

Síntese e avaliação de propriedades ADMET de análogos do propranolol e da guaifenesina

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

INTRODUÇÃO

Os estudos computacionais (*in silico*) são considerados uma das estratégias mais eficientes para a aplicação dos princípios dos 3Rs (do inglês *reduction*, *refinement* e *replacement*) na pesquisa com animais. Com base na estrutura molecular de compostos químicos, os sistemas computacionais são frequentemente capazes de prever sua toxicidade, incluindo o potencial de carcinogênese ou de indução de malformações congênitas. Adicionalmente, os estudos computacionais possibilitam a previsão do metabolismo e da distribuição tecidual desses compostos em organismos humanos. Esses estudos podem fornecer resultados preditivos para uma ampla gama de compostos, inclusive em fenômenos complexos para os quais há escassez ou ausência de dados empíricos, o que facilita a seleção de compostos líderes (*lead compounds*) para investigações subsequentes. Nesse contexto, o presente trabalho tem por objetivo sintetizar e avaliar propriedades ADMET do propranolol - um betabloqueador não seletivo com aplicações cardiovasculares (Srinivasan, 2019) - e da guaifenesina - um expectorante de amplo uso (Stabile; Dicks, 2003) - e de alguns de seus análogos estruturais (Figuras 1 e 2).

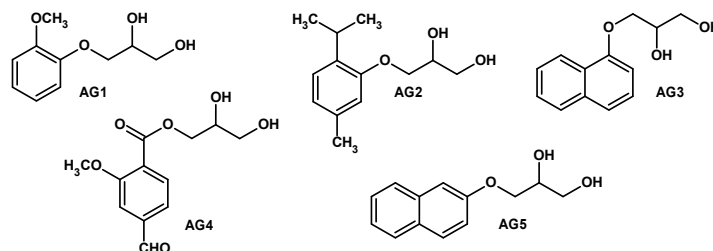


Figura 1 – Estruturas moleculares dos análogos da guaifenesina estudados neste trabalho

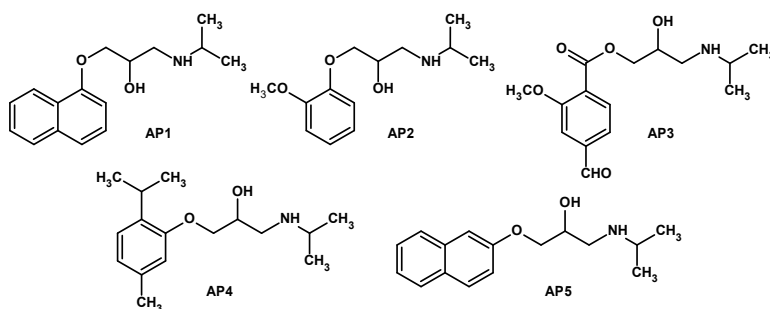


Figura 2 – Estruturas moleculares dos análogos da propranolol estudados neste trabalho

MÉTODO

A síntese do propranolol (Corrêa, sd) e de seus análogos estruturais foram realizadas em duas etapas. Primeira etapa, síntese do éter glicídico 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 epicloridrina 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 (MgSO₄), 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.

Propriedades relacionadas aos processos de Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade (ADMET) foram estudadas no servidor admetSAR (Yang *et al.*, 2019). A versão mais recente, admetSAR 3.0, disponível em <https://lmmd.ecust.edu.cn/admetSAR3/>, suporta a predição de 119 desfechos (endpoints) ADMET, distribuídos em cinco categorias principais, a saber: 18 propriedades básicas, 39 propriedades de ADME (absorção, distribuição,

OATP1B1 i	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●
OATP1B3 i	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●
OATP2B1 i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
OCT1 i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●
OCT2 i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●
BCRP i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
BSEP i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●
MATE1 i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
Pgp i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●
Pgp s	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●
PPB	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●
VDss	-0,03▲	-0,13▲	-0,04▲	-0,5▲	-0,08▲	0,66▲	0,43▲	0,06▲	0,55▲	0,67▲

Legenda: **BBB**: Permeabilidade à Barreira Hematoencefálica; **OATP1B1i**: Preditivo de inibição do polipeptídeo orgânico aniônico transportador 1B1; **OATP2B1i**: Preditivo de inibição do polipeptídeo orgânico aniônico transportador 2B1; **OATP1B3i**: Preditivo de inibição do polipeptídeo orgânico aniônico transportador 1B3; **OCT1i**: Preditivo de inibição do transportador orgânico de cátions 1; **OCT2i**: Preditivo de inibição do transportador orgânico de cátions 2; **BCRPi**: Preditivo de inibição da proteína de resistência ao câncer de mama; **BSEPi**: Preditivo de inibição da bomba de efluxo de sais biliares; **MATE1i**: Preditivo de inibição do transportador de efluxo de múltiplos fármacos e toxinas 1; **Pgpi**: Preditivo de inibição da glicoproteína-P; **Pgps**: Preditivo de substrato da glicoproteína-P; **PPB**: Taxa de ligação a proteínas plasmáticas; **VDss**: Volume de distribuição em estado estacionário.

