

Q. 27h 08



UNIVERSIDADE EDUARDO MONDLANE

**FACULDADE DE CIÊNCIAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**TRABALHO DE LICENCIATURA**

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DE  
SULFONAMIDAS COM ACTIVIDADE ANTICOLÉRICA**

AUTOR: FAMBÁ, ISAC INÁCIO

MAPUTO, JANEIRO DE 2002



UNIVERSIDADE EDUARDO MONDLANE

**FACULDADE DE CIÊNCIAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**TRABALHO DE LICENCIATURA**

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DE  
SULFONAMIDAS COM ACTIVIDADE ANTICOLÉRICA**

AUTOR: FAMBA, ISAC INÁCIO

SUPERVISORES: PROF. DOUTOR VICTOR SKRIPETS

PROF. DOUTOR PAVEL ZAKHAROV

U. E. M. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
BIBLIOTECA
R. E. .... 32-T-11 .....
DATA 17.10.2006 .....
AQUISIÇÃO OFERTA .....
COTA .....

MAPUTO, JANEIRO DE 2002

---

*Aos meus pais ,  
pela criatividade, paciência e educação nos primeiros anos de escolaridade.*

---

*Aos meus irmãos mais novos ,  
que este trabalho sirva de inspiração para os desafios do futuro.*

---

## AGRADECIMENTOS

São devidos agradecimentos a todos aqueles que contribuíram para a efectivação das experiências realizadas, bem como para a elaboração deste trabalho.

Um agradecimento especial ao meu supervisor, Prof. Doutor Victor Skrypets, pela facilidade de contacto, simplicidade, apoio moral e material, e ainda pelos ensinamentos intermitentes nas realizações experimentais.

Sincero agradecimento ao Prof. Doutor. Pavel Zakharov, pela sua disponibilidade e vontade na análise e decifração de espectros.

Ao Dr. Felisberto Pagula, pelo esforço prestado na determinação dos espectros de massas.

Ao Corpo Docente do Departamento de Química pelas teorias e modelos prestados que facilitaram grandemente na investigação do presente trabalho.

Uma referência especial ao Laboratório Nacional de Higiene de Alimentos e Águas -Ministério de Saúde através do Sr. Silvestre Nhacengo e da Sr<sup>a</sup> Guilhermina Nhampulo pela facilitação no uso dos seus laboratórios e respectivos equipamentos.

Um abraço especial vai ao dr. Leonildo R. Munguambe, pelo fornecimento constante de reagentes para a realização das diversas sínteses e também pelas discussões valiosas durante as mesmas.

Igualmente, o autor deseja também agradecer aos funcionários e estudantes do Departamento de Química pela simpatia e momentos de lazer proporcionados durante a fase académica.

Aos estudantes Julião Monjane, Manuel Macuácuca e Amâncio Tsambe, um abraço pelo contributo dado na busca de informações relevantes para as sínteses efectuadas.

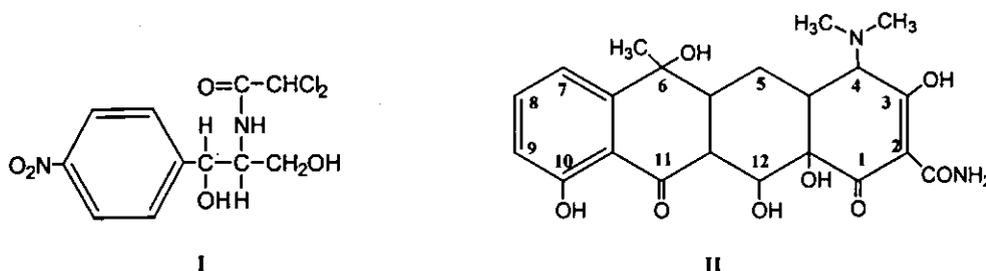
## RESUMO

O presente trabalho enquadra-se num projecto lançado pelo Departamento de Química da UEM para a síntese de substâncias biologicamente activas na base de sulfonamidas, em especial substâncias anticoléricas, a partir de sulfanilamida (p-aminobenzenossulfonamida), e está basicamente virado ao estudo de novos métodos aplicados para a obtenção de medicamentos usados na prática médica moderna.

O número de condições nas quais as sulfonamidas são terapeuticamente úteis e constituem os fármacos de primeira escolha foi acentuadamente reduzido com o desenvolvimento de agentes antimicrobianos mais eficazes e com o aumento gradual de resistência de diversas espécies de bactérias a esta classe de fármacos. Todavia, o uso de sulfonamidas ressurgiu como consequência da introdução da sua combinação com outros fármacos. É sabido que ftalilsulfonamidas foram agentes mais eficazes no tocante a redução do volume de fezes, da reposição líquida intravenosa e da duração da diarreia e das culturas de fezes positivas.

Dentro de um estudo sistemático de sulfonamidas, foram sintetizados os Ftalilsulfacetamidas, 3-Nitroftalilsulfacetamidas, Diarilsulfonilftalamidas, Ácidos N-arilsulfonilaminofálticos e derivados do Ácido Ftalilaminobenzenossulfoniloxamínico, com potenciais propriedades antibacilas gram-negativas, em particular o *Vibrio Cholerae*.

Introduz-se o grupo nitro ( $-\text{NO}_2$ ) na posição 3 do resíduo de ácido ftálico com o objectivo de aumentar a acção anticolérica tendo em conta a presença do mesmo grupo na molécula de Cloranfenicol (I) que é um dos anticoléricos mais potentes.



Hoje em dia, no tratamento da cólera, recomenda-se o uso de alguns derivados de Tetraciclina (II), especialmente a Doxiciclina (substituintes  $-\text{OH}$  e  $-\text{H}$  (no lugar de  $-\text{CH}_3$ ) nas posições 5 e 6 respectivamente). Já existe informação que algumas cepas do *Vibrio Cholerae* são resistentes às Tetraciclinas, daí o interesse em sintetizar os novos derivados de ftalilsulfonamidas que podem ser usados em combinação com outros fármacos.

---

## DECLARAÇÃO SOB PALAVRA DE HONRA

O presente Trabalho de Licenciatura foi elaborado pelo autor com base nos recursos a que ao longo da redacção se faz referência.

O autor

---

(Isac Inácio Famba)

Maputo, Janeiro de 2002

---

## ABREVIATURAS

Ac	acetil
Ace	acetona
Alc	álcool, alcóolica
Arom, arom.	aromático
Ass.	assimétrica
Conc	concentrado
Dil	diluído
Exp	experimental
Me	metil
P.f.	ponto de fusão
R	radical
Rend.	rendimento
Sec.	secundária
Sim.	simétrica
Teór	teórico

---

## ENUMERAÇÃO DOS COMPOSTOS

I	Cloranfenicol
II	Tetraciclina
III	Prontosil
IV	Sulfanilamida (p-Aminobenzenossulfonamida)
V	Sulfapiridina
VI	Sulfametoxazol
VII	Sulfatiazol
VIII	Sulfadiazina
IX	Sulfacetamida
X	Ácido Fólico
XI	Ácido Dihidropteróico
XII	Pteridina
XIII	Ácido p-Aminobenzóico
XIV	Tolbutamida
XV	Hidroclorotiazida
XVI	Ácido Sulfanílico
XVII	Sulfadimidina (Sulfamerazina)
XVIII	Sulfafurazol (Sulfisoxazol)
XIX	Sulfamerazina
XX	Sulfadimetoxina
XXI	Sulfadoxina
XXII	Sulfalena
XXIII	Sulfametoxidiazina
XXIV	Sulfametoxipiridazina
XXV	Ftalilsulfacetamida
XXVI	Ftalilsulfatiazol
XXVII	Succinilsulfatiazol
XXVIII	Sulfacitina
XXIX	Sulfacloropiridazina
XXX	Sulfadimetoxina
XXXI	Salazossulfapiridina
XXXII	Sulfamonometoxina
XXXIII	Acetanilida
XXXIV	Ácido Clorossulfônico
XXXV	Cloreto de p-Acetamidobenzenossulfonila
XXXVI	Diamida intermediária
XXXVII	Sulfonamida com o radical R não definido
XXXVIII	Cloreto de p-Nitrobenzenossulfonila
XXXIX	Amida intermediária
XL	Anidrido Ftálico
XLI	Naftaleno
XLII	o-Xileno
XLIII	Ácido Ftálico
XLIV	Ftalilsulfanilamida

XLV	Monoamida do Ácido Ftálico
XLVI	Ftalimida
XLVII	Ftalamidas N-substituídas
XLVIII	Ftalilcloreto (Cloreto de Ftalil)
XLIX	N <sup>1</sup> , N <sup>4</sup> -Diacetilsulfanilamida
L	Anidrido Acético
LI	Sal Sódico de N <sup>1</sup> -Acetilsulfanilamida
LII	Ácido 3-Nitroftálico
LIII	Ácido 4-Nitroftálico
LIV	Anidrido 3-nitroftálico
LV	<i>p</i> -Nitrobenzenossulfonamida
LVI	<i>p</i> -Nitrobenzenossulfacetamida
LVII	<i>o</i> -Nitrobenzenossulfonamida
LVIII	<i>o</i> -Nitrobenzenossulfacetamida
LIX	Benzenossulfonilamidafenilglioxal
LX	Benzenossulfonamida
LXI	Éster Etílico do Ácido Benzoilfórmico
LXII	Éster Etílico do Ácido Benzeno-sulfoniloxamínico
LXIII	Dietiloxalato
LXIV	Éster Etílico do Ácido <i>p</i> -Aminobenzenossulfoniloxamínico
LXV	Éster Etílico do Ácido $\beta$ -Feniletiloxamínico
LXVI	$\beta$ -Feniletilamina
LXVII	N,N'-Di- $\beta$ -Feniletiloxamida
LXVIII	N- <i>p</i> -Aminobenzenossulfonil- N'- $\beta$ -Feniletiloxamida
LXIX	3-Nitroftalilsulfacetamida
LXX	Ácido Benzenossulfonilftalamínico
LXXI	Dibenzossulfonilftalamida
LXXII	N- <i>p</i> -Ftalilaminobenzenossulfonil- N'- $\beta$ -Feniletiloxamida
LXXIII	Éster Etílico do Ácido N- <i>p</i> -Ftalilaminobenzenossulfoniloxamínico
LXXIV	Éster Etílico do Ácido N- <i>p</i> -(3-Nitroftalilamino)benzenossulfoniloxamínico
LXXV	N- <i>p</i> -(3-Nitroftalilamino)benzenossulfonil- N'- $\beta$ -Feniletiloxamida

---

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. GENERALIDADES.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Agente Causador da Cólera .....	1
1.1.2. Acção do <i>Vibrio Cholerae</i> .....	2
1.1.3. Susceptibilidade e Resistência .....	2
1.1.4. Tratamento Actual .....	3
<b>1.2. IMPORTÂNCIA DO PROBLEMA.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. OBJECTIVOS DO TRABALHO.....</b>	<b>4</b>
<b>1.4. METODOLOGIA APLICADA.....</b>	<b>4</b>
<b>2. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. SULFONAMIDAS.....</b>	<b>5</b>
2.1.1. Modo de Acção das Sulfonamidas.....	6
2.1.2. Eficiência das Sulfonamidas.....	8
2.1.3. Derivados de Sulfonamidas .....	9
2.1.4. Classificação das Sulfas.....	10
2.1.4.1. Sulfas Sistémicas.....	10
2.1.4.2. Sulfas Intestinais.....	11
2.1.4.3. Sulfas Urinárias .....	11
2.1.4.4. Sulfas Oftálmicas .....	11
2.1.4.5. Sulfas para Usos Especiais.....	11
2.1.5. Sulfas Usadas na Clínica.....	12
2.1.6. Estrutura e Actividade das Sulfas .....	13
2.1.7. Propriedades Físico-químicas .....	14
2.1.8. Síntese de Sulfas .....	15
<b>2.2. ANIDRIDO FTÁLICO.....</b>	<b>16</b>
2.2.1. Obtenção do Anidrido Ftálico.....	16
2.2.2. Reacção do Anidrido Ftálico com Sulfanilamida.....	16
2.2.3. Reacção com Aminas.....	17
2.2.4. Reacção com Amónia .....	17
2.2.5. Reacção com Aminoácidos.....	17
<b>2.3. FTALILCLORETO.....</b>	<b>18</b>
2.3.1. Obtenção do Ftalilcloreto.....	18
<b>3. CONTROLE DE PUREZA ATRAVÉS DE CROMATOGRÁFIA EM CAMADA FINA ("TLC").....</b>	<b>18</b>
<b>3.1. GENERALIDADES.....</b>	<b>18</b>
3.1.1. Os Adsorventes .....	19

3.1.2. Aplicação das amostras.....	19
3.1.3. Desenvolvimento das Placas.....	20
3.1.4. Reprodutibilidade dos Valores Rf.....	20
3.1.5. Reagentes Reveladores.....	20
3.1.6. Vantagens da TLC.....	20
<b>4. MÉTODOS PARA A DETERMINAÇÃO DE ESTRUTURAS QUÍMICAS</b>	<b>20</b>
4.1. ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO.....	20
4.2. ESPECTROSCOPIA DE MASSAS.....	21
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>22</b>
<b>5.1. PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS PARA A SÍNTESE DE FTALILSULFONAMIDAS</b> .....	<b>23</b>
5.1.1. N <sup>1</sup> ,N <sup>4</sup> -Diacetilsulfanilamida (XLIX).....	23
5.1.2. N <sup>1</sup> -Acetilsulfanilamida (Sulfacetamida) (IX).....	23
5.1.3. Anidrido Ftálico (XL).....	24
5.1.4. Ácido 3-Nitroftálico(LII).....	24
5.1.5. Anidrido 3-Nitroftálico (LIV).....	25
5.1.6. Ftalilcloro (XLVIII).....	25
5.1.7. <i>p</i> -Nitrobenzenossulfacetamida (LVI).....	26
5.1.8. <i>o</i> -Nitrobenzenossulfacetamida (LVIII).....	27
5.1.9. Benzenossulfonilamida-fenilgloxal (LIX).....	27
5.1.10. Éster Etílico do Ácido Benzenossulfoniloxamínico (LXII).....	28
5.1.11. Éster Etílico do Ácido <i>p</i> -Aminobenzenossulfoniloxamínico (LXIV).....	29
5.1.12. Éster Etílico do Ácido $\beta$ -Feniletiloxamínico (LXV).....	30
5.1.13. <i>N-p</i> -aminobenzenossulfonil- <i>N'</i> - $\beta$ -Feniletiloxamida (LXVIII).....	30
<b>5.2. SÍNTESE DE DERIVADOS DE FTALILSULFONAMIDAS</b> .....	<b>31</b>
5.2.1. Síntese de Ftalilsulfacetamida (XXV).....	31
5.2.2. Síntese de 3-Nitroftalilsulfacetamida (LXIX).....	32
5.2.3. Síntese do Ácido Benzenossulfonilftalamínico (LXX).....	32
5.2.4. Síntese de Dibenzenossulfonilftalamida (LXXI).....	33
5.2.5. Síntese de <i>N-p</i> -Ftalilaminobenzenossulfonil- <i>N'</i> - $\beta$ -Feniletiloxamida (LXXII).....	33
5.2.6. Síntese do Éster Etílico do Ácido <i>N-p</i> -Ftalilaminobenzenossulfoniloxamínico (LXXIII).....	34
5.2.7. Síntese do Éster Etílico do Ácido <i>N-p</i> -(3-Nitroftalilamino)benzenossulfoniloxamínico (LXXIV).....	35
5.2.8. Síntese de <i>N-p</i> -(3-Nitroftalilamino)benzenossulfonil- <i>N'</i> - $\beta$ -Feniletiloxamida (LXXV).....	35
<b>5.3. PURIFICAÇÃO DOS DERIVADOS DE FTALILSULFONAMIDAS</b> .....	<b>36</b>
<b>5.4. DETERMINAÇÃO DO PONTO DE FUSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>5.5. DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO PELO MÉTODO DE KJELDAHL</b> .....	<b>37</b>
5.5.1. Princípio do Método.....	37

---

5.5.3. Tempo e Temperatura .....	38
5.5.4. Reagentes .....	38
5.5.5. Técnica de Realização .....	38
5.5.6. Cálculo .....	38
<b>5.6. CÁLCULO DO EQUIVALENTE DE NEUTRALIZAÇÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>6.1. COMPOSTOS SINTETIZADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>6.2. ANÁLISE CROMATOGRÁFICA.....</b>	<b>42</b>
<b>6.3. ANÁLISE DOS ESPECTROS DE INFRAVERMELHO.....</b>	<b>44</b>
6.3.1. Espectro do Ácido Benzenossulfonilftalâmico (LXX) .....	45
6.3.2. Espectro de 3-Nitroftalilsulfacetamida (LXIX) .....	46
6.3.3. Espectro de Ftalilsulfacetamida (XXV).....	48
6.3.4. Espectro de N <sup>1</sup> , N <sup>4</sup> -Diacetilsulfanilamida (XLIX) .....	50
6.3.5. Espectro de N <sup>1</sup> -Acetilsulfanilamida (IX).....	51
6.3.6. Espectro do Anidrido 3-Nitroftálico (LIV).....	52
6.3.7. Espectro do <i>p</i> -Nitrobenzenossulfacetamida (LVI) .....	53
6.3.8. Espectro do <i>o</i> -Nitrobenzenossulfacetamida (LVIII).....	55
<b>6.4. ANÁLISE DOS ESPECTROS DE MASSAS.....</b>	<b>56</b>
6.4.1. Espectro de Massas do 3-Nitroftalilsulfacetamida .....	57
6.4.1.1. Conclusões Estruturais do Espectro de Massas do 3-Nitroftalilsulfacetamida	57
<b>7. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....</b>	<b>59</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>60</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>62</b>

---

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Compostos intermediários-----	40
Tabela 2: Derivados de Ftalilsulfonamidas -----	41
Tabela 3: Cálculo do Equivalente de Neutralização -----	42
Tabela 4: Reprodutibilidade dos Valores $R_f$ -----	43
Tabela 5: Dados Espectrais para Ácido Benzenossulfonilftalamínico -----	45
Tabela 6: Dados Espectrais para 3-Nitroftalilsulfacetamida -----	47
Tabela 7: Dados Espectrais para Ftalilsulfacetamida-----	49
Tabela 8: Dados Espectrais para $N^1, N^4$ -Diacetilsulfanilamida -----	50
Tabela 9: Dados espectrais para $N^1$ -Acetilsulfanilamida -----	51
Tabela 10: Dados Espectrais para Anidrido 3-Nitroftálico -----	53
Tabela 11: Dados Espectrais para <i>p</i> -Nitrobenzenossulfacetamida -----	54
Tabela 12: Dados Espectrais para <i>o</i> -Nitrobenzenossulfacetamida -----	55

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. GENERALIDADES

A cólera é uma doença infecciosa, muito perigosa e altamente contagiosa, que desde as faces de origem tem invadido o resto do mundo em forma de epidemia. É uma doença de incidência intestinal causada por um bacilo chamado *Vibrio Cholerae*.

A forma aguda caracteriza-se por um início brusco, diarreias aquosas profusas, vômitos ocasionais, rápida desidratação, acidose e colapso circulatório. A sua transmissão efectua-se primordialmente através da ingestão de água contaminada pelas fezes e vômitos dos pacientes, bem como, alimentos contaminados pela água, mãos sujas ou moscas.

Doença conhecida desde tempos imemoráveis parece ter tido a sua origem nos deltas dos rios Ganges e Brahuaputra, respectivamente, na Índia e no Bangladesh, onde se denomina por "mari", vocábulo que significa enfermidade mortal [1].

Estendeu-se para o Sul do Sahara através da África Ocidental e Oriental, estabelecendo-se em forma endemo-epidémica em muitos países africanos de escasso desenvolvimento sanitário e onde a doença era totalmente desconhecida.

Na República de Moçambique, aparecem os primeiros casos em 1973 na então cidade de Lourenço Marques, actual Maputo, e depois em 1977 na província do Niassa. A partir de 1979 têm-se notificado casos ininterruptamente, pelo que no início caracterizava-se por uma epidemia que variava entre 2 a 3 anos, e agora se converte numa epidemia para todo o país [1].

#### 1.1.1. Agente Causador da Cólera

O principal agente causador da cólera é o *Vibrio Cholerae* O1 (grupo O, toxigene 1), biotipos Clássico e El Tor, e sorotipos Inaba, Ogawa ou Hikojima. Trata-se de um bacilo gram-negativo com flagelo polar, aeróbico ou anaeróbico facultativo. Até pouco tempo, acreditava-se que entre os sorogrupos conhecidos, apenas o O1 era patogénico, mas, em Março de 1993, foi identificado como responsável por uma epidemia no Sul da Ásia o *Vibrio Cholerae* O139, também conhecido como Bengal.

Sorogrupos não O1 do *Vibrio Cholerae* já foram identificados em todo o mundo, sabendo-se que os mesmos podem ocasionar patologias extra-intestinais, diarreias com desidratação severa semelhante à cólera. Até aquele momento, no entanto, esses sorogrupos só estavam associados a casos isolados ou surtos muito limitados. O *Vibrio Cholerae* O139 foi o primeiro *Vibrio Cholerae* não O1 identificado como responsável por grande epidemia com considerável mortalidade. As enterotoxinas elaboradas são similares ao grupo O1 e ocasionam quadros clínicos muitos semelhantes. A resistência do biotipo El Tor é maior, o que lhe dá condições de sobreviver por mais tempo no meio ambiente, crescer melhor e mais rápido em meios de cultura, além de lhe conferir menor susceptibilidade aos agentes químicos e maior tendência à endemização [2].

O período de incubação do *Vibrio Cholerae* vai de algumas horas a 5 dias. Na maioria dos casos, 2 a 3 dias. O vibrião colérico pode encontrar-se principalmente em água doce, água do mar (o bacilo permanece vivo durante um ano), em superfícies de frutas, legumes e verduras cruas [2].

#### 1.1.2. Acção do *Vibrio Cholerae*

O vibrião colérico entra no organismo pela boca através de alimentos contaminados. No estômago, os bacilos podem ser destruídos pelo ácido gástrico. No entanto, se estiverem em grande número, podem passar por esse obstáculo.

Os vibriões que conseguem sobreviver, instalam-se no intestino delgado. O meio alcalino deste órgão favorece a proliferação do bacilo. No intestino, o vibrião liberta uma toxina que rompe o equilíbrio de sódio nas células da mucosa do intestino e provoca a perda de água e outros líquidos corporais com diarreias severas [2].

#### 1.1.3. Susceptibilidade e Resistência

A susceptibilidade é variável e aumenta com factores que diminuem a acidez gástrica (como o uso de çalcanilizantes e outros). A infecção produz aumento de anticorpos e confere imunidade por tempo limitado (ao redor de 6 meses). Em áreas endêmicas, as repetidas infecções tendem a produzir constantes estímulos à resposta imunológica, que é capaz de manter a imunidade local de longa duração. Esse mecanismo pode explicar a resistência demonstrada pelos adultos naquelas áreas [2, 3].

#### 1.1.4. Tratamento Actual

O tratamento da cólera tem uma base fisiológica que consiste na imediata reposição líquida com volumes adequados de soluções electrolíticas (soluções orais contendo 20g de glicose ou sacarose, 3.5g de cloreto de sódio, 1.5g de cloreto de potássio e 2.5g de bicarbonato de sódio ou 2.9g de citrato tri-sódico) para corrigir a desidratação e acidose, já que o indivíduo com o vibrião colérico tende a perder muitos líquidos do organismo. Esta mistura é dissolvida em 1 litro de água. Para pacientes em choque, administra-se o mais rápido possível soluções isotónicas intravenosas [2-4].

#### 1.2. IMPORTÂNCIA DO PROBLEMA

A saúde é uma das necessidades básicas do Homem e tem sido sua constante preocupação. Para conservá-la ou restaurá-la, o Homem aproveita dos mais variados recursos, principalmente àqueles destinados a evitar e combater as doenças por meio de drogas e medicamentos.

Actualmente, o químico orgânico empregando a arte de síntese e isolamento de agentes terapêuticos tem sido o responsável pela produção da vasta maioria de drogas usadas na prática médica moderna, isto é, produtos químicos que destroem selectivamente organismos infecciosos sem atacar, contudo, o seu hospedeiro. Esta prática é denominada **Quimioterapia** [5-7].

Antes de 1900 só se conheciam três remédios especificamente químicos: o mercúrio (para a sífilis, muitas vezes com resultados desastrosos), a casca de quina (para o tratamento da malária) e a ipecacuanha (para a disenteria).

A Quimioterapia principia com o trabalho de Paul Ehrlich, particularmente com a descoberta em 1907, das propriedades curativas de um corante chamado Vermelho de Tripan I, usado contra a tripanossomíase e com a descoberta, em 1909, do Salvarsan, como remédio contra a sífilis (Tópico Especial N) [5].

O sucesso de Ehrlich estimulou a actividade no estudo da Quimioterapia, mas até 1932 não eram conhecidas drogas efectivas para o tratamento de infecções bacterianas sistémicas (infecções afectando o organismo no seu conjunto) e muitas vezes tais infecções eram fatais [5, 7].

Hoje em dia, a disseminação do uso de agentes quimioterapêuticos está criando grande problema médico: o rápido surgimento de bactérias e outros microorganismos resistentes a diversos medicamentos [8]. Para isso, a constante preocupação dos cientistas, em especial os químicos sintéticos, para além de controlar a resistência aos quimioterapêuticos é, sem dúvidas, a procura de

medicamentos cada vez mais eficazes para a cura de diversas enfermidades que dizimam diariamente a maior parte da população mundial.

Com a finalidade de tornar compreensível a acção dos fármacos úteis, muitas substâncias estão sendo sintetizadas e ensaiadas todos os anos. Calcula-se que até hoje foram ensaiadas 15.000 sulfas [8].

Estes fármacos são amplamente empregues, especialmente, em infecções sistémicas e infecções tópicas (infecções gastro-intestinais, infecções urinárias, infecções oftálmicas e outras infecções localizadas), como agentes bacteriostáticos, com o intuito de paralisar o crescimento e desenvolvimento de microorganismos infecciosos.

Como não podia deixar de ser, o presente trabalho de pesquisa tem em vista a síntese de sulfadrogas com diferentes actividades terapéuticas, dando maior ênfase aos compostos com actividade anticolérica, atendendo que o nosso País é altamente vulnerável a esta doença.

Esta síntese tem como base a sulfanilamida e visa transmitir novos métodos para o estudo de medicamentos usados na prática médica moderna.

### 1.3. OBJECTIVOS DO TRABALHO

Para a realização do presente trabalho foram traçados os seguintes objectivos:

- Estudar os métodos usados para a síntese de sulfadrogas
- Sintetizar novas substâncias biologicamente activas na base de sulfonamidas
- Submeter os produtos sintetizados a testes biológicos *in vitro*

### 1.4. METODOLOGIA APLICADA

#### A. Pesquisa Bibliográfica

A pesquisa consistiu basicamente na recolha de informações e estudo dos métodos e técnicas de síntese e análise de sulfonamidas, na consulta de revistas e relatórios de trabalhos ligados à cólera e outras doenças diarreicas.

