



**UFRJ**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Centro de Ciências Matemáticas e da Natureza

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

**A UTILIZAÇÃO DA N-HIDRÓXIMETIL SACARINA EM  
REAÇÕES DO TIPO RITTER**

MARLLON NASCIMENTO DE OLIVEIRA

DRE:109080105

Trabalho de conclusão de curso

Orientador: Marcio Contrucci Saraiva de Mattos

IQ/UFRJ

OUTUBRO de 2013

XXX

OLIVEIRA, Marllon Nascimento de.

A utilização da N-hidróximetil sacarina em reações do tipo Ritter. / Marllon Nascimento de Oliveira.— Rio de Janeiro, 2013.

41 f.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) — Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Curso de Química com Atribuições Tecnológicas, Rio de Janeiro, 2013.

Orientador: Marcio Contrucci Saraiva de Mattos

1. Síntese Orgânica 2. Reação de Ritter.  
3. N-hidróximetil sacarina. 4. Amida. I. Mattos, Marcio Contrucci Saraiva de (Orient.).

XXXX

## **RESUMO**

### **PROJETO DE CURSO**

**TÍTULO:** A UTILIZAÇÃO DA N-HIDRÓXIMETIL SACARINA EM REAÇÕES DO TIPO RITTER

**ALUNO:** Marllon Nascimento de Oliveira

**ORIENTADOR:** Marcio Contrucci Saraiva de Mattos, DQO – Instituto de Química - UFRJ

Nos últimos anos, tem ocorrido um rápido crescimento no número de publicações relacionadas à síntese de derivados da sacarina devido à descoberta de uma potencial atividade biológica desses compostos como anti-inflamatórios e bactericidas. Além disso, alguns derivados da sacarina também são sinteticamente importantes, pois podem ser convertidos a produtos mais úteis na indústria farmacêutica, como por exemplo, na síntese de pseudo-peptídeos usados como inibidores da HIV-1 protease. Mesmo mediante as inúmeras vantagens, a química de derivados de sacarinas, ainda que crescente, é pouco explorada em relação ao seu análogo, a ftalimida.

Assim, propôs-se sintetizar derivados da sacarina, mais especificamente amidas, através de uma reação tipo Ritter condensando-se a N-hidróximetil sacarina com nitrilas, visando sintetizar novos compostos ou intermediários de compostos com alta probabilidade de serem biologicamente ativos. Esta reação é particularmente útil para a preparação de amidas com grupos volumosos, os quais podem ser precursores de amins impedidas.

A reação do tipo Ritter descrita neste trabalho se mostrou uma metodologia bastante eficiente para a síntese de cinco derivados inéditos da sacarina através da reação da N-hidroximetil sacarina com nitrilas em meio sulfúrico, os quais são a N-(acetanidometil)sacarina, a N-(propionamidometil)sacarina, a N-(benzamidometil)sacarina, a N-(acrilamidometil)sacarina e a etil 3-(((1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-1)metil)amino)-3oxopropionato).

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, amigos e orientador pelo apoio, força, incentivo, companheirismo e amizade. Sem eles nada disso seria possível.

## ÍNDICE

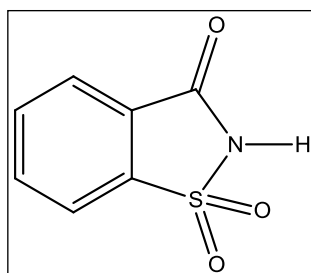
	Página
Ficha catalográfica .....	II
Resumo .....	III
Agradecimentos .....	VI
1.0-Introdução .....	1
1.1-Sacarina....	1
1.2-A atividade biológica de derivados da sacarina .....	3
1.3-Reação de Ritter.....	4
1.3.1-Reação de Ritter para síntese de amidas a partir de alquenos/alcoóis e mononitrilas ...	4
1.3.2- Reação de Ritter para a síntese de t-carbinaminas.....	6
2.0-Objetivo .....	8
3.0-Materiais e Métodos .....	9
3.1-Técnicas e instrumentos utilizados.....	9
3.2-Reagentes e solventes .....	10
3.3-Preparações .....	10
3.3.1-Síntese da N-hidróximetil sacarina .....	10
3.3.2-Síntese das N-(amidometil)sacarinas .....	11
4.0-Resultados e discussão .....	14
5.0-Conclusão.....	21
6.0-Referências.....	22
Espectro 1... ..	24
Espectro 2... ..	25
Espectro 3... ..	26
Espectro 4... ..	27
Espectro 5... ..	28
Espectro 6... ..	29
Espectro 7... ..	30
Espectro 8... ..	31
Espectro 9... ..	32
Espectro 10. ....	33
Espectro 11. ....	34

Espectro 12. ....	35
Espectro 13. ....	36
Espectro 14. ....	37
Espectro 15. ....	38
Espectro 16. ....	39
Espectro 17. ....	40
Espectro 18. ....	41

## 1.0- INTRODUÇÃO

### 1.1- SACARINA

A descoberta da sacarina (**Figura 1**) se deu há mais de um século e ela tem sido utilizada como adoçante não calórico em comidas e bebidas desde então. Consumidores, doutores, dentistas e nutricionistas têm reportado cada vez mais os inúmeros benefícios da sacarina, tais como, redução e controle de peso, controle da glicose no sangue, prevenção de cáries, *etc* (Bellisle, 2007).



**Figura 1-** Estrutura da Sacarina.

A sacarina foi sintetizada pela primeira vez em 1878 por Constantin Fahlberg, um químico que trabalhava com derivados do alcatrão do carvão no laboratório de Ira Remsen na *Johns Hopkins University* (Tarbell, 1978). Fahlberg notou um gosto doce na sua mão em uma noite e correlacionou este sabor ao composto que ele havia trabalhado no mesmo dia. Fahlberg e Remsen publicaram um artigo sobre sulfonamidas benzóicas em 1879 e 1880, no qual relatavam a síntese da sacarina (Remsen, 1879-1880). Em 1884, trabalhando sozinho em Nova York, Fahlberg registrou a patente dos métodos utilizados para a produção da substância a qual ele nomeou de sacarina. Dois anos depois, se iniciou a produção de sacarina em uma fábrica no subúrbio de Magdeburg, Alemanha (Tarbell, 1978) chegando a uma produção de 190.000 Kg em 1900.

Houve bastantes controvérsias na relativa contribuição de Fahlberg e Remsen à descoberta da sacarina, pois Remsen dizia ter participação na descoberta da sacarina, mas a patente levava somente o nome de Fahlberg. O artigo que relatava a descoberta listava os dois como autores, sendo o nome do Remsen o primeiro deles. Entretanto, os resultados de Fahlberg sobre a descoberta da sacarina já haviam sido publicado

preliminarmente no *Berichte* e depois, de forma mais completa, no *American Chemical Journal*, do qual Ira Remsen era editor na época.

A comercialização da sacarina como adoçante ocorreu não muito depois de sua descoberta. Entretanto, ela somente ganhou popularidade em períodos de escassez de açúcar durante as duas Guerras Mundiais, principalmente na Europa, e aumentou ainda mais nas décadas de 1960 e 1970 visto que se tratava de um adoçante não calórico mil vezes mais doce que o açúcar.

Em 1958, o congresso dos Estados Unidos fez uma emenda à lei de vigilância sanitária que proibiu a FDA (Food and Drug Administration) de aprovar substâncias que ‘induzem câncer em homens, segundo testes que comprovam a indução de câncer em animais’. Estudos realizados em ratos durante a década de 1970 (Reuber, 1978) mostraram uma relação entre o desenvolvimento de câncer de bexiga com a sacarina (**Figura 2**). Conseqüentemente, todos os alimentos contendo sacarina foram marcados com uma advertência.

*Environmental Health Perspectives*  
Vol. 25, pp. 173-200, 1978

## **Carcinogenicity of Saccharin**

### **by Melvin Dwaine Reuber\***

**Saccharin is carcinogenic for the urinary bladder in rats and mice, and most likely is carcinogenic in human beings. The neoplasms of the urinary bladder are malignant and invade and metastasize.**

**Figura 2-** Estudo correlacionando a sacarina à incidência de câncer de bexiga em ratos (Reuber, 1978).

No início da década de 90, o *U.S. National Institute of Health* anunciou que o Programa de toxicologia nacional (*National Toxicology Program*) estava revendo dados que poderiam retirar a sacarina da lista de carcinogênicos. Assim, ainda em 1997, o NTP declarou que a sacarina nunca foi um carcinogênico e que não havia nenhum estudo que provasse a relação entre a sacarina e o câncer de bexiga. O NTP avaliou a sacarina segundo um novo critério por considerações de dados mecanísticos que demonstravam a maneira que o tumor se desenvolvia (Ellwein, 1990).

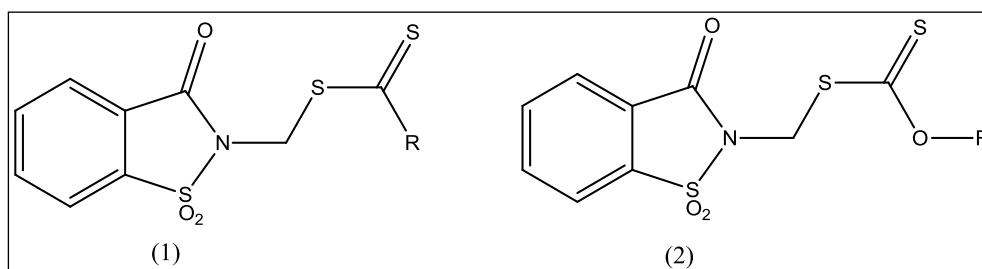


De acordo com o pesquisador Dr. Samuel Cohen, professor e diretor do departamento de patologia e microbiologia da University of Nebraska (Medical Center), o qual desenvolveu os estudos mecanísticos, os ratos, ao contrário dos humanos, tem uma combinação única de alto pH, alta concentração de fosfato de cálcio e proteínas na urina. Uma ou mais proteínas que são mais predominantes em ratos machos combinam-se ao fosfato de cálcio e à sacarina para produzir microcristais que danificam a mucosa da bexiga. Ao longo do tempo, a bexiga responde a este dano com a produção excessiva de células reparadoras que levam a formação do tumor. Uma vez que isso não ocorre em humanos, não há um risco elevado de câncer de bexiga (Ellwein, 1990).

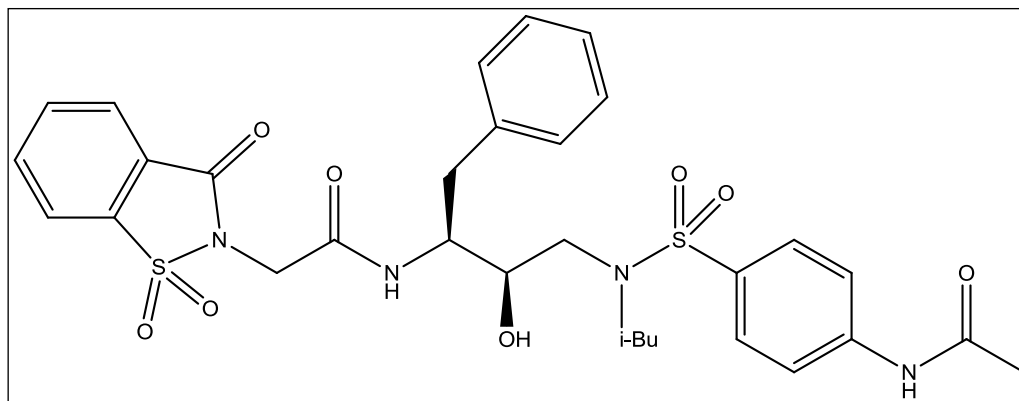
Em 2001, o FDA mudou o seu posicionamento em relação à sacarina declarando que ela era segura para consumo. Assim, a sacarina foi oficialmente desconsiderada como um perigo a saúde humana (FDA, 2001).

## 1.2- A ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DERIVADOS DA SACARINA

Além de desempenhar o papel adoçante utilizado em comidas e bebidas, a sacarina também possui um papel bastante importante na química medicinal, embora ainda que pouco explorada. Recentemente, considerável interesse tem sido focado na síntese de derivados da sacarina devido à descoberta de uma gama variada de atividades biológicas desses compostos (**Figura 3**), tais como atividades anti-inflamatória e bactericida (Okachi, 1985). Além disso, alguns derivados da sacarina são sinteticamente importantes, pois podem ser convertidos a produtos mais úteis na indústria farmacêutica, como por exemplo, na síntese de pseudo-peptídeos (**Figura 4**) usados como inibidores de HIV-protease (Meizi, 2010), onde o fragmento da sacarina aumenta o poder de inibição frente à ftalimida (**Figura 5**).

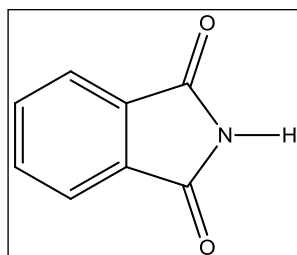


**Figura 3-** Exemplos de derivados da sacarina utilizados contra a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (1) e (2) (Okachi, 1985).



**Figura 4-** Pseudo-peptídeos usado como inibidor de HIV-protease (Meizi, 2010).

Mesmo mediante as inúmeras vantagens, a química de derivados da sacarina, ainda que crescente, é pouco explorada. Compostos similares, onde o grupo sulfona da sacarina é substituído por uma carbonila, a ftalimida (**Figura 5**), são mais estudados, conhecidos e comercialmente mais empregados que os da sacarina, visto que os derivados da sacarina ainda tem uma química pouco esclarecida (Chapman, 1979).



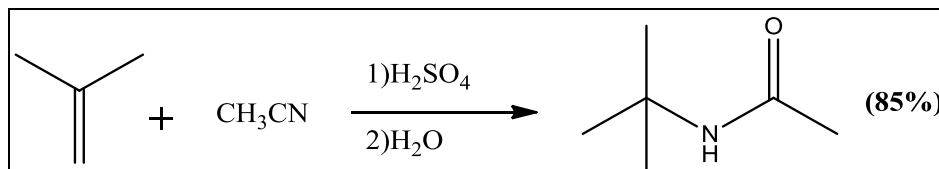
**Figura 5-** Estrutura da ftalimida.

### 1.3- REAÇÃO DE RITTER

#### 1.3.1- REAÇÃO DE RITTER PARA SÍNTESE DE AMIDAS A PARTIR DE ALQUENOS/ÁLCOOIS E MONONITRILAS

Na reação de Ritter, relatada pela primeira vez em 1948, foi observado que acontecia uma interação entre alquenos e nitrilas em presença de ácido sulfúrico (Ritter, 1948). Esta reação foi realizada, inicialmente, com nitrilas em geral e vários alquenos, mostrando-se amplamente aplicável. A formação da amida a partir de um alqueno e uma

nitrila pode ser exemplificada pelo esquema abaixo com acetonitrila, isobuteno e ácido sulfúrico, que foi a primeira reação de Ritter estudada (**Esquema 1**).



