

SÍNTSEDE N-(2,6-DIMETILFENIL)-CLOROACETAMIDA EM BATCH E EM FLUXO EM MICROREATORES

Samuel Gustavo Alves de Almeida Vieira

Dra. Liena Valero Bello

Prof. Dr. Mauri Sérgio Alves Palma

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo

samuelvie@usp.br, lienavalebello@usp.br, msapalma@usp.br

Objetivos

O objetivo deste trabalho é a síntese em *batch* do intermediário N-(2,6-dimetilfenil)-cloroacetamida (III), um dos primeiros intermediários fundamentais para a síntese do fármaco Ranolazina, usado para tratamento de angina, caracterizada por uma dor aguda no peito. (Figura 1).

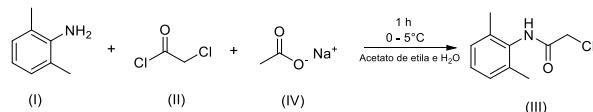


Figura 1: Esquema reacional para a obtenção do Intermediário (III) N-(2,6-dimetilfenil)-cloroacetamida.

Métodos e Procedimentos

O protocolo experimental para a síntese do intermediário (III) foi desenvolvido em um sistema bifásico, visando a não formação de sólidos, o que permitiu a transposição para a síntese em microreatores. Foram preparadas, inicialmente, 2 soluções. Solução 01: 2,6-Dimetilanilina (I) (2,5 mmol) foram adicionados a 12,5 mL de Acetato de Etila. Solução 02: Acetato de Sódio (100 mg, 0,73 mmol) foram adicionados a 25 mL de água MiliQ. As soluções 01 e 02 foram adicionadas a um balão de 50 mL e mantidas sob agitação. Foi preparada a Solução 03: Cloreto de

Cloroacetila (II) (2,5 mmol) em 12,5 mL de Acetato de Etila.

A solução 03 foi adicionada ao balão. A mistura foi agitada e mantida em baixas temperaturas (0 a 5°C) em banho de gelo por 1 h. Ao final da reação, houve a separação da camada orgânica, que foi lavada 3x com água Milli-Q e posteriormente rotaevaporada, sobrando o produto bruto, um sólido branco. A análise da formação do produto e subprodutos sintetizados foi feita por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) acoplada a detector UV (Shimadzu, mod. Prominence 20AD, JP), utilizando como fase móvel uma mistura de: solução tampão de di-hidrogenofosfato de potássio (KH_2PO_4) pH 8; ACN e Metanol, na respectiva proporção de 60:20:20 v/v; Vazão de 1,0 mL/min. Sendo a absorbância máxima do Intermediário (III) ocorrendo em $\lambda \sim 230$ nm. Ainda em HPLC, comparou-se o produto sintetizado com o Intermediário (III) vendido comercialmente pela Sigma-Aldrich. Também foram feitas análises da amostra purificada por Espectrometria de Massas LC-MS, modelo LC-20AD UFC (Shimadzu), conectado à coluna Restek Ultra C18, 5 μm (Sigma-Aldrich / Merck, Darmstadt, Alemanha), com o intuito de fazer a completa identificação do produto desejado. Uma vez com o Intermediário (III) identificado e purificado, foi determinada uma curva de calibração para se estimar os rendimentos das

reações do planejamento experimental, que visa determinar a melhor condição experimental - tendo como variáveis a concentração da fase orgânica, da fase aquosa e a temperatura do meio reacional, visando a transposição para o processo em fluxo em microreator.

