

PRÁCTICA V.3
LATENCIAÇÃO DO SULFATIAZOL
LATENTIATION OF SULFATHIAZOLE

Célia Maria Corrêa

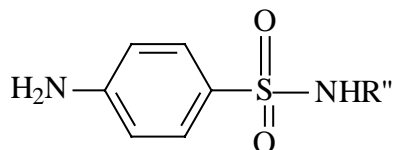
Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Rua Costa Sena, 171, Centro, 35400000;
Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais; correa@ef.ufop.br

Introdução

As sulfonamidas foram descobertas como agentes antibacterianos a partir do corante azóico, prontosil, que é ativo *in vivo*. O corante (pró-fármaco) sofre metabolismo enzimático e a sulfanilamida é o verdadeiro agente antibacteriano. O desenvolvimento da sulfanilamida levou à obtenção de várias sulfas efetivas contra organismos Gram positivo, especialmente pneumococcus e meningococcus.

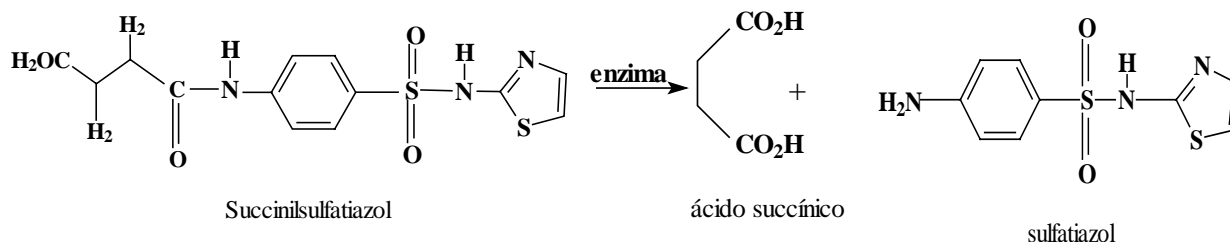
A síntese de inúmeras sulfonamidas permitiu o estudo da relação-estrutura antibacteriana (SAR) e levou às seguintes conclusões:

- O grupo amino em *para* é essencial e não deve ser substituído.
- O anel aromático e o grupo sulfonamida são essenciais.
- O anel aromático deve ser *para* substituído.
- O nitrogênio do grupo sulfonamida deve ser secundário.
- O único sítio que pode ser variado é R'' (anel heterocíclico ou aromático). A variação de R'' afeta a solubilidade da sulfa e reduz a sua toxicidade.

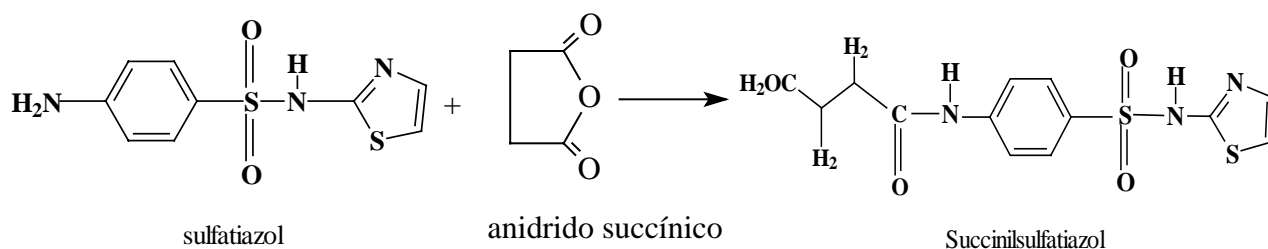


As sulfas são usadas para tratar principalmente infecções intestinais e podem ser latenciadas obtendo-se o pró-fármaco correspondente para chegar especificamente ao sítio de ação desejado. A latenciação envolve a reação da amina aromática com ácidos dicarboxílicos ou anidridos. A introdução de um grupo hidrofílico (hemissuccinamido) restringe a absorção do pró-fármaco e impede sua absorção no estômago. O pró-fármaco succinilsulfatiazol (pKa 4,5)

utilizado como antisséptico intestinal é ionizado nas condições levemente alcalinas do intestino e hidrolisado enzimaticamente para liberar a sulfa ativa (sulfatiazol, pKa 7,1). O objetivo dessa reação de latenciação visa a alteração da farmacocinética (absorção) do sulfatiazol através da obtenção do succinilsulfatiazol, como pró-fármaco.