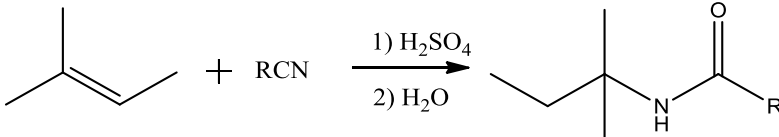
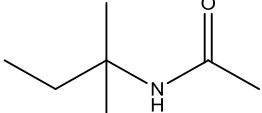
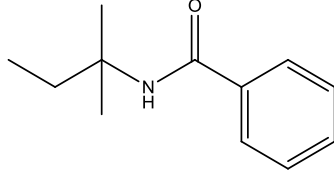
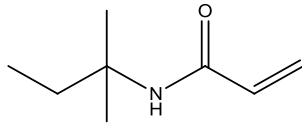
**Esquema 1- Reação de Ritter entre o isobuteno e a acetonitrila em meio sulfúrico.**

Em geral, nesta reação, um carbocátion gerado *in situ* a partir de um álcool (**Tabela 1**) ou um alqueno (**Tabela 2**) reage com uma nitrila para produzir um íon nitrílio, que após hidrólise, leva a formação de uma amida. Quando são utilizados alquenos, a adição de água é necessária, ao passo que no caso de alcoóis, o próprio substrato gera H<sub>2</sub>O e o processo torna-se atômica e economicamente viável. Assim, reações em que um carbocátion gerado *in situ* reage com uma nitrila são referidas como reações do tipo Ritter (Guérinot, 2012).

**Tabela 1- Exemplos de resultados da reação de Ritter com alcoóis (Ritter, 1948).**

R	Produto	Rend. (%)
Me		85
Ph		90
PhCH <sub>2</sub>		80

**Tabela 2**-Exemplos da Reação de Ritter com alqueno (Ritter, 1948).

R	Produto	Rend. (%)
		
Me		70
Ph		70
CH <sub>2</sub> =CH		75

A reação de Ritter geralmente requer quantidades estequiométricas de ácidos fortes (geralmente ácido sulfúrico), limitando assim sua aplicação a substâncias contendo grupos funcionais estáveis em presença de ácido. Entretanto, de acordo com o mecanismo comumente aceito, o ácido é regenerado, tornando assim possível o desenvolvimento de novas versões catalíticas da reação.

### 1.3.2- REAÇÃO DE RITTER PARA SÍNTESE DE t-CARBINAMINAS

A síntese de t-carbinaminas  $R_3CNH_2$  era o objeto de estudo de muitos pesquisadores e não havia nenhum método geral simples até a reação de Ritter aparecer. Esta reação é particularmente útil para a preparação de amidas com grupos volumosos, os quais podem ser precursores dessas aminas impedidas (Ritter, 1948).

A fácil hidrólise das N-t-alkil formamidas foi sugerida, por Ritter, como uma fonte de t-carbinaminas (**Tabela 3**). Estas formamidas são obtidas através da adição de HCN a uma mistura de alqueno ou álcool terciário, como mostrado na **Tabela 3** caso de um álcool terciário.

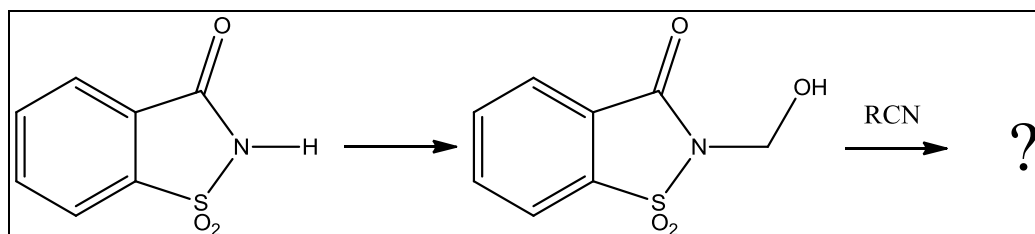
**Tabela 3-** Exemplos de resultados da Reação de Ritter após hidrólise (Ritter, 1948).

<b>R</b>	<b>Produto</b>	<b>Rend.</b> <b>(%)</b>
	$+ \text{HCN} \xrightarrow[2) \text{H}_2\text{O}]{1) \text{H}_2\text{SO}_4} \text{R}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{H} \xrightarrow{\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}} \text{R}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$	
Me		50
Np		89
Ph		62

Assim, as t-carbaminas eram obtidas através de uma hidrólise básica da N-t-alquil formamida.

## 2.0- OBJETIVO

O objetivo deste trabalho consiste em estudar a reação de Ritter da N-hidróximetil sacarina com nitrilas, visando sintetizar novos derivados da sacarina.



**Esquema 2-** Esquema da proposta da reação de Ritter da N-hidróximetil sacarina com nitrilas.

### **3.0- MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1- TÉCNICAS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS**

##### **✓ ESPECTROMETRIA DE INFRAVERMELHO**

Os espectros foram realizados em no espectrômetro Nicolet-Magna 760, usando pastilha de brometo de potássio. Os valores para as absorções foram expressos em número de onda, utilizando como unidade o inverso de centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ).

##### **✓ ESPECTROMETRIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (RMN  $^1\text{H}$ ) foram realizados no espectrômetro BRUKER AC-400 e AC-500, com frequência 400 e 500 MHz ( $^1\text{H}$ ), respectivamente, utilizando como padrão interno o  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  (TMS-Tetrametilsilano). No laboratório de RMN de Farmanguinhos da Fundação e Instituto Oswaldo Cruz.

Utilizou-se como solvente o dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO-d}_6$ ) e o metanol ( $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$ ).

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram relatados em unidades adimensionais que representam partes por milhão (ppm) da frequência aplicada. As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram representadas em Hertz (Hz). As áreas relativas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades representadas por: simpleto (s), duplete (d), duplo-duplete (dd), tripleto (t), multiplete (m), *etc.*

##### **✓ EQUIPAMENTOS E TÉCNICAS**

Os pontos de fusão foram determinados em um KOFLER com termômetro corrigido.

Utilizou-se a balança analítica Bioprecisa-FA2104N (sensibilidade de 0,01 mg) para pesagem dos reagentes usados nas sínteses e para análises espectroscópicas de amostras.

### 3.2- REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram usados sem qualquer tratamento prévio e encontram-se listados na **Tabela 4** abaixo.

**Tabela 4-Reagentes e solventes utilizados.**

Reagentes e Solventes	Grau de pureza	Procedência
acetonitrila	99,5 %	Merck
ácido clorídrico	37 %	Vetec
ácido sulfúrico	95-99 %	Vetec
acrilonitrila	-	Nitriflex
água	-	-
benzonitrila	-	Aldrich
cianoacetato de etila	-	Aldrich
formol	37 %	Caledon
metanol	99,8 %	Vetec
propionitrila	-	T. Baker Chemical CO
sacarinato de sódio diidratado	98 %	Vetec

### 3.3- PREPARAÇÕES

#### 3.3.1- SÍNTESE DA N-HIDROXIMETIL SACARINA

A um balão contendo água (450 mL) foi adicionado sacarinato de sódio diidratado (19,28 g; 80 mmol). Em seguida, adicionou-se ácido clorídrico (9 mL; 108 mmol) à solução, resultando em uma suspensão que foi deixada sob aquecimento até a solubilização do precipitado. Após resfriar, o sólido branco foi filtrado e lavado com

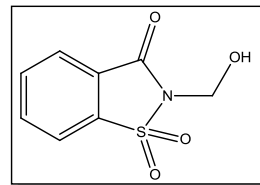


água e este, ainda molhado, foi adicionado a um balão contendo água (75 mL) e formol 37% (14 mL; 191 mmol). Esta mistura foi mantida sob refluxo por 1 hora e depois foi levado à geladeira por 24 horas formando um sólido branco cristalino que foi obtido por filtração e lavado com água.

✓ **N-hidróximetil sacarina**

**Rendimento:** 92 %

**Ponto de fusão:** 132-134 °C (136-137 °C; Siddiqui, 2007)



**IV (cm<sup>-1</sup>) [(Pastilha de KBr) Espectro 1]:** 3300, 1751, 1747, 1458, 1340, 1328, 1186, 1031.

**RMN <sup>1</sup>H (ppm) [δ (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) Espectros 2 e 3]:** 5,18 (s, 2H), 7,98-8,31 (m, 4H).

### 3.3.2- SÍNTESE DAS N-(AMIDOMETIL)SACARINAS

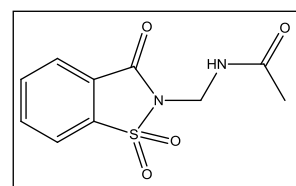
*Procedimento geral para a síntese das N-(amidometil)sacarinas*

Uma mistura de ácido sulfúrico (2,5 mL) e N-hidróximetil sacarina (5,0 mmol) foi adicionada a nitrila apropriada (5,0 mmol) sob agitação a temperatura ambiente. Após 24 horas, a mistura reacional foi vertida em gelo ocorrendo a precipitação de um sólido branco que foi filtrado e lavado com água, sendo realizada a recristalização em metanol somente para o produto da reação do cianoacetato de etila.

✓ **N-(acetamidometil)sacarina**

**Rendimento:** 73 %

**Ponto de fusão:** 148-150 °C



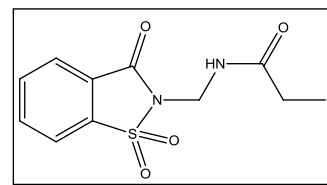
**IV (cm<sup>-1</sup>) [(Pastilha de KBr) Espectro 4]:** 3282, 2970, 1743, 1667, 1550, 1423, 1463, 1380, 1240.

**RMN <sup>1</sup>H (ppm) [δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Espectros 5 e 6]:** 1,85 (s, 3H), 5,13 (d, 2H, J=6,32 Hz), 7,98-8,29 (m, 4H), 8,87 (t, 1H, J = 6,16 Hz).

## ✓ N-(propioamidometil)sacarina

Rendimento: 52 %

Ponto de decomposição: 284-286 °C



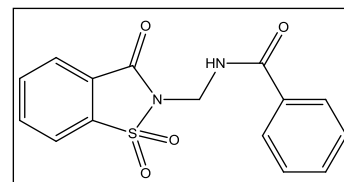
IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) [(Pastilha de KBr) Espectro 7]: 3392, 2988, 2945, 1741, 1680, 1534, 1465, 1420, 1365, 1250.

RMN  $^1\text{H}$  (ppm) [ $\delta$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) Espectros 8 e 9]: 0,98 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 2,11 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz) 5,13 (d, 2H,  $J = 6,25$  Hz), 7,98-8,29 (m, 4H), 8,80 (t, 1H,  $J = 6,00$  Hz).

## ✓ N-(benzamidometil)sacarina

Rendimento: 87 %

Ponto de fusão: 159-160 °C



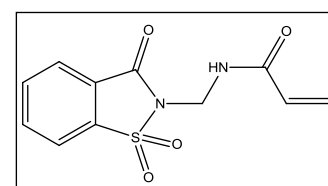
IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) [(Pastilha de KBr) Espectro 10]: 3261, 3088, 3066, 1731, 1647, 1534, 1458, 1427, 1340, 1250.

RMN  $^1\text{H}$  (ppm) [ $\delta$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) Espectros 11 e 12]: 5,37 (d, 2H,  $J=6,00$  Hz), 7,44-8,28 (m, 9H), 9,42 (t, 1H,  $J = 5,93$  Hz).

## ✓ N-(acrilamidometil)sacarina

Rendimento: 68 %

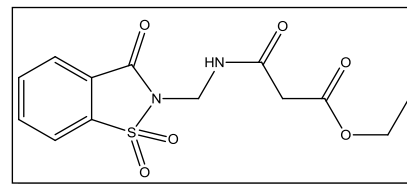
Ponto de decomposição: 289-292 °C



IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) [(Pastilha de KBr) Espectro 13]: 3300, 3098, 1744, 1667, 1631, 1542, 1464, 1420, 1412, 1339, 1251.

RMN  $^1\text{H}$  (ppm) [ $\delta$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) Espectros 14 e 15]: 5,22 (d, 2H,  $J=6,30$  Hz), 5,68 (dd, 1H,  $J = 2,48$  e 9,83 Hz), 6,17 (dd, 1H,  $J = 2,45$  e 17,0 Hz), 6,25 (dd, 1H,  $J = 9,80$  e 17,0 Hz), 7,99-8,30 (m, 4H), 9,10 (t, 1H,  $J = 6,05$  Hz).

✓ Etil 3-(((1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-1)metil)amino)-  
3oxopropionato)



**Rendimento:** 16 %

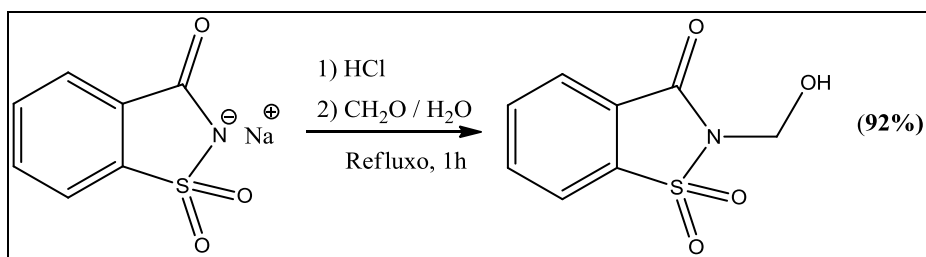
**Ponto de fusão:** 125-127 °C

**IV (cm<sup>-1</sup>) [(Pastilha de KBr) Espectro 16]:** 3447, 3265, 2997, 2948, 1736, 1688, 1663, 1568, 1456, 1423, 1344, 1250.

**RMN <sup>1</sup>H (ppm) [δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Espectros 17 e 18]:** 1,16 (t, 3H, *J* = 7, 12 Hz), 3, 27 (s, 1H), 4,05 (q, 2H, *J* = 7,08), 5,14 (d, 2H, *J* = 6,24 Hz), 7,99-8,30 (m, 4H), 9,10 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz).

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visando o estudo da Reação de Ritter da N-hidróximetil sacarina, inicialmente foi preparada a sacarina a partir do sacarinato de sódio que, em seguida, foi condensada ao formaldeído resultando na molécula de interesse, como mostrado no **Esquema 3** abaixo (Sidiqui, 2007).



