto escopo de substratos frente às reações de hidrólise e esterificação, não requerem co-fatores, são de fácil manuseio e são ativas em solvente orgânico e aquoso, além de poderem ser recicladas se imobilizadas, o que as torna uma das classes de enzimas mais utilizadas pela indústria (SEDDIGI *et al.*, 2017). Em especial, a lipase B de *Candida antarctica* (CALB) possui todos os benefícios mencionados além de ser uma enzima prontamente disponível comercialmente. Por esta razão, foi a enzima escolhida para a presente proposta.

A seletividade das lipases em reações de hidrólise e esterificação acontece por sua preferência por um dos enantiômeros devido ao volume dos grupos ligados ao centro estereogênico do substrato. Quando o substrato é um álcool secundário quiral, essa preferência pode ser prevista por uma regra empírica conhecida como regra de Kazlauskas, onde o enantiômero que melhor se acomoda no sítio catalítico da enzima é o mais reativo. Isso acontece porque a estrutura da enzima é composta por uma cavidade de tamanho médio e estericamente restrita e uma cavidade hidrofóbica maior, localizada na entrada do sítio catalítico, local onde ocorre as reações (SEDDIGI *et al.*, 2017). Para o substrato em questão (α -tetralol, como demonstrado posteriormente), o enantiômero que irá reagir com maior velocidade será o *R* (FERRAZ *et al.*, 2007).

Figura 12: Representação ilustrada da regra de Kazlauskas, onde o enantiômero à esquerda é o que se acomoda melhor nas cavidades do sítio ativo da lipase (G = grupo mais volumoso; P = grupo menos volumoso).

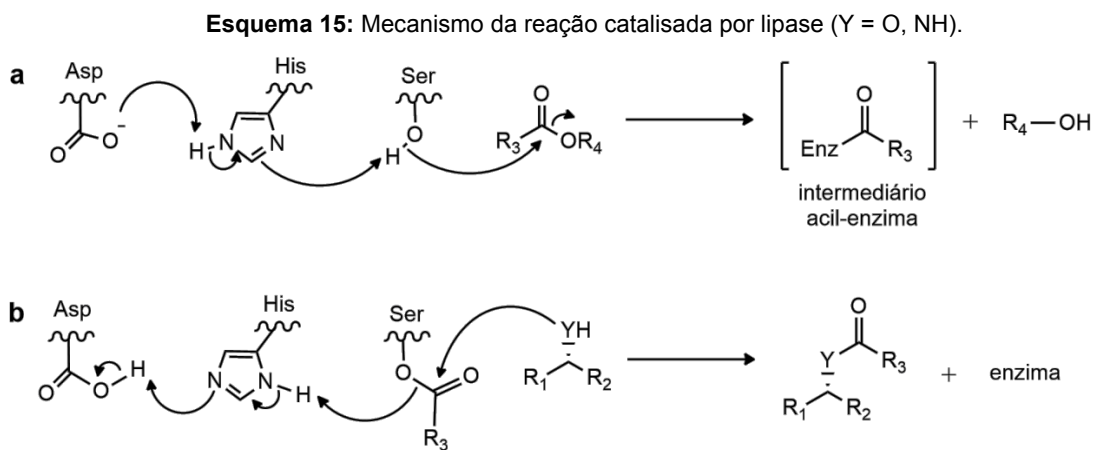


Estrutura 3D da lipase B de *Candida antarctica* (CALB; PDB ID 1TCA)

Fonte: Adaptado de Ghanem e Aboul-Enein & Galmes *et al* (GHANEM; ABOUL-ENEIN, 2004; GALMES *et al*, 2020).

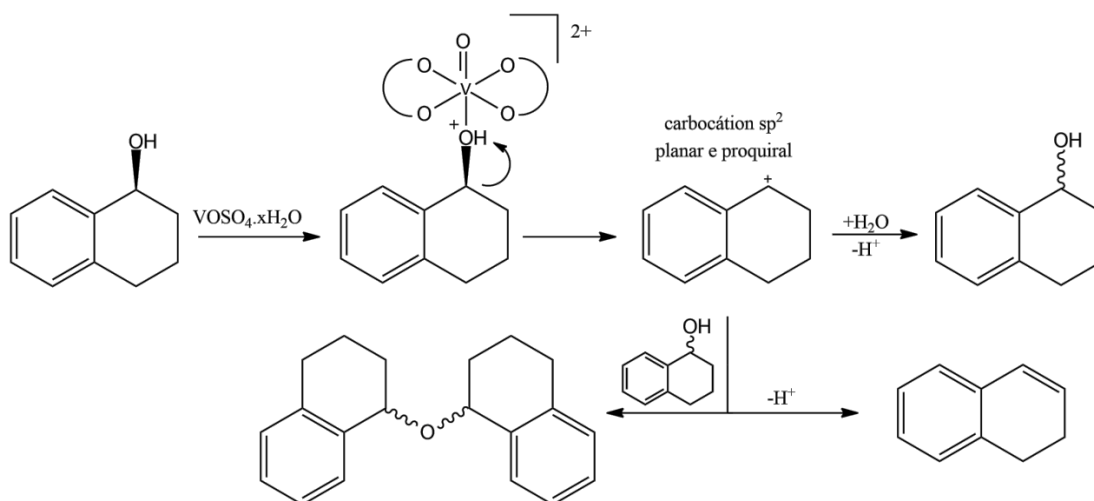
O mecanismo das reações de transesterificação ou hidrólise que acontecem no sítio catalítico das lipases é intermediado por uma tríade catalítica constituída de aspartato (Asp; D), histidina (His; H) e serina (Ser; S) (**Figura 12**), que promove um ataque nucleofílico a um dos enantiômeros do substrato (hidrólise) ou a um doador de grupo acila (transesterificação), formando o intermediário acil-enzima. Esse intermediário reage com outro nucleófilo (Nu) (uma molécula de água, no caso da

hidrólise, ou um dos enantiômeros do substrato, no caso da transesterificação) ocorrendo a formação do produto quiral e a regeneração da enzima (**Esquema 15**) (De MIRANDA; MIRANDA; de SOUZA, 2015).



