UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica
Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

APLICAÇÃO DA CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE NA AVALIAÇÃO DE
ROTAS ALTERNATIVAS PARA OBTENÇÃO INDUSTRIAL DA DICICLOVERINA
CARAMIFENO E AMIODARONA

BRONISLAW POLAKIEWICZ

Tese para obtenção do grau de Doutor.
Orientador: Prof. Dr. PIOTR STANISLAW
SLASKI SUCHORZEWSKI.

São Paulo

- 1994 -

BRONISLAW POLAKIEWICZ

"Aplicação da catálise de transferência de fase na avaliação de rotas alternativas para obtenção industrial da dicicloverina caramifeno e amiodarona "

Tese para obtenção do grau de Doutor

Comissão julgadora

Piotr S.S. Suchorzewski
Presidente e orientador

Georg Curi Kochon
Primeiro examinador

Michel S. Rothemburg
Segundo examinador

J.R. Pitombo
Terceiro examinador

Wilson Miguel Salgueiro
Quarto examinador

São Paulo, 20 de dezembro 1994

RESUMO

O emprego da catálise de transferência de fase substituindo uma ou mais etapas da síntese de um fármaco, pode ser um recurso vantajoso sob o ponto de vista tecnológico.

Empregado na síntese de importantes fármacos que são a dicicloverina, caramifeno e amiodarona, a catálise de transferência de fase revelou-se muito vantajosa na síntese dos dois primeiros.

A dicicloverina e o caramifeno tiveram as suas rotas de obtenção verticalizadas, com bons resultados e custos bem mais baixos quando comparados com os atualmente adquiridos no exterior.

Ficou evidente que a catálise de transferência de fase pode ser aplicada com sucesso na produção destes e outros fármacos em associação com técnicas já conhecidas com ótimos resultados.

ABSTRACT

The phase transfer catalysis application replacing one or more steps in the drug synthesis, can be of advantage in the technological approach.

Applied to the synthesis of important drugs such as diciclomine, caramiphen, and amiodarone, the phase transfer catalysis resulted in a very advantageous method in the first two drugs.

The diciclomine and the caramiphen, gets their obtention routes from raw materials with good results and low coasts, when compared with the drugs presently purchased in foreign countries.

It is clear that the phase transfer catalysis, can be applied succesfully in the manufacturing of these and other drugs, in conjunction with known techniques with good results.

A Mara, Leonardo e
Juliana.

AGRADECIMENTOS

Ao colega Piotr pela amizade durante todos estes anos, incentivo e orientação.

Aos docentes e funcionários do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica que sempre colaboraram das mais variadas formas.

Aos colegas da Disciplina de Química-Farmacêutica, particularmente as Professoras Maria Inês de Almeida Gonçalves e Maria Luiza Cruz pelos espectros infra-vermelhos e ultra violeta.

Aos Engenheiros Raul Mattua e Roberto Shima, a Química Madalena Fernandes M. aos quais muito fiquei devendo (moralmente), durante o tempo que durou este trabalho.

A Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos e a LIBBS Farmacêutica pelo fornecimento de parte dos insumos, informações técnicas e comerciais da área farmacêutica.

Ao Engenheiro Euriale Zerbini pela leitura paciente e correção do manuscrito.

A amiga Iara pela digitação deste trabalho.

ÍNDICE

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO II - CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE.....	3
CAPÍTULO III - OBJETIVO.....	6
CAPÍTULO IV - DICICLOVERINA: HISTÓRICO E MÉTODOS DE OBTENÇÃO.....	9
4.1. HISTÓRICO.....	9
4.2. MÉTODOS DE OBTENÇÃO.....	10
CAPÍTULO V - CARAMIFENO: HISTÓRICO E MÉTODOS DE OBTENÇÃO.....	15
5.1. HISTÓRICO.....	15
5.2. MÉTODOS DE OBTENÇÃO.....	16
VI - AMIODARONA HISTÓRICO E MÉTODOS DE OBTENÇÃO.....	18
6.1. HISTÓRICO.....	18
6.2. MÉTODOS DE OBTENÇÃO.....	19
VII - MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
7.1. MONITORAÇÃO E PARTE ANALÍTICA.....	22
7.2. MATERIAIS.....	22
VIII - PARTE EXPERIMENTAL E RESULTADOS.....	30
8.1. OBTENÇÃO DO [1,1' BICICLOHEXYL]-2-OL VIA ETÓXIDO DE SÓDIO.....	30
8.2. PREPARAÇÃO DO CLORETO DE CICLOHEXILA VIA PTC.....	32
8.3. PREPARAÇÃO DO CLORETO DE CICLOHEXILA VIA HCl/Ca/Cl ₂ ..	34
8.4. PREPARAÇÃO DO CIANETO DE CICLOHEXILA.....	35
8.5. REAÇÃO DO CLORETO DE CICLOHEXILA COM CIANETO DE CICLOHEXILA.....	37
8.6. PREPARAÇÃO DO [1,1' BICICLOHEXYL]-2-OL VIA ETÓXIDO DE SÓDIO.....	37
8.7. PREPARAÇÃO DO [1,1' BICICLOHEXYL]-2-OL VIA HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO AQUOSO.....	40

8.8. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO [1,1'BICICLOHEXYL]-1-CARBOXÍLICO.....	44
8.9. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO COM [1,1'BICICLOHEXYL]-1-CARBOXÍLICO ÁCIDO FÓRMICO AQUOSO A 15 ⁰ C.....	46
8.10. PREPARAÇÃO DO SAL POTÁSSICO DO ÁCIDO [1,1'BICICLOHEXYL]-1-CARBOXÍLICO.....	50
8.11. PREPARAÇÃO DO CLORIDRATO DE 2 CLORO DIETILAMINOETANO.....	51
8.12. PREPARAÇÃO DO CLORIDRATO DE DICICLOVERINA POR PTC...	52
8.13. OBTENÇÃO DO CLORIDRATO DE CARAMIFENO VIA CATÁLISE...	55
8.14. PREPARAÇÃO DO 1,4 DIBROMOBUTANO A PARTIR DO TETRAHIDROFURANO.....	55
8.15. PREPARAÇÃO DO CLORETO DE TRIETILBENZILAMONIO TEBA...	56
8.16. PREPARAÇÃO DA 1 FENILCICLOPENTANOCARBONITRILA.....	57
8.17. HIDRÓLISE DA 1 FENILCICLOPENTANOCARBONITRILA EM MEIO ÁCIDO.....	58
8.18. HIDRÓLISE ALCALINA DA 1 FENILCICLOPENTANOCARBONITRILA.....	59
8.19. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 1 FENILCICLOPENTANOCARBOXÍLICO SAL POTÁSSICO.....	60
8.20. PREPARAÇÃO DO CLORIDRATO DE CARAMIFENO.....	60
8.21. OBTENÇÃO DO CLORIDRATO DE AMIODARONA VIA PTC.....	61
8.22. REAÇÃO DO 2 BUTIL-3-(3,5 DIIODO-4-HIDROXIBENZOIL) 3 BENZOFURANO SAL POTÁSSICO COM O CLORIDRATO DE CLORO ETANODIETILAMINA.....	61
8.23. REAÇÃO DO 2 BUTIL-3-(3,5 DIIODO-4-HIDROZIBUNZOIL) 3 BENZOFURANO SAL POTÁSSICO COM 2 CLOROETANODIETILAMINA BASE VIA PTC.....	62

CAPÍTULO IX - ANÁLISE E ESPECIFICAÇÃO DOS CLORIDRATOS DE DICICLOVERINA, CARAMIFENO E AMIODARONA.....	64
--	----

CAPÍTULO X - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	83
CAPÍTULO XI - CONCLUSÃO.....	88
CAPÍTULO XII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

I - INTRODUÇÃO

Esta é uma continuação do tema da dissertação por nós desenvolvida (52) e que abordou aspectos tecnológicos variados da síntese de um fármaco envolvendo em uma das suas etapas a catálise de transferência da fase.

Trabalhos desta natureza tem sido desenvolvidos em outras partes do mundo (11, 12, 13, 16, 19, 37, 38, 39, 58, 63, 66, 73) sendo que a atenção dos tecnólogos tem sempre sido atraída por novas técnicas, desenvolvidas com a finalidade de melhorar processos pré-existentes, e criar novas mais eficientes.

Entre o que vem descrito nos trabalhos acadêmicos e a sua aplicação prática há uma distância muito grande, pois a concepção de melhoria de processo sob o ponto de vista acadêmico, é bem diferente que a do tecnológico, particularmente em nosso meio, aonde não há tradição na interação entre pesquisa e produção industrial, principalmente em certas áreas, entre elas as áreas de química fina e síntese de fármacos.

O fármaco resultante do primeiro trabalho por nós desenvolvido com a participação da indústria está em fase de produção contínua, desde 1987, o que nos credencia a dizer que se trata de um projeto bem sucedido sob o ponto de vista tecnológico.

Mas, ao mesmo tempo, é importante frisar que o sucesso econômico do trabalho executado se deve a empresa co-participante, que reuniu condições técnicas e comerciais para levar em frente o resultado do trabalho tecnológico por nós desenvolvido, passando por várias crises econômicas e conjunturais tão comuns em nosso meio.

Em função destes resultados, nos propusemos a desenvolver o presente trabalho, com a finalidade de confirmar e repensar alguns fatos que nos surgiram a frente durante a execução de trabalhos anteriores, e que de alguma forma contribuam com outros tecnólogos que atuam ou venham a atuar na área de tecnologia de síntese de fármacos.

Fatores instigantes para os tecnólogos não faltam; tais como: percalços econômicos e políticos, legislações, patentes, entidades do meio ambiente, custos, fornecimento de insumos, obtenção de dados confiáveis decifrando artigos acadêmicos e patentes, etc... Poderíamos citar alguns mais, porém estes já dão uma razoável idéia dos problemas que envolvem aqueles que se dedicam a tecnologia e que devem ser entendidos como desafios e não fontes de desalento.

CAPÍTULO II

CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

As técnicas de catálise de transferência de fase, que a partir de agora chamaremos de PTC (Phase transfer catalysis), passaram a ser sistematizadas desde 1965 a partir dos trabalhos de Makosza e seu grupo (10, 38, 39, 63), Brandstorm e Starcks, Liotta e, posteriormente, outros mais (73).

Em um rápido levantamento constatamos cerca de 5.000 referências sobre o assunto, existindo livros recentes(11,19) que abrangem bem o assunto que é extenso.

Os aspectos tecnológicos da P.T.C. estão descritos em poucos artigos(16, 23, 37, 63, 64) o que dificulta a aquisição de dados. Assim, tonra-se necessário estabelecê-los por conta própria.

Usamos PTC em algumas etapas das rotas de síntese de fármacos, aonde vislumbramos vantagens na sua aplicação e, em alguns casos, a técnica se mostra muito vantajosa enquanto que em outros, técnicas convencionais são muito mais eficientes.

As reações de PTC podem ser divididos em dois tipos quanto aos catalisadores empregados:

- 1) Catálise pelos sais de onio (quaternários)
- 2) Catálise por éteres coroados (criptatos ou equivalentes)

Os nossos trabalhos envolveram os dois tipos de catálise em vários tipos de reações, sendo que no nosso primeiro trabalho prevaleceu o estudo da catálise por quaternários de amônio, ao passo que no presente trabalho além da catálise por quaternários de amônio, foram utilizados equivalentes a crown-eteres e criptatos, aplicados a casos específicos.

Embora haja um grande número de trabalhos de PTC dos mais variados tipos inclusive estudos de catálise quiral(9, 19, 24), as referências contendo síntese de fármacos por esta via não é destacada, embora se encontre o uso comparativo deste procedimento em artigos que não explicitam este assunto, nem no título nem nas palavras chaves (Key words), sendo portanto encontrados aleatoriamente.

Os fármacos por nós escolhidos para o presente trabalho não tiveram a sua síntese via PTC descrita na literatura. Embora o uso dos intermediários tenha sido descrito na literatura acadêmica e patentes(28, 29, 30, 49, 50, 51, 57, 58, 59, 69, 71) eles sempre foram obtidos empregando técnicas diferentes para a obtenção dos fármacos escolhidos.

Usamos para estas sínteses modelos propostos por vários autores, para outros casos, tendo sido necessário alterar as condições descritas pelos mesmos, devido as características dos intermediários por nós empregados.

O fato é que os modelos propostos eram de aplicação imediata a substratos monofuncionais tais como ácidos carboxílicos, fenóis, haletos de alquila, etc... Os substratos por nós escolhidos, além de serem portadores das funções químicas descritas acima, nem sempre tinham as características físico químicas adequadas para reprodução das condições descritas na literatura, tendo sido necessário um trabalho mais elaborado para achar as condições ótimas de reação para cada caso, bem como o seu isolamento. E isto não ocorreu somente no caso da aplicação da P.T.C. como também para outras reações necessárias para a obtenção dos intermediários desejados. É importante frisar que grande parte das informações por nós obtida é formada por resumos

de patentes. Fomos obrigados a usar bastante este tipo de literatura, tanto na forma resumida como na aquisição das próprias. O problema de decifrar de maneira adequada as patentes é um fato sobejamente conhecido por aqueles que trabalham na área tecnológica, devido a ambiguidade das informações contidas nestes documentos.

CAPÍTULO III

OBJETIVO

O principal objetivo é o de traçar uma comparação entre as rotas convencionais e rotas alternativas envolvendo a P.T.C. e outras modificações, que se mostraram potencialmente interessantes na síntese dos fármacos escolhidos.

Como os fármacos, em geral, se constituem de moléculas polifuncionais, heterocíclicas ou não, sendo em geral obtidas a partir de intermediários chave através de várias reações sucessivas, nem sempre foi possível a aplicação direta das técnicas propostas na literatura.

