

## Síntese da Acetanilida e seus derivados visando sua aplicação em testes de atividade biológica.

### Synthesis of Acetanilide and its derivatives aiming for their application in biological activity tests.

Julia dos Santos Gervasio<sup>1</sup>, Ana Paula Peron<sup>2</sup>, Daniela Aline Barancelli<sup>3</sup>

#### RESUMO

A acetanilida é um composto da classe das amidas e foi utilizada como fármaco por apresentar propriedades analgésica e antipirética. Entretanto, ainda nos primeiros anos de seu uso, identificou-se ser uma substância tóxica e seu uso foi descontinuado. Assim, um composto análogo da acetanilida, o *N*-(4-hidroxifenil)etanamida conhecido comercialmente como Paracetamol, passou a ser empregado e tem sido amplamente utilizado na atualidade. O paracetamol, assim como sua antecessora, possui propriedades analgésicas e antipiréticas, porém segura para o uso moderado. Além disto, sabe-se que grande parte das substâncias presentes nos fármacos atuais apresentam o grupo amida, que atuam diretamente no sistema nervoso central e possuem diversas atividades biológicas. Neste sentido, no presente trabalho foi realizada a síntese da acetanilida e alguns compostos derivados da mesma. Os compostos obtidos foram analisados através da técnica do ponto de fusão (PF) e por Espectroscopia no Infravermelho e comparados com os dados da literatura. Pretende-se continuar os estudos empregando as moléculas sintetizadas para verificar a atividade biológica e toxicológica através do bioensaio *Allium cepa*, contribuindo com o meio acadêmico na identificação e análise dos compostos semelhantes ao paracetamol.

**PALAVRAS-CHAVE:** acetanilida; atividade biológica; paracetamol.

#### ABSTRACT

Acetanilide is a compound from the amide class and was used as a drug because it has analgesic and antipyretic properties. However, even in the first years of its use, it was identified as a toxic substance and its use was discontinued. Thus, a compound analogous to acetanilide, *N*-(4-hydroxyphenyl) ethanamide known commercially as Paracetamol, began to be used and has been widely used today. Paracetamol, like its predecessor, has analgesic and antipyretic properties, but is safe for moderate use. Furthermore, it is known that most of the substances present in current drugs contain the amide group, which act directly on the central nervous system and have diverse biological activities. In this sense, in the present work the synthesis of acetanilide and some compounds derived from it was carried out. The compounds obtained were analyzed using the melting point technique and Infrared Spectroscopy and compared with literature data. It is intended to continue studies using the synthesized molecules to verify biological and toxicological activity through the *Allium cepa* bioassay, contributing to academia in the identification and analysis of compounds similar to paracetamol.

**KEYWORDS:** acetanilide; biological activity; paracetamol.

#### INTRODUÇÃO

O grupo funcional das amidas é uma classe de compostos orgânicos nitrogenados derivados de um ácido carboxílico onde há a presença de um átomo de nitrogênio ligado ao grupo carbonila, permitindo que ocorra a interação com hidrogênios ou grupos alquila.

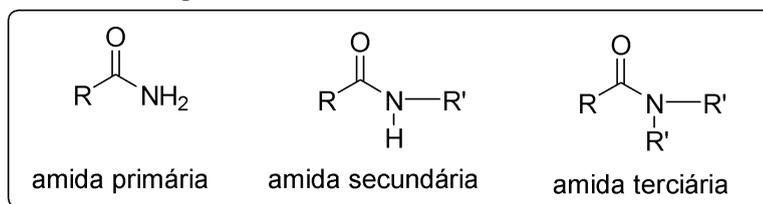
<sup>1</sup> Bolsista da Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: gervasio@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3902936588592203>.

<sup>2</sup> Docente do Programa de Pós-graduação em Inovações Tecnológicas. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: anaperon@utfpr.edu.br. ID Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3605560420792065>.

<sup>3</sup> Docente no Curso Licenciatura em Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: dabqmc@gmail.com. ID Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4995499872041179>.