Equação química



Procedimento experimental

Pesar 0,5 g (1,96 mmoles) de sulfatiazol e transferir para um balão de fundo redondo de 50,0 mL acoplado a um condensador de refluxo. Adicionar 30,0 mL de etanol anidro e refluxar por 5 min., então adicionar excesso de anidrido succínico (0,25 g, 2,4 mmoles) e refluxar por 45min. Filtrar o sólido formado a vácuo em um funil de Buchner e transferir o produto para um vidro de relógio pesado. Evaporar o filtrado no evaporador rotatório até resíduo para segunda colheita do produto. Recristalizar o produto obtido com álcool e água (4:3). Deixar em repouso para precipitação. Filtrar o sólido obtido, transferir para um vidro de relógio pesado. Secar em dessecador com vácuo, sob pastilhas de NaOH.

Cálculos

1. Calcular o rendimento da reação de latenciação.
2. Determinar o ponto de fusão e comparar com o p.f. da literatura.
(Index Merck,
p.f. 192-195° C, com decomposição)
3. Analisar os dados espectrais (IV, RMN ^1H e de ^{13}C).

Resultados

Após os cálculos, os dados obtidos pela classe são coletados e discutidos. Há variação nos rendimentos (60- 80%) e nos pontos de fusão, devido a decomposição observada. A análise dos espectros de ressonância magnética de hidrogênio e de carbono é revista, enfatizando a sua aplicação na química medicinal.

Conclusão

A reação de latenciação envolve a obtenção de uma amida e utiliza reagentes comuns, exceto o sulfatiazol. O experimento pode envolver classes de até 30 alunos, divididos em grupos de 3 estudantes, podendo ser efetuada em 2 aulas de 3 horas cada, desde que o produto obtido seja secado em estufa acima de 110 ° C para permitir a determinação do p.f. na segunda aula. A quantidade de sulfatiazol é pequena e pode ser obtida comercialmente.

Literatura recomendada

PATRICK, G. H. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, 1995, 1ª edição.
MOORE, M. L. & MILLER, C.S. *Journal American Chemistry Society*, v. 64, p. 1572-6, 1942

Célia Maria Corrêa

correa@ef.ufop.br

O trabalho em laboratórios de Química Medicinal requer cuidado e uso de boas práticas de laboratório. O manuseio de instrumentos eletrônicos, a utilização de calor, o uso de vidrarias e de solventes não representam problemas especiais, desde que sejam seguidas, de forma cuidadosa, as instruções do supervisor.

Este documento foi supervisionado pelo Prof. Célia Maria Corrêa (correa@ef.ufop.br) que informou sobre a inexistência de riscos específicos na realização deste exercício (e.g., toxicidade, inflamabilidade, riscos de explosão, etc.), fora aqueles comuns a execução de toda e qualquer prática em laboratórios de Química Medicinal.

Se seu exercício ou prática envolver qualquer risco específico, favor informar ao Editor.

EXERCISE V.3

LATENTIATION OF SULFATHIAZOLE

Célia Maria Corrêa

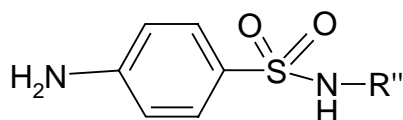
*Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Rua Costa Sena, 171, Centro, 35400000;
Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil*