Embora uma molécula apresente várias possibilidades de síntese, levando em consideração aspectos tecnológicos e obtenção de insumos, muitas vezes apenas algumas poucas, quando não uma só sequência é que se constitui em um método razoável para a obtenção do fármaco. Por este motivo as patentes de processo privilegiam inclusive alterações em uma rota já conhecida, desde que redunde em uma melhoria de aplicação industrial em relação ao processo de partida.

Considerando que o Brasil já tem elaborado um código de propriedade industrial é certo que em curto prazo de tempo os tecnólogos da área de síntese deverão aprender a lidar com ele, explorando as possibilidades já descritas, criando novos métodos para a obtenção de fármacos; entre estes, inclui-se a PTC como um recurso importante.

Em trabalhos anteriores(52) já relatamos que os equipamentos usados em PTC em escala industrial são os convencionais, normalmente já pré-existent nas indústrias químicas, e que com algumas pequenas adaptações se prestam muito

bem a realização da maior parte dos trabalhos. Muitas vezes são necessárias alterações de ordem operacional para o bom andamento do processo, mas isto não é característica exclusiva da PTC.

O valor de um processo é inversamente proporcional ao custo dos equipamentos, reagentes, energia, complexidades operacionais e o custo do tratamento dos efluentes; e é sob este enfoque que nos propusemos a comparar as rotas dos fármacos escolhidos.

Os fármacos escolhidos para este ensaio foram três a saber: cloridrato de dicicloverina, cloridrato de caramifeno e cloridrato de amiodarona.

Os fatores que nos levaram a estudar as rotas alternativas destes fármacos foram:

1) Os dados obtidos nestes trabalhos poderiam ser aplicados à síntese de uma grande variedade de outros fármacos relevantes(30) e, eventualmente, intermediários que tenham aplicação em outras áreas da química fina.

2) Importância da categoria terapêutica, e sua comercialização no Brasil e no exterior(40, 41, 42, 43).

3) Obtenção dos insumos para a fabricação de cada um deles.

4) Disponibilidade de dados analíticos para acompanhar o desenvolvimento dos processos.

5) O emprego de um dos intermediários, que é comum aos três fármacos, é também comum a uma série de outros, o que facilita a aplicação imediata da tecnologia desenvolvida a uma série de outros casos.

6) Que em pelo menos uma das etapas de fabricação pudesse ser utilizada a catálise de transferência de fase com a finalidade de comparação tecnológica com a rota original.

CAPÍTULO IV

DICICLOVERINA: HISTÓRICO E MÉTODOS DE OBTENÇÃO

4.1. Histórico

O cloridrato de dicicloverina teve a sua síntese descrita em 1946 (47, 71) juntamente com a de outros fármacos potencialmente antiespasmódicos.

Foi o que apresentou o melhor resultado dentro desta série e passou a ser usado amplamente a partir do início da década de 1950.

O cloridrato de dicicloverina, também conhecido como cloridrato de diciclomina, foi introduzido na terapêutica pelas suas propriedades atropínicas específicas para o tratamento de cólicas abdominais, que compreendem o colon irritável, constipação espástica, colite mucosa, colite espástica, piloro espasmo e discinesias biliares. Tais distúrbios são controláveis parcialmente pela atropina e derivados, porém com pouca especificidade e eficiência. Tais moléstias são muito comuns e decorrem em função de contrações da musculatura lisa, provocando dores agudas em várias regiões do abdome não controláveis pelos analgésicos mais comuns (18, 42).

Tanto adultos, de ambos os sexos, como crianças são acometidos por estas dores por motivos variados.

Também são comuns as cólicas em crianças até os três meses de idade conhecidas como cólicas infantis (18, 42).

Embora atualmente existam novos produtos para o alívio dos sintomas das cólicas abdominais, a dicicloverina continua sendo usada praticamente no mundo inteiro, constando ainda das Farmacopéias Americana, Brasileira, Britânica e Indiana. Existem

também dezenas de preparações comerciais de dicicloverina, pura, na forma de comprimido, cápsulas, xaropes, gotas e injeções (42).

O nome mais comum entre nós é o Bentyt, Merbentyt e Kolantyl.

A dicicloverina existe também na forma associada com outros fármacos (42), Debendox, Diclophen, Infacol e Kolantyl.

Devido a sua importância, e o fato de produto não ser fabricado no Brasil, é que nos propusemos a estudar as possibilidades de sua produção de maneira econômica, juntamente com o coramifeno e a amiodarona.

4.2. Método de obtenção do cloridrato de dicicloverina.

Quimicamente a dicicloverina é o 2 Cloridrato do ester dietilamino etílico do ácido bicicloexilcarboxílico, sendo esta a sua estrutura química:

Os métodos descritos para a sua obtenção são os seguintes:

ROTA 1 REF(47,51,71)

ROTA 2 REF(47,51,71)

ROTA 3 REF(28,29)

ROTA 4 REF(28,29)

ROTA 5 REF(71)

ROTA 6 REF(57)

4) Com a exceção da rota 6, as outras passam pelo intermediário chave que é o ácido [1,1 bicyclohexyl]-1-carboxílico cuja fórmula é a seguinte:

e para cuja formação ainda existe o seguinte método descrito na literatura (69).

A rota por nós proposta passa por este intermediário, sendo que uma das técnicas de obtenção se encontra protegida por patente (29). No entanto, verticalizamos o processo pela obtenção do intermediário chave, além de executar a última fase por técnica não descrita na literatura. A rota proposta é a seguinte:

CAPÍTULO V

CLORIDRATO DE CARAMIFENO

5.1. Histórico e métodos de obtenção

O cloridrato de caramifeno foi sintetizado em 1946 pela Merrel (47) e logo em seguida introduzida no comércio pela Ciba Geigy na forma de cloridrato e edisilato.

Sua característica principal é ser um anticolinérgico com ação antitussígena não narcótica, e broncodilatadora. É comercializado tanto na forma líquida, como em comprimidos, sob os nomes Tus Ornade e Dondril (45), e Tussar, Toclonol, Rynatan e Rynatuss (18).

Quimicamente trata-se do Cloridrato do ester 2-(dietilamino) etílico do ácido 1-fenilciclopentanocarboxílico, e é quimicamente relacionado com o carbetapentano muito utilizado no Brasil como antitussígeno não narcótico.

Além desta importante utilidade o caramifeno também é utilizado em posologias diferentes para o tratamento do Mal de Parkinson. Isto é perfeitamente explicável uma vez que os anticolinérgicos tem ação farmacológica muito seletiva, e por isso o caramifeno apresenta ação anti-hipercinética que, apesar de ser um efeito secundário da ação principal, é utilizado também como antiparkinsoniano (48).

Tais propriedades nos levaram a tentar a síntese deste fármaco por rota alternativa.

5.2. Métodos de obtenção do caramifeno

Estrutura química:

Os métodos para a obtenção do caramifeno são os seguintes:

Esta é a rota patenteada em 1946.

Como está descrito na literatura, a obtenção do ácido 1 fenil ciclopentanocarboxílico (47), resolvemos obter o caramifeno por sequência não descrita na literatura que é a seguinte:

Esta técnica não descrita na literatura, utiliza a P.T.C. em duas etapas. Primeiramente com quaternário de amônio, e a seguida com glicol.

Devido a facilidades materiais nós obtivemos o caramifeno cujos dados poderão ser utilizados em outras síntese, como por exemplo a do carbetapentano, que utiliza dois dos principais intermediários do caramifeno.

O esquema reacional proposto para o carbetapentano é o seguinte:

CAPÍTULO VI

CLORIDRATO DE AMIODARONA

Histórico e Métodos de Obtenção

6.1. Histórico - O cloridrato de amiodarona foi introduzido no Brasil no final da década de 70 como um fármaco destinado a controlar arritmias cardíacas.

As duas principais denominações comerciais são Ancoron e Atlansil e existem na forma de comprimidos, injetável e suspensão oral.

Embora existam muitos outros antiarrítmicos no Brasil a amiodarona apresentou-se muito útil no tratamento de algumas arritmias refratárias, em doentes com cardiopatias chagasicas (40).

Como a doença de Chagas é muito comum no Brasil, endemia esta transmitida por um inseto denominado de Trypanossoma cruzi (barbeiro), existem muitos doentes com vários tipos de seqüelas, entre uma das mais graves são as cardiopatias chagásicas, ou seja perturbação do ritmo cardíaco normal provocado por lesões no músculo cardíaco, resultantes da doença de Chagas.

Tais arritmias são de difícil controle com outros antiarrítmicos, porém uma parcela razoável de chagásicos, consegue ter o seu grau de arritmia reduzido com o uso de cloridrato de amiodarona inclusive nos casos mais refratários.

A droga também possui propriedades vasodilatadoras coronarianas e como tal é empregada em alguns casos(40).

Tais características e a facilidade de se obter o precursor de um dos fabricantes de amiodarona no país levou-nos a ensaiar a síntese do composto via PTC para fins de comparação com o processo industrial clássico.

O cloridrato de amiodarona vem sendo fabricado no Brasil com vários graus de verticalização.

6.2. Métodos de obtenção do cloridrato de amiodarona

Buu-Hoi e Deltour (49) sintetizaram uma série de benzofuranicos, entre eles a amiodarona, no período de 1956 a 1961 dando origem a patentes (49) atualmente caducas.

Várias modificações foram introduzidas na sua fabricação, mas o esquema básico é o seguinte:

Na execução deste processo, em escala industrial, existem alterações quanto aos solventes, iodação e desmetilação. No entanto, a sequência reacional é praticamente a mesma.

Procurando aplicar a PTC encontramos apenas uma etapa que poderia dar resultados interessantes que foi a última.

De posse dos substratos nos propusemos a realizar o seguinte:

Esta série de ensaios, por nós realizada, possibilitou uma boa comparação com o método utilizado pela indústria para esta etapa de reação. Eles estão descritos na parte experimental deste trabalho.

CAPÍTULO VII

MATERIAIS E MÉTODOS

A parte experimental foi realizada com equipamentos comuns de laboratório, a saber:

Reatores: de vidro borosilicato, com capacidade de até 2,0 litros equipados com condensador, coletor de azeotropo, termômetros, agitadores mecânicos e magnéticos, conforme o caso.

No caso de destilações à pressão reduzida utilizou-se uma montagem especial (fig 1), com bomba de vácuo Edwards 5.0 e manômetro com fundo de escala igual a 1 mm Hg.

No caso das reações PTC com quaternário de amônio (TEBA) utilizou-se agitador com 1725 rpm constante e reatores de vidro sem condensador, com aquecimento em banho de óleo.

Aquecimento: banho de óleo com temperatura controlada e, em alguns casos, manta elétrica.

Filtração: Filtros de Buckner, e Kitassatos de tamanho apropriado a cada carga.

Secagem: estufas simples, e em alguns casos a vácuo.

7.1. Monitoração e parte analítica

Os processos foram acompanhados, conforme o caso, com as seguintes técnicas.

Cromatografia camada delgada: Kieselgur Merck F240, com várias misturas de solventes.

Revelação: luz U.V., ondas curtas, ondas longas e câmara de iodo.

Ponto de fusão: em placa, ou capilar.

IR: Infra Vermelho Boomen FT, com processador, registrador, e amostras em pastilhas de brometo de potássio.

Ultra Violeta: Espectrofotômetro DU 70 com processador e registrador.

Balanças: mecânicas com precisão de 4 casas e mecânica com precisão de 3 casas.

7.2. Materiais

A parte experimental foi realizada com matérias primas de grau técnico, tanto produzidos localmente como no exterior. Os custos em US\$/Kg foram levantados em revistas especializadas do ramo(54).

Estes insumos estão descritos na tabela I.

A tabela II apresenta o custo dos intermediários sintetizados durante os trabalhos, levando em conta os seguintes critérios:

a) O custo refere-se tão somente ao consumo de materiais empregados;

b) quando o produto não foi por nós sintetizado, o seu custo foi apurado em função dos rendimentos citados na literatura;

c) os solventes empregados participaram com 15% do seu valor, sendo considerado um índice de recuperação de 85%;

d) o custo da catalizador de óxido de platina não foi considerado porque seu custo, normalmente, é diluído nos custos de produção e ele é recuperável;

e) no caso do uso da amônia gasosa esta foi calculada em US\$/Kg;

f) como algumas reações foram efetuadas em meio fortemente ácido ou alcalino foi incluído o custo da neutralização do mesmo, uma vez que o custo do tratamento de efluentes pode ser bastante significativo;

g) no cálculo do custo dos intermediários, usou-se o intermediário obtido por técnica de mais baixo custo;

h) o custo da energia não foi incluído, pelas dificuldades de mensuração e principalmente porque no setor de síntese de fármacos, este gasto é diluído no "mix" de produção e em geral não é significativo para viabilizar ou inviabilizar um processo.

i) quanto ao item equipamentos, este será analisado durante a discussão dos resultados.