Pode-se classificar as amidas como primárias ( $RCONH_2$ ), secundárias quando há apenas uma substituição ( $RCONHR'$ ) ou terciárias caso estejam dissubstituídas ( $RCONR'R''$ ) conforme observa-se na Figura 1 (SOLOMONS, 2021).

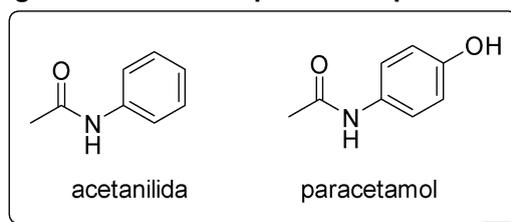
Figura 1 - Classificação das Amidas



Fonte: Autoria própria (2023).

As amidas são frequentemente citadas na literatura devido suas significativas aplicações na área farmacêutica dado a suas atividades biológicas (LOPES, 2009). Alguns trabalhos indicam que esta classe de compostos, quando biossintetizadas pelo organismo, apresenta ações anti-inflamatórias, controle da dor e uma grande variedade de atividades biológicas, por isso, grande parte das formulações farmacêuticas incluem o grupo funcional amida em suas composições (GHOSE *et al.*, 1999). Entre os diversos compostos deste grupo funcional, podemos citar a acetanilida (Figura 2), uma amida secundária aromática acilada com propriedades analgésicas e antipiréticas. Entretanto, ainda nos primeiros anos de seu uso, identificou-se como uma substância tóxica e seu uso foi descontinuado. Um análogo da acetanilida é o composto *N*-(4-hidroxifenil)etanamida, comercialmente conhecido como Paracetamol, é um dos compostos cuja molécula é composta por uma amida ligada a um fenol (Figura 2) e atualmente é um dos analgésicos e antipiréticos amplamente utilizado no alívio da dor e combate à febre inseridos em diversas formulações medicamentosas (ANICETO; FATIBELLO-FILHO, 2002).

Figura 2 - Estrutura química do paracetamol



Fonte: Autoria própria (2023).

O paracetamol também faz parte do nicho de substâncias desenvolvidas para substituir a Acetanilida, um composto acidentalmente desenvolvido por Cahn e Hepp em 1886 e utilizado comercialmente como antipirético até confirmar-se sua toxicidade (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006). A síntese do paracetamol é semelhante à síntese da acetanilida, porém, ocorre a partir da acetilação do *p*-aminofenol, sendo considerado então, um análogo da acetanilida.

Dessa forma, visando a importância e relevância desta classe de compostos nitrogenados, propôs-se neste trabalho, a síntese da acetanilida e seus derivados e na próxima etapa, serão realizados os testes avaliativos biológicos desses compostos, uma

vez que, as propriedades e características destas moléculas podem corroborar para a síntese de novos compostos biologicamente ativos e fomentar novas pesquisas.

## METODOLOGIA

### Procedimento experimental para a síntese Acetanilida:

Em um béquer de 250 mL, em capela, preparou-se uma suspensão de 1,1 g de acetato de sódio anidro em 4,0 mL de ácido acético glacial. Acrescentou-se, com agitação, 3,5 mL de anilina e, finalmente, 5,0 mL de anidrido acético, em pequenas porções. A solução foi agitada por 15 minutos. A reação é rápida (CRISTIANO *et al.*, 2014). Adicionou-se à mistura, com agitação, 120 mL de água e resfriou-se em banho de gelo. Em seguida, filtrou-se Buchner à vácuo e lavou-se com água gelada. Realizou-se a etapa da recristalização utilizando água e etanol. Por fim, o produto obtido foi seco ao ar. Pesou-se e calculou-se o rendimento.

A mesma metodologia foi aplicada para a obtenção dos derivados da acetanilida, porém, utilizou-se diferentes compostos derivados da anilina, sendo a *o*-toluidina e *p*-toluidina.

