

Kinetic resolution of glycidol: an intermediate of the synthesis of Tenofovir

Carla C. Diederichs (PG), Nicolás S. Suveges (PG), Anderson R. Aguilón (PG), Stefânia P. de Souza (PQ), Raquel A. C. Leão (PQ), Leandro S. de M. de Miranda (PQ), Rodrigo O. M. A. de Souza* (PQ)

*souzarod21@gmail.com

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

Palavras Chave: tenofovir, continuous flow, kinetic resolution, enzymatic resolution

Abstract

This paper is intended to develop a new continuous process for the kinetic resolution of glycidol, an important intermediate of the synthesis of Tenofovir.

Introdução

O Tenofovir é um fármaco amplamente utilizado no combate ao HIV, caracterizado por atuar como inibidor da transcriptase reversa, impedindo a reprodução do vírus.¹ Existem muitas estratégias na literatura para a síntese do Tenofovir, mas a maioria possui histórico de baixa viabilidade econômica, além de alta produção de resíduos.² Nossa estratégia se baseia no uso da resolução enzimática do glicidol **1** em tecnologia de fluxo contínuo, a fim de se chegar ao intermediário chave da síntese do Tenofovir, o carbonato de propileno **2**, como mostra Figura abaixo.

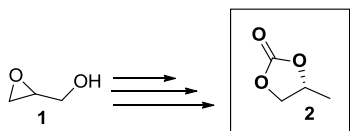
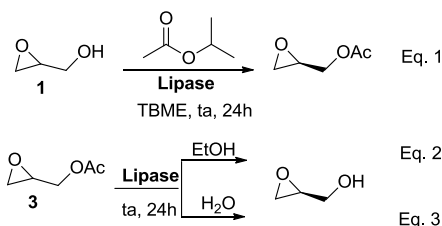


Figura. carbonato de propileno **2** a partir do glicidol racêmico **1**.

Resultados e Discussão

Foi testado um total de 80 enzimas em seu estado livre e uma enzima imobilizada, a Novozym 435 (N435). O glicidol comercial **1** foi submetido a resolução cinética em diferentes tipos de reação: Esterificação, etanólise e hidrólise, como mostra as equações 1, 2 e 3, respectivamente.



Apenas 6 tiveram resultados apresentados, e observa-se modestos valores de excesso enantiomérico (ee) e baixas conversões. Entretanto,

a reação de esterificação com N435, apresentou excelente conversão (Tabela1, Ent. 7). Este foi submetido à reação de etanólise e hidrólise por via enzimática, (Tabela 1, Eq. 2 e 3, respectivamente).

Tabela 1. Resoluções cinética via: Esterificação, etanólise e hidrólise.

Ent.	Enzima	ee %	Conv. %	Reação
1	Esterase	32	79	Esterificação
2	Lipase C	50	35	Etanólise
3	Lipase F	40	43	Etanólise
4	Lipase A	72	11	Etanólise
5	Lipase B	70	12	Hidrólise
6	Amano Lipase AK	34	63	Etanólise
7	N435	-	100	Esterificação

A reação de esterificação com N435 foi otimizada para fluxo contínuo em diferentes fluxos e excelentes resultados foram obtidos (Tabela 2).

Tabela 2. Esterificação com acetato de isopropenila em diferentes fluxos com N435.

Ent.	Fluxo (mL/min)	Conv. %
1	0,1	57
2	0,4	74
3	0,5	80
4	1,0	70
5	2,0	80

Conclusões

A esterificação com a N435 via fluxo contínuo se mostrou eficiente, visto que uma reação de 24 h teve seu tempo reduzido para 3 min com o fluxo de 2 mL/min, em boa conversão.

Agradecimentos



¹ Departamento de DST, AIDS e hepatites virais. Available in: <<http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>>. Access: July, 2015. ² YU, D.; Wang, L.; Gu, Q.; Chen, P.; Li, Y.; Wang, Z.; Cao, S., *Process Biochemistry*, 2007, 42, 1319-1325.