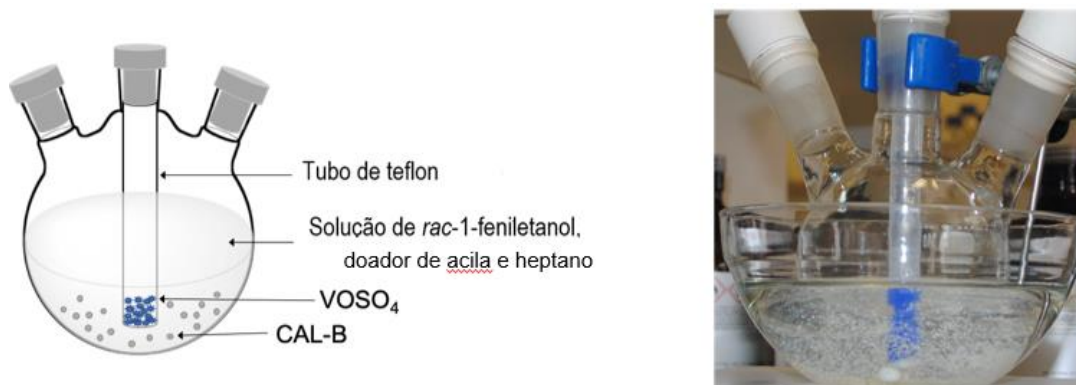
Fonte: (De ALMEIDA, 2019)

Já o sulfato de vanadila (VOSO₄) é um sólido cristalino de fácil acesso comercial, custo relativamente baixo quando comparado à outros complexos de metais de transição (R\$ 10,04/g de acordo com o site Sigma Aldrich Brazil em 28/01/21, apresenta baixa toxicidade, é heterogêneo quando utilizado em solvente orgânico - portanto, pode ser reciclado - e, principalmente, é ativo em condições reacionais compatíveis à lipase (De ALMEIDA, 2019). A racemização de álcoois secundários catalisada por VOSO₄ acontece por um mecanismo de adição-eliminação, onde o complexo de oxovanádio se coordena à hidroxila do álcool, em seguida acontece a eliminação desta hidroxila com consequente formação de carbocátion secundário como intermediário, e posteriormente a adição de uma molécula de água ao carbocátion pode acontecer de ambos os lados do plano molecular, o que leva a racemização do composto. Por outro lado, o carbocátion pode reagir com uma segunda molécula do substrato ou sofrer desprotonação, levando à formação de subprodutos (**Esquema 16**) (WUYTS et al., 2007; De MIRANDA et al., 2017).

Esquema 16: Mecanismo de racemização de (S)- α -tetralol catalisada VOSO_4 

Fonte: Adaptado de Almeida (De ALMEIDA, 2019).

Juntos, ambos catalisadores – CALB imobilizada e VOSO_4 – podem ser reciclados e reutilizados para ciclos posteriores de resolução cinética dinâmica. Entretanto, em estudo realizado pelo Milagre Research Group, constatou-se uma incompatibilidade entre os catalisadores se colocados no mesmo recipiente por tempo prolongado ou por mais de 5 ciclos reacionais (De ALMEIDA *et al.*, 2020). No desenvolvimento da metodologia de RCD de álcoois secundários catalisada por CALB/ VOSO_4 , nosso grupo de pesquisa realizou a compartimentalização dos catalisadores por meio de um sistema simples contendo um tubo de Teflon com microfuros carregado de VOSO_4 e mantendo a enzima dispersa no meio reacional, promovendo a separação física entre os compostos.

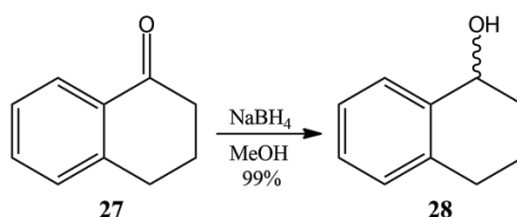
Figura 13: Compartimentalização de CALB e VOSO_4 via separação física por sistema com tubo de Teflon.

Fonte: Adaptado de Almeida *et al.* (De ALMEIDA *et al.*, 2020)

4.2 Rota sintética quimioenzimática

O início da rota proposta se dá pela redução da α -tetralona (3,4-Dihidro-2H-naftalen-1-ona, **27**), matéria prima de baixo custo, em α -tetralol (1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftol, **28**), composto racêmico de custo relativamente elevado. Uma excelente alternativa para essa reação é a utilização de borohidreto de sódio como agente redutor.

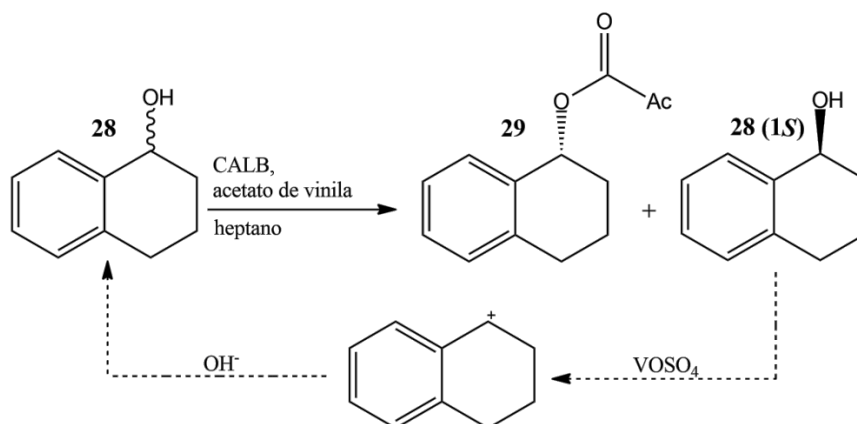
Esquema 17: Redução da α -tetralona **27** com borohidreto de sódio



Seguindo a metodologia de Anders Skov e colaboradores (SKOV *et al.*, 2016), a redução pode ser feita adicionando 1,01 equivalente de borohidreto de sódio em pequenas porções à uma solução de tetralona, **27**, em metanol à 0°C durante 1 hora e, após esse período, a mistura deve ter retorno à temperatura ambiente sob agitação *overnight*. Então, a solução é vertida em água para realizar extração com acetato de etila (3 vezes); as fases orgânicas são combinadas e lavadas com água e salmoura, secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. Essa metodologia resulta em α -tetralol **28** na forma de líquido viscoso e incolor com 99% de rendimento.