TABELA I

	TEOR %	US\$/Kg
acetona	99	1,21
acetonitrila	99	3,50
ácido ciclohexanocarboxílico	-	6,50
ácido clorídrico conc.	35	0,15
ácido fórmico anidro	-	3,50
ácido fórmico 85%		1,85
ácido fosfórico 85%	85	1,75
ácido sulfúrico 98%	98	0,18
amônia gasosa	99	0,55
biciclohexilcetona	96	31,00
brometo de potássio	-	4,30
carbonato de sódio	-	0,45
cianeto de benzila	97	6,50
cianeto de potássio	-	3,31
ciclohexanona	99	1,15
ciclohexanol	99	1,31
cloreto de benzila	-	3,50
cloreto de cálcio	-	0,76
cloreto de metileno	99	0,60
cloreto de sulfurila	-	7,50
cloreto de tionila	97	5,50
clorofórmio	99	1,00
dietiletanolamina	98	2,80
dimetilsulfoxido	99	5,50
etanol	96	0,64
eter etílico	98	2,06
formiato de etila	-	3,60
hexano	-	0,66
hidrogenio gasoso	-	
hidróxido de amonio	25	1,90
hidróxido de potássio	-	0,90
hidróxido de sódio	-	0,65
magnésio aparas	99	30,0
metanol	-	0,75
níquel de raney	-	160,00
óxido de platina	83	40,00/g
polietilenoglicol 400	98	1,30
propilenoglicol	98	2,10
sódio metálico	-	35,00
sorbitan monooleato	-	2,50
sulfato de sódio anidro	-	0,50
tetrahidrofurano	99	11,00
tetrahidropirano	-	45,00
tolueno	-	0,53
triethylamina	-	2,80

TABELA II

	US\$ Kg	Ref
ácido [1,1'biciclohexyl]-1-carboxílico	80,00	69
ácido [1,1'biciclohexyl]-1-carboxílico	13,09	55
ácido [1,1'biciclohexyl]-1-carboxílico	6,25	
ácido [1,1'biciclohexyl]-1-carboxílico	430,00	71
ácido [1,1'biciclohexyl]-1-carboxílico	1157,00	59,71
ácido [1,1'biciclohexyl]-1-carboxílico	20,85	71
ácido 1 fenil ciclopentanocarboxílico	27,70	59
ácido 1 fenil ciclopentanocarboxílico	31,19	-
ácido 1 fenil ciclopentanocarboxílico ester etílico	28,48	71
ácido 1 fenil ciclopentanocarboxílico sal potássico	23,95	-
[1,1' biciclohexyl]-1-carbonitrila	20,85	71
[1,1' biciclohexyl]-1-carbonitrila	391	71
[1,1' biciclohexyl]-1-carbonitrila	-	
[1,1' biciclohexyl]-1-ol	11,59	55
[1,1' biciclohexyl]-2-ol	1,83	2
[1,1' biciclohexyl]-2-ol	45,00	29
2 butil - 3 - (3,5 diiodo - 4 - hidroxibenzoil)	*	
3 benzofurano		
2 butil - 3 - (3,5 diiodo - 4 - hidroxibenzoil)		
3 benzofurano sal potássico	*	
cianeto de ciclohexila	37,00	3
cianeto de ciclohexila	12,89	70
ciclohexanocarboxilamida	18,66	3
cloreto do ácido ciclohexanocarboxílico	12,20	3
cloreto de ciclohexila	2,10	72
cloreto de ciclohexila	-	
1,4 dibromobutano	12,84	
1,5 dibromopentano	53,37	
7,7 dicloronorcarano	-	
7,7 dicloronorcarano	-	
1 fenilciclopentano carbonitrila	23,86	59,60
1 fenilciclopentanocarbonitrila	55,47	71

* Não consta preço por ser cedido gentilmente pela fábrica de cloridrato de amiodarona.

Reagentes Analíticos

Os reagentes usados na parte analítica, como cromatografia de camada delgada, análise UV, e infra vermelho foram os seguintes:

acetona	Merck
acetonitrila	Merck
ácido acético	Merck
brometo de potássio	Merck
clorofórmio	Merck
hidróxido da amonio	Merck
metanol	Merck
etanol	Merck

CONJUNTO DE DESTILAÇÃO

FIGURA 1

FIGURA 3

CAPÍTULO VIII

Parte Experimental e Resultados

A parte experimental, vem acompanhada dos resultados obtidos, com a finalidade de facilitar a discussão, bem como permite uma imediata comparação dos custos de obtenção de um mesmo composto. Estes custos foram calculados em função dos resultados obtidos, ou então foram considerados os rendimentos citados na literatura, quando não foi possível realizar a parte experimental correspondente.

Tais custos referem-se tão somente quanto aos materiais empregados, ficando outras considerações para a etapa da discussão dos resultados.

A parte experimental será apresentada na seguinte ordem, em relação aos intermediários e produtos finais à saber:

- . cloridrato de dicicloverina
- . cloridrato de caramifeno
- . cloridrato de amiodarona

8.1. Obtenção do [1,1'. biciclohexyl]-2-ol via etóxido de sódio

Estudando as rotas propostas para a síntese da dicicloverina no capítulo IV, verifica-se que o intermediário chave das várias rotas é o ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico ou a nitrila, ou ester correspondente. Reportando-nos ao capítulo IV verificamos que sua obtenção pode ser por via direta ou por rearranjos. Portanto, foi necessário examinar todas as alternativas sob o enfoque abordado nos capítulos I e III ou seja resumidamente; custo dos reagentes, disponibilidade dos

materiais, facilidades operacionais, e custo final. As rotas disponíveis são as seguintes:

ROTA 1

ROTA 2

ROTA 3

ROTA 4

ROTA 5

ROTA 6

Tratando-se da obtenção de um intermediário chave que é o ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico, tornou-se necessário um levantamento dos custos dos insumos envolvidos na sua síntese via cada uma das técnicas propostas, com a finalidade de direcionar a escolha da rota mais adequada para a obtenção dos mesmos:

Rota 1	_____	US\$	20,85
Rota 2	_____	US\$	1.157,00
Rota 3	_____	US\$	430,00
Rota 4	_____	US\$	13,09
Rota 5	_____	US\$	6,25
Rota 6	_____	US\$	80,00

8.2. Preparação do cloreto de ciclohexila via PTC

Para a síntese do diciclohexilamina escolhemos inicialmente a rota 1 do capítulo IV por apresentar a que a primeira vista, mais possibilidades para a aplicação da PTC, e para tanto tentamos a obtenção do cloreto de ciclohexila, a partir do ciclohexanol, via PTC segundo técnica descrita na literatura (35, 36, 67, 68), mas ainda não descrita para este caso.

O cloreto de ciclohexila pode ser feito de várias maneiras a partir do ciclohexanol, via ácido clorídrico e cloreto de cálcio de maneira muito simples e, chegamos a fazê-lo com bom rendimento, mas mesmo assim tentamos obtê-lo via PTC com finalidades comparativas.

Equipamento: reator de vidro com 1000 ml de capacidade co banho de gelo, equipado com termômetro na massa reacional condensador e agitador mecânico, e funil de adição.

1 ciclohexanol	100 g
2 hidróxido de sódio a 50%	245 ml
3 T.E.B.A.	4,08 g
4 clorofórmio	245 ml

OBS: TEBA: Cloreto de trietilbenzil amônio
(Triethyl benzil ammonium chloride)

Procedimento: Os componentes 1, 2 e 3 foram colocados no reator sob forte agitação enquanto adicionou-se o clorofórmio, durante 2 horas, controlando a temperatura de modo a mantê-la inferior a 40⁰C. Após isto, agitou-se mais duas horas a T.A, com grande evolução de gases.

Após isolar-se a camada orgânica (250ml) esta foi destilada obtendo-se:

	PRESSÃO mmHg	TEMP °C	massa g
FRAÇÃO 1	700	58	71
FRAÇÃO 2	40	47 a 72	12,5
FRAÇÃO 3	14	83	36,3

A fração 1 foi identificada como clofofórmio.

A fração 2 mistura indefinida.

A fração 3 como 7,7 dicloronorcarano.

Experiência 2

Usando-se os mesmos equipamentos da operação anterior foi feita a seguinte reação:

carga

1 ciclohexanol	_____	100 g
2 hidróxido de sódio a 40%	_____	245 ml
3 T.E.B.A.	_____	4,0 g
4 clorofórmio	_____	245 ml

Procedimento: Dentro do reator foram emulsionados os itens 1, 2 e 3. Em seguida gotejou-se o clorofórmio. Após isolar a camada orgânica esta foi seca e destilada obtendo-se o 7,7 dicloronorcarano (26g), identificado através do ponto de ebulição e densidade. Já isto era esperado visto que algumas referências bibliográficas mencionam a formação do ciclohexeno nestas reações (14, 65, 70) que reagindo com o diclorocarbene gera o produto mencionado.

Tal preparação do 7,7 dicloronorcarano não foi descrita na literatura a partir do ciclohexanol, e acreditamos que se aperfeiçoada pode dar um bom rendimento, sendo o produto atualmente muito utilizado na área de polímeros (20, 61).

Já o cloreto de ciclohexila não foi isolado neste ensaio.

Mesmo com um rendimento hipotético de 100%, o seu custo ficaria por volta de US\$ 4,78/Kg.

8.3. Preparação do cloreto de ciclohexila via HCl/CaCl_2

A técnica empregada já está descrita na literatura (72) porém, foram feitas pequenas modificações.

pela técnica descrita a partir do ácido ciclohexanocarboxílico (3).

As reações foram feitas em reator de vidro com agitador condensador, termômetro, funil de adição e manta com termostato e nas 3 etapas descritas abaixo:

100g	SOCl_2 120ml	90g
90g	NH_4OH	60g
60g	SOCl_2	45g

Procedimento: o ácido ciclohexanocarboxílico foi refluxado por 1 hora em cloreto de tionila e, após a eliminação do excesso do cloreto de tionila o produto foi adicionado à amônia aquosa, formando um precipitado correspondente a amida que foi isolada por filtração e seca em estufa 60°C.

Em seguida a amida foi refluxada com cloreto de tionila por dezoito horas; e após eliminar o excesso do cloreto de tionila o produto foi destilado colhendo-se 45 g de cianeto de ciclohexila (184°C e 700 mmHg) (70).

O produto é um óleo levemente amarelado e que cristaliza quando resfriado abaixo dos 10°C.

O custo do cianeto de ciclohexila, por esta técnica, é de US\$ 39,00/Kg contra os US\$ 12,89/Kg que é obtido via PTC segundo técnica descrita (70).

8.5. Reação do cloreto de ciclohexila com cianeto de ciclohexila.

Para a obtenção do composto 3 do capítulo IV [1,1' biciclohexyl]-1- carbonitrila foi utilizado o mesmo equipamento descrito nas etapas anteriores com a seguinte carga:

1. cianeto de ciclohexila _____ 20 g
2. cloreto de ciclohexila _____ 21 g
3. hidróxido de sódio 50% _____ 80 ml
4. TEBA _____ 0,8 g

Procedimento: Os componentes 1, 2, 3 e 4 foram agitados intensamente durante 5 horas. Como na primeira hora não houve exotermia, a massa reacional foi aquecida a 80°C. Ao término da reação a camada orgânica foi isolada, lavada e seca, e em seguida destilada a vácuo para obter o composto desejado (158 - 162°C) 16 mmHg (22). Porém, o que ocorreu foi a recuperação quase total do cianeto de ciclohexila de partida (185°C a 700 mmHg). A reação esperada não ocorreu devido a desalogenação do cloreto de ciclohexila na presença de TEBA (14, 65, 70) ou devido a baixa reatividade de nitrila não substituídas (11).

8.6. Preparação do [1,1' biciclohexyl]-2-ol via etóxido de sódio

Em função da expectativa de custo, decidiu-se pela obtenção do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico via o [1,1' biciclohexyl]-2-ol esquematizada como a rota 4.

Para tanto era necessário obter o [1,1' biciclohexyl]-2-ol para o qual existem duas possibilidades de síntese descritas em patentes (2,29).

Após a verificação dos processos optou-se pela técnica descrita resumidamente na patente que indicava a sua obtenção como sub produto da obtenção de resinas (2).

A técnica consiste em reagir quantidades equimolares de ciclohexanol e ciclohexanona, em meio alcalino.

Como as duas matérias primas são produzidas localmente, foram realizadas as reações descritas abaixo com a finalidade de avaliar as melhores condições de obtenção do [1,1' biciclohexyl]-2-ol visto que a literatura não definia bem as condições, o que é usual em resumos de patente.

Esquema reacional:

As reações foram feitas em um reator de vidro de 1000 ml equipado de agitador, condensador, coletor de azeotropo e termômetro. O aquecimento foi feito em manta elétrica provida de termostato. Fig. 2 do capítulo VII

Carga:

ciclohexanol _____ 200g

ciclohexanona _____ 200g

etóxido de sódio _____ 6g

Procedimento: O etóxido de sódio foi preparado no próprio reator a partir de 2 g de sódio metálico e um excesso de metanol que foi destilado a vácuo. Em seguida foram adicionados o ciclohexanol e a ciclohexanona, e iniciada a destilação azeotrópica da água formada. Com um termômetro colocado na massa

reacional e outro na coluna de destilação obteve-se os seguintes dados:

tempo minutos	temp. na massa rea- cional °C	tem. do vapor na coluna °C
0	24	22
30	133	94
60	146	104
90	164	144
100	170	148

Por volta dos 100' já não havia mais eliminação de água isolada no coletor de azeótropo. Total colhido: 25,2 ml de H₂O.

Com a finalidade de completar a carga necessária para a posterior destilação a vácuo do produto formado, a experiência foi repetida com a mesma carga com os seguintes resultados:

tempo minutos	temp. na massa reacional °C	temp. do vapor na coluna °C
0	26	23
30	136	92
60	158	105
90	176	118
100	178	144

A experiência foi reprodutível sendo colhidos 24,2 ml de H₂O no coletor de azeótropo sendo que 14,0 ml foram colhidos na primeira hora.

O produto das duas cargas foi destilado a vácuo no equipamento detalhado no capítulo VII, fig.1.

Carga total: 718 g.

Pressão: 21 mmHg

FRAÇÃO	TEMP. °C	MASSA/g
1	30-60	48
2	60-143	135
3	149-155	67

Resíduo no reator: material resinoso de cor caramelo insolúvel em água e solúvel em álcool.

massa total = 450g.

O rendimento obtido (67g) é aproximadamente igual a 23% do teórico e ficou muito abaixo do previsto na patente que seriam 198g (aproximadamente 70% do teórico).

Em função deste resultado optou-se pela utilização de um outro catalizador no caso hidróxido de potássio, ao invés do etóxido de sódio.

8.7. Preparação do [1,1' biciclohexyl]-2-ol via hidróxido de potássio aquoso.

Equipamento: Reator de 1 litro, equipado com agitador, condensador de refluxo, coletor de azeotropo, termômetro, aquecimento por manta elétrica e termostato. (Fig. 2, capítulo VII).

