



SÍNTESE DO ATENOLOL[®] EM BATELADA E EM FLUXO EM MICRORREATORES CAPILARES

Fernanda Andrade Nocera

Bruna Bezerra Soares da Palma

José Lourenço Jr

Prof. Dr. Mauri Sérgio de Alves Palma

Universidade de São Paulo/FCF

msapalma@usp.br

Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é transpor, pela primeira vez, o processo de síntese usual em batch do Atenolol[®], utilizado comercialmente no tratamento de doenças cardiovasculares, para o processo em fluxo em microrreatores.

Métodos e Procedimentos

Para a síntese do Atenolol foram realizadas as reações para a produção de 4-hidroximetilfenol (II), 2-(4-Hidroxifenil)-acetonitrila (III), 2-[4-(2-Oxiranometoxi)fenil]acetonitrila (VIII).

O procedimento experimental para a síntese de 4-hidroximetilfenol foi adaptado das patentes de Bauer *et al.* (1978) e Hiroshi e Takahiro (1990)^{1,3}. O procedimento foi realizado como descrito a seguir: foi dissolvido o NaOH (Synth, micropérolas, 98%), o paraformaldeído (Sigma Aldrich, 95%) e Fenol (Synth, 99,0%) em água destilada em um balão de fundo redondo. Simultaneamente, um banho de óleo foi aquecido sob agitação (300 rpm) até a temperatura do experimento (50° C). Após a solubilização dos componentes em água, o balão foi colocado no banho de óleo. Após 5 hs de reação, ácido acético foi utilizado para neutralizar a base adicionada (pH~7). *work up*,

adaptado da literatura^{1,2}. O meio reacional foi transferido para um funil de separação onde as duas fases foram separadas em béqueres identificados como Oi (fase inferior) e Os (fase superior). Dois vials foram preparados tendo sido colocados no primeiro 30 µL da fase Oi e 1500 µL de acetonitrila (Sigma, 99%). Ao segundo foram adicionados 30µL da fase Os e 1500µL de acetonitrila (Sigma, 99%). Depois foram feitas até 5 lavagens com tolueno e foi separado 1 vial para cada fase retirada, com a composição sendo 30µL da respectiva fase e 1500µL de acetonitrila.

O procedimento experimental para síntese de (III)⁴ é realizado como descrito a seguir: Uma mistura de 201 mg de 4-hidroximetilfenol e 128 mg de KCN em 5 mL de DMF foi agitada em atmosfera de nitrogênio 120°C (em banho de óleo) por 20h. *work up* Depois, o solvente foi evaporado sob vácuo, 2,5 mL de água foram adicionados e a solução foi neutralizada com ácido acético glacial. A mistura foi extraída com CHCl₃, e os extratos orgânicos foram separados, secos com Na₂SO₄ e o clorofórmio foi rotaevaporado.

O procedimento experimental para síntese de (VIII)⁵ realizado como descrito a seguir:

Uma mistura de (III) (200 mg, 0,5 mmol), epicloridrina (0,59 mL, 7,5 mmol) e pirrolidina (1 gota), foi aquecido a 95-100°C por 6 hs. *work*

up A mistura foi resfriada e rotaevaporada para fornecer um óleo, que foi dissolvido em metanol quente, tratado com carvão ativado, filtrado e rotaevaporado para fornecer um óleo, que foi adicionado a etanol quente, diluído com hexano e resfriado a -20°C para fornecer um sólido pastoso. Recristalização a partir de hexano/etanol (40:60 v/v) fornece um pó branco⁷.

Foram feitas placas de TLC para encontrar uma boa coluna de separação para os produtos da reação (II)-(III) e (III)-(VIII). Foram feitos testes com diversas misturas de solventes. O procedimento foi feito da seguinte forma: Utilizando béqueres e as micropipetas foram feitos 10mL de misturas de solventes variando sua concentração de 10% a 90%; Foram cortados pedaços de uma placa de TLC com 4 cm de altura e 2,5/3 cm de largura e feita uma linha com distância de 0,5 cm das bordas superior e inferior; As placas enfim preparadas com uma gota do produto foram colocadas dentro dos béqueres até que linha de líquido chegasse na linha superior.

