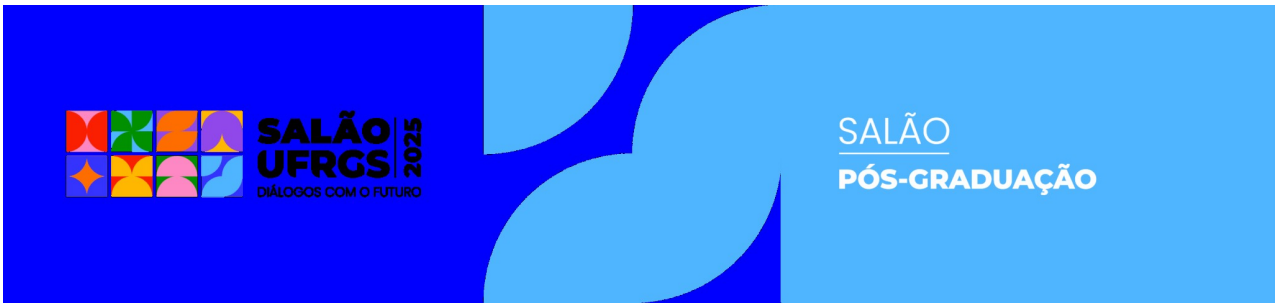


Evento	Salão UFRGS 2025: I SALÃO DA PÓS-GRADUAÇÃO
Ano	2025
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Síntese total do anticâncer Tepotinib: uma abordagem sustentável e eficiente através da catálise micelar
Autor	EDUAM OLIVEIRA BOEIRA
Orientador	ANGELICA VENTURINI MORO

RESUMO: Cerca de 2,5 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer de pulmão mundialmente todos os anos e tipicamente a sobrevida global não passa de 8 a 10 meses. Desde 2021 os pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas portadoras da mutação *METexon14 skipping* têm à sua disposição uma nova opção de tratamento: o Tepotinib, um fármaco que possibilita a ampliação da sobrevida global para até 36 meses (mediana de 25,5 meses). Foi inicialmente descrito em uma patente de propriedade da empresa Merck em uma rota sintética de onze etapas lineares em rendimento global de apenas 27%, baseada em transformações estequiométricas, empregando solventes orgânicos ambientalmente inadequados e que elevam seu Fator E para 109,4, isso é, a quantidade em quilogramas de resíduos gerados para se produzir um quilograma do fármaco. Apesar da importância da droga, seu método de preparação não está em acordo com os Princípios da Química Verde, ou seja, não é compatível com a realidade imposta pelas mudanças climáticas. Portanto, o objetivo desse trabalho é redesenhar o método de preparação do Tepotinib a fim de minimizar o impacto ambiental e o custo de produção. Dessa maneira, a longo prazo, não se limita apenas as intenções ambientais, mas também em ampliar o acesso a saúde pública por meio da redução de preços. Já que após a expiração da patente, as empresas da indústria farmoquímica podem se apoiar em trabalhos como esse para preparar e comercializar versões genéricas do Tepotinib com preços muito mais competitivos. Isso é ainda mais relevante na realidade brasileira, pois significa economias significativas para o SUS e ainda tem potencial de fortalecer a indústria nacional. Para esse fim, planejou-se uma sequência sintética convergente em três etapas na rota mais longa de um total de cinco reações. Partindo-se de quatro compostos comercialmente acessíveis, idealizou-se a aplicação de condições micelares em substituição aos solventes orgânicos. Essa tecnologia utiliza soluções aquosas de surfactantes especialmente desenhados para formar bolsões que comportam e aproximam os reagentes de transformações orgânicas. Essa abordagem possibilita reações mais seletivas e em menores temperaturas e cargas catalíticas. Ou seja, não apenas elimina a necessidade de aquisição, utilização e disposição de solventes orgânicos oriundos de fontes fósseis, mas também melhora a eficiência e facilita as reações orgânicas. Experimentalmente, a síntese envolveu duas substituições nucleofílica alifáticas, uma redução de Eschweiler-Clarke e dois acoplamentos de Suzuki. Para as substituições, verificou-se baixos rendimentos em meio aquoso, logo procurou-se solventes de menor potencial agressivo. Foi possível realizar as duas substituições em rendimentos altos em etanol e acetonitrila. Na etapa de redução, foi possível a desproteção do grupo *N*-boc, com conversão para o grupo *N*-metil em uma única etapa, aplicando-se ácido fórmico e formaldeído. Já as duas reações de acoplamento de Suzuki foram realizadas com sucesso em meio aquoso micelar em baixíssima carga catalítica (400 – 700 ppm Pd) e excelentes rendimentos. Após a triagem de condições para todas as reações, isolou-se o produto de interesse em rendimento global de 75% e com Fator E de apenas 26.

PALAVRAS-CHAVE: química verde, catálise micelar, antitumoral.