Após a obtenção do composto, a etapa de RCD pode ser aplicada seguindo a metodologia estabelecida pelo nosso grupo de pesquisa para álcoois secundários quirais (ALMEIDA *et al.*, 2020), utilizando acetato de vinila como doador de acila e heptano como solvente (**Esquema 18**). A escolha do doador de acila e do solvente se dão por testes já realizados em nosso grupo de pesquisa.

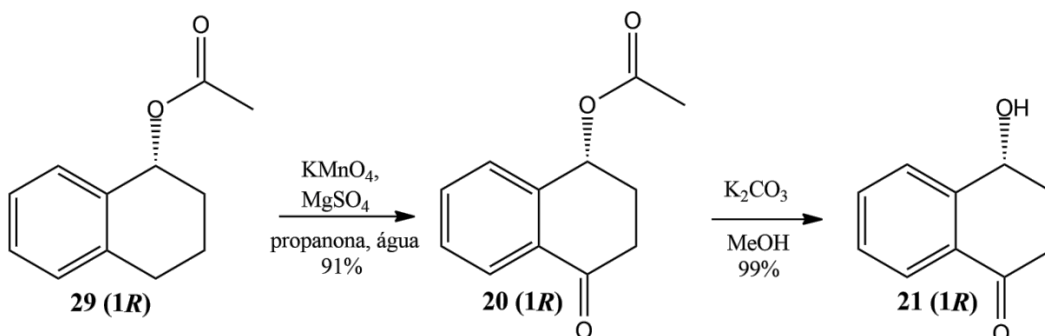
Esquema 18: RCD do α -tetralol **28**, etapa chave da síntese proposta.



Nesta metodologia de RCD, em um balão de fundo redondo de três gargalos são adicionados CALB imobilizada e heptano, e um tubo de Teflon contendo $\text{VOSO}_4 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ é adicionado ao frasco de reação, encaixando-o em um septo. O frasco é fechado com o septo conectado ao tubo e, com auxílio de seringa, o álcool secundário de interesse, **28**, e o doador de acila são adicionados ao sistema de reação. A suspensão resultante é agitada à $50\text{ }^\circ\text{C}$ com uma barra magnética e a reação é monitorada por CG-DIC. Após a conversão máxima do substrato ao produto (R) -acilado **29**, o tubo com VOSO_4 é removido e CALB é retirada por filtração em papel simples. O produto pode ser isolado removendo-se por evaporação à pressão reduzida o solvente e o doador de acila, e os catalisadores podem ser lavados com heptano para utilização em novos ciclos de RCD. O emprego desta estratégia pode fornecer o composto enantiomericamente puro com rendimento e ee próximos a 100% (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Após a formação do (R) -éster enantiomericamente enriquecido **29**, é feita uma oxidação no carbono 4 do ciclohexano com permanganato de potássio e sulfato de magnésio seguida de hidrólise com carbonato de potássio, como mostra o Esquema 19 abaixo.

Esquema 19: Preparação do composto **21 (1R)** por oxidação seguida de hidrólise.



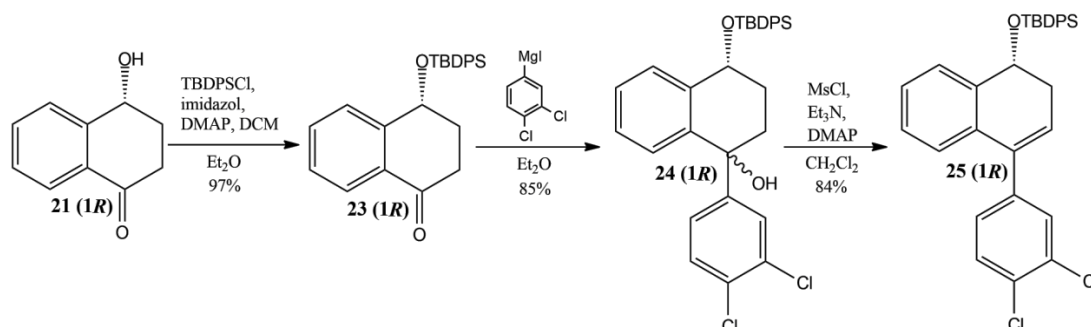
Ainda seguindo a metodologia de Skov et al. (2016), as reações descritas acima podem ser realizadas adicionando o éster **29**, resultante da RCD, em uma solução de acetona e água em proporção de 4:1 sob agitação, seguido da adição de aproximadamente 2 eq. de sulfato de magnésio. É então colocado um condensador de refluxo e aproximadamente 5 eq. de permanganato de potássio é adicionado em pequenas porções durante 1 hora. Após esse período, a solução é agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e vertida em uma mistura 1:1 de tiosulfato de sódio saturado e água. É feita extração com diclorometano (3 vezes), as fases orgânicas são lavadas com água antes de serem combinadas enquanto as fases aquosas combinadas são extraídas novamente com diclorometano (2 vezes). Então, as fases orgânicas combinadas são lavadas novamente com água, secas com sulfato de magnésio, concentradas sob vácuo e destiladas sob pressão reduzida (144-146°C e 0,60-0,62 mbar). Essa fase obteve um produto oleoso amarelo claro, composto **20**, com 75% de rendimento, podendo ser aumentado à 91% com utilização de cromatografia em coluna (SKOV *et al.*, 2016).

