

Síntese do carbonato de propileno como intermediário chave na produção do Tenofovir.

Anderson R. Aguillón (PG), Rayza A. D. de Almeida (IC), Fernanda C. Dias (IC), Nicolás S. Suveges (PG), Carla C. Diederichs (PG), Stefânia P. de Souza (PQ), Raquel A. C. Leão (PQ), Leandro S. de M. de Miranda (PQ) e Rodrigo O. M. A de Souza* (PQ).

Grupo de Biotransformação e Síntese Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ, Rio de Janeiro, Bloco A 622, RJ 21941-909, Brasil.

*souzarod21@gmail.com

Palavras Chave: Carbonato de propileno, Fluxo contínuo, Tenofovir

Abstract

Synthesis of Propylene carbonate as intermediate for the production of Tenofovir. In order to synthesize propylene carbonate, different alternatives were proposed, giving conversions between 83 and 90%.

Introdução

No ano 2011 o ministério da saúde anunciou a distribuição do primeiro lote de Tenofovir¹ feito no Brasil, para o tratamento do HIV/AIDS.¹ Um dos intermediários importantes na síntese desse antirretroviral, é o carbonato de propileno² (Figura). Nas últimas décadas, novas estratégias têm sido desenvolvidas para a síntese do carbonato de propileno enantiomericamente puro, no entanto, em muitos dos casos, essas metodologias utilizam catalisadores de custo elevado,² dificultando sua produção industrial. Portanto, com a finalidade de assegurar a viabilidade da produção local do antirretroviral, são necessárias novas metodologias para a produção das matérias primas, em particular, das moléculas quirais. Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de novas estratégias para a produção do carbonato de propileno quiral a partir de substratos comercialmente viáveis.

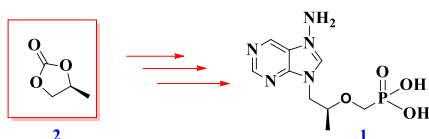


Figura. Intermediário chave na síntese do tenofovir.

Resultados e Discussão

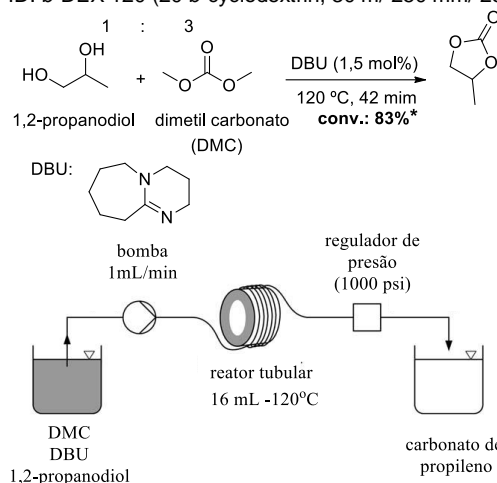
Estudos preliminares (ver Tabela) foram realizados em micro-ondas (MW), para a conversão do DMC e do 1,2-propanodiol no carbonato de propileno, empregando catalisadores de diferente natureza (DBU,³ ZnSO₄⁴ e Lipase Novozime 435³). Os resultados mostraram não haver conversão quando empregado a catálise com o ácido de Lewis (ZnSO₄) e a enzima. No entanto, as melhores conversões foram observadas no uso do catalisador nucleofílico nitrogenado (DBU). A partir dos resultados obtidos, o carbonato de propileno foi sintetizado no reator de fluxo contínuo, utilizando o método de Nogueira e col.³ Empregando um fluxo de 1mL/min, uma

conversão de 83% foi obtida num tempo de reação de 42 min (ver Esquema).

Tabela. Resultados preliminares na síntese do carbonato de propileno em MW.

Ent.	Reagentes	Razão molar	Cat.	T °C	t	Conv %
1	Uréia: 1,2-propanodiol	1:1,1	ZnSO ₄	150	2h	-
2	DMC: 1,2-propanodiol	3:1	DBU	120	5min	90
3	DMC:1,2- propanodiol:1,4 dioxano	3:1:177	N435	50	6h	-

*CG-FID: b-DEX 120 (20 b-cyclodextrin, 30 m/ 250 mm/ 250 mm)



Esquema. Síntese do carbonato de propileno a partir de 1,2-propanodiol em fluxo contínuo.

Estudos na inserção da quiralidade estão sendo realizados, empregando biocatalisadores de diferentes fontes, nas condições de fluxo contínuo.

Conclusões

Os resultados prévios obtidos nas condições de fluxo contínuo mostraram ser uma alternativa viável para a produção de carbonato de propileno.

Agradecimentos



¹ Veras, J.; *Developing World Bioethics*. **2014**, 14, 90-100. ² Yadav, G., D. *Chemical Engineering Journal*. **2015**, 281, 199-208. ³ Nogueira, D. O.; de Souza, S., P.; Leão, R., A., C.; Miranda, L., S., M. e de Souza, R., O., M., A. *RSC Adv*. **2015**, 5, 20945-20950. ⁴ Uno, M.; Okutsu M. Patent: US007888517B **2011**.