|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC  [Edital 01/2022 - PIC/PIBIC/PIBITI/PIBIC-AF](http://ic.ufabc.edu.br/Submissoes/index.php/012020PROJ/user) |  |

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DO ETOMIDATO A PARTIR DO FENILETANOL**

Santo André – SP

2022

# Resumo

Este projeto de iniciação científica prevê o desenvolvimento de uma metodologia de síntese do etomidato, um fármaco utilizado para induzir anestesia geral no processo de intubação orotraqueal (ou endotraqueal). Este procedimento hospitalar ficou em evidência durante a segunda onda da COVID-19 no país, principalmente por causa da falta de medicamentos (kit intubação) necessários para o procedimento, incluindo o próprio etomidato.

Nosso grupo de pesquisa já obteve o etomidato quiral em duas etapas, porém com baixo rendimento. Assim, uma nova proposta está sendo apresentada. Esta nova proposta consiste em funcionalizar o feniletanol para um derivado halogenado afim de tornar mais susceptível à substituição nucleofílica.

**Palavras-chave.** Etomidato, covid-19, intubação, síntese orgânica

# 1. Introdução

**COVID-19 e o processo de intubação**

A Organização Mundial da Saúde tomou conhecimento do vírus SARS-Cov-2 em 31 de dezembro de 2019, após um relatório de um grupo de casos de pneumonia viral em Wuhan, na China.[[1]](#endnote-1) A COVID-19 afeta diferentes pessoas de diferentes maneiras. A maioria das pessoas infectadas apresentará sintomas de leve a moderada da doença e não precisará ser hospitalizada. No entanto, no início da pandemia alguns pacientes com COVID-19 acabam precisando de internação em terapia intensiva por apresentar um quadro de pneumonia viral. Tais pacientes apresentaram sintomas de insuficiência respiratória (complicação chamada de Síndrome Respiratória Aguda Grave) observados pelo aumento da frequência respiratória e baixo nível de oxigênio no sangue (Hipoxemia).[[2]](#endnote-2) Esta condição clínica pode ser tratada através de ventilação mecânica. No entanto, em parte destes casos, a ventilação não invasiva não é suficiente, fazendo-se necessário o uso de técnicas de ventilação invasivas, como a intubação orotraqueal (IOT).[[3]](#endnote-3)

A intubação é um procedimento crítico e delicado e requer ambiente com pressão negativa e uso adequado de EPIs, já que o risco de contaminação dos profissionais de saúde é muito alto. É recomendada que a IOT em paciente com COVID-19 seja feita no que é chamado de Intubação de Sequência Rápida (ISR). Este procedimento de intubação consiste na administração de uma série de medicamentos sequenciais (anestésicos > sedativos > bloqueadores neuromusculares) de forma que ajam de maneira rápida e pouco duradoura.[[4]](#endnote-4)

Apesar da intubação ser a única esperança de sobrevivência, é uma técnica que pode gerar risco de infecção e apresentou alta mortalidade aqui no país.[[5]](#endnote-5)

**Medicamentos para intubação e escassez durante a segunda onda**

A quantidade e a diversidade de medicamentos administrados no paciente a ser intubado são elevadas e despertou atenção. Na tabela 1, estão listados anestésicos, sedativos e bloqueadores musculares utilizados.4,[[6]](#endnote-6),[[7]](#endnote-7) Nem todos os medicamentos listados na tabela são administrados ao paciente. Alguns medicamentos possuem mecanismos de ação similares e são usados na ausência ou em circunstâncias específicas.