Em seguida, o produto resultante, **20**, é colocado em uma mistura 29:1 de metanol e água, seguido de adição de 15 mol% de carbonato de potássio sob agitação durante 1 h e a solução resultante é concentrada à vácuo. O resíduo é dissolvido em uma solução 5:1 de diclorometano e água e o pH é neutralizado com ácido clorídrico concentrado e carbonato de sódio. A fase orgânica é separada e lavada com água (3 vezes), seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada à vácuo, resultando no composto **21**, um produto oleoso e incolor essencialmente puro (SKOV *et al.*, 2016).

A hidroxicetona **21** é utilizada em diferentes rotas de síntese para a sertralina, incluindo a apresentada por Backvall, Krumlinde e Bogár (2010) demonstrada no

capítulo anterior e representada no Esquema 20 abaixo. Nesse trabalho, a hidroxila é protegida por um grupo TBDPS, seguido por uma adição de Grignard à cetona e o produto da adição sofre uma reação de eliminação *in situ* com trietilamina em excesso.

Esquema 20: Etapas que envolvem a adição de Grignard, resultando na formação do composto **25 (1R)**.



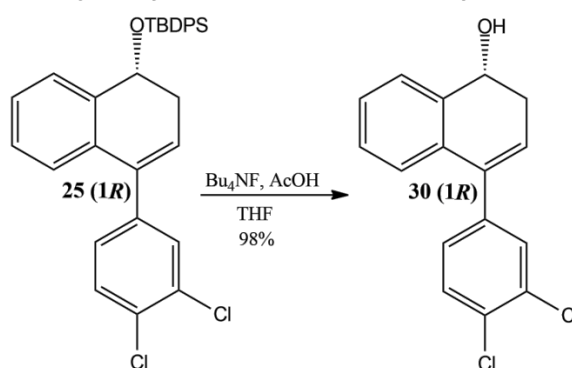
Seguindo a metodologia desse trabalho, o composto **21** é diluído juntamente com imidazol e DMAP em diclorometano, então, é adicionado t-butildifenilclorossilano (TBDPSCI) à mistura, que é agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Após, a solução é diluída com diclorometano, sílica gel é adicionada e o solvente é removido sob vácuo para ser realizada cromatografia em sílica gel (pentano/acetato de etila 98:2), que resulta no produto **23** com 97% de rendimento (KRUMLINDE; BOGÁR; BÄCKVALL, 2010).

Para a próxima etapa, o reagente de Grignard pode ser preparado adicionando lentamente uma solução de 3,4-dicloriodobenzeno em éter etílico anidro à magnésio metálico, com agitação sob atmosfera de Argônio por 2 horas à temperatura ambiente. A solução é misturada ao produto **23** em éter etílico e agitada durante 17 horas à temperatura ambiente, com adição de cloreto de amônio para finalizar a reação. A solução é então acidificada com ácido clorídrico até pH próximo à 1 e extraída com éter etílico (3 vezes); as fases orgânicas são combinadas, lavadas com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secas com sulfato de magnésio. A evaporação dos solventes resulta em um sólido pegajoso amarelo, que após purificação em cromatografia em sílica gel (pentano/acetato de etila 96:4), resulta no produto **24**, um sólido pegajoso incolor com 85% de rendimento. Então, o produto da adição acima, 4-Dimetilaminopiridina (DMAP) e trietilamina são dissolvidos em diclorometano à temperatura ambiente e cloreto de metanossulfonilo (MsCl) é

adicionado à reação. Após 4 horas de agitação, a mistura é colocada diretamente em coluna pré-preparada de sílica gel (pentano/acetato de etila 99:1), que resulta no produto de eliminação **25** puro, com 84% de rendimento (KRUMLINDE; BOGÁR; BÄCKVALL, 2010).

Após esses procedimentos, a hidroxila pode ser regenerada, como mostra o Esquema 21.

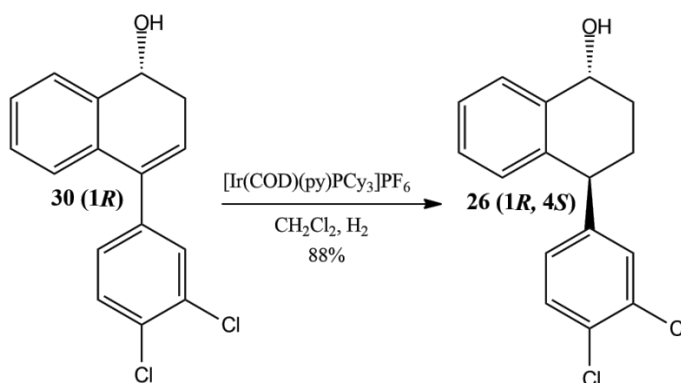
Esquema 21: Regeneração da hidroxila após a proteção para adição de Grignard.



Lautens e Rovis (1999) realizaram essa etapa adicionando o produto da etapa anterior, **25**, diluído em tetrahydrofurano (THF) à um balão e em seguida adicionando fluoreto de tetrabutílamônio pré misturado com ácido acético glacial e THF ao balão com auxílio de uma cânula. A mistura é agitada à 0°C com retorno à temperatura ambiente ao longo de 1 hora, e então deixada em agitação por 3 dias. O líquido resultante é particionado entre éter etílico e solução aquosa saturada de carbonato de potássio, e é feita extração com éter etílico (3 vezes) na fase aquosa. As fases orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio, para então passar por cromatografia em sílica gel (hexano/acetato de etila 4:1). Essa etapa, segundo a literatura, tem rendimento de 98% (LAUTENS; ROVIS, 1999).