Foram feitos também testes com TLC utilizando tolueno:Acetona (1:1) para vermos em quanto tempo a reação (III)-(VIII) se encerrava. Foram retiradas amostras do meio reacional em T0 (início), T1 (2h), T2 (4h), T3 (6h) e T4 (8h) - 5 mL em 100 mL de acetona. As amostras foram submetidas a um ensaio de TLC utilizando tolueno acetona em uma placa de TLC com dimensões 40 mm x 50 mm.

Resultados

Para a Síntese do composto II foram feitas análises em HPLC de acordo com o método descrito pela patente de Feng *et al.* (2009)⁶. Foram encontrados 3 picos. Com as lavagens utilizando tolueno ou ciclohexano não houve a separação entre os picos. Obtivemos um rendimento médio de 22,3 %.

Para a síntese do composto III foram feitas análises em HPLC de acordo com o método descrito anteriormente e espectrometria de massa por GC-MS. Nos resultados de HPLC foi observado um pico em comum com tempo de retenção por volta de 4,490 min e no GC-MS o produto foi encontrado.

Para a purificação do composto (III) utilizando placas de TLC foram encontrados bons resultados principalmente na mistura Acetato de Etila e Hexano.

Para a síntese do (VIII) foram feitas análises em GC-MS onde conseguimos encontrar um pico com massa molar similar.

Para a purificação do (VIII) não foi encontrada uma boa mistura de solventes para a separação dos produtos. Para o teste do tempo de reação Conforme imagem acima, a partir de 2 h (T1) uma nova mancha surgiu no topo da placa, ao passo que a primeira mancha desapareceu. Não ocorreram grandes mudanças de T3 (6h) para T4 (8h).

Conclusões

Para a síntese de (II) por meio dos resultados pudemos concluir que a reação aconteceu, mas não conseguimos separar o fenol em excesso e os dois isômeros do composto (II) satisfatoriamente.

Para a síntese e purificação de (III), as análises em HPLC e MS nos mostraram que a reação aconteceu e podemos fazer uma boa coluna de purificação cromatográfica utilizando Acetato de Etila e Hexano.

Para a síntese e purificação de (VIII) tiramos como conclusão que a reação aconteceu, mas não encontramos uma coluna viável. Também descobrimos que essa reação dura aproximadamente 6 h.

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

1-Bauer, K.; Krempel, A.; Both Of Holzminden; Mölleken R.; Golmbach-Warbsen; Wedemeyer K.; Cologne; Fiege, H. Process for the preparation of pure 2-hydroxybenzyl alcohol, pure 4-hydroxybenzyl alcohol or a



mixture of both hydroxy-benzyl alcohols. Int. Cl. C07C37/26; C07C39/16 US4192959A, Depósito: Jun. 14, 1978.

2-Conner, H.; Lorenz, L.; Hirth, K. Accelerated Cure of Phenol-Formaldehyde Resins: Studies With Model Compounds. USDA Forest Service, Forest Products Laboratory, One Gifford Pinchot Drive, Madison, Wisconsin 53705-2398 13, Feb. 2002.

<https://www.fs.usda.gov/research/treesearch/8581>

3-Hiroshi, I.; Takahiro, S. Japan. Process for preparing p-hydroxybenzyl alcohol, Int. Cl. C07C37/20; C07C39/10 US5019656A, Depósito: Feb. 27, 1990.

4-Schwartz, M. A. ; Zoda, M. ; Vishnuvajjala, B.; Mami, I. A. Convenient Synthesis of o- and p-Hydroxy Substituted Phenylacetonitriles and Phenethylamines. J. Org. Chem., Vol. 41, No. 14, 1976.

5-Akisanya, J.; Parkins, W. A. ; Steed, J. W. A Synthesis of Atenolol using a nitrile hydration catalyst. Organic Process Research & Development, 1998, 2, 274-276.

6-Feng B. W. Hui W. Y. Um método para preparar o ingrediente ativo antitússico hidroximetano. Int. Cl. C07C255/36; C07C255/36 A61P 11/14, Depósito: Mai. 19, 2009. n.

7-Kleidernigg O. P.; Maier N. M.; U. G.; Lindner W. The Chemical and Thermal Stability of the Acetamido Group of (R)- and (S)-Atenolol: Synthetic and Chromatographic Studies. Chirality Vol. 6, pages 411- 419, 1994.