

SÍNTESE DE N-(2,6-DIMETILFENIL)-2-(1-PIPERAZINIL)ACETAMIDA EM BATCH E EM FLUXO EM MICRORREATOR VISANDO A SÍNTESE DO RANOLAZINE®

Luiz Riccardo Guimarães Merlin

Dra. Liena Valero Bello

Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/Universidade de São Paulo

msapalma@usp.br

Objetivos

Sintetizar em batelada o intermediário N-(2,6-dimetilfenil)-2-(piperazin-1-il)acetamida do fármaco Ranolazine a partir de 2-cloro-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida e piperazina (Figura 1).

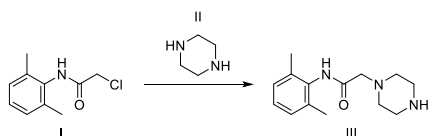


Figura 1: Síntese de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(piperazin-1-il)acetamida (III) a partir de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(piperazin-1-il)acetamida (I) e piperazina (II)

Métodos e Procedimentos

A balão de 50 mL, é adicionado 2-cloro-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida (197,9 mg, 1 mmol) em 10 mL de diclorometano (DCM) e agita-se até a solubilização em temperatura de refluxo $T=39,6^{\circ}\text{C}$. Paralelamente, dissolve-se a piperazina (258,4 mg, 3 mmol) em 10 mL de DCM e, posteriormente, verte-se essa solução no balão de 50 mL. O meio reacional é mantido em refluxo por 4 h.

Procedimento cromatográfico (HPLC)

Fase móvel A: Buffer de fosfato (0,02 M; $\text{pH} = 2,3$); Fase móvel B: Acetonitrila. Gradiente (Tabela 1).

Tabela 1: Programação do gradiente.

Tempo (min)	Módulo	Comando	Valor
0,01	Bomba	Solvente B	0
3	Bomba	Solvente B	40
8	Bomba	Solvente B	40
11	Bomba	Solvente B	100
14	Bomba	Solvente B	0
16	Bomba	Solvente B	0
16	Controlador	Parada	-

Fluxo: 1 mL min^{-1} ; temperatura da coluna: 40°C ; Coluna C18; detecção em $\lambda=214\text{ nm}$; buffer: solução 0,02 M de fosfato de potássio dipotássico (K_2HPO_4), pH é ajustado para 2,2 com uma solução de 1 M de ácido fosfórico (H_3PO_4).

Resultados

Caracterização do produto

O reagente (I) e o produto (III) foram caracterizados por espectrofotometria (Shimadzu UV-1280). Os espectros de ambos foram praticamente idênticos, com pico de absorção entre 250 nm e 260 nm e ruído abaixo de 245 nm.

Amostras do meio reacional foram caracterizadas por espectro ^{13}C -RMN do produto usando CDCl_3 como solvente: ^{13}C RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ -18,60; 46,3; 55,1; 62,4; 127,1; 128,3; 133,7; 134,9; 168,5.). Também foi feito o espectro ^1H -RMN do produto usando CDCl_3 como solvente. ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ -1,82 (s, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,66 (t, 4H; J = 6.0 Hz), 2,96 (t, 4H; J = 6.0 Hz), 3,18 (s, 2H), 8,7 (s, 1H).

Além disso, também foi realizada análise de espectroscopia de massas, LC-MS (modelo LC-20AD UFLC, Shimadzu, conectado à coluna Restek Ultra C18, 5 μm , Sigma-Aldrich/Merck, Darmstadt, Alemanha), para identificação do reagente (I) e produto (III). O peso molecular do produto (III) é 247,34 e foi encontrado um pico, de carga +1, correspondente a 248,11.

Assim, os resultados demonstram que o produto (III) foi sintetizado através do procedimento testado.

Também foram feitas análises de padrão de produto e reagente em HPLC para identificar os tempos de retenção do reagente (I) (Figura 2) e produto (III) (Figura 3)

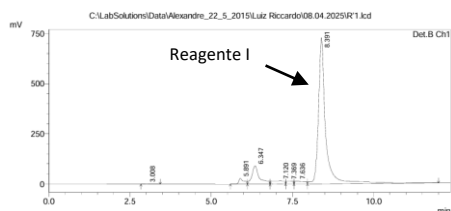


Figura 2: Cromatograma de amostra com padrão do reagente (I) (tempo de retenção=8,4min).

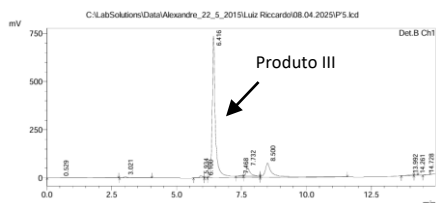


Figura 3: Cromatograma de amostra com padrão do produto (III) (tempo de retenção=6,4min).

Uma amostra do meio reacional após o término da reação também foi analisada, e o pico correspondente ao produto foi identificado, conforme figura 4

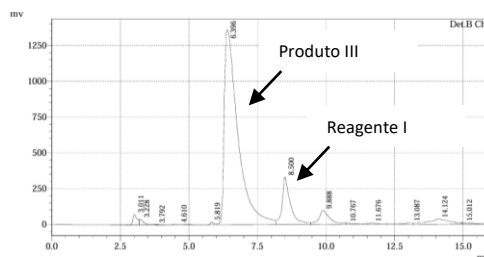


Figura 4: Cromatograma de amostra do meio reacional

Conclusões

Os resultados de RMN-C e RMN-H demonstram que o produto III foi formado utilizando o procedimento proposto. Portanto, os próximos passos consistem em desenvolver o método analítico quantitativo de reagente e produto, a fim de se realizar o estudo cinético da reação para posterior transposição para o microrreator.

Nesse sentido, o método HPLC qualitativo presente na literatura, tanto para o reagente (I) quanto para o produto (III), se mostrou funcional, com tempos de retenção distintos e picos com boa resolução. Nesse contexto, inicialmente foram feitas as espectrofotometrias a fim de verificar se os espectros eram sobrepostos, pois caso não fossem as análises de meio reacional poderiam ser feitas apenas no espectrofotômetro. Entretanto, como não foi o caso, as informações obtidas podem ser usadas em outras situações no futuro, como por exemplo aumentar a seletividade do método HPLC caso haja a formação de impurezas.

Agradecimentos

À USP, FAPESP processos ns. 2024/20314-4, 2022/16165-8; FCF/USP; Dra. Liena Bello e Prof. Mauri Palma.



Referências

AALLA, S. et al. Improved Process for Ranolazine: An Antianginal Agent. *Organic Process Research & Development*, v. 16, n. 5, p. 748–754, 27 abr. 2012.

YANG, F. et al. A Method for Preparing high-purity Ranolazine, out. 2022. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/CN115745912A/en?q=CN115745912A>>. Acesso em: 8 set. 2024

NILESH, N. et al. Novel Intermediates of Ranolazine and Processes for Their Preparation. 28 jun. 2013. Acesso em: 25 out. 2024

Mashayekhi-Sardoo, Habibeh, et al. “Comparison of Pharmacokinetic Parameters of Ranolazine between Diabetic and Non-Diabetic Rats.” *DOAJ (Directory of Open Access Journals)*, vol. 25, no. 7, 1 July 2022, pp. 865–870, [ijbms.mums.ac.ir/article_20646.html](https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.64391.14156), <https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.64391.14156>. Accessed 24 July 2025.