

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

Trabalho de Conclusão de Curso | Bacharelado em Química

Carollyny Silva de Espindola

**Síntese *one-pot* de propofol a partir de  
paracetamol obtido de comprimidos  
comerciais**

Santo André  
ABRIL – 2023

Carollyny Silva de Espindola

**Síntese *one-pot* de propofol a partir de  
paracetamol obtido de comprimidos  
comerciais**

Monografia de Trabalho de  
Conclusão de Curso, apresentado ao  
Bacharelado em Química da UFABC  
para obtenção do título de Bacharel  
em Química  
Orientador: Prof Dr. Álvaro Takeo Omori

Santo André  
ABRIL – 2023

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer minha mãe Regiane e minha irmã Bruna que me apoiaram durante todo esse processo e que acreditaram em mim em todos os momentos.

Agradeço também a minha amiga Juliana, uma grande companheira em toda minha vida acadêmica.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Alvaro Takeo, por todos os ensinamentos que compartilhou comigo e pela excelente orientação que me ofereceu durante todo o período em que trabalhamos juntos neste projeto. Seu comprometimento e apoio foram de grande valor para o meu percurso.

Gostaria de expressar meus agradecimentos ao mestrando Leonardo Messina pelo valioso apoio prestado durante este projeto

Por fim, meus agradecimento à Universidade Federal do ABC e a todo corpo docente do Bacharelado em Química, que fizeram parte importante da minha formação acadêmica.

## RESUMO

Com a pandemia, a limitação de recursos para a produção de medicamentos se tornou um fato cada vez mais evidente. A falta de insumos para o tratamento de pacientes hospitalizados pela COVID-19 com quadros mais graves foi vista em vários países. Logo, torna-se urgente a necessidade do estudo de novas rotas sintéticas de fármacos que utilizam insumos menos escassos. Uma alternativa a isso seria o uso de medicamentos vencidos, que até então tinham como destino a incineração. Com isso, o presente trabalho realizou a síntese do propofol, um anestésico e hipnótico contemplado na lista de fármacos escassos, utilizando comprimidos de paracetamol como reagente, utilizando condições brandas e um sistema *one-pot*. O estudo verificou que a rota proposta apresentou excelentes resultados de rendimento (47%) e pureza (94,6%) utilizando comprimidos dentro e fora do prazo de validade e, em ambos os casos, foram obtidos resultados semelhantes, sendo esta uma possível alternativa para o reaproveitamento de comprimidos de paracetamol descartados, promovendo um processo mais verde e favorecendo a Química Circular.

**Palavras-Chave:** propofol, COVID-19, paracetamol, *one-pot*, Química Circular

## **ABSTRACT**

With the pandemic, the limitation of resources for the production of medicines has become an increasingly evident fact. The shortage of inputs for the treatment of COVID-19 hospitalized patients with more severe cases was seen in several countries. Therefore, the need for the study of new synthetic routes for drugs that use less scarce inputs becomes urgent. An alternative to this would be the use of expired medications, which until then were destined for incineration. Thus, the present work carried out the synthesis of propofol, an anesthetic and hypnotic included in the list of scarce drugs, using paracetamol tablets as a reagent, using mild conditions and a one-pot system. The study found that the proposed route presented excellent yield (47%) and purity (94.6%) results using tablets within and outside their expiration date, and in both cases, similar results were obtained, making this a possible alternative for the reuse of discarded paracetamol tablets, promoting a greener process and favoring Circular Chemistry.

**Keywords:** propofol, COVID-19, paracetamol, one-pot, Circular Chemistry

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Simulação para técnica de intubação orotraqueal	9
<b>Figura 2.</b> Fluxograma com as etapas necessárias para execução da intubação orotraqueal e medicamentos necessários	9
<b>Figura 3.</b> Estrutura do propofol	10
<b>Figura 4.</b> Reação clássica de obtenção do propofol	11
<b>Figura 5.</b> Reação de obtenção do propofol a partir do 4-hidroxibenzóico	12
<b>Figura 6.</b> Estrutura do paracetamol	12
<b>Figura 7.</b> Rotas sintéticas para obtenção do paracetamol	13
<b>Figura 8.</b> Síntese do propofol a partir do paracetamol	16
<b>Figura 9.</b> Mecanismo de reação de Friedel-Crafts em meio ácido	20
<b>Figura 10.</b> Mecanismo de hidrólise do grupo amida em meio ácido	21
<b>Figura 11.</b> Mecanismo de reação de formação do sal diazônio	22
<b>Figura 12.</b> Molécula formada na reação de Friedel-Crafts	23
<b>Figura 13.</b> Produtos formados na reação de hidrólise ácida	25
<b>Figura 14.</b> Molécula de propofol com carbonos indicados	25

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

$\delta$  - Deslocamento químico

**AcOEt** - Acetato de etila

**CCD** - Cromatografia em camada delgada

**CG-EM** - Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

**H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** - Ácido Sulfúrico

**Hex** - Hexano

**NaHCO<sub>3</sub>** - Bicarbonato de sódio

**NaNO<sub>2</sub>** - Nitrito de sódio

**Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** - Sulfato de sódio

**J** - Constante de acoplamento

*m/z* - Razão massa carga

**d** - Duplete

**t** - Tripleto

**sept** - Septeto

**RMN <sup>13</sup>C** - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze

**RMN <sup>1</sup>H** - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

**UV** - Ultravioleta

**UV-Vis** - Ultravioleta - Visível

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
1.1. COVID-19	9
1.3. Paracetamol	13
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
2.1. Objetivo geral	16
2.2. Objetivos específicos	16
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>17</b>
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>18</b>
4.1. Equipamentos	18
4.2. Solventes e reagentes	18
4.3. Procedimentos Cromatográficos	18
4.4. Síntese do propofol a partir do paracetamol	18
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>20</b>
5.1. Síntese do propofol	20
5.1.1. Reação de Friedel-Crafts	20
5.1.2. Hidrólise	21
5.1.4. Redução	23
5.2. Caracterização por RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C e CG-EM	24
5.2.1. Reação de Friedel-Crafts	24
5.2.2. Reação de hidrólise	25
5.2.3. Propofol	26
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>28</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>29</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>34</b>



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. COVID-19

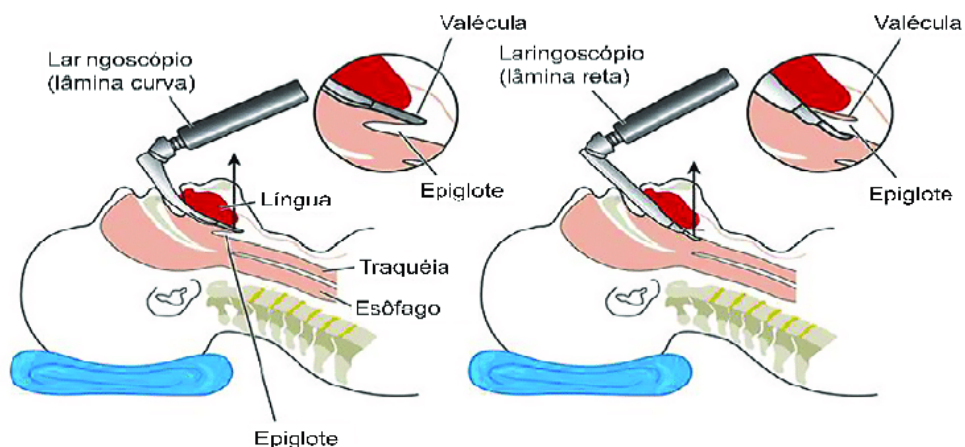
O surgimento do novo coronavírus (SARS-CoV-2), identificado no final de 2019 pelas autoridades chinesas após a detecção de diversos casos de pneumonia na cidade de Wuhan (China), veio a se tornar um problema mundial em questão de semanas. O vírus pertence ao gênero *Betacoronavirus* e à família *Coronaviridae*, conhecida por causar infecções respiratórias em humanos e animais (CURCIO et al, 2021). Trata-se patógeno zoonótico, ou seja, inicialmente de origem animal capaz de contaminar seres humanos.

Essa família de vírus ficou mundialmente conhecida em 2002, por conta da propagação da síndrome respiratória aguda grave (SARS), responsável por 774 óbitos em mais de doze países. Em 2012, outro coronavírus identificado pela primeira vez na Arábia Saudita, foi responsável pela síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Estudos indicam que o vírus foi transmitido para seres humanos através de contato com camelos (DROSTEN, 2014) e, entre os anos de 2012 a 2018 foram informados à OMS 2.266 casos e 804 óbitos (MEMISH, 2020).

Em comparação com outros vírus da mesma família, a SARS-CoV-2 é menos letal, porém apresenta um maior potencial de disseminação (BRITO et al, 2020), ocorrendo através da saliva, secreções respiratórias e do contato com superfícies contaminadas. No Brasil, mais de 37 milhões de casos da doença e mais de 700 mil óbitos confirmados até março de 2023 (“Coronavírus Brasil”, 2023). De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), na maioria dos casos, os pacientes apresentam sintomas comuns de resfriado, como: cansaço, febre, tosse, perda de paladar ou olfato, dores musculares, dentre outras. No caso de pacientes mais graves pode haver o desenvolvimento de quadros de pneumonia grave, edema pulmonar e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sendo necessário, em muitos casos, realizar a intubação orotraqueal (ou endotraqueal) (BRASIL, 2021).

A intubação orotraqueal (Figura 1) é um procedimento invasivo que consiste no estabelecimento do controle das vias aéreas. Utilizado em procedimentos cirúrgicos em que há o uso de anestesia geral e em pacientes em estado crítico, como em casos de insuficiência respiratória aguda grave. O procedimento é realizado através da inserção de um tubo até a traqueia do paciente, possibilitando a ventilação mecânica.

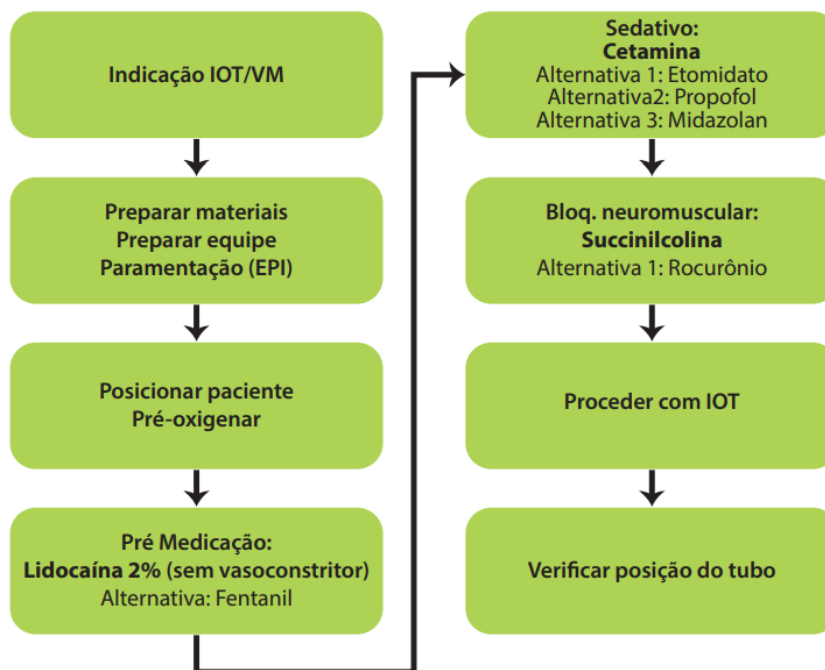
**Figura 1.** Simulação para técnica de intubação orotraqueal



Fonte: COSTA, 2016.

Devido a complexidade, riscos do procedimento e da necessidade de manter o paciente sedado, são administrados diversos fármacos sedativos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares, como indicado no esquema a seguir elaborado pelo Ministério da Saúde (2021) (Figura 2).

**Figura 2.** Fluxograma com as etapas necessárias para execução da intubação orotraqueal e medicamentos necessários



Fonte: BRASIL, 2021

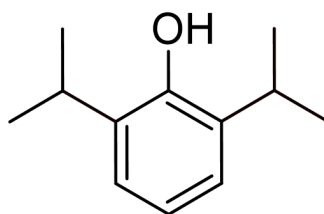
Durante o evento conhecido como “segunda onda”, que teve início em novembro de 2021, houve um crescimento alarmante do números de casos da doença no país, com diversos estados sofrendo com a falta de remédios do denominado “kit-intubação”. Em escala mundial, diversos outros países como Estados Unidos, França e Reino Unido também foram impactados pela escassez de medicamentos para o tratamento de pacientes hospitalizados. Analgésicos, sedativos, e opióides intravenosos pós-intubação, como hidromorfona, morfina, sufentanil, lorazepam, etomidato e propofol estão entre os medicamentos mais utilizados que têm sido afetados pela escassez (FARRELL et al., 2020; BERNARDE e SILVA, 2021).

Com a pandemia, tornou-se evidente a limitação da Economia linear, através da escassez de matéria prima de diversos equipamentos e medicamentos que afetam principalmente populações de regiões economicamente mais vulneráveis (ANTÔNIO CARLOS, 2022). A Economia Circular, que consiste na integração de cadeias produtivas, mantendo o valor de produtos e recursos através da sua circulação, pode ser uma excelente opção para lidar com problemas de escassez (OLIVEIRA, SILVA e MOREIRA, 2019).

## 1.2. Propofol

O propofol, ou 2,6-diisopropilfenol (Figura 3), é um agente intravenoso de curta duração utilizado em processos de intubação, proporcionando sedação e hipnose. Sintetizado na década de 70, inicialmente como potencial agente antibacteriano, o propofol apresentou excelentes resultados de recuperação de consciência frente a outros anestésicos. Estudos realizados com ratos indicaram que animais anestesiados com propofol apresentaram uma recuperação melhor do que os anestesiados com Tiopental, não havendo sensações de desorientação após a recuperação da consciência (GLEN, 2018). Por se tratar de um composto com baixa solubilidade em meio aquoso, estudos relacionados à formulação de uma emulsão foram iniciados em 1983. Sua liberação para uso como anestésico a curto prazo ocorreu em 1986, nos Estados Unidos.