Durante o período compreendido como “segunda onda” da Covid-19 no país, houve uma explosão de casos e internações. Assim, o estoque destes medicamentos chegou a faltar em alguns locais.[[8]](#endnote-8) Por mais que o restabelecimento tenha ocorrido,[[9]](#endnote-9) acredita-se que (até o momento da redação deste projeto) por conta ainda do alto número de internações, a disponibilidade de “kits intubação” poderá ser afetada novamente.[[10]](#endnote-10)

**TABELA 1**. Alguns medicamentos (em ordem alfabética) para intubação rápida (em amarelo, compostos a serem investigados neste projeto).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MEDICAMENTO** | **Nome Comercial** | **CAS** | **Fórmula** | **Indicação** |
| ATRACÚRIO | Genérico | [64228-79-1](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=64228-79-1&search=64228-79-1) | C65H82N2O18S2 | Bloqueador neuromuscular |
| CETAMINA | Ketalar | [6740-88-1](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=6740-88-1&search=6740-88-1) | C13H16NClO | Analgesia/sedação |
| CISATRACÚRIO | Nimbex | [96946-42-8](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=96946-42-8&search=96946-42-8) | C65H82N2O18S2 | Bloqueador neuromuscular |
| EPINEFRINA | - | [51-43-4](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=51-43-4&search=51-43-4) | C9H12NO3 | Tratamento da anafilaxia |
| ETOMIDATO | Amidate | [33125-97-2](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=33125-97-2&search=33125-97-2) | C14H16N2O2 | Anestésico |
| FENTANIL | Actiq | [437-38-7](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=437-38-7&search=437-38-7) | C22H28N2O | Analgesia/anestesia opióide |
| LIDOCAÍNA | Xilocaína | [137-58-6](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=137-58-6) | C14H22N2O | Anestésico |
| MIDAZOLAM | Versed | [59467-70-8](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=59467-70-8) | C18H13ClFN3 | Sedativo/Hipnótico |
| NALOXONA | Narcan | [465-65-6](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=465-65-6) | C19H21NO4 | Bloqueador de opióides |
| NOREPINEFRINA | - | [51-41-2](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=51-41-2) | C8H11NO3 | Vasopressor |
| PANCURÔNIO | Pavulon | [16974-53-1](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=16974-53-1) | C35H60N2O4 | Bloqueador Neuromuscular |
| PROPOFOL | Diprivan | [2078-54-8](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=2078-54-8&search=2078-54-8) | C12H18O | Sedativo/hipnótico |
| REMIFENTANIL | Ultiva | [132875-61-7](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=132875-61-7) | C20H28N2O5 | Analgésico opióide |
| ROCURÔNIO | Zemuron | [119302-91-9](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=119302-91-9) | C32H53BrN2O4 | Bloqueador Neuromuscular |
| SUCCINILCOLINA | Quelicin | [306-40-1](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=306-40-1) | C14H30Cl2N2O4 | Anestesia geral |
| SUGAMMADEX | Bridion | [343306-71-8](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=343306-71-8) | C72H112O48S8 | Agente de reversão de bloqueadores neuromusculares |
| VECURÔNIO | Norcuron | [50700-72-6](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=50700-72-6) | C34H57BrN2O4 | Anestesia geral |

**Etomidato**

O **etomidato** (**1**) é um remédio sedativo e anestésico que atua de forma rápida deprimindo o sistema nervoso central e promovendo a perda de consciência e, por isso, é muito utilizado no processo de intubação, juntamente com anestésicos inalatórios.[[11]](#endnote-11) A sua estrutura possui um centro estereogênico benzílico e o isômero com atividade (*R*) é mais ativo que o seu enantiômero. Sobre as sínteses, com exceção de patentes, encontramos poucos trabalhos na academia que sintetizaram o etomidato.

Desenvolvido pela farmacêutica Janssen, Godefroi e colaboradores sintetizaram o etomidato racêmico em 1967.[[12]](#endnote-12) A partir da metilbenzilamina, os pesquisadores realizaram funcionalizações sequenciais no nitrogênio através de N-alquilação e N-formilação. A ciclização foi efetivada através da adição de tiocianato (Esquema 1). O rendimento global obtido foi de 32%. Não encontramos rotas em larga escala, porém acreditamos que a síntese feita na indústria siga a mesma rota original.