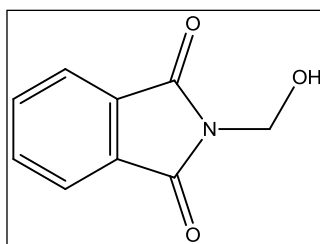
**Esquema 3-** Representação da reação da N-hidróximetil sacarina a partir da sacarina

O produto foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

✓ **N-hidróximetil sacarina** - No espectro de infravermelho (**Espectro 1**) verifica-se a presença da hidroxila no produto pelo aparecimento da banda de O-H com ligação de hidrogênio intramolecular em  $3300\text{ cm}^{-1}$ , da banda de vibração de O-H no plano em  $1186\text{ cm}^{-1}$  e fora do plano em  $750\text{ cm}^{-1}$  e da banda de vibração axial de C-O em  $1031\text{ cm}^{-1}$ . Assim como as outras bandas significativas do produto, tais como, as bandas simétricas e antissimétricas de C=O  $1751$  e  $1747\text{ cm}^{-1}$ , a banda de vibração angular simétrica de CH<sub>2</sub>  $1458\text{ cm}^{-1}$ , as bandas simétricas e antissimétricas de SO<sub>2</sub>  $1340$  e  $1328\text{ cm}^{-1}$ . Além disso, pelos sinais observados no espectro de RMN <sup>1</sup>H (**Espectros 2 e 3**) também é possível verificar a formação do produto devido à presença de um simpleto referente ao metileno em 5,18 ppm. Não foram observados o tripleto referente ao hidrogênio da hidroxila nem o desdobramento do sinal referente ao metileno porque o solvente utilizado na análise era um solvente prótico e, portanto, havia a troca do hidrogênio da hidroxila pelo deutério do metanol deuterado. Ainda, havia mais dois sinais do que não eram esperados para a molécula desejada por volta de 4,60 e 4,68.

Eles podem representar a presença de alguma impureza o que corrobora com a discrepância do ponto de fusão observado de 132-134 °C para 136-137 °C (Siddiqui, 2007).

O estudo da Reação de Ritter foi feito de maneira análoga ao relatado por Buc (Buc, 1947), onde ele estuda a reação da N-hidroximetil ftalimida (**Figura 6**) com nitrilas em meio sulfúrico.



**Figura 6-** Estrutura da N-hidróximetil ftalimida.

Assim, objetivando estudar a reação de Ritter para o caso da N-hidróximetil sacarina, inicialmente, foi testada a sua reação com a acetonitrila em diferentes ácidos e solventes, como mostrado na **Tabela 5**.

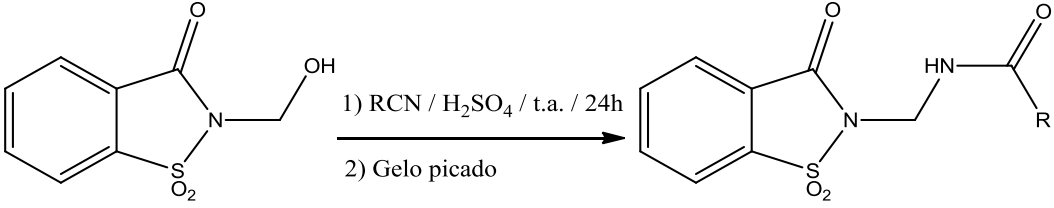
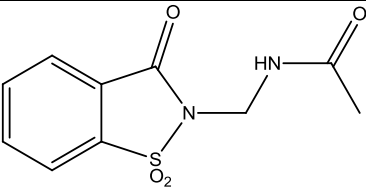
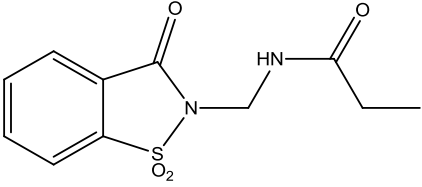
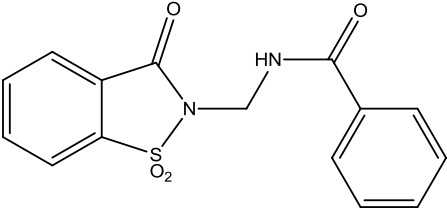
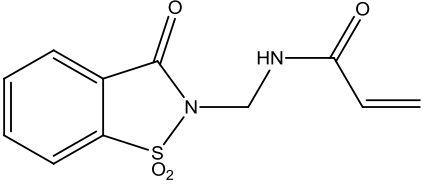
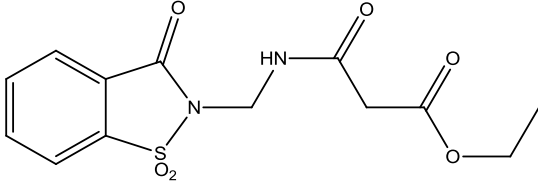
**Tabela 5-** Reação de Ritter da N-hidróximetil sacarina em diferentes ácidos e solventes.

Ácido	Solvente	Rend. (%)
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1Eq.)	THF	-
TFA (1 Eq.)	THF	-
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	73

De posse desses resultados, optou-se em utilizar o ácido sulfúrico como solvente e utilizar outras nitrilas representativas com diferentes graus de reatividade, como a

propionitrila, benzonitrila, acrilonitrila e o cianoacetato de etila para produzir N-(amidometil)sacarinas (**Tabela 6**).

**Tabela 6-** Resultados da Reação de Ritter da N-hidróximetil sacarina com diferentes nitrilas.

R	Produto	Rend. (%) <sup>a</sup>	PF (° C)
			
Me		73	148-150
Et		52	284-286 <sup>b</sup>
Ph		87	159-160
CH <sub>2</sub> =CH		68	289-292 <sup>b</sup>
CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et		16	125-127

<sup>a</sup> Isolado; <sup>b</sup> Ponto de decomposição

A N-hidróximetil sacarina foi reagida em quantidade equimolar com diversas nitrilas em ácido sulfúrico a temperatura ambiente resultando, após verter em gelo picado, em cinco novas amidas de forma cristalina com rendimentos depois de isoladas

entre 16 e 87%. Não havendo a necessidade da realização de uma purificação posterior, de acordo com as análises feitas em ressonância magnética nuclear de hidrogênio e infravermelho, exceto para o produto da reação com a cianoacetato de etila.

O único N-(amidometil)sacarina que apresentou um rendimento que pode ser considerado baixo foi o produto da reação com a cianoacetato de etila que houve a necessidade de ser recristalizado pois se apresentava com um aspecto viscoso. Neste caso, o metanol foi o solvente utilizado para a recristalização e o melhor rendimento foi o apresentado na **Tabela 6**. Além disso, esse baixo rendimento também pode ser atribuído a uma possível hidrólise do grupo nitrila.

Os espectros de infravermelho das N-(amidometil)sacarinas confirmaram a formação das amidas em todos os casos apresentados. Eles mostraram bandas de absorção em 3382-3261 e referentes à vibração áxil e em 1680-1647  $\text{cm}^{-1}$  referentes à vibração C=O de amida. E ainda a ausência da banda característica de nitrila em 2260-2220  $\text{cm}^{-1}$ .

A presença de um tripleto entre  $\delta$  8,8-9,1 ppm ( $J = \sim 6,0$  Hz) e duplete entre  $\delta$  5,1-5,4 ppm ( $J = \sim 6,0$  Hz) nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$  dos produtos obtidos confirma a presença de um grupamento metileno vizinho a um hidrogênio NH. Os hidrogênios do metileno apresentaram um duplete na mesma região em todos os espectros ratificando as estruturas propostas para os produtos da reação de Ritter da N-hidróximetil sacarina. Além disso, os quatro prótons aromáticos da parte da sacarina apresentaram seus respectivos sinais entre  $\delta$  7,99-8,30 ppm em cada caso confirmando a integridade da porção aromática das estruturas oriunda da sacarina.

✓ **N-(acetamidometil)sacarina** – No espectro de infravermelho (**Espectro 4**), observou-se uma banda da vibração axial simétrica de N-H em 3282  $\text{cm}^{-1}$ , uma banda de vibração axial simétrica de  $\text{CH}_3$  em 2970  $\text{cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O da sulfonimida em 1743  $\text{cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O da amida em 1667  $\text{cm}^{-1}$ , duas bandas de vibração axial de C-N-H em 1550 e 1240  $\text{cm}^{-1}$ , uma banda de vibração C-N em 1423  $\text{cm}^{-1}$ , uma banda de vibração angular simétrica de  $\text{CH}_2$  em 1463  $\text{cm}^{-1}$  e antissimétrica em 1380  $\text{cm}^{-1}$  e a banda vibração de  $\text{SO}_2$  1332  $\text{cm}^{-1}$ . E pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Espectros 5 e 6**) é possível verificar a formação da amida pelo simpleto em

1,85 ppm referente aos 3 hidrogênios da metila, pelo duplete em 5,13 ppm dos dois hidrogênios do metileno que acoplam com o hidrogênio do NH da amida ( $J = 6,32$  Hz), os sinais dos quatro hidrogênios da porção aromática da sacarina em 7,98-8,29 ppm e também o triplete do hidrogênio do NH da amida em 8,87 ppm que acopla com os hidrogênios do metileno vicinal ( $J = 6,16$  Hz) ratificando a formação da amida e conservação do metileno oriundo da N-hidróximetil sacarina.

✓ **N-(propionamidometil)sacarina** - No espectro de infravermelho (**Espectro 7**), observou-se uma banda da vibração axial simétrica de N-H em  $3392\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração axial simétrica de  $\text{CH}_3$  em  $2988\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração axial simétrica de  $\text{CH}_2$  em  $2945\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O de sulfonimida em  $1741\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O de amida em  $1680\text{ cm}^{-1}$ , duas bandas de vibração axial de C-N-H  $1534$  e  $1250\text{ cm}^{-1}$ , banda de vibração angular simétrica de  $\text{CH}_2$  em  $1465\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração C-N em  $1420\text{ cm}^{-1}$  e uma banda de vibração de  $\text{SO}_2$   $1341\text{ cm}^{-1}$ . E pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Espectros 8 e 9**), é possível verificar a formação da amida pelo triplete em 0,98 ppm referentes aos 3 hidrogênios da metila ( $J = 7,5$  Hz), pelo quadruplete em 2,11 ppm dos dois hidrogênios vicinais à metila ( $J = 7,5$  Hz), pelo duplete em 5,13 ppm dos dois hidrogênios do metileno que acoplam com o hidrogênio do NH da amida ( $J = 6,25$  Hz), os sinais dos quatro hidrogênios da porção aromática da sacarina em 7,98-8,29 ppm e também o triplete do hidrogênio do NH da amida em 8,80 ppm que acopla com os hidrogênios do metileno vicinal ( $J = 6,00$  Hz) ratificando a formação da amida e conservação do metileno oriundo da N-hidróximetil sacarina.

✓ **N-(benzamidometil)sacarina** - No espectro de infravermelho (**Espectro 10**), observou-se uma banda da vibração axial simétrica de N-H em  $3261\text{ cm}^{-1}$ , duas bandas de vibração axial C-H de anel em  $3088$  e  $3066\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O de sulfonimida em  $1731\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O de amida em  $1647\text{ cm}^{-1}$ , duas bandas de vibração axial de C-N-H em  $1534$  e  $1250\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração angular simétrica de  $\text{CH}_2$  em  $1458\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração C-N em  $1427\text{ cm}^{-1}$  e uma banda de vibração de  $\text{SO}_2$  em  $1340\text{ cm}^{-1}$ . E pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Espectros 11 e 12**) é possível verificar a formação da amida pelo simpleto em 1,85 ppm referente



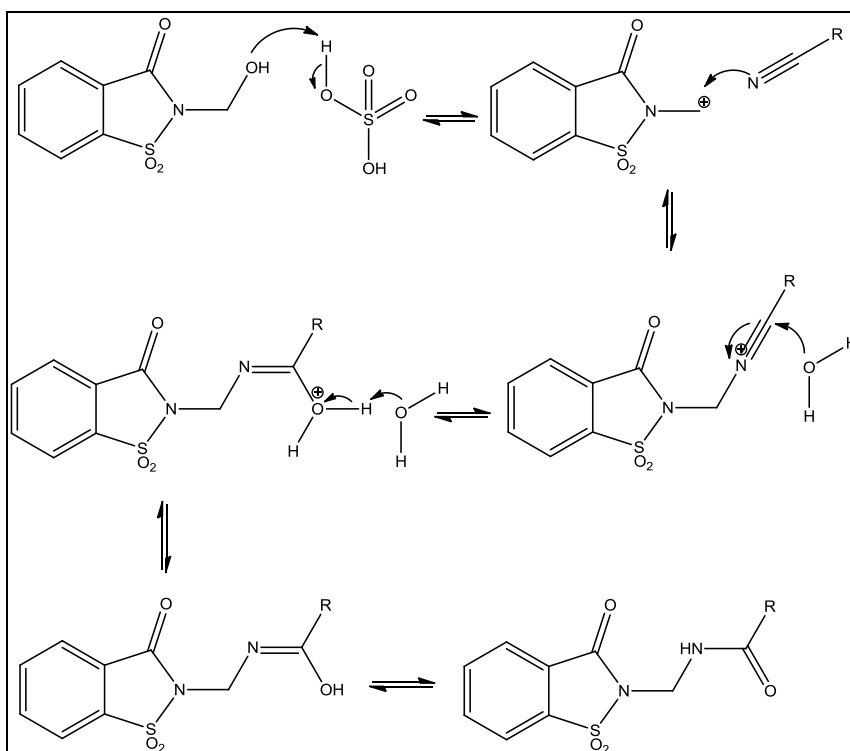
aos 3 hidrogênios da metila, pelo duplete em 5,37 ppm dos dois hidrogênios do metileno que acoplam com o hidrogênio do NH da amida ( $J = 6,00$  Hz), os sinais dos 9 hidrogênios da porção aromática oriunda da sacarina e da benzonitrila em 7,44-8,28 ppm e também o tripleto do hidrogênio do NH da amida em 9,42 ppm que acopla com os hidrogênios do metileno vicinal ( $J = 5,93$  Hz) ratificando a formação da amida e conservação do metileno oriundo da N-hidróximetil sacarina.

✓ **N-(acrilamidometil)sacarina** - No espectro de infravermelho (**Espectro 13**), observou-se uma banda da vibração axial simétrica de N-H em  $3300\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração axial de C-H de C=C em  $3098\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O de sulfonimida em  $1744\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O de amida em  $1667\text{ cm}^{-1}$ , vibração C=C em  $1631\text{ cm}^{-1}$ , duas bandas de vibração axial de C-N-H em 1542 e  $1251\text{ cm}^{-1}$ , banda de vibração angular simétrica de  $\text{CH}_2$  em  $1464\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração C-N em  $1420\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C-H do grupo vinila em  $1412\text{ cm}^{-1}$  e uma banda de vibração de  $\text{SO}_2$  em  $1339\text{ cm}^{-1}$ . E pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Espectros 14 e 15**), é possível verificar a formação da amida pelo duplete em 5,22 ppm dos dois hidrogênios do metileno que acoplam com o hidrogênio do NH da amida ( $J = 6,30$  Hz), pelos três duplo-dupletos em 5,68, 6,17 e 6,25 ppm dos hidrogênios vinílicos trans, cis e alfa ao grupamento amida com constantes de acoplamento  $J = 2,48$  e  $9,83$  Hz,  $J = 2,45$  e  $17,0$  Hz,  $J = 9,80$  e  $17,0$  Hz, respectivamente, que acoplam entre si, os sinais dos quatro hidrogênios da porção aromática da sacarina em 7,99-8,30 ppm e também o tripleto do hidrogênio do NH da amida em 9,10 ppm que acopla com os hidrogênios do metileno vicinal ( $J = 6,05$  Hz) ratificando a formação da amida e conservação do metileno oriundo da N-hidróximetil sacarina.