**Figura 3.** Fórmula estrutural do propofol

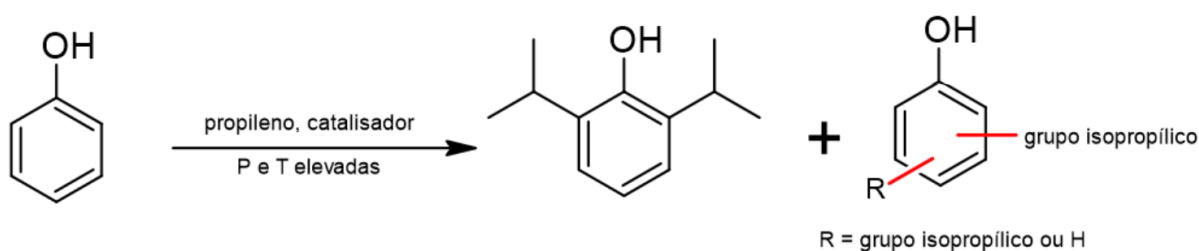


Fonte: Autoria própria.

Caracterizado como um fármaco de baixa toxicidade, o propofol atua por meio da interação com diversos receptores específicos, havendo relatos de ação inibitória no receptor GABA (SAHINOVIC, STRUYS e ABSALOM 2018), no receptor NMDA, modulando fluxo em canais de cálcio e sódio (PRAMANIK et al., 2014), mais especificamente em canais de sódio dependentes de voltagem. Este último mecanismo consiste na supressão do fluxo de  $\text{Na}^+$ , responsável pela propagação de potenciais de ação em nervos, músculos e células neuroendócrinas (XIAO, CHEN e YU, 2020). Algumas vantagens de seu uso são: a quantidade reduzida de efeitos colaterais, sendo recomendado para a realização de procedimento em gestantes, início rápido (30-45 segundos), supressão dos reflexos de via aérea (HCFMUSP, 2019), propriedades anticonvulsivantes, anti inflamatórias, além de ser um broncodilatador (PRAMANIK et al, 2014; ORSER et al, 1995).

Sua estrutura se assemelha pouco com outros anestésicos intravenosos, sendo um fenol substituído nas posições *orto* por grupos isopropil. Sua obtenção ocorre principalmente através de uma reação de Friedel-Crafts simples, com a alquilação do fenol utilizando gás propileno na presença de um ácido de Lewis como catalisador (Figura 4). O produto final é então isolado e purificado através de destilação em alto vácuo. A reação ocorre em alta temperatura e pressão, condições que apresentam um grande risco e elevado gasto energético (PRAMANIK et al, 2014; MOUGEOT et al, 2021).

**Figura 4.** Reação clássica de obtenção do propofol



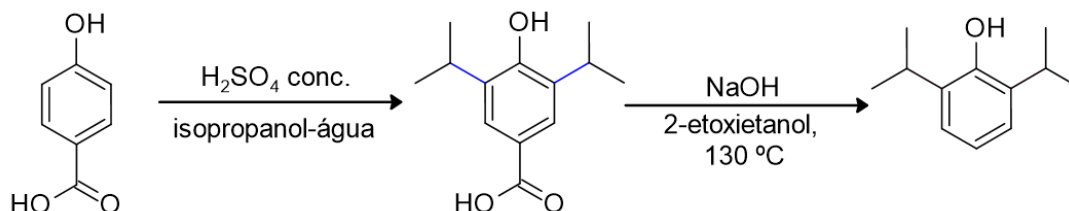
Fonte: Autoria própria baseado em (MOUGEOT et al., 2021).

Os principais subprodutos formados são o 2,4-diisopropilfenol e o 2,4,6-triisopropilfenol, sendo esta uma preocupação pois, por se tratar de um fármaco, é necessário alto grau de pureza.

Com a finalidade de aumentar a seletividade da alquilação, algumas rotas sintéticas foram desenvolvidas utilizando fenóis *para*-substituídos, que impedem a alquilação na posição indesejada e, em sequência, faz-se a remoção deste substituinte (MOUGEOT et al., 2021). Tomando como exemplo, Pramanik et al. (2014), apresenta um mecanismo que utiliza

ácido 4-hidroxibenzoico como reagente de partida. A alquilação é realizada em meio ácido e utilizando isopropanol, seguida da remoção do ácido carboxílico utilizando 2-etoxietanol e NaOH. O procedimento pode ser observado na figura a seguir (Figura 5).

**Figura 5.** Reação de obtenção do propofol a partir do 4-hidroxibenzoico



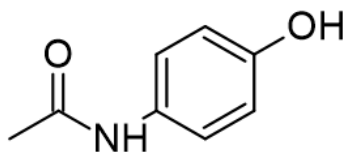
Fonte: Autoria própria adaptado de (PRAMANIK et al., 2014).

A rota proposta apresenta excelentes resultados (99,8% de pureza), porém utiliza 2-etoxietanol, um solvente orgânico determinado como substância de grande preocupação pela ECHA (*European Chemicals Agency*) (ECHA, 2010), devido a sua toxicidade em seres humanos, podendo causar alterações no sistema reprodutivo masculino, anemia, leucopenia dentre outras enfermidades (STANARD, 2014).

### 1.3. Paracetamol

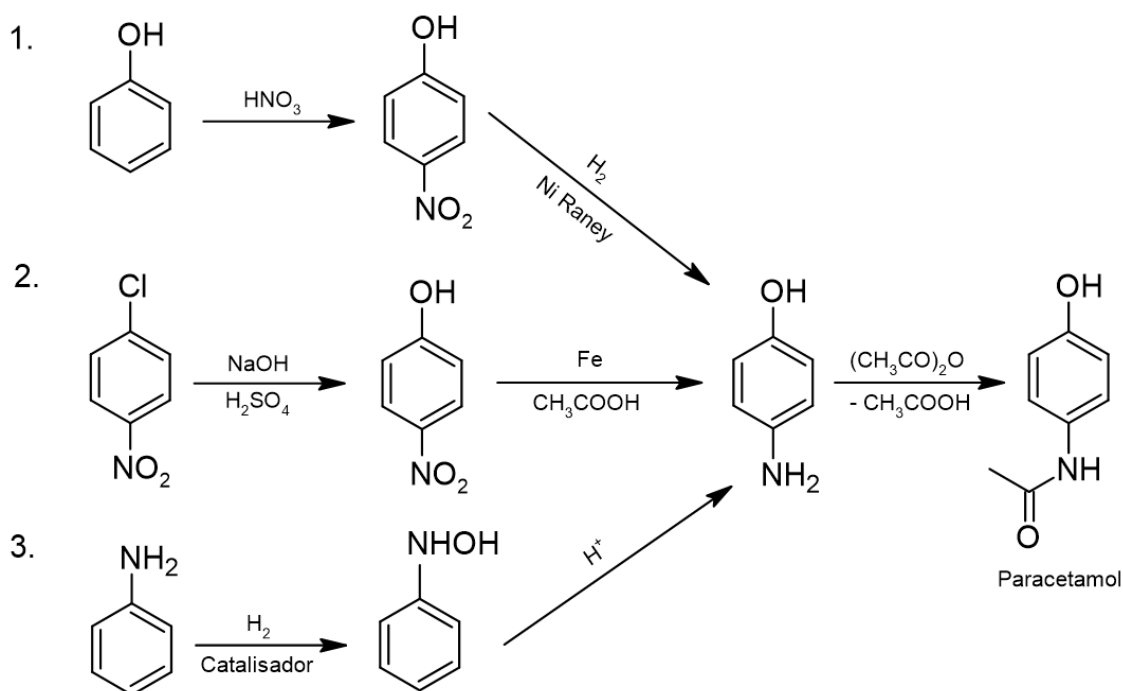
O paracetamol (N-(4-hidroxifenil)etanamida) é um dos analgésicos e antipiréticos mais consumidos no mundo, sendo comercializado livremente em diversos países sob mais de 240 marcas e formas de dosagem (PUZANOVA, 2019). Sintetizado pela primeira vez em 1893, este ganhou espaço após observações de diversos efeitos colaterais causados por outro fármaco, a fenacetina. A partir da década de 1950, o medicamento começou a ser consumido livremente, tornando-se um dos analgésicos não-opioides mais utilizados no mundo (AYOUB, 2021). Apesar de ser livremente consumido, o paracetamol em superdoses, configurada por uma ingestão  $>4\text{ g}$  (ou  $>75\text{ mg/kg}$ ), podem causar potenciais danos fatais no cérebro, rins e fígado (SHARMA e METHA, 2013).

Atualmente este vem sendo um dos medicamentos comumente prescritos durante a pandemia da COVID-19 para tratamento de sintomas leves (FUSI-SCHMIDHAUSER, 2020). Sua estrutura consiste em um fenol que apresenta um grupo N-acetil na posição *para* (Figura 6).

**Figura 6.** Estrutura do paracetamol

Fonte: Autoria própria.

Em razão da importância desse medicamento, existem diversas rotas sintéticas propostas para a obtenção do paracetamol. As mais utilizadas escala industrial são através dos seguintes reagentes de partida: fenol, *p*-nitroclorofenol, nitrobenzeno (SAWALHA, 2018). Em todas estas há a formação do composto *p*-aminofenol seguida da formação da amida através do anidrido acético.

**Figura 7.** Rotas sintéticas para obtenção do paracetamol

Fonte: Autoria própria adaptado de (SAWALHA, 2018).

Com uma produção superior a 100 mil toneladas por ano (JONCOUR et al., 2014) e, com a crescente consumo de paracetamol em diversos países nos últimos anos (HIDER-MLYNARZ et al., 2018; WASTESSION, 2018), o aumento do descarte do produto fora do prazo de validade surge como uma consequência. A importância da reciclagem de medicamentos se torna uma preocupação cada vez mais latente pois, estudos apontam que grande parte da população faz o descarte de fármacos de maneira inadequada por falta de

informação (SILVA, 2020), medicamentos estes que são encontrados facilmente em ecossistemas aquáticos, onde o paracetamol é largamente detectado (PALMA et al, 2018; BRUMOVSKÝ et al, 2017).

A falta de políticas de logística reversa consolidadas para lidar com este tipo de material é evidente. Quando realizado de maneira correta, o descarte consiste na incineração. A incineração pode ter como consequência a formação de gases tóxicos, uma alta demanda energética e consequentemente, o consumo de combustíveis fósseis.

Com o intuito de amenizar os impactos do descarte e novas rotas mais brandas para a síntese de alguns produtos, algumas metodologias para a reciclagem de fármacos descartados estão sendo desenvolvidas. Puzanova et al. (2019), utilizou o paracetamol fora do prazo de validade como reagente para a síntese de diversos compostos orgânicos, sendo utilizado como fonte de 4-aminofenol, através de reações de hidrólise e alquilação, apresentando rendimentos de até 87% com o uso do medicamento vencido e sem purificação prévia. Assim, torna-se conveniente o uso do paracetamol como um reagente de partida, sendo possível realizar estudos com produtos fora do prazo de validade, aplicando conceitos de química circular no processo de obtenção do propofol.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

O presente trabalho tem por objetivo verificar a viabilidade da síntese do propofol a partir de comprimidos de paracetamol, utilizando condições mais brandas e, visando o uso de um sistema “*one-pot*”.

### **2.2. Objetivos específicos**

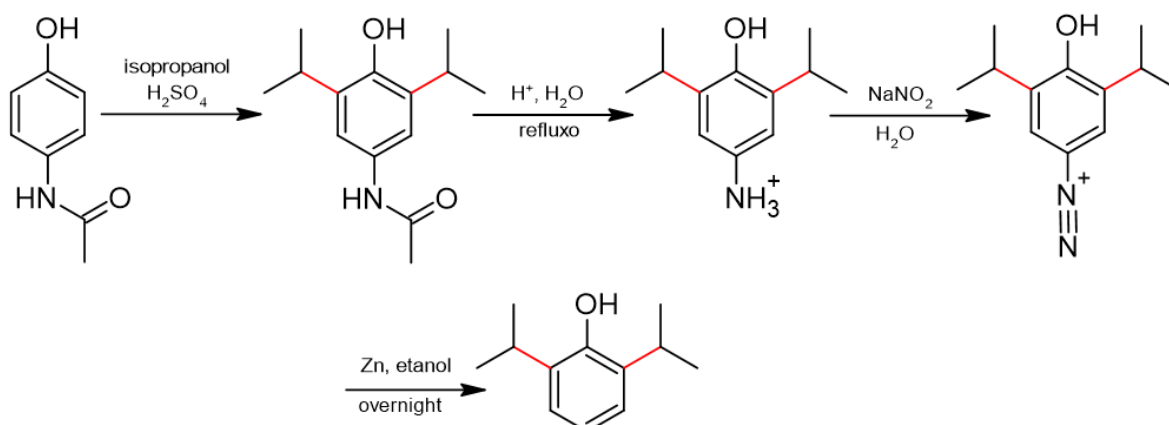
- Avaliar a viabilidade do uso do paracetamol fora do prazo de validade a fim de verificar se a eficácia dos mesmos como reagente para a síntese do propofol.
- Avaliação de rendimento utilizando cromatografia e hidrodestilação como métodos de extração.



### 3. METODOLOGIA

O mecanismo a ser investigado consiste em reações clássicas (Figura 8), como a alquilação via Friedel-Crafts. O N-acetil da molécula de paracetamol pode ser usado como grupo protetor da posição *para*, garantindo a inserção dos grupos isopropil apenas nas posições *orto*. Os processos seguintes consistem na remoção do substituinte da posição *para*. Por serem excelentes grupos abandonadores, a formação do íon diazônio é uma ótima alternativa para lidar com a remoção do grupo, sendo necessário passar por etapas de hidrólise em meio ácido e diazotação utilizando  $\text{NaNO}_2$ . Por fim, a redução do grupo formado dá lugar a um hidrogênio, gerando o produto de interesse.

**Figura 8.** Síntese do propofol a partir do paracetamol



Fonte: Autoria própria.

Como as condições da reação de Friedel-Crafts, da hidrólise e da diazotação exigem condições ácidas (CLAYDEN, 2012), uma abordagem *one-pot*, que consiste em reações sucessivas em um único meio reacional, torna-se uma possibilidade, garantindo uma maior eficiência nas reações e reduzindo consideravelmente os resíduos formados (HAYASHI, 2015).

