

Impureza E do fármaco captopril: Síntese e Caracterização.

Hérika Danielle Almeida Vidal¹ (PG)*, Ingrid Vieira Machado¹ (PG), Renata Awad¹ (PG), Erick de Oliveira Lemes (PG), Jaqueline Evangelista de Queiroz¹ (PG), , Gilberto Lúcio Benedito de Aquino¹ (PQ).

¹ Universidade Estadual de Goiás – Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, BR 153, 3105- Fazenda Barreiro do Meio, Anápolis- GO, 75132-903.

*herikavidal2@gmail.com

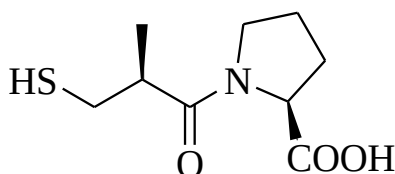
Resumo: O (2S)-1-[2-Metilpropanoil] pirrolidina-2-carboxílico, denominado Impureza E, é umas das impurezas do captopril. Essa impureza é utilizada em indústrias farmacêuticas como padrão para realizar estudos de estabilidade, sua síntese pode ser através da amidação de um cloreto de acila. A síntese de derivados de cloreto de ácido, geralmente, exige um longo tempo reacional e processos de separação complexos, o uso de aquecimento via micro-ondas na reação de preparo do derivado do cloreto de ácido a partir do ácido isobutírico foi realizado na ausência de solventes e sem a formação de subprodutos. Este produto foi utilizado na síntese da impureza E. Desta forma, a impureza E foi obtida em sua forma cristalina com 89% de rendimento, sendo analisado por: IV, MEV, TGA, ¹H RMN e ¹³C RMN.

Palavras-chave: Impureza E, micro-ondas e degradação.

Introdução

O fármaco captopril (ácido (2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanilpropanoil] pirrolidino-2-carboxílico) (Figura 1) está incluído na classe terapêutica dos anti-hipertensivos, prescrito para pacientes com hipertensão e insuficiência cardíaca. O captopril age como um dos inibidores da ECA (enzima de conversão da angiotensina) diminuindo as retenções de água e sódio nas artérias, ocasionando uma redução da pressão arterial (“Departamento de Informática do SUS”, [s.d.]).

Figura 1: Estrutura do captopril.



Os fármacos, de uma maneira geral, após disponíveis no mercado para consumo podem apresentar algumas impurezas, que de acordo com a ANVISA são alterações químicas que podem ser decorrentes de sua fabricação ou até mesmo do armazenamento, á essas impurezas dá-se o nome de produtos de degradação (ANVISA, 2015). Se tratando do captopril, um dos produtos de degradação que a molécula pode gerar é o (2S)-1-[2-Metilpropanoil] pirrolidina-2-carboxílico, também conhecido como impureza E do captopril.

Uma das formas de obtenção da impureza E é através da reação entre o ácido isobutírico e o cloreto de tionila, obtendo assim um cloreto de ácido que ao reagir com a L-prolina produz o produto desejado.

Tal síntese será realizada assistida por micro-ondas, pois sabe-se que as reações via micro-ondas são relativamente mais rápidas quando comparadas com as reações por aquecimento pelo método convencional devido a capacidade de superaquecer (DEOKATE; GORDE, 2014). O aquecimento via micro-ondas é mais efetivo pois se dá pela penetração de ondas na amostra, sendo que essa penetração é limitada, pois de acordo com que as ondas entram em contato com o material liberam energia na forma de calor, consequentemente, o aumento de temperatura se dá do interior para as laterais do meio reacional, enquanto que o aquecimento pelo método convencional, ocorre um gradiente de temperatura, conforme demonstrado (LÜHKEN; BADER, [s.d.]).

E por fim, outra vantagem de se realizar reações via micro-ondas é que esta técnica é considerada como uma abordagem em química verde, pois além de reduzir o tempo de reação de dias ou horas para minutos ou até mesmo segundos e reduzir o uso de solventes ou não os utilizam, ainda diminuem as reações secundárias aumentando o rendimento e a pureza do produto desejado (AMETA et al., 2014).

O objetivo deste trabalho é a síntese da impureza E do captopril assistida por micro-ondas com caracterização por cromatografia gasosa, microscopia eletrônica, análise termogravimétrica, infravermelho, ^1H RMN e ^{13}C RMN.

Material e Métodos

A síntese da impureza E do captopril foi realizada em duas etapas, em que a primeira se dá através da reação do ácido isobutírico e o cloreto de tionila,

obtendo assim um cloreto de ácido, um intermediário que na segunda etapa reage com a L-prolina gerando o produto desejado.

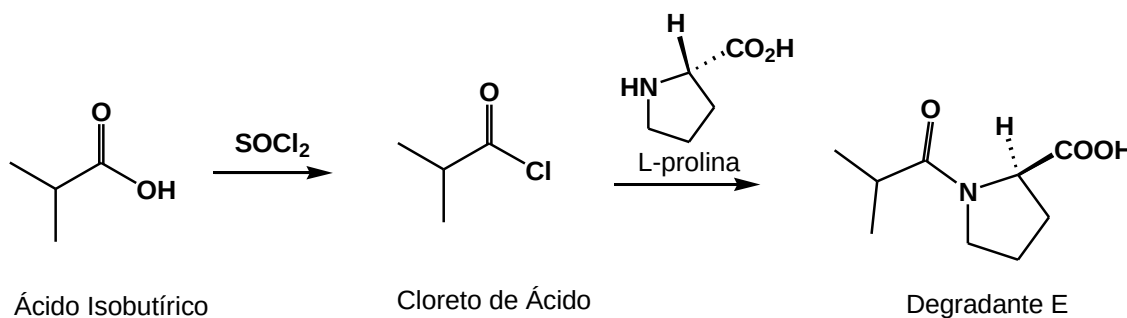
Na primeira etapa optou-se por realizar uma síntese via micro-ondas, pois conforme descrito na literatura as reações para obtenção de cloreto de ácido exigem muito tempo, além de empregar solventes e catalizadores (MONSON, 1971; OLIVEIRA, 2005; SHIMAZAKI et al., 1982) aumentando o custo reacional.

