

outro amplificador, além de acoplar o multicanal ao discriminador (v. Figura 1), também produz a inversão do sinal. Entretanto sua maior importância consiste em produzir uma resposta temporal muito rápida, uma vez que se está analisando pulsos de curta duração.

É importante destacar, que se faz indispensável a utilização do multicanal para o registro dos dados experimentais, quando o sinal a ser analisado possuir uma pequena intensidade.

O uso do osciloscópio de memória, para estes casos, implica em um maior erro experimental<sup>9</sup>, tipicamente da ordem de ~5.

Vale ressaltar, que usando-se o multicanal para este caso, o erro experimental pode ser estimado em torno de 0,3%. A estimativa se processou do seguinte modo: Na Figura 2 pode-se observar que o sinal analisado ocupou 40 canais. Cada canal ficou exposto 10  $\mu$ s e o tempo total foi então de 400  $\mu$ s. Consequentemente, a razão entre o tempo de exposição de cada canal e o tempo total nos dá uma estimativa do erro experimental ( $\approx$  0,25%).

O sistema experimental foi projetado de modo a se obter uma parte básica, comum a outras experiências, e uma parte complementar, compreendendo todos os acessórios eletrônicos necessários ao processamento do sinal para diferentes tipos de medidas. Tal montagem apresenta várias possibilidades de extensão; pode-se por exemplo, introduzir um acessório, tipo "box-car", que permite um atraso no disparo

(trigger) de multicanal. Esta modificação na montagem está em desenvolvimento e possibilitará a implantação de uma importante técnica denominada de espectroscopia resolvida no tempo.

#### AGRADECIMENTOS

Este trabalho recebeu financiamento do CNPq, FINEP e OEA. Os autores agradecem a colaboração de Anderson Stevens L. Gomes (laser de N<sub>2</sub>), Prof. Erivaldo M. R. Lima (câmara de iluminação), Fernando L. Machado (multicanal), Francisco A. De A. Barros e João Carlos C. de Albuquerque (accessoria na parte eletrônica e técnica). Ao Prof. Cid B. de Araujo por seus comentários ao manuscrito.

<sup>1</sup>T. Miyakawa and D. L. Dexter, *Phys. Rev. B*, 1, 2951 (1970).

<sup>2</sup>M. J. Weber, *Phys. Rev.* 171, 283 (1968).

<sup>3</sup>R. E. Inhof and F. M. Read, *Rep. Prog. Phys.* 40, 1 (1977).

<sup>4</sup>M. Gustavsson, H. Lundberg and S. Sanberg, *Phys. Letters* 64A, 289 (1977).

<sup>5</sup>M. Gustavsson, L. Nilsson and S. Svanberg, *J. Opt. Soc. Am.*, 69, 984 (1979).

<sup>6</sup>F. Auzel, G. F. de Sá and W. M. de Azevedo, *Bull. of the American Physical Society* U-24, n<sup>o</sup> 7, Sep. 1979.

<sup>7</sup>F. Auzel, G. F. de Sá and W. M. de Azevedo, *J. Luminescence* 21, 187 (1980).

<sup>8</sup>W. M. de Azevedo e G. F. de Sá, a ser apresentado na 32ª Reunião da SBPC, Rio, julho (1980), 3ª Reunião Anual da SBQ.

<sup>9</sup>P. Porcher and P. Caro, *J. Chem. Phys.* 68, 4183 (1978).

#### NOTA TÉCNICA

### SÍNTESE E ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA DE N-HETEROCICLO-p-[4-(2-DIETILAMINOETILAMINO)-1-NAFTILAZO]BENZENOSSULFONAMIDAS\*

Andrejus Korolkovas, E. G. N. Yang, Toshio Haraguchi e Veni M. A. Felli

*Departamento de Farmácia  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
C.P. 30.786 - São Paulo, S. P. - Brasil*

(Recebido em 13/02/80)

Visando à obtenção de esquistossomicidas dotados de melhor atividade, introduziu-se a cadeia lateral básica dietilaminoética em alguns derivados 1-naftilazólicos que foram ativos em esquistossomose experimental, sintetizados em trabalhos anteriores. Estes compostos, três dos quais novos, foram preparados mediante copulação de N-(2-dietilaminoetil)-1-naftilamina com sais de diazônio de determinadas sulfas. Submetidos a ensaios biológicos em esquistossomose experimental, os produtos obtidos manifestaram atividade.