O mecanismo proposto não apresenta vantagens com relação à economia atômica, porém a aplicação de conceitos de Química Circular, como reaproveitamento de resíduos gerando a circularidade de materiais. Também é interessante viabilizar uma menor demanda energética para a obtenção do propofol, tendo em vista que o mecanismo proposto é realizado a pressão ambiente e em condições mais brandas de temperatura.

## **4. PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1. Equipamentos**

A análise de espectrometria de massas do propofol foi realizada no cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas 4000 Varian (CG-EM), utilizando um analisador do tipo captura de íons, ionização por elétrons como fonte de ionização e operando a 70 eV. As condições de cromatografia utilizadas incluíram uma temperatura do injetor de 220°C, um forno com temperatura variando de 60°C a 230°C com rampa de aquecimento de 10°C/min e fluxo de injeção de 1 mL/min.

Análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em um espectrômetro Varian 500, operando em 500 e 125 MHz, respectivamente para as análises de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Ambos os equipamentos estão alocados na Central Experimental Multiusuário da UFABC – campus Santo André.

### **4.2. Solventes e reagentes**

Os reagentes utilizados são da marca Sigma-Aldrich, enquanto que, os comprimidos de paracetamol foram obtidos em farmácias, sendo utilizadas diversas marcas.

Para as análises espectroscópicas de RMN foi utilizado clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente e, tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

### **4.3. Procedimentos Cromatográficos**

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada em cromatofolhas de gel sílica 60 F254 (indicador vanilina) com 0,25 mm de espessura, em suporte de alumínio (Merck). Foi utilizado um soprador térmico para aquecer as placas e, por fim, estas foram visualizadas em câmara de UV ( $\lambda$  254 e 365 nm).

Para os fracionamentos por cromatografia em coluna, foi utilizada como fase estacionária sílica Flash (35–70 $\mu\text{m}$ ) da Sigma-Aldrich.

### **4.4. Síntese do propofol a partir do paracetamol**

Em um almofariz, com o auxílio de um pistilo foram macerados dois comprimidos de paracetamol (1,5 g, 9,92 mmol), sendo este transferido para um balão de fundo redondo de 100 mL, sendo adicionado em sequência, 1,5 mL de álcool isopropílico (19,6 mmol) e 6 mL

de ácido sulfúrico concentrado (112 mmol). O sistema foi mantido sob agitação por 30 min a 60°C. Em sequência, foram adicionados 6 mL de água destilada à mistura formada. O sistema foi mantido sob refluxo intenso por 3 horas.

Foram adicionados 15 mL de água à mistura ainda quente. O sistema foi então resfriado em um banho de gelo. A seguir, sob agitação, foi adicionado vagarosamente 1,40 g de nitrito de sódio (20,3 mmol) ao balão reacional. A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos. Logo após, 3 g de zinco em pó (45,9 mmol) foi adicionado à mistura, seguido de 30 mL de álcool etílico. O sistema foi mantido sob agitação por 17 horas à temperatura ambiente. O progresso das reações foi monitorado por CCD.

### *Cromatografia em coluna*

Em reações em que o produto final foi isolado via cromatografia de coluna em gel sílica, fez-se uma filtração inicial, para a remoção de resíduos sólidos. Em sequência, foi feita a separação da fase orgânica e aquosa com AcOEt. A fase orgânica foi então coletada e lavada com solução saturada de NaCl, garantindo a remoção de possíveis resquícios de água no meio. Após a nova separação de fases, foi adicionado sulfato de sódio à solução e, por fim, uma filtração simples.

Com relação a cromatografia em coluna utilizou-se uma mistura de solventes (Hex/AcOEt, 9:1) como fase móvel. Com as frações obtidas, foram realizados testes de verificação da presença do propofol via CCD. As frações que apresentaram o material foram então reunidas.

Por se tratar de um processo pouco sustentável, devido ao uso de solventes e sílica com fase estacionária, fez-se estudos para verificar a eficácia de hidrodestilação como método de extração do produto final, evitando o uso de mistura de solventes e, podendo ser facilmente aplicado em larga escala.

### *Hidrodestilação*

No segundo caso, fez-se a destilação da mistura formada. Feita a montagem de um sistema de hidrodestilação, o balão foi posicionado sobre um banho de óleo, a fim de garantir um aquecimento homogêneo do sistema. Inicialmente foi recolhida uma fração, de aproximadamente 30 mL, rica em etanol, sendo verificada a ausência de propofol via CCD. Posteriormente foi recolhida uma fração bifásica de água e propofol, sendo feita a separação do mesmo utilizando acetato de etila. Em seguida, foi feita a lavagem da fração orgânica com

solução saturada de NaCl. Após a separação das fases, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro.

Por fim, para ambos os casos, foi realizada concentração dos volumes obtidos via rotaevaporação e, remoção de água residual foi realizada com o auxílio de uma bomba de vácuo.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

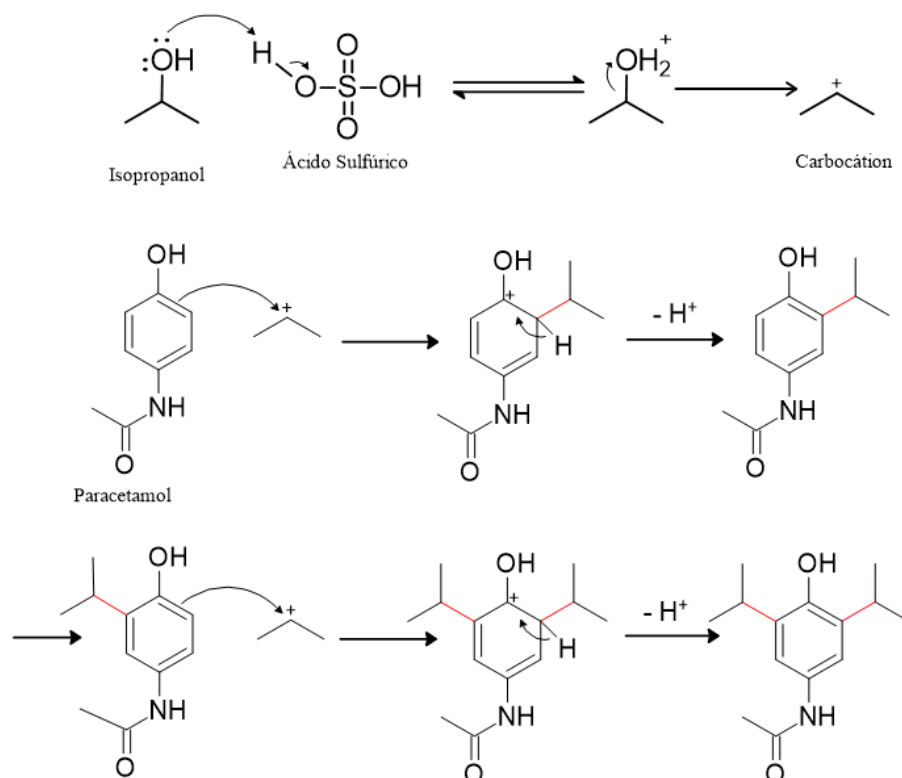
### 5.1. Síntese do propofol

#### 5.1.1. Reação de Friedel-Crafts

O uso de reações previamente conhecidas é de grande auxílio na elucidação do mecanismo. Toma-se como reação inicial a alquilação dos grupos isopropílicos via Friedel-Crafts na presença de ácido sulfúrico concentrado (Figura 9) (CLAYDEN, 2012; PRAMANIK et al., 2014). A reação em ácido sulfúrico é uma opção interessante, devido ao baixo custo dos reagentes e por apresentar condições semelhantes a reações subsequentes, possibilitando que estas sejam realizadas no mesmo recipiente.

A natureza dos substituintes de um anel aromático são de extrema importância em reações de substituição eletrofílica aromática. O grupo OH apresenta propriedades ativantes, consequência do efeito indutivo e da presença de pares de elétrons do oxigênio que, através da estrutura de ressonância permitem que regiões *orto* e *para* sejam mais suscetíveis a ataques eletrofílicos. O grupo acetamida também é um grupo *orto/para* dirigente, porém menos ativante do que a hidroxila presente, sendo esta responsável pela regiosseletividade da alquilação (CLAYDEN, et al. 2012)

**Figura 9.** Mecanismo de reação de Friedel-Crafts em meio ácido



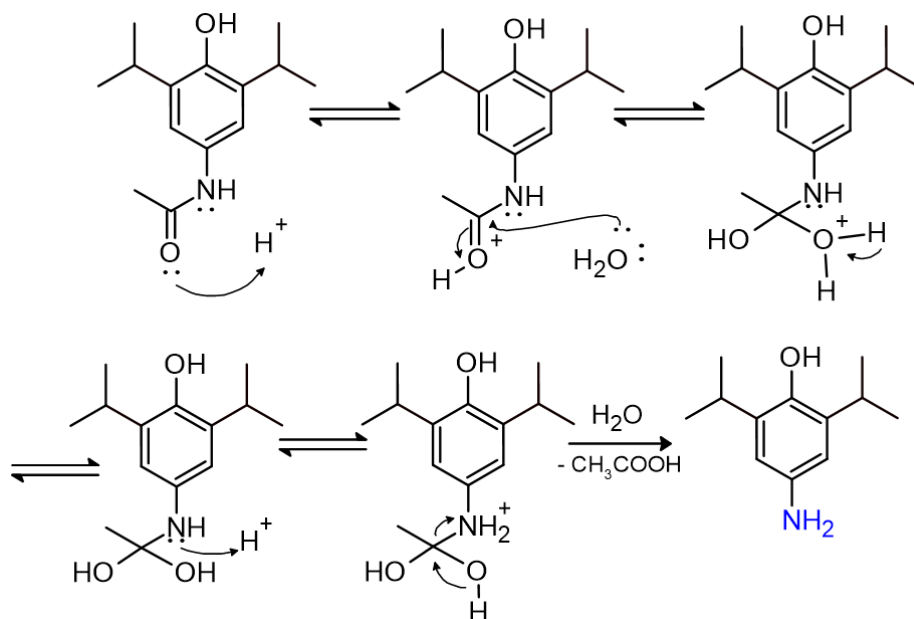
Fonte: Autoria própria.

O produto formado foi isolado, através de um procedimento semelhante ao descrito na etapa de isolamento via cromatografia em coluna, mas utilizando como fase móvel, uma proporção de solventes diferente (Hex:AcOEt 1:4). A reação apresentou um rendimento de 77% e a caracterização foi feita via RMN e EM.

### 5.1.2. Hidrólise

Após a alquilação foi estudada a remoção do grupo acetamido na posição *para*. Inicialmente é realizada a hidrólise do grupo amida em meio ácido (Figura 10), possibilitando que a reação ocorra no mesmo recipiente onde foi realizada a Friedel-Crafts graças às condições previamente utilizadas. O mecanismo promove a formação de ácido acético e o grupamento amino protonado que, precipita em forma de sal ( $NH_3^+$ ) em condições ácidas (CLAYDEN, 2012).

**Figura 10.** Mecanismo de hidrólise do grupo amida em meio ácido



Fonte: Autoria própria.

O tempo de reação e o volume de água necessária para a realização da hidrólise foram monitoradas via CCD (Hex:AcOet 1:4). Em soluções em que fez-se a adição de grandes volumes de água (25 mL), a hidrólise não ocorreu de maneira eficiente (29% de rendimento), enquanto que em concentrações elevadas de ácido, houve uma maior conversão da acetamida em anilina. Foi observada a formação de dois produtos via CCD, sendo possível observar na placa o surgimento de uma mancha avermelhada com o passar do tempo e sob luz UV, um possível indício de que a anilina formada é passível de uma dimerização oxidativa.

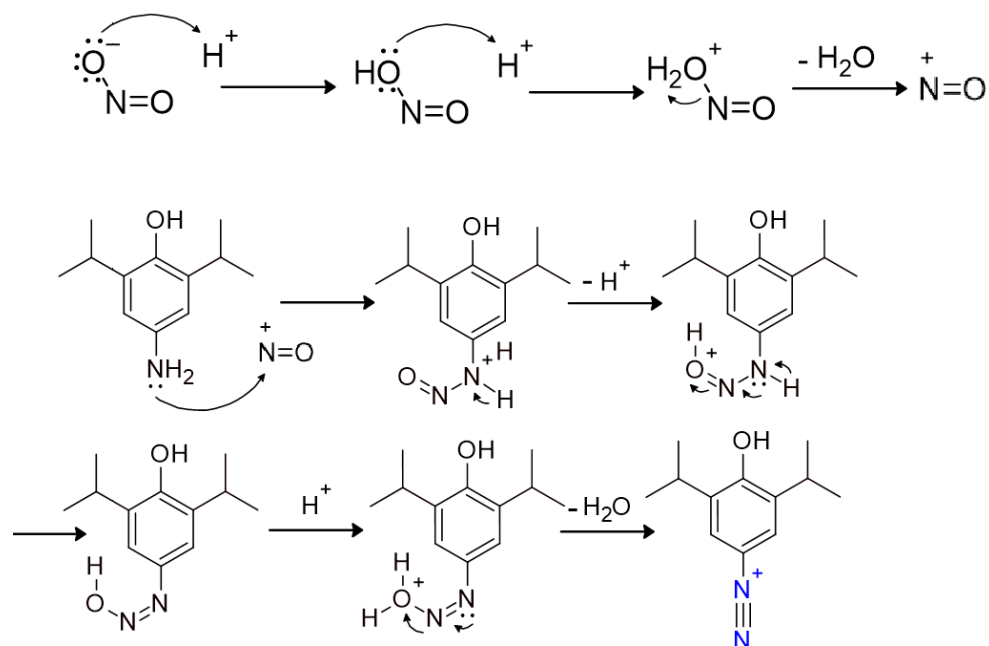
Para verificar o produto obtido, o isolamento foi realizado após a etapa de refluxo. O sal formado foi dissolvido em 20 mL de água e a fase orgânica foi separada com 30 mL de diclorometano. A fase aquosa foi então neutralizada com  $NaHCO_3$  e novamente ocorreu a separação da fase orgânica. Foi realizada a secagem com  $Na_2SO_4$ , filtrado e mantido sob pressão reduzida com o auxílio de uma bomba de alto vácuo. A fim de confirmar a estrutura do composto formado, foram realizadas as análises de massas e RMN do produto isolado. Por fim, o produto foi purificado por cromatografia em coluna.

