

**Síntese e estudos *in silico* de análogos do propranolol e da guaifenisina:
modelos didáticos para Química Orgânica/Química Farmacêutica**

Adriano Lopes Romero, Licenciatura em Química, Universidade Tecnológica
Federal do Paraná, Brasil

INTRODUÇÃO

Desde a década de 1970, o ensino da Química, nos mais variados níveis de ensino, tem enfrentado desafios pedagógicos que demandam a contínua reformulação de estratégias didáticas (Venkatachalam; Rudolph, 1974; Kalsi, 1976; Wilson, 1986). No contexto dos cursos de graduação, consolidou-se a premissa de que currículos estruturados em torno da experimentação laboratorial (Moore, 1989) são fundamentais para o desenvolvimento de competências cognitivas de ordem superior, como o pensamento crítico, criativo e complexo (Pickering, 1985; Coppola; Ege; Lawton, 1997). No âmbito das subáreas da Química, as disciplinas experimentais de Química Orgânica têm sido objeto de críticas fundamentadas na literatura especializada. Conforme apontam Browne e Blackburn (1999), o componente abstrativo e racional da disciplina tem sido sistematicamente subestimado, resultando na transformação de atividades laboratoriais em exercícios meramente mecânicos e repetitivos. Dessa forma, postula-se que o objetivo primordial do ensino não reside na reprodução de técnicas manuais, mas na internalização do raciocínio e da postura investigativa inerentes à prática dos químicos orgânicos (Browne; Blackburn, 1999).

Em investigação prévia (Romero, 2025), foi descrita uma experiência pedagógica conduzida ao longo de quatro semestres com discentes dos cursos de Licenciatura em Química e Engenharia Química de uma instituição federal de ensino superior, abrangendo as componentes teórica e experimental da Química Orgânica. O presente artigo dá continuidade a essa linha de pesquisa ao apresentar e refletir sobre um modelo didático sistematicamente implementado, a partir de 2012, nas disciplinas de Química Orgânica Experimental (curricular obrigatória para as referidas graduações) e de Química Farmacêutica (disciplina optativa da Licenciatura em Química) na mesma instituição. A proposta pedagógica estrutura-se em projetos integrados que conjugam a síntese orgânica e os estudos computacionais (*in silico*) de análogos estruturais do propranolol e da guaifenisina.

MÉTODO

A pesquisa que resultou no presente artigo caracteriza-se como uma pesquisa ação, modalidade metodológica amplamente reconhecida por integrar a prática profissional e a investigação científica, especialmente no campo da Educação (Somekh, 2008; Thiollent, 2022). Trata-se de uma pesquisa realizada no âmbito da prática docente do autor deste trabalho, desenvolvida durante a ministração das disciplinas de Química Orgânica Experimental e Química Farmacêutica desde 2012, ofertadas aos cursos de Licenciatura em Química e Engenharia Química de uma universidade federal.

Embora muitas vezes descrita sob diferentes denominações, essa modalidade de pesquisa caracteriza-se por ser conduzida por profissionais que utilizam seu próprio ambiente de trabalho - como a sala de aula, a escola ou a comunidade - como objeto de estudo, com o objetivo de compreender, transformar e melhorar a realidade em que estão inseridos. Esse tipo de investigação está centrado em questões que emergem diretamente da experiência vivida pelos docentes e do cotidiano escolar, expressando-se por meio da linguagem própria da prática pedagógica. Nesse sentido, a pesquisa docente revela-se como uma prática reflexiva e crítica, capaz de articular teoria e ação no espaço educativo. Assim, a pesquisa-ação configura-se como um instrumento metodológico essencial para a formação contínua do professor e para o desenvolvimento de práticas educativas inovadoras e contextualizadas. Ao assumir o papel de pesquisador de sua própria prática, o educador amplia sua capacidade de análise, intervenção e transformação do contexto escolar, promovendo melhorias significativas no processo de ensino e aprendizagem (Somekh, 2008; Diniz-Pereira; Zeichner, 2012).