**ESQUEMA 1.** *Síntese do etomidato racêmico publicado por Godefroi*

Em 1987, a mesma Janssen apresentou a síntese assimétrica do etomidato (*R*) tritiado, partindo do ácido *orto*-bromobenzóico.[[13]](#endnote-13) Neste caso, houve uma resolução diastereosseletiva utilizando ácido (S)-(+)-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carboxílico. As reações subsequentes foram idênticas ao do trabalho anterior.

O trabalho mais recente foi publicado por Laha e Cuny.[[14]](#endnote-14) Neste trabalho, o (*R*)-etomidato foi sintetizado em apenas uma etapa, através de uma reação de Mitsunobu, utilizando reagentes de alto valor agregado (esquema 2).



**ESQUEMA 2.** *Síntese em uma etapa do etomidato publicado por Laha e Cuny*

Além disso, apesar da rota acima ser feita em apenas uma etapa, os autores utilizaram o (*S*)-1-feniletanol quiral comercial. Este composto é relativamente caro.[[15]](#footnote-1) Tentativas de obter o fármaco via rota quimioenzimática foram feitas pelo grupo de pesquisa (Esquema 3).[[16]](#endnote-15) Apesar da conhecida reação de biorredução usando cenoura, não foi possível reproduzir o rendimento da literatura na reação de Mitsunobu sob condições mais usuais (PPh3, DIAD, THF). No caso, foi obtido o etomidato enantiomericamente enriquecido com rendimento de 22%.[[17]](#footnote-2)

**ESQUEMA 3.** *Síntese quimioenzimática do etomidato (****1****) envolvendo metodologia do grupo*

Apesar de bastante explorada, a reação de Mitsunobu não é “verde” por conta do uso de reagentes estequiométricos e de alto peso molecular. Além da toxicidade e periculosidade dos diazodicarboxilatos (DIAD, DEAD) há a formação de subprodutos de difícil remoção como o óxido de trifenilfosfina (PPh3O), tornando um procedimento bastante limitado a ser aplicado na indústria.[[18]](#endnote-16) Porém, metodologias mais modernas da reação Mitsunobu estão sendo publicadas.20 Uma metodologia organocatalítica foi publicada recentemente[[19]](#endnote-17) e aplicada na condição na obtenção do etomidato, sem sucesso (ESQUEMA 4).



**ESQUEMA 4**. *Tentativa de Mitsunobu organocatalítico sem sucesso para a síntese do etomidato21*

# 2. Objetivos

Este trabalho consiste em avaliar a possibilidade da conversão do feniletanol em análogos halogenado (cloreto ou iodeto secundário) para depois serem aplicados em reações de substituição nucleofílica envolvendo o imidazol. O imidazol será usado como composto modelo no lugar do imidazolcarboxilato de etila, composto de alto custo. O maior desafio é modular o caráter básico do imidazol em um nucleófilo para SN.

Caso haja tempo hábil e a metodologia seja bem sucedida, testaremos com o feniletanol quiral e com o imidazol correspondente para fornecer o etomidato.

# 3. Metodologia

Dada as desvantagens observadas com a metodologia da reação de Mitsunobu, a proposta deste projeto consiste em funcionalizar o feniletanol afim de tornar um substrato mais susceptível para a substituição nucleofílica (SN). Consultando a literatura, encontramos metodologias de halogenação seguida de substituição (ESQUEMA 5).



**ESQUEMA 5**. *Precedentes da conversão do álcool em haletos benzílicos seguida da substituição.*

A conversão do álcool a um haleto benzílico pode favorecer a SN por ser um melhor grupo de saída. Recentemente, Huy e colaboradores desenvolveram uma metodologia de preparação do 1-cloroetilbenzeno quiral a partir do 1-feniletanol com inversão de configuração, assim como Wang e colaboradores realizaram uma abordagem semelhante para o iodo (ESQUEMA 5).[[20]](#endnote-18),[[21]](#endnote-19)

Usando reagentes mais acessíveis pela indústria e evitando o uso de reagentes de alto peso molecular (fósforo, por exemplo) esta proposta será testada (ESQUEMA 6), apesar de adicionar mais uma etapa na rota do etomidato quiral.



