

## SÍNTESE DO METOPROLOL® EM FLUXO EM MICRORREACTORES CAPILARES A PARTIR DE 2-[(4-(2-METOXIETIL)FENOXI)METILOXIRANO

**Fernanda de Souza Chagas**

**Dra. Liena Valero Bello**

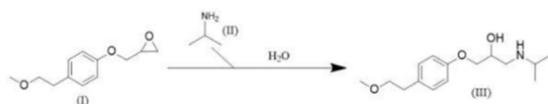
**Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

ffeschagas@usp.br

### Objetivos

Este trabalho tem como objetivo geral transpor a síntese convencional em batch do Metoprolol®, fármaco utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares, para um processo em fluxo, empregando microrreatores, a partir do intermediário 2-[(4-(2-metoxietil)fenoxi)metiloxirano (I).



**Figura 1:** 5: Rota de síntese do Metoprolol® (III) utilizando os reagentes 2-[(4-(2-metoxietil)fenoxi)metiloxirano (I) e Isopropilamina (II), em meio aquoso. (CHOUBEY et al., 2005).

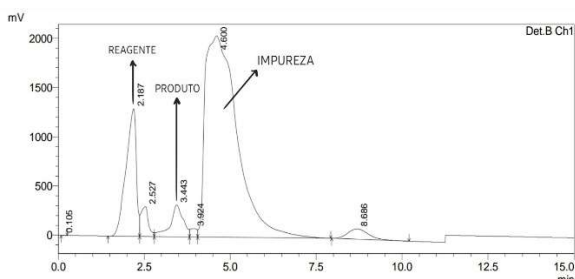
### Métodos e Procedimentos

A rota de síntese seguida pelo projeto é a sugerida por CHOUBEY *et al.* (2005). Essa rota consiste na reação de 10 µL de 2-[(4-(2-metoxietil)fenoxi)metiloxirano em um balão de 250 mL que continha 20 mL de água MILLI-Q. Devido ao caráter exotérmico dessa reação, o balão é colocada em banho de silicone e a reação é mantida a 25°C. Então, foi adicionado 21,7 µL de isopropilamina sob agitação, de modo a iniciar a reação.

Essa reação ocorre por 4 h e sua interrupção é feita pela transposição do balão para o freezer por 10 min. Então inicia-se o processo de work-up: Em um funil de separação, o meio reacional foi extraído 3x com 30 mL de tolueno, de maneira a extrair o Metoprolol®. Devido à presença da isopropilamina em excesso da reação, os 90 mL de tolueno contendo Metoprolol® são lavados 3x, em um funil de separação, com 20 mL de água MILLI-Q. Por fim, o balão contendo a solução com tolueno é rotaevaporado a 40°C, deixando um óleo amarelado. De maneira a otimizar a síntese, foi testado a síntese em meio reacional de acetona, para o qual foi obtido rendimento maior (Y=35%). Após a reação, foram feitas análises do produto obtido em HPLC-UV (Fase Móvel composta por Metanol:Água (75:25)) (BEDORE *et al.*, 2010) de modo a analisar e quantificar reagentes e o produto. A identificação do produto foi feita por análises em RMN.

### Resultados

O Metoprolol® proveniente da síntese em meio aquoso apresentou os seguintes resultados : Análise em HPLC (**Figura 2**) apresentou 3 principais picos referentes, respectivamente ao reagente (Tempo de retenção = 2.187 min), produto (Tempo de retenção = 3.4 min) e impureza (Tempo de retenção = 4.6 min).

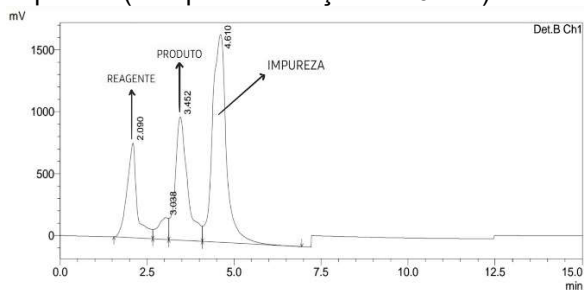


**Figura 2:** Cromatograma da síntese de Metoprolol® em meio aquoso com volume de injeção de 40 µL.

A impureza mais citada na literatura é a de um *cluster* de amins terciárias, o que assumimos que é o composto correspondente ao maior pico do cromatograma. Obteve-se resultados de RMN, usando como solvente Clorofórmio Deuterado (CDCL) que mostraram formação de produto, porém em baixas quantidades e altas concentrações de reagente: H-RMN 1 H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ – 2,39 (s, 7H), 2,78 (dd, 1H; J = 0,9 Hz), 2,88 (m, 6H; J = 3,0 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,60 (t, 2H; J = 2.0 Hz), 3,99 (dd, 2H), 4,22 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,24 (m, 4H; J = 14,9 Hz).

C-RMN 13 C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ - δ - 21,4; 35,3; 44,8; 50,2; 53,4; 58,6; 68,9; 73,8; 125,3; 128,2; 129,0; 137,9.

O Metoprolol® proveniente da síntese em acetona apresentou os seguintes resultados: Análise em HPLC (**Figura 3**) apresentou 3 principais picos referentes, respectivamente ao reagente (Tempo de retenção = 2.1 min), produto (Tempo de retenção = 3.4 min) e impureza (Tempo de retenção = 4.6 min).



**Figura 3 :** Cromatograma da síntese de Metoprolol® em meio de acetona com volume de injeção de 40 µL.

Obteve-se resultados de RMN, usando como solvente CDCL semelhantes ao RMN do produto feito em meio aquoso, o que também confirma a formação de produto em acetona.

A comparação dos cromatogramas (**Figuras 2 e 3**) confirma a presença do produto, reagente e impurezas, pois os tempos de retenção são muito próximos.

## Conclusões

Analisando os RMNs, concluímos que a rota de síntese escolhida se mostrou bem-sucedida na síntese de Metoprolol®, porém com baixo rendimento. Ao comparar os cromatogramas do produto proveniente do meio reacional de água (solvente polar e prótico) com o do produto do meio reacional de acetona (polar e aprótico), concluímos que o segundo meio reacional tem maior seletividade para o produto e maior rendimento de reação. Sendo assim, a partir de agora o projeto focará na síntese testando solventes polares apróticos, além de diferentes temperaturas e concentrações, visando o estabelecimento das melhores condições operacionais e futura transposição para o microreator.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Agradecimentos

FAPESP – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo, Processos ns. 2024/20179-0 e 2022/16165-8.

## Referências

HILL, C.G.; ROOT, T.W. **An introduction to chemical engineering kinetics & reactor**



**design.** Second edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2014. CHOUBEY, A. *et al.*, **Metoprolol manufacturing process.** US 2005/0107635 A1, 2005. <https://patents.google.com/patent/US20050107635A1/en?q=US+2005%2f0107635+> BEDORE, M. *et al.*, **Aminolysis of Epoxides in a Microreactor System: A Continuous Flow Approach Towards the Synthesis of Indacaterol and Metoprolol,** Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology, 2010.