

## **Síntese em fluxo contínuo do (*R*)-Carbonato de Propileno: um importante intermediário na síntese do Tenofovir**

**Palavras-chave:** fluxo-contínuo, tenofovir, carbonato de propileno, glicerol.

### **Objetivo**

Síntese em fluxo contínuo do pró-fármaco (*R*)-Carbonato de Propileno a partir do glicerol.

### **Resultados**

A síntese em fluxo contínuo do carbonato de glicerila (1) a partir do glicerol, já foi desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, no entanto, nossos esforços neste trabalho se concentraram na síntese do glicidol racêmico (2) a partir de 1, seguida de outras reações até a obtenção do intermediário de interesse. A síntese de 2 a partir de 1 foi realizada previamente em reações no micro-ondas e com diferentes catalisadores e solventes, mas o melhor resultado (63% de rendimento do produto de interesse) foi obtido com a utilização do aluminato de sódio ( $\text{NaAlO}_2$ ) como catalisador, éter de coroa como catalisador de transferência de fase e o uso de diclorometano como solvente.

Com estes resultados foi possível adaptar as melhores condições obtidas sobre irradiação de micro-ondas para o protocolo de fluxo contínuo. Foi então estudado diferentes tempos de residência utilizando reator de leito fixo com diferentes volumes e empacotados com  $\text{NaAlO}_2$ . Nas reações em fluxo contínuo para a obtenção de 2 notou-se melhor resultado com o uso do reator de 1,37  $\text{cm}^3$ , pois houve redução do tempo reacional para 7 minutos sob condições de fluxo contínuo quando comparado com 90 minutos da reação em micro-ondas.

Seguindo a estratégia para a obtenção do intermediário de interesse a próxima etapa consistiu na hidrogenólise de 2 para a obtenção do 1,2-propanodiol racêmico (3), a melhor condição obtida em batelada foi transferida para as condições em fluxo contínuo e o melhor resultado em fluxo contínuo (rendimento > 99% e tempo de residência de 17 minutos) utilizou o sistema tube in tube, catalisador 10% de Pd/C e volume do reator de leito fixo de 2,4  $\text{cm}^3$ .

Seguindo com as reações em fluxo contínuo foi realizada a proteção química da hidroxila primária de 3 e posterior resolução cinética com a utilização da enzima comercial Novozyme 435, com a qual foi obtida o produto

enantiomericamente puro, (*R*)-1,2-propanodiol, com rendimento de 95% e tempo de residência de 30 minutos.

Com a síntese (*R*)-1,2-propanodiol delineada partiu-se para a síntese do (*R*)-carbonato de propileno em fluxo contínuo, no qual podemos considerar como melhor resultado: 89% de conversão no produto de interesse com um tempo de residência de 30 minutos.

### **Conclusões**

Foi possível obter o (*R*)-carbonato de propileno em fluxo contínuo, utilizando uma abordagem de síntese químico-enzimática a partir do glicerol, um material barato e renovável. Nós utilizamos a experiência do nosso grupo de pesquisa para sintetizar um importante intermediário na síntese de medicamentos voltados para o tratamento de HIV.