✓ **Etil 3-(((1,1-dioxido-3-oxobenzodisotiazol(3H)-1)metil)amino)-3oxopropionato** - No espectro de infravermelho (**Espectro 16**), observou-se uma banda de vibração axial simétrica de N-H em 3447 e  $3265\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração axial simétrica de  $\text{CH}_3$  em  $2997\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração axial simétrica de  $\text{CH}_2$  em  $2948\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O de sulfonimida  $1736\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração de C=O de amida em  $1688\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração angular de N-H em  $1663\text{ cm}^{-1}$ , duas bandas de vibração axial de C-N-H 1568 e  $1250\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração angular simétrica de  $\text{CH}_2$  em  $1456\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de vibração C-N em 1423

$\text{cm}^{-1}$  e uma banda de vibração de  $\text{SO}_2$  em  $1344 \text{ cm}^{-1}$ . E pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Espectros 17 e 18**), é possível verificar a formação da amida pelo tripleto em 1,16 ppm referente aos 3 hidrogênios da metila ( $J = 7,12 \text{ Hz}$ ), pelo simpleto em 3,27 ppm dos dois hidrogênios entre as duas carbonilas, pelo quadrupeto em 4,05 ppm dos dois hidrogênios do metileno vizinhos a metila ( $J = 7,08 \text{ Hz}$ ), pelo duplete em 5,14 ppm dos dois hidrogênios que acoplam com o hidrogênio do NH da amida ( $J = 6,24 \text{ Hz}$ ), os sinais dos quatro hidrogênios da porção aromática da sacarina em 7,99-8,30 ppm e também o tripleto do hidrogênio do NH da amida em 9,10 ppm que acopla com os hidrogênios do metileno vicinal ( $J = 5,60 \text{ Hz}$ ) ratificando a formação da amida e conservação do metileno oriundo da N-hidróximetil sacarina

O esquema de intermediários proposto para estas reações encontram-se no **Esquema 4**, no qual a partir da protonação do oxigênio da hidroxila pelo ácido sulfúrico que desidrata a N-hidróximetil sacarina dando origem ao íon carbênio. Íon este que é estabilizado pelo par de elétrons não ligantes do nitrogênio. Em seguida, ele reage com a nitrila para produzir o íon nitrílo formando o imidol, que após hidrólise e subsequente tautomerização, leva a formação da amida.



**Esquema 4**-Esquema de intermediários estáveis proposto para a reação de Ritter da N-hidróximetil sacarina.

## 5. CONCLUSÃO

A reação do tipo Ritter descrita neste trabalho se mostrou uma metodologia bastante eficiente para a síntese de cinco derivados inéditos da sacarina: N-(acetanidometil)sacarina, N-(propionamidometil)sacarina, N-(benzamidometil)sacarina, N-(acrilamidometil)sacarina e a etil 3-(((1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol2(3H)-1)metil)amino)-3oxopropionato), através da reação da N-hidroximetil sacarina com nitrilas em meio sulfúrico.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELLISLE, F.; DREWNOWSKI, A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. **European Journal of Clinical Nutrition**, 2007, 61, 691–700.

BUC, S. R. The reaction of N-hydroxy phthalimide with nitriles. **Journal of American Society**, 1947, 69, 254-256.

CHAPMAN, J. M.; COCOLAS, G. H.; HALL, I. H. Hypolipidemic activity of phthalimide derivatives. 1. N-Substituted phthalimide derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1979, 22, 1399–1402.

Ellwin, L. B.; Cohen, S. M. The health risks of saccharin revisited. **Toxicology**, 1990, 20, 311-326.

**FOOD AND DRUG ADMINISTRATION**, Food for human consumption, , 2013, 3 (21).

GUÉRINOT, A.; REYMOND, S.; COSSY, J. Ritter Reaction: Recent catalytic developments. **European Journal of Organic Chemistry**, 2012, 19–28.

MEIZI, H.; HANG, Z.; XIAOJIAN, Y.; ECKART, M.; ZUO, E.; MING, Y. Design, Biologic Evaluation, and SAR of Novel Pseudo-peptide Incorporating Benzheterocycles as HIV-1 Protease Inhibitors, **Chemical Biology & Drug Discovery**, 2010, 76, 174–180.

OKACHI, R.; NIINO, H.; MINEURA, K.; NAKAMIZO, Y.; MURAYAMA, Y.; ONO, T.; NAKAMIZO, A. Synthesis and Antibacterial activity of 2,2'-dithiobis(benzamide) derivatives against Mycobacterium Species. **American Journal of Medicinal Chemistry**, 1985, 28, 1772-1779.

REMSEN, I.; FAHLBERG, C. On the oxidation of substitution products of aromatic hydrocarbons. **American Chemical Journal**, 1879-1880, 1, 426-439.

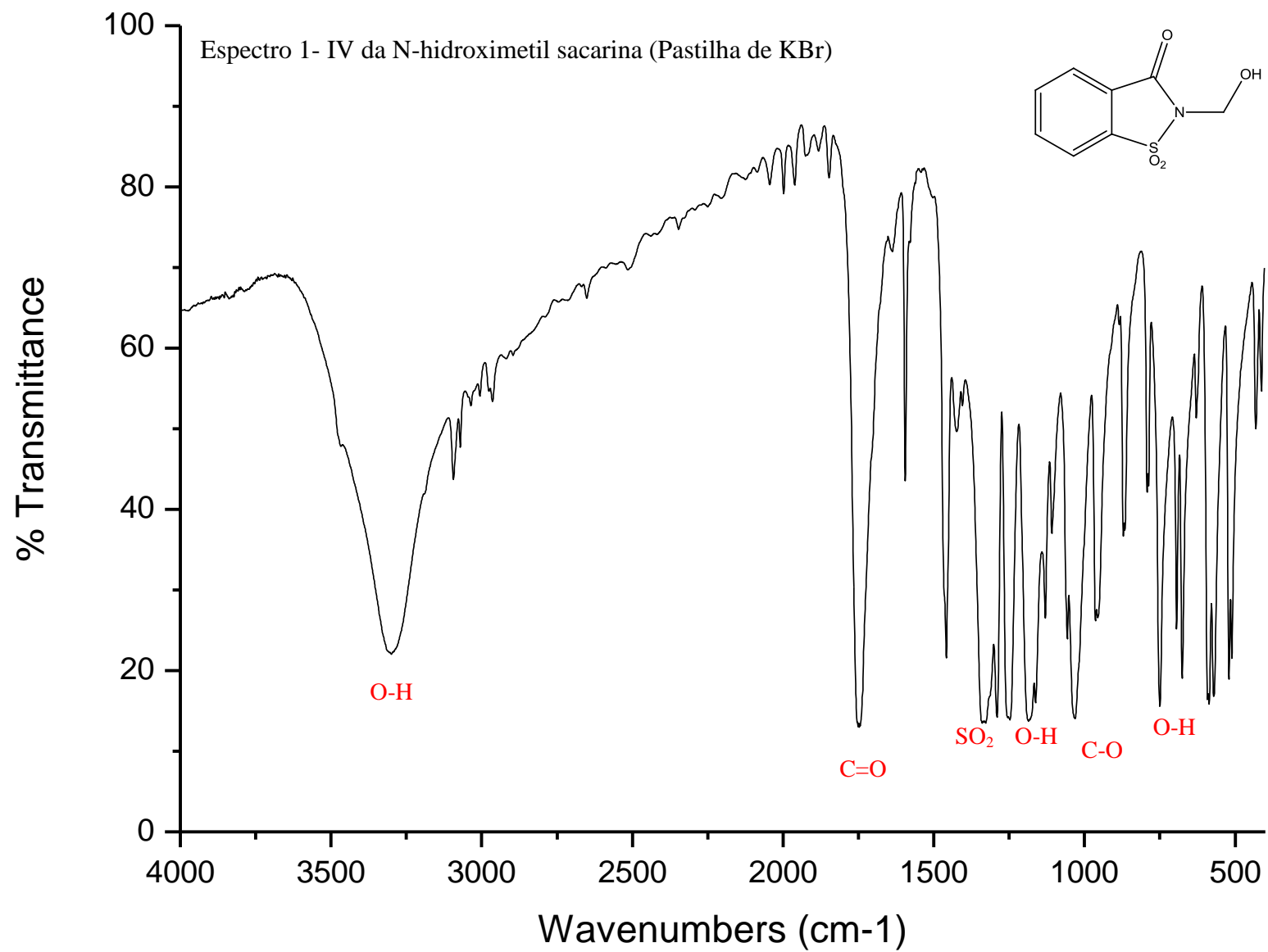
REUBER, M. D. Carcinogenicity of Saccharin. **Environmental Health Perspective**, 1978, 25, 173-200.

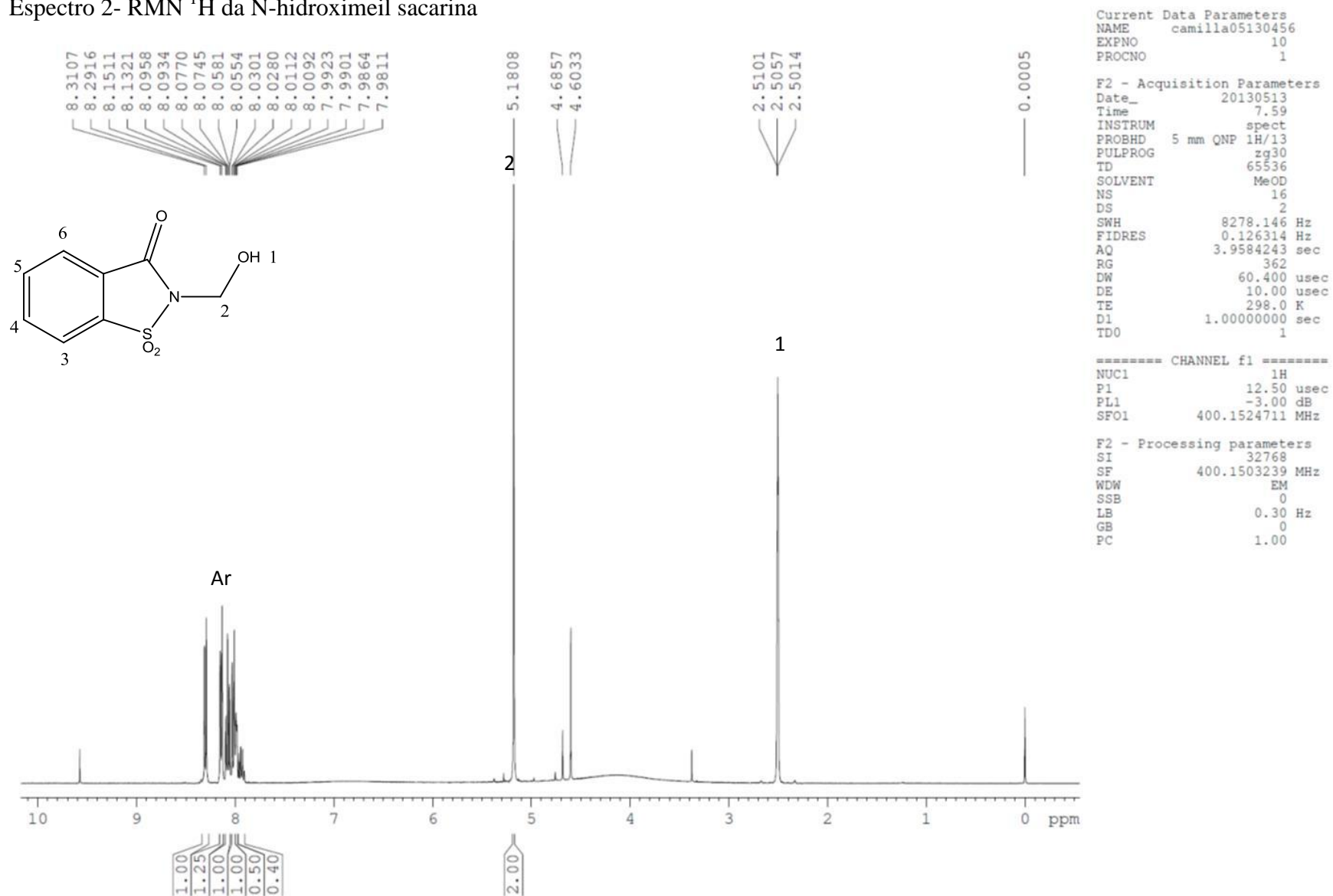
RITTER, J. J.; MINIERI, P.P. A New Reaction of Nitriles. I. Amides from Alkenes and Mononitriles. **Journal of American society**, 1948, 70, 4045-4048