#### INTRODUÇÃO

Em 1963 Elslager e colaboradores<sup>1,2</sup> sintetizaram diversos naftilazoderivados, alguns dos quais foram ativos em esquistossomose experimental. Em geral, os derivados 4-(2-dialquilaminoalquilamino)-1-naftilazólicos apresentaram atividade melhor que os 4-amino-1-naftilazólicos correspondentes<sup>2,3</sup>

Entre dezenas de p-(4-amino-1-naftilazo)benzenossulfonamidas sintetizadas<sup>5,6,7</sup>, quatro manifestaram atividade contra o *Schistosoma mansoni*<sup>8</sup>. Elas não contém, todavia, a cadeia lateral básica.

A fim de obter compostos com atividade esquistossomicida maior e melhor, no presente trabalho foram sintetizados alguns p-[4-(2-dietilaminoetilamino)derivados] dos referidos compostos, mediante copulação da N-(2-dietilaminoetil)-1-naftilamina com sais de diazônio de determinadas sulfas: sulfametazina, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfatiazol e sulfametoxipiridazina.

#### SÍNTESE

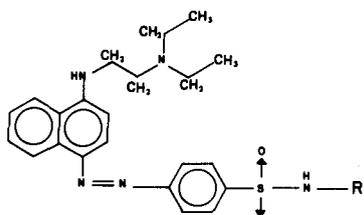
Os compostos já descritos na literatura foram sintetizados pelo método original<sup>9</sup>. São os derivados da sulfadiazina, sulfatiazol e sulfametoxipiridazina.

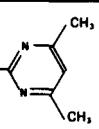
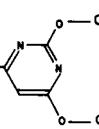
A N-(2-dietilaminoetil)-1-naftilamina (I) foi preparada pelo método descrito por Werbel e colaboradores<sup>9</sup>.

A diazocopulação das sulfas (II) foi realizada pelos métodos descritos na literatura<sup>4-7</sup> (Figura 1).

Para a síntese de N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamida (IIIa), dissolveram-se 2,8 g (0,01 mol) de sulfametazina em mistura de 2,5 ml de H<sub>2</sub>O e 2,5 ml de HCl conc. Enquanto a solução acima era mantida a 0-5°C sob agitação, adicionou-se gota a gota uma solução de 0,76 g de NaNO<sub>2</sub> em 5 ml de H<sub>2</sub>O, com agitação constante, à temperatura de 0 a 5°C, durante 30 minutos. A solução de sal de diazônio resultante foi então vertida, gota a gota, a uma solução fria (0 a 5°C) de 2,42 g (0,01 mol) de I em 12,5 ml de EtOH. Após agitar a mistura da reação por mais uma hora, à temperatura ambiente, o seu pH foi ajustado a 7 com NaOH 20%. O produto assim formado foi colhido por filtração e lavado com 50 ml de H<sub>2</sub>O e 100 ml de acetona quente, dando, 3,93g de cristais alaranjados, de p. f. 196-

**Tabela I** - Características das N-heterociclo-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamidas obtidas neste trabalho.