### Procedimento experimental para a síntese da *N*-(4-nitrofenil)acetamida ou *p*-nitroacetanilida:

Em um erlenmeyer, adicionou-se 3,0105g de acetanilida puríssima e 5 mL de ácido sulfúrico previamente gelado. Colocou-se a mistura em banho de gelo e adicionou-se uma mistura de 2 mL de ácido nítrico e 5 mL de ácido sulfúrico gelados em pequenas porções de 0,5 mL com tempo de adição de 5 minutos mantendo a temperatura em 10°C (CRISTIANO *et al.*, 2014). Finalizada a adição da mistura ácida, deixou-se em repouso por 10 minutos e juntou-se 20 mL de água gelada. Na sequência, filtrou-se à vácuo o sólido formado e lavou-se com pequenas porções de água gelada. Recristalizou-se utilizando água e etanol. Por fim, o produto obtido foi seco ao ar. Pesou-se e calculou-se o rendimento.

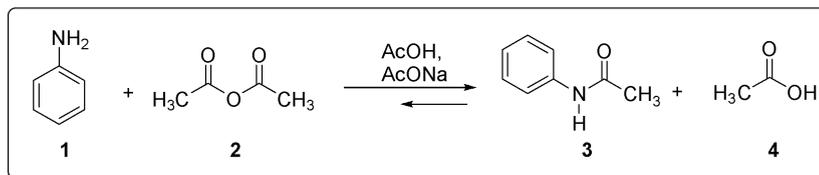
### Ponto de fusão:

A análise do ponto de fusão (P.F.) dos compostos obtidos foi realizada em um aparelho da marca Fisatom, modelo 433, localizado no laboratório G006, bloco G, Utfpr – CM. Comparou-se os resultados obtidos com os dados disponibilizados pelo National Institute of Standards and Technology (NIST - Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia do Departamento de Comércio dos Estados Unidos).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A acetanilida é uma amida secundária e foi obtida através de metodologia já descrita na literatura, pela reação de acetilação da anilina (1) com anidrido acético (2) em solução tampão, formando acetanilida (3) como produto principal e ácido acético (4) como subproduto. A purificação da acetanilida foi realizada através da técnica de recristalização do produto obtido. No mecanismo de reação, ocorre o ataque nucleofílico do grupo amino sobre o grupo carbonílico do anidrido acético, resultando na síntese da acetanilida conforme observa-se na figura 3.

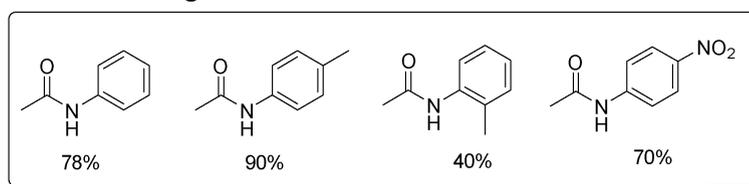
Figura 3 - Equação de reação par a síntese da acetanilida



Fonte: Autoria própria (2023).

Os produtos foram obtidos em moderados a bons rendimentos como pode ser observado na figura 4. Planejou-se a síntese de derivados da acetanilida contendo um grupo doador de elétrons no anel aromático, sendo o grupo metil e um grupo retirador de elétrons no anel aromático, sendo o grupo nitro. A influência de um grupo estericamente impedido também foi avaliada, e o produto *N*-(2-metilfenil)acetamida foi obtido em 40% de rendimento.

Figura 4 – Produtos obtidos



Fonte: Autoria própria (2023).

Após a primeira síntese utilizando fenilamina por metodologia clássica, obteve-se a acetanilida (Figura 5). Observou-se que o produto obtido não tem odor e possui coloração branca, conforme observa-se na figura 5. A acetanilida é um composto orgânico neutro e apresenta ponto de fusão de aproximadamente 117°C. Após a pesagem, observou-se um rendimento de 78%. O ponto de fusão foi de 115°C.

Figura 5 – Produto: Acetanilida



Fonte: Autoria própria (2023).