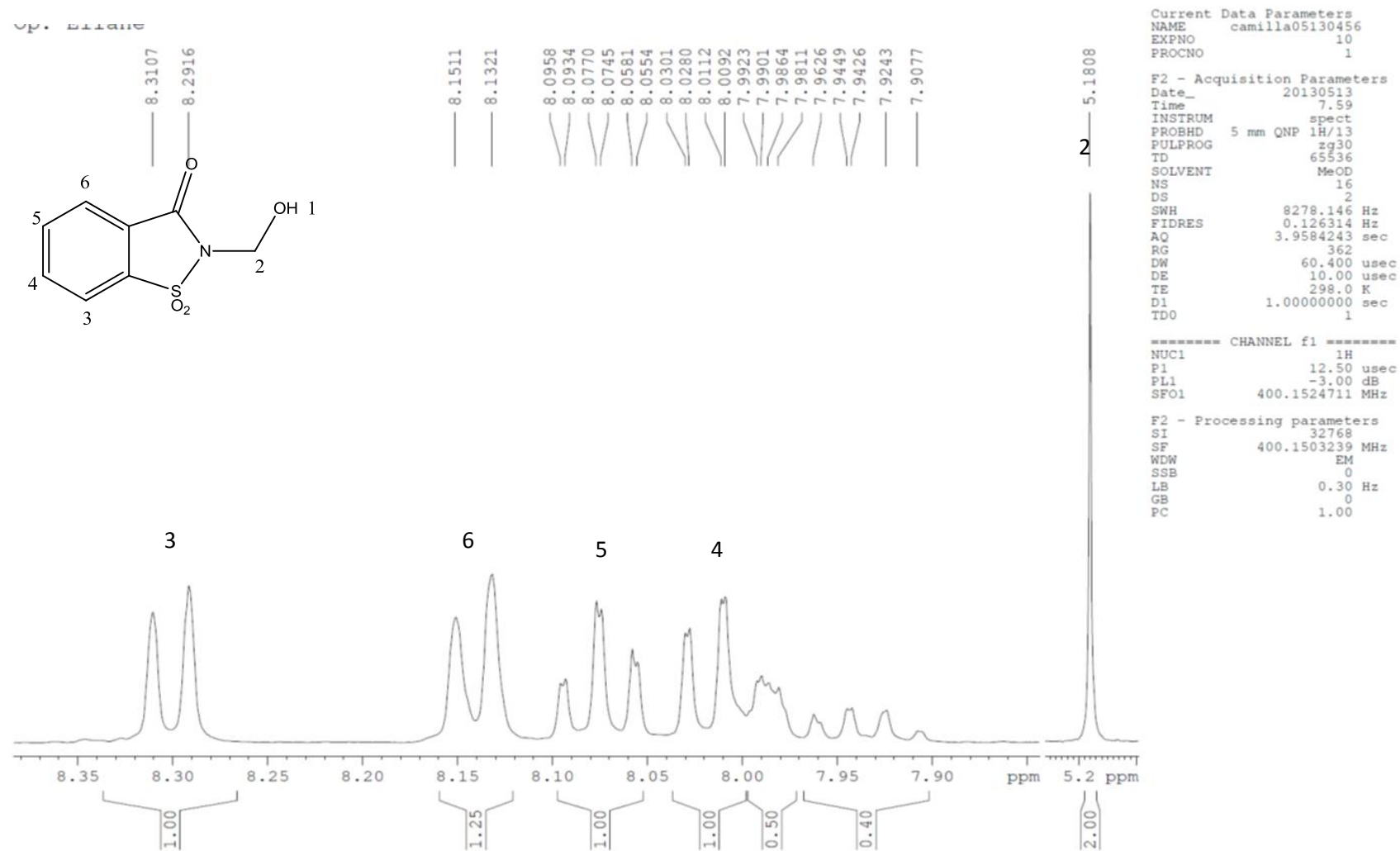
RITTER, J. J.; KALISH, J. A New Reaction of Nitriles. II. Synthesis of t-Carbinamines. **Journal of American society**, 1948, 70, 4048-4050.

SIDDIQUI, W.; AHMAD, S.; KHAM, I.; SIDDIQUI, H.; WEAVER, G. Facile one-pot Synthesis of 4-hydroxy-2-methyl-1,2-benzothiazine-3-sulfonic Acid 1,1-dioxide. **Synthetic Communications**, 2007, 37, 767-773.

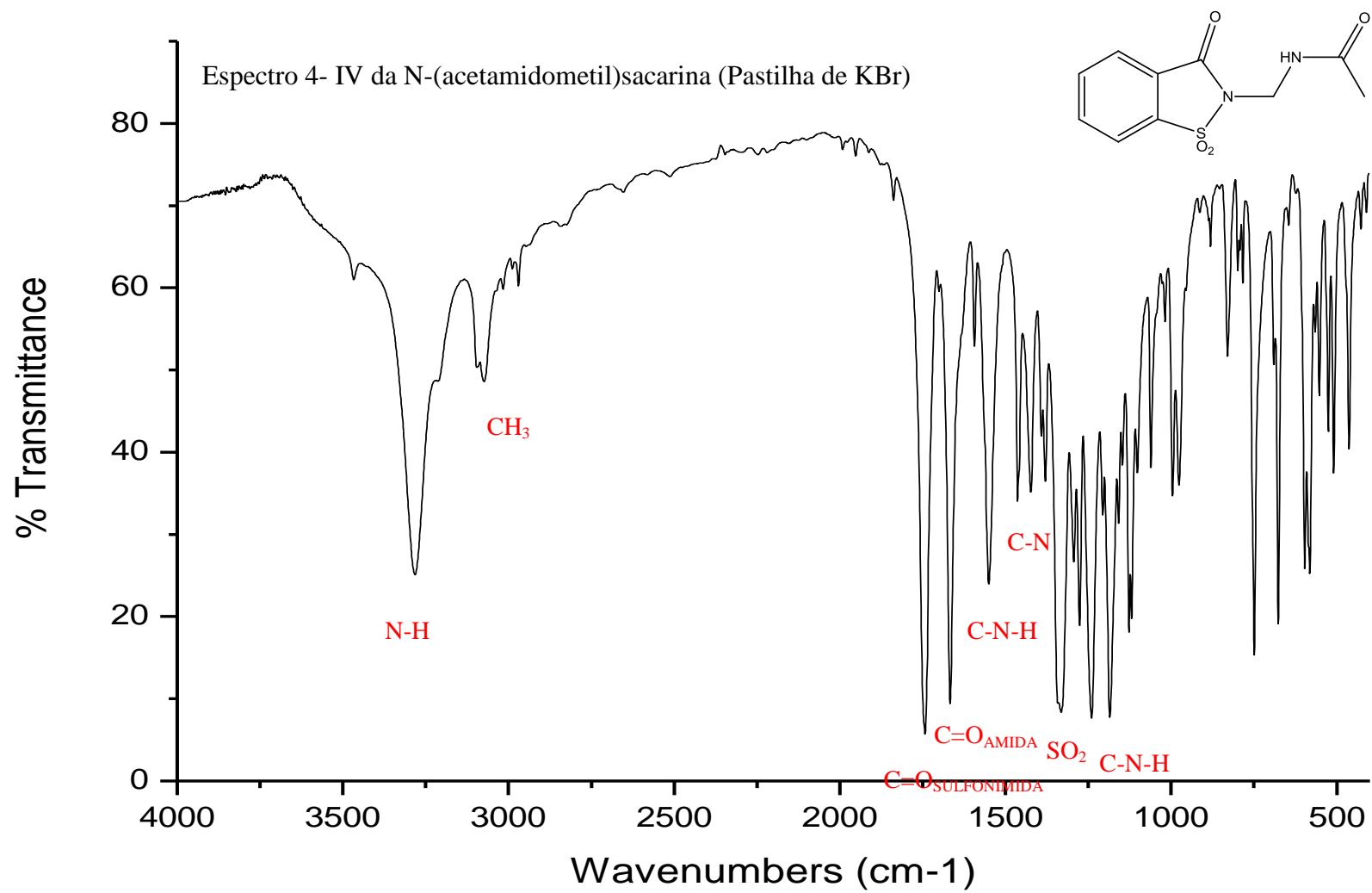
TARBELL, D. S.; TARBELL, A. T. Story behind the story- The discovery of saccharin **Journal of Chemical Education**, 1978, 55, 161-162.

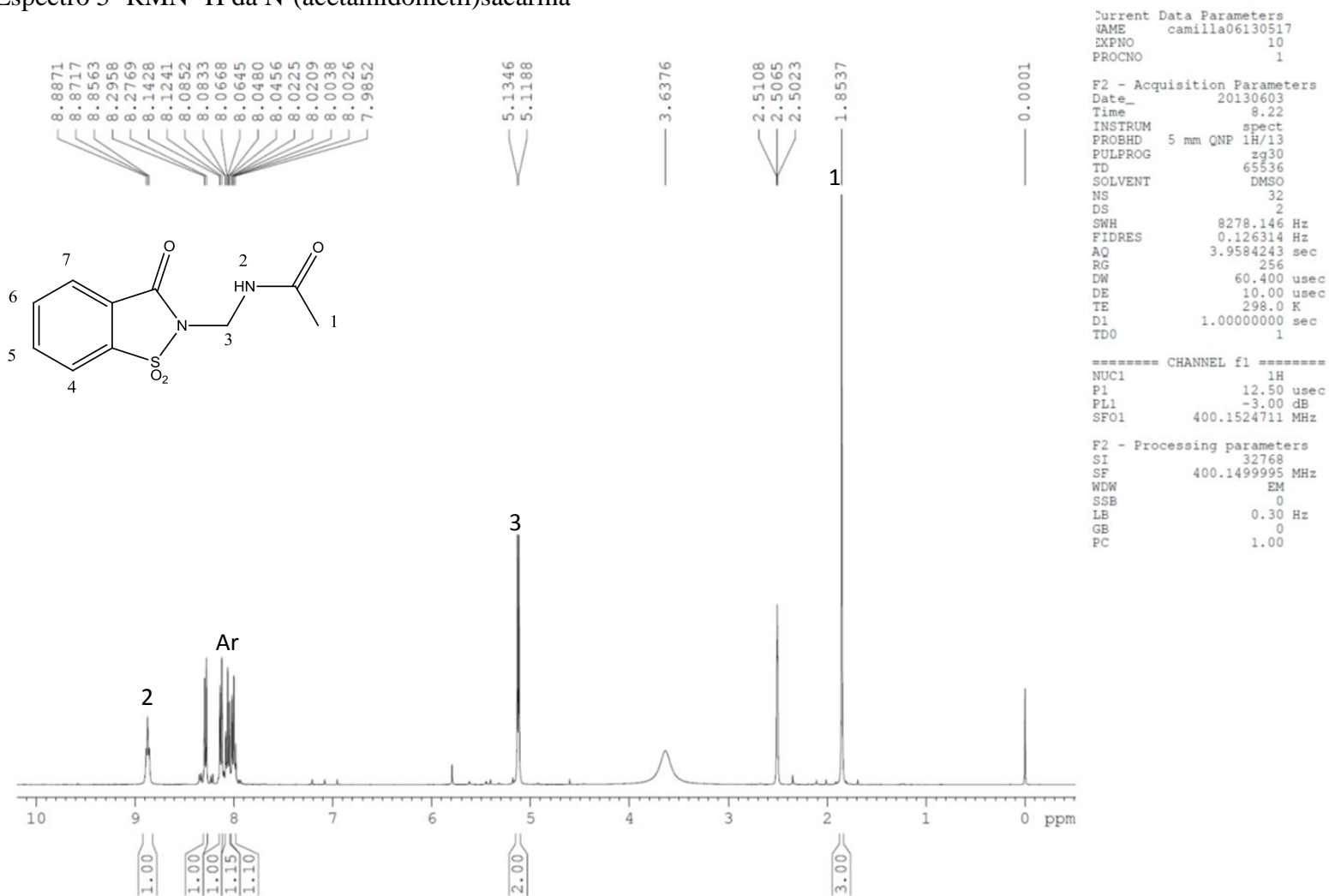


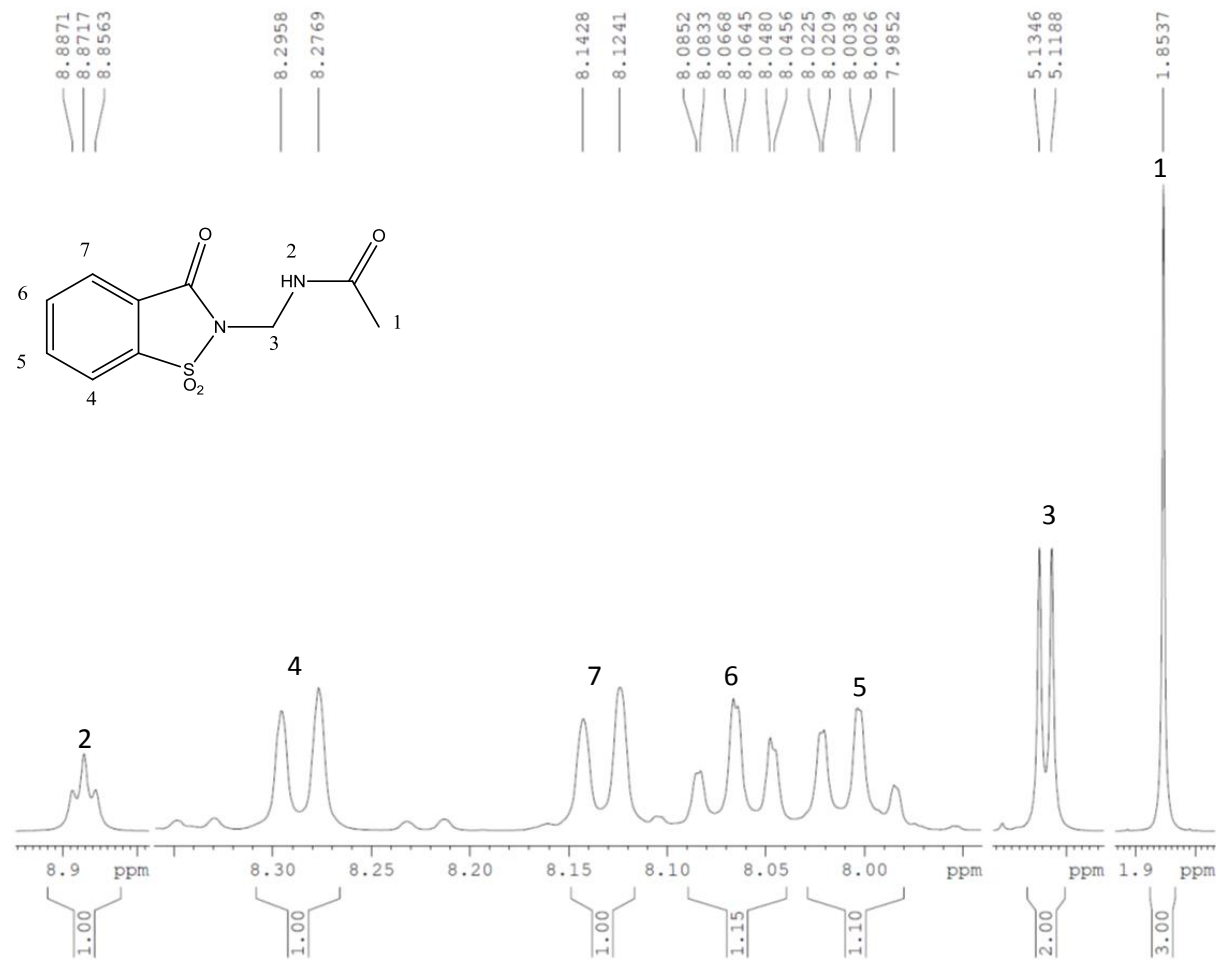
Espectro 2- RMN <sup>1</sup>H da N-hidroximeil sacarina

Espectro 3- RMN  $^1\text{H}$  da N-hidroximeilsacarina (expansão)





