

SÍNTESE DO RANOLAZINE EM FLUXO EM MICRORREATORES CAPILARES

Samuel Gustavo A. A. Vieira

José Lourenço Jr.

Prof. Dr. Mauri Sérgio Alves Palma

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo

samuelvie@usp.br, lourencojunior@usp.br e msapalma@usp.br

Objetivos

O objetivo deste trabalho é a síntese em batelada (*batch*) do intermediário 1-(2-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano (3), que é um dos intermediários fundamentais para a síntese do fármaco Ranolazina, usado para tratamento de angina. O esquema reacional está mostrado na Figura 1.

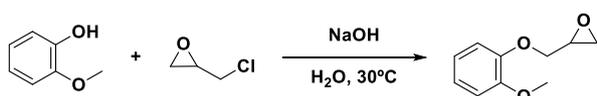


Figura 1: Esquema reacional: 2-Metoxifenol (1) + Epicloridrina (2) para a obtenção do Derivado Epóxi (3).

Métodos e Procedimentos

O protocolo experimental para a síntese em batelada do Derivado Epóxi foi adaptado da literatura (MADIVADA *et al.*, 2012) e consiste na mistura - em um balão de vidro - de 40 mL de água destilada, 10 g de 2-Metoxifenol (1) (0,08055 mols), 10 mL de solução aquosa de NaOH (4,025 M) e por último, 19 mL Epicloridrina (2) (0,2423 mols). A mistura foi mantida em agitação na temperatura ambiente ($\pm 25^\circ\text{C}$) por 12 h e, durante o procedimento, foram coletadas amostras nos instantes 30, 60,

120, 180 e 240 min e, ao final da reação, o meio reacional passou por processo de *Work-Up*, onde separou-se a camada orgânica (de interesse) e retirou-se o excesso de epicloridrina por evaporação rotativa a 90°C . 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 eluentes: solução tampão de ácido fosfórico pH 5; ACN:H₂O (80:20, v/v). Vazão de 1,0 mL/min. Sendo a absorbância máxima do Derivado Epóxi ocorrendo em $\lambda = 223$ nm. Também foram feitas análises da amostra bruta obtida (óleo) em Espectrofotômetro UV-Vis – Spectra Max M2, Shimadzu; e por Espectrometria de Massas LC-MS, modelo LC-20AD UFLC (Shimadzu), conectado à coluna Restek Ultra C18, 5 μm (Sigma-Aldrich / Merck, Darmstadt, Alemanha), com o intuito de fazer a identificação do produto desejado.

Resultados

Mesmo sendo simples o processo em batelada, o acompanhamento da reação por HPLC e por placas TLC indicaram a formação de subprodutos ou impurezas. Foram feitas tentativas de purificação por coluna cromatográfica, utilizando Sílica gel 60 F254, Merck, Alemanha. A falta de informações sobre

tal procedimento para o produto de interesse na literatura, levou a uma busca da melhor fase móvel para a separação dos componentes no óleo bruto, sendo selecionado uma composição de clorofórmio:metanol, numa proporção de (98:2 v/v).

Para a varredura em Espectrofotômetro, foram preparadas amostras (0,1 mg/mL) do produto bruto (Figura 2) e do reagente, 2-Metoxifenol, (Figura 3) para possível identificação do Derivado Epóxi.

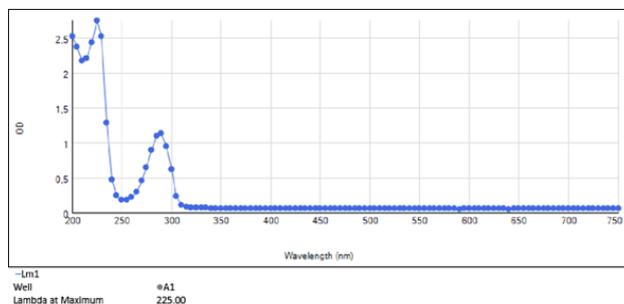


Figura 2: Espectro de varredura do produto bruto de Derivado Epóxi (3). $\lambda_{1MAX} = 225$ nm e $\lambda_2 = 290$ nm.

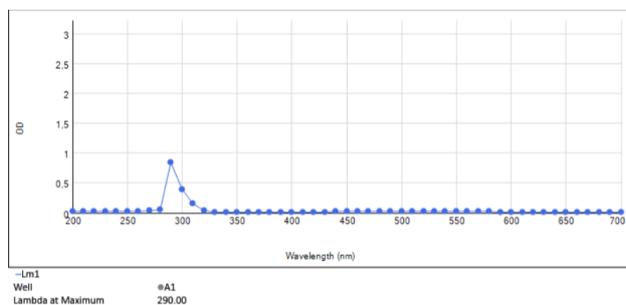


Figura 3: Espectro de varredura do reagente 2-Metoxifenol (1). $\lambda_{MAX} = 290$ nm.

Conclusões

O produto 1-(2-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano (3) foi formado com sucesso e sua identificação foi feita tanto em espectrofotômetro, onde uma vez identificado o pico de absorbância de um dos reagentes, observou-se um $\lambda = 225$ nm, bem próximo do indicado na literatura (MADIVADA, et al, 2012). A análise por LC-MS também indicou a presença do Derivado Epóxi,

assim como de vários outros subprodutos e impurezas.

Embora a síntese em batelada seja relativamente simples, a busca por um intermediário purificado se mostrou um trabalho árduo e exploratório, uma vez que na literatura não foi encontrado informações acerca da sua purificação.

Agradecimentos

Agradeço à USP, pela possibilidade de entrar em contato com a Pesquisa por meio da PUB; à Faculdade de Ciências Farmacêuticas - FCF/USP, e ao meu orientador pelo auxílio dado durante todo estudo. À FAPESP através do ARP 2022/16165-8.

Referências

MADIVADA, L.R.; ANUMALA, R.R.; GILLA, G.; KAGGA, M.; BANDICHHOR, R. An efficient synthesis of 1-(2-methoxyphenoxy)-2,3-epoxypropane: Key intermediate of beta-adrenoblockers. *Org Process Res Dev* 2012, 16(10): 1660. DOI:10.1021/op300056k

GIRIDHAR, THOTA; SRINIVASULU, GUDIPATI; SRIVASA RAO, KOTARU. "Preparation of Ranolazine, Its salts and intermediates thereof field"; Depositante: SHODANA LABORATORIES LIMITED. WO 2010/023687 A2. Depósito: 28 ago. 2008. Concessão: 4 mar. 2010.