Foi igualmente estudado o método para a determinação do nitrogénio nos compostos sintetizados.

#### B. Parte Experimental

Para o trabalho laboratorial foi adoptada a seguinte metodologia:

- Realização das sínteses
- Purificação dos compostos sintetizados
- Determinação de pureza através de Cromatografia de Camada Fina (TLC)
- Determinação de estruturas através de métodos espectroscópicos
- Determinação do teor do nitrogénio nos compostos sintetizados
- Análise dos resultados experimentais.

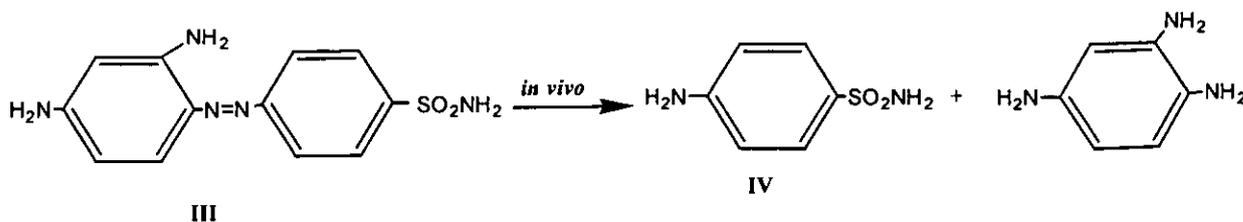
## 2. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. SULFONAMIDAS

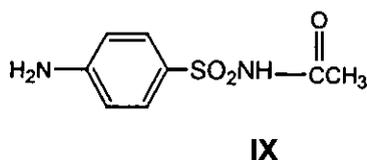
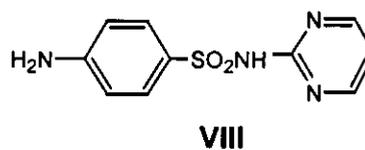
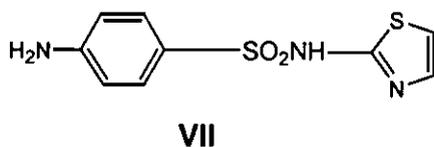
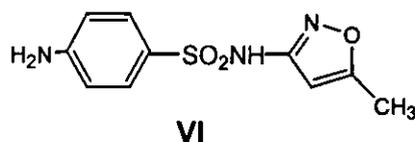
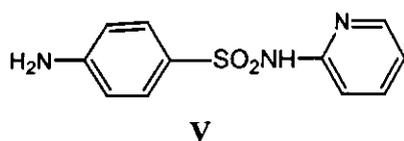
As sulfonamidas são compostos que possuem na sua estrutura o grupo  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

A acção quimioterapêutica das sulfonamidas foi estudada primeiramente em 1935, quando Domagh descobriu que o corante vermelho, denominado Prontosil (III), era eficaz contra infecções estreptocócicas. Esta descoberta foi um verdadeiro marco na história da Quimioterapia. A curiosa observação foi que a tinta era ineficaz contra as bactérias *in vitro*, mas era muito eficaz *in vivo*.

Um ano depois, em 1936, Ernest Fourneau, demonstrou que o Prontosil (III), no organismo humano, sofre degradação e forma sulfanilamida (IV) e que este composto era, na realidade, o agente activo contra os estreptococos [5, 7].

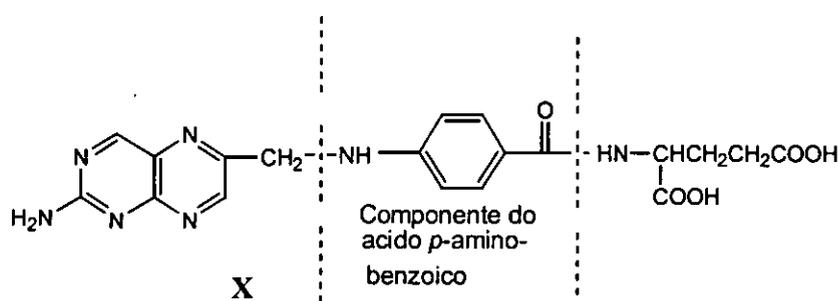


Esta publicação deu um grande incentivo para a pesquisa sobre outros produtos relacionados com a sulfanilamida que pudessem ter efeitos quimioterapêuticos ainda maiores. A estrutura foi alterada em quase que qualquer maneira imaginável. Os melhores resultados terapêuticos foram obtidos com os compostos nos quais um hidrogénio do grupo  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  era substituído por outro grupo, comumente por um anel heterocíclico. Entre as variações que tiveram mais êxitos incluem-se os seguintes compostos: sulfapiridina (V), sulfametoxazol (VI), sulfatiazol (VII), sulfadiazina (VIII) e sulfacetamida (IX) [5].



### 2.1.1. Modo de Acção das Sulfonamidas

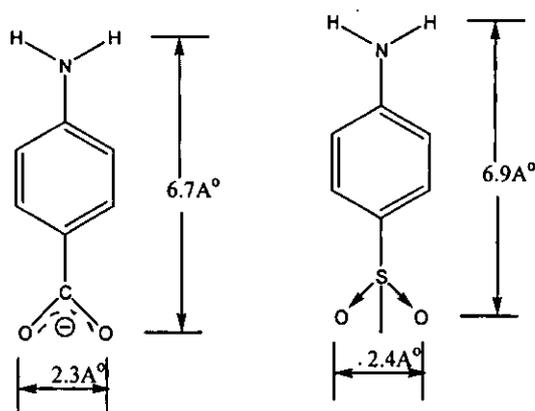
As sulfonamidas devem a sua actividade quimioterapêutica à competição com o ácido *p*-aminobenzóico (XIII) na síntese do ácido fólico (X) [9, 10]. Para muitos organismos, o ácido fólico é um factor necessário para o desenvolvimento da célula. Para o Homem, o ácido fólico é uma vitamina, substância muitíssimo essencial ao metabolismo normal, sendo requerida em pequenas quantidades e que pode ser administrada na dieta alimentar [8]. Muitas bactérias não requerem a fonte externa de toda a molécula do ácido fólico para o crescimento, mas apenas a componente do ácido *p*-aminobenzóico (XIII). As sulfanilamidas são estruturas análogas do ácido *p*-aminobenzóico e evitam o desenvolvimento de muitas bactérias pela inibição competitiva de enzimas responsáveis para a incorporação do ácido *p*-aminobenzóico durante a biossíntese do ácido fólico (X).



O ácido dihidropteróico (XI) é um produto intermediário para a formação do ácido fólico requerido no metabolismo tanto do Homem como das bactérias e outros microorganismos. Nas bactérias, este intermediário é produzido pela condensação enzimática da pteridina (XII) e ácido *p*-aminobenzóico (XIII). Tem sido mostrado convincentemente que a sulfanilamida e seus derivados actuam como falsos substratos na reacção enzimática, visto que bloqueam a reacção pela ocupação do local

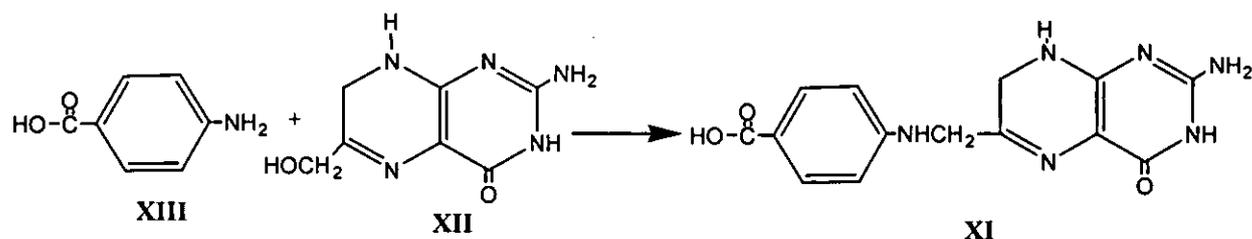
requerido pelo ácido *p*-aminobenzóico. A ausência do ácido fólico resulta na morte das bactérias [11].

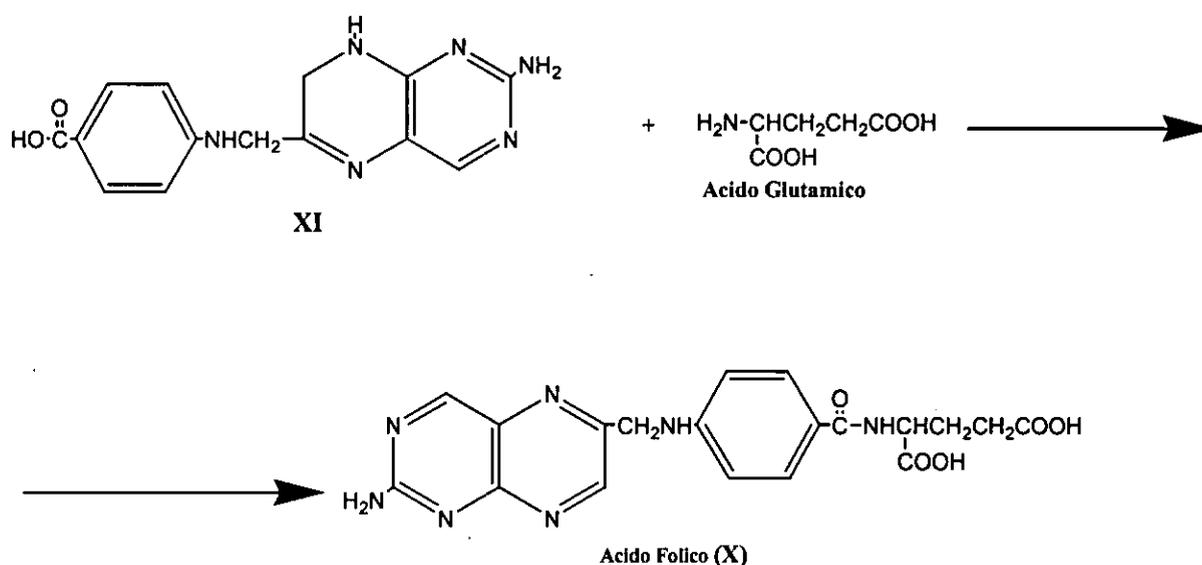
Alguns autores concluem que os 2 compostos (a sulfanilamida e o ácido *p*-aminobenzóico) competem antagonicamente em certos processos metabólicos por causa da sua semelhança estrutural. De facto, as distâncias interatômicas nos 2 compostos são muito próximas: a distância interatômica entre átomos de oxigénio é de  $2.3\text{A}^\circ$  no grupo benzóico e de  $2.4\text{A}^\circ$  no grupo sulfamil. A distância interatômica entre os átomos de oxigénio do grupo benzóico e de hidrogénio do grupo amina é de  $6.7\text{A}^\circ$  no ácido *p*-aminobenzóico (XIII). Na sulfanilamida (IV), por seu lado, a distância interatômica entre o átomo de oxigénio do grupo sulfamil e do hidrogénio do grupo amina é de  $6.9\text{A}^\circ$  [12].



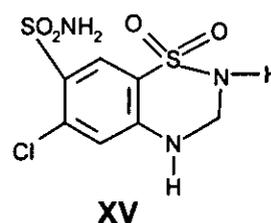
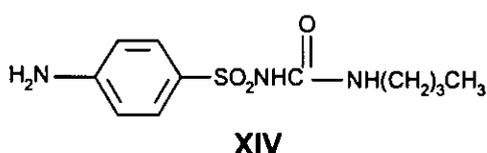
**Fig.1:** Distâncias interatômicas, em Angstroms, no ácido *p*-aminobenzóico e na sulfanilamida.

Assim, as sulfadrogas, de um modo geral, não têm efeito sobre o Homem, que não sintetiza o ácido fólico internamente, mas sim são fatais para muitas bactérias e outros microorganismos.





Aprofundando o estudo de sulfadrogas, um número de outros terapêuticos eficazes tem sido descoberto, como por exemplo, a tolbutamida (XIV) (agente antidiabético), a hidroclorotiazida (XV) (agente antihipertensivo), dentre outros.



A descoberta do modo de ação das sulfadrogas levou à descoberta de outros antimetabólitos, isto é, produtos químicos muito eficazes que inibem o crescimento de bactérias e outros microorganismos.

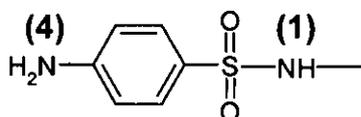
### 2.1.2. Eficiência das Sulfonamidas

As sulfadrogas são extensivamente utilizadas para o tratamento de infecções bacterianas. São eficazes nas doenças causadas pelos seguintes microrganismos: *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Pasteurella coli*, *Diplococcus pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurim*, *Salmonella schottmulleri*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*. São também eficientes contra a maioria das cepas de *Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis*,

para além de serem usadas no tratamento de norcadiose e cancróide, e ainda certas sulfas, combinadas com outros tipos de agentes, são activas contra cepas de plasmódios resistentes à cloroquina e infecções causadas por outros microorganismos [8].

### 2.1.3. Derivados de Sulfonamidas

Os agentes antibacterianos importantes conhecidos como sulfanilamidas ou sulfadrogas ou simplesmente sulfas são derivados de sulfonamidas. A unidade estrutural básica em todas as sulfadrogas é o grupo **sulfanilamido** [7].

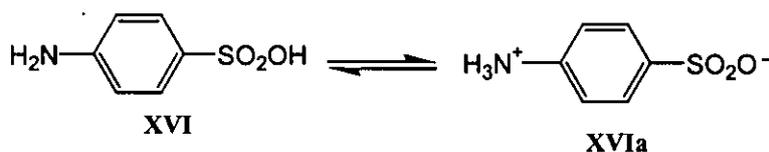


Grupo Sulfanilamido

O nitrogénio sulfonamídico e o nitrogénio anilínico são designados, respectivamente, por  $N^1$  e  $N^4$ .

O grupo  $p\text{-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$  é chamado sulfanilil; o grupo  $p\text{-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH-}$ , sulfanilamido e o grupo  $\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-}$ , sulfamil.

As sulfadrogas derivam do ácido sulfanílico (XVI), que existe tanto na forma molecular quanto na forma ionizada (XVIa):



Como princípio geral para a manutenção da actividade antibacteriana, a estrutura fundamental das sulfonamidas não pode ser modificada. Isto é explicado pelo facto de que as sulfonamidas são antagonistas competitivas do ácido *p*-aminobenzóico e, portanto, sua estrutura deve ser muito semelhante à deste metabólito essencial, isto é, deve possuir as seguintes características:

- ♦ Anel benzénico com apenas dois substituintes na posição *para*, um em relação ao outro;
- ♦ Um grupo 4-amino (ou grupos como azo, nitro ou amino substituído que, *in vivo*, libertam 4-amino);
- ♦ Um grupo 1-sulfonamido substituído (excepto as sulfonas e algumas sulfas especiais).

#### 2.1.4. Classificação das Sulfas

As sulfas são fármacos largamente utilizados para o tratamento de infecções bacterianas.

De acordo com a aplicação terapêutica, existem sulfas sistêmicas, sulfas intestinais, sulfas urinárias, sulfas oftálmicas e sulfas para usos especiais [8].

##### 2.1.4.1. Sulfas Sistêmicas

São usadas em infecções sistêmicas. De acordo com o tempo de acção existem dois grupos principais destes fármacos: de acção curta e de acção prolongada.

###### a) Sulfas de acção curta

São absorvidas e excretadas rapidamente. Suas meias-vidas variam de 5 a 15 horas. São administradas a cada 4 ou 6 horas. Estas sulfas são preferidas nas infecções sistêmicas, pois a aplicação pode ser suspensa caso surjam efeitos colaterais graves. As mais importantes são: sulfadimidina (sulfametazina) (XVII), sulfaetidol, sulfafurazol (sulfisoxazol) (XVIII), sulfamerazina (XIX), sulfametimazol, sulfametizol, sulfametoxazol (VI), trissulfapirimidinas.

###### b) Sulfas de acção prolongada

São absorvidas rapidamente e excretadas de modo lento. Suas meias-vidas são de 35 a 40 horas; a da sulfadoxina, todavia, é de 179 horas e a de sulfalena de 65 horas; por isso as duas últimas são de facto, de acção ultraprolongada. Podem ser administradas uma ou duas vezes por dia. Os grupos que conferem a excreção lenta são os alquílicos de cadeia curta (metila, mas especialmente etila), alcóxilas de cadeia curta (metoxi e etoxi), halogénios e, ocasionalmente, o anel aromático. A eliminação lenta resulta, provavelmente, da alta velocidade de reabsorção tubular.

As sulfas de acção prolongada deverão ser usadas apenas em casos excepcionais, pelas seguintes razões:

- não apresentam vantagens clínicas sobre as de duração curta;
- já que são eliminadas lentamente, podem atingir concentrações sanguíneas perigosas, principalmente em pacientes com deficiência da função renal.

As mais usadas são: acetilsulfametoxipiridazina, sulfaclomida, sulfadimetoxina (XX), sulfadoxina (XXI), sulfafenazol, sulfalena (XXII), sulfametomidina, sulfametoxidiazina (XXIII), sulfametoxipiridazina (XXIV), sulfamoxol, sulfaperina, sulfasimazina, sulfasomisol.

#### 2.1.4.2. Sulfas Intestinais

São drogas usadas em infecções intestinais. Constituem, na verdade, pró-fármacos com unidades hidrofílicas ligadas ao grupo amino livre com o objectivo de obter formas latentes de sulfonamidas altamente solúveis em água. Devido à presença destes grupos (ftalil, succinil), que são fortemente hidrofílicos, são pouco absorvidas do trato gastrointestinal.

As mais empregues são: ácido sulfalóxico, formossulfatiazol, ftalilsulfacetamida (XXV), ftalilsulfatiazol (XXVI), maleilsulfatiazol, succinilsulfatiazol (XXVII) e sulfaguanol.

#### 2.1.4.3. Sulfas Urinárias

Estas sulfas são usadas em infecções urinárias, pois são rapidamente absorvidas, mas lentamente excretadas pelos rins, alcançando ali altas concentrações.

As mais importantes são: sulfacarbamida (sulfaureia), sulfacetamida (IX), sulfacitina (XXVIII), sulfaclopiridazina (XXIX), sulfadimetoxina (XXX), sulfaetidol, sulfafenazol, sulfafurazol (XVIII), sulfametizol, sulfametoxazol (VI), sulfametoxidiazina (XXIII), sulfametoxipiridazina (XXIV), sulfisomidina (sulfasomidina).

#### 2.1.4.4. Sulfas Oftálmicas

São usadas para as infecções da vista.

As principais são: diolamina de sulfafurazol e sulfacetamida sódica.

#### 2.1.4.5. Sulfas para Usos Especiais

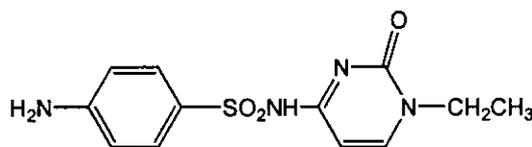
Dentre outras temos:

- a) Sulfapiridina (V), em dermatite herpetiforme;
- b) Nitrossulfatiazol e salazossulfapiridina (XXXI), em colite ulcerativa;
- c) Acetato de mafenida e sulfatioureia, topicamente, para antisepsia de queimaduras e feridas;
- d) Sulfamonometoxina (XXXII), eficaz não somente em malária sensível à cloroquina, mas também nas cepas resistentes a este antimalárico;
- e) Sulfadiazina de prata, usada para a prevenção e tratamento de queimaduras infectadas;
- f) Vanildissulfamida, para uso tópico.

### 2.1.5. Sulfas Usadas na Clínica

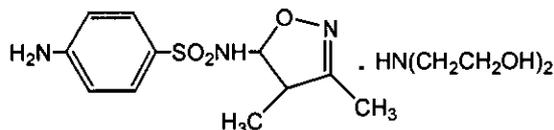
As sulfas mais usadas na clínica estão agrupadas na Tabela 13, apresentada em anexo. A seguir faz-se a descrição de algumas sulfas nela constantes [8].

a) **Sulfacitina (XXVIII)** - apresenta acção curta e é rapidamente absorvida, sendo excretada em alta percentagem (90%) pelos rins, quase inteiramente na forma livre. É usada no tratamento de infecções urinárias agudas.



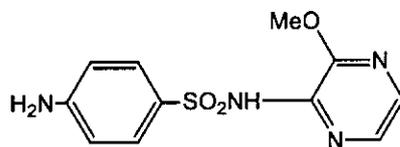
XXVIII

b) **Sulfafurazol (XVIII)** - também chamado sulfisoxazol, é uma das sulfas mais eficazes no tratamento de infecções urinárias. Comercializado tanto na forma livre quanto na de derivado acetilado, é melhor que a tetraciclina (II) no tratamento da cancróide. Nos casos da malária resistente à cloroquina, um dos regimes recomendados consiste em aplicar oralmente o sulfafurazol (XVIII) em associação com a pirimetamina.



XVIII

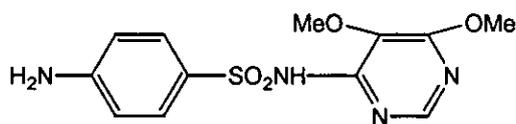
c) **Sulfalena (XXII)** - em associação com a trimetoprina, é usada em casos de malária resistente aos quimioterapêuticos mais comuns.



XXII

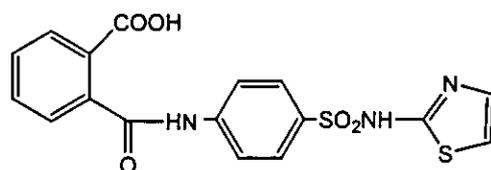
d) **Sulfadoxina (XXI)** - chamada antigamente sulformetoxina, possui amplo espectro de acção, sendo eficaz contra bactérias, fungos e plasmódios. Desde que é sulfonamida de acção muito prolongada - sua meia-vida é de 179 horas - doses semanais são suficientes para manter o nível

sanguíneo adequado. Combinada à pirimetamina ou quinina, é usada no tratamento de infecções causadas por cepas resistentes de plasmódios.



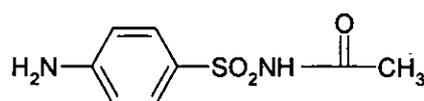
XXI

e) Ftalilsulfatiazol (XXVI) - É uma pró-sulfa, forma latente do sulfatiazol. Por ser muito hidrofílico, é pouco absorvido, confinando-se os seus efeitos preponderantemente ao intestino, razão pela qual é usado em infecções intestinais.



XXVI

f) Sulfacetamida (IX) - apresenta-se como pó cristalino branco, solúvel em água. Para ser rapidamente absorvida do trato gastrointestinal e excretada prontamente, principalmente na urina, é usada em infecções urinárias.



IX

### 2.1.6. Estrutura e Actividade das Sulfas

Vários parâmetros físicos e químicos têm sido correlacionados com a actividade quimioterapêutica das sulfonamidas: pKa, ligação com proteínas, distribuição da carga electrónica entre outros. Infelizmente, um único parâmetro não consegue explicar a acção das sulfonamidas[8].

#### a) pKa

Bell e Roblin [12] propuseram que a actividade antibacteriana das sulfonamidas está relacionada ao pKa. A actividade máxima seria encontrada naquelas que possuem valores de pKa entre 6,0 e 7,5. O pKa é calculado a partir da seguinte equação:

$$\text{pKa} = \text{pH} + \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} \quad (1)$$

Quando a sulfonamida está 50% dissociada,  $[HA]/[A^-] = 1$ . Desde que  $\log 1 = 0$ , neste caso o  $pK_a = pH$ . De acordo com alguns autores [8], este é o  $pK_a$  da actividade máxima, pois as sulfonamidas penetram na parede celular como moléculas não dissociadas, mas actuam na forma ionizada.

Entretanto, a hipótese de que somente a acidez ou a ionização explicam o grau de actividade das sulfonamidas não se aplica a todas as séries destes fármacos.

Segundo Cammarata e Allen [13], existe pouca evidência para apoiar a suposição de que para uma sulfa exercer actividade máxima deve possuir  $pK_a$  definido. De facto, muitas sulfas, cujo valores de  $pK_a$  estão fora do limite prescrito (6,0 a 7,5) por Bell e Roblin, são potencialmente capazes de altas actividades, especialmente aquelas com substituintes que retiram electrões do anel  $N^1$ -heterocíclico.

### b) Ligação a Proteínas

As sulfonamidas ligam-se de formas diferentes às proteínas plasmáticas. Os sítios ligantes das proteínas podem ser os centros básicos de arginina, histidina e lisina. Nas sulfonamidas, os grupos envolvidos na ligação são os alquílicos, alcoxílicos, alquiltiólicos, halogénios, arílicos ou  $N^1$ -heteroarílicos, bem como substituintes num anel  $N^1$ -fenílico ou heterocíclico e um grupo  $N^4$ -acetílico. As principais forças envolvidas na interacção proteína-sulfonamida são as hidrofóbicas e as iónicas.

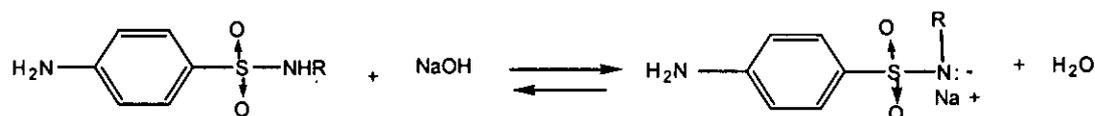
A percentagem de ligação varia muito. Assim, a sulfadimetoxina é 99,5 a 99,8% ligada, enquanto a sulfaguanidina é somente 5% ligada. Entretanto para a actividade, toxicidade e metabolismo, a parte importante é a não ligada. Não há correlação entre o grau de ligação às proteínas e a potência de actividade quimioterapêutica.

### c) Distribuição da Carga Electrónica

Vários parâmetros electrónicos mostram relação significativa com a acção antibacteriana das sulfonamidas. Por exemplo, observa-se uma relação qualitativa entre a actividade e a carga formal  $\pi$  em  $N^1$ : quanto maior a carga, maior a actividade biológica.

#### 2.1.7. Propriedades Físico-químicas

As sulfonamidas são geralmente pós cristalinos brancos, pouco solúveis em água. Sendo ácidos fracos, formam sais com bases:

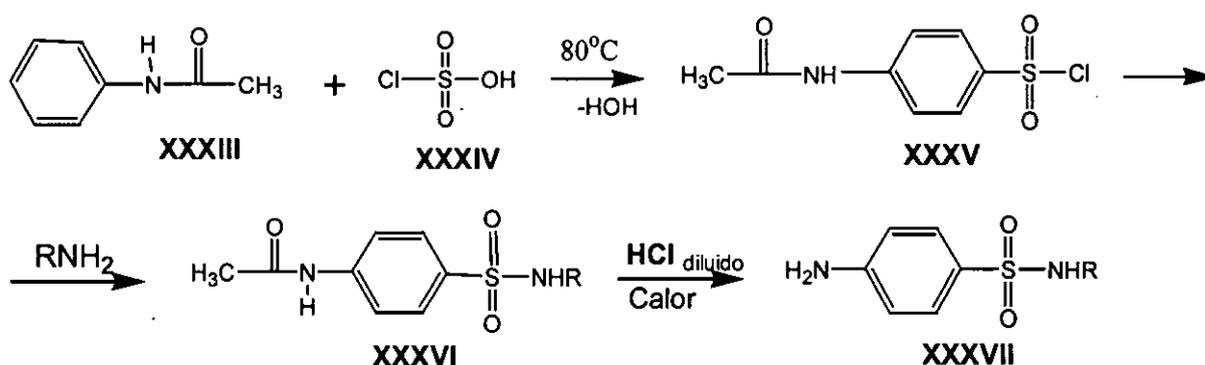


Estes sais são mais solúveis na água do que as sulfonamidas livres. Já que os sais sódicos das sulfonamidas (com excepção da sulfacetamida sódica) possuem pH elevado, quando injectados precipitam no sangue como ácidos livres causando danos nos tecidos.