Espectro 5- RMN  $^1\text{H}$  da N-(acetamidometil)sacarina

Espectro 6- RMN  $^1\text{H}$  da N-(acetamidometil)sacarina (expansão)

```

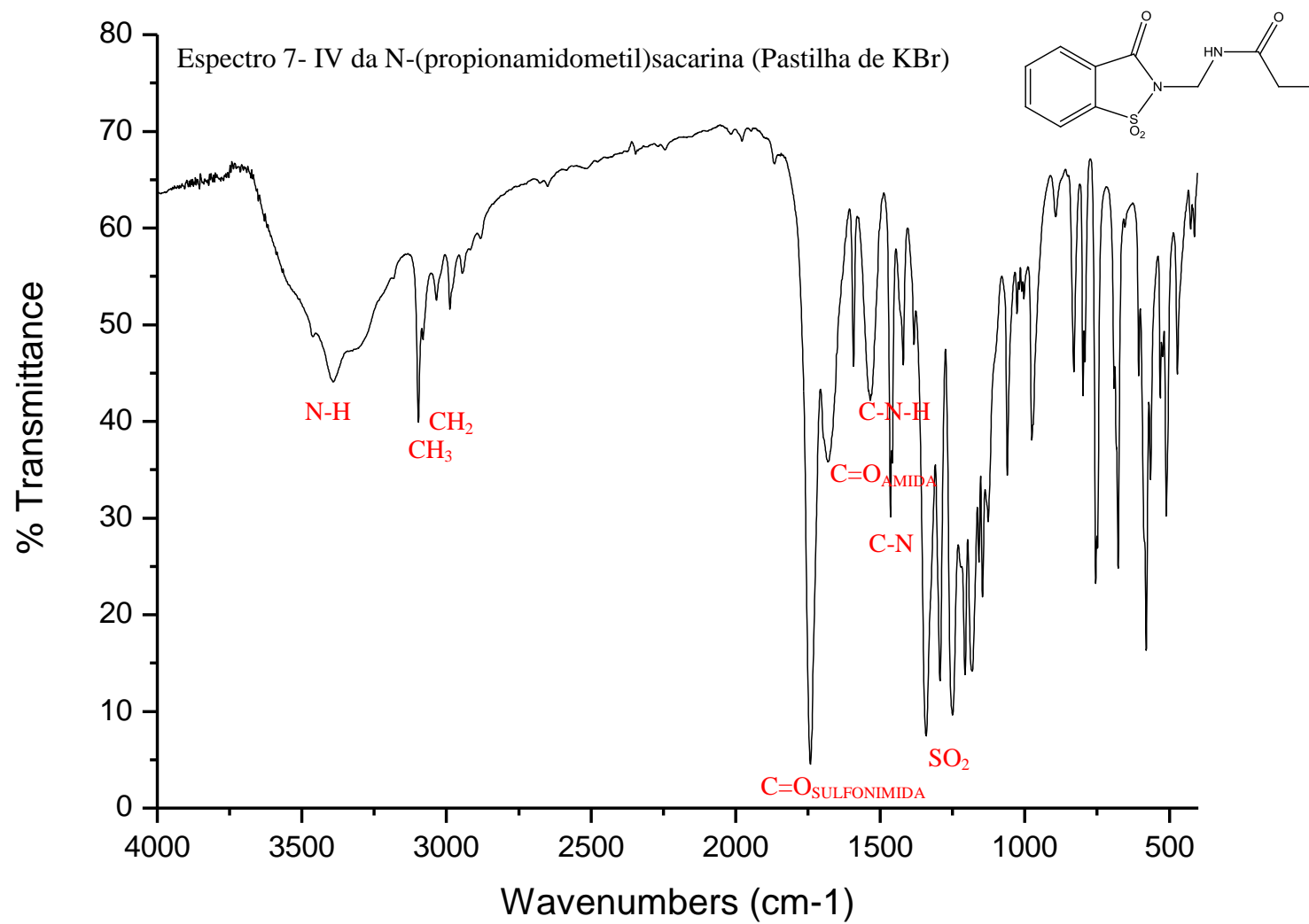
Current Data Parameters
NAME      camilla06130517
EXPNO     10
PROCNO    1

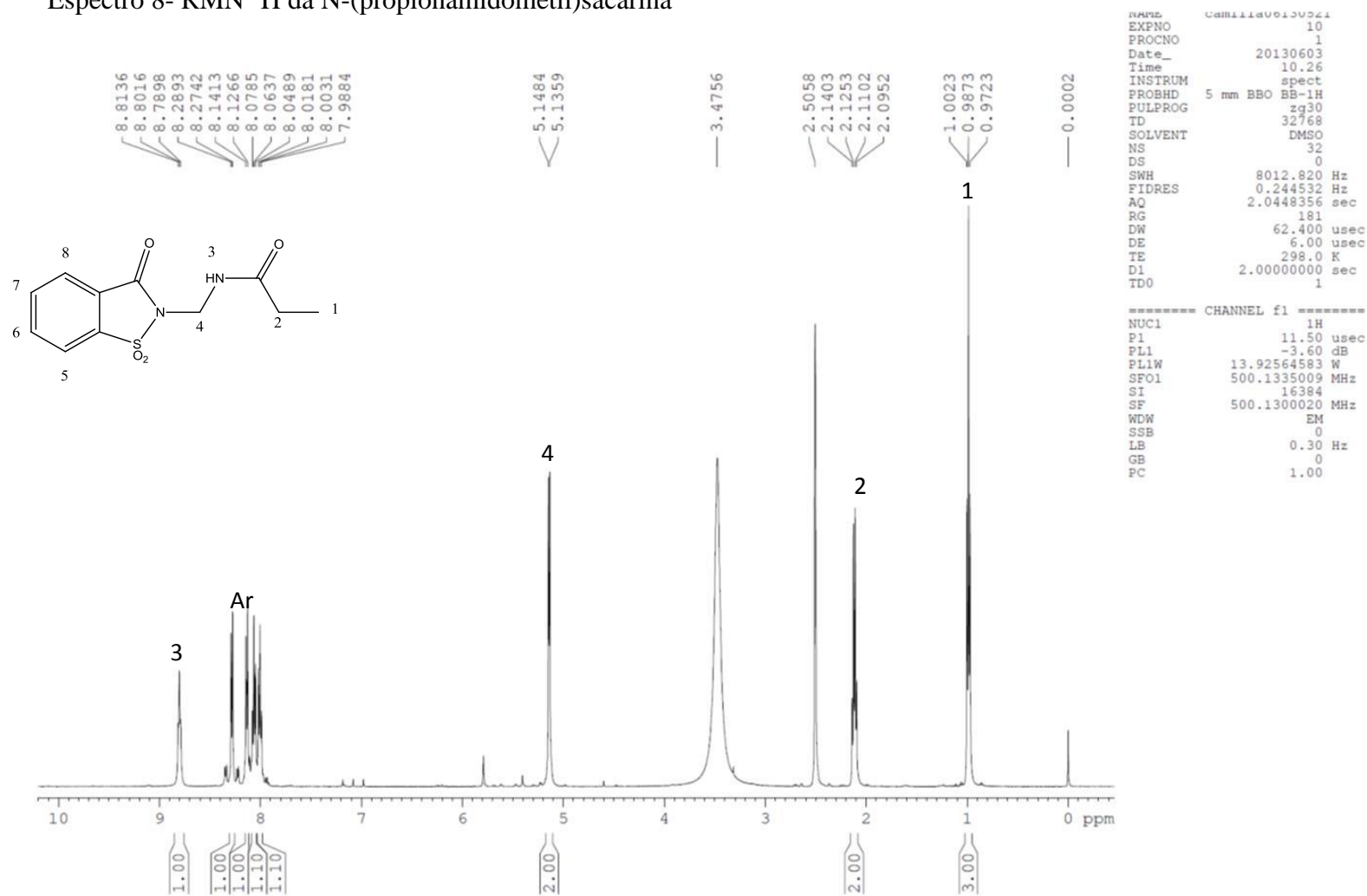
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130603
Time      8.22
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         2
SWH        8278.146 Hz
FIDRES     0.126314 Hz
AQ         3.9584243 sec
RG         256
DW         60.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

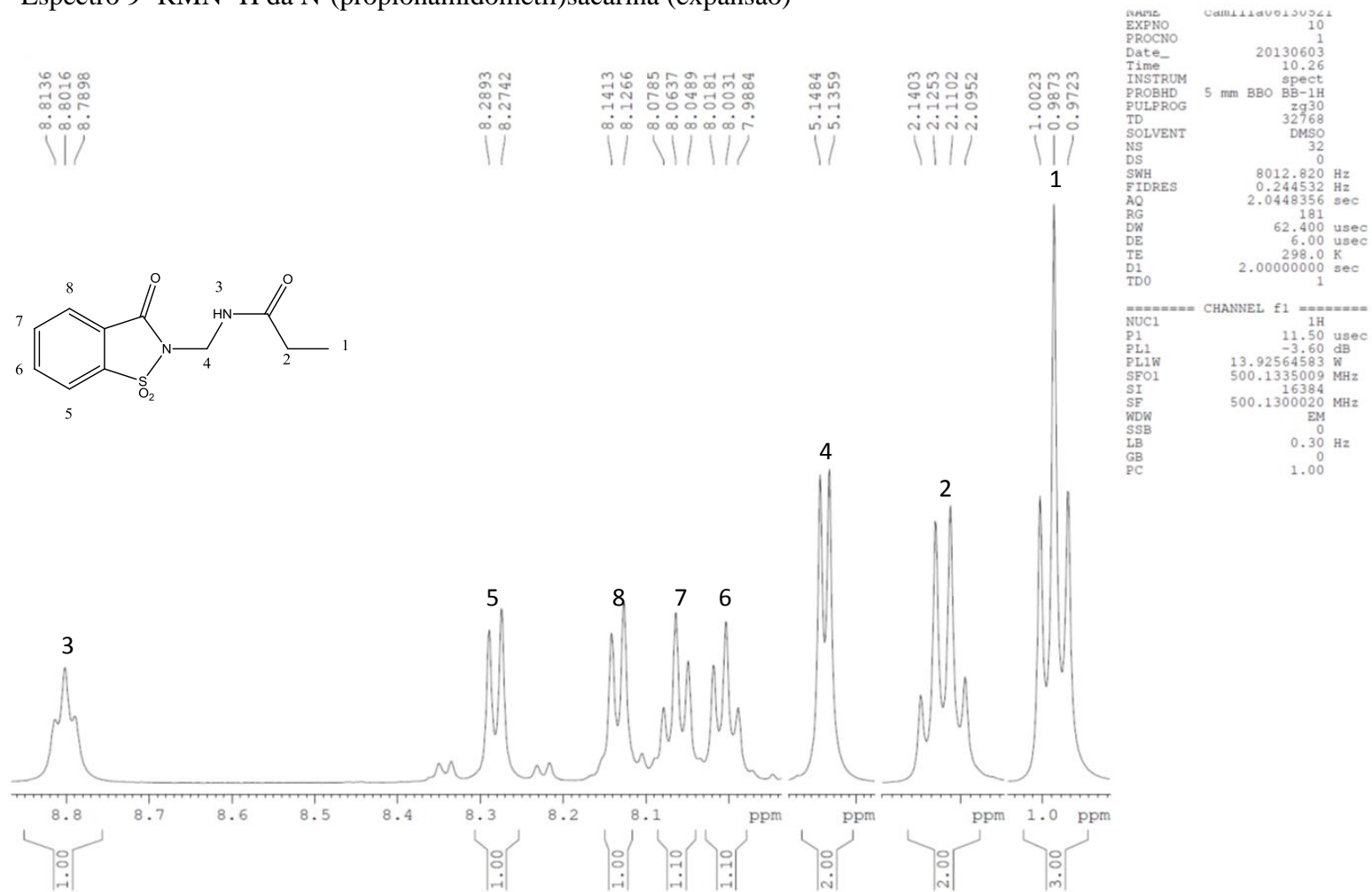
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1524711 MHz

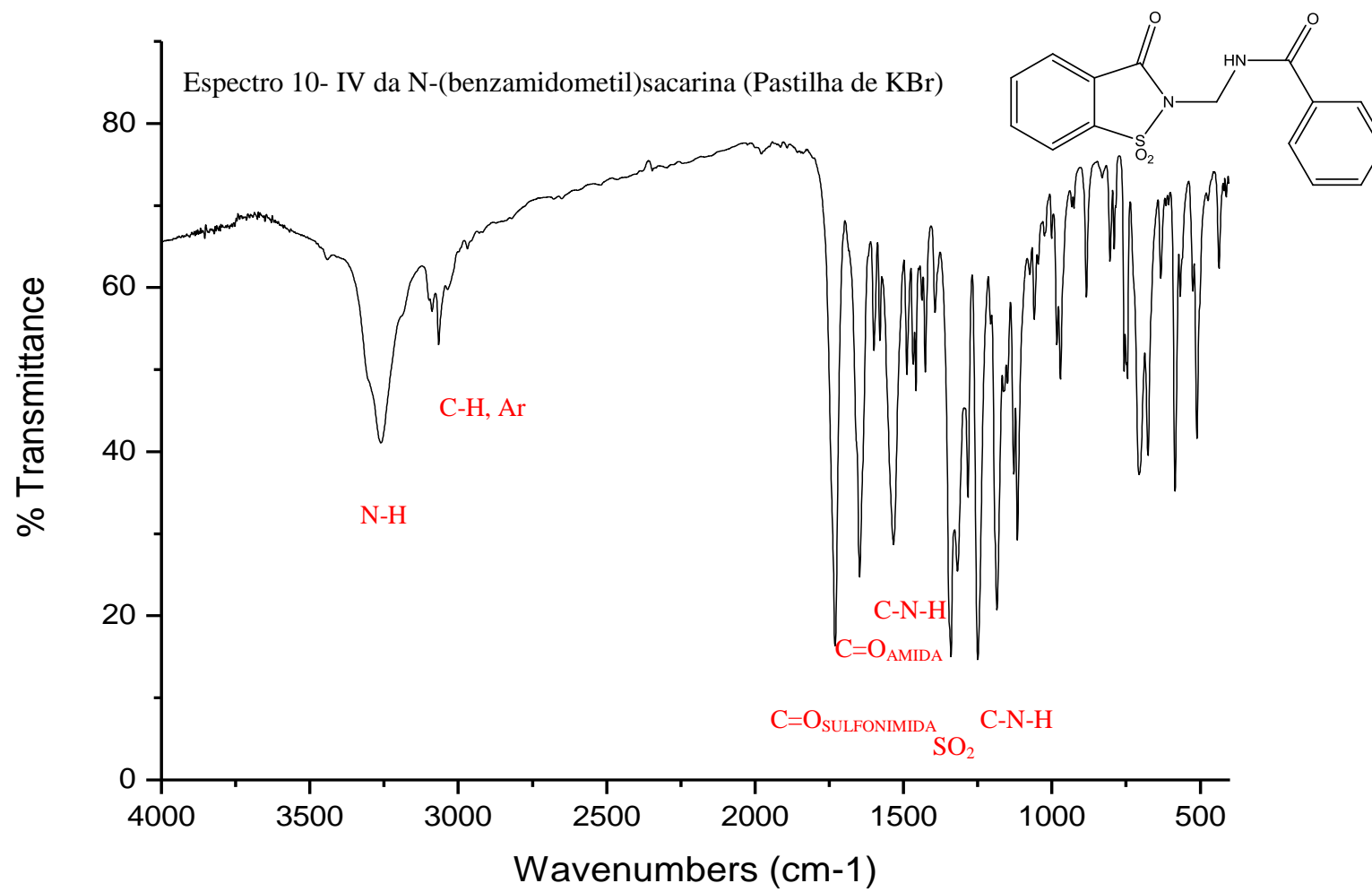
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1499995 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

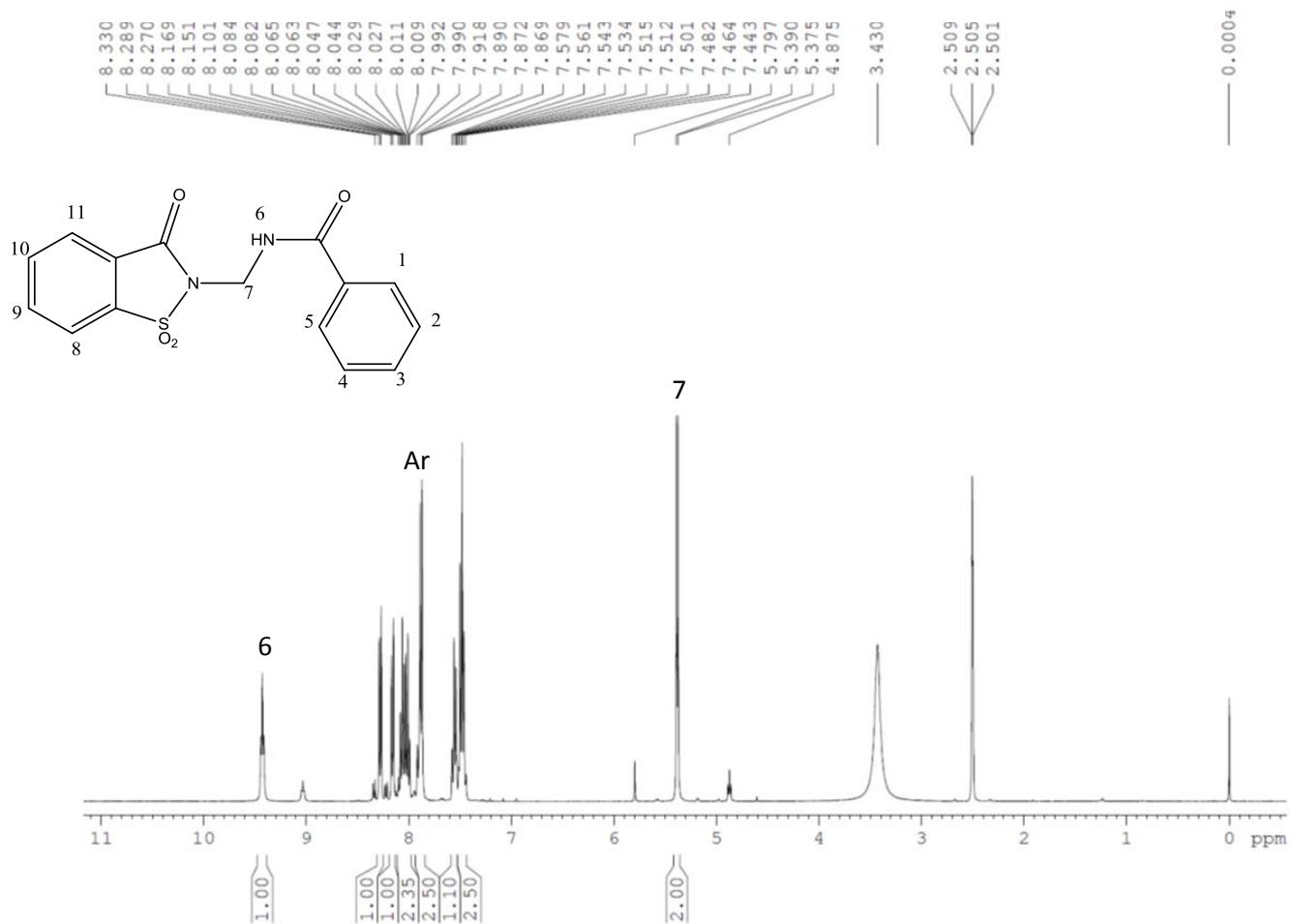
```



