

Síntese em fluxo do 3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-1,2-epoxipropano em microrreator capilar visando a produção do Metoprolol®

Luis Kramer¹
José Lourenço Junior²
Mauri Palma³

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/USP

1) luiskramer@usp.br 2) lourencojunior@usp.br 3) msapalma@usp.br

Objetivos

Este projeto tem como objetivo sintetizar o 3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-1,2-epoxipropano, um intermediário da síntese do Metoprolol®, em fluxo em microrreator capilar. O Metoprolol® é um β -bloqueador usado no tratamento de doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca e hipertensão^[1].

A tecnologia de microrreatores tem inúmeras vantagens em relação aos processos *batch* devido à maior relação superfície/volume e à maior homogeneização dos reagentes. As vantagens são o aumento da velocidade das reações químicas, altas conversões, o rendimentos e seletividades, além de segurança ao trabalhar com reagentes e produtos tóxicos e perigosos e redução da geração de resíduos^[2].

Inicialmente, a reação é realizada e investigada em processo *batch*. Se as condições permitirem uma alta conversão do reagente limitante, rendimento e seletividade do produto sem qualquer formação de sólidos, o processo será transferido para o processo de fluxo em microrreator capilar. Foram realizados diferentes métodos de purificação, identificação e quantificação do reagente limitante e produto. A síntese ainda não foi transposta para o processo em fluxo.

Métodos e Procedimentos

Para esta síntese, o 4-(2-metoxietil)fenol (**1**) foi reagido a 75 °C com epicloridrina (**2**) em meio alcalino para produzir 3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-

1,2-epoxipropano (**3**), conforme esquema reacional mostrado na Figura 1. O brometo de tetrabutilamônio (TBAB) foi usado como catalisador. Esse procedimento foi adaptado de Xuemei, 2014^[3].

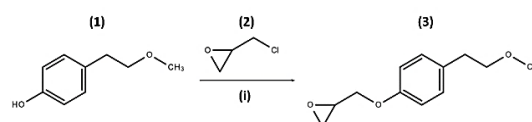


Figura 1: Reação de síntese do 3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-1,2-epoxipropano (3) a partir de 4-(2-metoxietil)fenol (1) e epicloridrina (2). Condições do meio reacional (i): NaOH e TBAB. Fonte: própria.

Após o término da reação, foi adicionado diclorometano em um funil de separação. A fase orgânica foi separada, filtrada e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente, diclorometano, foi rotaevaporado a 40 °C.

Como etapa adicional de purificação, o produto bruto foi purificado por cromatografia flash em coluna com fase móvel de diclorometano e metanol (20:1) (v/v).

Para identificar o composto-alvo, a espectrometria de massa por cromatografia líquida (LC-MS) foi usada para a determinação do peso molecular correspondente.

Também foram feitas análises de ressonância magnética nuclear (NMR). A partir do cromatograma resultante, a estrutura molecular pode ser confirmada.

Para quantificar o reagente e produto no meio reacional foram feitas análises por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), e construídas curvas de calibração para ambos os componentes.

Resultados

Após a rotaevaporação, houve formação de um óleo amarelo. Nenhum sólido foi detectado no meio de reação por meio de verificação visual. Durante a cromatografia em coluna, esse produto foi separado. Foram obtidos três pools. O cromatograma LC-MS para a identificação do produto é mostrado na Figura 2.

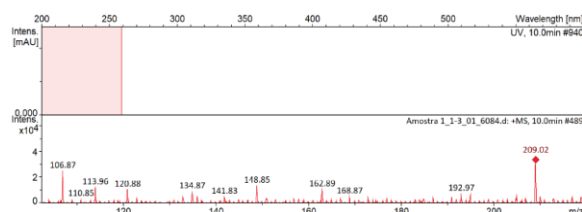


Figura 2: Espectro LC-MS do produto. Preparo da amostra: diluição em metanol (10 µl/ml) e filtrada (22 µm). Pico m/z^+ =209 corresponde ao produto (3).

Para confirmar a determinação de (3), também foi feita a análise de ^1H NMR mostrado na Figura 3.