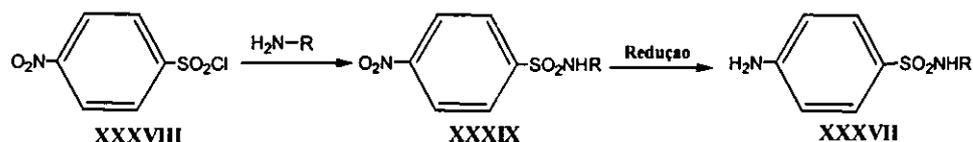
### 2.1.8. Síntese de Sulfas

As sulfas podem ser sintetizadas por diversos processos. Dois muito usados, por serem direccionados, são os seguintes:

a) O tratamento de acetanilida (XXXIII) com ácido clorossulfónico (XXXIV) provoca uma reacção de substituição electrofílica aromática e forma o cloreto de *p*-acetamidobenzenossulfonila (XXXV). A adição de amónia ou de uma amina apropriada resulta em produto intermediário, a diamida (XXXVI). XXXVI é uma amida tanto de um ácido carboxílico quanto de um ácido sulfónico. Finalmente, quando IV é submetido a refluxo com ácido clorídrico diluído, hidrolisa selectivamente a ligação carboxamida, já que o grupo sulfonamida hidrolisa lentamente, produzindo assim a sulfonamida (XXXVII). Este é o esquema geral da síntese de sulfonamidas [5, 8].



b) Parte-se do cloreto de *p*-nitrobenzenossulfonila (XXXVIII); a amida intermediária (XXXIX), através de redução por métodos quer químicos quer catalíticos, dá directamente a sulfa desejada. Este constitui um dos processos directos da síntese de sulfas [8].

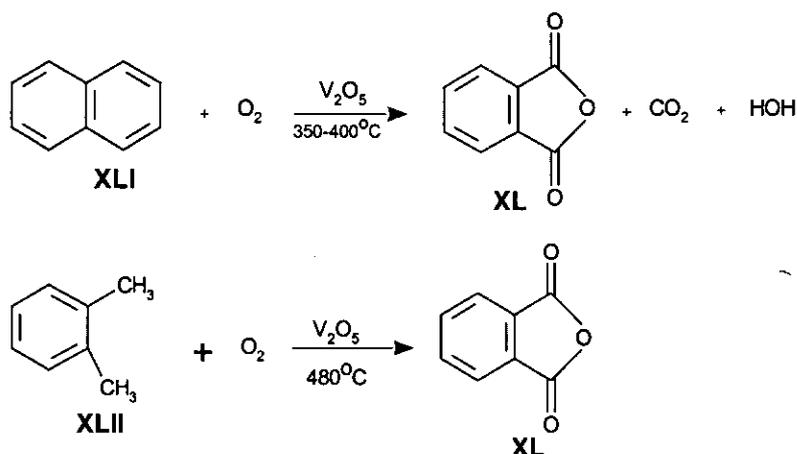


## 2.2. ANIDRIDO FTÁLICO

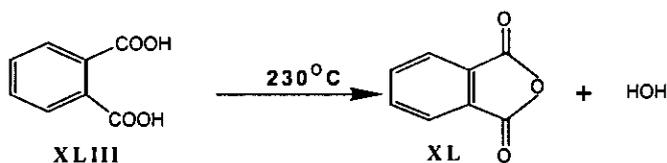
O anidrido ftálico (XL) é um dos anidridos orgânicos mais conhecidos e divulgados em Química Orgânica. Para além das várias aplicações que encontra, este anidrido é particularmente empregue como um reagente extremamente importante na produção de algumas sulfadrogas, tais como: ftalilsulfacetamida (XXV) e ftalilsulfatiazol (XXVI), ambos usados na redução do conteúdo bacteriano no intestino.

### 2.2.1. Obtenção do Anidrido Ftálico

O anidrido ftálico (XL) pode ser preparado pela oxidação do naftaleno (XLI) ou do *o*-xileno (XLII) usando o pentóxido de vanádio ( $V_2O_5$ ) como catalisador [14].

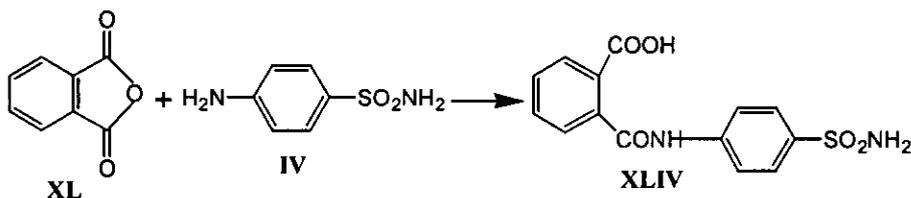


Actualmente, o XL é obtido em todos os casos a partir do ácido ftálico (XLIII) quando aquecido a temperaturas acima do seu ponto de fusão com a perda da molécula de água [14].



### 2.2.2. Reacção do Anidrido Ftálico com Sulfanilamida

O anidrido ftálico (XL) reage com a sulfanilamida (IV) sobre refluxo de 3 horas em acetona para produzir ftalilsulfanilamida (XLIV).

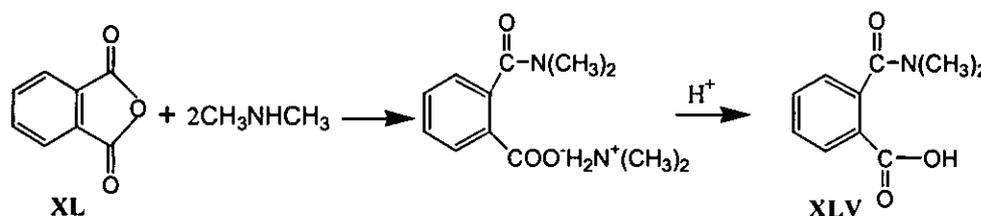


O produto XLIV pode também ser obtido quando a reacção entre anidrido ftálico (XL) e sulfanilamida (IV) é levada a cabo em presença de dioxano em ebulição ou em dimetilbenzeno (*o*-xileno) (XLII).

Ftalilsulfanilamida (XLIV) é um produto intermediário geralmente usado para a síntese de muitas sulfadrogas, bastando para isso efectuar a substituição de um dos hidrogénios do grupo sulfamil ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) por um outro grupo, especialmente heterocíclico.

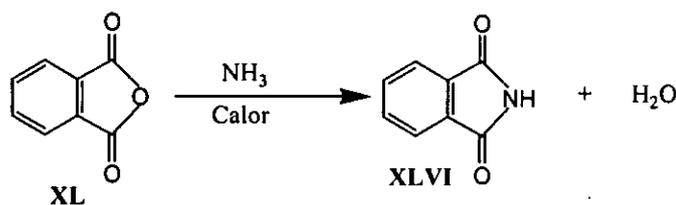
### 2.2.3. Reacção com Aminas

O anidrido ftálico (XL) quando tratado com aminas primárias ou secundárias resulta apenas em monoamidas do ácido ftálico (XLV) [14].



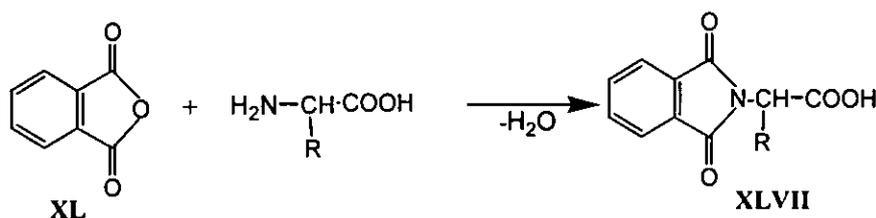
### 2.2.4. Reacção com Amónia

A ftalimida (XLVI) é facilmente preparada pelo aquecimento do anidrido ftálico (XL) com amónia [15].



### 2.2.5. Reacção com Aminoácidos

Muitos aminoácidos condensam com anidrido ftálico (XL) a  $180\text{-}185^\circ\text{C}$  para dar derivados de ftaloil cristalinos (ftalimidas N-substituídas) (XLVII) [16].

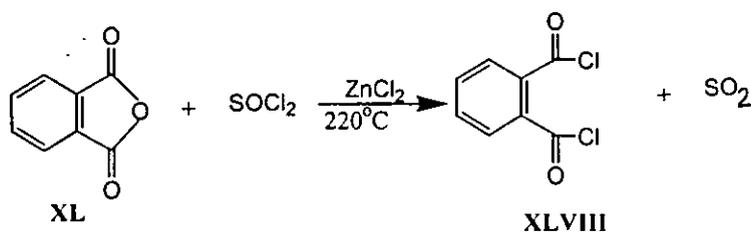


### 2.3. FTALILCLORETO

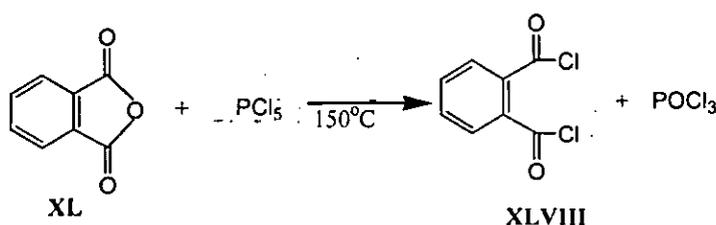
O ftalilcloroto (XLVIII) é um líquido oleoso incolor (p.f. 15-16°C), extremamente reactivo e que pode ser usado para a preparação de diferentes produtos químicos, dentre eles os derivados de sulfonamidas.

#### 2.3.1. Obtenção do Ftalilcloroto

A preparação do ftalilcloroto (XLVIII) é efectuada pelo aquecimento entre o anidrido ftálico (XL) e cloreto de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) a 220°C em presença do cloreto de zinco anidro [17].



O XLVIII pode ser obtido pelo tratamento do anidrido ftálico (XL) e pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) a 150°C num banho de óleo. A única impureza que pode afectar o produto de interesse é o anidrido ftálico (XL) que aparece em pequenas quantidades. O cloreto de fosforil ( $\text{POCl}_3$ ) é um produto secundário e pode ser separado pela destilação [18].



## 3. CONTROLE DE PUREZA ATRAVÉS DE CROMATOGRAFIA EM CAMADA FINA ("TLC")

### 3.1. GENERALIDADES

A Cromatografia em Camada Fina ("TLC") é uma técnica muito simples e conveniente para a separação e identificação de substâncias químicas. É igualmente aplicável para substâncias químicas na forma pura, extractos de formulações farmacéuticas, materiais ilicitamente manufacturados,

amostras biológicas e produtos naturais. Esta técnica tem sido usada como método analítico primário por ser de fácil execução, baixo custo e boa selectividade [19].

Na TLC a amostra é aplicada como um ponto (mancha) na base da placa. Como a fase móvel sobe pela placa, a amostra é com ela arrastada. Cada componente move-se relativamente à fase móvel, dependendo da sua afinidade com a fase estacionária e fase móvel. Os componentes que têm grande afinidade com a fase móvel mover-se-ão rapidamente, enquanto que os com elevada afinidade com a fase estacionária não irão longe da origem. Isto permite que a amostra seja separada em manchas (pontos) individuais. Os coeficientes de distribuição são difíceis de calcular, contudo, a distância percorrida pelas manchas e pela fase móvel pode ser medida, e dada pela relação:

$$R_f = \frac{\text{Distância percorrida pela mancha}}{\text{Distância percorrida pela frente do solvente}} \quad (2)$$

O valor  $R_f$  de um componente deverá ser constante para uma dada fase estacionária e móvel se todas as condições forem exactamente as mesmas. Porque isso é frequentemente impossível, muitos analistas preferem recorrer a padrões conhecidos para melhor identificação dos componentes [19].

### 3.1.1. Os Adsorventes

Os materiais adsorventes usados na TLC incluem sílica-gel, alumina, terras diatomáceas e celulose em pó. A capacidade do sistema é determinada pela espessura da camada que deve ser uniforme (0.5 a 2.5 mm). A sílica-gel é o adsorvente mais comum usado na TLC.

Os adsorventes podem ser preparados com ou sem ligantes. O ligante altera as propriedades do adsorvente de modo que este adira suficientemente ao suporte. Os ligantes não devem ser usados se interferirem no desenvolvimento ou na visualização.

A escolha do adsorvente a usar deve ter em conta: o tipo de compostos a analisar, a técnica de visualização, a espessura do suporte e as características da fase móvel [20, 21].

### 3.1.2. Aplicação das amostras

Os produtos a examinar devem dissolver-se num solvente orgânico não polar com ponto de ebulição suficientemente baixo para que se evapore depois da aplicação.

### 3.1.3. Desenvolvimento das Placas

Faz-se normalmente pelo método ascendente, isto é, permitir que o eluente ascenda por um suporte quase em posição vertical, pela acção de capilaridade.

Geralmente, o eluente é colocado na câmara, pelo menos, uma hora antes do início da operação, para permitir a saturação da atmosfera. O tempo de desenvolvimento, em geral, não chega aos 30 minutos. Os suportes podem ser mantidos durante um tempo prefixado e depois deve marcar-se a posição do eluente. Usa-se uma distância fixa para conseguir a estandarização dos valores  $R_f$ . As placas secam-se com uma corrente de ar quente ou, mais comumente, exposta ao vapor de iodo. As manchas castanhas indicam as posições do soluto; a identificação é baseada sobre os valores  $R_f$ .

### 3.1.4. Reprodutibilidade dos Valores $R_f$

O valor  $R_f$  é simplesmente uma maneira de expressar a posição de um composto sobre uma placa como uma fracção decimal.

### 3.1.5. Reagentes Reveladores

A maioria dos compostos separados por Cromatografia em Camada Fina são incolores. Para se localizarem, existe uma série de diferentes reagentes reveladores.

Também podem ser usadas lâmpadas ultravioletas, pois muitos compostos podem ser localizados já que absorvem a luz ultravioleta ao redor de 254 m $\mu$  [19, 21].

### 3.1.6. Vantagens da TLC

O instrumento necessário, geralmente, é mais simples e menos caro que para outros métodos cromatográficos. O tempo que necessita para conseguir as separações é muito menor e a separação é muitas vezes melhor. É possível aplicar sobre as placas uma grande variedade de reagentes para revelar. O instrumento pode ser aplicado para grande número de amostras diferentes.

TLC é uma técnica de alta sensibilidade e rapidez podendo ser usada para separar misturas nos seus componentes [19, 20, 22].

## 4. MÉTODOS PARA A DETERMINAÇÃO DE ESTRUTURAS QUÍMICAS

### 4.1. ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO

De todas as propriedades de um composto orgânico, é o respectivo espectro de infravermelho que, em si, fornece mais informações acerca da estrutura do composto.

Atendendo que uma molécula está em constante vibração: as suas ligações distendem-se (e contraem-se), e flectem-se relativamente uma às outras. Modificações nas vibrações duma molécula resultam de absorção de luz infravermelha: luz para além da radiação vermelha do espectro visível, possui menor frequência, maior comprimento de onda e menor energia.

Analogamente ao espectro de massas, o espectro de infravermelho é uma propriedade altamente individualizada dos compostos orgânicos, que se pode utilizar tanto para estabelecer a identidade de dois compostos, como para ajudar a revelar a estrutura de um novo composto, já que indica os grupos que estão presentes ou ausentes na molécula. Os diversos grupos atômicos dão origem a bandas de absorção características, quer dizer, cada um destes grupos absorve luz em certas frequências, que pouco variam de composto para composto.

A interpretação de um espectro do infravermelho não tem sido fácil. Há bandas que podem ser eliminadas devido à sobreposição de outras bandas. Absorções secundárias podem aparecer exactamente a uma frequência dupla da frequência da banda fundamental. A banda de absorção de certo grupo pode ser devida a várias características estruturais (conjugação, atracção de electrões por um grupo substituinte vizinho, tensão angular, tensão de Van der Waals, ligações ponte de hidrogénio) e tomada por uma banda de um grupo inteiramente diferente [23].

#### 4.2. ESPECTROSCOPIA DE MASSAS

Na Espectroscopia de Massas, as moléculas são bombardeadas com um feixe de electrões de alta energia. As moléculas ionizam-se e cindem-se em muitos fragmentos, alguns dos quais são iões positivos. Cada espécie de iões possui determinado valor da razão da massa para a carga, ou valor  $m/z$ . Como na maioria dos iões, a carga é 1,  $m/z$  é simplesmente a massa do ião.

Se um electrão for removido da molécula original, produz-se o ião molecular, cujo valor de  $m/z$  é, evidentemente, a massa molecular relativa do composto.

Analisa-se o conjunto de iões por forma a obter-se um sinal para cada valor de  $m/z$  que estiver representado; a intensidade de cada sinal traduz a abundância relativa do ião que o produz. O pico mais intenso chama-se pico de base; as intensidades dos vários picos exprimem-se numa escala relativa, em que se dá o valor 100 à do pico de base.

Chama-se espectro de massas ao gráfico, ou mesmo a tabela, em que se mostram as intensidades relativas dos sinais correspondentes aos valores de  $m/z$ ; é uma característica altamente individualizada dos compostos.

Os espectros de massas podem utilizar-se, em geral, para dois fins:

- 1- para provar a identidade de dois compostos;
- 2- para ajudar a esclarecer a estrutura de um novo composto.

Prova-se a identidade de dois compostos quando se demonstra que têm as mesmas propriedades físicas: ponto de fusão, ponto de ebulição, índice de refração, etc. O espectro de massas auxilia a esclarecer a estrutura de um novo composto de várias maneiras: pode fornecer a massa molecular relativa exacta; pode indicar a presença de certas unidades estruturais na molécula; pode indicar a fórmula molecular [23, 24].

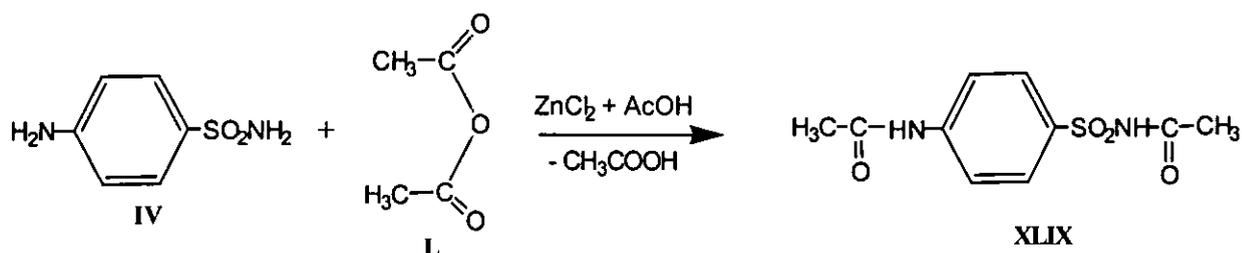
## 5. PARTE EXPERIMENTAL

A parte experimental deste trabalho inclui essencialmente a descrição dos ensaios, purificação, determinação de pontos de fusão, dentre outros parâmetros dos compostos sintetizados.

De um modo geral, todas as sínteses descritas neste trabalho foram efectuadas sob refluxo, isto é, a mistura reaccional é colocada num balão de fundo redondo juntamente com um solvente apropriado e aquecida durante várias horas (comumente 2-3 horas). O balão deve estar acoplado a um condensador de refluxo para permitir o aproveitamento integral do solvente. No final da reacção, o produto é lavado e seco na estufa.

## 5.1. PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS PARA A SÍNTESE DE FTALILSULFONAMIDAS

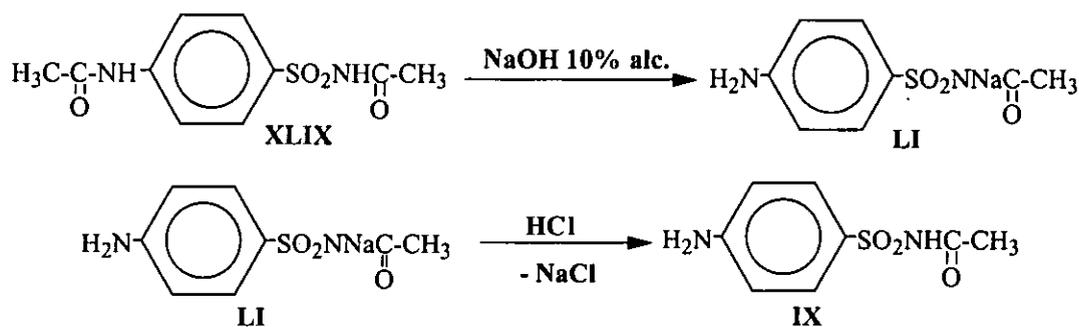
### 5.1.1. N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-Diacetilsulfanilamida (XLIX)



Misturam-se 0.233 mol (40g) de sulfanilamida (IV) com 1.165 mol (118.60g, 109.81 ml) de anidrido acético (L) a 20-25°C, usando-se o agitador magnético, durante 1 hora. Adicionam-se 0.0093 mol (2.27g) de ZnCl<sub>2</sub> anidro em 3.5 ml do ácido acético glacial e continua-se a agitar por mais 20 minutos. Depois aquece-se até 90-92°C durante 14 horas. Adiciona-se 300 ml de água, aquece-se até ebulição e dispersa-se a massa sólida obtida com cuidado usando a vareta de vidro. Arrefece-se até 30°C, filtra-se e lava-se com água gelada até pH=5-6.

O produto obtido é N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-diacetilsulfanilamida (XLIX) com 56.64g (94.95%) e p.f. 258.6-59.8°C.

### 5.1.2. N<sup>1</sup>-Acetilsulfanilamida (Sulfacetamida) (IX)



Aquece-se sob refluxo durante 90 minutos em banho maria, 15g de N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-diacetilsulfanilamida (XLIX) e 51g (57.80 ml) de solução alcoólica de NaOH 10%. A solução obtida coloca-se na geleira (0-5°C) e precipita o sal sódico de N<sup>1</sup>-acetilsulfanilamida (LI). Filtra-se e lava-se com pequena quantidade de álcool frio. Aparecem pequenos prismas de sal sódico de N<sup>1</sup>-acetilsulfanilamida (LI) com ponto de fusão igual a 257°C. Prepara-se a solução deste sal sódico (1 parte solúvel em 1.5

partes de água) e adiciona-se o HCl 28% por agitação e controla-se o fim da precipitação pelo valor de pH=3.0.

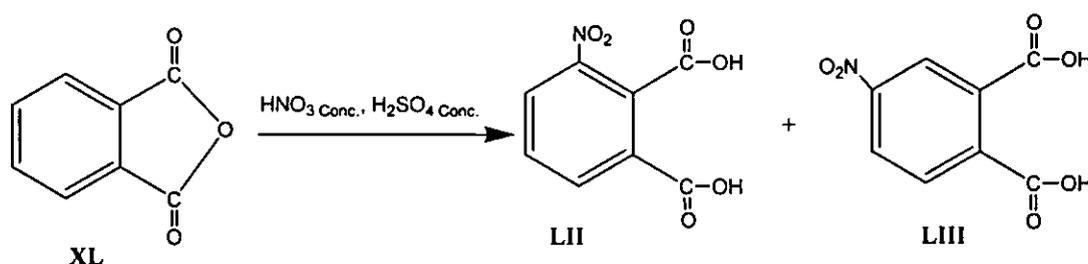
Filtra-se o precipitado e lava-se com água gelada. O produto obtido (10.18g; 81.19%) é N<sup>1</sup>-acetilsulfanilamida (IX) e o ponto de fusão é 181-84°C.

### 5.1.3. Anidrido Ftálico (XL)

Para a obtenção do anidrido ftálico a partir do ácido ftálico, foi usado o banho de areia com uma temperatura de 230-250°C, durante 6 horas. A técnica consistiu em pôr 183g do ácido num balão de fundo redondo e gargalo largo sob aquecimento em banho de areia.

A reacção termina quando todo o ácido estiver completamente fundido e sem a libertação de vapores de água. A seguir, despeja-se o fundido para uma bacia larga de porcelana de onde se solidifica com o arrefecimento. O ponto de fusão determinado foi de 128-131°C com o rendimento de 90.09% (147g). A equação da reacção correspondente a este processo está descrita na secção 2.2.1.

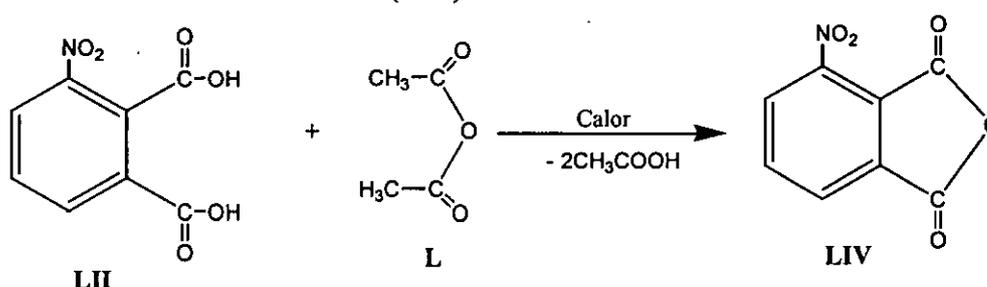
### 5.1.4. Ácido 3-Nitroftálico(LII)



Num balão de 3 bocas (500 ml) mantido no banho maria, com funil gotejante, termómetro e um agitador colocado na boca central (conectado a um motor de agitação), põem-se 100g (0.675 mol) do anidrido ftálico (XL) técnico e 100 ml do H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado e aquece-se a mistura até 80°C. Remove-se o banho de água e adicionam-se 42 ml do HNO<sub>3</sub> fumigante (ρ=1.5) e 30 ml do H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado lentamente a partir do funil gotejante de tal maneira a manter a temperatura da mistura entre 100-110°C por cerca de 1 hora. Depois adicionam-se 180 ml do HNO<sub>3</sub> concentrado (ρ=1.42) o mais rápido possível sem causar o aumento da temperatura.

