

Desenvolvimento e Otimização de Rota Sintética Industrial Para o Fármaco Formoterol

Rafael O. Moura¹, Marina S. Cardoso¹, José H. Terra³, Otavio V. de Carvalho³, Raoni S. B. Gonçalves³, Sergio F. Pedraza³, Rodrigo Octavio M. A. de Souza⁴, Leandro S. M. Miranda⁴, Gabriel O. de Resende², Bruno A. Cotrim^{2,*}

¹Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro - Campus Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ (IC), ²Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro - Campus Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ (PQ), ³Nortec Química S/A - Departamento de P&D - Duque de Caxias - RJ (PQ), ⁴Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Química - Rio de Janeiro -RJ (PQ).

* bruno.cotrim@ifrj.edu.br

Palavras Chave: Formoterol, Epoxidação de Corey-Chaykovsky.

Introdução

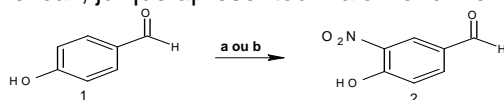
O fármaco formoterol é usado para o tratamento da asma, bronquite crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica. Sua patente original data de 1972 e hoje se encontra vencida.

No presente projeto visa-se desenvolver um novo processo sintético para a produção desse IFA (insumo farmacêutico) em escala industrial.

Essa nova rota sintética¹ proposta possui como etapa chave uma Epoxidação de Corey-Chaykovsky usando um catalisador de transferência de fases o que evita o uso de uma base forte como o *terc*-butóxido de potássio no processo.

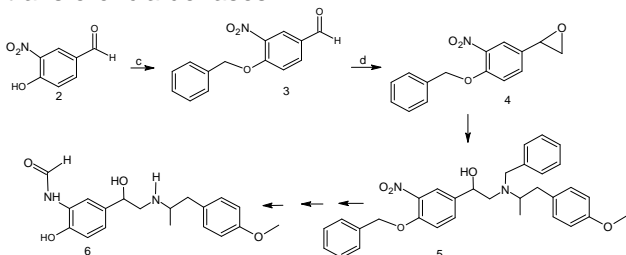
Resultados e Discussão

A primeira síntese realizada consistiu na nitração do aldeído **1**, utilizando duas metodologias distintas: uma com ácido nítrico² e outra com nitrato de alumínio³. A reação com o nitrato de alumínio é mais eficaz, já que apresentou maior rendimento.



Esquema 1: (a) HNO₃ 65%, H₃CCOOH, 16 horas, 51%; (b) Al(NO₃)₃, H₃CCOOH, Anidrido Acético, 48 horas, 40 °C, 78%.

A etapa seguinte consistiu na benzilação do composto nitrado **2**. Em seguida foi realizada uma reação de epoxidação⁴, utilizando-se a metodologia Corey-Chaykovsky com o uso de um catalisador de transferência de fases.



Esquema 2: (c) K₂CO₃, DMF, 7 horas, 85%; (d) (CH₃)₃SBr, catalisador de transferência de fases, NaOH, CH₂Cl₂, H₂O, 1 hora.

A reação de epoxidação foi realizada utilizando-se diferentes catalisadores, em diferentes temperaturas (tabela 1). A reação com o catalisador Herquat à temperatura ambiente foi mais eficaz. Essa reação é instantânea, provavelmente devido ao caráter eletrofílico da carbonila 3, ocasionado pelo grupo nitro.

Condições	Catalisador	Rendimento (%)
40 °C	Tetracilmetilamônio de brometo	62,71
25 °C	Tetracilmetilamônio de brometo	66,32
25 °C	Herquat	87,71

Tabela 1: Condições reacionais da reação de epoxidação.

Conclusões

As reações de nitração e benzilação obtiveram bons rendimentos e foram realizadas com reagentes de baixo custo. Já a reação de epoxidação, que se trata de um diferencial em relação à literatura descrita, vem apresentando produtos com boa pureza e bons rendimentos. Posteriormente, para a produção do formoterol **6**, será realizada a abertura do epóxido **4**, redução do grupo nitro e formilação do aminoálcool **5** formado.

Agradecimentos

À Nortec Química S/A pela parceria no projeto. Ao MEC/SETEC/CNPq pelo fomento e bolsas (processo 488115/2013-2).

¹ Borrás, S. L.; Geijo, C. F.; Lopez, C. F.; Valles, P. J. M.; ES 2005492 (A6), 1989.

² Barnes, B.; Bebernitz, G. R.; Coppola, G. M.; Nakajima, K.; Stans, T.; Topiol, S. W.; Vedananda, T. R.; WO 2007/067615 A2, 2007.

³ Int. J. Chem. Sci.: 10(4), 2012, 1830-1836.

⁴ Sarah, A. K.; Stephen, J. C.; Tetrahedron Asymm, Vol. 8, No. 16, pp.2723-2725, 1997.