Carga

Ciclohexanol _____ 300g

Ciclohexanona _____ 300g

Hidróxido de potássio _____ 7g

H₂O _____ 7g

Procedimento: Foi essencialmente o mesmo das reações anteriores com o acréscimo inicial de 25 ml de H_2O no coletor de azeótropo, com a finalidade de diminuir o volume de sobrenadante de retorno. Os dados da reação estão colocados na tabela seguinte:

tempo minutos	temp. reator °C	temp. vapor °C
0	21	19
15	80	25
30	120	90
45	140	130
60	150	134
75	156	146
90	160	149
105	162	152
120	166	156
135	170	158
150	175	160
165	181	160
180	186	161
195	192	162
210	195	162
225	200	164

O volume de água eliminado na reação foi próximo do estequiométrico ou seja 86 ml que menos 25 ml da carga inicial do coletor de azeótropo e os 7 ml necessários para diluir o hidróxido de potássio perfazem cerca de 54 ml.

Como havia necessidade de destilar o produto foi preparada outra carga em iguais condições que somadas deram um total de 1.080g, e foram destilados no equipamento descrito no capítulo VII obtendo-se os seguintes resultados:

1ª Destilação

Condições de operação:

Pressão - 22 mm/Hg.

Fração	temp. °C	massa recolhida g.	características
1	30-120	128	mist. H ₂ O e produto orgânico
2	120-150	71	produto oleoso, incolor, odor canforáceo.
3	152-155	652	produto incolor, oleoso, odor canforáceo.

A fração 3 é o [1,1' biciclohexyl]-2-ol que é destilado a 14 mmHg 139-142°C (2).

Ficaram no reator cerca de 210g de um material resinoso de cor caramelo insolúvel em água, solúvel em metanol, etanol e benzeno, produto este semelhante ao obtido na etapa anterior.

Para verificar a reprodutividade do processo foram feitas mais duas cargas iguais usando hidróxido de potássio como catalisador.

Os parâmetros como temperatura na massa reacional, temperatura no condensador, volume de água destilada, e tempo de reação foram essencialmente os mesmos que estão apresentados na tabela anterior. Após isto procedeu-se a destilação, porém de maneira mais lenta fazendo-se a colheita das seguintes frações:

2ª Destilação

Pressão de trabalho: 22 mmHg

Fração	temp. °C	massa recolhida g.	características
1	30-45	36	17g H ₂ O, 19g produto orgânico
2	72-124	156	oleoso, incolor, volátil
3	124-141	43	incolor, oleoso, odor menos pronunciado.
4	152-154	591	oleoso e incolor
5	154	46	cor amarelada

As frações 4 e 5 correspondem ao produto desejado que é o [1,1 bicyclohexil]-2-ol pe 139-142°C/14mm Hg. (2)

No fundo do reator ficou um resíduo com as mesmas características encontradas nos sub-produtos das outras reações.

O rendimento de cada uma das destilações foi o seguinte:

1ª: 58,2%

2ª: 57,1%

média: 57,6%

Obteve-se um rendimento constante de cerca de 57% de [1,1' biciclohexyl]-2-ol.

Este rendimento provavelmente pode ser melhorado com o uso de óleo térmico durante o aquecimento do reator durante a destilação.

Com este rendimento o custo do [1,1 bicyclohexyl]-2-ol ficou satisfatório cerca de US\$ 2,45/Kg, muito próximo do previsto, e que foi usado nas reações seguintes:

8.8. Preparação do ácido [1,1' biciclohexyl]-2-carboxílico

A preparação do ácido [1,1' biciclohexyl]-2-carboxílico a partir do [1,1' biciclohexyl]-1-ol é citada em várias referências (28,29) através da conhecida reação de Koch, Haaf que é feita via ácido fórmico e ácido sulfúrico.

No caso do produto por nós obtido que é o [1,1' biciclohexyl]-2-ol, existe apenas uma referência (29) a respeito da obtenção do produto desejado, porém sem nenhum detalhamento no resumo da patente que tratava do assunto, sendo que esta exemplifica a obtenção do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico via [1,1' biciclohexyl]-1-ol.

Porém achamos viável a reação, e até com poucas dificuldades baseando-nos nos exemplos abaixo:

ref.(5, 17, 21, 22, 31, 32, 33)

Também observamos na literatura que a reação apresenta alguns rearranjos, como por exemplo:

O exemplo que mais se aproximava do nosso caso é o nº 1, porém, neste caso, a função álcool está ligada ao carbono terciário e mesmo que tal reação ocorresse, a nossa molécula é simétrica e portanto não deveria haver problemas.

O mecanismo da reação proposto por Koch e Haaf (22) não é bem esclarecido e segundo outros autores (55), seria o seguinte:

Ou seja, uma desidratação via ácido sulfúrico no caso de grupamento alcoólico, gerando um carbocátion que conforme o caso se desloca para uma posição mais estável e recebe a adição do monóxido de carbono.

As variáveis mais trabalhadas pelos autores são a temperatura, a concentração de monóxido de carbono e, eventualmente, a velocidade de agitação (31,33).

Em função destas informações passamos a parte experimental adotando para o nosso caso os procedimentos já descritos na literatura.

8.9. Preparação do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico com ácido fórmico aquoso a 15°C.

Baseados nas referências(5, 17, 21, 22, 31, 32, 33) foi adotado o seguinte método:

Equipamento: reator de vidro com 3 bocas, 250 ml de capacidade, equipado com agitador, termômetro, funil de adição e resfriamento externo. (Figura 3 do capítulo VII).

Carga:

[1,1 biciclohexyl]-2-ol	_____	5 ml
ácido sulfúrico	_____	60g
ácido fórmico 86% 1ª parte	_____	0,7 ml
ácido fórmico 86% 2ª parte	_____	11,0 ml

Procedimento: foi colocado no reator o ácido sulfúrico e quando a temperatura atingiu 15°C, foi adicionado o ácido fórmico 86% 1ª parte.

Após a evolução de um pouco de espuma, gotejou-se a mistura do [1,1' biciclohexyl]-2-ol mais a 2ª parte do ácido fórmico, durante 2 horas. Obs: Esta mistura forma 2 fases e foi sendo agitada de tempo em tempo.

Em seguida agitou-se por mais 1 hora a 15°C e despejou-se o conteúdo sobre 100g de gelo.

Formou-se um material resinoso que foi extraído com duas porções de 25 ml de hexano.

A camada de hexano foi extraída com duas porções de 60 ml de hidróxido de potássio a 20%.

Após separar a camada orgânica, a parte aquosa foi acidificada com ácido clorídrico até pH 2.

A solução ficou branca leitosa, mas mesmo em repouso na geladeira não houve nenhum precipitado aparecendo apenas uma quantidade insignificante de material oleoso nas paredes do vaso.

Esta reação foi feita mais duas vezes com o mesmo resultado negativo.

Em função disto realizou-se as seguintes alterações:

- 1ª) O mesmo procedimento porém com agitação intensa:
Resultado negativo.
- 2ª) O mesmo procedimento a 5°C: Resultado negativo.
- 3ª) O mesmo procedimento a 30°C: Resultado negativo.

Em função disto, optou-se em substituir o ácido fórmico aquoso pelo ácido fórmico anidro (mais caro) técnica descrita para o [1,1' biciclohexyl]-1-ol (29).

Carga

[1,1' biciclohexyl]-1-ol	_____	5 ml
ácido sulfúrico	_____	60g
ácido fórmico 1ª parte	_____	0,3 ml
ácido fórmico 2ª parte	_____	5,0 ml

Procedimento: O mesmo das reações anteriores, apenas com a alteração das temperaturas, e os resultados obtidos estão abaixo:

Reação a 30°C - Resultado negativo

Reação a 15°C - Resultado negativo

Reação a 5°C - Resultado promissor uma vez que apareceu material sólido e cristalino, porém em pequena quantidade.

Para uma melhor avaliação do processo resolveu-se aumentar a carga para a obtenção de maior quantidade de material. Os demais procedimentos foram exatamente os mesmos, porém com diminuição da velocidade de agitação.

Foi feita a seguinte carga:

[1,1' biciclohexyl]-1-ol	_____	31 ml
ácido sulfúrico	_____	250g
ácido fórmico 1ª parte	_____	2 ml
ácido fórmico 2ª parte	_____	30 ml

A reação foi realizada em banho de gelo fundente e com temperatura na massa reacional igual a 3°C. Após o término da reação o produto foi misturado com 500 ml de gelo e extraído com 2 x 100 ml de hexano.

A Camada orgânica foi extraída com 2 x de 300 ml de hidróxido de potássio a 20%, e após a separação da camada orgânica a camada aquosa foi acidificada formando-se uma solução turva, que após repouso em geladeira deu origem a um produto branco cristalino, 10g (aproximadamente 20% de rendimento) que recristalizado em etanol e água deu o ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico pf 118-120° (69).

A reação foi repetida mais algumas vezes com resultado parecido, muito abaixo da expectativa dos 80% descritos no resumo da patente para caso semelhante.

Em função destes resultados optou-se por baixar ainda mais a temperatura, sendo feito isso da seguinte maneira:

Foi preparada uma solução de cloreto de cálcio a 30% e colocada em um freezer a -70°C até congelar.

Todos os demais reagentes também foram colocados em freezer a -15° e o reator foi protegido por placas de isopor.

A temperatura inicial foi por volta de -20°C e quando terminou a adição do ácido fórmico estava a -8°C sendo que a massa reacional estava bem viscosa. Desta vez após o isolamento usual, o rendimento obtido foi de 18,5g, cerca de 37%. O produto ao ser recristalizado em etanol água deu 15g, de um sólido branco cristalino (pf $120, 121^{\circ}\text{C}$), correspondente ao ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico.

Os resultados obtidos nos levaram a adquirir a patente completa que descreve o processo (29).

E mesmo quando esta chegou houve a necessidade de uma tradução técnica, uma vez que esta estava redigida em japonês.

Com a tradução completa da patente pudemos verificar os seguintes fatos.

- 1) O rendimento de 84,1% que estava no resumo da patente era o melhor rendimento obtido pelo autor e aplicável apenas a [1,1' biciclohexyl]-1-ol.
- 2) A patente abrangia temperaturas de -10°C a $+120^{\circ}\text{C}$ para realizar as reações, porém sem explicitar os casos.
- 3) Todas as variantes, como o uso do ácido sulfúrico fumegante, ou ácido fosfórico e pentóxido de fósforo foram descritos para o [1,1' biciclohexyl]-1-ol, deram rendimentos de 54,4%. Este valor é o rendimento apresentado no resumo da patente e 64,4% no caso do ácido fosfórico.

- 4) Esta é a observação principal: usando o [1,1' biciclohexyl]-2-ol que era exatamente o nosso caso, o autor apresenta um rendimento de 42.2% muito próximo do nosso 37% bruto.

Diante desses resultados o custo do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico intermediário, chave da dicloverina feito pela rota por nós proposta, ficou em torno de US\$ 14,05/Kg; bem abaixo de qualquer uma das outras técnicas descritas e muito próximo do valor previsto na rota 4, que é US\$ 13,09/Kg..

8.10. Preparação do sal potássico do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico

Para dar seguimento a síntese da dicicloverina tornou-se necessário preparar o sal potássico do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico.

Procedimento: Preparou-se uma solução com 1g de hidróxido de potássio em 1g de H_2O , que foram adicionados a 5g do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico dissolvidos em 5 ml de etanol aquecido. Após isto, o excesso de álcool e água foram eliminados em aquecimento em banho de óleo. Após adicionar éter etílico e resfriar o produto, este foi filtrado dando cerca 5,1g de um sólido higroscópico, que é o sal potássico. O rendimento da reação foi próximo de 90%. O produto decompõe-se a $190^{\circ}C$ formando espuma, porém sem escurecer. O produto foi preparado diversas vezes da mesma maneira. O custo aproximado é de US\$ 13,00/Kg.

8.11. Preparação do cloridrato de 2 cloro dietilamino etano

Esquema reacional:

Procedimento: este difere um pouco do descrito na literatura (59), e é o seguinte:

Dentro de um reator de vidro, equipado de agitador, coluna de refluxo, funil de adição, termômetro na massa reacional e aquecido por manta elétrica, foram adicionados 35g de dietiletanolamina dissolvidos em 50 ml de cloreto de metileno.

Em seguida, foram sendo gotejados sob agitação 60g de cloreto de tionila, mantendo a temperatura entre 35 e 40^oC, num prazo de 1 hora, com grande evolução de gases (HCl e SO₂).

Após o término da adição passou-se a aquecer lentamente, até atingir refluxo, por cerca de 3 horas. Após eliminar o excesso de cloreto de tionila, a massa reacional foi derramada em um bequer e cristalizou com o resfriamento.

Após secar e triturar o produto, obteve-se o cloridrato de 2 cloro dietilaminoetano, de aspecto cristalino e higroscópico. O rendimento da reação foi 46,5g (aproximadamente 91%).

Obs: a técnica empregada atinge um rendimento de 99%, mas é de difícil controle em menor escala.

Custo obtido para a obtenção do cloridrato de 2 cloro dietilaminoetano foi de US\$9,67/Kg.

8.12. Preparação do cloridrato de dicicloverina via (PTC) em meio de carbonato de potássio

A obtenção de dicicloverina nestas condições não está descrita na literatura. Por isto nos baseamos em uma referência (62), onde sais potássicos são alquilados por haletos de alquila em meio de glicóis, mais especificamente o polietilenoglicol 400 (PEG 400).

Procedimento 1: em um reator de vidro com 250 ml de capacidade, equipado de agitador magnético, termômetro, coluna de refluxo e banho de óleo com temperatura controlada foram adicionados:

sal potássico do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico	2,55g
cloridrato de 2 cloro dietilaminoetano	1,75g
carbonato de potássio	1,45g
PEG 400	45,0ml

Todos os componentes foram colocados no reator e aquecidos, sob agitação, a 110°C por 1 hora.