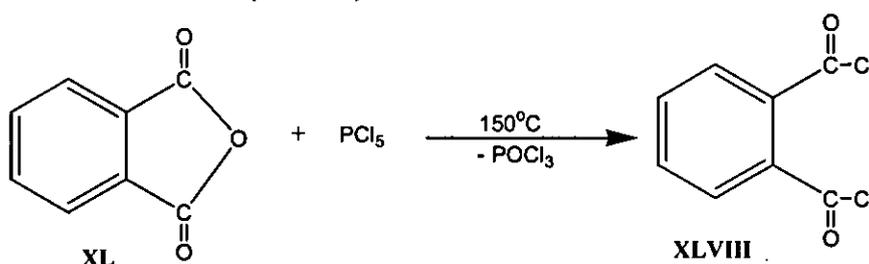
Aquece-se a mistura no banho maria, com agitação, por 2 horas. Deixa-se a mistura em repouso durante a noite e despeja-se em 300 ml de água. Arrefece-se e filtra-se a mistura dos ácidos 3- e 4-nitroftálico. Devolve-se a massa húmida e agita-se cuidadosamente com 40 ml de água, que dissolve a larga quantidade do ácido 4-nitroftálico (LIII). Filtra-se e dissolve-se o sólido em 50 ml de água em ebulição. Filtra-se a solução quente e agita-se até que a cristalização comece, e deixa-se para a completa cristalização. Filtra-se e o produto do ácido 3-nitroftálico (LII) (44g) tem p.f. de 208-10°C. Recristaliza-se a partir de água em ebulição (p.f.: 215-18°C). O produto final dá cerca de 36g (25.25%).

### 5.1.5. Anidrido 3-Nitroftálico (LIV)



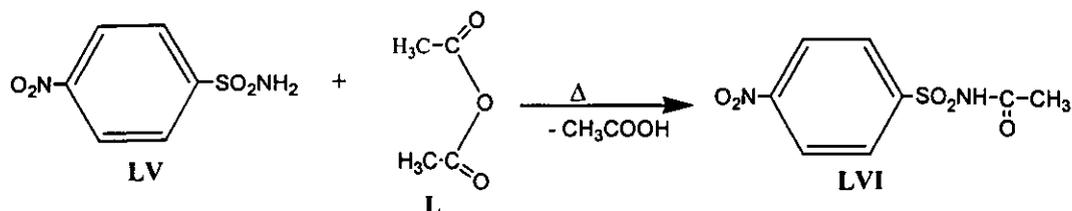
Em 100 ml do frasco de fundo redondo montado com condensador de refluxo, põem-se 21g (0.1 mol) do ácido 3-nitroftálico (LII) e 20g (18.5 ml, 0.2 mol) de anidrido acético (L) redistilado. Aquece-se a mistura a uma ebulição suave. Despeja-se a mistura quente numa bacia larga de porcelana e deixa-se arrefecer. Tritura-se a massa e filtra-se. Lava-se a massa com uma quantidade considerável de éter seco e seca-se ao ar por um tempo curto e, depois, ao peso constante a 100°C. O produto do anidrido 3-nitroftálico (LIV), p.f. 161-165°C, foi de 17.03g (93.09%). O produto pode ser recristalizado a partir do benzeno.

### 5.1.6. Ftalilcloreto (XLVIII)



Aquece-se sob refluxo 0.5 mol (37g) anidrido ftálico (XL) e 0.53 mol (55.18g) de pentacloreto de fósforo durante 12 horas a temperatura de 150°C. A temperatura é depois elevada gradualmente até 250°C para destilar o cloreto de fosforil formado durante a reacção. O ftalilcloreto (XLVII) foi recolhido num volume de 27.46 ml (43.12g, 84.12%).

### 5.1.7. *p*-Nitrobenzenossulfacetamida (LVI)

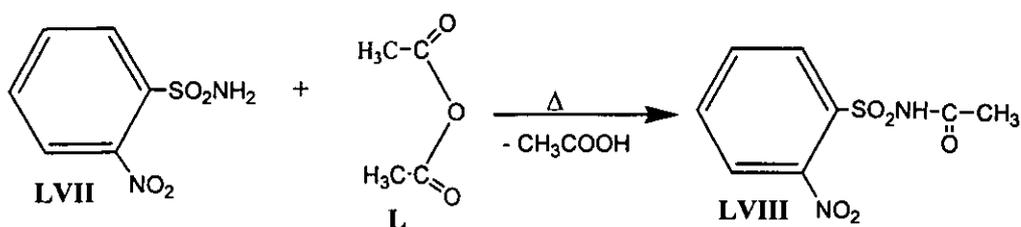


Para a preparação do *p*-Nitrobenzenossulfacetamida (LVI) trata-se o *p*-nitrobenzenossulfonamida (LV) com anidrido acético (L).

Pesam-se 14.5g (0.07 moles) de *p*-nitrobenzenossulfonamida (LV) e tratam-se com 46.3 ml (49.98g, 0.49 moles) de anidrido acético (L) sob refluxo por 2 horas. Terminada a reacção, filtra-se o precipitado e seca-se na estufa.

Para a purificação do produto final, dissolve-se em solução de bicarbonato de sódio a 10%. A libertação do dióxido de carbono revela a sua solubilidade. A seguir filtra-se e o filtrado é acidificado até pH=3.0. O produto assim obtido é *p*-nitrobenzenossulfacetamida (LVI) isento de impurezas. Este produto teve a massa de 9.83g (81.38%) e o ponto de fusão experimental foi de 173-76°C.

Este composto (*p*-Nitrobenzenossulfacetamida) quando tratado com estanho granulado e ácido clorídrico concentrado resulta em *N*<sup>1</sup>-acetilsulfanilamida (IX).

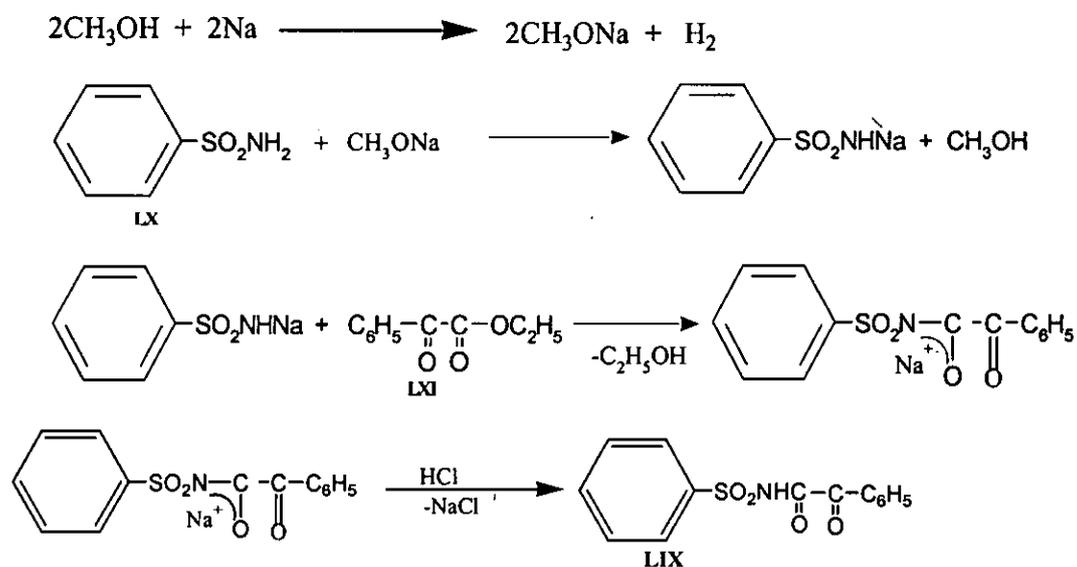
5.1.8. *o*-Nitrobenzenossulfacetamida (LVIII)

Para a obtenção de *o*-Nitrobenzenossulfacetamida (LVIII) aquecem-se, sob refluxo por 2 horas, 10g (0.0495 moles) de *o*-nitrobenzenossulfonamida (LVII) e 35.7g (0.347 moles, 33.1 ml) de anidrido acético (L).

Para a purificação do produto final, usa-se a técnica descrita na secção 5.3.7. Após a purificação, o produto teve 81.87% (9.89g) de rendimento e o ponto de fusão determinado experimentalmente foi de 179-83°C.

*o*-Nitrobenzenossulfacetamida é usado, normalmente, para a preparação de *o*-aminobenzenossulfacetamida, bastando para isso efectuar a sua redução em presença de estanho granulado e ácido clorídrico concentrado.

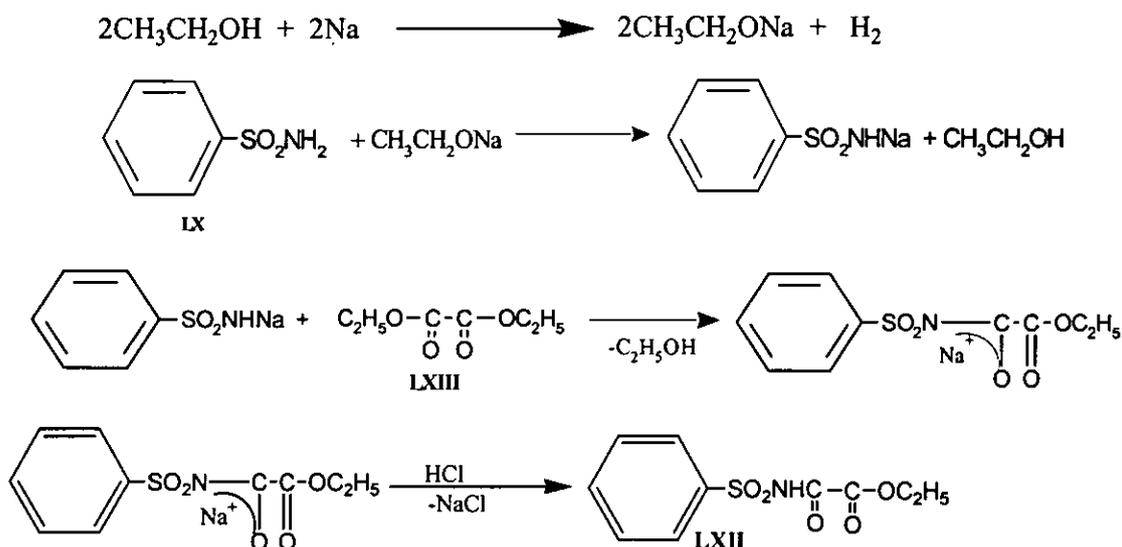
## 5.1.9. Benzenossulfonilamidafenilglioxal (LIX)



Coloca-se num balão de fundo redondo (capacidade 150 ml) 30 ml de metanol absoluto e adicionam-se 0.07 mol (1.6g) de sódio metálico ( $\text{CH}_3\text{ONa}$ ). Após a reacção que decorre com a libertação de hidrogénio e formação do metilato de sódio, adiciona-se a solução 0.05 mol (7.85g) de benzenossulfonamida (LX) e 0.055 mol (8.8 ml) do éster etílico do ácido benzoilfórmico (LXI) em 40 ml de metanol absoluto. Após 2 horas de refluxo, a mistura reaccional dissolve-se completamente e, no final, o metanol destila-se em banho-maria. O resíduo seco, de cor vermelho-acastanhada, dissolve-se em 100 ml de água destilada. De seguida, adicionam-se 3 gotas da solução de fenolftaleína e a solução toma a cor rosa e, com cuidado, adiciona-se HCl 15-20% até ao aparecimento da cor amarela.

Após 15-20 minutos de repouso, o precipitado acastanhado formado, o benzenossulfonamida (LX) que não entrou na reacção, é filtrado. Ao filtrado, com cuidado, é adicionado o HCl 15-20% até  $\text{pH}=3$  notando-se a formação de um precipitado amarelo. Este produto recristaliza-se do benzeno. O composto final tem o p.f.  $152-55^\circ\text{C}$  e produziu 7.27g (50.31%).

#### 5.1.10. Éster Etilico do Ácido Benzenossulfoniloxamínico (LXII)

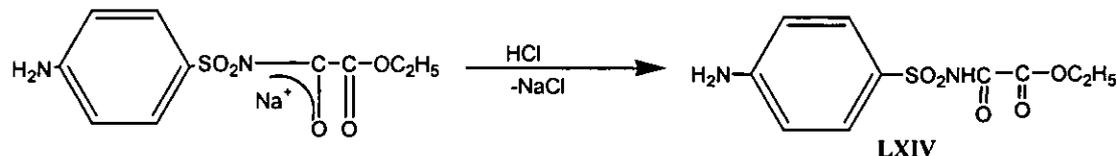
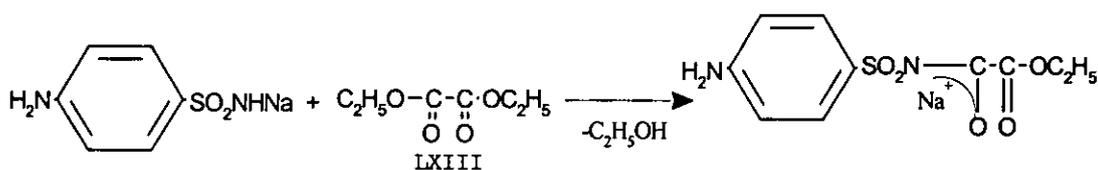


Pesa-se com cuidado 0.1 mol (2.3g) de sódio metálico e realiza-se a reacção com 80 ml de etanol absoluto até a formação de etilato de sódio ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ ) e libertação do gás hidrogénio.

Mistura-se a solução obtida com 0.1 mol (15.7g) de benzenossulfonamida (LX) seca e, depois da formação do sal, adicionam-se 0.12 mol (17.52g; 14.56 ml) de dietiloxalato (LXIII) e 3-4 cristais de fenolftaleína.

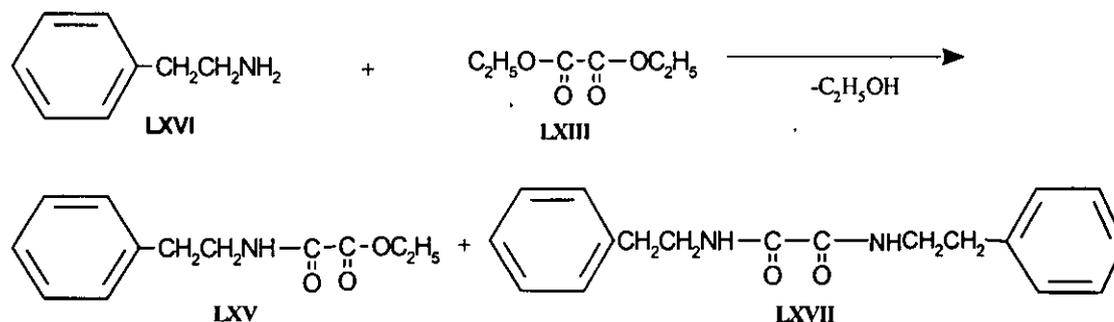
Deixa-se a mistura preparada em repouso até ao desaparecimento do meio básico, isto é, até ao desaparecimento da cor rosa. Se esta não desaparecer dentro de 6 horas, pode-se aquecer a mistura suavemente durante 30 minutos. De seguida, destila-se o etanol em banho-maria e o resíduo sólido branco obtido no balão é dissolvido em 100-150 ml de água fria e transfere-se esta solução para um copo que, de imediato, é resfriado em gelo. O precipitado de benzenossulfonamida (LX) que não entrou na reacção é filtrado. A solução aquosa fria é acidificada com HCl 10% e o precipitado obtido é lavado com água fria. O produto assim obtido teve 11.12g (65.41%), p.f. 90-94°C e foi recristalizado do benzeno.

### 5.1.11. Éster Etilico do Ácido *p*-Aminobenzenossulfoniloxamínico (LXIV)



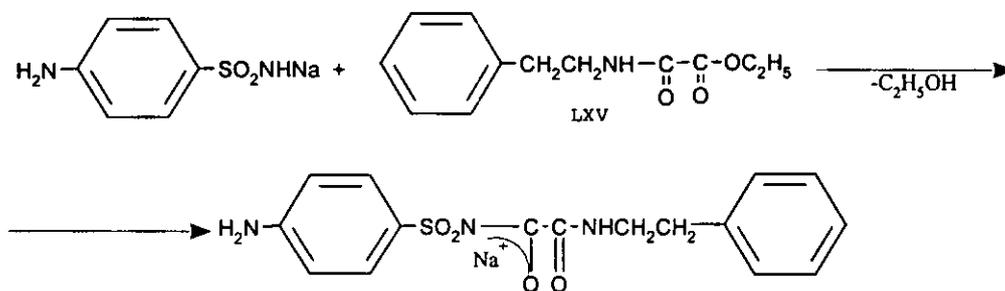
A técnica descrita para a obtenção do éster etílico do ácido *p*-aminobenzenossulfoniloxamínico é semelhante a apresentada na secção 5.3.10. Os reagentes principais são a sulfanilamida (IV) e o dietiloxalato (LXIII).

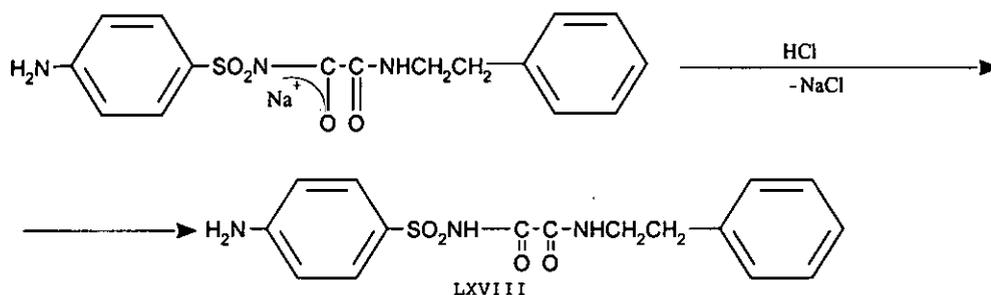
O produto final teve 16.62g (61.10%) com o p.f. 201-5°C.

5.1.12. Éster Etilico do Ácido  $\beta$ -Feniletiloxamínico (LXV)

Juntam-se 0.08 mol (12g; 11.13 ml) do dietiloxalato (LXIII) à solução 0.07 mol (8g; 8.33 ml) de  $\beta$ -feniletilamina (LXVI) em 20 ml de álcool.

Para realizar a reação, o condensado do balão aquece-se em banho-maria até meio neutro (pH=7). Este meio é atingido após 2 horas de refluxo e após o arrefecimento da mistura nota-se a formação gradual de um precipitado branco, N,N'-di- $\beta$ -feniletiloxamida (LXVII), como produto lateral. Após a filtração deste produto e destilação do álcool, o produto cristaliza-se totalmente na geleira. O produto final, o éster etílico do ácido  $\beta$ -feniletiloxamínico (LXV), recristaliza-se a partir do benzeno para produzir 8.74g (59.82%) com o p.f. 70-3°C.

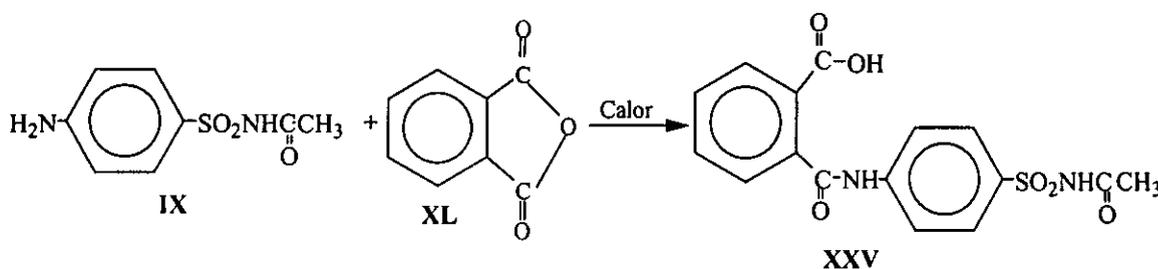
5.1.13. N-*p*-aminobenzenossulfonil- N'- $\beta$ -Feniletiloxamida (LXVIII)



Prepara-se o metilato de sódio ( $\text{CH}_3\text{ONa}$ ) a partir de 0.01 mol (0.23g) de sódio metálico e 12 ml de metanol absoluto. A seguir, no balão com metilato de sódio adicionam-se 0.01 mol (1.72g) de sulfanilamida (IV) e depois 0.012 mol (2.65g) em excesso do éster etílico do ácido  $\beta$ -feniletiloxamínico (LXV). Lança-se no balão com a mistura reaccional, alguns cristais de fenolftaleína e esta adquire a cor rosa que desaparece com o refluxo em banho-maria por cerca de 3 horas. A seguir, destila-se o metanol usando o banho-maria e adicionam-se 5 volumes de água destilada, filtrando-se a sulfanilamida (IV) que não entrou na reacção. O filtrado é tratado com HCl 1:1 até  $\text{pH}=3$  e nota-se o aparecimento de um precipitado cinzento pastoso. Após a secagem ao ar livre, o produto final tem 76.08% (2.64g) e funde entre 105 e 108°C.

## 5.2. SÍNTESE DE DERIVADOS DE FTALILSULFONAMIDAS

### 5.2.1. Síntese de Ftalilsulfacetamida (XXV)

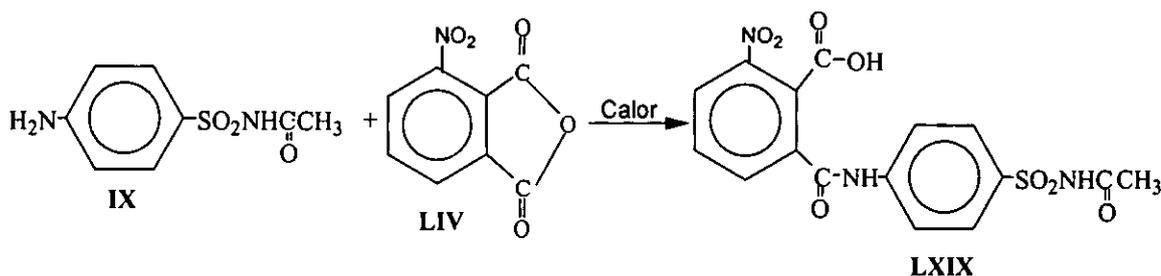


$\text{N}^1$ -acetilsulfanilamida (IX) (0.02 mol) seco e moído com uma quantidade equimolar de anidrido ftálico (XL), aquece-se sob refluxo por duas horas, notando-se a formação gradual de um precipitado branco. Este produto é ftalilsulfacetamida (XXV) que separado na forma cristalina, é filtrado, lavado com acetona e produzindo 64.73% ( p.f:212-215°C). O ponto de fusão após recristalização com acetona foi de 206-209°C.

Ftalilsulfacetamida (XXV) é ligeiramente solúvel em água e álcool, moderadamente solúvel em acetona e em álcool quente, e também solúvel em soluções aquosas de carbonato e bicarbonato de álcalis, desenvolvendo o dióxido de carbono.

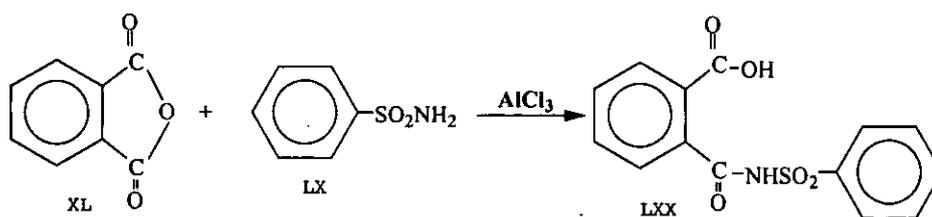
Ftalilsulfacetamida é um terapêutico muito eficaz no tratamento de cólera [25].

### 5.2.2. Síntese de 3-Nitroftalilsulfacetamida (LXIX)



N<sup>1</sup>-acetilsulfanilamida (IX) (0.0046 mol) seco é moído com uma quantidade equimolar de anidrido 3-nitroftálico (LIV), aquece-se sob refluxo por três horas, obtém-se a solução de 3-nitroftalilsulfacetamida (LXIX). Evapora-se a acetona e dissolve-se o resíduo em NaHCO<sub>3</sub> 10%; a seguir, acidifica-se a solução com HCl 10% até pH=6-5, notando-se a deposição de uma suspensão pastosa amarelo-acastanhada. Remove-se essa suspensão e acidifica-se a solução até pH=3-2, com a formação de um precipitado branco que é 3-Nitroftalilsulfacetamida (LXIX) com 1.12g (30.68%) e o p.f. de 269-271°C.

### 5.2.3. Síntese do Ácido Benzenossulfonilftalâmico (LXX)

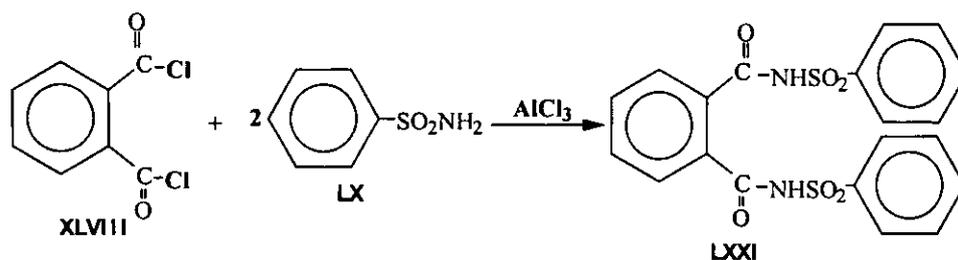


Num balão de 2 bocas equipado com condensador e agitador magnético, colocam-se 40 ml de benzeno seco, 0.05 moles (7.85g) de benzenossulfonamida (LX) e 0.05 moles (6.9g) de AlCl<sub>3</sub> anidro. Agita-se a mistura até que todo o AlCl<sub>3</sub> passe para o complexo oleoso que se dissolve em excesso de benzeno. Adiciona-se solução de 0.05 moles (7.4g) de anidrido ftálico (XL) em 50 ml de benzeno a temperatura de 25-35°C com agitação. Depois da adição da solução de anidrido ftálico (XL), agita-se a mistura durante 4 horas a temperatura de 60-70°C.

No fim da reacção, o benzeno destila-se e o resíduo lança-se em água gelada. A solução obtida acidifica-se com HCl diluído até pH=3.0.

Filtra-se, recristaliza-se a partir de tolueno e depois acetona. O ponto de fusão foi de 149-153°C e produziu 12.50g (86.50%).

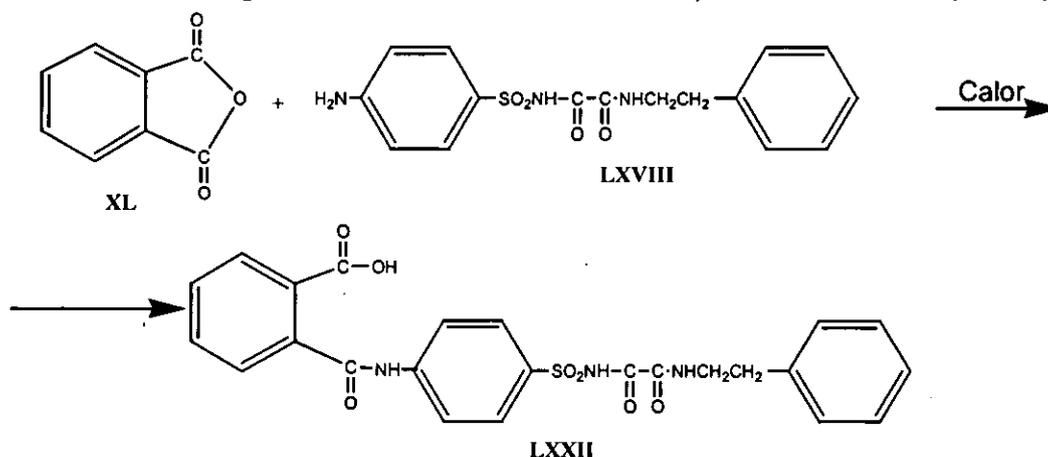
#### 5.2.4. Síntese de Dibenzenossulfonilftalamida (LXXI)



Num balão de fundo redondo adicionam-se 40 ml de benzeno, 0.05 mol (6.9g) de  $\text{AlCl}_3$  e 0.1 mol (15.7g) de benzenossulfonamida (LX). Agita-se a mistura até a formação de um complexo oleoso que se dissolve em excesso de benzeno.