As sínteses do propranolol (Corrêa, sd) e de seus análogos estruturais foram realizadas em duas etapas. Primeira etapa, **síntese do éter glicidílico do 1-naftol**: Em um balão de fundo redondo de 250 mL, adicionaram-se 1,25 g (8,50 mmol) de 1-naftol, 0,50 g de hidróxido de potássio (KOH), 45,0 mL de etanol e 7,0 mL de água destilada. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 10 minutos. Posteriormente, adicionou-se, gota a gota, 4,0 mL (49,0 mmol) de epicloridrina. O sistema reacional permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 48 horas. O andamento da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD), empregando-se sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (9:1, v/v) como fase móvel, com revelação por exposição a vapores de iodo. Após a confirmação do consumo total do reagente de partida, o etanol foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. A fase aquosa remanescente foi transferida para um funil de separação e submetida a extração líquido-líquido com quatro porções de 20,0 mL de éter etílico pré-resfriado. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas a vácuo e concentradas em evaporador rotativo. O produto bruto foi pesado para cálculo do rendimento e empregado diretamente na etapa subsequente, sem purificação adicional.

Segunda etapa, **síntese do propranolol**: Uma alíquota de 0,20 g (1,00 mmol) do éter glicidílico bruto foi transferida para um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo. Em seguida, adicionaram-se 10,0 mL de metanol e 4,0 mL de isopropilamina. A mistura foi aquecida em banho-maria a 40 °C durante 2 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o metanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 30,0 mL de solução de HCl 2,0 mol·L⁻¹ e transferido para um funil de separação, onde foi extraído com três porções de 20,0 mL de éter etílico. A fase aquosa remanescente foi alcalinizada com 60,0 mL de solução de NaOH 2,0 mol·L⁻¹, mantida sob banho de gelo (0 °C) até a completa precipitação. O sólido formado foi coletado por filtração a vácuo, recristalizado em hexano e, após secagem em dessecador, pesado para determinação do rendimento final e posterior caracterização.

Para a **síntese da guaifenisina** (Stabile; Dicks, 2003) e de seus análogos estruturais o guaiacol (2-metoxifenol, 2,2 mL, 20 mmol) foi dissolvido em 12 mL de etanol 95%. Em seguida, foi adicionada uma solução contendo 1,0 g (25 mmol) de

hidróxido de sódio (NaOH), previamente dissolvidas em 10,0 mL de água destilada. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 10 minutos. Posteriormente, uma solução de 2 mL (24 mmol) de epícloridina em 5 mL de etanol 95% foi adicionada gota a gota ao ânion fenóxido formado, e o refluxo foi mantido por mais 1 hora. O etanol foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotativo. Adicionaram-se 10 mL de água destilada ao resíduo para dissolver o cloreto de sódio precipitado. A solução aquosa foi extraída duas vezes com porções de 20,0 mL de acetato de etila. A fase orgânica combinada foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada para remoção do agente secante e concentrada sob pressão reduzida. O procedimento produziu um óleo de coloração amarelo-pálida, que foi induzido à solidificação mediante adição de 20,0 mL de hexano, sob resfriamento e agitação em banho de gelo. O sólido bruto resultante foi coletado por filtração a vácuo e recristalizado em mistura de acetato de etila/hexano, produzindo cristais brancos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A experiência acumulada ao longo de mais de uma década na implementação de projetos experimentais de Química Orgânica, com enfoque na síntese de análogos estruturais de fármacos de uso consolidado (a exemplo do propranolol e da guaifenesina), demonstra que tal abordagem se configura como uma estratégia didática de elevado potencial formativo para discentes dos cursos de Licenciatura em Química e Engenharia Química. Tal abordagem transcende a mera reprodução de protocolos laboratoriais, posicionando-se como um eixo integrador de conhecimentos teóricos, habilidades práticas e competências transversais essenciais à formação científica contemporânea.

Do ponto de vista didático, os projetos possibilitaram aos discentes a exploração de aspectos fundamentais relacionados ao uso da simbologia química, à representação de reações e aos mecanismos reacionais envolvidos, conforme ilustrado nas Figuras 1 e 2. Na figura 1 é possível observar que o propranolol (**1**) é sintetizado em três 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 epícloridrina levando ao éter glicídico **2**, que sofrerá abertura do anel da oxirana com a isopropilamina conduzindo ao propranolol (**1**).

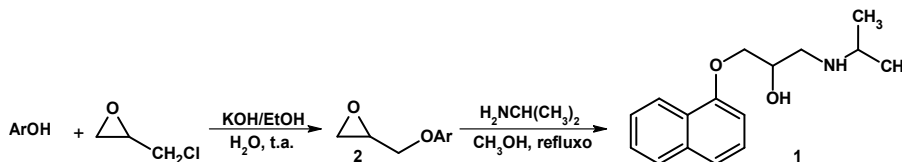


Figura 1 - Representação das reações envolvidas na síntese do propranolol (**1**)

Já na figura 2, um grupo de estudantes apresentam o mecanismo reacional envolvido na síntese da guaifenesina.