O que pode comprometer o sucesso da metodologia é a baixa nucleofilicidade do nitrogênio imidazólico. Uso de bases fortes poderão ser utilizados.

For the prep-

aration of optically active (1-chloroethyl)benzene (2a) we relied

on a recent report by Huy et al., who developed excellent reac-

tion conditions for the stereoselective nucleophilic displace-

ment of a secondary alcohol function to the respective chloro

compound with inversion of configuration.

For the prep-

aration of optically active (1-chloroethyl)benzene (2a) we relied

on a recent report by Huy et al., who developed excellent reac-

tion conditions for the stereoselective nucleophilic displace-

ment of a secondary alcohol function to the respective chloro

compound with inversion of configuration.

For the prep-

aration of optically active (1-chloroethyl)benzene (2a) we relied

on a recent report by Huy et al., who developed excellent reac-

tion conditions for the stereoselective nucleophilic displace-

ment of a secondary alcohol function to the respective chloro

compound with inversion of configuration.

For the prep-

aration of optically active (1-chloroethyl)benzene (2a) we relied

on a recent report by Huy et al., who developed excellent reac-

tion conditions for the stereoselective nucleophilic displace-

ment of a secondary alcohol function to the respective chloro

compound with inversion of configuration.

For the prep-

aration of optically active (1-chloroethyl)benzene (2a) we relied

on a recent report by Huy et al., who developed excellent reac-

tion conditions for the stereoselective nucleophilic displace-

ment of a secondary alcohol function to the respective chloro

compound with inversion of configuration.

For the prep-

aration of optically active (1-chloroethyl)benzene (2a) we relied

on a recent report by Huy et al., who developed excellent reac-

tion conditions for the stereoselective nucleophilic displace-

ment of a secondary alcohol function to the respective chloro

compound with inversion of configuration.

**4. ANÁLISE DOS RESULTADOS**

O monitoramento das reações será feito por análises cromatográficas. Quanto às identificações dos compostos (RMN e FTIR) serão feitas pela Central Experimental Multiusuário. Como os compostos são conhecidos, uma simples comparação dos dados espectroscópicos de RMN já serve para validar a estrutura dos compostos a serem sintetizados. Valores de [α]D serão comparados com o da literatura e assim poderemos ou não confirmar a estereoquímica.

**CRONOGRAMA**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **TAREFA** | **Ago/2022** | **Set/2022 - Dez/2022** | **Fev/2023 - Mai/2023** | **Jun/2023- Ago/2023** |
| **Pesquisa Bibliográfica** | **X** | **X** |  |  |
| **Aquisição de reagentes e solventes** | **X** | **X** |  |  |
| **Obtenção dos padrões espectroscópicos e cromatográficos** | **X** | **X** |  |  |
| **Repetição da síntese envolvendo métodos verdes** |  | **X** | **X** | **X** |
| **Caracterização e identificação dos compostos obtidos.** |  | **X** | **X** | **X** |
| **Redação de relatório final** |  |  |  | **X** |