As propriedades relacionadas à metabolização dos análogos da guaifenesina e do propranolol encontram-se compiladas na Tabela 4. As enzimas do citocromo P450, superfamília de monooxigenases contendo heme, são responsáveis pela catálise do metabolismo de uma ampla gama de compostos endógenos e exógenos. Desta forma, é fundamental considerar o papel das enzimas P450 no metabolismo de fármacos nas etapas iniciais do processo de descoberta de medicamentos. A título de exemplificação, o modelo CYP1A2 inibidor é utilizado para prever se a substância avaliada possui potencial de inibir (valor 1) ou não (valor 0) a enzima CYP1A2.

Tabela 4 – Metabolização de análogos da guaifenesina e do propranolol

Modelos	AG1	AG2	AG3	AG4	AG5	AP1	AP2	AP3	AP4	AP5
CYP1A2i	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●
CYP3A4i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
CYP2B6i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●
CYP2C9i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
CYP2D6i	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●
CYP1A2s	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●
CYP3A4s	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●
CYP2B6s	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●
CYP2C9s	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●
CYP2D6s	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●
HLM	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
RLM	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●
UGTs	1 ●	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	0 ●

Legenda: **CYP**: Enzima do citocromo P450; **HLM**: Preditor de estabilidade microssomal do fígado humano; **RLM**: Preditor de estabilidade microssomal do fígado de rato; **UGTs**: Preditor de substrato enzimático UGT.

As propriedades relacionadas à excreção dos análogos da guaifenesina e do propranolol encontram-se compiladas na Tabela 5.

Tabela 5 – Excreção de análogos da guaifenesina e do propranolol

Modelos	AG1	AG2	AG3	AG4	AG5	AP1	AP2	AP3	AP4	AP5
CLp	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●
CLr	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●
T1/2	-0,4▲	-0,43▲	-0,39▲	-0,25▲	-0,41▲	-0,79▲	-0,63▲	-0,38▲	-0,67▲	-0,83▲
MRT	-0,46▲	-0,43▲	-0,41▲	-0,32▲	-0,45▲	-0,86▲	-0,74▲	-0,42▲	-0,75▲	-0,92▲

Legenda: **CLp**: Depuração plasmática; **CLr**: Depuração renal; **T1/2**: meia-vida; **MRT**: Tempo Médio de retenção.

As propriedades relacionadas à toxicidade dos análogos da guaifenesina e do propranolol encontram-se compiladas na Tabela 6.

Tabela 6 – Toxicidade de análogos da guaifenesina e do propranolol

Modelos	AG1	AG2	AG3	AG4	AG5	AP1	AP2	AP3	AP4	AP5
Neurotoxicity	-2,59▲	-2,51▲	-2,37▲	-2,78▲	-2,27▲	-1,97▲	-1,96▲	-2,22▲	-2,03▲	-1,99▲
DILI	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
Respiratory toxicity	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●
Nephrotoxicity	0 ●	1 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
Eye corrosion	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
Eye irritation	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●
Skin corrosion	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●	0 ●	0 ●	0 ●
Skin irritation	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	0 ●	0 ●	0 ●
Acute dermal toxicity	1 ●	0 ●	0 ●	0 ●	0 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●	1 ●

Legenda: **DILI**: Lesão hepática induzida por medicamentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As rotas sintéticas descritas por Corrêa (s.d.) e por Stabile e Dicks (2003) possibilitaram a obtenção da guaifenesina e do propranolol, respectivamente, bem como de seus análogos estruturais, com rendimentos moderados (faixa de 40–60%, considerando a média aritmética de três réplicas experimentais). Ao todo, foram sintetizadas dez substâncias, as quais foram subsequentemente caracterizadas por métodos espectroscópicos e analíticos pertinentes, e tiveram um conjunto selecionado de propriedades ADMET avaliado por meio da plataforma admetSAR. Tal abordagem *in silico* revela-se estratégica para o processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que possibilita a triagem virtual de compostos, a priorização de candidatos com perfis ADMET favoráveis e a redução do uso de modelos animais em etapas exploratórias, alinhando-se, assim, às diretrizes contemporâneas da Química Medicinal.

PALAVRAS-CHAVE

Química Medicinal. Síntese orgânica. Estudos computacionais. Propriedades farmacocinéticas.

REFERÊNCIAS

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.

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.

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.

YANG, H. *et al.* admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. **Bioinformatics**, v. 35, n. 6, p. 1067-1069, 2019.

GU, Y. *et al.* admetSAR3. 0: a comprehensive platform for exploration, prediction and optimization of chemical ADMET properties. **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. W1, p. W432-W438, 2024.