Espectro 8- RMN  $^1\text{H}$  da N-(propionamidometil)sacarina

Espectro 9- RMN  $^1\text{H}$  da N-(propionamidometil)sacarina (expansão)



Espectro 11- RMN <sup>1</sup>H da N-(benzamidometil)sacarina

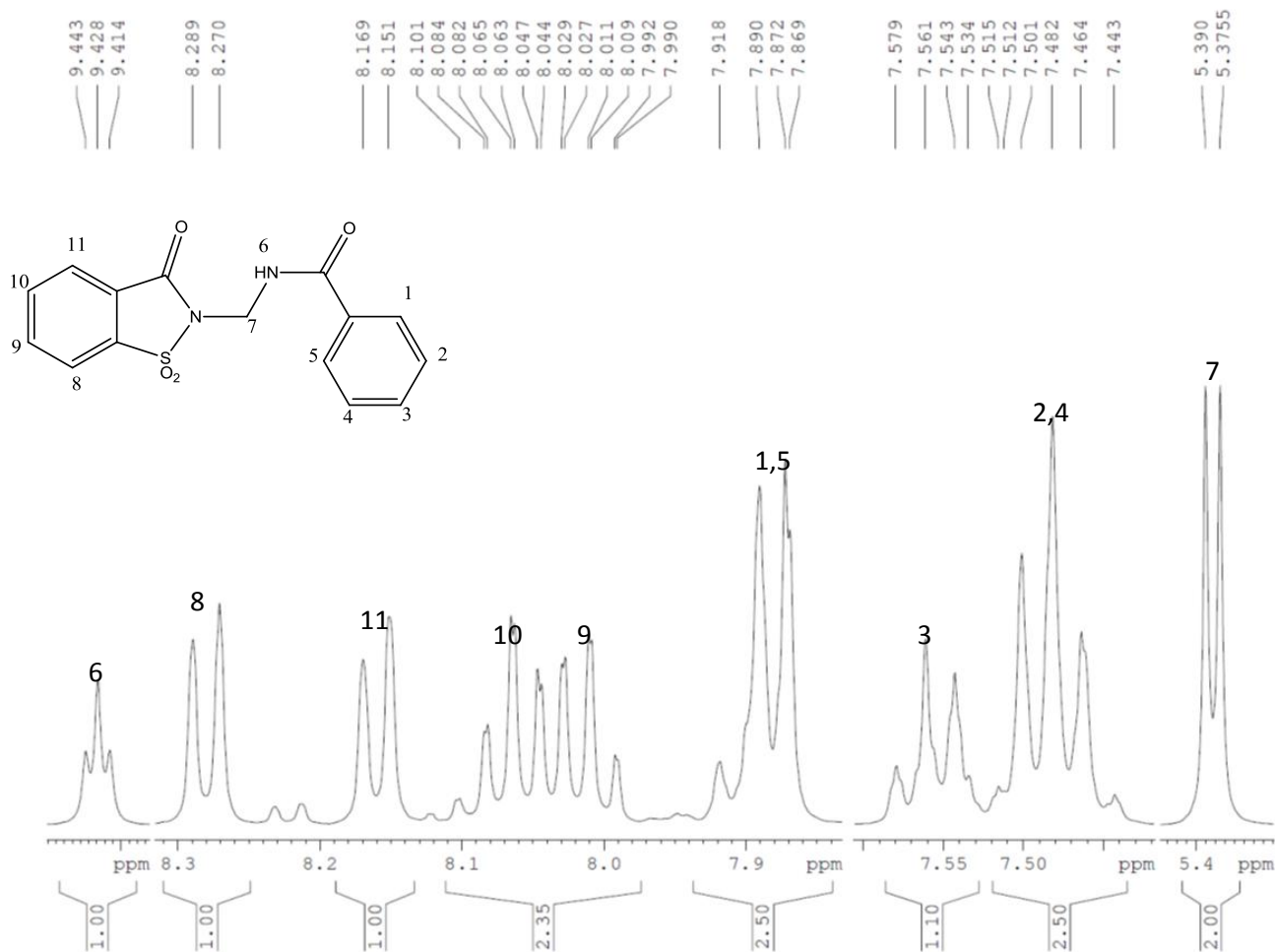
Current Data Parameters  
 NAME camilla06130519  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130603  
 Time 8.45  
 INSTRUM spect  
 PROBH 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32  
 DS 2  
 SWH 8278.146 Hz  
 FIDRES 0.126314 Hz  
 AQ 3.9584243 sec  
 RG 256  
 DW 60.400 usec  
 DE 10.00 usec  
 TE 298.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 12.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1500000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



Espectro 12- RMN <sup>1</sup>H da N-(benzamidometil)sacarina (expansão)

```

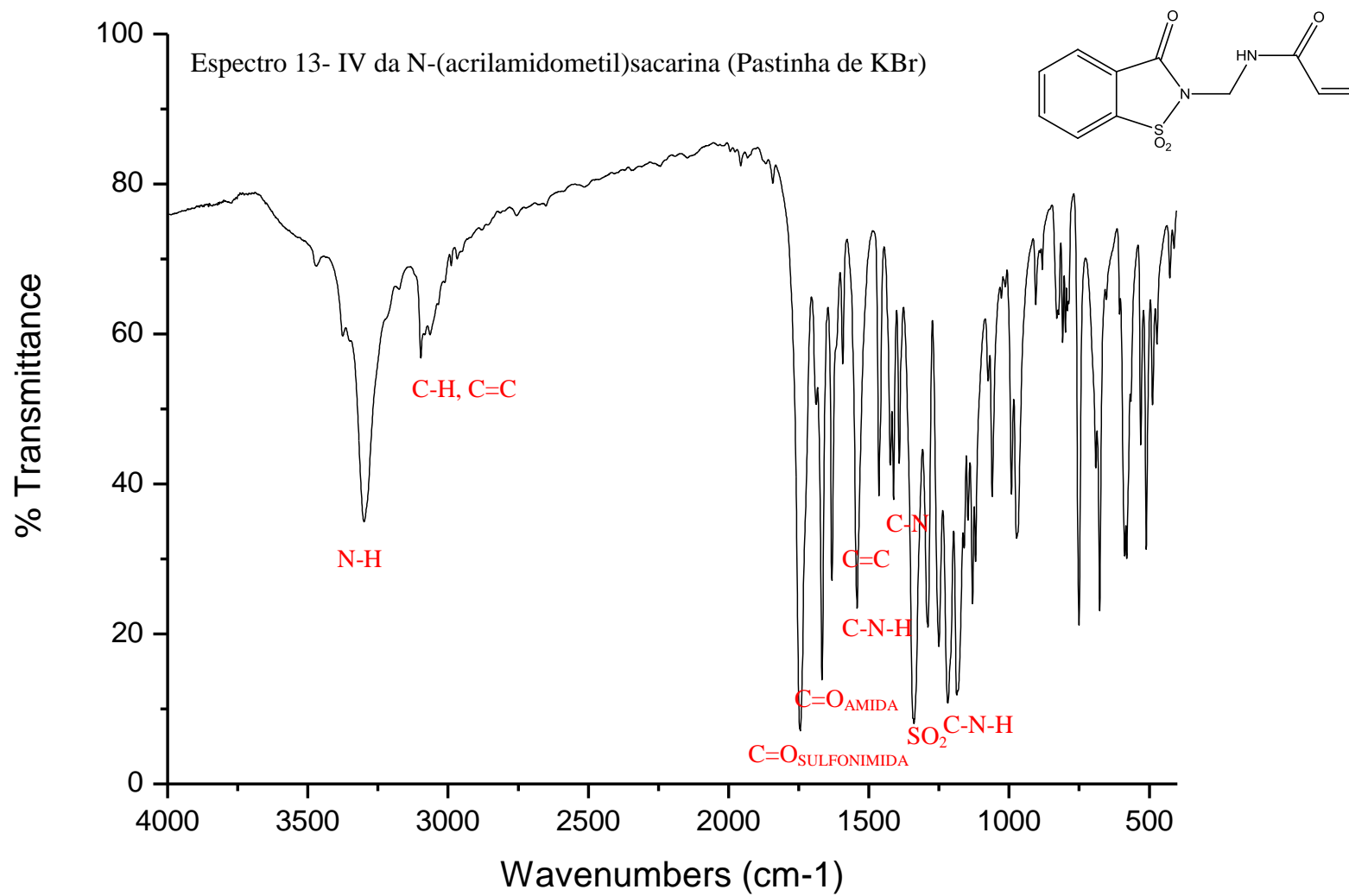
Current Data Parameters
NAME      camilla06130519
EXPNO    10
PROCNO   1

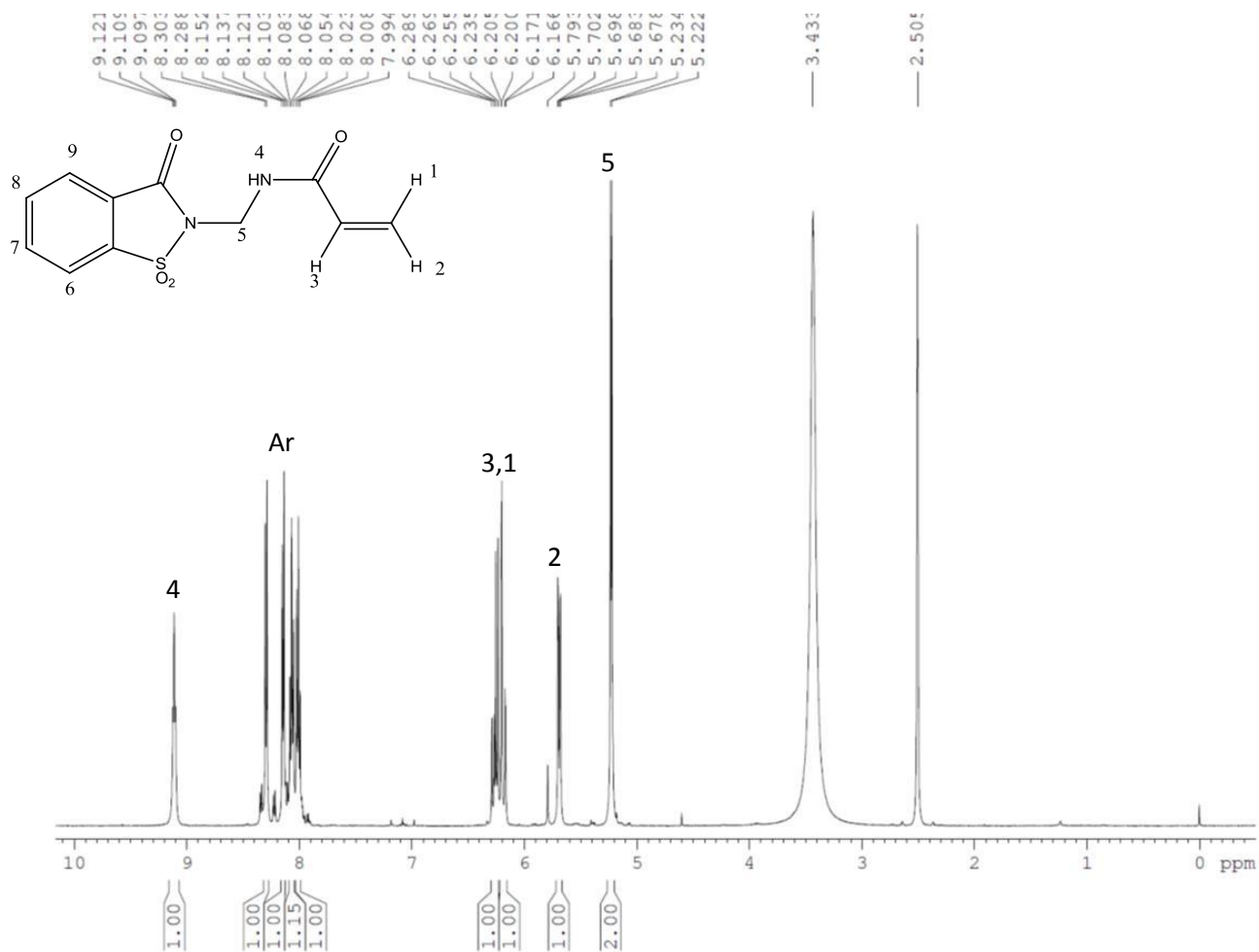
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130603
Time     8.45
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       2
SWH      8278.146 Hz
FIDRES   0.126314 Hz
AQ       3.9584243 sec
RG       256
DW       60.400 usec
DE       10.000 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       12.50 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1500000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```



Espectro 14- RMN <sup>1</sup>H da N-(acrilamidometil)sacarina