### 5.1.3. Diazotação

A seguir é feita a diazotação, de modo a gerar um excelente grupo abandonador. Uma reação clássica que consiste na formação do sal diazônio através da reação da amina com  $NO^+$

(Figura 11). Inicialmente ocorre a formação do cátion nitrosônio ( $\text{N}\equiv\text{O}^+$ ) a partir da protonação de nitritos em meio aquoso, gerando ácido nitroso e, a seguir havendo a desidratação deste (CLAYDEN, 2012). Em sequência, ocorre o ataque nucleofílico da anilina seguida de diversas transferências de prótons e, por fim, uma nova ligação N-N.

**Figura 11.** Mecanismo de reação de formação do sal diazônio



Fonte: Autoria própria.

O produto formado não pode ser isolado e caracterizado por questões de segurança. Sais diazônio apresentam uma grande periculosidade devido a característica de uma decomposição violenta em temperaturas superiores a temperatura ambiente. Geralmente são manipulados *in situ* e utilizados imediatamente em reações subsequentes (SHENG, FRURIP e GORMAN, 2015). No experimento em questão, a diazotação foi seguida de uma reação redução.

#### 5.1.4. Redução

Inicialmente, foram realizadas tentativas de redução utilizando ácido fosfínico ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) e bissulfito de sódio ( $\text{NaHSO}_3$ ) (GEOFFROY, 2001), porém não houve detecção dos produtos nas análises de CCD e CG-EM. Redução com alguns metais também foram testadas, sendo o zinco, o metal que apresentou melhores resultados (BAQI e MÜLLER, 2012), obtendo 35% do produto final utilizando 10 equiv., enquanto que com 5 equiv. foi obtido rendimentos de 43%. Reações em escala ligeiramente maiores (9 g de paracetamol) também

apresentaram excelentes rendimentos (47%) e segurança no processo. Os rendimentos podem ser observados na tabela a seguir (Tabela 1).

**Tabela 1.** Rendimentos das reações de síntese do propofol.

Tipo de purificação	Prazo de validade	Rendimento (%)
Cromatografia		35
		43
Hidrodestilação	Dentro do prazo	29
		47
		47
	Fora do prazo	43

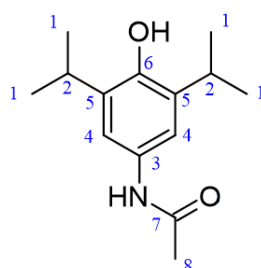
As reações ocorreram sem a purificação prévia do paracetamol e nas análises realizadas não foram observados sinais referentes a outros componentes no produto final, sendo um excelente indício de que os excipientes não interferem no processo. Produtos fora do prazo de validade apresentaram rendimentos semelhantes (43%), confirmando que a metodologia desenvolvida pode ser uma opção interessante para a reutilização de comprimidos de paracetamol descartados.

## 5.2. Caracterização por RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ e CG-EM

### 5.2.1. Reação de Friedel-Crafts

A figura a seguir (Figura 12) apresenta a estrutura do produto previsto para esta etapa de reação com os carbonos numerados, de modo a elucidar a estrutura molecular de acordo com os resultados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

**Figura 12.** Molécula formada na reação de Friedel-Crafts.



Fonte: autoria própria



Com relação ao RMN  $^1\text{H}$  (Figura S1), o primeiro sinal identificado é um duplete em  $\delta$  1,25 ( $J = 5$  Hz, 12H), referente aos hidrogênios  $\text{CH}_3$  dos grupos alquil adicionados (H-1), seguido de um singleto em 2,15 (3H) dos hidrogênios do  $\text{CH}_3$  do grupo acetil (H-8). Um septeto em  $\delta$  3,12-3,18 ( $J = 5$  Hz, 2H) associado ao hidrogênio do CH (H-2). Por fim há a presença de um singleto em  $\delta$  7,17 (2H), associado aos hidrogênios na posição *meta* (H-4) em relação ao grupo OH. Não foi possível observar os sinais referentes ao H dos grupos OH e NH.

Para o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , foram detectados todos os carbonos presentes na molécula (Figura S2). Os carbonos 1 ( $\text{CH}_3$ ), 8 ( $\text{CH}_3$ ) e 2 (CH) são alifáticos e, apresentam deslocamento químico respectivamente, em  $\delta$  22,6 ppm,  $\delta$  24,4 ppm, e  $\delta$  27,3 ppm. Em 116,3 ppm, o sinal dos carbonos do anel aromático presentes nas posições *meta*, em relação a hidroxila (C-4), seguido de um sinal em  $\delta$  130,9 ppm que diz respeito aos C das posições *orto* (C-5). Os carbonos a seguir estão ligados diretamente a grupos eletronegativos sendo, portanto, mais desblindados. Carbonos aromáticos ligados à amina (C-3) e a hidroxila (C-6), apresentaram sinais em  $\delta$  134,3 e  $\delta$  146,9 ppm. Por fim, tem-se o sinal do carbono ligado diretamente ao átomo de nitrogênio e a carbonila (C-7) em  $\delta$  168,9 ppm.

Com relação ao CG-EM (Figura S3), o composto apresentou um único pico, com um tempo de retenção de 17,3 min, indicando uma alta pureza no produto formado. O espectro de massas apresentou fragmentações em  $m/z$  (intensidade relativa): 235,1 ( $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ , 84%), 220,1 (21%), 193,2 (100%), 178,2 (90%), 150,2 (25%), 136 (15%).

### 5.2.2. Reação de hidrólise

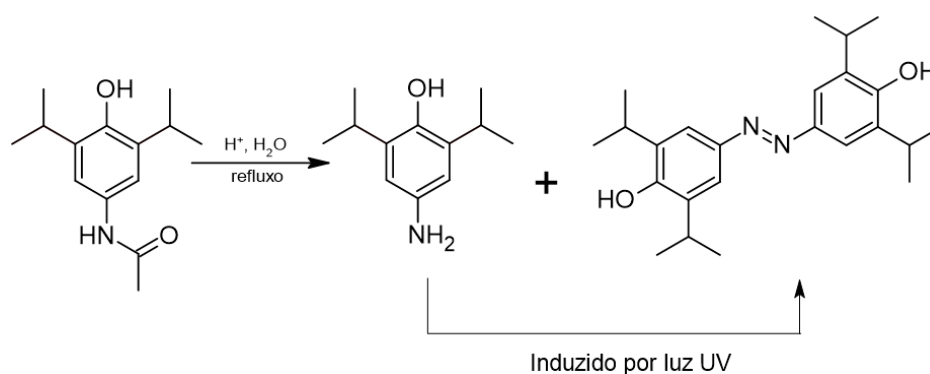
O RMN  $^1\text{H}$  da amina formada na hidrólise apresentou sinais semelhantes ao composto anterior (Figura S4), com sinais em  $\delta$  1,2 (d,  $J = 5$  Hz, 12H) e  $\delta$  2,1 (sept,  $J = 5$  Hz, 2H) que dizem respeito aos H dos grupos isopropílico enquanto que o sinal em  $\delta$  6,4 ppm (s, 2H) está associado aos hidrogênios nas posições *meta* em relação ao OH. Para o segundo composto (Figura S7), foram observadas bandas semelhantes,  $\delta$  1,2 (d,  $J = 5$  Hz, 24H),  $\delta$  3,2 (sept, 4H) e  $\delta$  6,8 (s, 4H) e, um sinal amplo em  $\delta$  4,4 (bs, 2H) associado ao hidrogênios dos grupos OH.

O que diz respeito aos carbonos dos produtos formados, foram observados sinais para os carbonos dos grupos alquil ( $\delta$  27,15 e  $\delta$  22,73) e do anel aromático ( $\delta$  110,9; 135,2; 139,5 e 142,9). Os valores referentes ao composto secundário são semelhantes ao da amina, sendo um indício de que se trata de um dímero (Figura S5 e S8).

Para o CG-EM dos produtos, para a amostra com a amina, na cromatografia foram observados três sinais com tempo de retenção em 11,5 min, 13,6 min e 23,4 min, já para o segundo composto, foi observado um pico em 23,3 min, podendo o última banda da primeira amostra estar associado ao processo de dimerização.

O espectro de massas apresentou as respectivas fragmentações:  $m/z$  (intensidade relativa): 193,1 ( $[M^+]$ , 98%), 178,1 (100%), 150,2 (47%), 136 (22%) e  $m/z$ : 367,2 ( $[M^+-15]$ , 100%), 352,2 (13%), 324,2 (34%), 281,2 (15%), 240,1 (12%), 164,1 (17%), 149,1 (11%). Com os os resultados obtidos, uma estrutura para o subproduto formado foi proposta, como observado na Figura 13.

**Figura 13.** Produtos formados na reação de hidrólise ácida



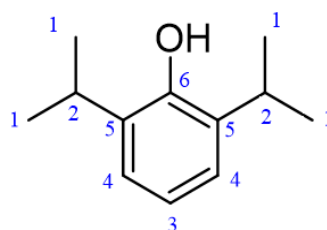
Fonte: autoria própria

Em virtude da dificuldade de realizar a separação dos produtos formados, as etapas seguintes foram realizadas sem isolamento prévio.

### 5.2.3. Propofol

A seguir (Figura 14) apresenta a estrutura do propofol com os carbonos e numerados de acordo com os resultados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

**Figura 14.** Molécula de propofol com carbonos indicados



Fonte: autoria própria

Com relação ao RMN  $^1\text{H}$  (Figura S10), os sinais em  $\delta$  1,28 (d,  $J = 5$  Hz, 12H) e em  $\delta$  3,13-3,22 (sept,  $J = 5$  Hz, 2H) são sinais referentes aos hidrogênios dos grupamentos isopropílicos (H-1 e H-2). Em seguida, o sinal identificado é do hidrogênio ligado ao grupo OH, um singlete, em  $\delta$  4,80 ppm e, apesar de se encontrar ligado a um anel aromático, a presença dos grupos alquil nas posições *orto* faz com que a blindagem do H seja semelhante a de uma hidroxila comum.

O tripleto em  $\delta$  6,90 ( $J = 5$  Hz, 1H), relativo ao H da posição *para* (H-3), ao passo que, há a presença de um duplete em  $\delta$  7,07 ( $J = 5$  Hz, 2H), associado aos hidrogênios na posição *meta* (H-4) em relação ao grupo OH. Os sinais são convenientes, pois espera-se que o hidrogênio da posição *para* seja menos blindado que os da posição *meta* em decorrência dos grupos alquila presentes nas posições vizinhas.

Para o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura S11), foram detectados todos os carbonos presentes na molécula. Os carbonos 1 ( $\text{CH}_3$ ) e 2 (CH) apresentam deslocamento químico semelhante aos apresentados anteriormente, em  $\delta$  22,7 ppm e  $\delta$  27,13 ppm. Em 120,6 ppm, o sinal do C do anel aromático presente na posição *para*, em relação a hidroxila, seguido de um sinal em  $\delta$  123,4 ppm que diz respeito aos C das posições vizinhas deste. Por fim, tem-se o sinal do carbono aromático ligado diretamente ao átomo de oxigênio da hidroxila em  $\delta$  149,9 ppm sendo, portanto, mais desblindado.

A cromatografia em fase gasosa apresentou um pico com tempo de retenção em 10,02 min, indicando que a amostra apresenta 94,6% de pureza, já o espectro de massas apresentou picos associados às fragmentações em  $m/z$  (intensidade relativa): 178,0 ( $[M]^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ , 24%), 163 (100%), 121 (25%), 117,1 (16%) e 107,1 (15%), onde o software do equipamento associou o espectro gerado ao da estrutura do propofol presente no banco de dados de referência (NIST) (Figura S13), sendo um excelente indício da obtenção do produto de interesse. Por fim, tanto os resultados de RMN quanto de EM são compatíveis com os reportados na literatura, confirmando a viabilidade do processo (PRAMANIK et al., 2014; MOUGEOT et al., 2021).

O projeto em questão foi realizado em colaboração com o aluno de mestrado Leonardo Costa Messina e os resultados foram recentemente publicados na revista ACS Sustainable Chemistry & Engineering (MESSINA, ESPINDOLA e OMORI, 2023).

## 6. CONCLUSÃO

Foi possível promover a síntese do anestésico propofol utilizando paracetamol como reagente de partida através de reações clássicas, tendo boa reprodutibilidade e pureza de 94,6%. A potencial escalabilidade da reação também parece coerente, pois todo o processo foi realizado de forma segura, graças ao uso de sistema *one-pot*, possibilitando o manuseio de sais de diazônio em um sistema aquoso.

Além dos resultados satisfatórios obtidos, a rota proposta também pode ser considerada verde, devido ao único meio reacional, uso de solventes mais ecológicos (água, acetato de etila e etanol), condições mais brandas de pressão, reduzindo o gasto energético, a possibilidade realizar a extração via hidrodestilação e, por fim, possibilitando a reciclagem de um fármaco que seria incinerado no processo de descarte.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTÔNIO CARLOS, Prefeitura Municipal de. Secretaria de Saúde e Desenvolvimento Social. Nota de esclarecimento: Laboratórios têm falta de matéria-prima e cidades brasileiras já sentem efeito com falta de medicamentos. 2022. Disponível em: <<https://www.antoniocarlos.sc.gov.br/noticias/ver/2022/09/nota-de-esclarecimento-laboratorios-tem-falta-de-materia-prima-e-cidades-brasileiras-ja-sentem-efeito-com-falta-de-medicamentos>>. Acesso em: 03 mar. 2023.

AYOUB, Samir S. *Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action*. **Temperature**, 8:4, 351-371, 2021

AZHAR, ESAM I. et al. *Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus*. **The New England Journal of Medicine**, 370,(26), 2499-2505, 2014.

BAQI, Younis; MÜLLER, Christa E. *Efficient and mild deamination procedure for 1-aminoanthraquinones yielding a diverse library of novel derivatives with potential biological activity*. **Tetrahedron Letters**, 53(50), 6739–6742, 2012.