Em primeira instância adicionou-se ácido isobutírico e cloreto de tionila (1:2) em um balão de fundo redondo e colocou-se para reagir via micro-ondas sob sistema aberto a uma temperatura de 80°C, potência de 200W, 2 minutos e 2 ciclos. O produto foi destilado em um destilador horizontal com temperatura do forno de 70°C, rotação de 30rpm e pressão de 500mbar.

Na segunda etapa dissolveu-se L-prolina em NaOH 2N e submeteu a solução a uma temperatura de aproximadamente 0°C. Adicionou-se o equivalente em mols de cloreto de ácido (1:1) e deixou-se a solução resultante sob agitação durante 1 hora em banho de gelo e sal para manter a temperatura baixa. Logo após a solução ficou sob repouso durante 1 hora para atingir a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por TLC, fase móvel: acetato de etila, etanol, água (5:1:1) e revelada com ninhidrina 2% em butanol.

O pH da solução foi aferido para 1 com HCl 6M e então realizou-se a extração com três lavagens de 30mL de acetato de etila e lavou-se a fase orgânica com 10mL de solução saturada de NaCl e secou-se com sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada por rota evaporação e cristalizada em uma mistura de acetato de etila e hexano (1:1).

Figura 2: Reação de formação do degradante E.



Resultados e Discussão

Após o término da segunda etapa apenas um produto foi detectado por TLC com fator de retenção de 0,5. O rendimento final da reação apresentou um resultado satisfatório, sendo este igual à 89%. A caracterização do composto foi realizada por: infravermelho, microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise termogravimétrica (TGA) e ressonância magnética nuclear (^1H RMN e ^{13}C RMN).

As análises de infravermelho e RMN foram estudadas e comparadas com resultados já descritos na literatura, consequentemente, foi possível comprovar que houve a formação do produto desejado e com pureza satisfatória. É importante salientar que os resultados foram comparados com o certificado de análise da impureza comercial que é fornecida pela LGC ("LGC Reference Standards", [s.d.]).

Através da análise realizada por microscopia eletrônica de varredura foi possível afirmar que o produto foi obtido na sua forma cristalina.

A análise termogravimétrica mostrou que em atmosfera inerte de nitrogênio o composto possui maior estabilidade quando comparada com a estabilidade frente a atmosfera de oxigênio. Pois através da derivada foi possível observar que o composto em atmosfera de nitrogênio apresentou maior pico de perda de massa em aproximadamente 250°C , sendo que nessa temperatura havia cerca de 40% da massa analisada do produto, enquanto que frente ao oxigênio a amostra apresentou o maior pico de perda de massa em torno de 245°C , e nessa temperatura a massa restante do produto era equivalente a apenas 20% da massa total analisada.

Considerações Finais

A síntese da impureza E foi realizada apresentando um resultado satisfatório, a formação do intermediário via micro-ondas mostrou-se uma metodologia eficiente ainda mais se tratando de reação que requerem muito tempo, isso significa que o uso de micro-ondas pode ser disseminado auxiliando no progresso da ciência. A impureza E foi obtida com sucesso com rendimento de 89% e a caracterização comprovando a elucidação estrutural.

Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro concedido para realização do trabalho, Universidade Estadual de Goiás e a Vitamedic Indústria Farmacêutica.

Referências

AMETA, S. C. et al. **Microwave-assisted Organic Synthesis: A Green Chemical Approach**. [s.l.: s.n.].

ANVISA. Resolução De Diretoria Colegiada - RDC Nº 53, De 04 De Dezembro De 2015. **Diário Oficial da União**, 2015.

DEOKATE, U.; GORDE, A. M. Forced degradation and stability testing: Strategies and analytical perspectives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 26, n. 2, p. 242–250, 2014.

Departamento de Informática do SUS. Disponível em: <<http://hiperdia.datasus.gov.br/medicamentosdesc.asp?med=captopril>>. Acesso em: 1 ago. 2017.

LGC Reference Standards. Disponível em: <https://hybris-static-assets-production.s3-eu-west-1.amazonaws.com/sys-master/pdfs/hba/h23/9344212992030/en_ST-WB-CERT-2050075-1-1-1.PDF>. Acesso em: 20 jul. 2017.

LÜHKEN, A.; BADER, H. J. **Energy input from microwaves and ultrasound – examples of new approaches to green chemistry**.

MONSON, R. S. **Advanced Organic Synthesis. Methods and Techniques**. Hayward, California: Academic Press, 1971.

OLIVEIRA, C. DE. **Síntese de Compostos Peptidomiméticos Contendo Resíduos dos Aminoácidos Histidina , Tirosina e Aspartato** . [s.l.] Universidade Federal de Santa Catarina, 2005.

SHIMAZAKI, M. et al. Synthesis of captopril starting from an optically active BETA hydroxy acid. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 9, p. 3139–3146, 1982.