A segunda síntese ocorreu através da reação da *p*-toluidina com anidrido acético em solução tampão, resultando na 4-metilacetanilida (ou *N*-(4-metilfenil)acetamida) como produto (Figura 6). O produto é um composto orgânico com a presença de um grupo doador de elétrons (CH<sub>3</sub>). O rendimento obtido foi de 90%. O ponto de fusão determinado foi de 151°C.

**Figura 6- Produto: *N*-(4-metilfenil)acetamida**



Fonte: Autoria própria (2023).

Reagiu-se a *o*-toluidina com anidrido acético em solução tampão, obtendo como produto a *N*-(2-metilfenil)acetamida (Figura 7) com 40% de rendimento. O ponto de fusão obtido foi de 108°C.

**Figura 7 – Produto: *N*-(2-metilfenil)acetamida**



Fonte: Autoria própria (2023).

Por fim, após a nitração da acetanilida puríssima, obteve-se o produto *N*-(4-nitrofenil)acetamida ou *p*-nitroacetanilida (Figura 8), um sal amarelado sem odor. Recristalizou-se o produto utilizando etanol, água e uma ponta de espátula de carvão ativado. A *p*-nitroacetanilida possui um grupo retirador de elétrons (NO<sub>2</sub>) e após a pesagem, calculou-se um rendimento 70%. O ponto de fusão obtido foi de 219°C.

**Figura 8 – Produto: *N*-(4-nitrofenil)acetamida**



Fonte: Autoria própria (2023).

Os produtos foram obtidos em moderado a bons rendimentos e estão de acordo com os dados da literatura. No entanto, serão realizadas ainda, a análise de infravermelho (IV) e análise de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para esses compostos.

## Conclusão

Neste trabalho, realizou-se a síntese da acetanilida e seus derivados, em moderado a bons rendimentos, através de metodologia já descrita na literatura. No entanto, motivados pela grande relevância de compostos nitrogenados, por apresentarem importantes atividades biológicas e farmacológicas, os estudos serão continuados

empregando as moléculas sintetizadas em testes do bioensaio *Allium cepa* a fim de verificar a atividade biológica e toxicológica destes compostos, contribuindo com o meio acadêmico na identificação e análise de compostos semelhantes ao paracetamol.

### Agradecimentos

À Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) pela bolsa concedida através do Edital 04/2022 - DIRPPG - PROGRAMA DE AUXÍLIO AO PESQUISADOR DE CAMPO MOURÃO (PABIC - CM) e ao XIII Seminário de Extensão e Inovação & XXVIII Seminário de Iniciação Científica e Tecnológica da UTFPR pelo espaço de divulgação e ao CNPq.

### Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

### REFERÊNCIAS

ANICETO, C.; FATIBELLO-FILHO, O. Determinação espectrofotométrica por injeção em fluxo de paracetamol (acetaminofeno) em formulações farmacêuticas. **Quím. Nova**, v. 25, n. 3, p. 387-391, maio 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000300010>. Acesso em: 10 maio 2022.

BURKE, A.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G. A. Analgesic-antipyretic agents: pharmacotherapy of gout. In: BRUNTON, L. L. (Ed.). **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11 ed., New York: 2006. p. 517-550.

CRISTIANO, R. *et al.* Síntese de cristais líquidos derivados do nitroazobenzeno: uma proposta de síntese multi-etapas aplicada às aulas de química orgânica experimental. **Quím. Nova**, v. 37, n. 1, p. 181-187, 2014.

GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A Knowledge-Based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **J. Comb. Chem**, v. 1, n. 1, p. 55-68, 1999. DOI: 10.1021/cc9800071. Acesso em: 10 maio 2022.

LOPES, C. R. Síntese de amidas graxas: **Uma nova família de lipídios biologicamente ativos**. 2009. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós Graduação de Química Tecnológica e Ambiental, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2009. Disponível em: <http://repositorio.furg.br/handle/1/6179>. Acesso em: 12 maio 2022.

National Institute of Standards and Technology, 2009. Disponível em: <https://www.nist.gov/about-nist>. Acesso em: 12 setembro 2023.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. **Química orgânica: volume 1**. 12 Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2021.