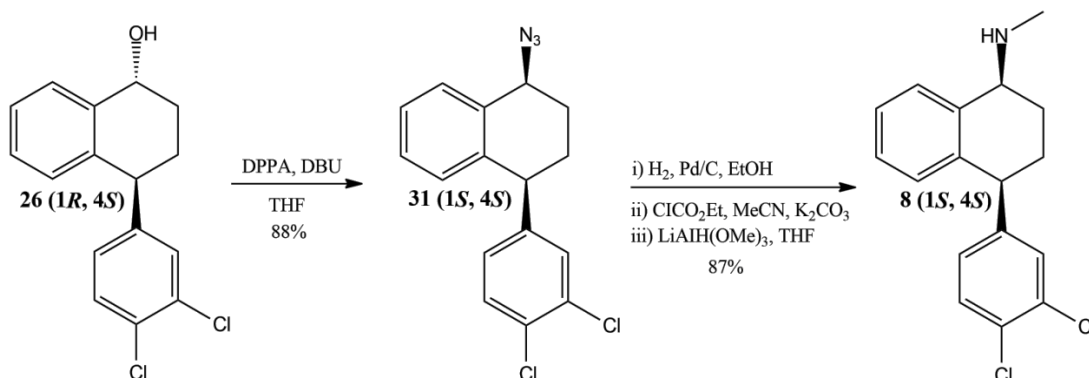
O produto **30** formado é um importante precursor na síntese da sertralina, e é necessário realizar uma hidrogenação para reduzir a ligação dupla à ligação simples no cicloalcano antes de transformar a hidroxila em amina para alcançar o produto final.

Esquema 22: Hidrogenação com estabelecimento do estereocentro na posição 4



Para isso, a metodologia de Lautens e Rovis (1999) aplica o catalisador de Crabtree ($[\text{Ir}(\text{COD})(\text{py})\text{PCy}_3]\text{PF}_6$) na catálise da reação. É transferido o catalisador para um balão de fundo redondo sob atmosfera inerte e à um segundo balão, é adicionado o produto da reação anterior, **30**, com diclorometano desgaseificado recentemente destilado. Com auxílio de uma cânula, a mistura é adicionada ao balão contendo o catalisador e a solução resultante é transferida para uma luva na bomba de hidrogenação, e então o hidrogênio é aplicado. Após 3 horas, o solvente é removido em vácuo, o resíduo é dissolvido em éter e filtrado através de uma coluna de sílica para então ser feita a purificação via cromatografia em sílica gel (hexano/acetato de etila 4:1). A reação, segundo a literatura, alcança 88% de rendimento, seletividade de 28:1 e forma o produto **26** (LAUTENS; ROVIS, 1999).

Existem agora duas principais formas de alcançar o produto de interesse, porém, uma delas passa pela oxidação do álcool em cetona, o que faz com que o centro quiral enriquecido seja perdido e a aminação redutiva necessária para formação da sertralina tem formação do enantiômero desejado na proporção de 3:1. Uma rota alternativa, apresentada pelos autores e representada no Esquema 23 abaixo, introduz a amina por uma reação de deslocamento estereosseletiva desenvolvida por Thompson *et al.* (1993), com formação de azida, que é reduzida à amina livre, tratada com clorofornato de etila e reduzida com hidreto de tri-*tert*-metóxialumínio de lítio ($\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$) em THF sob refluxo (LAUTENS; ROVIS, 1999).

Esquema 23: Formação da sertralina a partir do tetralol substituído **26** (**1R, 4S**).

Essa abordagem é realizada da seguinte forma: à um balão de fundo redondo seco contendo o produto **26**, é adicionado difenil fosforil azida (DPPA) em THF. A reação é agitada por 5 minutos e resfriada a 0°C. É adicionado 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) por uma seringa e a reação volta à temperatura ambiente *overnight*. Após esse período, a mistura é separada entre água e éter e a fase aquosa é extraída com éter (3 vezes). As fases orgânicas são combinadas e lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e concentradas, para realização de cromatografia em sílica gel (pentano/éter 4:1). O produto **31** é formado com seletividade de 98:2 e rendimento de 88% (LAUTENS; ROVIS, 1999).

A última etapa da rota é feita adicionando 10% de paládio em carbono (Pd/C) em um balão de fundo redondo seco e, em seguida, adicionando o produto da última reação, **31**, dissolvido em etanol via cânula. Um balão de hidrogênio é acoplado à reação, que é agitada por 1 hora. A mistura é filtrada por Celite®, concentrada à vácuo e dissolvida em acetonitrila. Em um balão contendo carbonato de potássio, é transferida a solução anterior e cloroformato de etila, e então a solução é colocada em aquecimento sob refluxo por 2 horas. Após resfriamento a mistura é separada entre éter etílico e água e a fase aquosa é extraída com éter etílico (3 vezes). As fases orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. Após ser concentrada em vácuo, o resultado é um óleo que é então dissolvido em THF e adicionado à uma solução de LiAlH(OMe)₃, pré-formado a partir de hidreto de alumínio e lítio e metanol. A solução é aquecida em refluxo durante 40 horas e, após o resfriamento, a reação é finalizada em solução aquosa saturada de carbonato de potássio e éter etílico; a fase aquosa é extraída (3 vezes) com acetato de etila e as fases orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio

e concentradas; a mistura é purificada por cromatografia em coluna com gel de sílica e acetona como eluente. Essa etapa forma a sertralina, produto **8**, com 87% de rendimento (LAUTENS; ROVIS, 1999).