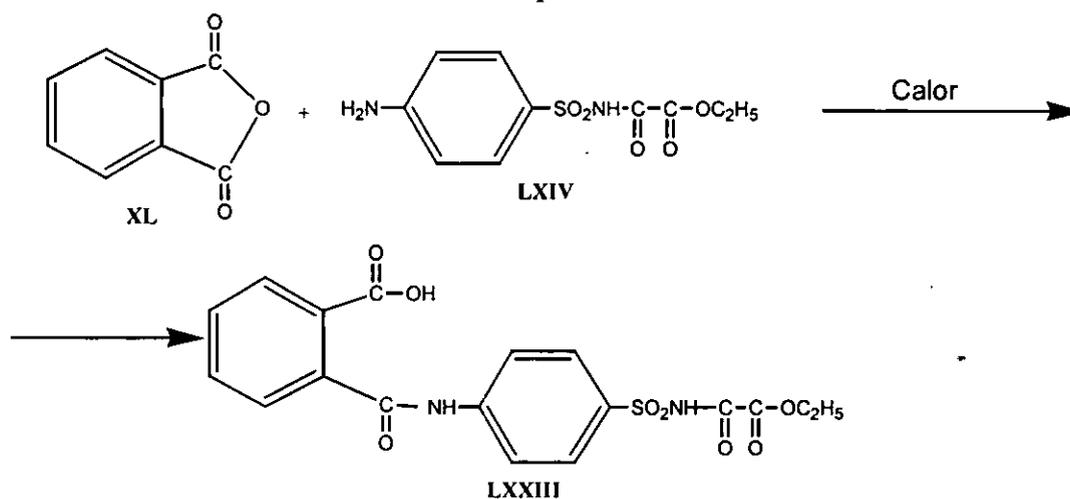
Adiciona-se gota a gota 0.05 mol (7.15 ml) de cloreto de ftalil (XLVIII) em 30 ml de benzeno. Efectua-se o refluxo durante 2.5 horas usando o banho-maria. No fim da reacção, no fundo do balão, forma-se o precipitado oleoso. Destila-se o benzeno e o precipitado coloca-se em água gelada. Filtra-se, seca-se e recristaliza-se a partir de dioxano ou tolueno. O produto obtido produziu 15.34g (34.54%) e teve o ponto de fusão de 176-180°C.

#### 5.2.5. Síntese de N-p-Ftalilaminobenzenossulfonil- N'-β-Feniletiloxamida (LXXII)



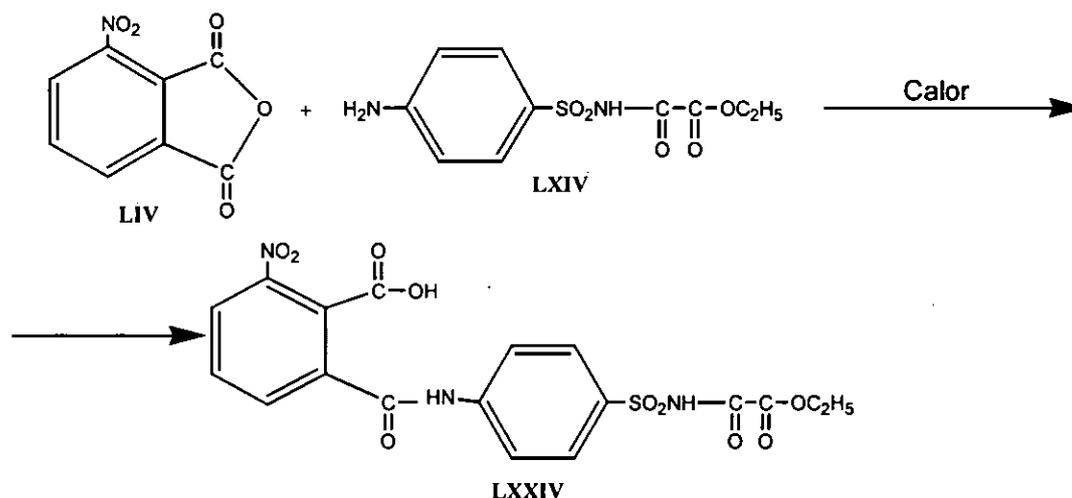
Aquece-se sob refluxo em acetona, por cerca de 2 horas, quantidades equimolares, 0.004 mol (0.59g) de anidrido ftálico (XL) e 0.004 mol (1.39g) de *N-p*-aminobenzenossulfonil-*N'*- $\beta$ -feniletioxamida (LXVIII). No final do aquecimento, evapora-se a acetona numa cápsula de porcelana. O sólido acinzentado obtido é depois dissolvido em bicarbonato de sódio a 10% e a solução é filtrada e acidificada com HCl 10%. O precipitado assim obtido tem 1.45g (73.23%) com o p.f. 160-63°C.

#### 5.2.6. Síntese do Éster Etilico do Ácido *N-p*-Ftalilaminobenzenossulfoniloxamínico (LXXIII)



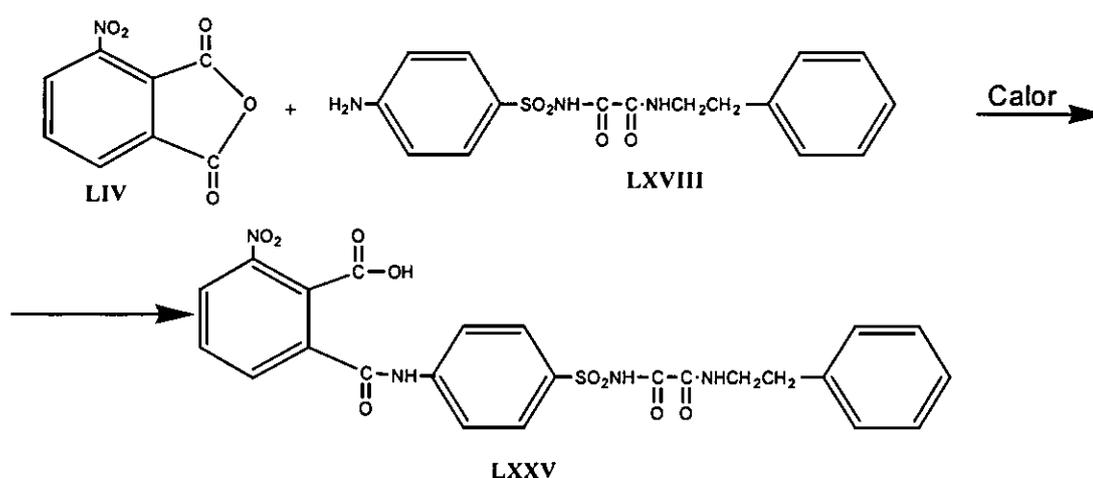
A técnica usada para a síntese deste composto é a mesma descrita na secção 5.4.5. As quantidades equimolares usadas foram de 0.01 mol para cada reagente (1.4g do anidrido ftálico (XL) e 2.72g do éster etílico do ácido *p*-aminobenzenossulfoniloxamínico (LXIV)). Nesta reacção, a dissolução da mistura reaccional é lenta, mas verifica-se o aumento do precipitado durante o refluxo. Filtra-se o precipitado e de seguida lava-se com pequenas porções de acetona. A recristalização é efectuada em acetona ou álcool. O produto final tem o ponto de fusão de 229-32°C e o rendimento de 47.14% (1.98g).

### 5.2.7. Síntese do Éster Etilíco do Ácido N-*p*-(3-Nitroftalilamino)benzenossulfoniloxamínico (LXXIV)



Num balão de fundo redondo com capacidade de 150 ml, aquecem-se sob refluxo em 25 ml de acetona, quantidades equimolares de 0.015 mol (2.90g) do anidrido 3-nitroftálico (LIV) e 0.015 mol (4.08g) do éster etílico do ácido *p*-aminobenzenossulfoniloxamínico (LXIV). Durante o refluxo, a mistura dissolve-se ligeiramente e, no final, após duas horas de refluxo, filtra-se e ao filtrado é evaporada a acetona. Dissolve-se o resíduo obtido em bicarbonato de sódio a 10%, filtra-se e acidifica-se a solução com HCl 10% até pH=3. A este valor de pH, nota-se a formação de um precipitado acinzentado. Após a filtração e secagem do produto final, obteve-se um rendimento de 27.07% (1.89g) com o p.f.=146-49°C.

### 5.2.8. Síntese de N-*p*-(3-Nitroftalilamino)benzenossulfonil- N'-β-Feniletiloxamida (LXXV)

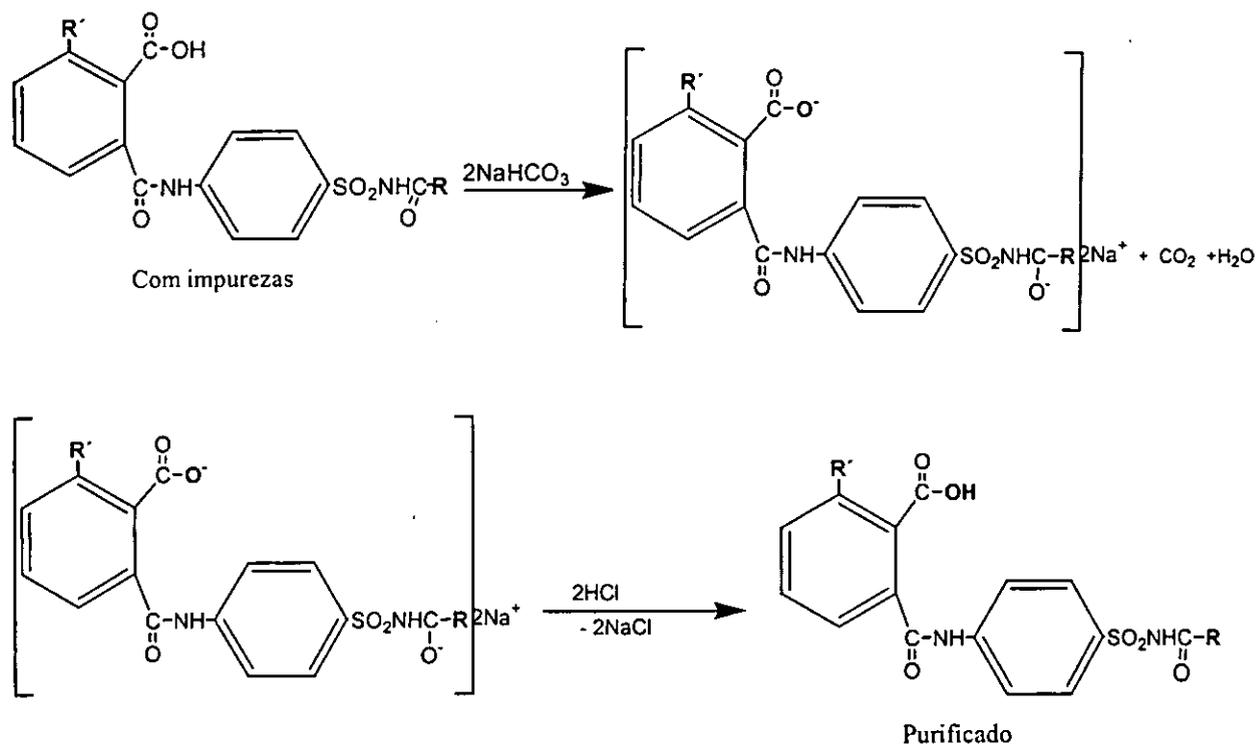


Para a síntese deste composto, misturam-se quantidades equimolares dos respectivos reagentes, isto é, 0.004 mol (0.77g) do anidrido 3-nitroftálico (LIV) e 0.004 mol (1.39g) do *N-p*-aminobenzenossulfonil- *N'*-β-feniletioxamida (LXVIII) em acetona e aquece-se a mistura sob refluxo por 2 horas. Durante o aquecimento, a mistura reaccional dissolve-se totalmente e nota-se o aparecimento de uma massa sólida nas paredes do balão. No final, evapora-se a acetona numa cápsula de porcelana e, a seguir, dissolve-se o resíduo em bicarbonato de sódio a 10%. A solução é filtrada e acidificada com HCl 10% até pH=3, observando-se a deposição de um precipitado branco que, após a filtração e secagem, produziu 1.12g (51.85%) com o p.f. variando entre 120 e 124°C.

### 5.3. PURIFICAÇÃO DOS DERIVADOS DE FTALILSULFONAMIDAS

Sabendo-se que os derivados de ftalilsulfonamidas têm propriedades ácidas, os produtos sintetizados são purificados pela reprecipitação. Assim, dissolvem-se os produtos numa solução de bicarbonato de sódio a 10% num copo com uma capacidade de 1 ou 2 litros. O fim da libertação do gás (CO<sub>2</sub>) indica o fim do processo de dissolução. As impurezas não dissolvidas são filtradas. A seguir acidifica-se o filtrado por adição de pequenas porções de ácido clorídrico diluído até pH=3-4. Filtra-se o precipitado e seca-se na estufa.

O esquema representativo do processo de purificação é:



#### 5.4. DETERMINAÇÃO DO PONTO DE FUSÃO

O ponto de fusão é uma característica física bem definida para cada substância quimicamente pura. Este parâmetro é comumente determinado através da introdução de uma pequena quantidade da amostra previamente pulverizada num tubo capilar e introduzindo-o de seguida no aparelho para a determinação do ponto de fusão. Aquece-se lentamente e verifica-se o intervalo de fusão do composto em estudo.

As substâncias puras têm pontos de fusão praticamente definidos, isto quer dizer que a diferença entre o início e o fim de fusão é de 0.5 a 1°C. Quando a substância é impura, esta diferença, muitas vezes, pode ser grande (10-20°C). Há a salientar que as impurezas baixam o ponto de fusão das substâncias.

Se uma substância A apresentar um p.f. de 120-121°C contiver uma outra substância B como impureza e que, esta última, apresente um p.f. de 85-86°C, a substância A terá, finalmente, um p.f. abaixo de 120°C. O mesmo acontece quando a substância B contiver A como impureza, o seu p.f. final estará abaixo de 85°C.

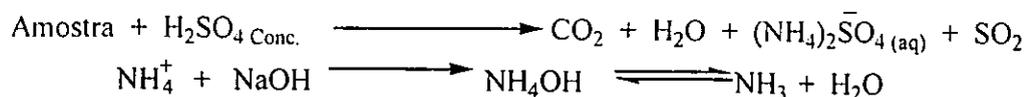
Uma dada substância C pode ter o mesmo p.f. que a A, mas se se misturarem partes iguais das duas substâncias, observar-se-á um decréscimo no valor de p.f., concluindo deste modo que as duas substâncias não têm as mesmas propriedades. Desta forma, o p.f. pode ser usado não apenas como critério de pureza mas também como critério de identificação qualitativa.

Para a determinação de pontos de fusão dos diferentes produtos que foram sintetizados no presente trabalho, usou-se o aparelho 'GRIFFIN – Melting Point Apparatus.'

#### 5.5. DETERMINAÇÃO DO NITROGÉNIO PELO MÉTODO DE KJELDAHL

##### 5.5.1. Princípio do Método

O método de Kjeldahl é uma técnica comumente usada para a determinação do nitrogénio nos compostos orgânicos. Inicialmente a amostra é digerida por uma mistura de ácidos sulfúrico e ortofosfórico numa proporção de 9:1. A mistura resultante é depois alcalinizada por uma solução de hidróxido de sódio e destilada. O amoníaco libertado é absorvido por uma solução de ácido bórico que a seguir se titula com uma solução padronizada de ácido sulfúrico.



### 5.5.2. Catalisador

A adição do catalisador é essencial na redução do tempo de digestão, evitando a perda do amoníaco. Para isso, é adicionado o selênio na mistura catalítica. O sulfato de potássio não tem a função catalítica, mas sim, de elevar o ponto de ebulição da mistura de ácidos sulfúrico e ortofosfórico (acima dos 380°C) favorecendo desta maneira as condições de degradação.

### 5.5.3. Tempo e Temperatura

Uma temperatura baixa de digestão causa uma baixa conversão do nitrogênio em sulfato de amônio enquanto que uma temperatura muito alta, ou longo período de digestão, pode provocar a perda do amoníaco.

### 5.5.4. Reagentes

Todos os reagentes devem ser de qualidade analítica reconhecida e isentos de nitrogênio ou seus compostos. A água deve ser destilada ou de pureza equivalente.

### 5.5.5. Técnica de Realização

Pesam-se 0.5g da amostra para um balão de digestão e adicionam-se aproximadamente 5g do catalisador e 15 ml da mistura de  $H_2SO_4$ :  $H_3PO_4$  (9:1). A mistura é aquecida no digestor a 420°C, por 45 minutos, até se obter uma mistura verde transparente clara. Deixa-se arrefecer e adiciona-se um volume de 50 ml de água

Prepara-se a solução para recolher o destilado: deitam-se 7.5 ml da solução do indicador para cada litro da solução do ácido bórico. Deita-se num erlenmeyer de 250 ml, 100 ml desta solução.

Adiciona-se cuidadosamente 20 a 25 ml da solução de hidróxido de sódio através das paredes do tubo de digestão e destila-se até se obter um volume final de 200 ml.

Titula-se com a solução de ácido sulfúrico 0.2N até a mudança de cor de verde para vermelho.

A diferença entre os valores dos volumes obtidos na titulação da mesma amostra não devem exceder 0.2 ml.

Depois da padronização do ácido, certifica-se o método, bem como os instrumentos, pela análise da ureia ( $NH_2CONH_2$ , N=46.65%).

### 5.5.6. Cálculo

Para a determinação do teor de nitrogênio pelo Método de Kjeldahl, parte-se da dedução seguinte:

1000 ml de  $NH_4OH$  1N ----- 1000 ml de  $H_2SO_4$  1N

1 ml de  $NH_4OH$  1N ----- 1 ml de  $H_2SO_4$  1N

mas 1000 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  1N contêm 14g de nitrogénio, isto é, 1 ml conterá 14g de N/1000, então 1 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4 = 14\text{g}$  de N/1000

$V$  (ml) de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  de conc. normal =  $14 \times N \times V / 1000 = 0.014 \times N \times V$ , logo  $\%N = (0.014 \times N \times V / W) \times 100$

$$\%N = 1.4 \times V \times N / W \quad (3)$$

Onde:

$V$  é o volume de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.2N gasto na titulação

$N$  é a normalidade do  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.2N)

$W$  é o peso da amostra (0.5g)

O cálculo simplificado resulta em:

$$\%N = 0.56 \times V \quad (3a)$$

O teor experimental do nitrogénio não deve diferir em mais de 10% do valor teórico para o mesmo elemento.

### 5.6. CÁLCULO DO EQUIVALENTE DE NEUTRALIZAÇÃO

O equivalente de neutralização é um método largamente usado para a determinação do peso molecular em compostos solúveis em álcool e que tenham pelo menos um hidrogênio substituível. O equivalente de neutralização é determinado pela pesagem de uma quantidade aproximada de 0.3g da amostra (derivado de sulfonamida), dissolvida em 50 ml de etanol a 50% e titulada com uma solução de hidróxido de sódio ( $\text{NaOH}$  0.1 N) com fenolftaleína como indicador [26].

A fórmula geral para a determinação do equivalente de neutralização é descrita como sendo:

$$E_{\text{equiv}} = m \times 1000 / V \times N = M / n^{\circ}\text{H}^+ \quad (4)$$

Onde:  $E_{\text{equiv}}$  é o equivalente de neutralização

$m$  é a massa da amostra

$V$  é o volume de  $\text{NaOH}$  em ml gasto na neutralização

$M$  é a massa molar

$n^{\circ}\text{H}^+$  é o número de hidrogênios substituíveis

## 6. RESULTADOS

## 6.1. COMPOSTOS SINTETIZADOS

Tabela 1: Compostos intermediários

Nº do Composto	Nome Químico	Fórmula Molecular	P.F. (°C)		Rend. (%)
			Teór.	Exper.	
XLIX	N <sup>1</sup> , N <sup>1</sup> -Diacetil-sulfanilamida	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	253	258.6-59.8	94.95
IX	N <sup>1</sup> -Acetilsulfanil-amida	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	182-84	181-84	81.19
XL	Anidrido Ftálico	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	131.6	128-31	90.10
LII	Ácido 3-Nitroftálico	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>6</sub>	216-20	215-18	25.25
LIV	Anidrido 3-Nitroftálico	C <sub>8</sub> H <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	163-64	161-65	93.09
XLVIII	Ftalilcloreto	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl	15-16	-	84.97
LVI	<i>p</i> -Nitrobenzeno-sulfacetamida	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	-	173-76	81.38
LVIII	<i>o</i> -Nitrobenzeno-sulfacetamida	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	-	179-83	81.87
LIX	Benzenossulfonilamida fenilglioxal	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> NS	-	152-55	50.31
LXII	Éster Etilico do Ácido Benzenossulfonil-oxamínico	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> NS	-	90-94	65.41
LXIV	Éster Etilico do Ácido <i>p</i> -Amino-benzenossulfonil-oxamínico	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> S	-	201-5	61.10
LXV	Éster Etilico do Ácido β-Feniletioxamínico	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N	-	105-8	76.08
LXVIII	<i>N-p</i> -aminobenzeno-sulfonil- N'-β-Fenil-etiloxamida	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S	-	70-73	59.82

Tabela 2: Derivados de Ftalilsulfonamidas

Nº do Composto	Nome Químico	Fórmula Molecular	P.F. Exp. (°C)	Rend. (%)	Teor de Nitrogênio (%)	
					Teór.	Exper.
XXV	Ftalilsulfacetamida	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S	206-209	64.73	7.73	7.12
LXIX	3-Nitroftalil-sulfacetamida	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> O <sub>8</sub> N <sub>3</sub> S	269-209	30.68	10.74	9.84
LXX	Ácido Benzenossulfonil-ftalamínico	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> NS	149-153	86.50	4.59	4.10
LXXI	Dibenzenossulfonil-ftalamida	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	176-180	34.54	6.31	5.51
LXXII	N- <i>p</i> -Ftalilaminobenzeno-sulfonil-N'-β-Feniletil-oxamida	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S	160-63	73.23	8.48	7.62
LXXIII	Éster Etilico do Ácido N- <i>p</i> -Ftalilaminobenzeno-sulfoniloxamínico	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S	229-32	47.14	6.67	5.75
LXXIV	Éster Etilico do Ácido N- <i>p</i> -(3-Nitroftalilamino)-benzenossulfonil-oxamínico	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> O <sub>10</sub> N <sub>3</sub> S	146-49	27.07	9.03	8.32
LXXV	N- <i>p</i> -(3-Nitroftalilamino)-benzenossulfonil-N'-β-Feniletiloxamida	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub> N <sub>4</sub> S	120-24	51.85	10.37	9.67

Tabela 3: Cálculo do Equivalente de Neutralização

Nº do Composto	Nome Químico	Fórmula Molecular	Peso Molecular	
			Teór.	Exper.
XLIX	N <sup>1</sup> , N <sup>4</sup> -Diacetilsulfanilamida	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	256	252.0
IX	N <sup>1</sup> -Acetilsulfanilamida	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	214	211.3
LVI	<i>p</i> -Nitrobenzeno-sulfacetamida	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	244	245.9
LVIII	<i>o</i> -Nitrobenzeno-sulfacetamida	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	244	243.9
LIX	Benzenossulfonilamidafenilglioxal	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> NS	289	291.3
LXII	Éster Etilico do Ácido Benzeno-sulfoniloxamínico	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> NS	257	258.6
XXV	Ftalilsulfacetamida	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S	362	359.63
LXIX	3-Nitroftalil-sulfacetamida	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S	391	388.56

Tomando em consideração que o equivalente de neutralização é um método usado para os compostos que revelam a sua solubilidade em álcool, não foi possível fazer o cálculo para os compostos insolúveis em álcool, bem como alguns produtos intermediários por não apresentarem hidrogeniões substituíveis.

## 6.2. ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

As reacções envolvidas neste trabalho foram monitoradas pela Cromatografia em Camada Fina (TLC) que é uma técnica básica para a identificação das substâncias químicas.

Para a realização de TLC foram usadas as placas de vidro com sílica-gel como adsorvente. Dependendo da afinidade dos compostos sintetizados com a fase móvel, foram usados diferentes sistemas de eluentes, como ilustra a tabela abaixo. Para a revelação das manchas dos compostos na placa cromatográfica, foi usada a lâmpada ultravioleta.

Tabela 4: Reprodutibilidade dos Valores  $R_f$ 

Nº do Composto	Nome Químico	Fórmula Molecular	Valor $R_f$	Fase móvel
LIX	Benzenossulfonilamida-fenilgloxal	$C_{14}H_{11}NO_4S$	0.920	Etanol : Clorofórmio (1:1)
LXII	Éster Etilico do Ácido Benzenossulfoniloxamínico	$C_{10}H_{11}NO_5S$	0.880	Etanol : Clorofórmio (1:1)
LXIV	Éster Etilico do Ácido p-Amino-benzenossulfonil-oxamínico	$C_{10}H_{12}N_2O_5S$	0.229	Acetona : Clorofórmio (1:1)
LXV	Éster Etilico do Ácido $\beta$ -Feniletíl-oxamida	$C_{12}H_{15}NO_3$	0.307	Clorofórmio
LXVIII	N-p-aminobenzeno-sulfonil-N'- $\beta$ -Feniletíloxamida	$C_{16}H_{17}N_3O_4S$	0.893	Etanol : Clorofórmio (1:1)
LXXII	N-p-Ftalilaminobenzeno-sulfonil-N'- $\beta$ -Feniletíloxamida	$C_{24}H_{21}N_3O_7S$	0.440	Etanol : Clorofórmio (1:1)
LXXIII	Éster Etilico do Ácido N-p-Ftalilaminobenzeno-sulfoniloxamínico	$C_{18}H_{16}N_2O_8S$	0.033	Clorofórmio
LXXIV	Éster Etilico do Ácido N-p-(3-Nitroftalilamino)benzeno-sulfoniloxamínico	$C_{18}H_{15}N_3O_{10}S$	0.147	Etanol : Clorofórmio (1:1)
LXXV	N-p-(3-Nitroftalilamino)-benzenossulfonil-N'- $\beta$ -Feniletíloxamida	$C_{24}H_{20}N_4O_9S$	0.090	Etanol : Clorofórmio (1:1)

O valor  $R_f$  é simplesmente uma maneira de expressar a posição de um composto sobre uma placa cromatográfica como fracção decimal.

