

Síntese da Mepivacaína e análogos através da hidrogenação tandem em fluxo contínuo – estratégia da aminação redutiva

Palavras-chave: mepivacaína, bupivacaína, anestésico local, fluxo contínuo, hidrogenação redutiva.

Objetivo

Síntese do anestésico local Mepivacaína e análogos através de reações em micro-ondas e em fluxo contínuo.

Resultados

Neste trabalho foi abordada uma metodologia conveniente, rápida e com alto rendimento para a geração de anestésicos racêmicos do tipo amida como a mepivacaína, ropivacaína e bupivacaína. Através do acoplamento do α -ácido picolínico e 2,6-xilidina em um tubo selado e sob condições de micro-ondas foi obtida a amida intermediária 2',6'-picolinóxilidida após 5 minutos de reação a 150 °C. A reação subsequente ocorreu em fluxo contínuo utilizando um hidrogenador de alta pressão (H-cube Pro™) na presença do respectivo aldeído, no qual converteu-se diretamente o intermediário obtido na primeira etapa no anestésico de interesse em um protocolo contínuo, integrado e multi-etapa (hidrogenação do anel/aminação redutiva).

Para a síntese da amida intermediária em condições de micro-ondas na presença de acetonitrila e tricoletro de fósforo (PCl_3) foi possível se obter completa conversão do substrato em uma reação limpa após apenas 5 minutos. Após este tempo reacional o pequeno excesso de PCl_3 foi extinguido com a utilização de NaOH 1M e o produto de interesse foi isolado através de uma extração simples e obtido com um rendimento isolado de 95%.

Seguindo para a etapa em fluxo contínuo e baseado no que estava disponível na literatura nós decidimos explorar a possibilidade de realizar a redução seletiva do anel piridínico e concomitante aminação redutiva em uma única etapa. Utilizando solução 0,01 M de 2',6'-picolinóxilidida com os respectivos agentes alquilantes para a obtenção dos diferentes anestésicos, reator de leito fixo contendo 10% de Pd/C, temperatura de 50 °C e pressão de 50 bar foi possível obter os anestésicos locais mepivacaína, ropivacaína e bupivacaína com rendimentos isolados de 83%, 80% e 89% respectivamente.

Conclusões

A maioria dos insumos farmacêuticos ativos contém nitrogênio em sua composição e a *N*-acilação e *N*-alquilação são as mais comuns transformações na síntese dos insumos farmacêuticos ativos. Neste trabalho foi descrita uma metodologia conveniente, rápida e com alto rendimento para a produção dos anestésicos mepivacaína, ropivacaína e bupivacaína. Na primeira etapa que ocorreu em apenas 5 minutos o produto oriundo do acoplamento (2',6'-picolinoxilidida) foi obtido com excelente pureza e com relevante rendimento após simples extração. Enquanto que na segunda etapa, que inclui a *N*-alquilação, sob condição de alta pressão os produtos de interesse foram obtidos em um processo tandem gerando apenas água como subproduto e não apresentando a necessidade de métodos complexos de purificação para se obter os fármacos isolados.