BERNARDE, Heber. D; SILVA, Jurandi. F. Atuação da Gestão Estadual na Crise dos Medicamentos: um Relato sobre o Kit Intubação. Coleção COVID-19. Disponível em: <[https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1\\_2021/01-boletim/pagina-intubacao/ATUA%C3%87%C3%83O\\_DA\\_GEST%C3%83O\\_ESTADUAL\\_NA\\_CRISE\\_DOS\\_MEDICAMENTOS\\_UM\\_RELATO\\_SOBRE\\_O\\_KIT\\_INTUBA%C3%87%C3%83O.pdf](https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1_2021/01-boletim/pagina-intubacao/ATUA%C3%87%C3%83O_DA_GEST%C3%83O_ESTADUAL_NA_CRISE_DOS_MEDICAMENTOS_UM_RELATO_SOBRE_O_KIT_INTUBA%C3%87%C3%83O.pdf)> Acesso em: 12 Dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações sobre intubação orotraqueal em pacientes com Covid-19. **COVID-19: Publicações Técnicas**, DF, 13 de mai. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Informativa: medicamentos para a intubação orotraqueal. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília**, DF, 19 de mar. 2021.

BRITO, et al. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. **Vigil. sanit. debate**, 8(2):54-63, 2020.

BRUMOVSKÝ, Miroslav; BEČANOVÁ, Jitka; KOHOUTEK, Jiří; BORGHINI, Mireno; NIZZETTO, Luca. *Contaminants of emerging concern in the open sea waters of the Western Mediterranean*. **Environmental Pollution**, 229, 976–983, 2017.

COSTA, Rosa M. C. A. Uso de ensino baseado em simulação para técnica básica de intubação endotraqueal via orotraqueal. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ensino Médico) – Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart. *Organic Chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press: Oxford, 2012.

CURCIO, Juliana et al. Descrição de vírus pertencentes à família coronaviridae em morcegos no cerrado central-brasileiro. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 26(S1):101736, 2022.

ECHA. *Candidate List of substances of very high concern for Authorisation*. **European Chemical Agency**, 2010. Disponível em: <<https://echa.europa.eu/documents/10162/f25b7ab7-c339-4b4a-900b-7a2d38c32c1f>>. Acesso em: 12 Dez. 2022.

FARRELL, Natalija M.; HAYES, Bryan D; LINDEN, Judith. *A. Critical medication shortages further dwindling hospital resources during COVID-19*. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 40, p. 202-203, 2021.

FILHO, Paulo Sérgio da Paz Silva et al. *Pneumonia caused by COVID-19 and the importance of diagnosis as a benefit for treatment*. **Research, Society and Development**, 10, n. 5, p. e14710514600, 2021.

FUSI-SCHMIDHAUSER, Tanja.; PRESTON, Nancy J.; KELLER, Nikola; GAMONDI, Claudia. *Conservative management of COVID-19 patients-emergency palliative care in action*. **J. Pain Symptom. Manag**, 60, e27–e30, 2020.

GEOFFROY, OTTO J; MORINELLI, THOMAS A; MEIER, G. PATRICK. *Chemoselective one-pot reductive deamination of aryl amines*. **Tetrahedron Letters**, 42(32), 5367–5369, (2001).

GLEN, John B. *The Discovery and Development of Propofol Anesthesia: The 2018 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award*. **JAMA**, 320(12), 1235–1236, 2018.

HAYASHI, Yujiro. *Pot economy and one-pot synthesis*. **Chemical Science**, 7(2), 866–880, 2016.

HCFMUSP. Protocolo de Via Aérea na Emergência, 2019. Disponível em: <<https://www.emergenciausp.com.br/wp-content/uploads/2019/05/Protocolo-de-Via-A%C3%A9rea-na-Emerg%C3%Aancia-HCFMUSP-2019.pdf>>. Acesso em 06 mar. 2023

HIDER-MLYNARZ, Karima; CAVALIÉ, Philippe; MAISON, Patrick. *Trends in Analgesic Consumption in France Over the last 10 Years and Comparison of Patterns Across Europe*. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 84(6), 1324–1334, 2018.

JONCOUR, Roxan; DUGUET, Nicolas; MÉTAY, Estelle; FERREIRA, Amadéo; Lemaire, Marc. *Amidation of phenol derivatives : a direct synthesis of paracetamol (acetaminophen) from hydroquinone*. **Green Chemistry**, 16, 2997-3002, 2014,.

MARIK, Paul E. *Propofol: Therapeutic Indications and Side-Effects*. **Current Pharmaceutical Design**, 10, 3639-3649, 2004.

MEMISH, ZIAD A; PERLMAN, STANLEY; VAN KERKHOVE, MARIA D; ZUMLA, ALIMUDDIN. *Middle East respiratory syndrome*. **The Lancet**, 395(10229), 1063–1077, 2020.

MESSINA, Leonardo C; ESPINDOLA, Carollyny S; OMORI, Alvaro T. *Direct One-Pot Synthesis of Propofol from Paracetamol Tablets*. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 11 (5), 1638-1642, 2023.

MOUGEOT, Romain; JUBAULT, Philippe.; LEGROS, Julien.; POISSON, Thomas. *Continuous Flow Synthesis of Propofol*. **Molecules**, 26, 7183, 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Folha informativa sobre COVID-19. Organização Mundial da Saúde (OMS). Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19>>. Acesso em 02 mar. 2023.

ORSER, Beverley A; BERTLIK, Maria; WANG, Lu-Yang; MACDONALD, John F. *Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones*. **British Journal of Pharmacology**, 116(2):1761-8, 1995.

PAINEL CORONAVÍRUS. Coronavírus Brasil. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>.

Acesso em: 20 de dez. 2022.

PALMA, Tânia L; DONALDBEN, Mbagag. N; COSTA, Maria C; CARLIER, Jorge. D. *Putative Role of Flavobacterium, Dokdonella and Methylophilus Strains in Paracetamol Biodegradation*. **Water, Air, & Soil Pollution**, 229(6), 2018.

PRAMANIK, Chinmoy; KOTHARKAR, Sandeep; PATIL, Pradip; GOTRANE, Dinkar; MORE, Yogesh; BORHADE, Ajit; CHAUGULE, Balaji; KHALADKAR, Tushar; NEELAKANDAN, K.; CHAUDHARI, Ashok; KULKARNI, Mukund G.; TRIPATHY, Narendra K.; GURJAR, Mukund K.. *Commercial Manufacturing of Propofol: Simplifying the Isolation Process and Control on Related Substances*. **Org. Process Res. Dev**, 18, 152-156, 2014.

SAHINOVIC Marko M; STRUYS Michel M. R. F.; ABSALOM Anthony R.. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol*. **Clin Pharmacokinet** 57(12):1539-1558, 2018.

SAWALHA, Rawan. *Integrated Synthesis and Crystallization for the Continuous Manufacturing of Paracetamol*. Graz University Technology: Master's degree programme: Chemical and Pharmaceutical Engineering, 2018

SHENG, Min; FRURIP, Dave; GORMAN, Dave. *Reactive chemical hazards of diazonium salts*. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, 38, 114–118, 2015.

SILVA, Gabriela. S; FERREIRA, João. P. A; NEVES, Lorena.; CAMARGO, Laysa. A; CUNHA, Bruna. P; RIVELLO, Bárbara. G; ÁVILA, Renato. I. Análise dos resíduos farmacêuticos recebidos em práticas educativas para promoção do descarte consciente de medicamentos vencidos ou em desuso no estado de Goiás, Brasil. **Vigilância Sanitária em Debate**, 8(1):22-30, 2020.

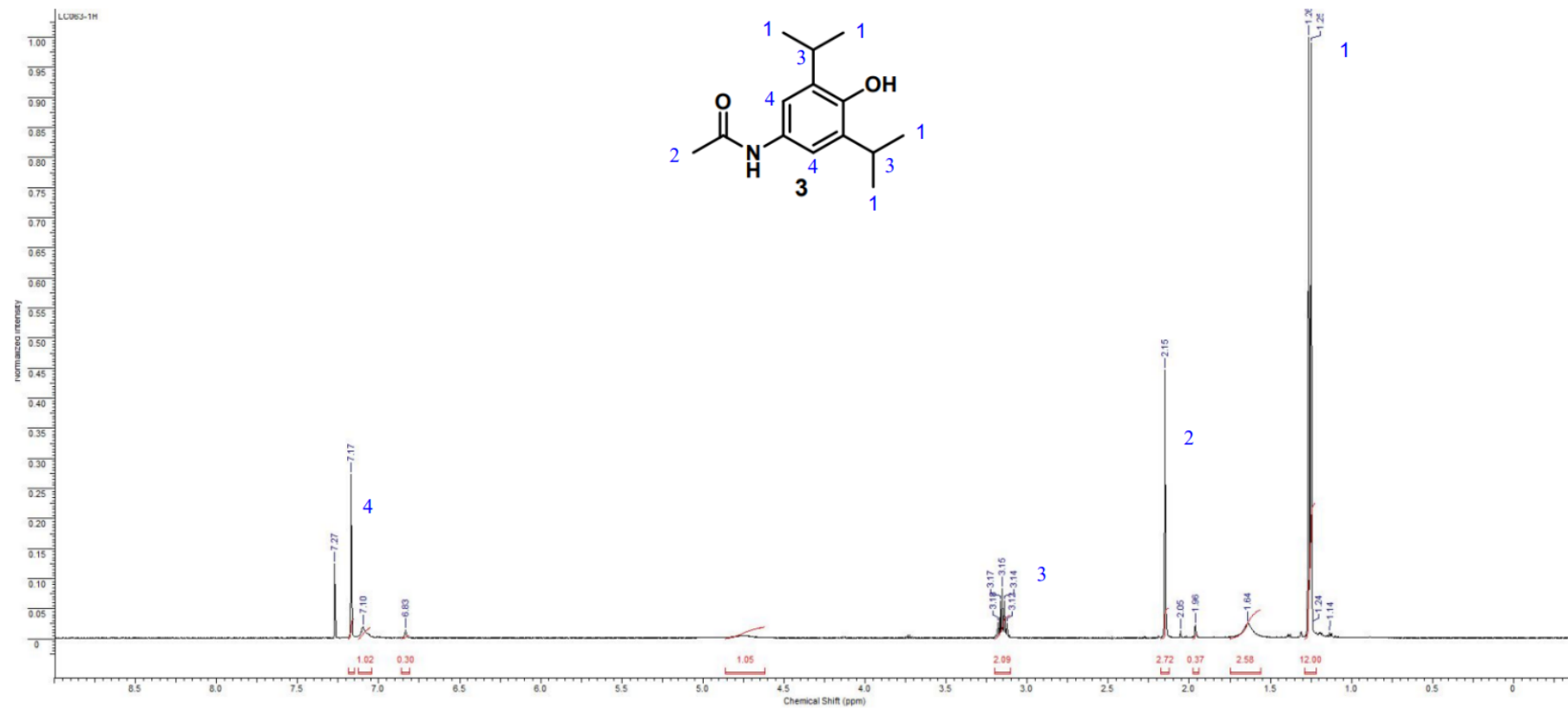
STANARD B. *2-Ethoxyethanol*. **Encyclopedia of Toxicology**, 503-505, 2014.

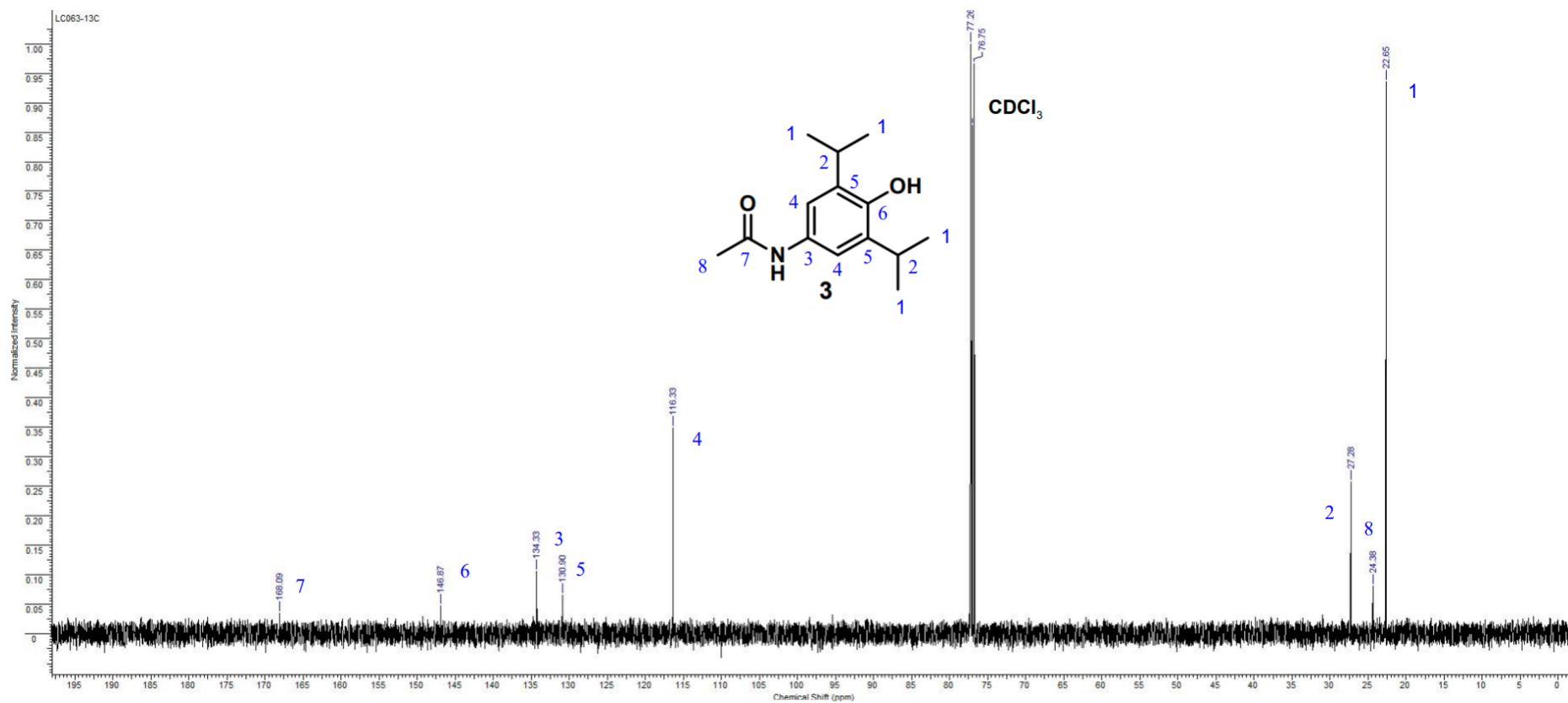
WASTEESON, Jonas W; MARTIKAINEN, Jaana E; ZOËGA, Helga; SCHMIDT, Morten; KARLSTAD, Øystein; POTTEGÅRD, Aanton. *Trends in Use of Paracetamol in the Nordic Countries*. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, 123: 301-307, 2018.



