

SÍNTESE DA DROPROPIZINA EM FLUXO EM MICRORREATORES CAPILARES

Gustavo Manoel Oliveira dos Santos Naziozene¹

Paula Almeida Meira

Gabriel Lima Bressan

Mauri Sergio Alves Palma²

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/USP

¹gustavonzzn@usp.br; ²msapalma@usp.br

Objetivos

O objetivo desse estudo foi transpor a síntese da Dropropizina, um fármaco da classe dos antitussígenos (MACHADO et al, 2021), do processo usual em batelada para fluxo contínuo com a utilização de microrreatores capilares. A síntese deste composto ocorreu a partir da reação da Fenilpiperazina com 3-cloro-1,2-propanodiol e NaOH em meio aquoso. Foram determinadas as melhores condições experimentais para esta síntese no processo batelada (temperatura e concentração do meio reacional), visando otimizar o processo de obtenção do produto desejado. Na Figura 1, está esquematizada a reação de síntese da Dropropizina.

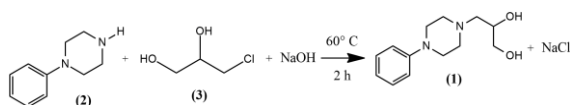


Figura 1: Esquema para a obtenção da Dropropizina (1), através da reação entre Fenilpiperazina (2) com 3-cloro-1,2-propanodiol (3) e NaOH.

Métodos e Procedimentos

O protocolo experimental para a síntese em batelada de Dropropizina, baseado na patente

de Paradise, Bombarda, Polacci (1993) consiste na mistura de Fenilpiperazina (2,0 mmol; 0,4 M), 3-cloro-1,2-propanodiol (2,0 mmol; 0,4 M) e NaOH (2,0 mmol; 0,4 M). Foi determinada a maior concentração dos reagentes (equimolar) para que não haja geração de sólidos durante a reação. Esta mistura foi mantida em refluxo por 120 min, sendo realizadas amostragens nos tempos de 0,5; 2,0; 5,0; 10; 20; 40; 60; 90 e 120 min. Foram testadas as concentrações de cada reagente de 0,4, 0,2 e 0,1 M, para os volumes de 5, 10 e 20 mL de meio reacional e as temperaturas de 40, 60, 80 e 100 °C.

Uma vez realizados os ensaios no processo batelada, seria feita a transposição para o processo em fluxo, preparando cada solução de alimentação ao microrreator com o dobro da melhor concentração determinada em batelada. A quantificação dos compostos sintetizados foi feita por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) acoplada a detector UV (Shimadzu, mod. Prominence 20AD, JP), utilizando um eluente composto por solução tampão de ácido fosfato pH 3:metanol (88:12, v/v). Vazão: 0,9 mL/min. A absorbância máxima da Dropropizina ocorre para $\lambda=238$ nm.

Resultados

Houve a formação de sólidos nos ensaios realizados em batelada na concentração de 0,1 M de cada reagente, impossibilitando a

realização da transposição para o processo em fluxo, uma vez que pode comprometer o uso desta tecnologia através do entupimento dos microcanais. Os ensaios realizados na concentração de 0,2 e 0,4 M de cada reagente não houve formação de sólidos e, assim, seria feita a transposição para o processo em fluxo nos microrreatores para a concentração de 0,4 M por conta dos maiores rendimentos observados. A Figura 2 mostra os resultados de rendimento da Dropropizina em batelada, em função da temperatura e do tempo médio de reação.

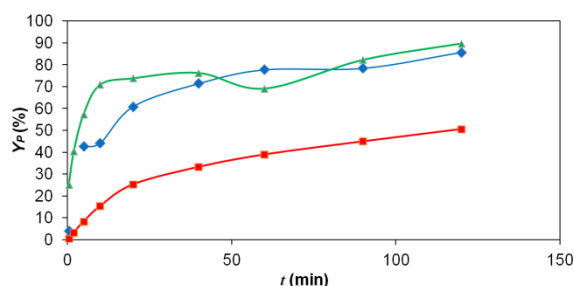


Figura 2: Rendimento da Dropropizina (Y_p) em reator batelada. Temperatura = (◆) 40, (■) 60 e (▲) 80 °C; C = 0,4 M de cada reagente; t = tempo de reação.

Os resultados presentes na Figura 2 mostram que os rendimentos para os experimentos realizados em batelada foram de 85,7, 50,7 e 89,8% para o tempo de reação de 120 min e temperaturas de 40, 60 e 80 °C, respectivamente. Para a temperatura de 100 °C e concentração dos reagentes de 0,4 M, o meio reacional apresentou uma coloração diferente quando comparada com as outras condições experimentais, apresentando uma cor alaranjada ao invés do usual tom amarelado, e rendimentos maiores que 100%. Uma hipótese para isso é que houveram reações paralelas e/ou consecutivas cujo produto possui o mesmo tempo retenção da Dropropizina e, também absorvendo no mesmo comprimento de onda.

Uma vez estabelecida a concentração com maiores rendimentos, seria feita a transposição para o processo em fluxo. Preparou-se duas soluções de alimentação do microrreator, cada uma contendo o dobro da concentração determinada no processo em batelada: 1) Fenilpiperazina (24 mmol; 0,8 M) e NaOH (24 mmol; 0,8 M) em água, e 2) 3-cloro-1,2-

propanodiol (24 mmol; 0,8 M) em água. Entretanto, ocorreu o efeito de *salting-out* na solução contendo Fenilpiperazina e NaOH, gerando uma separação de fases e impedindo a realização dos ensaios no microrreator.

Conclusões

Foi obtido rendimento máximo de 89,8% de produto na síntese em batelada da Dropropizina, a partir de Fenilpiperazina, 3-cloro-1,2-propanodiol e NaOH, para concentração de 0,4 M de cada reagente a 80 °C e em tempo de reação de 120 min. Com a sequência deste estudo, serão realizadas triplicatas para cada uma das condições experimentais até agora estudadas e também a síntese em fluxo, desta vez preparando a solução de alimentação do NaOH com 3-cloro-1,2-propanodiol. Além disso, serão envidados esforços para caracterizar os subprodutos da reação realizada a 100 °C.

Agradecimentos

Agradeço à USP, à Faculdade de Ciências Farmacêuticas - FCF/USP, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Bolsa de Iniciação Científica n. 2022/01770-3) e ao meu orientador pelo auxílio dado durante todo estudo.

Referências Bibliográficas

- MACHADO, A. K. M. S.; NEMITZ, M. C.; TODESCHINI, V.; SANGOI, M. S. Characteristics, Properties and Analytical Methods for Determination of Dropropizine and Levodropropizine: A Review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 51, n. 2, p. 174-182, 2021.
- PARADISI, G.; BOMBARDA, C.; POLACCI, C. A process for the preparation of enantiomers of dropropizine Depósito: 28 maio 1993. Concessão: 29 dez. 1993.