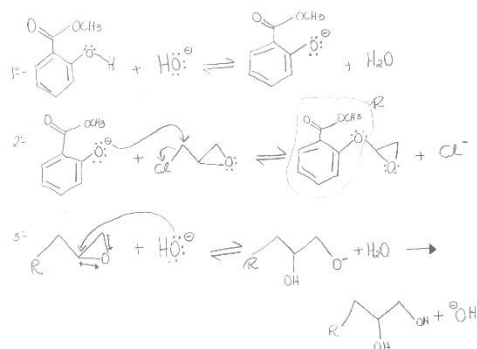


Figura 2 - Representação do mecanismo reacional que explica a síntese da guaifenesina

Em relação à *contextualização do conhecimento e aprendizagem significativa*. A escolha de moléculas com relevância farmacoterapêutica reconhecida {o propranolol, um betabloqueador não seletivo com aplicações cardiovasculares (Srinivasan, 2019), e a guaifenesina, um expectorante de amplo uso (Stabile; Dicks, 2003)} permite ancorar conceitos abstratos da Química Orgânica (mecanismos de reação, estereoquímica, relações estrutura-atividade) em contextos aplicados e socialmente significativos. Segundo a teoria da aprendizagem significativa de Ausubel, a vinculação de novos conteúdos a conhecimentos prévios e a situações reais favorece a retenção e a transferência do aprendizado (Darroz, 2018). Para futuros professores de Química, essa contextualização é fundamental, pois os capacita a replicar, em sua prática docente, estratégias que tornem a ciência acessível e relevante para estudantes da Educação Básica.

Em relação ao *desenvolvimento do raciocínio científico e da investigação*. Projetos que envolvem a modificação estrutural de um *scaffold* farmacológico conhecido estimulam o pensamento hipotético-dedutivo. Ao planejar a síntese de análogos, os discentes são desafiados a prever como alterações em grupos funcionais, na cadeia lateral ou na configuração estereoquímica podem influenciar propriedades físico-químicas e, potencialmente, a atividade biológica. Essa prática aproxima os estudantes da lógica da pesquisa em Química Medicinal, promovendo a compreensão de conceitos como bioisosterismo, lipofilicidade e farmacóforo. Para engenheiros químicos, essa experiência complementa a formação em processos de síntese, ao integrar noções de otimização de rotas, escalonamento e análise de viabilidade técnico-econômica.

Em relação à *integração entre síntese orgânica e ferramentas computacionais*. A combinação de experimentação laboratorial com estudos *in silico* (como modelagem molecular, cálculos de propriedades ADMET ou simulações de *docking*) oferece uma visão holística do desenvolvimento de fármacos (Haripriya; Subash, 2020). Essa abordagem multidisciplinar permite que os acadêmicos confrontem dados experimentais com previsões computacionais, desenvolvendo senso crítico quanto às limitações e potencialidades de cada método. Para licenciados, essa vivência amplia o repertório de recursos didáticos passíveis de adaptação para o ensino médio; para engenheiros, reforça competências em simulação de processos e em tecnologias emergentes da indústria farmacêutica.

Em relação ao *desenvolvimento de competências técnicas e de segurança laboratorial*. A execução de sínteses orgânicas multietapas, como as requeridas para obtenção de análogos do propranolol ou da guaifenesina, demanda o domínio de técnicas fundamentais: refluxo, extração líquido-líquido, secagem de solventes,

recristalização, monitoramento por CCD e caracterização por métodos espectroscópicos. Paralelamente, os estudantes internalizam práticas de segurança química, gestão de resíduos e boas práticas laboratoriais, competências indispensáveis tanto para a atuação docente quanto para a inserção no setor industrial. Vale ressaltar que Corrêa (sd, p. 3) adverte que a “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”. Sob a perspectiva da segurança química, a manipulação da epicloridina (substância classificada como tóxica, carcinogênica potencial e lacrimogênea) oferece um contexto autêntico para o treinamento em avaliação de riscos, uso adequado de equipamentos de proteção individual e coletiva, técnicas de contenção e gestão de resíduos perigosos. Essa vivência prática é essencial para preparar futuros profissionais para atuar em conformidade com normas regulatórias e princípios de responsabilidade socioambiental.

Em relação ao *fomento à interdisciplinaridade e à consciência ético-social*. Projetos centrados em fármacos possibilitam conexões naturais com áreas como Farmacologia, Toxicologia, Bioquímica e Saúde Pública. Discussões sobre acesso a medicamentos, patentes, sustentabilidade na síntese orgânica e os princípios da Química Verde enriquecem a formação cidadã dos acadêmicos. Para futuros professores, essa perspectiva é crucial para promover uma educação científica crítica e socialmente engajada; para engenheiros, alinha a formação técnica às demandas por inovação responsável e produção sustentável.

