

Desenvolvimento e Otimização da Síntese do Fluconazol

Frederico S. C. Branco^{1,2*} (PG), Rodolfo R. F. França^{1,3} (IC), Jorge L. O. Domingos⁴ (PQ), Alcione S. de Carvalho¹ (PQ), Angelo C. Pinto² (PQ) e Núbia Boechat¹ (PQ)

¹ Fundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos - Rua Sizenando Nabuco, 100 – Rio de Janeiro, RJ

² Universidade Federal do Rio de Janeiro, DQO-IQ, Av. Athos da Silveira Ramos, 149, Bl. A, Rio de Janeiro - RJ.

³ Universidade do Grande Rio Prof. José de Souza Herdy, Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160, Duque de Caxias, RJ

⁴ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, DQO-IQ, Rua São Francisco Xavier, 524 – Rio de Janeiro, RJ

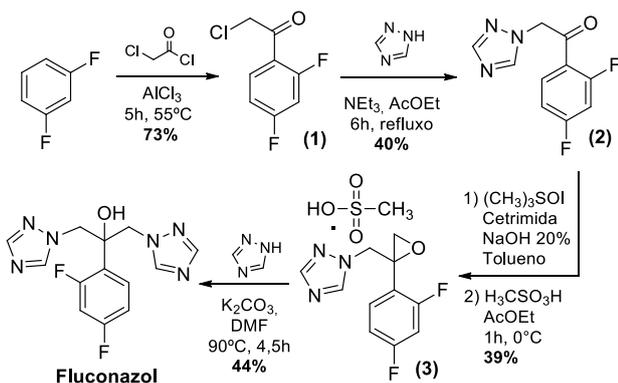
* fbranco@far.fiocruz.br

Palavras-chave: fluconazol, síntese, otimização.

Introdução

O fluconazol é um fármaco antifúngico, sendo integrante da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde do Brasil.¹

Sua rota original verticalizada possui 4 etapas, sendo o fluconazol obtido em rendimento global de apenas 5%. Esta rota é limitada por etapas com baixos ou moderados rendimentos (Esquema 1).²



Esquema 1. Rota original do fluconazol.

Devido à importância do fluconazol para o sistema único de saúde (SUS), é estratégico para o Brasil o domínio da sua metodologia de obtenção e, desta forma, melhorias na síntese desta substância também são de especial interesse. Assim, o objetivo deste trabalho é o desenvolvimento e otimização da síntese do fluconazol.

Resultados e Discussão

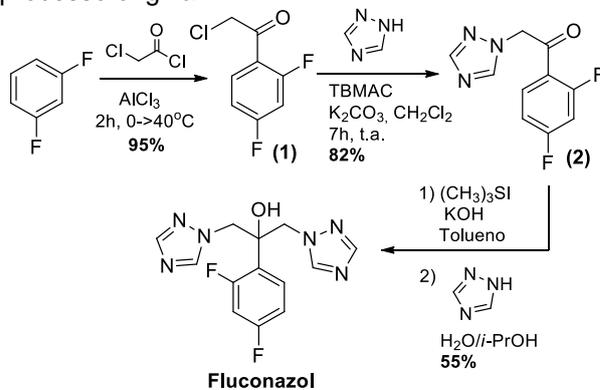
A primeira etapa consistiu na acilação de Friedel-Crafts onde houve uma mudança no isolamento de **1** com o uso de menor quantidade de solvente e re-extração da fase aquosa, proporcionando um rendimento (95%) cerca de 30% maior que o original (Esquema 2).

Na segunda etapa, procedeu-se a substituição nucleofílica do cloro com 1,2,4-triazol. Nesta, foi trocada a base trietilamina por K_2CO_3 , o solvente acetato de etila por diclorometano e foi adicionado cloreto de tetrabutilmetilamônio como catalisador de transferência de fase, além disso, a reação foi feita

à temperatura ambiente. Estas mudanças forneceram **2** em um rendimento de 82%, o qual é cerca do dobro do rendimento original. (Esquema 2).

As duas últimas etapas foram realizadas de forma *one-pot* onde primeiro se reagiu o intermediário **2** com iodeto de trimetilssulfônio e KOH. O epóxido formado foi então reagido com o 1,2,4-triazol em água e álcool isopropílico, formando o fluconazol em 55% de rendimento. A mudança nesta última etapa agilizou o processo e eliminou a necessidade de formação do sal mesitato do intermediário **3**, além disso, proporcionou um rendimento três vezes maior sobre essas etapas no processo original (Esquema 2).

O rendimento global da síntese do fluconazol realizado neste trabalho foi de aproximadamente 43%, o que é cerca de nove vezes maior que o do processo original.



Esquema 2. Rota otimizada do fluconazol.

Conclusões

Neste trabalho, o fluconazol foi obtido com rendimento global de 43%, o qual foi cerca de nove vezes maior que o da rota original. Todas as etapas foram otimizadas e apresentaram ganhos significativos em relação às da rota original.

Agradecimentos

Ao CNPq, À FAPERJ, À Fiocruz e À UFRJ.

¹ RENAME, Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nac_med_essenciais.pdf (Acessado em 01/02/2014)

² Richardson, R. K.; 1983, U.S. Patent 4,404,216.