4.3 Avaliação crítica da proposta

4.3.1 Resultados esperados

Com a utilização dos métodos apresentados, espera-se que a rota sintética tenha bom rendimento global, visto que todas as etapas mencionadas possuem rendimento de, no mínimo, 84%, sendo que algumas das etapas apresentaram conversão acima de 97%. Também é esperado que o composto sintetizado tenha um alto valor de excesso enantiomérico graças à utilização da combinação dos dois catalisadores eficientes na etapa de resolução cinética dinâmica, que, no trabalho de referência, forneceu ee acima de 99% para diversos álcoois secundários aromáticos após otimização das condições reacionais. Vale ressaltar que a combinação de CALB e VOSO₄ na resolução de α -tetralol ainda não foi apresentada em literatura, porém, compostos estruturalmente semelhantes apresentaram ótimos resultados utilizando esta metodologia de RCD (ALMEIDA *et al*, 2020). Desta maneira, o emprego desta etapa de RCD na rota sintética da sertralina pode trazer contribuições valiosas para a literatura.

Apesar de possuir um número relativamente elevado de etapas de purificação via cromatografia, os métodos utilizados são simples e em geral fornecem altas conversões para os produtos. Além disso, a análise dos compostos obtidos em cada etapa da rota em relação à conversão, excesso enantiomérico e rendimento podem ser feitas por CG-DIC, e a aferição dos produtos formados pode ser feita por técnicas clássicas como CG-EM, RMN e IV.

4.3.2 Vantagens e desafios

Apesar da rota ainda manter etapas existentes na literatura, a inclusão da etapa quimioenzimática de RCD pode fornecer vantagens importantes para a produção do fármaco.

É crescente na indústria a busca pela implementação dos Sistemas de Gestão Integrados, orientados pela melhoria em aspectos como Qualidade (ISSO 9001), Meio Ambiente (14001) e Saúde e Segurança (45001) (NETO; TAVARES; HOFFMANN, 2019). O emprego dos catalisadores apresentados na proposta atende as expectativas desses sistemas pelo fato de apresentarem baixa toxicidade, operarem em condições brandas, portanto, reduzindo o risco de acidentes de trabalho, além de oferecerem produtos seguros quanto à pureza enantiomérica e menor geração de resíduos. O emprego destes é viável em larga escala, visto que são facilmente retirados do meio reacional, podem ser reutilizados e necessitam menor quantidade de insumos e de energia para realização da reação. Além das vantagens mencionadas aos catalisadores, vale ressaltar que o heptano e o acetato de vinila são compostos voláteis, sendo assim, são facilmente retirados do sistema de reação, e seu acesso comercial é adequado.

Outra questão relevante é o preço destes catalisadores. De acordo com Boaviagem (2020), apesar da distribuição de medicamentos financiados pelo governo brasileiro, 25,5% dos fármacos é comprado com capital próprio pelas famílias de baixa renda. Nesse estudo, ainda foi demonstrado que apenas metade da população estudada afirma receber antidepressivos gratuitamente, e que, dentre as pessoas que não puderam utilizá-los, a dificuldade de acesso por motivos financeiros foi o principal fator limitante. Nesse contexto, o custo de produção, e, conseqüentemente, de venda de fármacos como a sertralina pode ser decrescido pelo emprego dos catalisadores e do doador de acila, de custos acessíveis.

Como pontos a serem aprimorados na proposta de síntese feita neste trabalho, se destacam a procura por solventes ainda menos tóxicos e a redução no número de etapas da rota, através de, por exemplo, a obtenção de um produto acilado de RCD que permita a realização direta da adição de Grignard, sem a necessidade de uma etapa de proteção prévia, o que eliminaria uma etapa e a necessidade de utilização de reagentes como TBDPSCI e imidazol.

5 Conclusões

O presente trabalho apresentou a rota sintética do Zoloft®, primeiro medicamento que contém a sertralina como composto ativo, desde sua primeira rota de síntese até a rota atualmente utilizada. As melhorias do processo ofereceram benefícios como maior sustentabilidade e segurança do processo e do produto através de rota mais eficiente (com menor demanda energética, menor geração de subprodutos, além de conversões e excessos enantioméricos excelentes) e menor utilização de reagente e solventes tóxicos. O estudo de duas rotas biocatalíticas existentes na literatura reforçam os benefícios da utilização de enzimas na catálise de reações assimétricas, que envolvem principalmente sua alta seletividade e baixa toxicidade, garantindo processos eficientes e seguros quanto ao meio ambiente e sociedade. Assim, foi apresentada uma proposta de síntese enantiosseletiva para sertralina que tem como etapa chave a Resolução Cinética Dinâmica do α -tetralol catalisada por lipase e sulfato de vanadila, um agente de racemização metálico de baixos custo e toxicidade. A proposta apresentada foi planejada a partir de matéria prima de baixo custo, capaz de ser transformada no composto de interesse com alta conversão em 11 etapas existentes na literatura, sendo que a etapa chave – a RCD catalisada por CALB/VOSO₄ – foi selecionada pois forneceu, segundo o trabalho de referência, excelentes conversões (71% a >99%) e excessos enantioméricos (>99%) na transesterificação de álcoois secundários quirais e aromáticos, o que indica que bons resultados podem ser alcançados ao aplicar esta metodologia na resolução de α -tetralol. Uma vantagem adicional é a possibilidade de reciclagem de CALB e VOSO₄, já que ambos são catalisadores heterogêneos.

6 Referências

ALMARSSON, Örn et al. High-throughput surveys of crystal form diversity of highly polymorphic pharmaceutical compounds. **Crystal growth & design**, v. 3, n. 6, p. 927-933, 2003.

ANASTAS, Paul T.; WARNER, John Charles. Green chemistry. **Frontiers**, v. 640, 1998.

BAHLS, Saint-Clair. Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos. **Interação em Psicologia**, v. 3, n. 1, 1999.

BLASER, Hans-Ulrich. Chirality and its implications for the pharmaceutical industry. **Rendiconti Lincei**, v. 24, n. 3, p. 213-216, 2013.

BOAVIAGEM, Karinna Moura. **Análise demográfica e socioeconômica do uso e do acesso a medicamentos antidepressivos no Brasil**. 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

BORNSCHEUER, U. T; KAZLAUSKAS, R. J. Introduction. *In*: **Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Biotransformations**. 2º ed. Wiley-VCH, p. 2, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica 52/2012

BUDÁU, Monica et al. Chirality of modern antidepressants: An overview. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 7, n. 4, p. 495, 2017.