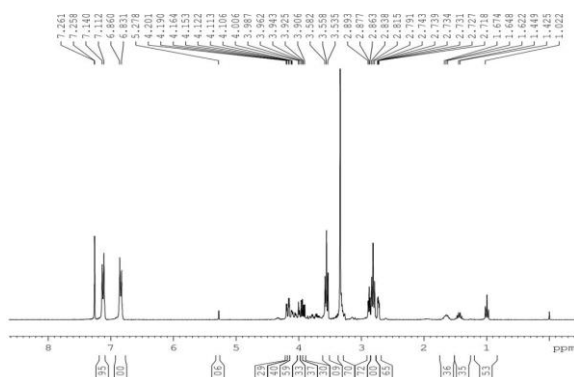


Figura 3: Espectro ^1H NMR do produto (3). Preparo da amostra: 30 mg da amostra foram diluídos em 500 µl de clorofórmio.

A curva de calibração do reagente (1) para sua quantificação por HPLC, foi construída a partir de amostras padrão utilizando comprimento de onda $\lambda=288$ nm, mostrado na Figura 4.

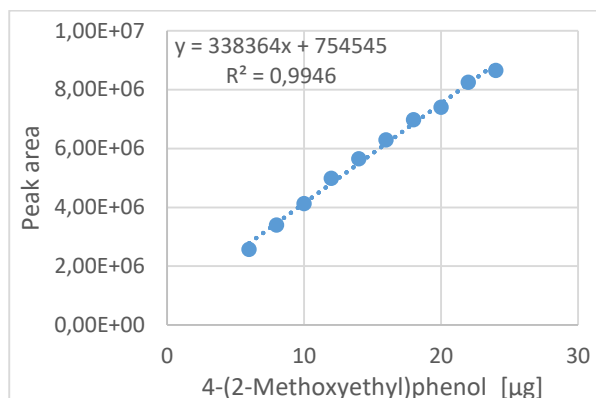


Figura 4: Curva de calibração construída a partir de uma solução de 1 mg/ml de 4-(2-Metoxietil)fenol usando HPLC-UV. $\lambda=288$ nm.

Conclusões

O produto alvo (3) foi sintetizado. Esse resultado atende às expectativas, pois o 3-[4-(2-Metoxietil)fenoxi]-1,2-epoxipropano (3) tem a aparência descrita, óleo amarelo^[4]. A análise por LC-MS mostra um pico em um $m/z^+=209$, sendo que o composto (3) tem um peso molecular de 208,25 g/mol^[5]. Além disso, o espectrograma de ^1H NMR corresponde à estrutura do 3-[4-(2-Metoxietil)fenoxi]-1,2-epoxipropano (3). Nenhum sólido foi detectado no meio de reação por meio de verificação visual. Essa síntese pode ser transposta para o processo em fluxo contínuo em microrreator capilar. Com a curva de calibração do reagente, a concentração após as reações pode ser analisada. Para o produto, composto 3, ainda é necessário construir uma curva de calibração.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Faculdade de Farmácia, Biberach University of Applied Sciences, Alemanha, à Universidade de São Paulo, pela possibilidade de contato com a pesquisa por meio de intercâmbio internacional; à Faculdade de Ciências Farmacêuticas-FCF/USP, ao meu orientador pela ajuda prestada durante todo o estudo e à FAPESP pelo apoio financeiro 2022/16165-8.

Referências

1: Jung, S.H.; et al. (2000): Enantioselective preparation of metoprolol and its major metabolites. Arch Pharm Res. 2000 Jun;23(3):226-9. doi: 10.1007/BF02976449. PMID: 10896052. Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10896052/>. Acessado em: 3.05.2024, 14:55.

2: DeWitt, S. H. (1999): Micro reactors for chemical synthesis, Current Opinion in Chemical Biology, 3. (3), S. 350–356. doi:10.1016/s1367-5931(99)80052-0. Acessado em: 20.05.2024, 14.10.

3: Xuemei, L. (2014): A kind of preparation method of metoprolol. Title Holder: AVENTIS PHARMA (HAINAN) Co., Ltd. CN no. 101607918 A. Filing Date: June 16, 2008. Grant Date:19.02.2014. Internet: <https://patents.google.com/patent/CN101607918A/en?q=CN101607918A>, Acessado em: 24.03.2024, 10.20.

4: ChemicalBook Inc. (2023): (R)-3-[4-(2-Methoxyethyl)phenoxy]-1,2-epoxypropane, Internet: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB12544279.html, Acessado em: 20.03.2024, 15.30.

5: PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 11117262, (R)-3-[4-(2-Methoxyethyl)phenoxy]-1,2-epoxypropane, Internet: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11117262>, Acessado em: 25.06.2024, 10.55.