Em seguida foram adicionados 100 ml de água e o produto foi extraído com 2 x 30ml de éter etílico. Após secar a camada etérea borbulhou se ácido clorídrico anidro até saturar a solução.

Após resfriar, filtrar e lavar com acetona gelada, foram obtidos 1,18g, que é equivalente a 35% do teórico de cloridrato de dicicloverina.

Procedimento 2: O mesmo procedimento que o anterior, porém com variação do tempo de reação que passou de 1 hora para 2 horas.

O rendimento foi de 1,57g que é equivalente a 46% do teórico de cloridrato de dicicloverina.

Procedimento 3: no segundo procedimento observou-se que o aumento de tempo aumentou significativamente o rendimento, por isto a reação foi feita na ausência do carbonato de potássio e com a base livre do cloridrato de 2 cloro dietilaminoetano.

O cloridrato de 2 cloro dietilaminoetano 1,92g (10% de excesso), foi dissolvido em 10ml de água alcalinizada e extraído com 2 x 10ml de éter etílico seco em sulfato de sódio anidro e a solução usada da seguinte maneira:

Dentro do reator, usado nas experiências anteriores, foram colocados:

sal potássico do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico — 2,55g

solução etérea equivalente 1,92g de cloridrato 2

cloro dietilaminoetano na forma de base _____ 10ml

PEG 400 _____ 45 ml

A solução foi sendo aquecida gradualmente, e após a eliminação do éter foi mantida por 2 horas a 110°C. Em seguida foram adicionados 100 ml de água, e após alcalinizar até ph 12-13 o produto foi extraído com 2 x 30ml de éter etílico e seco em sulfato de sódio. Após filtrar, borbulhou-se ácido clorídrico gasoso até saturar a solução. Após gelar o produto, este foi filtrado, lavado com acetona gelada e seco a vácuo.

O rendimento foi 2,59g o que é equivalente a 76,8% do rendimento teórico do cloridrato de dicicloverina.

Procedimento 4: Em vista da substancial melhora de rendimento, esta técnica foi considerada satisfatória. Mas como

durante a eliminação do éter, pudesse ter ocorrido uma perda apreciável de 2 cloro dietilaminoetano, usando a mesma técnica descrita no procedimento 3, resolvemos colocar uma coluna de refluxo após atingir os 70°C e conservá-la até o término da reação.

Aproveitamos também para aumentar a carga no reator.

Usando o mesmo equipamento empregado nos outros procedimentos foi colocada a seguinte carga:

sal potássico de ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico___ 5,10g
solução etérea equivalente a de 3,84g de cloridrato

de 2 cloro dietilaminoetano na forma de base_____ 20ml

PEG 400 _____ 90ml

A solução foi aquecida gradualmente até 70°C e assim conservada por 5 minutos. Neste momento foi colocada a coluna de refluxo e após atingir 110°C a reação foi mantida por 2 horas.

Após esfriar foram adicionados 200 ml de água, e esta foi alcalinizada até ph 12-13. Após extrair com 2 x 50 ml de éter etílico, este foi seco sobre sulfato de sódio e filtrado.

A solução etérea foi borbulhada com ácido clorídrico gasoso até saturar, e após resfriar o produto floculoso foi filtrado e lavado com acetona gelada, e seco a vácuo. O rendimento obtido foi de 5,58g cerca de 82% do teórico, de cloridrato de diciclooverina.

O custo do cloridrato de diciclooverina ou diciclomina, como também é conhecido, ficou por volta de US\$18,2/Kg de produto.

8.13. Obtenção do cloridrato de caramifeno via (PTC).

A preparação do cloridrato de caramifeno foi feita utilizando a PTC em duas etapas.

Esta sequência não foi descrita na literatura sendo a primeira via quaternário de amônio, e a segunda via polietilenoglicol 400, como esquematizado no capítulo V. Para tanto, foi necessário preparar o 1,4 dibromobutano.

8.14. Preparação do 1,4 dibromobutano a partir do tetrahidrofurano

Esta técnica é uma variante do que já está escrito na literatura com algumas modificações por nós introduzidas para facilitar o processo.

Esquema reacional

A reação foi feita em reator de vidro de 500 ml, de capacidade com agitador magnético, funil de adição, coluna de refluxo e banho de óleo com controle de temperatura.

Procedimento: Após dissolver 250g de brometo de potássio em 400 ml de água foram adicionados 200g de ácido sulfúrico concentrado sob agitação e resfriamento suave (conservando 40°C).

Após esfriar até 15°C o produto foi filtrado em Kitassato para eliminar o sulfato de potássio.

Este filtrado foi colocado no reator com mais 36g de tetrahidrofurano, e em seguida foram adicionados 208g de ácido sulfúrico concentrado sob agitação. A massa reacional foi refluxada sob agitação constante por 5 horas. Após isso a camada orgânica inferior foi separada, lavada com 2 x 200 ml de água, 1 vez com 200 ml de bicarbonato de sódio a 20%, e depois com 100 ml de água. Após secar em cloreto de cálcio e filtrar, o produto foi destilado de 85 a 87°C e pressão de 15mmHg.

Rendimento: 38g, aproximadamente 69% do teórico de 1,4 dobromobutano, a um custo de US\$ 27,70/Kg.

8.15. Preparação do cloreto de trietilbenzilamonio TEBA

Este produto é o quaternário de amonio empregado como catalizador na fase seguinte, e é preparado da seguinte maneira:

Esquema reacional:

Procedimento: em um reator equipado de agitação magnética, aquecimento e coluna de refluxo são colocados 1 mol de cloreto de benzila, 1 mol de trietilamina e 30 moles de acetona. Após refluxar por 24 horas, a massa reacional é resfriada e o produto filtrado.

Na primeira filtração foram retirados cerca de 70% do previsto na forma de um sólido branco cristalino altamente higroscópico. Concentrando a água mãe até 1/3 do original e utilizando o mesmo procedimento, foi obtido mais 25% do produto.

Rendimento total foi igual e cerca de 95%.

Custo aproximado do TEBA, por esta via, é de US\$3,32 /Kg.

8.16. Preparação da 1 fenilciclopentanocarbonitrila

Seguindo o esquema proposto no capítulo V adotamos o nosso procedimento já descrito em trabalhos anteriores(52).

Equipamento: reator de vidro com 250 ml de capacidade equipado de agitador de alta rotação (1725 rpm), termômetro e banho de óleo com temperatura controlada.

Carga:

cianeto de benzila _____	16,3g
1,4 dibromobutano _____	30,0g
T.E.B.A. _____	0,4g
solução de hidróxido de sódio a 50% ____	70,0ml

Procedimento: todos os reagentes, com exceção do T.E.B.A., foram colocados no reator sob forte agitação. Após dissolver o T.E.B.A. em 0,4 ml de água, este foi adicionando ao meio reacional surgindo imediatamente uma cor vermelha seguida de exotermia.

Com o auxílio do banho, a reação foi mantida a 70⁰C durante 4 horas.

Em seguida a massa reacional foi diluída em 400 ml de água e a camada orgânica extraída com 2 x 60ml de éter etílico.

A camada etérea foi lavada com 2 x 200 ml de água e seca sobre sulfato de sódio e filtrada.

O extrato etéreo foi colocado em um balão de 250ml equipado de agitação magnética, coluna de vigreux, banho de óleo e balão coletor ligado a trompa de vácuo.

Após eliminar o solvente a pressão atmosférica o aquecimento foi elevado para 100°C numa pressão de 15 mmHg para eliminar traços de 1,4 dibromobutano e cianeto de benzila.

O resíduo de 22,5g correspondente ao 1 fenilciclopentanocarbonitrila bruta que foi utilizado na fase seguinte sem outra purificação. O custo aproximado do produto US\$ 30,7/Kg.

8.17. Hidrólise da 1 fenilciclopentanocarbonitrila em meio ácido

1 fenilciclopentanocarbonitrila	_____	22g
ácido sulfúrico a 70%	_____	50ml
água	_____	100ml

Procedimento: Os componentes 1 e 2 foram aquecidos até 170°C e assim mantidos durante 15 minutos.

A partir daí, 100ml de água foram sendo adicionados durante o prazo de 1 hora.

Em seguida a massa reacional foi resfriada e filtrada.

Como o material ficou escuro, ele foi recristalizado em álcool/água dando um ponto de fusão próximo de 155°C contra os 157°C citados na literatura (59).

Rendimento: 13,89g, aproximadamente 81%, de ácido 1 fenilciclopentanocarboxílico. O custo aproximado é de US\$ 33,00/Kg.

8.18. Hidrólise alcalina da 1 fenilciclopentano-carbonitrila

Devido ao rendimento não satisfatório via hidrólise ácida, optou-se em fazer a hidrólise alcalina da 1 fenilciclopentanocarbonitrila seguindo o método descrito na literatura (59).

A preparação do produto via PTC foi exatamente a mesma, obtendo-se um total de 21,4g de 1 fenilciclopentanocarbonitrila bruta usada para a hidrólise.

Carga:

1 fenilciclopentanocarbonitrila _____	21,4g
hidróxido de sódio _____	10,0g
água _____	5,0g
propilenoglicol _____	75,0ml

Procedimento: a massa reacional foi aquecida a 125°C e assim mantida por 3 horas até cessar o desprendimento de amônia.

Com o produto quente (aproximadamente 80°C) foram adicionados 1g de carvão e o produto filtrado.

Ao filtrado foram adicionados 200 ml de água e em seguida a solução foi acidificada com ácido clorídrico aquoso e o precipitado filtrado, lavado com água e seco em estufa a vácuo.

Rendimento: 15,43g aproximadamente 90%, de ácido 1 fenilciclopentano carboxílico. Após recristaliza-lo, em álcool/água, o ponto de fusão medido foi igual a 156°C. O custo aproximado do produto é de US\$ 31,40/Kg.

8.19. Preparação do ácido 1

fenilciclopentanocarboxílico sal potássico

Procedimento: dentro de um reator de vidro foram aquecido 15,00g do ácido 1 fenilciclohexanocarboxílico juntamente

com 5,1g de hidróxido de potássio, 4 ml de água e 20ml de etanol. A solução após esfriada foi filtrada e lavada com álcool gelado.

Em seguida foi seca a vácuo dando um pó branco higroscópico com massa de 17,33g, equivalentes a 95%, de ácido 1 fenilciclohexanocarboxílico sal potássico, ao preço de US\$ 27,21/Kg.

8.20. Preparação do cloridrato de caramifeno

O procedimento empregado foi essencialmente o mesmo utilizado na preparação do cloridrato de dicicloverina em PEG 400 e solução etérea da base da 2 cloroetanodietilamina.

Procedimento: dentro de um reator de 250 ml foram colocados:

ácido 1 fenilciclohexanocarboxílico sal potássico _____ 10g
solução etérea equivalente 12,87g de cloridrato de 2 cloroetanodietilamina (na forma de base) _____ 60ml
PEG 400 _____ 170ml

A solução obtida foi aquecida até 70°C e mantida por 5 minutos para eliminar o éter. Em seguida foi colocada uma coluna de refluxo no reator e a temperatura foi mantida em 110°C durante 3 horas.

A solução resultante foi adicionada a 500 ml de água alcalinizada até pH 12-13 e extraída com 2 x 75ml de éter. Após lavar com água e secar, a camada etérea com sulfato de sódio, esta foi filtrada e borbulhada com ácido clorídrico gasoso até a saturação. Em seguida foi gelada, filtrada e o filtrado lavado com éter gelado e seco em estufa a vácuo.

Rendimento: 13,20g equivalente a 89% de cloridrato de caramifeno ao preço de US\$24,50/Kg.

8.21. Obtenção do cloridrato de amiodarona via catálise de transferência de fase PTC.

A técnica seguida foi a proposta no capítulo V.

Preparação 2 butil - 3 - (3,5, diiodo-4-hidroxibenzoil) 3 benzofurano sal potássico.

Procedimento: em um reator foram colocados 30g do 2 butil-3-(3,5 diiodo-4-hidroxibenzoil) 3 benzofurano juntamente com uma solução contendo 3,48g de hidróxido de potássio em 30ml de água mais 10ml de etanol. Após leve aquecimento (50°C) formou-se uma solução amarela que ao resfriar deu origem a um precipitado amarelo que foi filtrado e lavado com álcool gelado. Em seguida o material foi seco na estufa a 60°C até peso constante, obtendo-se 29,57g do sal potássico (rendimento de 92%).

8.22. Reação do 2 butil-3-(3,5 diiodo-4-hidroxibenzoil) 3 benzofurano sal potássico com o cloridrato 2 cloro etanodietilamina, e carbonato de potássio via PTC.

Carga:

2 butil-3-(3,5 diiodo-4-hidroxibenzoil) 3 benzofurano sal potássico	_____	10g
carbonato de potássio	_____	2,5g
cloridrato de 2 cloro etanodietilamina	_____	2,8g
PEG 400	_____	100ml

Procedimento 1: a suspensão composta dos materiais acima foi aquecida até 60°C quando todo o sal potássico ficou dissolvido.

Ao atingir 80°C a massa reacional escureceu totalmente.

Após 1 hora a massa reacional foi descarregada em 300 ml de H₂O e extraída com 2 x 50ml de clorofórmio. A camada clorofórmica foi seca com cloreto de cálcio, filtrada e concentrada a vácuo.

Ao resíduo foram adicionados 30ml de acetona e a solução acidificada com ácido clorídrico até pH 3.

O produto foi colocado em freezer porém não deu precipitado.

Procedimento 2: a reação foi feita nos mesmos moldes do procedimento 1, porém a 60°C por 3 horas.

Resultado: Pequena quantidade de precipitado que em cromatografia de camada delgada revelou-se como uma mistura de amiodarona com o produto de partida.