# 5. Referências

1. . Coronavirus disease (COVID-19). Organização Mundial da Saúde. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> (acessado em 19 de junho de 2021). [↑](#endnote-ref-1)
2. . Orientações sobre o manejo de medicamentos analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares para intubação traqueal, manutenção de pacientes em ventilação mecânica e anestesia em situações de escassez no contexto da pandemia Covid-19. Disponível em [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br/) (acessado Junho 2021) [↑](#endnote-ref-2)
3. . Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia - MINISTÉRIO DA SAÚDE <https://www.into.saude.gov.br/lista-central-de-conteudos/199-into-na-midia/744-intubacao-orotraqueal-covid-19> (acessado Junho 2021) [↑](#endnote-ref-3)
4. . ORIENTAÇÕES SOBRE A INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES COM COVID-19. <http://biblioteca.cofen.gov.br/orientacoes-intubacao-orotraqueal-pacientes-covid-19/> (acessado Junho 2021) [↑](#endnote-ref-4)
5. . 80% dos intubados por covid-19 morreram no Brasil em 2020. <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-56407803> (acessado 19 de junho de 2021) [↑](#endnote-ref-5)
6. . Franco, A. S.; Henrique, D. M.; Almeira, L. F.; Prado, L. M.; Gomes, R. V. S.; Silva, R. C. L. Segurança na intubação de sequência rápida recomendada no COVID-19: Relato de experiência. *Revista Cuidarte* Mayo - Agosto 2020; 11(2): e1260. http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.1260. [↑](#endnote-ref-6)
7. . Ghatehorde, N.K.; Regunath, H. Intubation Endotracheal Tube Medications. *StatsPearls* [Internet]. NBK459276. PMID: [29083689](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083689) [↑](#endnote-ref-7)
8. . Brazil's hospitals running out of sedatives as COVID-19 rages, <https://www.reuters.com/world/americas/brazils-covid-19-response-cost-thousands-lives-says-humanitarian-group-2021-04-15/> (acessado Maio 2021). [↑](#endnote-ref-8)
9. . Compra internacional de 9 milhões de medicamentos de 'kit intubação' anunciada por Doria em abril ainda não foi realizada. <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2021/05/26/compra-internacional-de-9-milhoes-de-medicamentos-do-kit-intubacao-anunciada-por-doria-em-abril-ainda-nao-foi-realizada.ghtml> (acessado Junho 2021). [↑](#endnote-ref-9)
10. . Medicamentos do 'kit intubação' estão em falta nos hospitais do Rio de Janeiro. <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/05/25/medicamentos-do-kit-intubacao-estao-em-falta-nos-hospitais-do-rio-de-janeiro> (acessado Junho 2021). [↑](#endnote-ref-10)
11. . Eames, W. O.; Rooke, A. G.; Wu, R. S.-C.; Bishop, M .J. Anesthesiology 1996, 84, 1307. [↑](#endnote-ref-11)
12. . Godefroi, E. F.; Janssen, P. A. J.; van der Eycken, C. A. M.; van Heertum, A. H. M. T.; Niemegeers, C. J. E. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 220. [↑](#endnote-ref-12)
13. . Janssen, C. G. M.; Thijssen, J. B. A.; Verluyten, W. L. M.; Heykants, J. J. P. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **1987**, *24*, 909. [↑](#endnote-ref-13)
14. . Laha, J. K.; Cuny, G. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8477. [↑](#endnote-ref-14)
15. Isômero (*S*): 5g – R$ 756,00. Isômero (*R*): 5g – R$ 824,00. Fonte Sigma Aldrich. [↑](#footnote-ref-1)
16. . Capeletto, M. G. *Química Verde como foco na síntese do Talampanel, do Etomidato e de Iodoarenos*. Tese de doutorado. UFABC, 2019. [↑](#endnote-ref-15)
17. Resultados não publicados por conta do baixo rendimento global (aprox. 8 %) [↑](#footnote-ref-2)
18. . Beddoe, R. H.; Sneddon, H. F.; Denton, R. M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7774. [↑](#endnote-ref-16)
19. . Beddoe, R. H.; Andrews, K. G.; Magné, V.; Cuthbertson, J. D.; Saska, J.; Shannon-Little, A. L.; Denton, R. M. *Science* **2019**, *365*, 910. https://doi.org/10.1126/science.aax3353 [↑](#endnote-ref-17)
20. . Huy, P. H.; Filbrich, I. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7410. [↑](#endnote-ref-18)
21. . Chen, Y.; He, R.; Song, H.; Yu, G.; Li, C.; Liu, Y.; Wang, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1179. [↑](#endnote-ref-19)