CARUSO, F.; BESMER, A.; ROSSI, M. The absolute configuration of sertraline (Zoloft) hydrochloride. **Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications**, v. 55, n. 10, p. 1712-1714, 1999.

De ALMEIDA, L. A. **Síntese de álcoois secundários quirais via Resolução Cinética Dinâmica Quimioenzimática**. Orientador: Humberto Márcio Santos Milagre. 2019, 122f. Dissertação (Mestrado em Química). Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2019.

De ALMEIDA, L. A.; MARCONDES, T. H.; MILAGRE, C. D. F.; MILAGRE, H. M. S. Lipase-oxovanadium heterogeneous catalysis system: a robust protocol for the dynamic kinetic resolution of sec- alcohols. **ChemCatChem**, v. 12, p. 2849-2858, 2020.

De MIRANDA, A. S. **Métodos biocatalíticos para a preparação de álcoois e aminas quirais**. Orientadores: Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza; Leandro Soter de

Mariz e Miranda. 2016, 251f. Tese (Doutorado em Ciências). Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

De MIRANDA, A. S.; MIRANDA, L. S. M.; de SOUZA, R. O. M. A. Lipases: Valuable catalysts for dynamic kinetic resolutions. **Biotechnology Advances**, v. 33, p. 372–393, 2015.

De MIRANDA, A. S.; SILVA, M. V. De M.; DIAS, F. C.; De SOUZA, S. P.; LEÃO, R. A. C.; De SOUZA, R. O. M. A. Continuous flow dynamic kinetic resolution of rac-1-phenylethanol using a single packed-bed containing immobilized CAL-B lipase and VOSO₄ as racemization catalysts. **Reaction Chemistry & Engineering**, v. 2, p. 375–381, 2017.

DUNN, Peter J.; WELLS, Andrew S.; WILLIAMS, Michael T. Future trends for green chemistry in the pharmaceutical industry. **Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry**, p. 333-355, 2010.

EKSELIUS, Lisa; VON KNORRING, Lars; EBERHARD, G. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. **International clinical psychopharmacology**, v. 12, n. 6, p. 323-331, 1997.

FERRAZ, Helena MC et al. Enzymatic resolution of α -tetralols by CALB-catalyzed acetylation. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 18, n. 9, p. 1070-1076, 2007.

FERREIRA-LEITÃO, Viridiana Santana et al. The protagonism of biocatalysis in green chemistry and its environmental benefits. **Catalysts**, v. 7, n. 1, p. 9, 2017.

GALMES, M. A. et al. Exploring the Origin of Amidase Substrate Promiscuity in CALB by a Computational Approach. **ACS Catal.** 2020, 10, 1938–1946.

GHANEM, A.; ABOUL-ENEIN, H. Y. Lipase-mediated chiral resolution of racemates in organic solvents. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 15, p. 3331–3351, 2004.

GOLAN, David E.; TASHJIAN, Armen H.; ARMSTRONG, Ehrin J. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 3^a ed. Lippincott Williams & Wilkins, p. 214, 2011.

GROHOL, John M. Top 25 Psychiatric Medication Prescription for 2013. **PsychCentral**, 2016. Disponível em: <<https://psychcentral.com/lib/top-25-psychiatric-medication-prescriptions-for-2013#1>>. Acesso em: 24/01/2021.

GROHOL, John M. Top 25 Psychiatric Medication Prescription for 2016. **PsychCentral**, 2017. Disponível em: <<https://psychcentral.com/blog/top-25-psychiatric-medications-for-2016#1>>. Acesso em: 24/01/2021.

GROHOL, John M. Top 25 Psychiatric Medication Prescription for 2018. **PsychCentral**, 2019. Disponível em: <<https://psychcentral.com/blog/top-25-psychiatric-medications-for-2018>>. Acesso em: 24/01/2021.

HE, Quan et al. Resolution of sertraline with (*R*)-mandelic acid: Chiral discrimination mechanism study. **Chirality**, v. 24, n. 2, p. 119-128, 2012.

HE, Quan et al. Sertraline racemate and enantiomer: solid-state characterization, binary phase diagram, and crystal structures. **Crystal growth & design**, v. 10, n. 4, p. 1633-1645, 2010.

KOE, B. KENNETH et al. Sertraline, 1*S*, 4*S*-*N*-methyl-4-(3, 4-dichlorophenyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-naphthylamine, a new uptake inhibitor with selectivity for serotonin. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 226, n. 3, p. 686-700, 1983.

KRUMLINDE, Patrik; BOGÁR, Krisztián; BÄCKVALL, Jan-E. Asymmetric synthesis of bicyclic diol derivatives through metal and enzyme catalysis: application to the formal synthesis of sertraline. **Chemistry—A European Journal**, v. 16, n. 13, p. 4031-4036, 2010.

LARSON, Andrea; O'BRIEN, Karen; ANDERSON, Alia. Pfizer Pharmaceuticals: Green Chemistry Innovation and Business Strategy.

LAUTENS, Mark; ROVIS, Tomislav. General strategy toward the tetrahydronaphthalene skeleton. An expedient total synthesis of sertraline. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 16, p. 5246-5247, 1997.

LAUTENS, Mark; ROVIS, Tomislav. Selective functionalization of 1, 2-dihydronaphthalenols leads to a concise, stereoselective synthesis of sertraline. **Tetrahedron**, v. 55, n. 29, p. 8967-8976, 1999.

LU, Jie; ROHANI, Sohrab. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 884-905, 2009.

MACQUEEN, Glenda; BORN, Leslie; STEINER, Meir. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders. **CNS drug reviews**, v. 7, n. 1, p. 1-24, 2001.

MARX, Lisa et al. Chemoenzymatic Synthesis of Sertraline. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 4, p. 510-513, 2020.