XIAO, Jinglei.; CHEN, Zhengguo.; YU, Buwei. *A Potential Mechanism of Sodium Channel Mediating the General Anesthesia Induced by Propofol*. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, 14, 1-16, 2020.

## ANEXOS

Figura S1.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do produto formado após reação de Friedel-Crafts

**Figura S2.**  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do produto formado após reação de Friedel-Crafts

**Figura S3.** Cromatograma e espectro de massas do produto formado após reação de Friedel-Crafts. Condições CG: Injetor 220 °C, Proporção de divisão 1:20, forno 60 a 230 °C (10 °/min), Fluxo 1 mL/min

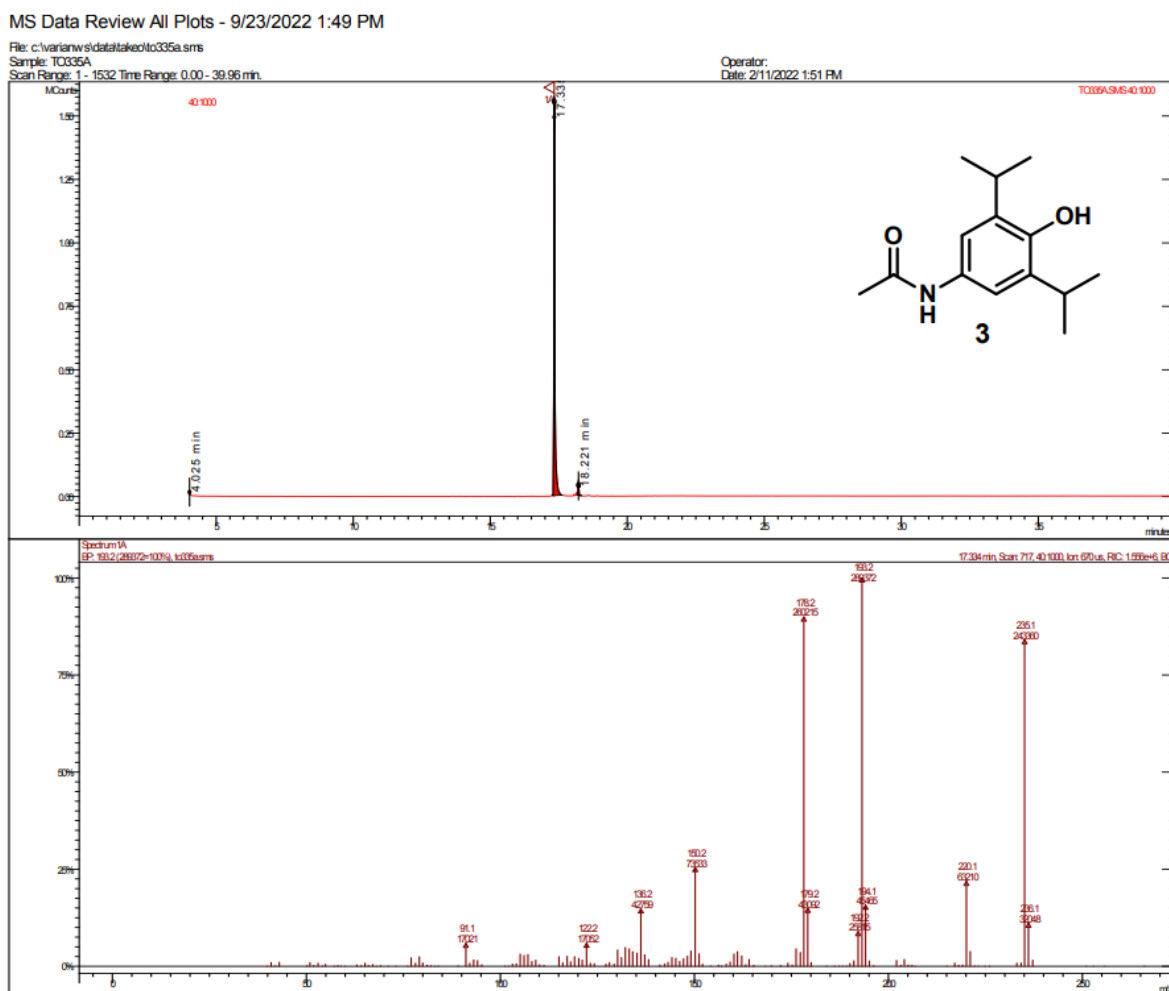


Figura S4.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) da amina formada após hidrólise em condições ácidas

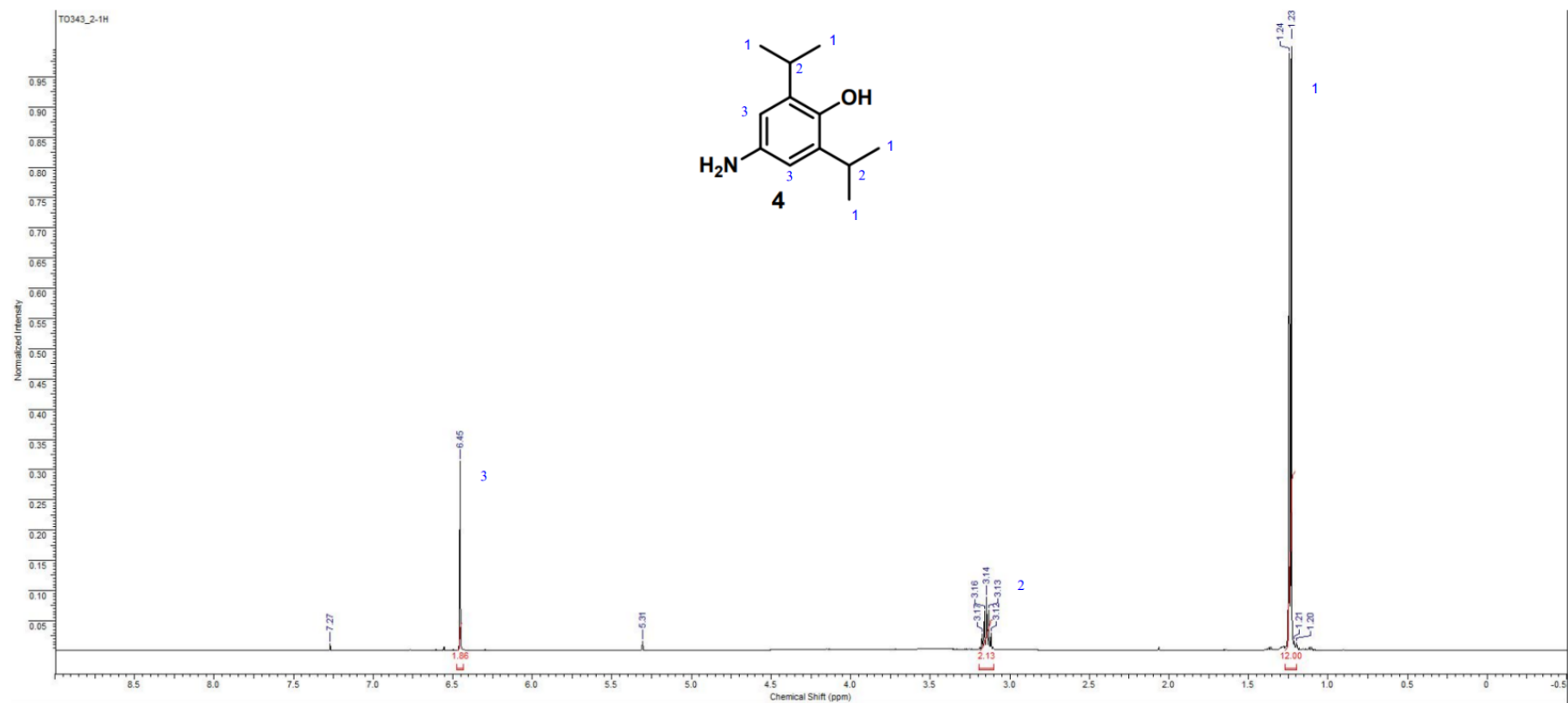
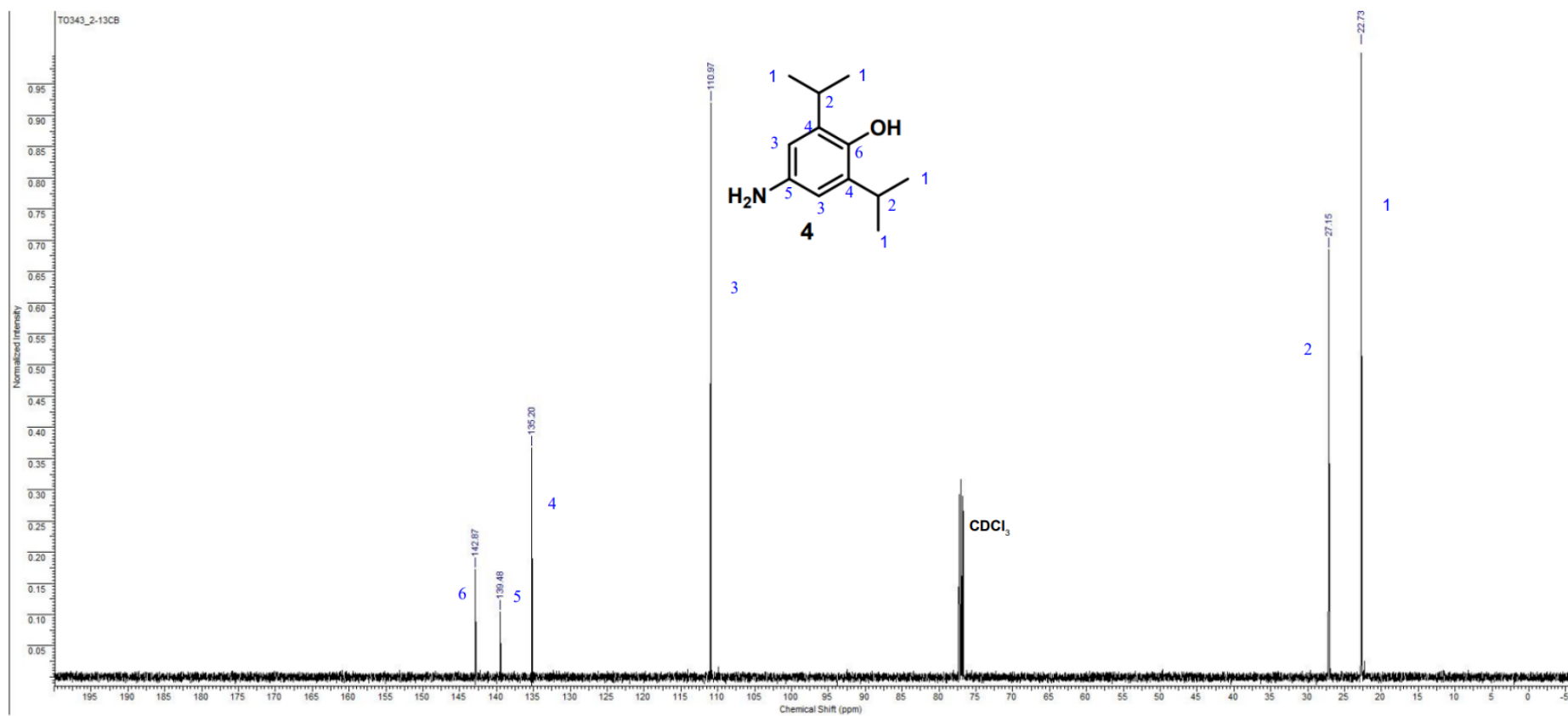


Figura S5.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) da amina formada após hidrólise ácida