8.23. Reação do 2 butil-3-(3,5 diiodo-4-hidroxibenzoil) 3 benzofurano sal potássico, com 2 cloro etanodietilamina base via PTC.

Carga:

2 butil-3-(3,5 diiodo-4-hidroxibenzoil) 3 benzofurano
sal potássico _____ 8g

solução etérea equivalente a 2,58g de cloridrato
de 2 cloro etanodietilamina(10% excesso como base)_____ 10ml

PEG 400 _____ 80ml

Procedimento: A suspensão foi aquecida, sob agitação, até os 65°C quando ficou límpida e foi eliminado todo o éter. A reação foi mantida nesta temperatura por 4 horas. Ao término da reação, esta foi despejada em 300 ml de água e extraída com 2 x

50ml de clorofórmio. O material foi seco sobre cloreto de cálcio, filtrado e concentrado. Ao concentrado foram adicionados 25 ml de acetona e ácido clorídrico aquoso até ph 3,0. O produto foi colocado em freezer, filtrado, lavado com acetona e seco em estufa. Obteve-se, assim, um pó branco pesando 1,77g, cerca de 18% do teórico, de cloridrato de amiodarona.

Notamos que o rendimento é muito menor do que os 94% obtidos pelo método convencional.

CAPÍTULO IX

9.1. Análise e identificação do cloridrato de diciloverina Ref.
(8, 27, 46).

Nome Químico: [1,1 bicyclohexyl] 1 carboxylic acid 2
(diethylamino) ethyl ester hydrochloride

CAS [77-19-0]

Fórmula mínima: $C_{19} H_{36} Cl NO_2$

P.M. 345,94

C. percentual: C 65,96%, H 10,49%, Cl 10,25%, N 4,05%, O 9,25%

Fórmula estrutural:

Análises	especificação	amostra
aspecto	branco cristalino	de acordo
solubilidade	água 1:20 etanol 1:5, clo- rofórmio 1:2 insolúvel em éter	de acordo
ponto de fusão	164-166°C	163-166°C
TLC	R igual ao padrão	de acordo
U.V.	igual ao padrão	de acordo
I.R.	igual ao padrão	de acordo

BOMEM
MICHELSON SERIES

dicicloverina2.TRANSMITTANCE

Res : 4.00 cm-1

#Scans : 10

Date : September 2, 1993

Time : 14hr-25min-26sec

Description:

DICYCLOMINE

$C_{19}H_{35}NO_2$

Molecular weight: 309.49 (309.27)

Synonyms: (Bicyclohexyl)-1-carboxylic acid-2-(diethylamino)-ethyl ester

Trade names: Bentyl

Use: Anticholinergic

HPLC:

GC: 2155; 250°C

Análise e especificação do cloridrato de caramifeno Ref. (7, 26, 45).

Nome químico: 1 Phenylcyclopentanecarboxylic acid 2
(diethylamino) ethyl ester hydrochloride.

CAS [123-85-9]

Fórmula mínima: $C_{18} H_{28} Cl N O_2$

PM 325, 87

C. porcentual: C 66%, 34%; H 8, 66%; Cl 10,88%; N 4,30%; O 9,82%

Fórmula estrutural:

Análises	especificação	amostra
aspecto	branco cristalino	de acordo
solubilidade	água 1:4, etanol 1:8 e insolúvel em éter	de acordo
ponto de fusão	142-146°C	144-146°C
TLC	igual ao padrão	
U.V.	igual ao padrão	de acordo
I.R.	igual ao padrão	de acordo

caramifano.BASLINE
Date : September 7, 1994

Time : 9hr-30min-14sec

Description:

Sigma min	: 497.54	#Scans	: 10
max	: 4003.50	Speed	: .13 cm/sec
Ampl. min	: 0.000	Obs. Time	: 0min 51sec
max	: 1.000	Source	: Glowbar
Resolution	: 4.00 cm-1	Beamsplitter	: KBr
Detector	: DTGS 2mm	Apodization	: Cosine
Mode	: IR		

tolerance= 10.0% centre of gravity method

Sigma min (window) : 497.54
Sigma max (window) : 4003.50

#peak	wavenumber	intensity
1	693.15	.789
2	725.34	.531
3	1064.33	.501
4	1164.05	.757
5	1257.13	.859
6	1434.95	.547
7	1733.35	.641
8	2405.31	.773
9	2955.62	.852

CARAMIPHEN

$C_{18}H_{27}NO_2$

Molecular weight: 289.41 (289.20)

Synonyms: 1-Phenylcyclopentanecarboxylic acid 2-(diethylamino)-
ether ester

Trade names: Parpanit, Panparnit, Rescape-D, Tuyss-Ade, Tuss-Ornade

Use: Anticholinergic, antitussive

HPLC: Si-10; 2A:98B; 4.4

GC: 2035; 250°C

A	ABS	SOURCE	15:00	CELL	TEMP	A	ABS
400.0	0.0042	Vis/UV	28/10/94	1	25.0	298.00	0.5730

9.2. Análise e identificação do cloridrato de amiodarona Ref (6, 44).

Nome Químico: (2 butyl-3-benzofuranyl) [4-[2-(diethyl-amino) ethoxy]3,5 diiodophenyl] methanone.

CAS [19774-82-4]

Fórmula mínima: $C_{25} H_{29} I_2 NO_3$

P.M. 645,32 (base)

C. percentual C 45,53%, H 4,53%, I 39,33%, N 2,17%, O 7,44%

Estrutura Química:

Análises	especificação	amostra
aspecto	branco amorfo	de acordo
solubilidade	pouco solúvel em água muito solúvel em clorofórmio	de acordo
ponto de fusão	154-156°C	155-156°C
TLC	Rf igual ao padrão	de acordo
U.V.	igual ao padrão	de acordo
I.R.	igual ao padrão	de acordo

amlodargona padrao,BASELINE
Date : September 7, 1994

Time : 9hr-57min-11sec

Description:

Sigma min	: 497.54	#Scans	: 10
max	: 4003.50	Speed	: .18 cm/sec
Ampl. min	: 0.000	Obs. Time	: 0min 51sec
max	: 1.009	Source	: Glowbar
Resolution	: 4.00 cm-1	Beamsplitter	: KBr
Detector	: DTGS 2mm	Apodization	: Cosine
Mode	: IR		

tolerance= 10.0% centre of gravity method

Sigma min (window) : 497.54
Sigma max (window) : 4003.50

#peak	wavenumber	intensity
1	560	.891
2	610	.873
3	670	.837
4	690	.840
5	720	.610
6	730	.610
7	740	.774
8	790	.830
9	830	.709
10	840	.740
11	850	.747
12	860	.752
13	870	.791
14	880	.708
15	890	.765
16	900	.610
17	910	.610
18	920	.610
19	930	.610
20	940	.610
21	950	.610
22	960	.610
23	970	.610
24	980	.610
25	990	.610
26	1000	.610
27	1010	.610
28	1020	.610
29	1030	.610
30	1040	.610
31	1050	.610
32	1060	.610
33	1070	.610
34	1080	.610
35	1090	.610
36	1100	.610
37	1110	.610
38	1120	.610
39	1130	.610
40	1140	.610
41	1150	.610
42	1160	.610
43	1170	.610
44	1180	.610
45	1190	.610
46	1200	.610
47	1210	.610
48	1220	.610
49	1230	.610
50	1240	.610
51	1250	.610
52	1260	.610
53	1270	.610
54	1280	.610
55	1290	.610
56	1300	.610
57	1310	.610
58	1320	.610
59	1330	.610
60	1340	.610
61	1350	.610
62	1360	.610
63	1370	.610
64	1380	.610
65	1390	.610
66	1400	.610
67	1410	.610
68	1420	.610
69	1430	.610
70	1440	.610
71	1450	.610
72	1460	.610
73	1470	.610
74	1480	.610
75	1490	.610
76	1500	.610
77	1510	.610
78	1520	.610
79	1530	.610
80	1540	.610
81	1550	.610
82	1560	.610
83	1570	.610
84	1580	.610
85	1590	.610
86	1600	.610
87	1610	.610
88	1620	.610
89	1630	.610
90	1640	.610
91	1650	.610
92	1660	.610
93	1670	.610
94	1680	.610
95	1690	.610
96	1700	.610
97	1710	.610
98	1720	.610
99	1730	.610
100	1740	.610
101	1750	.610
102	1760	.610
103	1770	.610
104	1780	.610
105	1790	.610
106	1800	.610
107	1810	.610
108	1820	.610
109	1830	.610
110	1840	.610
111	1850	.610
112	1860	.610
113	1870	.610
114	1880	.610
115	1890	.610
116	1900	.610
117	1910	.610
118	1920	.610
119	1930	.610
120	1940	.610
121	1950	.610
122	1960	.610
123	1970	.610
124	1980	.610
125	1990	.610
126	2000	.610
127	2010	.610
128	2020	.610
129	2030	.610
130	2040	.610
131	2050	.610
132	2060	.610
133	2070	.610
134	2080	.610
135	2090	.610
136	2100	.610
137	2110	.610
138	2120	.610
139	2130	.610
140	2140	.610
141	2150	.610
142	2160	.610
143	2170	.610
144	2180	.610
145	2190	.610
146	2200	.610
147	2210	.610
148	2220	.610
149	2230	.610
150	2240	.610
151	2250	.610
152	2260	.610
153	2270	.610
154	2280	.610
155	2290	.610
156	2300	.610
157	2310	.610
158	2320	.610
159	2330	.610
160	2340	.610
161	2350	.610
162	2360	.610
163	2370	.610
164	2380	.610
165	2390	.610
166	2400	.610
167	2410	.610
168	2420	.610
169	2430	.610
170	2440	.610
171	2450	.610
172	2460	.610
173	2470	.610
174	2480	.610
175	2490	.610
176	2500	.610
177	2510	.610
178	2520	.610
179	2530	.610
180	2540	.610
181	2550	.610
182	2560	.610
183	2570	.610
184	2580	.610
185	2590	.610
186	2600	.610
187	2610	.610
188	2620	.610
189	2630	.610
190	2640	.610
191	2650	.610
192	2660	.610
193	2670	.610
194	2680	.610
195	2690	.610
196	2700	.610
197	2710	.610
198	2720	.610
199	2730	.610
200	2740	.610
201	2750	.610
202	2760	.610
203	2770	.610
204	2780	.610
205	2790	.610
206	2800	.610
207	2810	.610
208	2820	.610
209	2830	.610
210	2840	.610
211	2850	.610
212	2860	.610
213	2870	.610
214	2880	.610
215	2890	.610
216	2900	.610
217	2910	.610
218	2920	.610
219	2930	.610
220	2940	.610
221	2950	.610
222	2960	.610
223	2970	.610
224	2980	.610
225	2990	.610
226	3000	.610
227	3010	.610
228	3020	.610
229	3030	.610
230	3040	.610
231	3050	.610
232	3060	.610
233	3070	.610
234	3080	.610
235	3090	.610
236	3100	.610
237	3110	.610
238	3120	.610
239	3130	.610
240	3140	.610
241	3150	.610
242	3160	.610
243	3170	.610
244	3180	.610
245	3190	.610
246	3200	.610
247	3210	.610
248	3220	.610
249	3230	.610
250	3240	.610
251	3250	.610
252	3260	.610
253	3270	.610
254	3280	.610
255	3290	.610
256	3300	.610
257	3310	.610
258	3320	.610
259	3330	.610
260	3340	.610
261	3350	.610
262	3360	.610
263	3370	.610
264	3380	.610
265	3390	.610
266	3400	.610
267	3410	.610
268	3420	.610
269	3430	.610
270	3440	.610
271	3450	.610
272	3460	.610
273	3470	.610
274	3480	.610
275	3490	.610
276	3500	.610
277	3510	.610
278	3520	.610
279	3530	.610
280	3540	.610
281	3550	.610
282	3560	.610
283	3570	.610
284	3580	.610
285	3590	.610
286	3600	.610
287	3610	.610
288	3620	.610
289	3630	.610
290	3640	.610
291	3650	.610
292	3660	.610
293	3670	.610
294	3680	.610
295	3690	.610
296	3700	.610
297	3710	.610
298	3720	.610
299	3730	.610
300	3740	.610
301	3750	.610
302	3760	.610
303	3770	.610
304	3780	.610
305	3790	.610
306	3800	.610
307	3810	.610
308	3820	.610
309	3830	.610
310	3840	.610
311	3850	.610
312	3860	.610
313	3870	.610
314	3880	.610
315	3890	.610
316	3900	.610
317	3910	.610
318	3920	.610
319	3930	.610
320	3940	.610
321	3950	.610
322	3960	.610
323	3970	.610
324	3980	.610
325	3990	.610
326	4000	.610
327	4010	.610
328	4020	.610
329	4030	.610
330	4040	.610
331	4050	.610
332	4060	.610
333	4070	.610
334	4080	.610
335	4090	.610
336	4100	.610
337	4110	.610
338	4120	.610
339	4130	.610
340	4140	.610
341	4150	.610
342	4160	.610
343	4170	.610
344	4180	.610
345	4190	.610
346	4200	.610
347	4210	.610
348	4220	.610
349	4230	.610
350	4240	.610
351	4250	.610
352	4260	.610
353	4270	.610
354	4280	.610
355	4290	.610
356	4300	.610
357	4310	.610
358	4320	.610
359	4330	.610
360	4340	.610
361	4350	.610
362	4360	.610
363	4370	.610
364	4380	.610
365	4390	.610
366	4400	.610
367	4410	.610
368	4420	.610
369	4430	.610
370	4440	.610
371	4450	.610
372	4460	.610
373	4470	.610
374	4480	.610
375	4490	.610
376	4500	.610
377	4510	.610
378	4520	.610
379	4530	.610
380	4540	.610
381	4550	.610
382	4560	.610
383	4570	.610
384	4580	.610
385	4590	.610
386	4600	.610
387	4610	.610
388	4620	.610
389	4630	.610
390	4640	.610
391	4650	.610
392	4660	.610
393	4670	.610
394	4680	.610
395	4690	.610
396	4700	.610
397	4710	.610
398	4720	.610
399	4730	.610
400	4740	.610
401	4750	.610
402	4760	.610
403	4770	.610
404	4780	.610
405	4790	.610
406	4800	.610
407	4810	.610
408	4820	.610
409	4830	.610
410	4840	.610

amiodarona.BASLINE
 Date : September 11, 1994
 Description:

Time : 14hr-25min-56sec

Sigma min	: 497.54	#Scans	: 10
max	: 4003.50	Speed	: .18 cm/sec
Ampl. min	: 0.000	Obs. Time	: 0min 51sec
max	: 1.001	Source	: Glowbar
Resolution	: 4.00 cm-1	Beamsplitter	: KBr
Detector	: DTGS 2mm	Apodization	: Cosine
Mode	: IR		

tolerance= 10.0% centre of gravity method

Sigma min (window) : 497.54
 Sigma max (window) : 4003.50

#peak	wavenumber	intensity
1	612.54	.872
2	693.87	.835
3	747.44	.790
4	801.24	.798
5	903.16	.879
6	1020.35	.761
7	1106.91	.828
8	1150.77	.831
9	1230.44	.804
10	1333.33	.839
11	1388.89	.743
12	1453.33	.749
13	1577.78	.733
14	1629.9	.621
15	1659.9	.839
16	1729.9	.879
17	2938.8	.879

λ ABS SOURCE 14:52 CELL TEMP
400.0 0.0024 VIS-UV 28/10/94 2 25.0

CAPÍTULO X

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O objetivo explicitado no início deste trabalho era o de comparar vários métodos de obtenção de alguns fármacos procurando empregar a PTC onde viável, com finalidade de aplicação tecnológica.