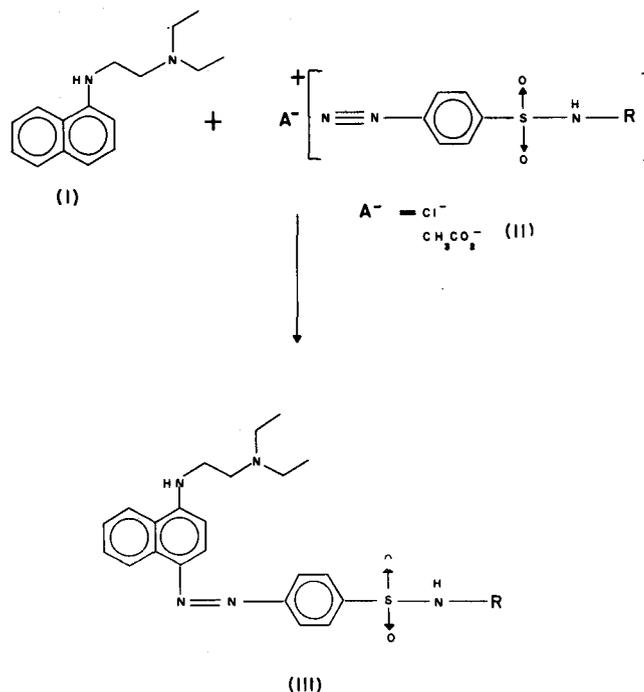


Composto	R	p. f. °C	Solvente de recristalização	Rendimento (%)	Fórmula
IIIa		200 - 202	acetona	74,7	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S
IIIb		197 - 198	DMF	97,7	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> S
IIIc		202 - 203	DMF	89,8	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S
IIId		216 - 218 <sup>a</sup>		90,7	
IIIe		218 - 219 <sup>b</sup>	DMF	62,2	
III f		187 - 189 <sup>c</sup>	MeCH	65,6	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S
III g		138 - 140	DMF		C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S
					C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> NO

<sup>a</sup> Não purificado; literatura<sup>9</sup> dá p. f. 215-217°C

<sup>b</sup> Literatura<sup>9</sup> dá p. f. 220-222°C

<sup>c</sup> Literatura<sup>9</sup> dá p. f. 202-204°C, usando como solvente de purificação mistura dimetilacetamida-água



**Fig. 1** - Síntese das N-heterociclo-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamidas obtidas neste trabalho.

-198°C. Uma parte foi recristalizada de acetona, dando cristais prismáticos vermelhos, de p. f. 200-202°C.

A síntese de N-(2,6-dimetoxi-4-pirimidinil)-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamida (IIIb) foi realizada dissolvendo-se, a quente, 3,1 g (0,01 mol) de sulfadimetoxina em 43,8 ml de AcOH. A seguir, acrescentaram-se 10 ml de EtOH e 10 ml de H<sub>2</sub>O. A solução resultante foi conservada, sob agitação, a 0-5°C. Subseqüentemente, foi diazotada, e a diazocopulação foi realizada como na síntese do composto IIIa.

Para sintetizar a N-(5-metil-3-isoxazolil)-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamida (IIIc), diazotaram-se 2,53 g (0,01 mol) de sulfametoxazol, e a diazocopulação com I foi executada de maneira semelhante à descrita na síntese do composto IIIa.

Os novos compostos foram submetidos à análise elementar e espectrofotométrica (ultravioleta e infravermelho).

Os ensaios biológicos foram realizados pelo Grupo Interdepartamental de Estudos sobre Esquistossomose, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Consistiram em tratar camundongos experimentalmente infectados por *S. mansoni* com dose de 600 mg/kg/dia, durante 5 dias consecutivos, por via oral.

## RESULTADOS

Obtiveram-se os compostos arrolados na Tabela I. Três deles ainda não haviam sido descritos na literatura; são derivados da sulfametazina, sulfadimetoxina e sulfametoxazol; correspondem, quimicamente, a N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfo-

namida (IIIa), N-(2,6-dimetoxi-4-pirimidinil)-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamida (IIIb) e N-(5-metil-3-isoxazolil)-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamida (IIIc).

Outros três já estão descritos na literatura. Quimicamente, são: N-(2-pirimidinil)-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamida (IIId), N-(2-tiazolil)-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamida (IIIe) e N-(6-metoxi-3-piridazinil)-p-[4-(2-dietilaminoetil)amino-1-naftilazo]benzenossulfonamida (IIIf).

Ademais, parece que se obteve também um complexo molecular (IIIg) do IIIf com dimetilformamida.

A análise elementar (C, H, N) correspondeu aos valores teóricos calculados, dentro da margem de variação permitida.

As faixas de absorção dos compostos obtidos estão representadas na Tabela II.

Não foi possível, infelizmente, obter os espectros de ressonância magnética protônica, pois os compostos são pouco solúveis.

Os resultados dos ensaios biológicos estão expostos na Tabela III.

A síntese, realizada segundo métodos já descritos na literatura, não ofereceu dificuldades.