### 6.3. ANÁLISE DOS ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

A Espectroscopia de Infravermelho fornece a melhor maneira de detectar a presença de um grupo estrutural que tem a frequência característica. Cada grupo estrutural vibra com uma frequência que, na maior parte das vezes, é diferente da dos outros grupos. Assim é possível reconhecer a existência dum dado grupo no composto em estudo, se a sua vibração é característica.

Os grupos com frequências características são constituídos por dois átomos (pesado e leve) e muitas vezes também, por átomos de pesos quase iguais, mas com ligações duplas ou triplas.

Os grupos de frequências não características apresentam vibrações com a vibração de toda a molécula. Portanto, nem sempre é possível atribuir bandas a estas ligações, visto não apresentarem frequências definidas. As ligações não características correspondem a todas aquelas que não fazem parte das mencionadas acima.

Muitas vezes, as vibrações dos diferentes grupos podem sobrepor-se originando um tipo de frequências e conseqüentemente novas bandas no espectro. Esta é a razão pela qual algumas bandas não são atribuíveis.

As regiões mais importantes do espectro de infravermelho são usualmente de 4000 a 2500  $\text{cm}^{-1}$  e de 2000 a 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Estas são as regiões onde se observam frequências características, como as absorções de vibração da ligação hidrogénio-heteroátomo e as vibrações das ligações múltiplas.

Para muitos compostos, a forma do espectro de infravermelho é única, especialmente no intervalo 1350-750  $\text{cm}^{-1}$ , que é muitas vezes chamada região de impressão digital. Esta região é caracterizada por apresentar diversas bandas no espectro [27,28].

Para a decifração dos espectros de infravermelho, deve-se:

1. Atribuir bandas das frequências características
2. Tirar a informação das frequências características a partir da estrutura hipotética e de dados teóricos que envolvem certo diapasão
3. Ter em conta que as bandas são devidas principalmente às vibrações de valência /distensão e de deformação
4. Notar que a atribuição a partir do ponto 2 é difícil por causa da sobreposição de bandas. É fácil confundir as bandas características com as não características, isto porque as bandas não características deslocam-se com facilidade.

Os espectros de infravermelho apresentam-se em função das unidades de comprimento de onda ( $\lambda$ ) ou número de onda ( $\bar{\nu}$ ) e transmitância (T) ou absorvância (A). Os espectros ilustrativos dos diferentes produtos sintetizados são mostrados em anexo.

## 6.3.1. Espectro do Ácido Benzenossulfonilftalamínico (LXX)

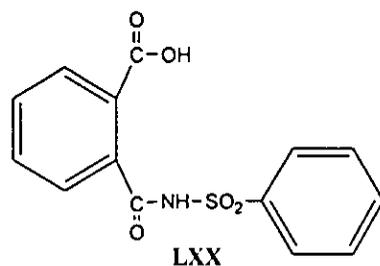


Tabela 5: Dados Espectrais para Ácido Benzenossulfonilftalamínico

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos	Dados Experimentais
		$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
-NH amida sec.	$\bar{\nu}^{\text{cis}}$	3180-3140	-
-NH amida sec.	$\bar{\nu}^{\text{trans}}$	3330-3270	-
-OH no grupo carboxílico	$\bar{\nu}^{\text{assoc.}}$	3300-2500	3258.4
C=C	$\bar{\nu}^{\text{arom.}}$	1625-1575	-
		1525-1475	-
		1590-1575	-
		1465-1440	1448.3
C=O em Ar-COOH	$\bar{\nu}$	1700-1690	1696.9
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}^{\text{ass.}}$	1370-1300	1333.7; 1310.9
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}^{\text{sim.}}$	1180-1140	1158.1
C=O II <sup>a</sup> banda amídica	$\bar{\nu}$	1570-1515	1552.2
C=O I <sup>a</sup> banda amídica	$\bar{\nu}$	1680-1630	-
C-H: Benzeno	$\bar{\nu}^{\text{arom}}$	3080-3030	3070.0
C-H : Benzeno mono-substituído	$\delta^{\text{arom.}}$ no plano	1175-1125	-
		1110-1070	1090.7; 1070.3
		1070-1000	-
C-H : Benzeno mono-substituído	$\delta^{\text{arom.}}$ fora do plano	770-730	755.8
		710-690	-
-OH em -COOH	$\delta$	1420-1200	1333.7; 1310.9; 1288.9
C-H : Benzeno orto-substituído	$\delta^{\text{arom.}}$ fora do plano	770-735	755.8
- Bandas muito fracas			

Três bandas importantes são observadas na região 3500-3000  $\text{cm}^{-1}$ . Essas bandas têm números de onda correspondentes a 3349.0, 3258.4 e 3070  $\text{cm}^{-1}$  e são representativas dos grupos NH amida, OH no grupo carboxílico e possivelmente C-H aromáticos.

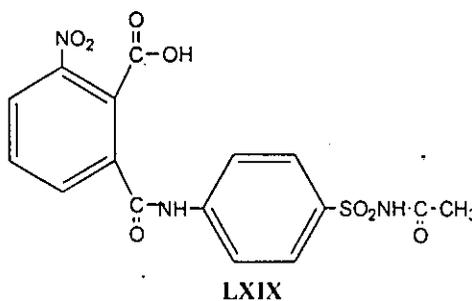
O valor 3349.0  $\text{cm}^{-1}$  é do NH que pertence simultaneamente aos grupos  $-\text{CO}-\text{NH}-$  e  $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ , e por isso encontra-se deslocado do intervalo 3330-3270  $\text{cm}^{-1}$ , o que pode servir de confirmação do fragmento estrutural  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-$ .

A presença do anel aromático é confirmada pela diversidade de pequenas bandas no intervalo 1200-680  $\text{cm}^{-1}$ . Uma banda acerca de 1930  $\text{cm}^{-1}$  sugere a presença do anel aromático dissustituído, embora esta evidência não seja muito forte.

As bandas restantes a 1181.5, 688.0, 592.3, 536.2, 507.2, 458.5 e 431.5  $\text{cm}^{-1}$  são de certo modo duvidosas, embora seja notado que 688  $\text{cm}^{-1}$  possa referenciar a vibração de deformação do grupo CH aromático fora do plano.

De todas as formas, o espectro sugere a presença dos grupos OH, ácido carboxílico ligado ao anel aromático e anel aromático.

### 6.3.2. Espectro de 3-Nitroftalilsulfacetamida (LXIX)



Analogamente ao espectro anterior, três bandas ocorrem no intervalo 3500-3000  $\text{cm}^{-1}$ . Essas bandas são 3360, 3266 e 3098  $\text{cm}^{-1}$ , correspondendo respectivamente a NH amina, OH no grupo carboxílico e também aos grupos CH aromáticos. Entre 3000 e 2750  $\text{cm}^{-1}$  nota-se uma pequena banda. A inflexão aí mostrada indica a presença do grupo metílico.

O espectro é consideravelmente complexo, especialmente abaixo de 1500  $\text{cm}^{-1}$ . A extensão dessas bandas indica a presença dos anéis aromáticos.

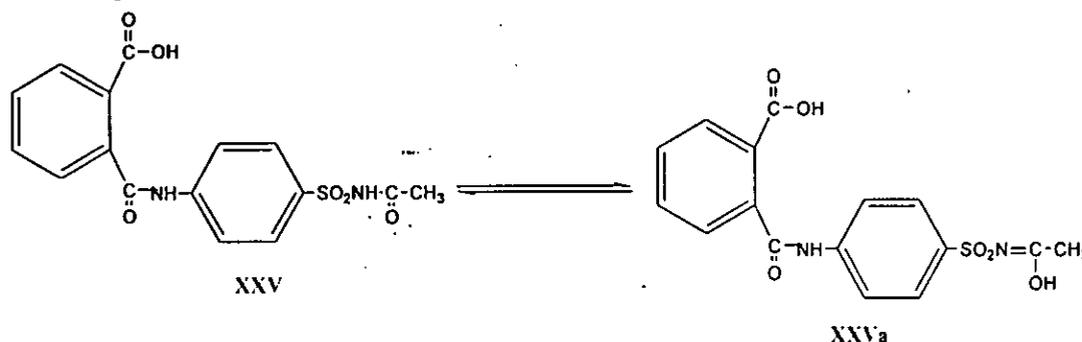
A banda 1730.1  $\text{cm}^{-1}$  pode significar a presença da função do ácido carboxílico acoplado ao anel aromático, que é o grupo C=O.

Tabela 6: Dados Espectrais para 3-Nitroftalilsulfacetamida

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Dados Experimentais $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
-NH-	$\bar{\nu}$	3500-3300	3360
-NH-	$\delta_{\text{assim}}$	1650-1550	-
-NH-	$\delta_{\text{sim}}$	1350-1280	1342.6; 1307.4; 1294.7
-OH em -COOH	$\bar{\nu}_{\text{assoc.}}$	3300-2500	3266.0; 3098.0
-OH em -COOH	$\delta$	1420-1200	1410.1; 1307.6; 1294.7
Ar-NO <sub>2</sub>	$\bar{\nu}_{\text{ass.}}$	1550-1510	1541.2
Ar-NO <sub>2</sub>	$\bar{\nu}_{\text{sim.}}$	1365-1335	1365.4; 1342.6
C=C	$\bar{\nu}_{\text{arom.}}$	1625-1575	-
		1525-1475	1497.1
		1590-1575	-
		1465-1440	1444.1
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}_{\text{cis}}$	3180-3140	-
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}_{\text{trans}}$	3330-3270	-
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{\text{sim}}$	1395-1365	1379.7
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{\text{ass}}$	1470-1430	1444.1
-CH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}_{\text{sim}}$	2885-2860	-
-CH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}_{\text{ass}}$	2975-2950	-
C=O II <sup>a</sup> banda amídica	$\bar{\nu}$	1570-1515	1541.2
C=O I <sup>a</sup> banda amídica	$\bar{\nu}$	1680-1630	-
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{\text{ass.}}$	1370-1300	1307.4
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{\text{sim.}}$	1180-1140	1163.7
-COCH <sub>3</sub>	$\delta_{\text{sim}}$	1385-1360	1379.7; 1365.4
-COCH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}$	3000-2900	-
C=O em Ar-COOH	$\bar{\nu}$	1700-1690	-
C-H: Benzeno	$\bar{\nu}_{\text{arom}}$	3080-3030	-
CH: Benzeno	$\delta^{\text{arom.}}$ no plano	1110-1070	1094.1
CH: Benzeno	$\delta^{\text{arom.}}$ fora do plano	710-690	704.2
CH: Benzeno	$\delta^{\text{arom.}}$ fora do plano	860-800	830.5
<i>p</i> -dissubstituído			
CH: Benzeno 1,2,3-trissubstituído	$\delta^{\text{arom.}}$ fora do plano	810-750	-
- Bandas muito fracas			

Algumas bandas não são reveladas, como 1122.4, 876.9, 686.5 e 548.7  $\text{cm}^{-1}$ . Como pode-se ver, estes valores encontram-se na região de impressão digital, região esta caracterizada pela sobreposição de várias bandas.

### 6.3.3. Espectro de Ftalilisulfacetamida (XXV)



No intervalo 3300-3050  $\text{cm}^{-1}$  aparecem 3 bandas que possivelmente correspondem ao grupo NH amida nas formas de isomeria *cis* e *trans*, mas também uma delas, encontrando-se no intervalo 3080 e 3030  $\text{cm}^{-1}$ , pode corresponder a frequência de distensão C-H para o anel aromático.

Entre 2850 e 2500  $\text{cm}^{-1}$  aparecem também 3 bandas. Essas bandas podem corresponder ao grupo OH se se considerar a forma tautomérica amida-imídica (XXVa).

A banda 2853  $\text{cm}^{-1}$  ocorre na região de distensão de C-H saturado, e esta posição indica a vibração simétrica do grupo metílico.

A banda 1426.7  $\text{cm}^{-1}$  é devido a vibração de deformação de CH<sub>3</sub>, enquanto que a banda 1343  $\text{cm}^{-1}$  é devido possivelmente a presença de SO<sub>2</sub> ou CH<sub>3</sub> de deformação assimétrica.

As numerosas bandas entre 1100 e 500  $\text{cm}^{-1}$  indicam a vibração de deformação do grupo CH aromático no plano e fora do plano para *o*-dissubstituição.

A banda 1426  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a vibração de deformação do grupo metílico.

Tabela 7: Dados Espectrais para Ftalilsulfacetamida

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Dados Experimentais $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
-NH- amida secundária	$\bar{\nu}^{trans}$	3330-3270	3320.0
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}^{cis}$	3180-3140	-
-OH em -COOH	$\bar{\nu}^{assoc.}$	3300-2500	3045; 2853.0
-OH em -COOH	$\delta$	1420-1200	1430.2; 1343.7; 1266.2; 1230.0; 1307.4; 1328.3
C=C	$\bar{\nu}^{arom.}$	1625-1575 1525-1475 1590-1575 1465-1440	- 1493.0 1589.1; 1579.4 1461.6
C-H: Benzeno	$\bar{\nu}^{arom.}$	3080-3030	3045.9
CH: Benzeno	$\delta^{arom.}$ no plano	1110-1070	-
CH: Benzeno	$\delta^{arom.}$ fora do plano	710-690	-
CH : Benzeno <i>p</i> -dissubstituído	$\delta^{arom.}$ fora do plano	860-800	834.9
CH : Benzeno <i>o</i> -dissubstituído	$\delta^{arom.}$ fora do plano	770-735	-
N=C	$\bar{\nu}$	1665-1630	-
C=O IIª banda amídica	$\bar{\nu}$	1570-1515	1532.0
C=O Iª banda amídica	$\bar{\nu}$	1680-1630	1670.6
C=O em Ar-CO <sub>2</sub> H	$\bar{\nu}$	1700-1680	1698.8
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}^{ass.}$	1370-1300	1343.7; 1328.3; 1307.4
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}^{sim.}$	1180-1140	1162.6
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{assim}$	1470-1430	1461.6
-NH-	$\bar{\nu}$	3500-3300	3320.0
-NH-	$\delta_{assim}$	1650-1550	1589.1; 1579.4
-NH-	$\delta_{sim}$	1350-1280	1343.7; 1328.3; 1288.1
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{sim}$	1395-1365	-
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{ass}$	1470-1430	1461.6
-CH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}^{sim}$	2885-2860	-
-COCH <sub>3</sub>	$\delta_{sim}$	1385-1360	-
-COCH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}$	3000-2900	-

- Bandas muito fracas

6.3.4. Espectro de N<sup>1</sup>, N<sup>4</sup>-Diacetilsulfanilamida (XLIX)Tabela 8: Dados Espectrais para N<sup>1</sup>, N<sup>4</sup>-Diacetilsulfanilamida

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Dados Experimentais $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{\text{sim}}$	1180-1140	1160.9
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{\text{ass}}$	1370-1300	1340.3; 1325.0
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}_{\text{trans}}$	3330-3270	-
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}_{\text{cis}}$	3180-3140	-
-COCH <sub>3</sub>	$\delta_{\text{sim}}$	1385-1360	1374.3
-COCH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}$	3000-2900	-
-NH-	$\bar{\nu}$	3500-3300	3340.0
-NH-	$\delta_{\text{assim}}$	1650-1550	1608.4; 1592.9
-NH-	$\delta_{\text{sim}}$	1350-1280	1340.3; 1325.0
C=C	$\bar{\nu}_{\text{arom.}}$	1625-1575 1525-1475 1590-1575 1465-1440	1608.4; 1592.9 - - 1465.5
C-H: Benzeno	$\bar{\nu}_{\text{arom.}}$	3080-3030	3055.0
C-H: Benzeno	$\delta_{\text{arom.}}$ no plano	1110-1070	1093.2
C-H: Benzeno	$\delta_{\text{arom.}}$ fora do plano	710-690	-
C-H: Benzeno <i>p</i> - dissubstituído	$\delta_{\text{arom.}}$ fora do plano	860-800	861.0; 839.3
N=C	$\bar{\nu}$	1665-1630	-
C=O IIª banda amídica	$\bar{\nu}$	1570-1515	1542.5
C=O Iª banda amídica	$\bar{\nu}$	1680-1630	1673.4
-OH	$\delta$	3300-2500	-
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{\text{sim}}$	1395-1365	1374.3
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{\text{ass}}$	1470-1430	1465.5

O intervalo 1070-1000  $\text{cm}^{-1}$  dá a entender a existência da vibração de deformação de C-H aromático no plano. Abaixo de 1000  $\text{cm}^{-1}$  aparecem muitas bandas intensas mas não características. Algumas dessas bandas são representativas da existência do anel aromático dissubstituído.

### 6.3.5. Espectro de N<sup>1</sup>-Acetilsulfanilamida (IX)

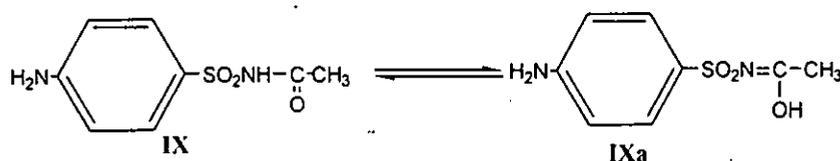


Tabela 9: Dados espectrais para N<sup>1</sup>-Acetilsulfanilamida

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos $\bar{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Dados Experimentais $\bar{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
-CH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}_{\text{sim}}$	2885-2860	2880.0
-CH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}_{\text{ass}}$	2975-2950	-
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{\text{sim}}$	1395-1365	-
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{\text{ass}}$	1470-1430	1470.1
C-H: Benzeno	$\delta^{\text{arom}}$ fora do plano	710-690	-
C-H: Benzeno	$\delta^{\text{arom}}$ no plano	1110-1070	1091.5
C-H: Benzeno	$\bar{\nu}^{\text{arom}}$	3080-3030	-
Ar-NH <sub>2</sub>	$\bar{\nu}_{\text{assim}}$	3500-3300	3471.2
Ar-NH <sub>2</sub>	$\bar{\nu}_{\text{sim}}$	$\approx$ 3400	3380.7
C=C	$\bar{\nu}^{\text{arom}}$	1625-1575	1596.2
		1525-1475	1505.3
		1590-1575	-
		1465-1440	-
-OH	$\bar{\nu}$	3300-2500	3255
C=O I <sup>a</sup> banda amídica	$\bar{\nu}$	1680-1630	1640.2
C=O II <sup>a</sup> banda amídica	$\bar{\nu}$	1570-1515	-

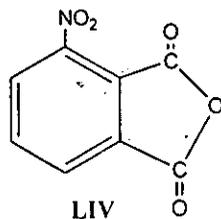
Continuação da tabela 9

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Dados Experimentais $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
C=O	$\bar{\nu}$	1820-1600	1700.3;
-NH- amida secundária	$\bar{\nu}^{trans}$	3330-3270	-
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}^{cis}$	3180-3140	-
N=C	$\bar{\nu}$	1665-1630	1640.2
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{sim}$	1180-1140	1154.8
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{ass}$	1370-1300	1322.2
C-H : Benzeno	$\delta^{arom.}$ fora do plano	860-800	858.0; 831.7
<i>p</i> -dissubstituído			
-COCH <sub>3</sub>	$\delta_{sim}$	1385-1360	-
-COCH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}$	3000-2900	-

- Bandas muito fracas

Nos valores altos de número de onda, o espectro apresenta fortes bandas, acerca de 3471.2, 3380.7 e 3095.2 cm<sup>-1</sup>, o que pode significar a presença dos grupos NH amida, NH<sub>2</sub> amina e OH (em caso de formação de estrutura tautomérica amida-imídica (IXa)). Essas bandas revelam a sua alta intensidade, característica importante para a existência desses grupos moleculares.

### 6.3.6. Espectro do Anidrido 3-Nitroftálico (LIV)



No espectro deste composto, nota-se que entre 3000 e 2500 cm<sup>-1</sup> há uma banda difusa com vários picos. Estes valores correspondem ao grupo OH associado. A existência deste grupo só pode ter

uma explicação: já que se trata de um anidrido, é possível que tenha havido uma hidrólise parcial, e consequentemente ter-se-á formado parcialmente o ácido 3-nitroftálico.

Tabela 10: Dados Espectrais para Anidrido 3-Nitroftálico

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Dados Experimentais $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
C=O	$\bar{\nu}$	1820-1600	1736.0; 1720.2; 1681.2
-CO-O-CO- Anidrido	$\bar{\nu}$	1790-1740	1778.5
C-H: Benzeno	$\bar{\nu}^{\text{arom}}$	3080-3030	3048.8
C-H: Benzeno	$\delta^{\text{arom}}$ no plano	1110-1070	-
C-H: Benzeno	$\delta^{\text{arom}}$ fora do plano	710-690	-
C-H : Benzeno 1,2,3-trissubstituído	$\delta^{\text{arom}}$ fora do plano	810-750	752.7; 777.2
C=C	$\bar{\nu}^{\text{arom}}$	1625-1575 1525-1475 1590-1575 1465-1440	- - - -
-NO <sub>2</sub>	$\bar{\nu}^{\text{ass}}$	1550-1510	1537.6
-NO <sub>2</sub>	$\bar{\nu}^{\text{sim}}$	1365-1335	1354.6

- Bandas muito fracas

A banda 1470.8 cm<sup>-1</sup> é característica do grupo C=C aromático, apesar de se encontrar um pouco fora do intervalo teórico.

### 6.3.7. Espectro do *p*-Nitrobenzenossulfacetamida (LVI)



O espectro apresenta duas bandas bem definidas no intervalo 3750-3500 cm<sup>-1</sup>. Estas bandas são devido às vibrações de distensão para o grupo NH (amida secundária).

A banda 1607.0 cm<sup>-1</sup> é representativa da existência do anel aromático.

Tabela 11: Dados Espectrais para *p*-Nitrobenzenossulfacetamida

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Dados Experimentais $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}^{trans}$	3330-3270	-
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}^{cis}$	3180-3140	-
-OH	$\bar{\nu}$	3300-2500	3110.7; 2803.0
Ar-NO <sub>2</sub>	$\bar{\nu}_{sim}$	1365-1335	1357.5; 1348.4
Ar-NO <sub>2</sub>	$\bar{\nu}_{ass}$	1550-1510	1545.7
C=C	$\bar{\nu}^{arom.}$	1625-1575	1607.0
		1525-1475	1478.9
		1590-1575	-
		1465-1440	-
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{sim}$	1395-1365	1384.2; 1371.5
			2864.0
-CH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}_{sim}$	2885-2860	
-CH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}_{ass}$	2975-2950	-
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{ass}$	1470-1430	-
N=C	$\bar{\nu}$	1665-1630	-
C=O II <sup>a</sup> banda amídica	$\bar{\nu}$	1570-1515	1545.7
C=O I <sup>a</sup> banda amídica	$\bar{\nu}$	1680-1630	-
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{ass}$	1370-1300	1357.5; 1348.5; 1313.3
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{sim}$	1180-1140	1164.8
C=O	$\bar{\nu}$	1820-1600	1715.0
C-H: Benzeno	$\bar{\nu}^{arom}$	3080-3030	3050.8
C-H: Benzeno	$\delta^{arom.}$ no plano	1110-1070	-
C-H: Benzeno	$\delta^{arom.}$ fora do plano	710-690	-
C-H : Benzeno	$\delta^{arom.}$ fora do plano	860-800	855.0
<i>p</i> -dissubstituído			
-COCH <sub>3</sub>	$\delta_{sim}$	1385-1360	1371.5
-COCH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}$	3000-2900	-

- Bandas muito fracas

As bandas 950-650 cm<sup>-1</sup> constituem um exemplo típico do anel aromático substituído em que não é possível decidir com certeza devido ao grande número de picos nessa região, a favor de 1,4-dissubstituição.

O espectro deste composto sugere a existência da forma tautomérica amida-imídica (LVIIa), se se tomar em consideração o aparecimento das bandas 3110.7 e 2803.0  $\text{cm}^{-1}$  que constituem um exemplo típico da presença do grupo OH.

### 6.3.8. Espectro do *o*-Nitrobenzenossulfacetamida (LVIII)

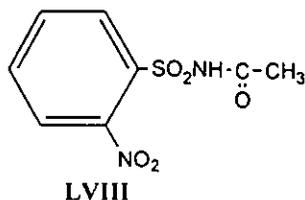


Tabela 12: Dados Espectrais para *o*-Nitrobenzenossulfacetamida

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos $\bar{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Dados Experimentais $\bar{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}^{trans}$	3330-3270	-
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}^{cis}$	3180-3140	-
-NH- amida sec.	$\bar{\nu}^{cis, trans}$	3100-3070	3094.2; 3110.2
C=O IIª banda amídica	$\bar{\nu}$	1570-1515	1551.8; 1529.3
C=O Iª banda amídica	$\bar{\nu}$	1680-1630	-
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{sim}$	1395-1365	-
-CH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}_{ass}$	2975-2950	-
-CH <sub>3</sub>	$\delta_{ass}$	1470-1430	1461.1
-CH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}_{sim}$	2885-2860	2873.0
Ar-NO <sub>2</sub>	$\bar{\nu}_{ass}$	1550-1510	1529.3
Ar-NO <sub>2</sub>	$\bar{\nu}_{sim}$	1365-1335	1352.3
-COCH <sub>3</sub>	$\delta_{sim}$	1385-1360	-
-COCH <sub>3</sub>	$\bar{\nu}$	3000-2900	-
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{ass}$	1370-1300	1352.3
-SO <sub>2</sub> -	$\bar{\nu}_{sim}$	1180-1140	1178.1; 1167.4
C=C	$\bar{\nu}^{arom.}$	1625-1575	-
		1525-1475	-
		1590-1575	-
		1465-1440	1461.1

Continuação da tabela 12

Grupo Molecular	Tipo de Vibração	Dados Teóricos	Dados Experimentais
		$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
C-H: Benzeno	$\bar{\nu}^{\text{arom.}}$	3080-3030	-
C-H: Benzeno	$\delta^{\text{arom.}}$ no plano	1110-1070	-
C-H: Benzeno	$\delta^{\text{arom.}}$ fora do plano	710-690	-
C-H: Benzeno <i>o</i> -dissubstituído	$\delta^{\text{arom.}}$ fora do plano	770-730	744.0

- Bandas muito fracas

A banda 1684.4 cm<sup>-1</sup> é típica para compostos aromáticos.

Abaixo de 1000 cm<sup>-1</sup> encontram-se diversas bandas constituindo uma característica para a explicação do aparecimento de um aril dissubstituído.

A decifração deste espectro dá a conclusão para a presença do grupo NH, anel aromático dissubstituído e ainda a presença dos grupos CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub>.

#### 6.4. ANÁLISE DOS ESPECTROS DE MASSAS

Obtêm-se rotineiramente os espectros de massas com o uso de um feixe de electrões de 70eV. O evento mais simples que ocorre é a remoção de um electrão na molécula, com a formação do ião molecular, um catião-radical (M<sup>+</sup>). Quando a carga pode ser localizada num determinado átomo, ela é representada sobre o átomo.