Como a grande maioria dos intermediários, arrolados na tabela II do capítulo VII não é disponível comercialmente, nem mesmo em catálogos especializados de química fina, foi necessário sintetizar todos eles a partir de matérias primas de grau técnico, adquiridos no mercado, sendo este, aliás, um dos principais requisitos para que um trabalho desta natureza tenha aplicação industrial.

Devido aos objetivos deste trabalho, a discussão será composta de três tópicos, a saber:

- 1) Discussão e análise dos dados experimentais;
- 2) Definição (concepção) do que é tecnologia acessível a indústrias farmoquímicas ou química fina;
- 3) Correlação entre indústria de química fina e indústria farmacêutica.

1) Em função de dados químicos experimentais pudemos concluir e eventualmente confirmar os resultados relacionados abaixo, uma vez que grande parte destas reações não estava descrita na literatura. É exatamente isto que discutimos a seguir:

a) Alquilações de nitrilas não ativadas são inviáveis via P.T.C. com quaternários de amônio, como no caso da nossa tentativa de sintetizar a [1,1' bicilohexyl]-1-carbonitrila.

b) Haletos de ciclohexila sofrem preferencialmente eliminação na presença de quaternários de amônio tornando, assim, inviável a obtenção das respectivas nitrilas por esta via.(70)

c) Halogenação de álcoois secundários via diclorocarbeno, que é um sucesso segundo alguns autores(67, 68) é um fracasso nas mesmas condições para o ciclohexanol, gerando o 7,7 dicloronorcarano ao invés de cloreto de ciclohexila. Aliás, a obtenção do 7,7 dicloronorcarano é descrita apenas a partir do ciclohexeno(14,39) mas não está descrita a partir do ciclohexanol em nenhum texto.

Curiosamente, o ciclohexanol não sofre eliminação, prevalecendo a substituição, quando este faz parte de um grupo esteroidal(25).

d) As reações com diclorocarbeno são de difícil controle e pouco reproduzíveis(11, 14) gerando grande quantidade de produtos incondensáveis durante a reação e a destilação, fato comprovado pelo balanço material.

e) Foram encontradas dificuldades muito acima das esperadas na síntese do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico a partir do [1,1' biciclohexyl]-2-ol, que apesar de gerar o mesmo tipo de carbocation daquele sugerido para o [1,1' biciclohexyl]-1-ol, apresentou reatividade muito diferente. Isto comprova o que dizem alguns autores: que a reação de Kooch Haaf não tem o seu mecanismo bem esclarecido(29, 55). Embora o rendimento da reação seja relativamente baixo, cerca de 37%, esta é ainda uma das vias mais baratas para a obtenção do ácido [1,1' biciclohexyl]-1-carboxílico.

f) A aplicação de técnicas modernas na síntese da dicicloverina e do caramifeno atingiram plenamente os resultados esperados em relação a literatura(62), porém em função desta

mesma referência o resultado insatisfatório da síntese da amiodarona, cerca de 18% de rendimento contra 94% do processo usual, demonstrou como o resultado experimental pode surpreender a teoria que a princípio é correta porém só se completa com a parte experimental, que gera fatos para a aplicação industrial.

2) Definição do que é tecnologia acessível à indústrias de química fina de médio e pequeno porte.

Durante o levantamento bibliográfico e os trabalhos de bancada, o tecnólogo pode prever a viabilidade da execução dos processos estudados em escala industrial.

O principal motivo é que estas fábricas trabalham com reatores multipropósito em processo de batelada.

Estes reatores, particularmente os de vidro e aço vitrificado, seguem a um padrão internacional, e apresentam desempenhos semelhantes. Procuraremos, a seguir, discriminar o desempenho destes equipamentos, para observar a viabilidade industrial das reações por nós ensaiadas.

a) Reações em meio ácido: neste caso os reatores disponíveis são das marcas Pfaudler, Lampard, Dietrich e Tygon, fabricados em série. Todos eles são de aço vitrificado e podem trabalhar em faixas de temperatura de -30 a $+230^{\circ}\text{C}$, rotação do agitador até 120 rpm e pressões de operação até 125 psi. Se o processo necessitar condições que saiam desta faixa, ele certamente ficará impraticável, a não ser que se utilize reatores de hasteloy, ou moriel cujo preço fica muito acima dos equipamentos já descritos e não são feitos em série.

b) Reações em meio alcalino: Neste caso as temperaturas poderão ser maiores, uma vez que os reatores são de aço, sendo limitados a 280°C pelos selos mecânicos dos agitadores. Se houver

necessidade de aumento de pressão, com aquecimento, a dilatação dos materiais das juntas, registros e outras peças normalmente provocam problemas de difícil solução.

Estes equipamentos trabalham até um limite de 150 psi. Existem, em algumas indústrias, reatores de menor capacidade para pressões maiores, mas estes não são comuns.

Destilação: via de regra, as indústrias farmoquímicas se limitam a destilar os solventes a pressões raramente inferiores a 15 - 20mmHg, usando bombas de anel líquido, e as colunas e condensadores são os mesmos usados durante os refluxos.

Mesmo nas farmoquímicas multinacionais é raro encontrar equipamentos de destilação de alto desempenho, com um grande número de pratos teóricos e pressões na faixa de 1 a 2mmHg.

Estas limitações são mais um encargo para os tecnólogos, e os limites para a verticalização de um processo, uma vez que certos produtos só podem ser produzidos satisfatoriamente em plantas projetadas especificamente para um determinado produto.

Além do que foi exposto é necessário estar atento a problemas de ampliação de escala, que o tecnólogo experiente saberá resolver operando em escala piloto.

Outro aspecto que queremos esclarecer é a definição de reatores grandes e pequenos em farmoquímica.

Como estas empresas se caracterizam mais pela variedade de produtos, do que pela massa produzida, elas administram um "mix" de produção muito grande.

Ou seja, há em geral, produção simultânea de vários produtos intermediários, nas mais variadas condições e por isto há uma preferência em se trabalhar com um maior número de

reatores pequenos de (20 a 2.000 litros) sendo os mais comuns os de 1.000 litros. Um dos principais motivos é que se trabalha com matérias primas caras e é mais seguro trabalhar várias vezes em pequenos lotes do que arriscar um lote grande, principalmente quando certos processo tem limites muito críticos.

3) Correlação entre a indústria farmoquímica e a indústria farmacêutica.

Embora sejam indústrias completamente distintas, uma não sobrevive sem a outra, uma vez que a farmoquímica tem a indústria farmacêutica como a sua única cliente.

É importante ressaltar que em média a rentabilidade da farmacêutica é muito maior que a da farmoquímica(1), a tal ponto que a primeira acaba por subsidiar a segunda.

CAPÍTULO XI

CONCLUSÃO

No ano de 1987 o Brasil importou cerca de US\$150.000.000,00 em fármacos afora outros US\$ 200.000.000,00 em intermediários de química fina. Estes últimos somados aos fármacos dão um total de 2.748 produtos que correspondem a peso total de 51.550.594,68 Kg. Assim, a massa média de produtos importados é igual a 18.759,3Kg de produto, por ano. Se dentro destes números alguns são importados em toneladas/ano, outros são importados em quantidades de Kg/ano ou mesmo g/ano.

Não temos dados de 1994 mas desde a liberação das importações estes números tem crescido bastante.

Para analisar mais especificamente o problema, tomamos como exemplo o cloridrato de dicicloverina por nós sintetizado. Este fármaco foi importado com dois nomes diferentes, cloridrato de dicicloverina e cloridrato de diciclomina. (Em 1987 a Cacex não tinha recadastrado todos os nomes e códigos correspondentes). Em 1987 foram importados de 102 Kg deste produto a um preço médio FOB de US\$ 48,00/Kg.

Para colocar este produto no Brasil o comprador pagou o seguinte:

- 1) $102 \times \text{US\$ } 48,00 = \text{US\$ } 4.896$
- 2) Como frete é escalonado, seu preço é de US\$ 50,00/Kg até 1 Kg e depois decresce até US\$ 4,5/Kg para quantias acima de 100Kg sendo que a partir daí cai muito pouco.

Portanto, somando item 1 + 2

1)	US\$ 4.896,00
2) US\$ 4,5 x 102 =	459,00
	<hr/>
	US\$ 5.355,00

Sobre este valor recai a alíquota de importação que para este produto é 15% ou seja US\$ 803,25.

Portanto temos:

Preço FOB _____	US\$ 4.896,00
Frete _____	US\$ 459,00
Alíquota de importação _____	US\$ 803,25
Seguro _____	US\$ 244,80
Taxa de armazenagem _____	US\$ 192,06
Taxa de desembaraço _____	US\$ 120,00
	<hr/>
	US\$ 6.715,11

Sobre isto ainda recai o ICM, que a firma recupera na venda. Portanto, podemos adotar um valor de US\$ 6.715,11 por 102 Kg de cloridrato de dicicloverina ou seja US\$ 65,83/Kg contra US\$ 48,00/Kg preço FOB e US\$ 18,02/Kg pela dicicloverina por nós obtida.

O que é importante lembrar, que estes US\$ 6.715,11 em dicicloverina, quando esta foi transformada em medicamento pela indústria farmacêutica (xaropes, comprimidos, etc), gerou um total de US\$ 620.000,00 no comércio farmacêutico (fonte IMS).

Este simples fato mostra-nos a importância do conjunto fármaco medicamento.

Para termos uma idéia melhor das dimensões econômicas desta área, basta dizer que o Brasil com um baixo padrão de assistência farmacêutica movimentou no seu conjunto de

medicamentos a base de dicicloverina, caramifeno e centenas de outros mais cerca de US\$ 4.000.000.000,00 no ano de 1993.

Uma coisa que chamou a atenção no nosso trabalho foi a enorme diferença nos custos da obtenção dos mesmos intermediários, mas isto é facilmente explicado já que estes foram desenvolvidos em países que adotam patentes para esta área, ou seja, para o processo de produção do fármaco, produção do medicamento, ou ambos(56).

Nestas condições, muitas vezes compensa realizar uma síntese cara para escapar do pagamento de royalties, além do fato que muitas sínteses pertencem a indústrias farmacêuticas e estas subsidiam aquelas, devido aos seus ganhos. (1, 4, 29)

O Brasil já tem o seu código de propriedade industrial, em vias de ser aprovado, que inclui patentes tanto para fármacos como para medicamentos (situação em outubro de 1994). Certamente, a situação da indústria farmacêutica e farmmoquímica nacional será mais complicada.

Mas, ao mesmo tempo, isto pode ser tecnologicamente instigante e a PTC é, seguramente, um dos recursos tecnológicos disponíveis para conseguir rotas alternativas. Os recursos desta técnica parecem ser consideráveis.

Para se ter uma idéia mais nítida fizemos uma pré-seleção de fármacos (30), passíveis da utilização das técnicas por nós empregadas na síntese da dicicloverina, caramifeno e amiodarona e chegamos aos seguintes resultados: Foram detectados 62 fármacos passíveis a aplicação da PTC com um dos intermediários comum por nós empregado na síntese da dicicloverina, caramifeno e amiodarona. Os fármacos são das seguintes categorias terapêuticas: anestésicos, antieméticos, antiespasmódicos, antiarrítmicos, antitussígenos,

antihistamínicos, antiinflamatórios, antidepressivos, relaxantes musculares, estimulantes respiratórios, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antihelmínticos e virostáticos.

Não foi sequer considerado o uso de dezenas de outras técnicas de P.T.C. existentes na literatura.

Para se ter uma idéia mais concreta do potencial desta técnica, em 1986, nos Estados Unidos, utilizou-se 1 milhão de libras/ano de catalisadores de PTC para a produção de 50 milhões de libras/ano de produtos químicos por PTC(64).

Os catalisadores mais baratos são o PEG 400 que custa US\$ 0,06 por mol de produto formado e o TEBA US\$ 0,09 por mol de produto formado. Foram exatamente estes os catalisadores que usamos. O uso de "crown eters" eleva para US\$ 6,50 por mol de produto formado. Estes dados se referem a síntese de fármacos (16).

Mas nem sempre a PTC é superior a alguns métodos clássicos como demonstramos no caso do cloridrato de amiodarona.

