

SÍNTESE EM FLUXO DO METOPROLOL® EM MICRORREACTORES CAPILARES

Danilo Maia da Silva

Alexis Diaz Sosa

Dra. Liena Valero Bello

Prof. Mauri Sergio Alves Palma

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/Universidade de São Paulo

msapalma@usp.br

Objetivos

Sintetizar em *batch* o intermediário 1-cloro-3-[4-(2-Metóxi)etil] fenoxi] -2-propanol e o Metoprolol® a partir do intermediário 1-cloro-3-[4-(2-Metóxi)etil] fenoxi] -2-propanol. (Figura 1).

Métodos e Procedimentos

Protocolo de síntese do 1-cloro-3-[4-(2-Metóxi)etil] fenoxi] -2-propanol

Em um balão de 25 mL, foi adicionado Epicloridrina (5 mL, 63,5 mmol) e Trietilamina (25,0 µL, 0,18 mmol), mantendo sob agitação até atingir 100°C, então se adicionou aproximadamente 859,2 mg de 4-(2-metóxi)etil fenol, mantendo a reação por 5 h.

Protocolo de síntese do Metoprolol®

Em um balão de 25 mL, foi adicionado 1-cloro-3-[4-(2-metóxi)etil]fenoxi]-2-propanol 0,409 g (1,6712 mol) obtido na reação anterior, dissolvido em 1,5 mL de água destilada e adicionado 5 mL de Isopropilamina (58,7 mmol), mantida sob agitação por 48 horas. Ao

termino da reação Foi adicionado 10 mL de tolueno e extraído o produto da fase aquosa (2 x 10 mL), juntou-se as frações de tolueno e secadas com sulfato de sódio anidro e removido o tolueno sob vácuo. A rota de síntese estudada está esquematizada na Figura 1.

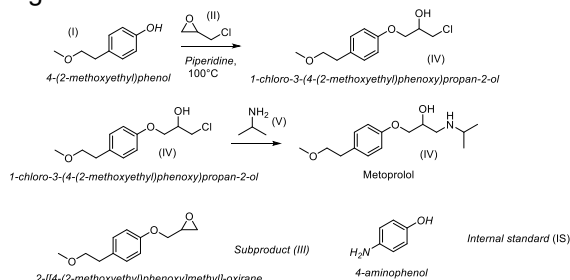


Figura 1: Rota de síntese do Metoprolol

Quantificação por densitometria em Thin-Layer Chromatography (TLC) utilizando o TLC Explorer Merck.

Para quantificação do composto (IV), em uma placa de sílica gel 60 F₂₅₄ (Supelco, Sigma-Aldrich), com 6 cm x 6 cm foi aplicado dez pontos de volumes crescentes dos compostos (I), (III) – Subproduto com anel epóxido preservado – e (IV), iniciando de 1 µL até 10 µL,

com concentrações conhecidas de padrões preparados e misturando os três. A fase móvel utilizada foi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ (95:5). As placas foram lidas no instrumento *TLC Explorer* (Merck, Supelco) em $\lambda=254$ nm, a aquisição dos dados foi realizada pelo instrumento, ajustando densitogramas dos compostos e construindo curvas padrão para cada composto relacionando a concentração de padrão interno 4-aminofenol (IS) para corrigir erros instrumentais e de eluição.

Resultados

Os compostos sintetizados na reação 1 (Figura 1) foram caracterizados por RMN, cromatografia em TLC e espectrometria UV-Vis (λ_{225} e λ_{277}) utilizando padrões puros dos compostos obtidos. O Metoprolol® foi caracterizado por RMN, foram obtidos ótimos rendimentos para o composto (IV) apesar da presença do subproduto (III), esse pode ser convertido em (IV) por uma reação utilizando LiCl , sendo muito aproveitável o subproduto dessa reação. A técnica de densitometria foi utilizada para quantificar em função do tempo a formação do (IV) e (III), devido a dificuldades em obter uma fase móvel para TLC e padrão interno, os métodos de quantificação estão sendo aprimorados, mas a quantificação responde linearmente com a concentração aplicada na placa, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Curvas de calibração para os padrões de (I), (III) e (IV), obtidas por densitometria.

Composto	Equação da reta (área)	R ²
I	$32,932x - 15,688$	0,9903
III	$21,288x + 378,35$	0,9846
IV	$43,508x + 15,275$	0,9988

Os ensaios testes de síntese do Metoprolol® foram iniciados após realizar a purificação do (IV) sintetizado anteriormente, e o ajuste dos métodos estão sendo realizados para dar

prosseguimento ao planejamento experimental, obtenção dos parâmetros termodinâmicos e transposição para microrreator. Deslocamentos químicos relevantes: (I) - (δ 6,19, sb, -OH), (IV) - (δ 4,06-4,22, dd, - CH_2Cl), (III) - (δ 4,06-4,22, dd, - CH_2O -- epoxido) e Metoprolol (δ 2,75, dd, - $\text{CH}_2\text{-NH-}$).

Conclusões

As reações de síntese foram confirmadas para a síntese do Metoprolol®. Está em andamento o trabalho de pesquisa para realização das etapas determinantes para a transposição para o processo em fluxo e caracterização termodinâmica das reações. A técnica de TLC Explorer é muito relevante para a primeira reação, pois devido à natureza estrutural parecida, o tempo necessário para determinação de uma fase móvel em fase reversa exigiria muito tempo, que não está no escopo de um projeto de pesquisa de IC, logo, métodos alternativos e de menor custo operacional e de tempo, são excelentes.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

FAPESP – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo, Processos ns. 2024/23407-3 e 2022/16165-8.

Referências

HUHTA S. K.; KOSKENNISKAL. A. Patente: FI58491B, 1980. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/FI58491B/en?q=FI58491>.

BOOKMAN, P. L.; JACOBSEN, E. E. *Topics in Catalysis* v. 67, p.563–571, 2024. <https://doi.org/10.1007/s11244-023-01860-1>