Fato digno de nota é que o composto IIIf, cujo ponto de fusão é 187-189°C, passa a fundir a 138-140°C (composto IIIg) quando recristalizado de dimetilformamida. Entretanto, tanto IIIf quanto IIIg apresentam quase a mesma absorção no ultravioleta e quase idênticas faixas de absorção no infravermelho. A única diferença significativa é que o último (IIIg) mostra uma faixa de absorção específica de vibração de estiramento da carbonila em 1682 cm<sup>-1</sup>, ao passo que o IIIf não apresenta esta faixa. Analisados por espectrometria de massa, ambos os compostos deram espectros semelhantes e nenhum mostrou pico molecular. Com base na análise elementar, conclui-se que o composto IIIg está na forma de complexo molecular de IIIf com N,N-dimetilformamida.

A atividade dos compostos contra o *S. mansoni* veio confirmar as expectativas e reforçar a hipótese de que a presença da cadeia lateral básica ligada ao nitrogênio da 1-naftilamina nos naftilazólicos é benéfica, quando não essencial, à ação esquistossomicida dos mesmos.

Submetidos a ensaios em esquistossomose experimental, os novos compostos manifestaram atividade, quando administrados a camundongos na dose de 600 mg/kg/dia, por via oral, durante 5 dias.

<sup>1</sup>E. F. Elslager, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 6, 217 (1963).

<sup>2</sup>E. F. Elslager, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 6, 646 (1963).

<sup>3</sup>E. F. Elslager, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 7, 487 (1964).

<sup>4</sup>E. F. Elslager, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 9, 378 (1966).

<sup>5</sup>A. Korolkovas, *Rev. Fac. Farm. Bioquím. São Paulo*, 6, 115 (1968).

<sup>6</sup>A. Korolkovas, *Rev. Rac. Farm. Bioquím. São Paulo*, 6, 147 (1968).

<sup>7</sup>A. Korolkovas, *Rev. Fac. Farm. Bioquím. São Paulo*, 6, 153 (1958).

<sup>8</sup>A. Korolkovas, J. Pellegrino, *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 20, 219 (1978).

<sup>9</sup>L. M. Werbel, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 6, 637, (1963).

Tabela II - Absorções no ultravioleta (UV) e no infravermelho (IV) dos compostos obtidos neste trabalho.

Composto	UV $\lambda$ EtOH max	nm $\epsilon$ .	IV $\nu$ KBr max	cm <sup>-1</sup>
IIIa	244 (20650) 283 (14750)		3375, 1595, 1420, 1390, 1258, 1145, 1135, 1085,	882, 765
IIIb	266 <sup>a</sup>		3390, 1590, 1582, 1545, 1355, 1210, 1132, 1110,	865, 688
IIIc	251, 284 <sup>a</sup>		3380, 1685, 1625, 1595, 1550, 1475, 1425, 1350, 1295, 1280, 1160, 1150, 1100, 1060,	940, 765
IIId	245, 286 <sup>a</sup>		3400, 3010, 1600, 1562, 1435, 1280, 1260, 1145, 1090, 1015, 832, 820, 762	
IIIe	275 (12350)		3380, 1588, 1445, 1340, 1280, 1140, 1090, 958, 760, 692, 638	
IIIf	246, 286.5 <sup>a</sup>		3320, 1582, 1460, 1415, 1340, 1285, 1275, 1140, 1020, 965, 760, 690	
IIIg	246, 286 <sup>a</sup>		3360, 1682, 1582, 1480, 1462, 1420, 1340, 1290, 1140, 1090, 1020, 965, 822, 760, 690	

a) Devido à baixa solubilidade em EtOH, não se calculou o valor de  $\epsilon$ .

Tabela III - Atividade biológica dos compostos IIIa-g contra infecção por *S. mansoni* em camundongos na dose de 600 mg/kg/dia, por via oral, durante 5 dias

Composto	Atividade esquistossomicida
IIIa	ativo (3/3)
IIIb	ativo (4/5)
IIIc	
IIId	ativo (3/3)
IIIe	ativo (3/4)
IIIf	
IIIg	ativo (3/3)