O tecnólogo deve estar desprovido de preconceitos contra os métodos antigos que podem ser melhorados a luz dos conhecimentos atuais, e ao mesmo tempo disposto a experimentar qualquer técnica nova que seja aplicável ao caso em que está trabalhando.

CAPÍTULO XII
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BARBER, S.M. Future perspectives in the fine chemicals business. Pharmaceutical Manufacturing International, London, 1992, pg. 157-161.
- 2 - BEUKER H. Higher molecular weight condensation products having hydroxyl and (or) carbonyl radical. Ger Patent 85 1191 oct 2, 1952. Apud: Chem Abstr. Columbus 50 7017 i 1950.
- 3 - BRESLOW, D.S.; HAUSER, C.R. The synthesis of 6 diethylamino-1-aminohexane. J.Am.Chem. Soc. Easton 67 686-687, 1945.
- 4 - BRYANT, R.J. Technology the key factor in P.F.C. production. Pharmaceutical Manufacturing International. London, pg. 89-93, 1994.
- 5 - CASE, F.H. The decarboxilation of 1-Phenyl cycloparaffin-1-carboxilic acids. J. Am. Chem Soc. Easton 69, p. 2902-2906, 1947.
- 6 - CLARKES: Isolation and indentification of drugs, 2 ed. London. Pharmaceutical Press, 1986, pg. 344.
- 7 - CLARKES: Isolation and indentification of drugs, 2 ed. London. Pharmaceutical Press, 1986, pg. 427.
- 8 - CLARKES: Isolation and indentification of drugs, 2 ed. London. Pharmaceutical Press, 1986, pg. 535.

- 9 - COLONNA, S.; FORNASIER, R.; PFEIFFER, U. Asymmetric induction in the darzens reaction by means of chiral phase transfer in a two phase system. The effect of binding the catalyst to a solid polymeric support. J.C.S. Oxford, Perkin I 8-11, 1975.
- 10 - COOK, F.L.; BOWERS, C.W.; LIOTTA, C.L. Chemistry of naked anions III. Reactions of the 16 crown 6 complex of potassium cyanide with organic substrates in aprotic organic solvents. J.Org. Chem. New York 39 23 3416-3418, 1974.
- 11 - DEHMLow EV, Dehmlow S.S. Phase Transfer Catalysis 2 ed, Florida Verlag Chemie, 1983.
- 12 - DEHMLow EV. Lisselt M. Katalysator wgleich und mechanistische betrachtungen fur Dichlorcarbenerzeugung aus chloroform mit Wabriger. Natronlange Tetrahedron Lett. Oxford 21 1783 - 1786, 1976.
- 13 - DOCKXZ J. Quaternary ammonium compounds in Organic synthesis. Synthesis. Stuttgart 441-456, 1972.
- 14 - DOERING, W. VAN; HOFFMANN, A. The addition of dichlorocarbene to olefins. J. Am. Chem. Soc. Easton, 76, pg. 6162-6165, 1954.
- 15 - FOUST, A.S.; WENZEL, L.A.; CLUMP, C.W.; MAUS, L; ANDERSEN, L.B. Principles of unit operations, 1^a ed. London, John Wiley S. Sons, Inc. 1976, 576 pg.

- 16 - FREEDMAN, H.H. Industrial applications of phase transfer catalysis (PTC): past, present and future. Pure & Appl. Chem. Oxford vol. 56, n° 6, pg. 857-865, 1986.
- 17 - GALE, D.M.; Mc KUSICK, B.C. 1 methylcyclohexane carboxylic acid. Org. Synth. New York 46 72-75, 1966.
- 18 - GISVOLD, O; WILSON, C.O.; DORGE, R.F.. Text Book of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. 7 ed. Philadelphia, 1977.
- 19 - GOLDBERG, Y. Phase Transfer Catalysis, selected problems and applications. Singapore. Gordon and Breach Science Publishers, 1992.
- 20 - GRUBER H., GREBER G. Phasentransfer Katalysatoren auf Basis von Saccharose Ethylenoxid Addukten. Monatshefte fur Chemie. Wien 112 1063-1076, 1981.
- 21 - HAAF, W. Die Synthese sekundärer carbonsauren nach der ameisensäure - methode. Chem. Ber. Weinheim 99:1149-1152, 1966.
- 22 - HAAF, W., KOCH, H. Synthese von carbonsauren aus paraffinen durch hydrid - ubertragung. Ann. Chem. Weinheim 638, 122-135, 1960.
- 23 - HERRIOT, A.W.; PICKER, P. Phase transfer catalysis an evaluation of catalysis. J. Am. Chem. Soc., Easton 97: 2345-2349, 1975.

- 24 - HIYAMA, T.; MISHIMA, T.; SAWADA, H.; NOZAKI, H.
Enantioselective oxirane synthesis by means of
dimethylsulfonium methylide chiral phase transfer catalysis.
J. Am. Chem. Soc., Easton, 97 6 1626-1627, 1975.
- 25 - IKAN, R.; MARKUS, A. Dichlorocarbene chlorination of
steroids. Israel Journal of chemistry, Jerusalem 11 591-595,
1973.
- 26 - INSTRUMENTAL DATA FOR DRUG ANALYSIS 2 ed, New York,
Elsevier, 1987, pg. 326-327.
- 27 - INSTRUMENTAL DATA FOR DRUG ANALYSIS 2 ed. New York,
Elsevier, 1987, pg. 654-655.
- 28 - KAWAKEN FINE CHEMICAL CO LTD. Dicyclomine. Jpn Kokkai Tokkyo
J.P. 82 122051 29 jul 1982. Apud Chem. Obstr. Columbus 97
181.824 t.
- 29 - KAWAKEN FINE CHEMICALS CO LTD. Dicylomine hydrochloride. Jpn
Kokkai Tokkyo Doho J.P 58 118, 546 14 jul 1983.
- 30 - KLEEMANN, A. ENGEL J. Sostanze farmaceutiche sintesi -
Brevetti Applicazioni. O.E.M.F. Milano 604, 1988.
- 31 - KOCH, H., HAAF, W. Carbonsäuren aus 8-methylol - hydrindan
und 9 methylol - dekalin. Chem. Ber Wheinheim 94: 1252-1259,
1961.

- 32 - KOCH, H.; HAAF, W. Direkte synthese der adamantan carbonsäure. Angew Chem Weinheim, 72: 628, 1960.
- 33 - KOCH, H.; HAAL, W.. Über die synthese verzweigter carbonsäuren nach der ameisensäure - methode. Ann. Chem. Weinheim 618 251-266, 1958.
- 34 - KONSTAD S. Pharmaceutical patents in Latin America. Pharmaceutical Manufacturing International. London. Pg. 27-29, 1989.
- 35 - LANDINI D, MONTONARI F. ROLLA F. Conversion of primary alcohols to alkyl chlorides using aqueous hydrochloric acid in the presence of phase transfer catalyst. Synthesis pg. 37. Comm., 1974.
- 36 - LANDINI D., MAIA M., MONTONARI F. Phase transfer catalysis. Nucleophilicity of anions in aqueous organic two phase reactions catalysed by onium salts. A comparison with homogeneous organic systems. J. Am Chem Soc Easton 100 2796-2801, 1978.
- 37 - LISSEL, M.; DEZFULI, A.R.R.; VOGT, G. Reactions with dimethyl carbonate. Part 3. Applications and mechanism of mono or bis-methylation of aromatic amines with dimethyl carbonate. J.Chem. Research. Kent. vol. 10, pag. 312, 1989.

- 38 - MAKOSZA M, Serafinova B. Reockje anioviom organicznych VI. Katalityczne alkilonvanie fenylacetonitrylu dwychlonowy alkanami w srodowisku wodnym. Rocz. Chem. Warsaw 40 1647 - 1657, 1966.
- 39 - MAKOSZA, M.; WARVYNIENWICZ, W. Reactions of organic anions XXIV. Catalytic method for preparation of dichlorocyclopropane derivatives in aqueous medium. Tetrahedron Lett London v. 53, pg. 4659-4662, 1969.
- 40 - MARTINDALE the Extra Pharmacopoeia 29 ed. London, Pharmaceutical Press, 1989, pg. 71.
- 41 - MARTINDALE the Extra Pharmacopoeia 29 ed. London, Pharmaceutical Press, 1989, pg. 529.
- 42 - MARTINDALE the Extra Pharmacopoeia 29 ed. London, Pharmaceutical Press, 1989, pg. 530.
- 43 - MARTINDALE the Extra Pharmacopoeia 29 ed. London, Pharmaceutical Press, 1989, pg. 913.
- 44 - MERCK INDEX 11^a ed, Rahway, New Jersey, Merck S. Co. Inc, 1989, pg. 501.
- 45 - MERCK INDEX 11^a ed, Rahway, New Jersey, Merck S. Co. Inc, 1989, pg. 1174.
- 46 - MERCK INDEX 11^a ed, Rahway, New Jersey, Merck S. Co. Inc, 1989, pg. 3082.

- 47 - MERREL COMP U.S.P. 2474. 796 1946.
- 48 - MINGOIA, Q. Química Farmacêutica. São Paulo. Editora Melhoramentos, 1967.
- 49 - PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ENCYCLOPEDIA 2ª ed, New Jersey, Noyes Data Corporation, 1988, pg. 69.
- 50 - PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ENCYCLOPEDIA 2ª ed, New Jersey, Noyes Data Corporation, 1988, pg. 229.
- 51 - PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ENCYCLOPEDIA 2ª ed, New Jersey, Noyes Data Corporation, 1988, pg. 477.
- 52 - POLAKIEWICZ, B.; SUCHORZEWSKY P.S.S. Aspectos tecnológicos da síntese da petidina. Dissertação Mestrado, São Paulo, 1990, 119 pg.
- 53 - PRICHARD, W.W.; Mc KUSICK. 1 adamantanecarboxylic acid. Org. Synth. New York 44 1-3, 1964.
- 54 - QUÍMICA E DERIVADOS. São Paulo. Editora Q.D. Ltda. nº 314, pg. 4-6, 1994.
- 55 - RAO, R.R.. Ghattacharya: Studies in alicyclic compounds: Part VII - Koch - Haaf carboxylation of cycloalkylcycloalkanols. Indian J. Chem. Sect B, Bombain 20(B)3-207-209, 1981.

- 56 - REDWOOD, H. What constitutes adequate patent protection
Pharmaceutical Manufacturing International. London pg. 33-
37, 1993.
- 57 - REMINGTONS PHARMACEUTICAL SCIENCES 18 ed. Easton.
Philadelphia College of Pharmacy and Science. pg.911, 1990.
- 58 - REUBEN, B. Phase transfer catalysis in industry Chem Tech,
New York, may 315-320, 1981.
- 59 - RYLSKI L. GAJEWSKI F., KAMINSKI Z. Alkilowanie cyanku
benzilu. Acta Pol Pharm, Warsaw 31(5) 577-582, 1974.
- 60 - RYLSKI, L.; GAJEWSKI, F. Synteza niektórych pochodnych 1-
alkilo-4-acylo-4-fenilopiperidyny. Acta Pol Pharm, Warsaw
26(2): 115-122, 1969.
- 61 - SAEGUSA, T.; KOBAYASHI, S.; YAMADA, A.; KASHIMURA S.
Catalysis of polymers containing quaternized linear poly (N-
alkylethylenimine) chain in aqueous - organic hetero phase
reactions. Polym J. Tokyo v. 11, n° 1, pg.1-6, 1979.
- 62 - SANTANIELLO, E., MANZOCCHI A., SOZZANI P. Polyethylene
Glicols as host solvents. Tetrahedron Lett. London 47 5481-
4582, 1979.
- 63 - STARCKS, M. Selecting a phase transfer catalyst. Chem Tech
New York, feb. 110-117, 1980.

- 64 - STARKS, M.C. Phase transfer catalysis an account of its development and future. *Isr. J. Chemistry*. Jerusalm, vol. 26, n3, pg. 211-216, 1986.
- 65 - SUGIMOTO, M. A new method for preparation of alkylnitriles. *Bull Pharm of Japan*, Tokkio 10 427-429, 1962.
- 66 - SUKHANOW, N.N. Alkylation of malonic ester under the conditions of phase transfer catalysis. *J. Org. Chem* in URSS Moscow 2288-2290, 1986.
- 67 - TABUSHI, E.; YOSHIDA, Z.; TAKAHASHI, N. Dichloromethyladamantanes. Formation via carbene insertion and hydrolytic rearrangement to homoadamantanone. *J. Am. Chem. Soc.*, Easton 92, 6.670, 1970.
- 68 - TABUSHI, I.; YOSHIDA, Z.; TAKAHASHI, N. Dichlorocarbene chlorination of alcohols in alkaline micelle. *J. Am. Chem. Soc.*, Easton 93 1820, 1971.
- 69 - TCHOUBAR, B.M.; KOPP, M.M. Obtention del'acide cyclohexyl-1-cyclohexanecarboxylique par la deshalogenation alcaline de la chloro-1-dicyclohexylcetone. *Comptes Rendus Paris* 228 580-582, 1949.
- 70 - THOMAN, C.; HABEEB, T.D.; HUHN, M. KORPUSIK M., SLICH D.F. Use of polysarlate 80 as a phase transfer catalyst. *J. Org. Chem.*, New York 54 4476-4478, 1989.

- 71 - TILFORD H.C.; VAN CAMPEN, M.G; SHELTON, R.S..Aminoesters of substituted alicyclic carboxylic acids. J.Am.Chem. Soc. Easton 69 2.902-2.906, 1947.
- 72 - VOGUEL, I.A. Analise organica qualitativa, 3ª ed., Rio de Janeiro. Ao Livro Técnico S.A., 1981, pg. 298.
- 73 - WALTER, E.K. Phase transfer reactions, Stuttgart Georg Thieme Verlag, vol. 1, 2, 1990.