Muitos destes iões desintegram-se em 10<sup>-10</sup>-10<sup>-3</sup>s, dando, no caso mais simples, um fragmento de carga positiva e um radical. Formam-se, então, fragmentos iónicos que podem ser posteriormente decompostos em fragmentos menores. Se alguns dos iões moleculares permanecerem intactos durante um tempo suficientemente longo para alcançar o detector, é registado um pico correspondente ao ião molecular. É importante identificar o pico do ião molecular porque ele fornece directamente o peso molecular do composto [28, 29].

Um espectro de massas é um gráfico que contém as massas dos fragmentos positivos (incluindo ião molecular) nas suas intensidades relativas. O pico mais intenso do espectro, chama-se pico de base, tem arbitrariamente a intensidade de 100%. As intensidades dos demais picos, incluindo o pico

principal, aparecem como fracções do pico de base. É claro que o pico do ião molecular pode ser, às vezes, o pico de base.

O espectro de massas pode apresentar-se sob a forma de um gráfico ou de uma tabela. O gráfico tem a vantagem de mostrar sequências de fragmentação que, com prática, podem ser facilmente reconhecidas. O gráfico deve ser feito de tal forma que seja fácil distinguir as unidades de massas. O pico do ião molecular é usualmente o de massa mais alta, sem contar com os picos de isótopos [29].

Neste trabalho está apresentado o espectro de massas do 3-Nitroftalilsulfacetamida.

O espectro deste composto encontra-se sob a forma gráfica e é mostrado em anexo.

Para a sua determinação, usou-se o espectrómetro GCMS-QP5050A.

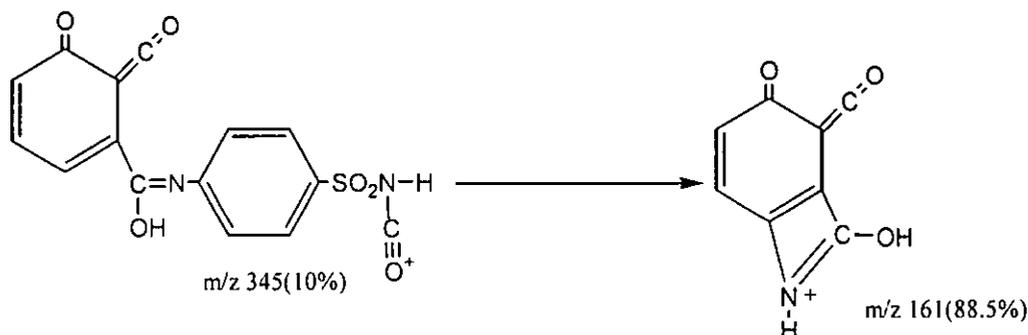
#### 6.4.1. Espectro de Massas do 3-Nitroftalilsulfacetamida

O 3-Nitroftalilsulfacetamida é um composto de fórmula molecular  $C_{16}H_{13}N_3O_8S$  com a massa molecular 407 u.m.a., cuja fórmula estrutural é dada pelo número LXIX apresentado continuamente ao longo do presente trabalho.

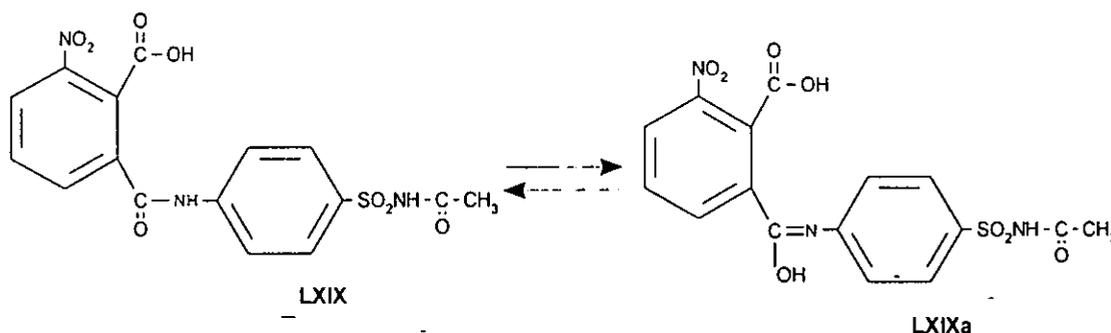
##### 6.4.1.1. Conclusões Estruturais do Espectro de Massas do 3-Nitroftalilsulfacetamida

1. O espectro de massas do composto analisado contém o ião molecular de  $m/z$  407(0.8%) que corresponde a sua fórmula molecular.
2. A formação do ião  $(M-H)^+$  de  $m/z$  406(1.3%) corresponde a ciclização do oxigénio do hidroxilo no grupo carboxílico com o nitrogénio amídico dando o ciclo hexagonal, que sempre é bastante estável. Este processo confirma a orto-posição do grupo carboxílico na molécula investigada.
3. O surgimento do ião  $(M-OH)^+$  de  $m/z$  390(6.7%) revela a existência de um grupo carboxílico livre na molécula examinada.
4. O aparecimento dos iões  $(M-OH-CH_3)$  de  $m/z$  375(0.6%) e  $CH_3C\equiv O^+$  de  $m/z$  43(100%) é prova da presença do grupo acetilo no composto.
5. A formação dos iões de  $m/z$  57(23.6%) e  $m/z$  55(41.8%) (ver as estruturas em anexo) é demonstração da existência do grupo acetoamídico na molécula.

6. Os íões de  $m/z$  122(7.5%) e  $m/z$  121(25.2%) (ver as estruturas em anexo) provam a presença do grupo acetilamidossulfônico na molécula.
7. O fragmento de  $m/z$  194(21.6%) (ver a estrutura em anexo) confirma a existência do monoácido do ácido o-nitroftálico no composto sintetizado.
8. A presença do grupo  $\text{NO}_2$  revela-se pelo facto da eliminação de  $\text{NO}$  a partir do íão de  $m/z$  375(0.6%) que dá origem ao íão de  $m/z$  345(10%) (ver o esquema de dissociação em anexo).
9. Outros íões no espectro de massas do composto examinado aparecem por causa da eliminação das partículas ligadas com a presença dos grupos  $-\text{CO}$  e  $-\text{COOH}$ , anéis aromáticos e grupos amídicos que também confirmam a estrutura do composto.
10. A formação do íão de  $m/z$  161(88.5%) a partir do de  $m/z$  345(10%) (ver as estruturas em anexo) é possível explicar por meio da forma tautomérica do íão de  $m/z$  345:



11. A partir do ponto 10 conclui-se que no estado gasoso o composto examinado está nas formas tautoméricas:



## 7. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

- No âmbito do trabalho, foram sintetizados oito compostos, dentre os quais sete são inteiramente novos e um (Ftalilsulfacetamida) já descrito como sendo um terapêutico muito eficaz no tratamento da cólera. Todos os compostos possuem estruturas químicas que sugerem a possibilidade de actividade anticolérica.
  
- Os compostos sintetizados são tidos como potenciais anticoléricos porque são absorvidos de forma incompleta do trato gastro-intestinal, desta maneira, suas concentrações tornam-se elevadas no conteúdo intestinal e conseqüentemente a flora entérica é alterada de forma acentuada. Esta propriedade é conferida pela presença do grupo ftalil que é fortemente lipofílico.
  
- A diferença existente entre os valores teórico e experimental do teor do nitrogénio mostram que os compostos sintetizados contêm impurezas que não foram eliminadas por reprecipitação. Após a discussão dos resultados e análise dos espectros de massas, chegou-se a conclusão de que as eventuais impurezas têm carácter ácido, por exemplo ácidos ftálico e 3-nitroftálico, assim como alguns derivados sulfonamídicos intermediários, que podem dissolver e reprecipitar-se com o produto desejado.
  
- Os métodos espectroscópicos (Espectroscopias de Infravermelho e de Massas) revelaram a identidade estrutural, o que, de certa maneira, pode justificar que os compostos sintetizados são os desejados.
  
- Apesar de os compostos sintetizados mostrarem evidências na grande possibilidade de actividade biológica, recomenda-se um estudo posterior referente aos testes preliminares incluindo o seu efeito tóxico.
  
- Tendo em vista que este tema é de grande importância para a contribuição farmacéutica nacional, e para permitir um estudo mais profundo, recomenda-se igualmente a síntese de outros derivados de sulfonamidas, pela introdução do grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) na posição 4 do resíduo do ácido ftálico, com o objectivo de aumentar a acção anticolérica, tendo em consideração a presença do mesmo grupo na molécula de Cloranfenicol que já foi considerado um dos anticoléricos mais potentes.

## 8. BIBLIOGRAFIA

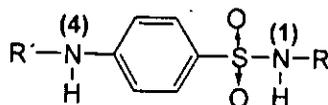
- [1] Delgado, J.A. et al (1992), Noticiário Epidemiológico, Vol.3, nº 11, Maputo
- [2] Albert, M.J., *J. Clin. Microbiol.* **32**, 2345 (1994) citado pelo <http://www.cdc.gov>
- [3] Benesson, A.S. (1983), Controle das Doenças Transmissíveis no Homem, 13ª edição, Organização Pan-Americana de Saúde, Washington D.C., E.U.A
- [4] Benesson, A.S. (1983), Controle das Doenças Transmissíveis no Homem, 13ª edição, Organização Pan-Americana de Saúde, Washington D.C., E.U.A
- ✓ [5] Solomons, T.W.G. (1983), Química Orgânica, Vol.III, Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., Rio de Janeiro, pp.876-880
- [6] Brown, G.I. (1957), Introduction to Organic Chemistry, Green and Co. Ltd, London, pp.337-340
- ✓ [7] Allinger, N.L. et al (1971), Organic Chemistry, Worth Publishers, Inc., New York, pp.689-692
- [8] Korolkovas, A. e J.H. Burckalter (1988), Química Farmacéutica, Editora Guanabara, Rio de Janeiro, pp.545-565
- [9] Fildes, P., *Lancet*, **1**, 955 (1940) citado pela referência 8.
- [10] Woods, D.D., *Br. J. Exp. Pathol.*, **21**, 74 (1940) citado pela referência 8.
- [11] Lednicer, D. and L.A. Mitscher (1977), The Organic Chemistry of Drugs Synthesis, Vol.I, John Willey & Sons, Inc., New York, pp.120-141
- [12] Bell, P.H. and R.O. Roblin Jr. *Journal of American Chemical Society*, **64**, 2904 (1942)
- [13] Cammarata, A. and R.C. Allen, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 640 (1967) citado pela referência 4.
- [14] Allinger, N.L. et al (1976), Organic Chemistry, Worth Publishers, Inc., New York, p.540
- [15] Karrer, P. (1946), Organic Chemistry, Elsevier Publishing Company, Inc., New York
- ✓ [16] Vogel, A.I. (1989), Textbook of Practical Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> edition, John Willey & Sons, Inc., New York
- [17] Fuson, R.C. (1962), Reactions of Organic Compounds: A Textbook for the Advanced Students, John Willey & Sons, Inc., New York, p.360
- [18] Synerholm, M.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2667 (1939)
- ✓ [19] Browning, D.R. (1971), Cromatografia, Toray-Masson, S.A., Barcelona, pp.51-117

- ✓ [20] Uranov, E.B., and D.R. Chapman (1964), Dicionário de Ciência, Editora Penguin Books, Lda, Inglaterra, pp.135-136
- ✓ [21] Reilley, C.N. (1964), Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation, Vol. III, Interscience Publishers, Inc., p.369
- ✓ [22] Geiss, F. and H. Schlitt, *Chromatographia*, 1, 392 (1968)
- ✓ [23] Morrison, R.T. e R.N. Boyd (1973), Química Orgânica, 7ª edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, pp.499-554
- ✓ [24] Clark, G.L. (1960), The Encyclopedia of Spectroscopy, Reinhold Publishing Corporation, New York, pp.582-583
- [25] Das Gupta, S.J. and S.N.Ghosh, *Science and Culture*, 16, 118 (1950)
- [26] Openshaw, H.T. and F.S. Spring, *Journal Chem. Soc.* 62 (1945)
- ✓ [27] Brown, D. W., A. J. Floyd, M. Sainsbury (1988), Organic Spectroscopy, John Willey & Sons, New York
- ✓ [28] Williams, H.D. and I. Fleming (1995), Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> edition, McGraw-Hill, London
- ✓ [29] Silverstein, R.M. and F.X. Webster (2000), Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 6ª edição, Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., Rio de Janeiro

## 9. ANEXOS

## ANEXO 1: Sulfonamidas

Tabela 13: Sulfonamidas comumente usadas na clínica[8].



Nome oficial e Número	Nome Comercial	Nome químico	R (1)	R' (4)
Sulfacitina (XXVIII)		4-Amino-N-(1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-4-piridinil)benzeno-sulfonamida		H
Sulfafurazol (Sulfisoxazol) (XVIII)	Gantrisin	4-Amino-N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)benzeno-sulfonamida com 2,2'-iminodietanol		H
Sulfadiazina (VIII)	Sulfadiazina	4-Amino-N-2-pirimidinil-benzenossulfonamida		H
Sulfametoxazol (VI)	Gantanol	4-Amino-N-(5-metil-3-isoxazolil)benzenossulfonamida		H
Sulfalena (Sulfametoxi-pirazina) (XXII)	Kelfizina Longum	4-Amino-N-(3-metoxi-pirazinil)benzenossulfonamida		H
Sulfadoxina (XXI)	Fanasulf	4-Amino-N-(5,6-dimetoxi-4-pirimidinil)benzeno-sulfonamida		H
Sulfametoxi-piridazina (XXIV)	Lederkyn Lentosulfina	4-Amino-N-(6-metoxi-3-piridazinil)benzeno-sulfonamida		H

Tabela 13: Sulfonamidas (cont.)

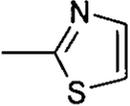
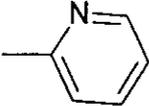
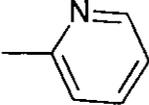
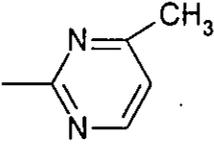
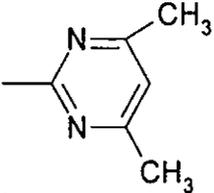
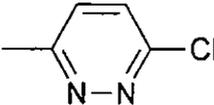
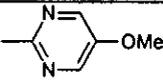
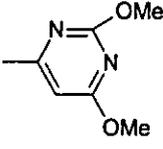
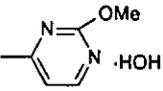
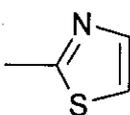
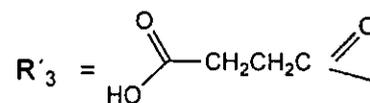
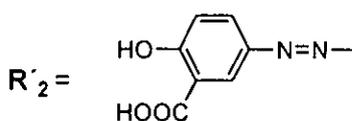
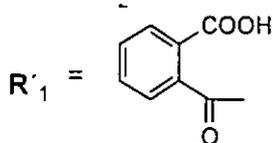
Nome oficial e Número	Nome comercial	Nome químico	R	R'
Ftalilsulfatiazol (Ftalazol) (XXVI)	Estreptalil Ftalomicina	Ácido 2-[[[4-[(2-tiazolilamino)sulfonyl]fenil]amino]carbonil]benzóico		R' <sub>1</sub>
Sulfacetamida (Sulfacil) (IX)	Albucid	N-[(4-Aminofenil)sulfonyl]acetamida	-COCH <sub>3</sub>	H
Salazossulfapiridina (Sulfasalazina) (XXXI)	Azosulfina Sulfasalazina	Ácido 2-hidroxi-5-[[[4-[(2-piridinilamino)sulfonyl]fenil]azo]benzóico		R' <sub>2</sub>
Sulfapiridina (V)		4-Amino-N-2-piridinilbenzenossulfonamida		H
Sulfamerazina (XIX)	Sulfationin	4-Amino-N-(4-metil-2-pirimidinil)benzenossulfonamida		H
Sulfadimidina (Sulfadimezina) (Sulfametazina) (XVII)	Tetrseptil	4-Amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)benzenossulfonamida		H
Sulfacoropiridazina (XXIX)	Mictasol	4-Amino-N-(6-cloro-3-piridazinil)benzenossulfonamida		H

Tabela 13: Sulfonamidas (cont.)

Nome oficial e Número	Nome comercial	Nome químico	R	R'
Sulfametoxidiazina (Sulfametina) (XXIII)	Sulfanicol	4-Amino-N-(3-metoxi-2-pirimidinil)benzeno-sulfonamida		H
Sulfadimetoxina (XXX)	Madribon	4-amino-N-(2,6-dimetoxi-4-pirimidinil)-benzenossulfonamida		H
Sulfamonometoxina (Sulfametoxina) (XXXII)		4-Amino-N-(6-metoxi-4-pirimidinil)benzeno-sulfonamida mono-hidrata		H
Ftalilsulfacetamida (XXV)	Creemocetamida	Ácido 2-[[[4-[(acetil-amino)sulfonyl]-fenil]amino]carbonil]-benzóico	-COCH <sub>3</sub>	R' <sub>1</sub>
Succinilsulfatiazol (XXVII)	Enterocolil Neo-Colit	Ácido 4-oxo-4-[[4-[(2-tiazolilamino)-sulfonyl]fenil]amino]butanóico		R' <sub>3</sub>



## **ANEXO 2: Reagentes do Método de Kjeldahl**

### **2.1. Catalisador**

Para a preparação do catalisador, misturam-se 138g de sulfato de potássio anidro com 12g de sulfato de cobre pentahidratado e 50g de selênio em pó (catalisador de Kjeldahl).

### **2.2. Mistura de Ácidos**

Misturam-se 9 partes de ácido sulfúrico concentrado com 1 parte do ácido ortofosfórico concentrado.

### **2.3. Solução de Hidróxido de Sódio**

Dissolver 450g de hidróxido de sódio em 1000 ml de água destilada.

### **2.4. Solução de Ácido Bórico**

Dissolvem-se 80g de ácido bórico num volume de 2000 ml.

### **2.5. Solução do Indicador**

Misturam-se partes iguais de uma solução 0.16% de vermelho de metil em etanol e outra de 0.04% de verde de bromocresol em água.

### **2.6. Solução Padrão de Ácido Sulfúrico 0.2N**

Usa-se uma ampola de 1N ou 0.5M de ácido sulfúrico para um volume de 1000 ml. Desta solução (0.5M) pipeta-se um volume de 200 ml e prefaz-se o volume de 1000 ml com água destilada.

## **ANEXO 3: Purificação de Solventes e Preparação Soluções**

### **3.1. Secagem do Éter**

O éter absoluto obtém-se deixando-o em contacto vários dias com o cloreto de cálcio, filtrando e introduzindo depois fio de sódio. Introduce-se o sódio tantas vezes para que o fio fique brilhante.

### **3.2. Destilação do Álcool**

O álcool sintético tem como impurezas acetaldeído e acetona. Para a sua secagem, mistura-se o álcool com uma pequena quantidade de permanganato de potássio e aquece-se suavemente por um tempo curto. Depois separa-se por destilação através de uma pequena coluna.

### 3.3. Solução Alcoólica de NaOH 10%

Para a preparação da solução de NaOH 10% pesam-se 10 g de NaOH e dissolve-se esta quantidade em 114 ml de etanol. A solução assim obtida toma, inicialmente, a cor amarela pálida que passa para amarelo-acastanhada com o decorrer do tempo.

Visto que a solubilidade de NaOH é lenta em etanol, é aconselhável aquecer a mistura suavemente ou deixá-la em repouso por algumas horas.

### 3.4. Solução de Bicarbonato de Sódio

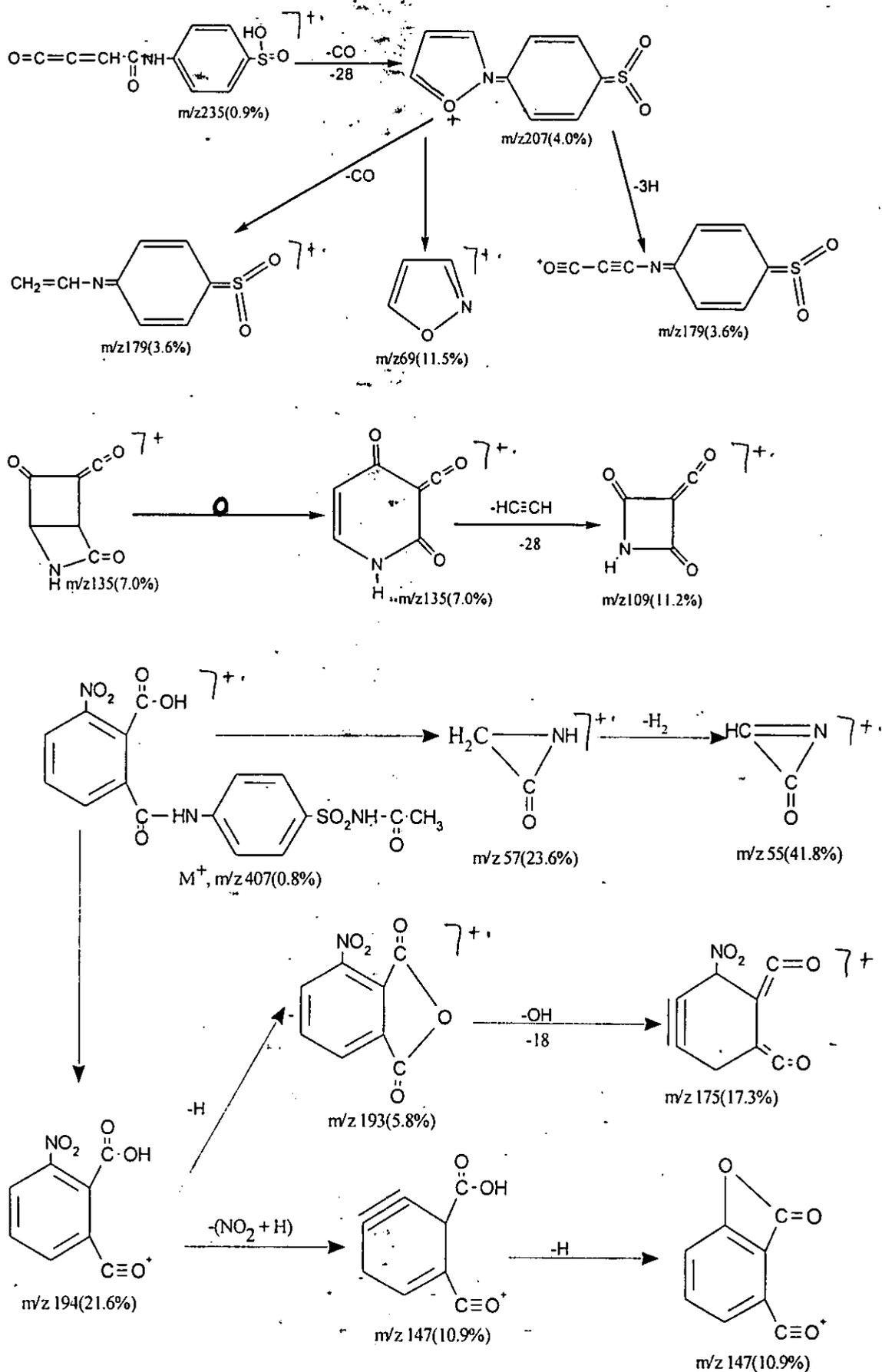
A solução de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$  10%) é preparada pesando-se 10g de  $\text{NaHCO}_3$  técnico e dissolvendo-se em 90 ml de água destilada. Para permitir uma maior solubilidade do bicarbonato de sódio em água, pode-se aquecer suavemente a mistura.

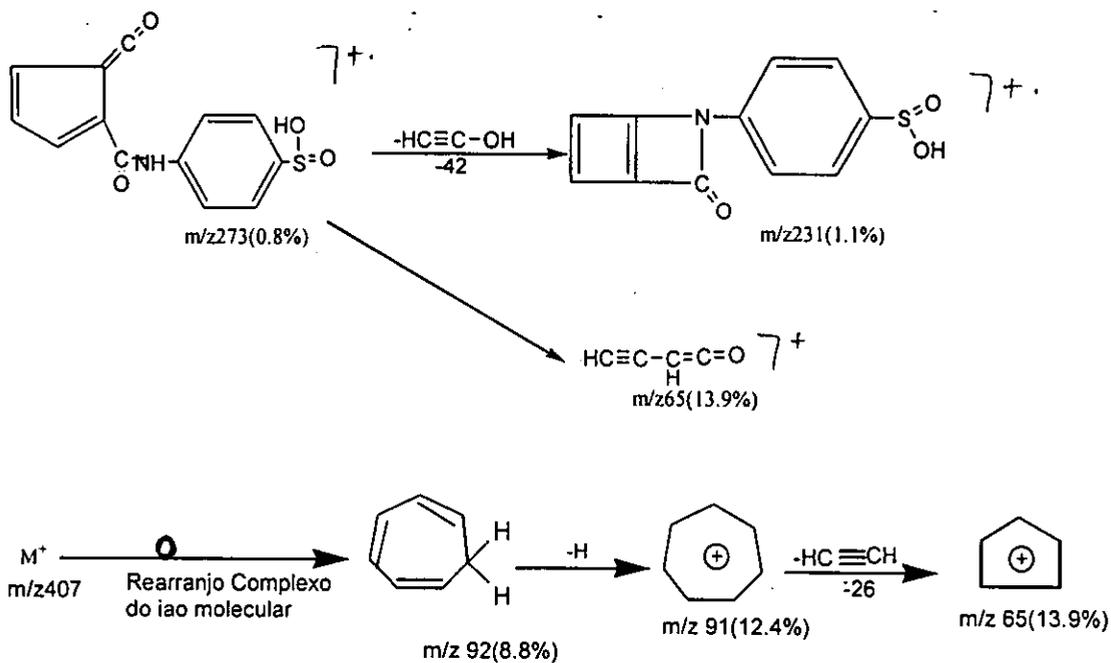
### 3.5. Secagem do Metanol

Juntam-se, por cada litro de metanol, 5g de limalha de magnésio. Depois do início da reacção aquece-se a refluxo, durante 2 a 3 horas e destila-se. Se a percentagem de água no metanol for superior a 1%, o magnésio não reage. Neste caso trata-se algum magnésio com metanol puro e junta-se esta mistura à quantidade principal, depois de começada a formação do metanolato. Com isso utiliza-se no total um pouco mais de magnésio do que o referido anteriormente.

Para verificar a presença de água no metanol destilado, pode-se fazer o teste com sulfato de cobre (II).