```

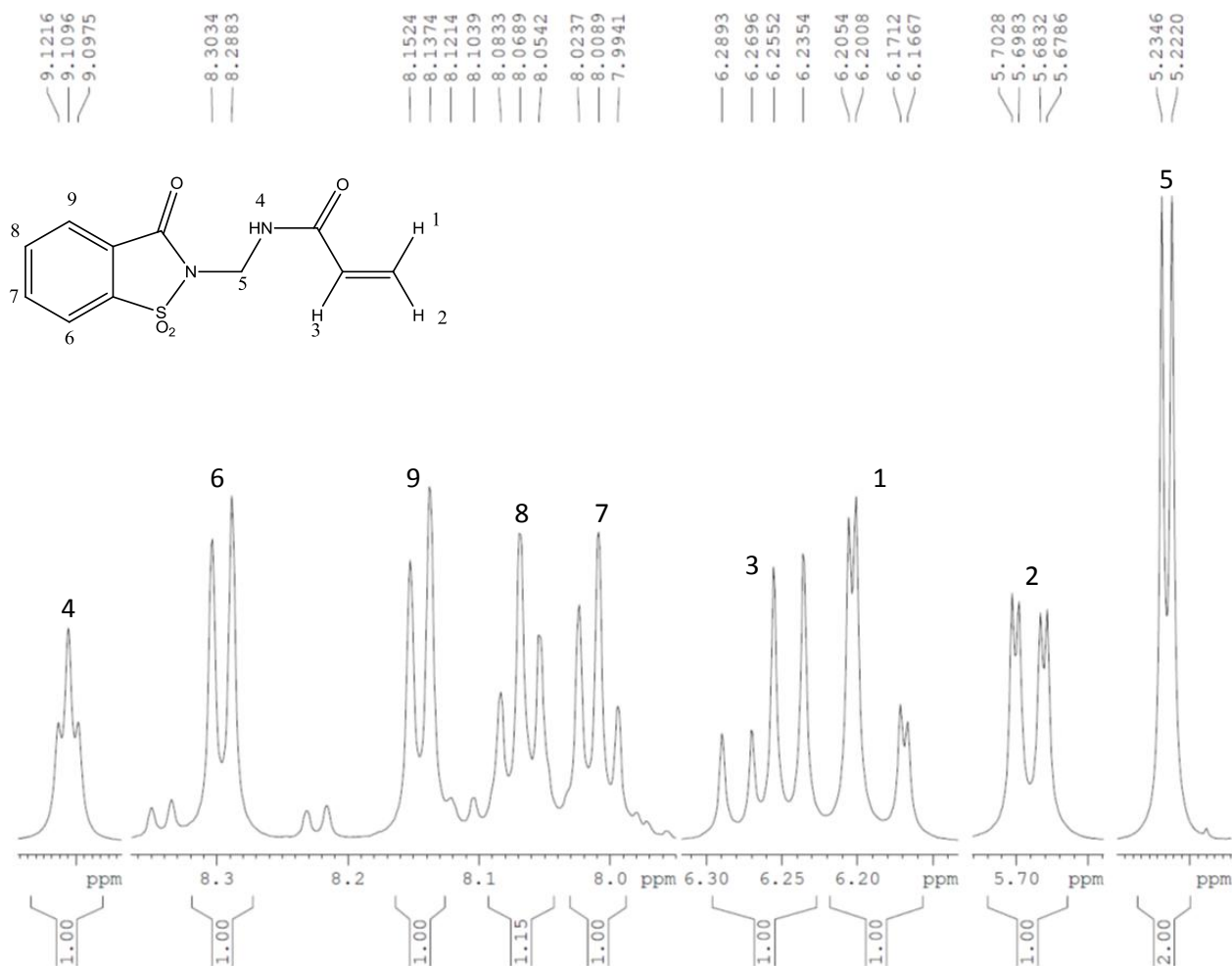
NAME          Camilla06130524
EXPNO         10
PROCNO        1
Date_         20130603
Time          11.24
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm BBO BB-1H
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            0
SWH           8012.820 Hz
FIDRES        0.244532 Hz
AQ            2.0448356 sec
RG            181
DW            62.400 usec
DE            6.00 usec
TE            298.0 K
D1            2.00000000 sec
TD0           1

```

```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          1H
P1            11.50 usec
PL1           -3.60 dB
PL1W          13.92564583 W
SFO1          500.1335009 MHz
SI            16384
SF            500.1300019 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00

```

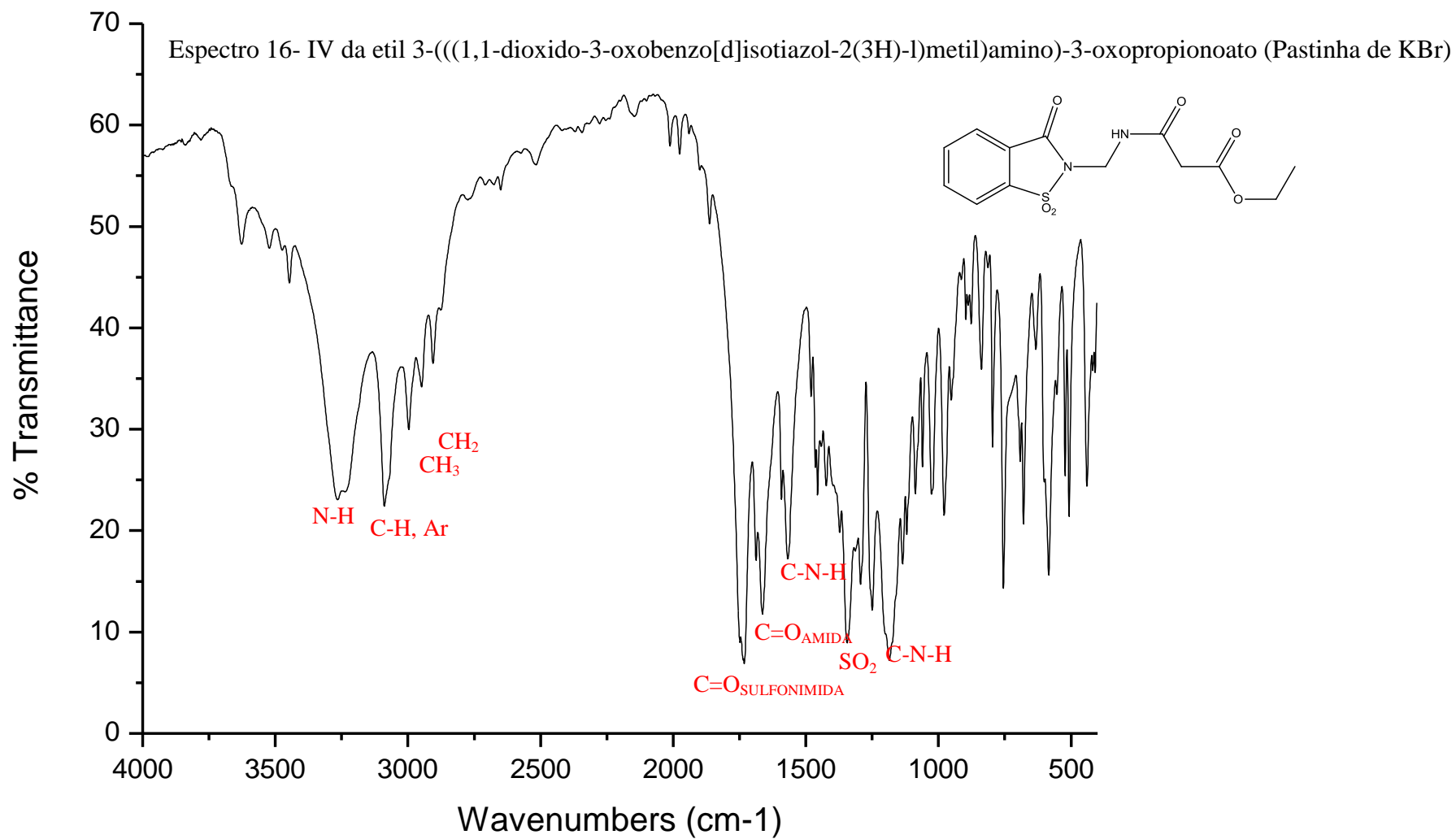
Espectro 15- RMN <sup>1</sup>H da N-(acrilamidometil)sacarina (expansão)

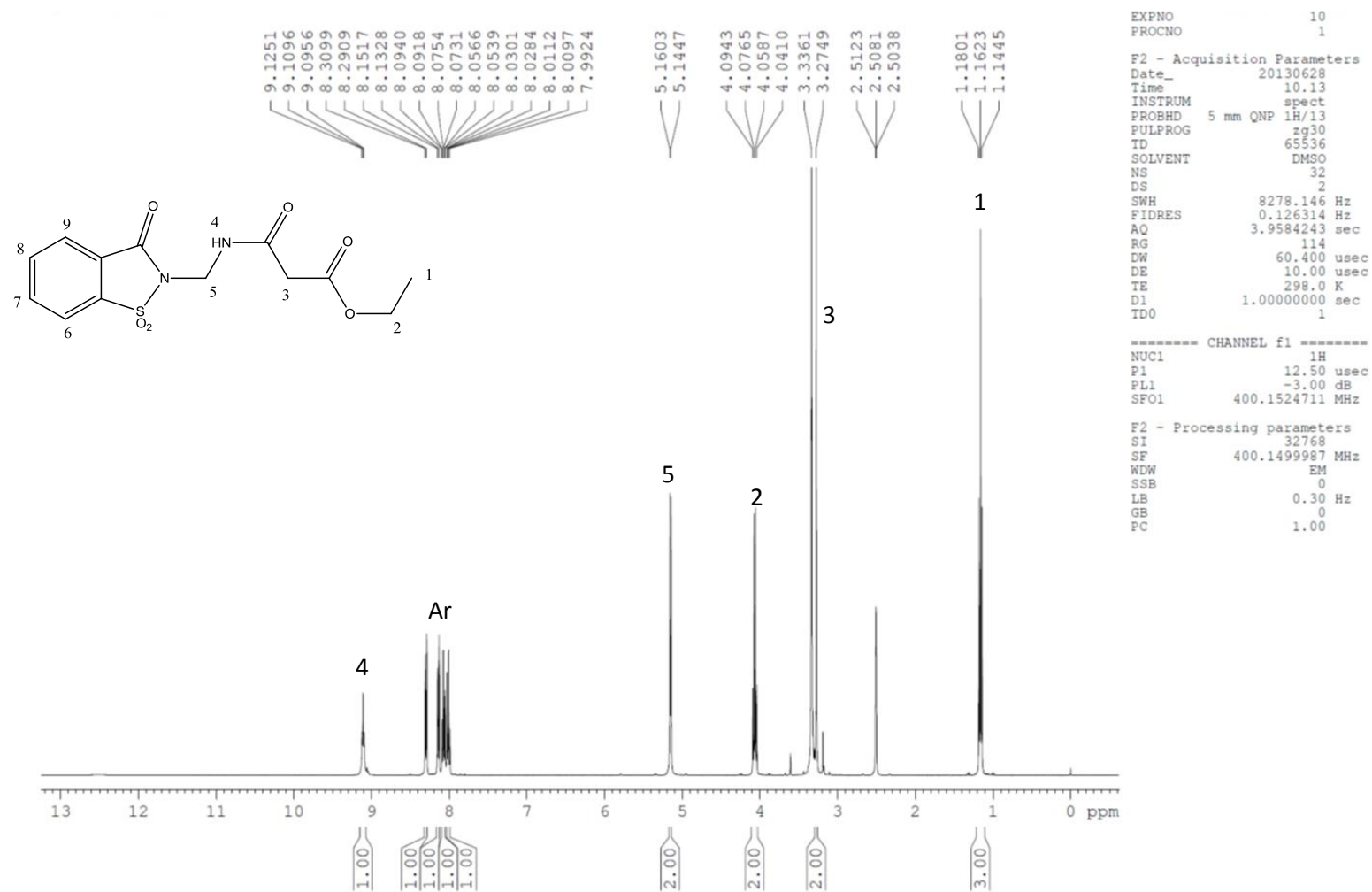
```

NAME      camilla06130524
EXPNO     10
PROCNO    1
Date_     20130603
Time      11.24
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         0
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     0.244532 Hz
AQ         2.0448356 sec
RG         181
DW         62.400 use
DE         6.00 use
TE         298.0 K
D1         2.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         11.50 use
PL1        -3.60 dB
PL1W       13.92564583 W
SF01       500.1335009 MHz
SI         16384
SF         500.1300019 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```



Espectro 17- RMN <sup>1</sup>H da etil 3-(((1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-1)metil)amino)-3-oxopropionato

Espectro 18- RMN  $^1\text{H}$  da etil 3-(((1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-1)metil)amino)-3-oxopropionato (expansão)