Resultados

A reação em *batch* em sistema bifásico ocorreu sem a formação de partículas sólidas e, após o *work-u,p*, resultou na formação de cristais brancos do Intermediário (III). Uma alíquota do produto bruto foi dissolvido em 1,5 mL ACN:Metanol (1:1) e analisado em HPLC por método isocrático pelo eluente já descrito; sendo o tempo de retenção do Intermediário (III) de ~ 6,2 min (Figura 2). Ainda se recristalizou o produto bruto usando acetato de etila, obtendo-se novamente os cristais brancos, que quando analisados por HPLC sob o mesmo método, resultou um único pico com tempo de retenção ~ 6,2 min (Figura 3). O Intermediário (III) purificado foi então analisado por LC-MS, o que resultou em 3 picos de maior abundância: um com relação m/z 199, sendo o Intermediário (III) com carga +1; um pico com m/z 217 sendo um aduto com uma molécula de H_2O ; e um outro pico com m/z 239, sendo um aduto com um átomo de sódio ou de água (Figura 4). Foi determinada a melhor condição experimental e foram realizados ensaios em fluxo em microreator. Também se desenvolveu uma solução inibidora composta por água e NaOH, que será determinante para estudos de estabilidade e cinética da reação.

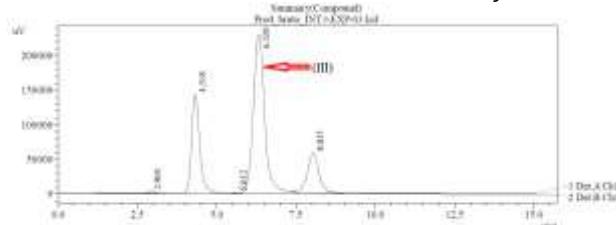


Figura 2: Cromatograma do produto bruto do Intermediário (III). $\lambda = 230 \text{ nm}$.

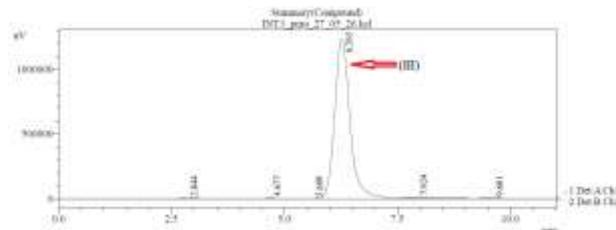


Figura 3 – Cromatograma do Intermediário (III) purificado por recristalização. $\lambda = 230 \text{ nm}$

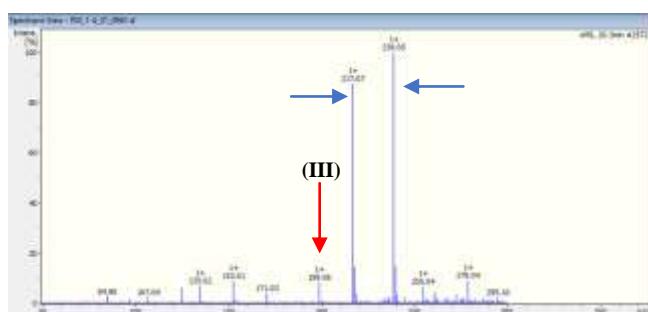


Figura 4: Espectro de relação m/z para o Intermediário (III) purificado. Sendo os dois picos mais abundantes os adutos do produto com átomos de sódio ou de água (setas azuis) e o Intermediário (III) com carga +1 com seta vermelha.

Conclusões

O Intermediário (III) foi formado com sucesso em sistema bifásico, não gerando nenhuma partícula sólida durante a reação e sua identificação foi feita por HPLC, RMN e LC-MS. Uma busca pela melhor condição experimental em batelada foi feita e, por observação do maior rendimento obtido, escolheu-se uma reação para ser estudada no microreator.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

À USP, FAPESP processo 2024/20177-7, 2022/16165-8, FCF/USP; Dra. Liana Bello e Prof. Mauri Palma.

Referências

YANJUN, W. et al., Methods for removing impurity compounds from lidocaine and the



resulting products. CN 114644570A. 17 dez.
2020. Acesso em: 18 out. 2024

JOSEPHSON, P. et al., (2019). Student-Driven Development of Greener Chemistry in Undergraduate Teaching: Synthesis of Lidocaine Revisited. *Journal of Chemical Education*, 96(7), 1389–1394.
<https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.8b00567>