E-mail: correa@ef.ufop.br

Introduction

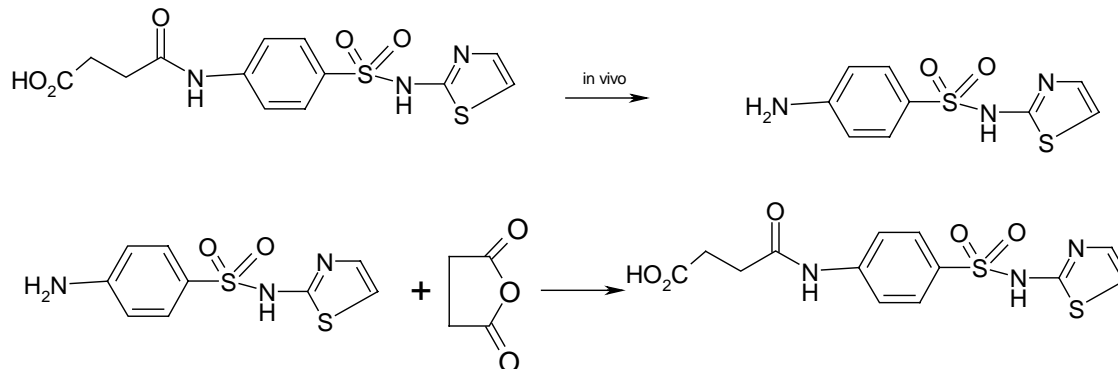
Sulfonamides were discovered as antibacterial agents in the early 1930s, by Domagk testing several azo dyes synthesized by Bayer laboratories. The azo dye, prontosil, demonstrated antistreptococcal and staphylococcal activity in mice. Prontosil (prodrug) is converted by enzymatic metabolism (azo-reductase) to sulfanilamide, which was established as the active antibacterial agent. Sulfonamides inhibit multiplication of bacteria by acting as competitive inhibitors of PABA in the folic acid metabolism cycle. The sulfonamides are synthetic antibiotics with a wide spectrum against most gram-positive and gram-negative. The lead sulfanilamide led the explosion of several sulfonamide derivatives, which were more effective with fewer side effects. The great number of synthesized sulfonamides permitted the following conclusions:

- The *para*-amino group is essential and must be unsubstituted.
- Aromatic ring and sulfonamide group are essential.
- Aromatic ring must be *para*-substituted only.
- The nitrogen of sulfonamide (–SO₂ NH–) group is secondary.
- The R" group can be heterocyclic or aromatic ring. The R" is the only group that can be varied and is related to sulfonamide solubility and reduced toxicity.



Sulfonamides are particularly indicated against infections of the intestine and urinary tract. The sulfonamide latention permits us to obtain the corresponding prodrug that specifically reaches the action site. For example, succinyl sulfathiazole is a prodrug of sulfathiazole. The reaction of succinic anhydride converts the basic sulfathiazole into an acid, succinyl sulfathiazole

(pK_a 4.5). The introduction of the hemisuccinamide group prevents the prodrug absorption, and it is retained in the intestine. The prodrug in the intestine is ionized slightly in alkaline conditions and under slow enzymatic hydrolysis releases the active sulfonamide (sulfathiazole, pK_a 7.1), that is used as an intestinal antiseptic.



Experimental

Transfer 0.5 g (1.96 mmol) of sulfathiazole to a 50-mL round-bottom flask adapted to a reflux condenser. Add 30 mL of anhydrous ethanol and reflux 5 min, followed by addition of 0.25 g (2.4 mmol) succinyl anhydride and refluxing 45 min. Filter and collect the solid from the Buchner funnel. Recrystallize in ethanol/H₂O (4:3). Filter and weigh the solid after drying in a vacuum desiccator.

Calculation

- calculation of yield
- melting point (m.p.) determination and comparison with literature m.p. (Merck Index, m.p. 192–195 °C, decomposition)
- spectrometric data analysis (IR, ¹H, and ¹³C NMR)

Results

Class data are collected and presented. The yields vary from 60–80 %. The spectrometric data are analyzed.

Conclusion

The prodrug synthesis (latention) is a reaction of nucleophilic substitution between the amine and succinic anhydride to obtain the corresponding amide.

Usual reagents are utilized, except commercial sulfathiazole. The practical experiment can be executed by a 3-student group and 3 h laboratory work. The m.p. determination and analysis of spectrometric data can be performed in the next class.

Further reading

- PATRICK, G. H. (2001) *An Introduction to Medicinal Chemistry*. (2nd edition). Oxford University Press.
- MOORE, M. L. & MILLER, C.S. (1942). *Journal American Chemistry Society*, 64, 1572-6.

Célia Maria Corrêa

correa@ef.ufop.br

High standards in safety measures should be maintained in all work carried out in Medicinal Chemistry Laboratories. The handling of electrical instruments, heating elements, glass materials, dissolvents and other inflammable materials does not present a problem if the supervisor's instructions are carefully followed.

This document has been supervised by Prof. Célia Maria Corrêa (correa@ef.ufop.br) who has informed that no special risk (regarding toxicity, inflammability, explosions), outside of the standard risks pertaining to a Medicinal Chemistry laboratory exist when performing this exercise.

If your exercise involves any "special" risks, please inform the editor.