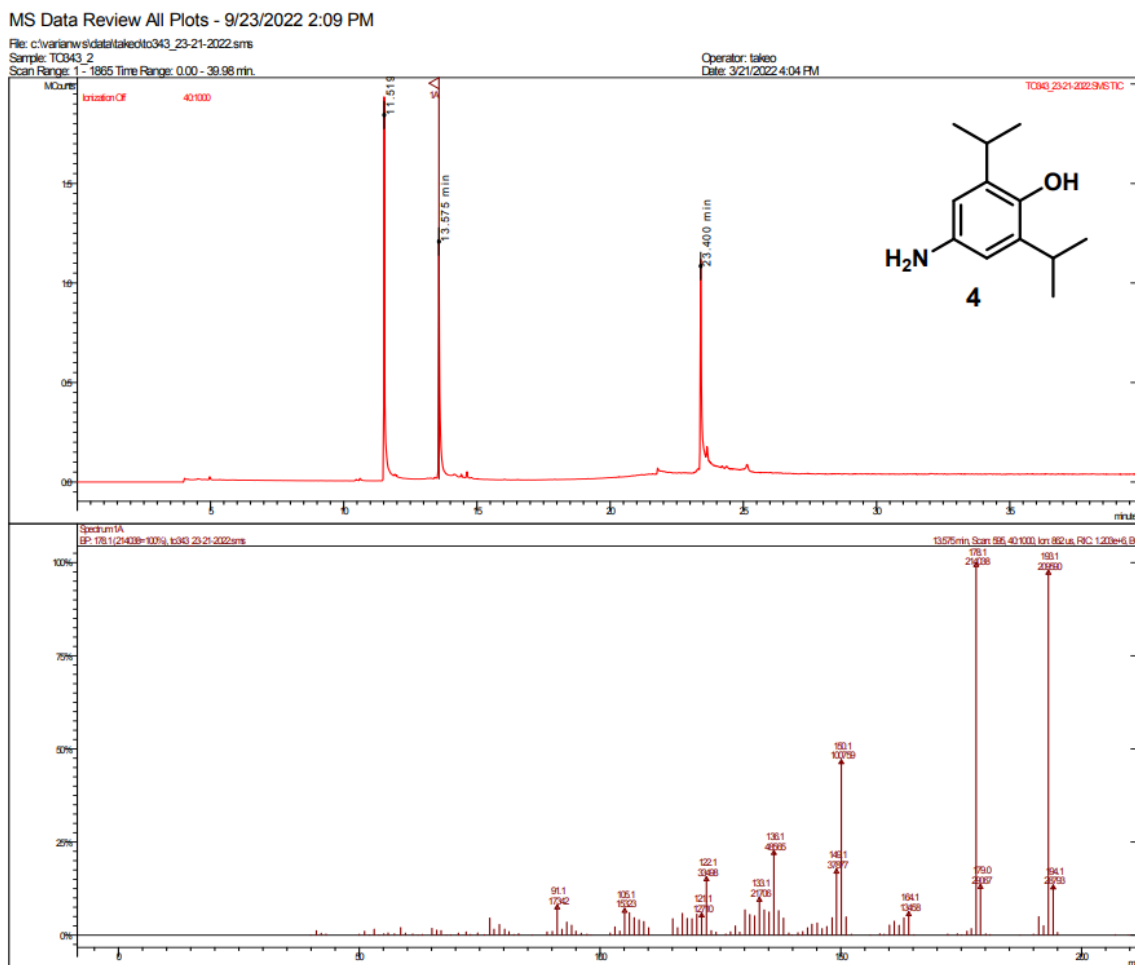
**Figura S6.** Cromatograma e espectro de massas da amina formada após hidrólise ácida

Figura S7.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do subproduto formado na etapa de hidrólise

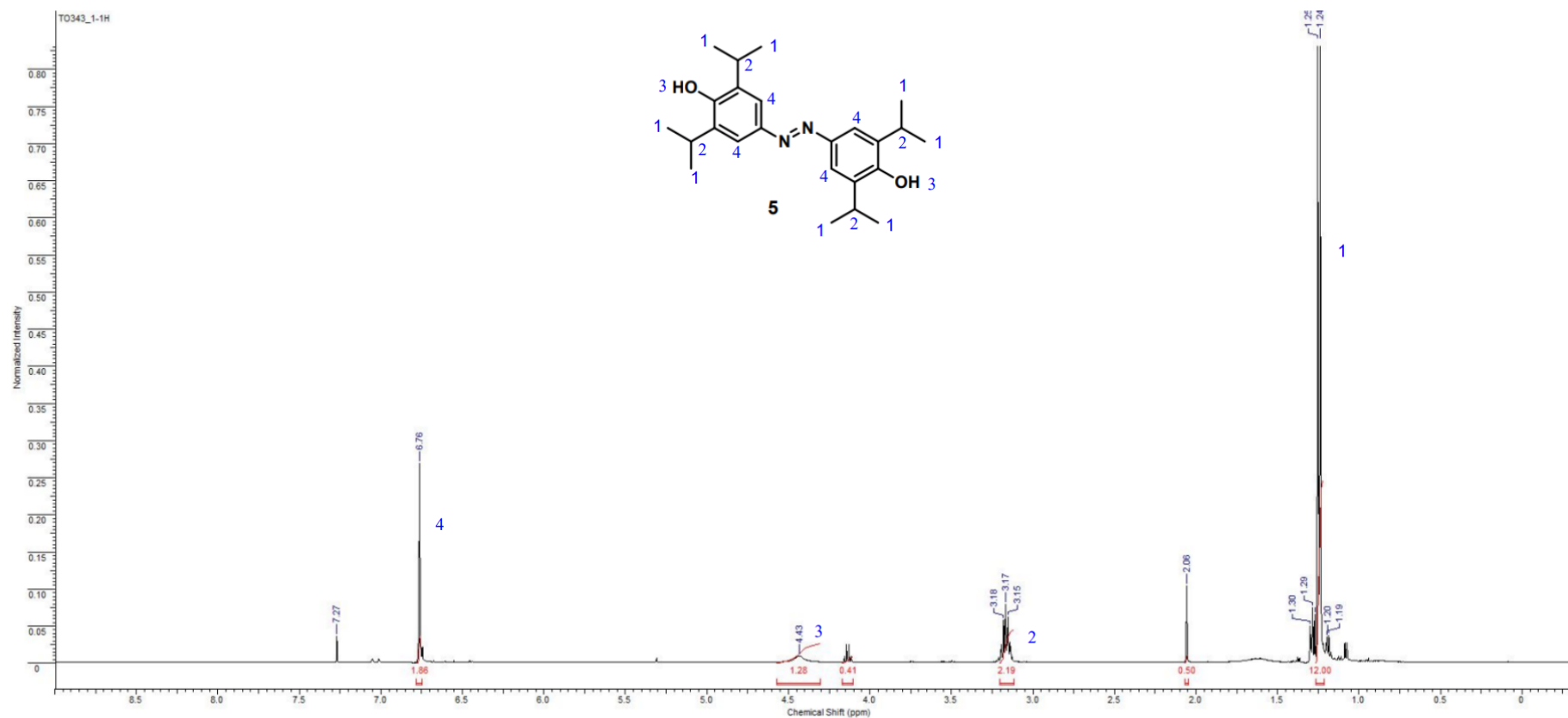
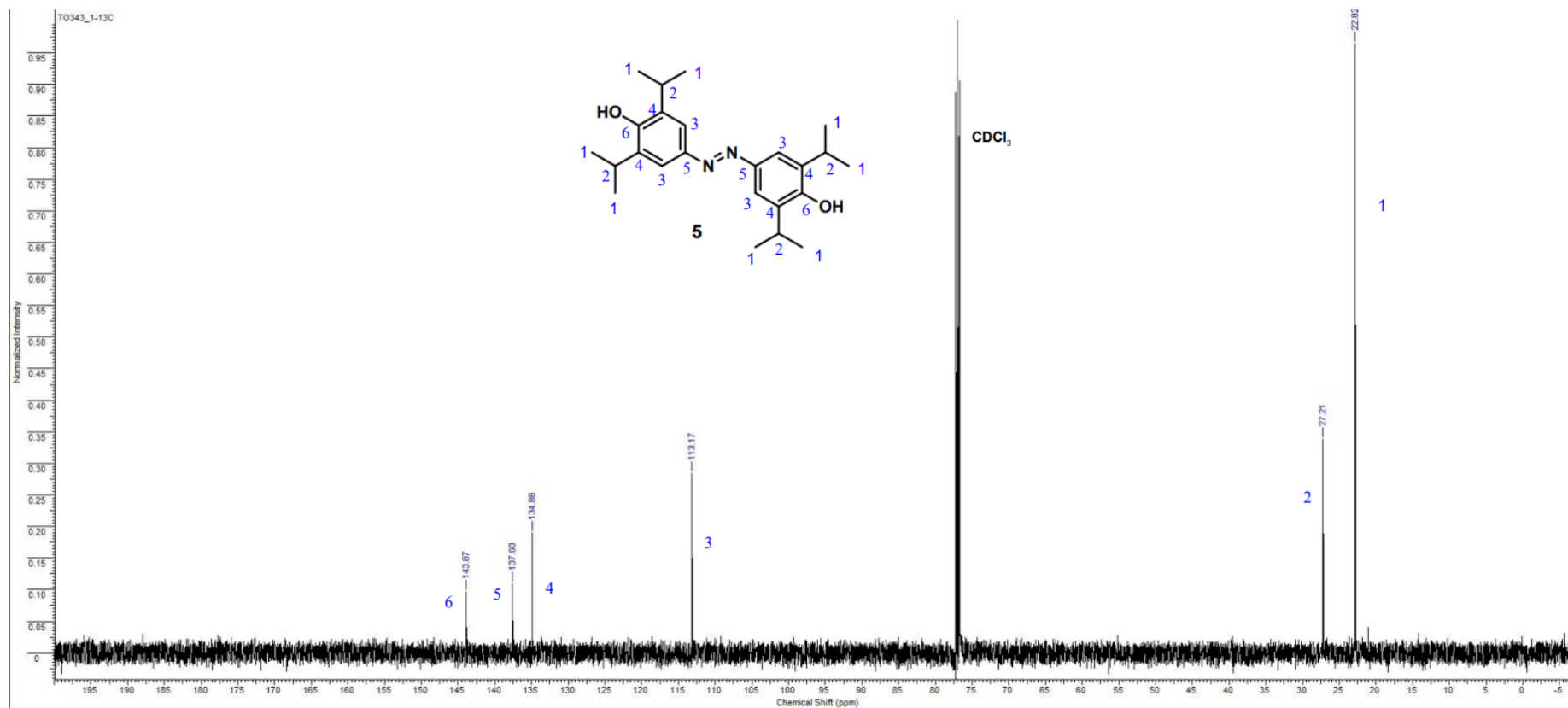
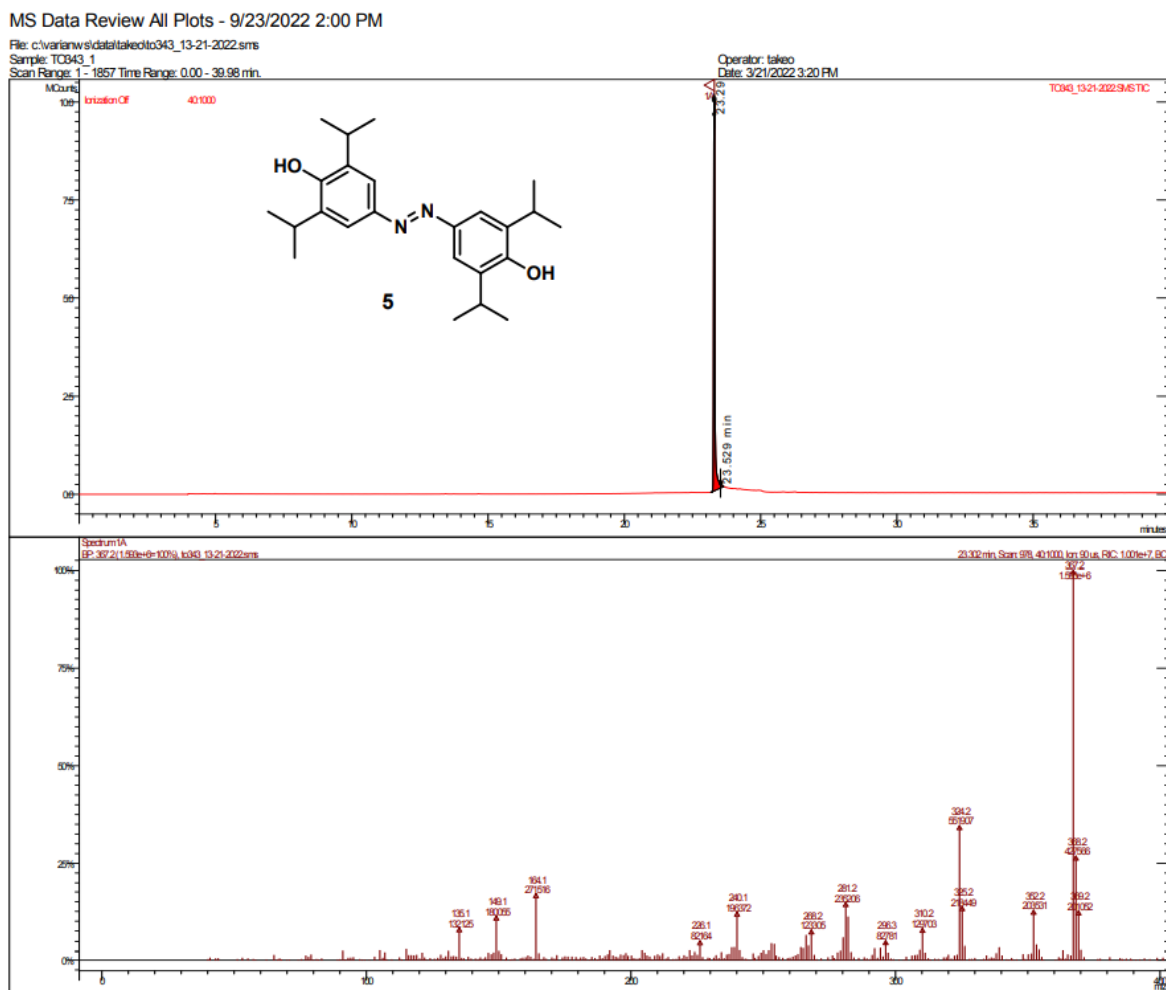
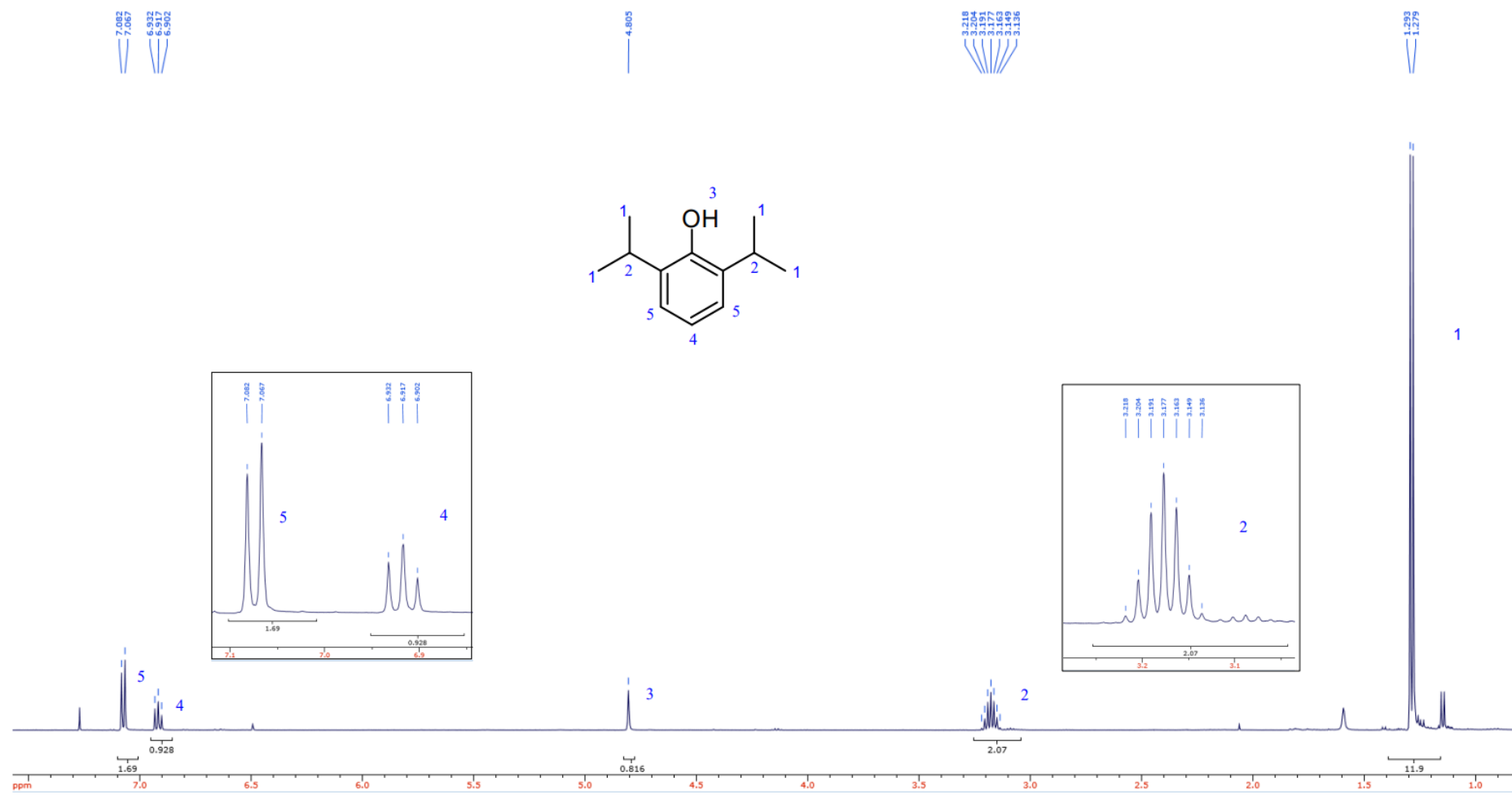




