

PRÁCTICA V.4
SÍNTESE DO PROPRANOLOL
SYNTHESIS OF PROPANOLOL

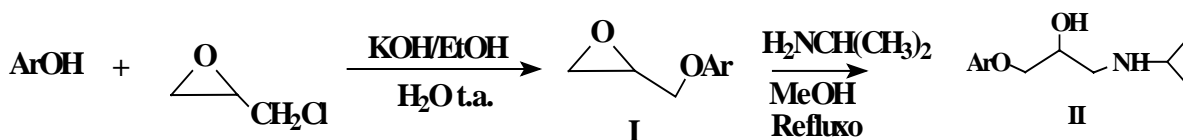
Célia Maria Corrêa

Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Rua Costa Sena, 171, Centro, 35400000
Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais; correa@ef.ufop.br

Introdução

O propranolol é um bloqueador adrenérgico β não-seletivo (liga-se a receptores β_1 e β_2) apresentando atividade anti-anginosa, anti-hipertensiva e antiarrítmica.

O propranolol é sintetizado em 3 etapas envolvendo a reação do 1-naftol com hidróxido de potássio em etanol e água, gerando o sal de potássio do 1-naftol. Em seguida, este sal de potássio reage com a epicloridrina



Ar = 1-naftil

levando ao éter glicídico **I**, que sofrerá abertura do anel da oxirana com a isopropilamina conduzindo à 1-naftiloxi-2-propanol-3-isopropilamina **II**, como mostrado abaixo:

Procedimento experimental

A) Síntese do Éter Glicídico do 1-naftol:

Adicionar em um balão de fundo redondo de 250,0 mL, 1,25 g (0,0085 moles) de 1-naftol (PM = 144,18 g/mol), 0,5 g de KOH, 45,0 mL de etanol e 7,0 mL de água, deixar reagir por 10,0 minutos, com agitação magnética à temperatura ambiente. Adicionar lentamente um total de 4,0 mL (0,049 moles) de epicloridrina (PM = 92,5 g/mol, d = 1,180 g/mL e p.e. = 114 °C). A reação é agitada magneticamente, à temperatura ambiente por 48,0 horas. A reação é acompanhada por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) em sílica (fase móvel: hexano/acetato de etila 9:1). Revelador iodo. Após o consumo do material de partida, o etanol é retirado com o uso do

rotavapor, restando somente a fase aquosa, que é transferida para um funil de separação e extraída com $4 \times 20,0$ mL de éter etílico gelado. Em seguida, a fase etérea é secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. O éter é retirado no rotavapor. Pesar o óleo castanho obtido.

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{12}O_2$ PM = 200,18 g/mol

B) Síntese do propranolol:

Tomar 0,2 g (1,0 mmol) do óleo bruto obtido na reação anterior, transferir para um balão de fundo redondo acoplado com condensador de refluxo, adicionar metanol (10,0mL) e isopropilamina (4,0 mL; 47,0 mmol; 2,78 g; $d = 0,694$ g/ml). Aquecer em banho de água ($t = 40$ °C) por 2,0 horas. Resfriar. Remover o metanol no rotavapor. Adicionar HCl 2,0 mol/L (30,0 mL), transferir para um funil de separação e extrair com éter etílico (3 x 20,0 mL). Alcalinizar a solução aquosa com hidróxido de sódio 2,0 mol/L (60,0 mL) a 0 °C. Filtrar o precipitado obtido. Recristalizar em éter de petróleo (faixa de p.e.= 65–110 °C). Filtrar e pesar o sólido branco obtido.

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{12}O_2$ HCl PM = 236,45 g/mol

Cálculos

1. Calcular o rendimento do propranolol.
2. Determinar o ponto de fusão do propranolol e comparar com o da literatura (p.f. 95–96 °C, éter de petróleo).
3. Caracterizar o produto e os intermediários através da análise dos espectros no IV, RMN 1H e de ^{13}C .

Resultados

Na primeira etapa de obtenção do éter glicídico forma-se também o dímero, resultante do ataque do 1-naftol sobre o epóxido do composto I, na proporção de 1:1, que não precisa ser separado por cromatografia em coluna. Este dímero será removido após extração com éter etílico na elaboração da segunda etapa. O rendimento é satisfatório, variando de 20–30 % para a segunda etapa, sendo o propranolol obtido com pureza adequada pelos estudantes.

A análise espectrométrica é revista, enfatizando a necessidade da utilização desta ferramenta em química medicinal.

Conclusão

A síntese do propranolol é conduzida em 2 etapas, com reagentes e vidrarias usuais. A remoção dos solventes orgânicos pode ser feita por destilação, não necessitando do aparelho de rotavapor. Esta síntese pode ser executada por classes de 24 alunos com grupos de 4 estudantes e em 3 aulas práticas de 3 horas. Os espectros de RMN ^1H e de ^{13}C são fornecidos à classe, devido à dificuldade existente na aquisição dos mesmos.

Literatura recomendada

KAISER, C.; JEN, T.; GARVEY, E.; BOWEN, W.D.; *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 20(5), 687-9, 1997

CROWTHER, A.F. & SMITH, L.H. *Journal of Medicinal Chemistry*, 11, 1009-13, 1968

PETROW, V. & STEPHENSON, O. *Journal Pharmaceutical*, 5,3, 1953

COX, M. T. ; JAGGERS, S. E.; JONES, G. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 21, n. 2, p. 182-188, 1978

Célia Maria Corrêa

correa@ef.ufop.br

O trabalho em laboratórios de Química Medicinal requer cuidado e uso de boas práticas de laboratório. O manuseio de instrumentos eletrônicos, a utilização de calor, o uso de vidrarias e de solventes não representam problemas especiais, desde que sejam seguidas, de forma cuidadosa, as instruções do supervisor.