MCRAE, Aimee L.; BRADY, Kathleen T. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 2, n. 5, p. 883-892, 2001.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24-40, 1999.

MULLER, G. W. Thalidomide: from tragedy to new drug discovery. **Chemtech**, v. 27, n. 1, p. 21-25, 1997.

MURDOCH, David; MCTAVISH, Donna. Sertraline. **Drugs**, v. 44, n. 4, p. 604-624, 1992.

NEMEROFF, Charles B. et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. **Depression**, v. 3, n. 4, p. 163-169, 1995.

NETO, João Batista M. Ribeiro; TAVARES, José da Cunha; HOFFMANN, Silvana Carvalho. **Sistemas de gestão integrados: qualidade, meio ambiente, responsabilidade social, segurança e saúde no trabalho**. Editora Senac São Paulo, 2019.

PINHEIRO, Adonilson Fernandes et al. Aplicação do método de regressão iPLS em conjunto com a espectroscopia Raman para a análise qualitativa e quantitativa de polimorfos do fármaco cloridrato de sertralina. 2019.

PINTO, R.; SILVESTRE, S. Pharmaceutical green chemistry: Is just green chemistry or is something else more. **J. Chem. Eng. Chem. Res**, v. 1, n. 5, p. 290-301, 2014.

QUALLICH, George J.; BLAKE, James F.; WOODALL, Teresa M. A combined synthetic and ab initio study of chiral oxazaborolidines structure and enantioselectivity relationships. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 19, p. 8516-8525, 1994.

QUALLICH, George J. Development of the commercial process for Zolof®/sertraline. **Chirality**, v. 17, n. S1, p. S120-S126, 2005.

QUALLICH, George J.; WILLIAMS, Michael T.; FRIEDMANN, Robert C. Friedel-Crafts synthesis of 4-(3, 4-dichlorophenyl)-3, 4-dihydro-1 (2H)-naphthalenone, a key intermediate in the preparation of the antidepressant sertraline. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 16, p. 4971-4973, 1990.

QUALLICH, George J.; WOODALL, Teresa M. Synthesis of 4 (S)-(3, 4-dichlorophenyl)-3, 4-dihydro-1 (2H)-naphthalenone by SN2 cuprate displacement of an activated chiral benzylic alcohol. **Tetrahedron**, v. 48, n. 47, p. 10239-10248, 1992.

ROTHBAUM, Barbara O.; NINAN, Philip T.; THOMAS, Linda. Sertraline in the treatment of rape victims with posttraumatic stress disorder. **Journal of traumatic stress**, v. 9, n. 4, p. 865-871, 1996.

SCHILDKRAUT, Joseph J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **American journal of Psychiatry**, v. 122, n. 5, p. 509-522, 1965.

SEDDIGI, Zaki S. et al. Lipases in asymmetric transformations: Recent advances in classical kinetic resolution and lipase–metal combinations for dynamic processes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 348, p. 54-70, 2017.

SETHI, Sonika; BHUSHAN, Ravi. Enantioselective LC analysis and determination of selective serotonin reuptake inhibitors. **Biomedical Chromatography**, v. 34, n. 1, p. e4730, 2020.

SHELDON, Roger A. Biocatalysis and green chemistry. **Green biocatalysis**, p. 1-15, 2016.

SIGMA ALDRICH. Sigma Aldrich Brazil, 2021. Catálogo de produtos. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/brazil.html>>. Acesso em: 28/01/2021

SKOV, Anders B. et al. Aromaticity-Controlled Energy Storage Capacity of the Dihydroazulene-Vinylheptafulvene Photochromic System. **Chemistry–A European Journal**, v. 22, n. 41, p. 14567-14575, 2016.

TABER, Geraldine P.; PFISTERER, David M.; COLBERG, Juan C. A new and simplified process for preparing N-[4-(3, 4-dichlorophenyl)-3, 4-dihydro-1 (2H)-naphthalenyldene] methanamine and a telescoped process for the synthesis of (1 S-cis)-4-(3, 4-dichlorophenol)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine mandelate: key intermediates in the synthesis of sertraline hydrochloride. **Organic process research & development**, v. 8, n. 3, p. 385-388, 2004.

VAN DER LINDEN, Geoffrey JH; STEIN, Dan J.; VAN BALKOM, Anton JLM. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): A meta-analysis of randomized controlled trials. **International clinical psychopharmacology**, 2000.

VELEVA, Vesela R.; CUE JR, Berkeley W.; TODOROVA, Svetlana. Benchmarking green chemistry adoption by the global pharmaceutical supply chain. **Acs Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 6, n. 1, p. 2-14, 2018.

VERHO, O.; BÄCKVALL, J.-E. Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution: A Powerful Tool for the Preparation of Enantiomerically Pure Alcohols and Amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, p. 3996-4009, 2015.

WALKER, John R. et al. Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 20, n. 6, p. 636-644, 2000.

WELCH JR, Willard M. et al. **Antidepressant derivatives of cis-4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-naphthalenamine**. U.S. Patent n. 4,536,518, 20 ago. 1985.

WELCH, Willard M. Discovery and preclinical development of the serotonin reuptake inhibitor sertraline. In: **Advances in Medicinal Chemistry**. Elsevier, 1995. p. 113-148.

WELCH, Willard M. et al. Nontricyclic antidepressant agents derived from cis- and trans-1-amino-4-aryltetralins. **Journal of medicinal chemistry**, v. 27, n. 11, p. 1508-1515, 1984.

WUYTS, S.; WAHLEN, J.; JACOBS, P. A.; De VOS, D. E. Heterogeneous vanadium catalysts for racemization and chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of benzylic alcohols. **Green Chemistry**, v. 9, p. 1104-1108, 2007.

ZANARDI, Raffaella et al. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. **The American journal of psychiatry**, v. 153, n. 12, p. 1631-1633, 1996.