Figura S8.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do subproduto formado na etapa de hidrólise



**Figura S9.** Cromatograma e espectro de massas do subproduto formado na hidrólise

**Figura S10.**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) propofol

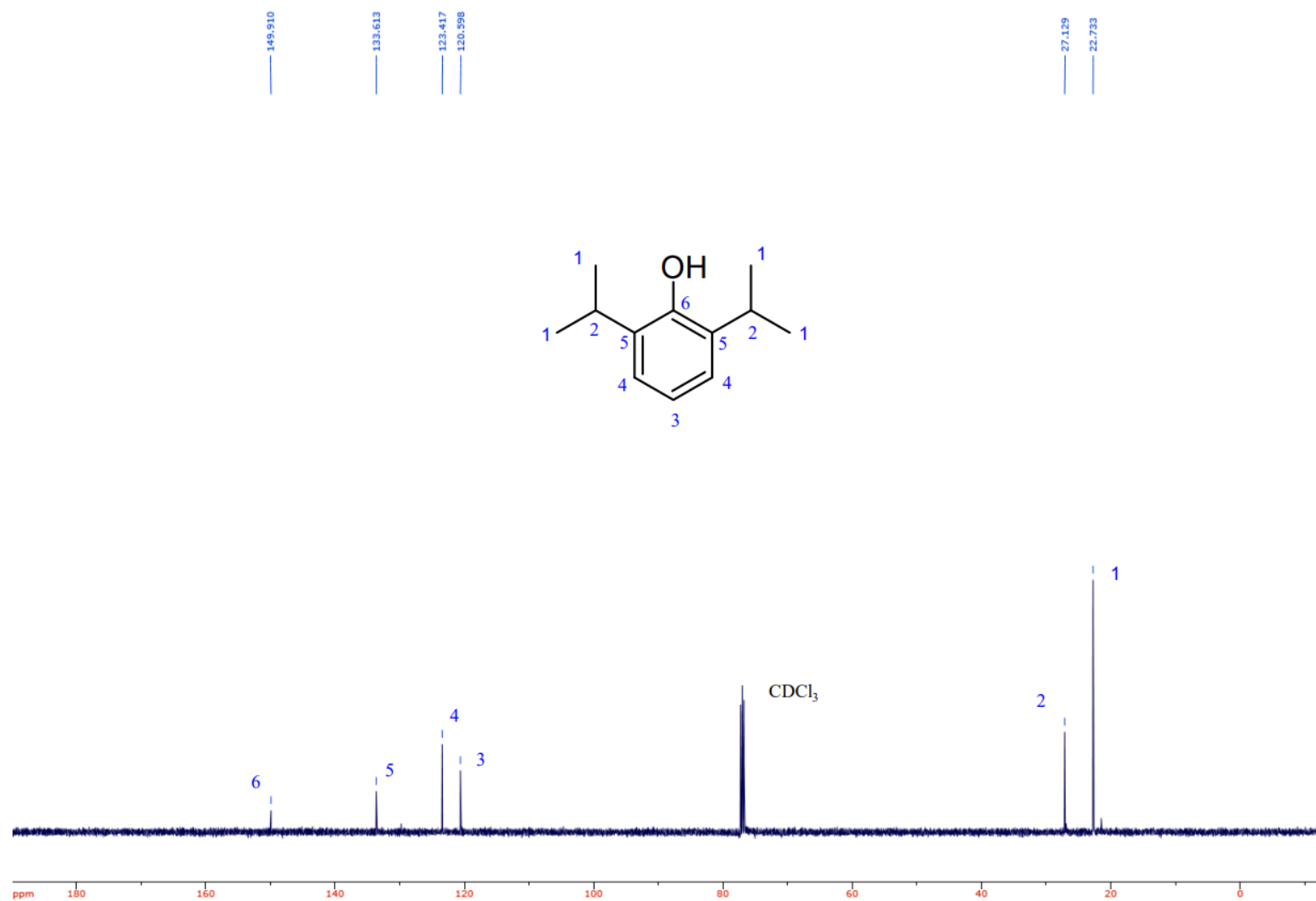
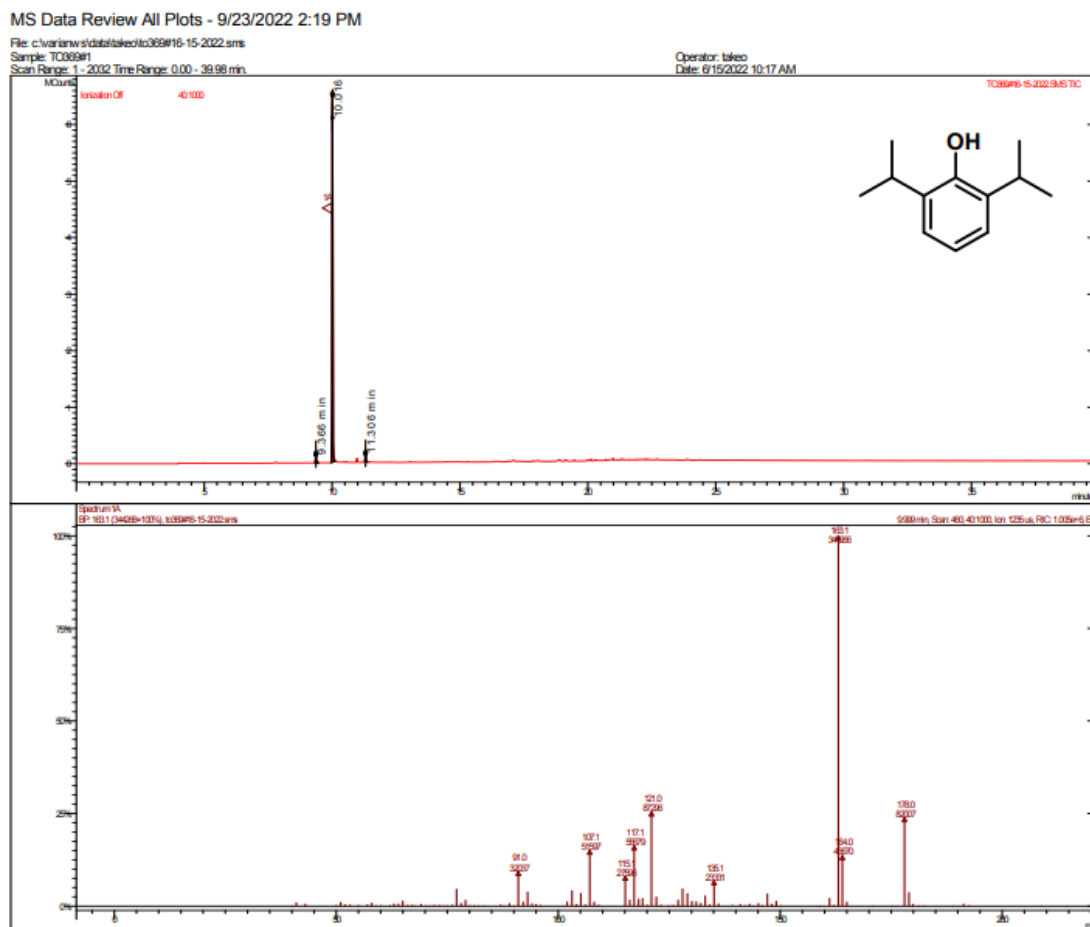
**Figura S11.**  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) propofol

Figura S12. Cromatograma e espectro de massas propofol



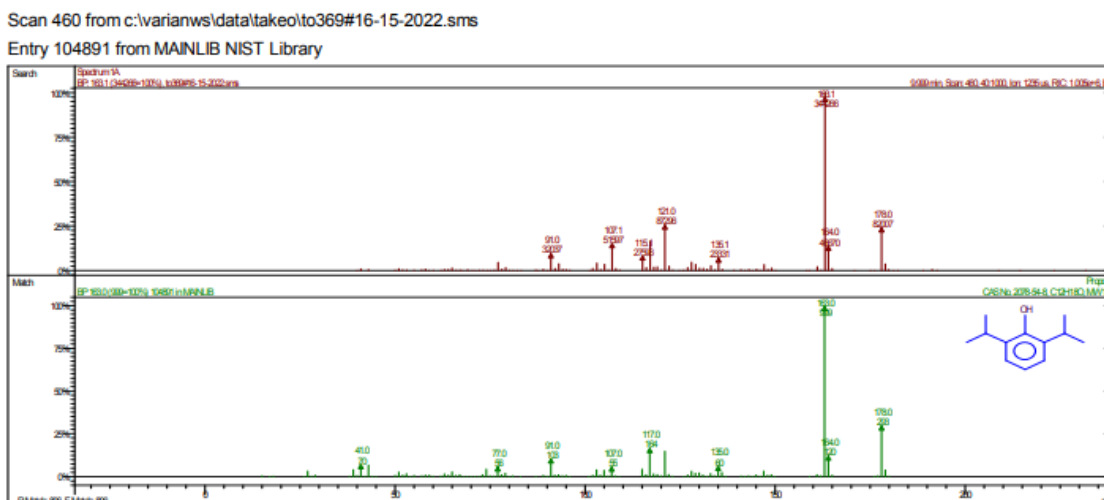
Plot 1. to369#16-15-2022.sms - 6/15/2022 10:17 AM

Parameters:  
 Peak Width (sec):  
 Slope Sensitivity (SN):  
 Tangent %:  
 Peak Size Reject (counts):  
 Smoothing:  
 Spike Threshold Factor:  
 Noise:

From Data File  
 4.0  
 20  
 10  
 2000  
 None  
 None  
 Peak to Peak

	Retention Time	Area	% of Total	Signal/Noise	Scan Description
1.	9.366	289253	2.610	227	Merged
2.	10.016	1.048e+7	94.568	5848	Merged
3.	11.306	312784	2.822	64	Merged

**Figura S13.** Comparação entre cromatograma do produto final e do propofol e livreria NIST



1st Spectrum from c:\varianws\data\takeo\to369#16-15-2022.sms  
Scan No: 460, Time: 9.999 minutes  
No averaging. Background corrected.  
Comment: 9.999 min. Scan: 460 40:1000 Ion: 1235 us RIC: 1.020e+6  
Pair Count: 312 MW: 0 Formula: None  
CAS No: None Acquired Range: 39.5 - 1000.5 m/z

Method External EI, Time: 0.00 - 40.00, Centroid  
Seg 1, FIL/MUL DELAY, Time: 0.00- 4.00, Filament Off  
Seg 2, <No Description>, Time: 4.00-40.00, Channels: 1  
Chan 1, Full EI - Auto  
Product Mass Range: 39.5 - 1000.5 m/z

Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm
40.0	151	0	90.1	87	0	136.1	1983	6
41.0	3033	9	91.0	32037	93	139.2	566	2
43.0	1744	5	92.1	3689	11	141.0	1423	4
50.0	489	1	93.1	12847	37	142.1	180	1
51.0	3341	10	94.1	2015	6	143.1	1700	5
52.0	1070	3	95.0	1553	5	144.0	126	0
53.1	869	3	96.0	532	2	145.1	2283	7
55.0	639	2	101.2	14	0	146.0	321	1
57.0	1122	3	102.0	3841	11	147.1	11258	33
58.0	2540	7	103.1	14201	41	148.1	1723	5
59.0	176	1	104.1	1507	4	149.1	4527	13
60.1	253	1	105.1	11763	34	150.1	275	1
62.1	350	1	106.1	978	3	158.3	29	0
63.0	1793	5	107.1	51597	150	159.0	87	0
64.0	1918	6	108.1	3720	11	161.1	7069	21
65.0	4604	13	109.1	805	2	162.1	548	2
66.1	655	2	115.1	27596	80	163.1	344266	999
67.1	782	2	116.1	5451	16	164.0	46670	135