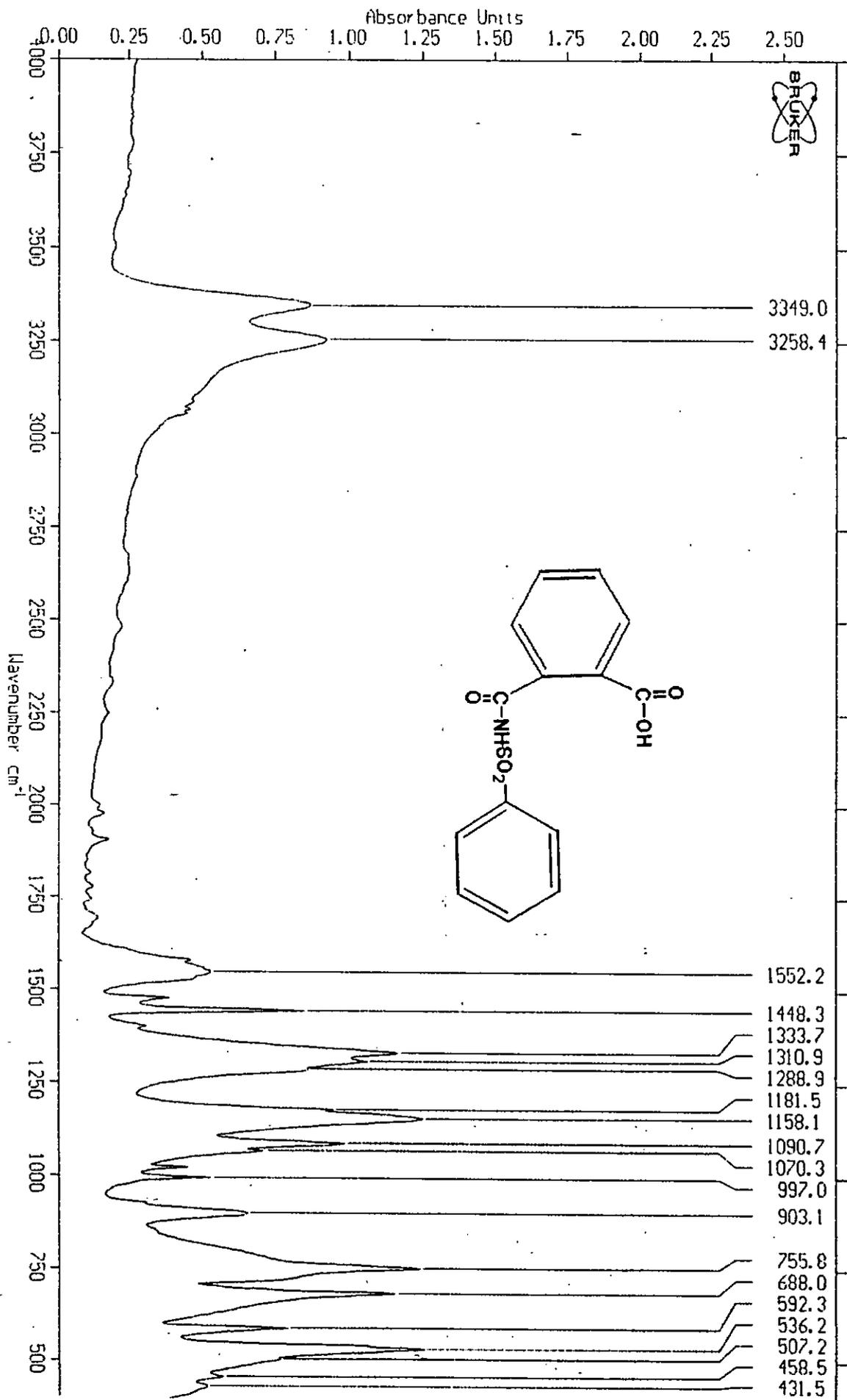
ANEXO 5: Espectros de Infravermelho e de Massas

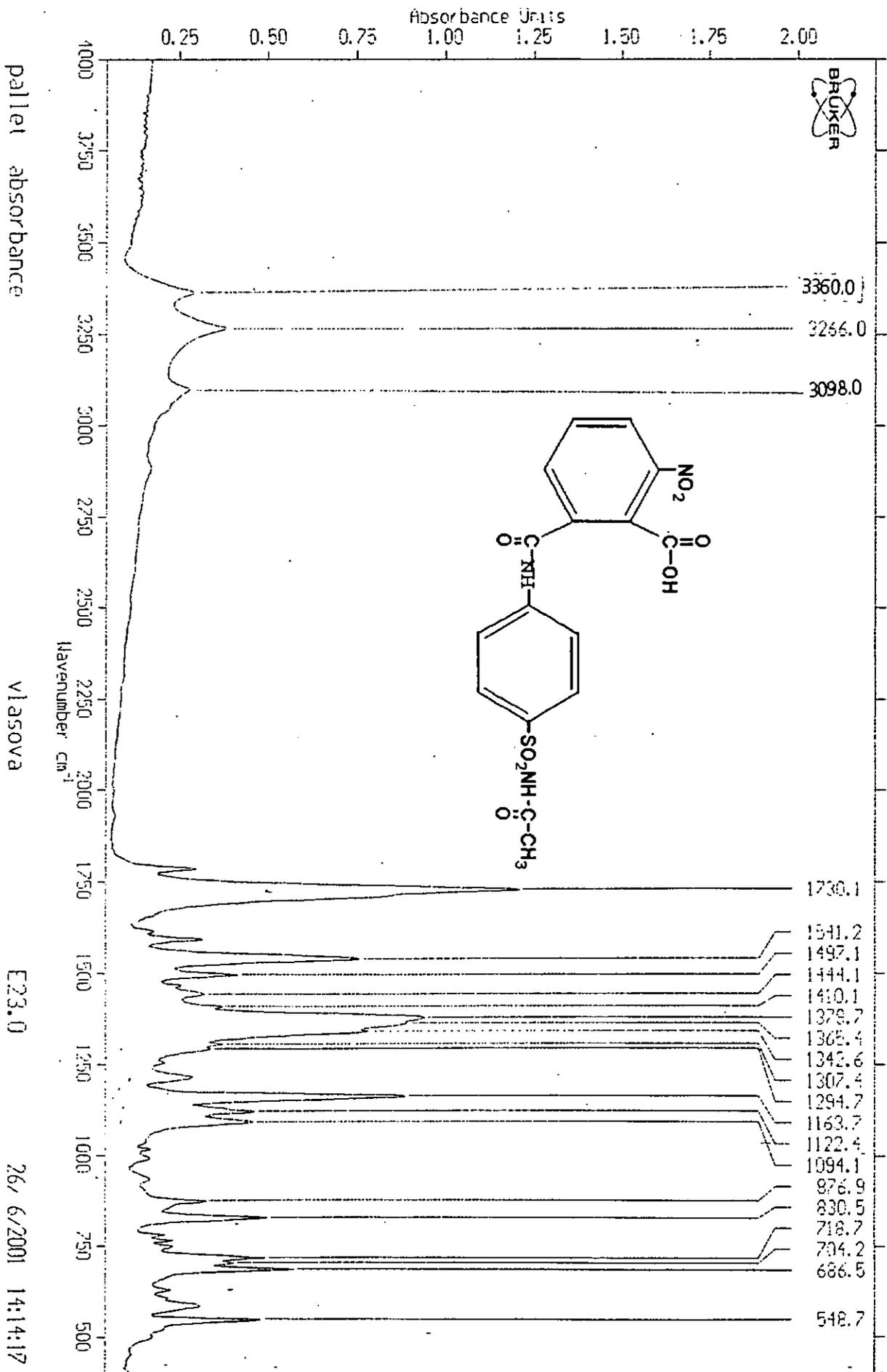
paliet absorbance

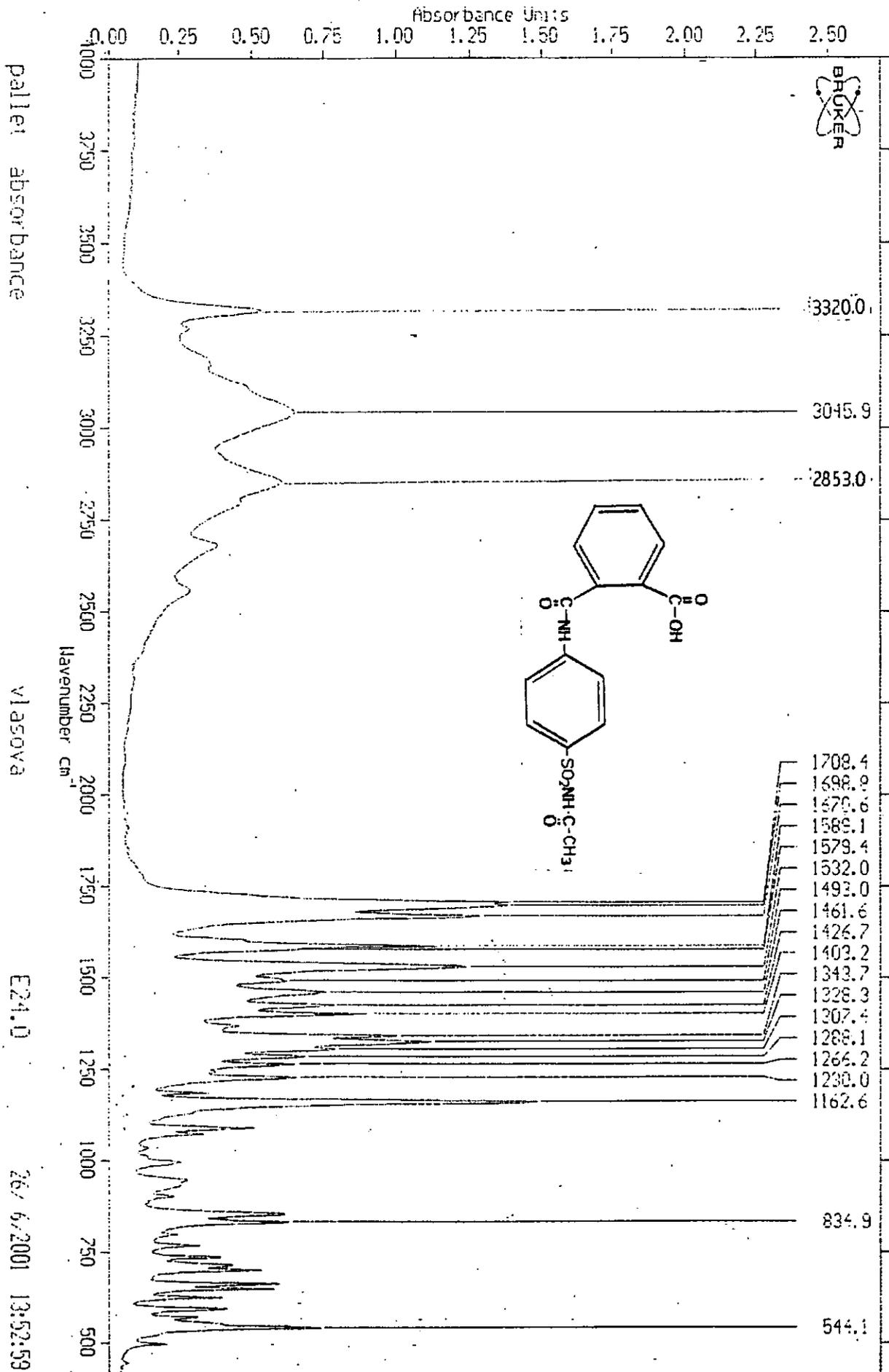
VIASOVA

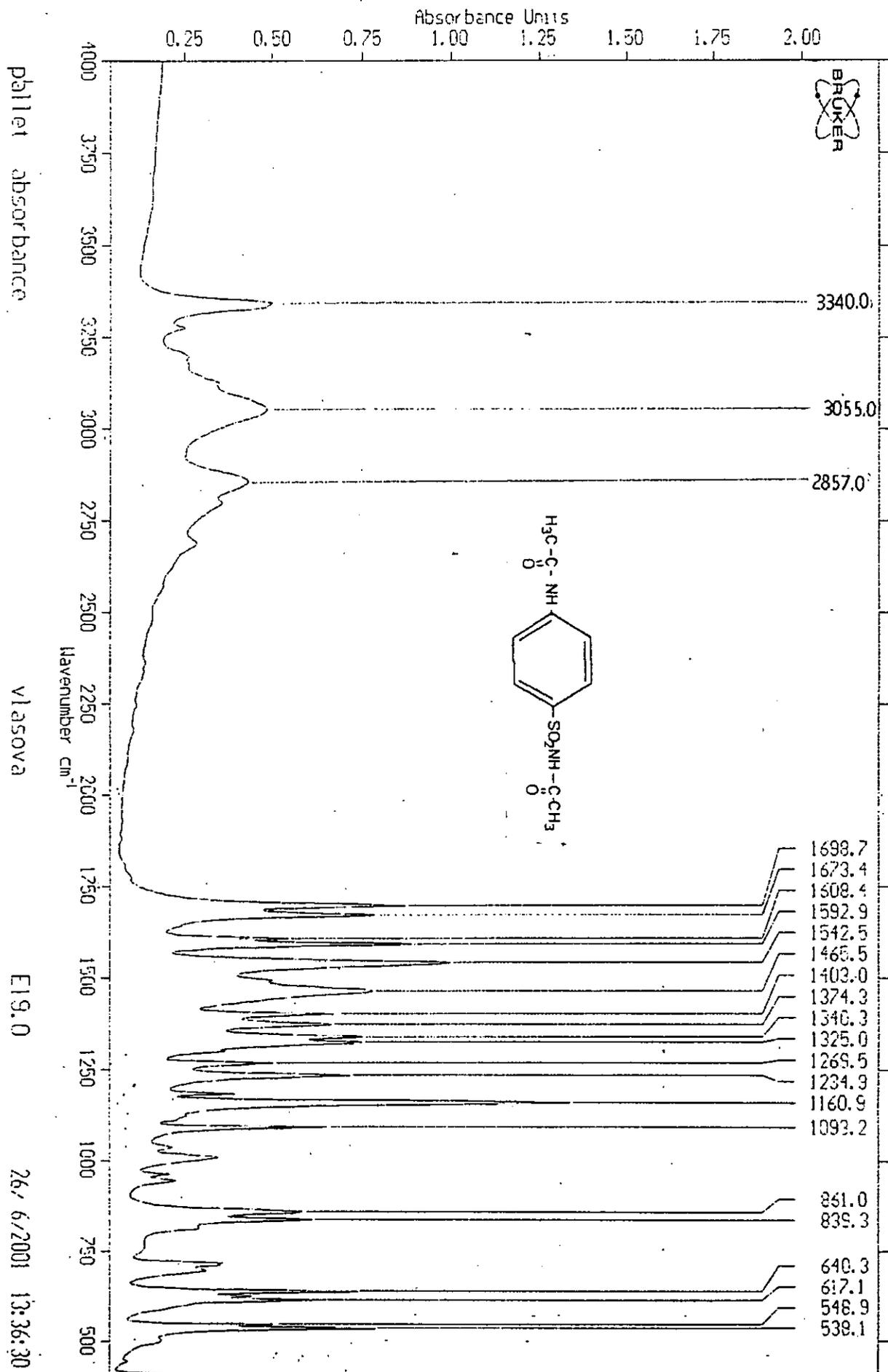
E13.0

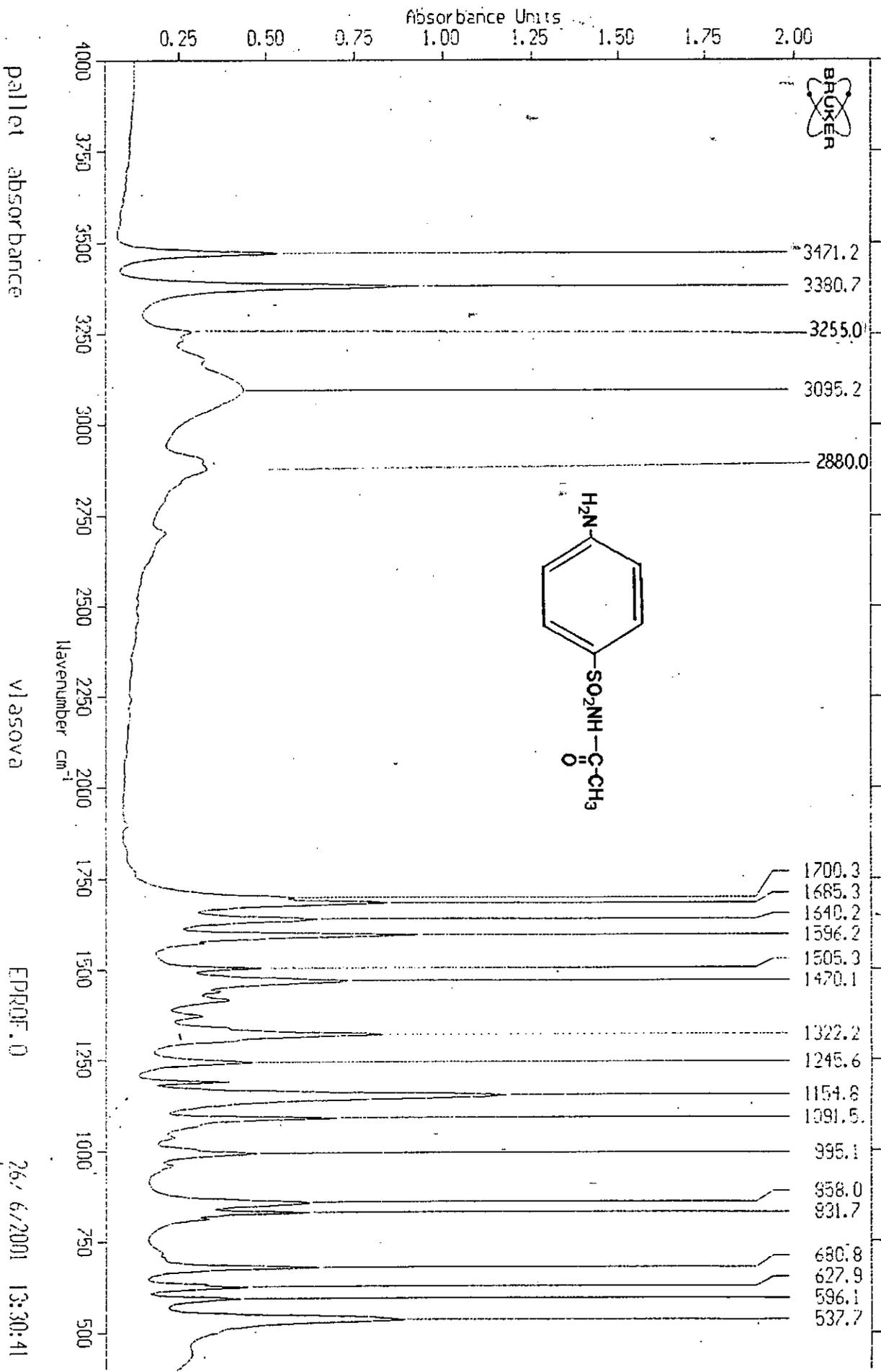
26/ 6/2001 13:41:11













Absorbance Units

0.25 0.50 0.75 1.00 1.25 1.50 1.75 2.00

pallet absorbance

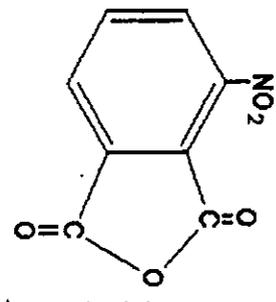
4000 3750 3500 3250 3000 2750 2500 2250 2000 1750 1500 1250 1000 750 500

Wavenumber cm<sup>-1</sup>

EG.0

26/ 6/2001 14:25:14

3112.1  
3097.2  
3048.8  
2890.0



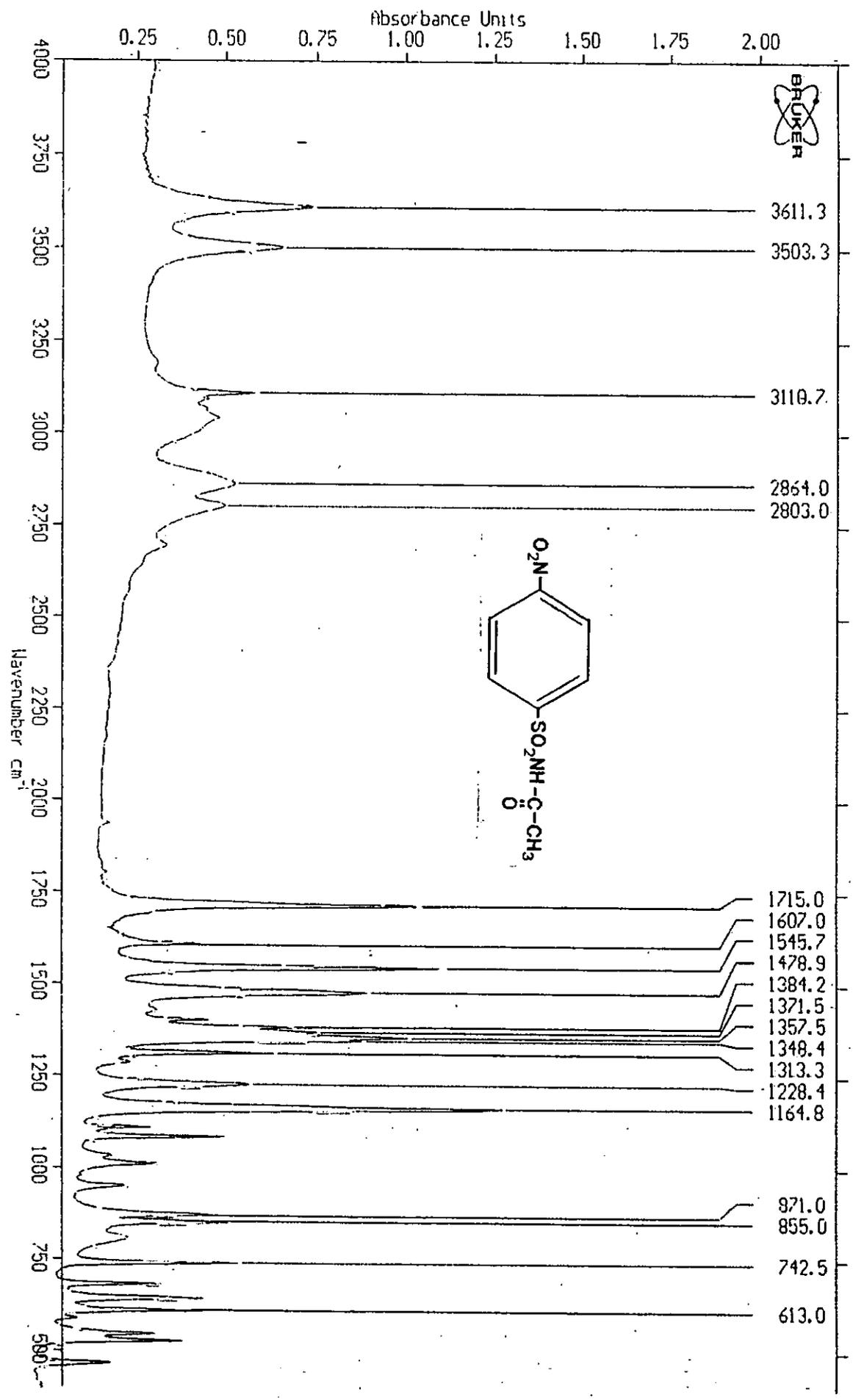
1778.5  
1736.0  
1720.2  
1681.2  
1569.5  
1537.6  
1470.9  
1354.6  
1251.1  
1224.2  
1152.6  
928.1  
908.3  
777.2  
752.7  
713.7  
688.6

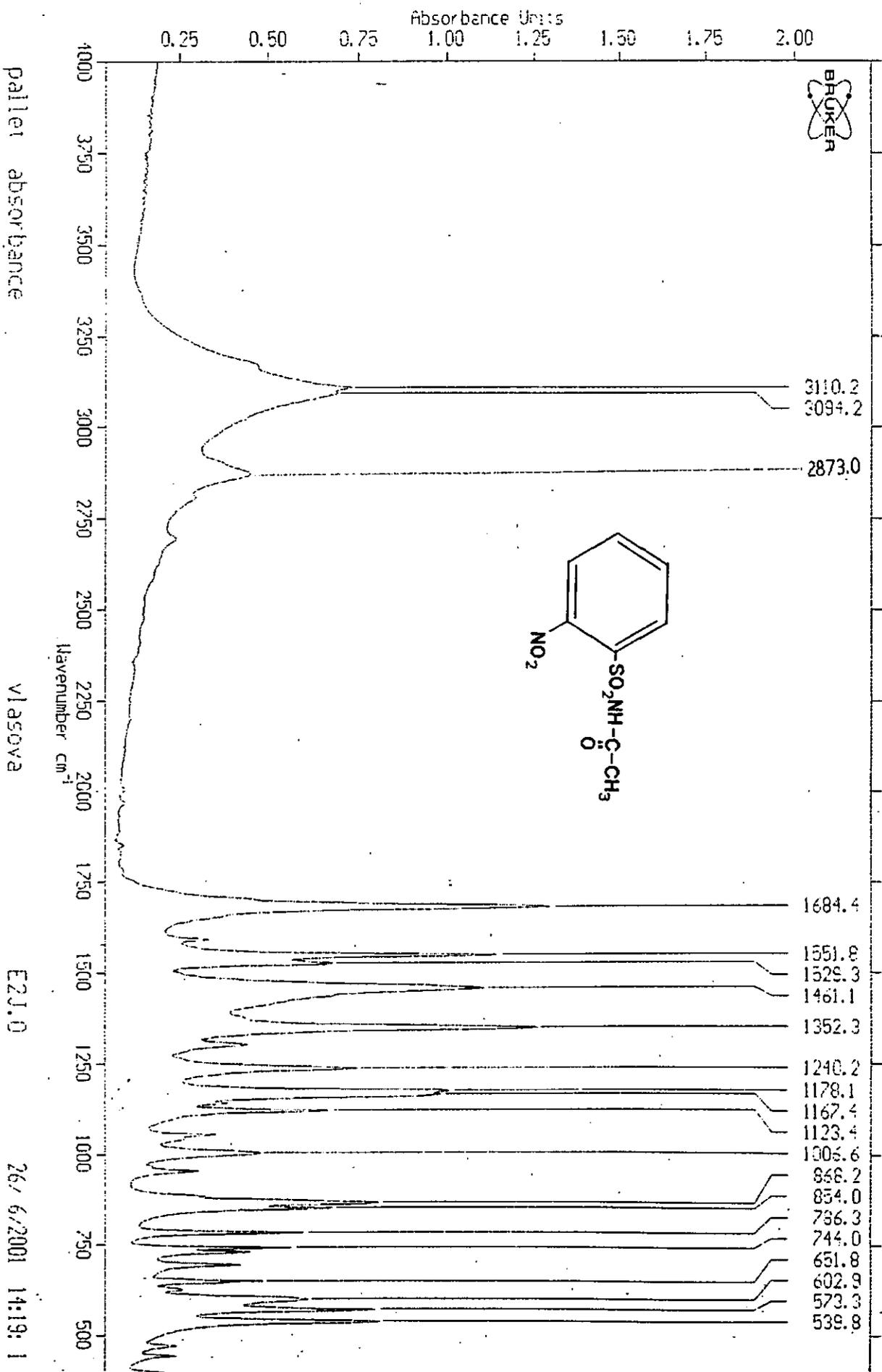
pallet absorbance

viasova

E13.0

26/ 6/2091 13:59:38





Scan # : 2132  
Mass Peak # : 155 Rel Time : 20.808  
Base Peak : 43.10 ( 259906)

