

SÍNTESE DO ATENOLOL® EM FLUXO A PARTIR DO 2-(4-HIDROXIFENIL)ACETAMIDA

Bruna Bezerra Soares da Palma

José Lourenço Junior

Prof.Dr. Mauri Sérgio Alves Palma

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/ Universidade de São Paulo

brunabezerrasoaresdapalma@usp.br

Objetivos

Este trabalho tem como objetivo transpor a síntese convencional em *batch* do Atenolol®, fármaco utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares, para um processo em fluxo, empregando microrreatores, a partir do intermediário 2-(4-hidroxifenil)acetamida. O processo envolve duas reações sequenciais, ilustradas na Figura 1:

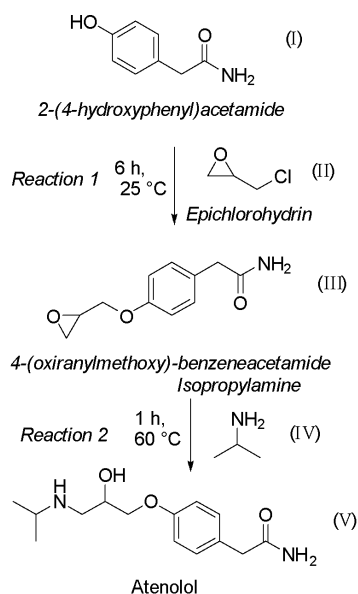


Figura 1: Rotas para síntese do Atenolol

Métodos e Procedimentos

A síntese de 2-[4-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil]acetamida foi adaptada de Pai e Patil (2012). Inicialmente, 250 mg de NaOH foram dissolvidos em 10 mL de água purificada, seguida da adição de 1,0 g de 2-(4-hidroxifenil)acetamida, solubilizado com auxílio de banho ultrassônico. A solução foi resfriada (15–20°C) e 720 µL (850 mg) de Epicloridrina foram adicionados gota a gota. A reação permaneceu sob agitação (300 rpm) por 6 h a 25°C. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água até pH neutro e seco a 100°C por 2 h. O sólido seco foi dissolvido em 80 mL de metanol sob agitação (300 rpm) a 40°C, com adição de 250 mg de carvão ativado. Após 30 min, a mistura foi filtrada para remoção do carvão e concentrada por rotaevaporação até restarem cerca de 8 mL do solvente. Em seguida, adicionaram-se 20 mL de hexano para promover a precipitação do produto. O sólido obtido foi filtrado e seco a 70°C por 2 h, sendo posteriormente recristalizado em aproximadamente 4 mL de metanol.

A síntese de Atenolol® foi adaptada de Čaplar (1984) e Sittig (1988). Em um balão de 25 mL, foram adicionados 100 mg de 2-[4-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil]acetamida, 2,5 mL de metanol e 1 mL de isopropilamina. A reação foi conduzida sob agitação (300 rpm) e aquecimento (60°C)

por 1 h. Após resfriamento, a mistura foi rotaevaporada e o resíduo seco em estufa (70°C, 2 h). O pó branco obtido foi recrystalizado em aproximadamente 2 mL de água purificada. A reação também foi realizada utilizando DMSO e isopropanol como solventes alternativos.

A caracterização foi realizada por HPLC-UV e LC-MS. Para a análise em HPLC-UV, 5 mg da amostra não recrystalizada foram dissolvidos na fase móvel e diluídos para 500 ppm. Em seguida, 2 mL dessa solução foram diluídos com a mesma fase móvel para 100 ppm. A composição da fase móvel foi selecionada a partir de testes preliminares em cromatografia em camada fina (TLC). Para o preparo, 1,0 g de heptanossulfonato de sódio e 0,4 g de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio foram dissolvidos, sob agitação constante, em 800 mL de solução de dihidrogenofosfato de potássio (3,4 g/L). Em seguida, adicionaram-se 20 mL de tetraidrofurano e 180 mL de metanol, mantendo a agitação até homogeneização completa. O pH foi ajustado para 3,0 com ácido fosfórico, e a fase móvel foi filtrada em membrana PTFE 0,45 µm. Para a análise em LC-MS, 1 mg da amostra não recrystalizada foi dissolvida na fase móvel de HPLC, obtendo-se solução de 100 ppm. Em seguida, 1 mL dessa solução foi diluído com a mesma fase móvel para 10 ppm.

Resultados

A síntese do intermediário 2-[4-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil]acetamida apresentou rendimento médio de 65,7 e 9,2% após recrystalização. A análise por LC-MS detectou um pico de $m/z+1 = 208,11$, compatível com a massa molar teórica (207,23 g/mol), e um pico adicional em $m/z+1 = 230,15$, atribuído a um aduto de sódio. No HPLC-UV, o tempo de retenção foi de aproximadamente 4,9 min, sem variação significativa entre amostras recrystalizadas e não recrystalizadas.

A síntese de Atenolol® resultou em rendimento de 96,6%, reduzido para 63,1% após a recrystalização. No LC-MS, identificou-se um pico de $m/z+1 = 267,04$, condizente com a massa molar teórica (266,34 g/mol). O tempo de retenção observado para o padrão foi de cerca de 4,2 min. Amostras coletadas aos 30, 45 e 60 min apresentaram aumento progressivo do pico de produto, com redução quase total do reagente. O uso de DMSO como solvente resultou na formação de um subproduto não identificado (pico em ~3,1 min).

Conclusões

A síntese do Atenolol® em batch demonstrou-se eficiente, com rendimento final de 96,6% (63,1% após a recrystalização). O intermediário apresentou rendimento bruto de 65,7%, porém baixa recuperação após purificação (9,2%). As análises por LC-MS confirmaram as massas esperadas para o intermediário ($m/z+1 = 208,11$) e para o atenolol ($m/z+1 = 267,04$). Cromatogramas de HPLC-UV indicaram boa separação e tempos de retenção consistentes (aproximadamente 4,9 min e 4,2 min, respectivamente). O acompanhamento por cromatografia revelou conversão progressiva do reagente em produto, com transformação praticamente completa em cerca de 1 h de reação. Embora a literatura utilizada informe 30 min, o tempo dobrado mostrou-se mais eficiente para a conversão total. O uso de DMSO como solvente resultou na formação de um subproduto não identificado. Os resultados confirmam o potencial da síntese em microrreatores, com controle reacional e monitoramento eficaz.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos



FAPESP – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo, Processos ns. 2025/14075-0 e 2022/16165-8.

Referências

[1] SITTIG, Marshall. **Pharmaceutical manufacturing encyclopedia**. 2. ed. Westwood, New Jersey: Noyes Publications, 1988. v. 1. p. 110.

[2] ČAPLAR, Vesna; MIKOTIĆ-MIHUN, Zvonimira; HOFMAN, Hrvoje; KUFTINEC, Josip; KAJFEŽ, Franjo; NAGL, Antun; BLAŽEVIĆ, Nikola. Atenolol. **Analytical Profiles Of Drug Substances**, [S.L.], p. 1-25, 1984. Elsevier. [http://dx.doi.org/10.1016/s0099-5428\(08\)60187-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0099-5428(08)60187-2).

[3] PAI, Nandini R.; PATIL, Swapnali S. Development and validation of liquid chromatographic method for atenolol and its related substance. **Der Pharmacia Sinica**, v. 4 n. 2, p. 76-84, 2013. Disponível em: <https://bit.ly/4fJc5VD>.