Em relação a *preparação para a pesquisa e para a inovação*. A participação em projetos de síntese e modificação molecular constitui um primeiro contato estruturado com a investigação científica. Os estudantes aprendem a lidar com imprevistos experimentais, a interpretar dados ambíguos e a comunicar resultados de forma clara e rigorosa, habilidades transferíveis para a pós-graduação, para a indústria ou para a sala de aula. No caso da Licenciatura, essa vivência fortalece a identidade profissional do futuro docente como produtor de conhecimento, e não apenas como transmissor de conteúdos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adoção de projetos experimentais visando o desenvolvimento da síntese de análogos do propranolol e da guaifenesina representa uma oportunidade pedagógica robusta para articular teoria e prática, ciência básica e aplicada, formação técnica e cidadã. Para acadêmicos de Licenciatura em Química, essa estratégia contribui para a construção de um repertório didático inovador e contextualizado; para estudantes de Engenharia Química, amplia a compreensão sobre o design molecular e os processos de desenvolvimento de fármacos. Em ambos os casos, promove-se uma formação integral, alinhada às demandas contemporâneas por profissionais críticos, criativos e socialmente responsáveis.

PALAVRAS-CHAVE

Ensino de Química. Ensino por investigação. Estudos computacionais. Síntese orgânica.

REFERÊNCIAS

BROWNE, L. M.; BLACKBURN, E. V. Teaching introductory organic chemistry: A problem-solving and collaborative-learning approach. **Journal of Chemical Education**, v. 76, n. 8, p. 1104-1107, 1999.

COPPOLA, B. P.; EGE, S. N.; LAWTON, R. G. The University of Michigan undergraduate chemistry curriculum 2. Instructional strategies and assessment. **Journal of Chemical Education**, v. 74, n. 1, p. 84-94, 1997.

CORRÊA, C. M. **Síntese do propranolol**. Disponível em: https://old.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry/Practica-V-4.pdf. Acesso em: 01 fev. 2026.

DARROZ, Luiz Marcelo. Aprendizagem significativa: a teoria de David Ausubel. **Revista Espaço Pedagógico**, v. 25, n. 2, p. 576-580, 2018.

DINIZ-PEREIRA, J. E.; ZEICHNER, K. M. **A pesquisa na formação e no trabalho docente**. 2. ed. São Paulo: Autêntica Editora, 2012.

HARIPRIYA, S.; SUBASH, K. R. Computational screening and in silico docking analysis of non-selective beta-blockers over beta-3 adrenergic receptors. **National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology**, v. 10, n. 03, 2020.

KALSI, P. S. A newer approach in teaching organic chemistry at the university level. **Journal of Chemical Education**, v. 53, n. 9, p. 553, 1976.

MOORE, J. W. Tooling up for the 21st century. **Journal of Chemical Education**, v. 66, n. 1, p. 15-19, 1989.

PICKERING, M. Lab is a puzzle, not an illustration. **Journal of Chemical Education**, v. 62, n. 10, p. 874-875, 1985.

ROMERO, A. L. Avaliação da sustentabilidade de reações orgânicas por meio de ferramentas computacionais. **Revista Tecnologia Educacional**, Rio de Janeiro, n. 247, p. 8-24, 2025.

SOMEKH, B. Action research. **The Sage encyclopedia of qualitative research methods**. Lisa M. Given (editora). London: SAGE Publications, Inc., 2008.

SRINIVASAN, A. V. Propranolol: A 50-year historical perspective. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 22, n. 1, p. 21-26, 2019.

STABILE, R. G.; DICKS, A. P. Semi-microscale Williamson ether synthesis and simultaneous isolation of an expectorant from cough tablets. **Journal of Chemical Education**, v. 80, n. 3, p. 313, 2003.

THIOLLENT, M. **Metodologia da pesquisa-ação**. 18. ed. São Paulo: Cortez Editora, 2022.

VENKATACHELAM, C.; RUDOLPH, R. W. Cookbook versus creative chemistry: A new approach to research-oriented general chemistry laboratory. **Journal of Chemical Education**, v. 51, n. 7, p. 479-482, 1974.

WILSON, H. Practical question from the chemical literature. **Journal of Chemical Education**, 63, n. 6, p. 484, 1986.