Epicloridina requer advertência sobre sua toxicidade, informando sua capacidade de causar câncer em animais de laboratório. Deve ser etiquetado como venenoso, tóxico se inalado, capaz de causar queimaduras e potencialmente carcinogênico.

Este documento foi supervisionado pelo Prof. Célia Maria Corrêa (correa@ef.ufop.br) que informou sobre a inexistência de riscos específicos na realização deste exercício (e.g., toxicidade, inflamabilidade, riscos de explosão, etc.), fora aqueles comuns a execução de toda e qualquer prática em laboratórios de Química Medicinal.

Se seu exercício ou prática envolver qualquer risco específico, favor informar ao Editor.

EXERCISE V.4

SYNTHESIS OF PROPRANOLOL

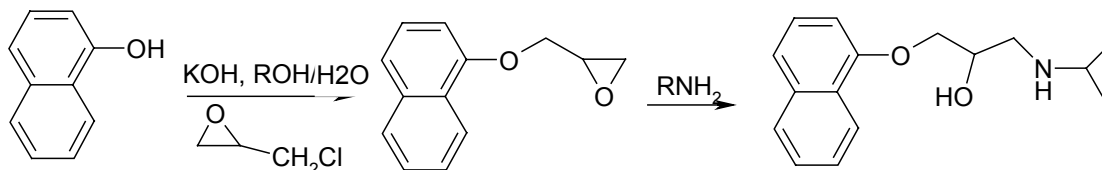
Célia Maria Corrêa

*Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Rua Costa Sena, 171, Centro, 35400000
Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil*

E-mail: correa@ef.ufop.br

Introduction

Propranolol is the most useful nonselective adrenergic antagonist (β_1 , β_2 -blockers) activity. Propranolol is used in the treatment of angina and hypertension. By antagonizing the β_2 -receptor, propranolol should pose serious problems to asthmatic patients. Propranolol presents an aryloxypropanolamine structure and has been synthesized in two steps from α -naphthol, using the route shown below:



Experimental

A. Synthesis of epoxide

Transfer 1.25 g (0.0085 mol) of 1-naphthol (PM = 144.18 g/mol), 0.5 g KOH to a round-bottom flask and add ethanol/H₂ (9:1). After dissolution, add dropwise 4 mL (0.049 moles) of epichlorohydrin (MM = 92.5 g/mol, d = 1.180 g/mL, and e.p. 114 °C). The reaction is left under magnetic stirring at room temperature for 48 h. TLC is carried out in an eluent system (hexane/ethyl acetate 9:1) to monitor the end of the reaction. Remove ethanol by vacuum evaporator. Extract aqueous phase with ethyl ether. The ethyl ether extract is dried with anhydrous sodium sulfate. Filter and remove solvent to obtain the crude brown oil.

B. Synthesis of propranolol

Transfer 0.2 g (1.0 mmol) of the crude oil with methanol to a round-bottom flask fitted with a stopper and add 4 mL of isopropylamine (47 mmol; 2.78 g; $d = 0.694 \text{ g/mL}$). Keep the reaction under temperature control ($t = 40 \text{ }^\circ\text{C}$), for 2 h. Remove solvents by vacuum evaporator. To the obtained product, add 30 mL of 2.0 mol/L HCl and transfer to a separating funnel. Extract with ethyl ether. Transfer the aqueous extract to an Erlenmeyer flask and alkalinize with 32 mL, 2.0 mol/L NaOH, in an ice bath ($0 \text{ }^\circ\text{C}$), with vigorous stirring to precipitate the product. Filter the precipitate, dry in a vacuum desiccator, and recrystallize from petrol ether (boiling point = $65\text{--}110 \text{ }^\circ\text{C}$). Weigh the solid.

Calculation

- Calculate the yield.
- Determine the melting point and the reported literature (m.p., $95\text{--}96 \text{ }^\circ\text{C}$).
- IR, ^1H NMR, and ^{13}C NMR data analysis.

Results

At least two products are obtained in the first step reaction, however, it is not necessary to purify the crude oil. The by-product results from nucleophilic attack of potassium salt of naphthol to the formed epoxide. This by-product is removed in the second step by ether extraction. The yield is satisfactory. Spectrometric data analysis is recommended.

Conclusion

The propranolol synthesis is carried out in two steps with usual reagents. Two classes, 3 h each, permits students to obtain the final product.

Further readings

- KAISER, C., JEN, T., GARVEY, E., BOWEN, W.D. (1997). *Journal of Medicinal Chemistry*, 20(5), 687-9.
- CROWTHER, A.F. & SMITH, L.H. (1968). *Journal of Medicinal Chemistry*, 11, 1009-13.
- COX, M. T., JAGGERS, S. E.; JONES, G. (1978). *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 21, n. 2, p. 182-188.

Célia Maria Corrêa

correa@ef.ufop.br

High standards in safety measures should be maintained in all work carried out in Medicinal Chemistry Laboratories. The handling of electrical instruments, heating elements, glass materials, dissolvents and other inflammable materials does not present a problem if the supervisor's instructions are carefully followed.

Epichlorhydrin is reported as causing cancer in laboratory animals. It should be labeled as poisonous, harmful if inhaled, as causing burns on contact, and potentially carcinogenic.

This document has been supervised by Prof. Célia Maria Corrêa (correa@ef.ufop.br) who has informed that no special risk (regarding toxicity, inflammability, explosions), outside of the standard risks pertaining to a Medicinal Chemistry laboratory exist when performing this exercise.

If your exercise involves any "special" risks, please inform the editor.