

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
CAMPUS TOLEDO-PR  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *LATU SENSU* EM ANÁLISE  
INSTRUMENTAL**

**MARISIANE ALVES CARNEIRO TAKASE**

**UTILIZAÇÃO DE SOLVENTES CARACTERIZADOS COMO PADRÕES  
DE REFERENCIAS NO LABORATORIO DE CONTROLE DE  
QUALIDADE PARA LIBERAÇÃO DE MATÉRIA-PRIMA E PRODUTO  
ACABADO**

**TOLEDO-PR  
2019**

**MARISIANE ALVES CARNEIRO TAKASE**

**UTILIZAÇÃO DE SOLVENTES CARACTERIZADOS COMO PADRÕES  
DE REFERENCIAS NO LABORATORIO DE CONTROLE DE  
QUALIDADE PARA LIBERAÇÃO DE MATÉRIA-PRIMA E PRODUTO  
ACABADO**

Trabalho de conclusão de curso, para obtenção do título de Especialista, do curso de Pós-graduação Lato Sensu de Análise Instrumental Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, campus Toledo.

**Orientador:** Prof. Dr. Renato Eising

**Co-orientadora:** Dra. Andressa Somensi

**TOLEDO-PR**

**2019**

## TERMO DE APROVAÇÃO

### UTILIZAÇÃO DE SOLVENTES CARACTERIZADOS COMO PADRÕES DE REFERENCIAS NO LABORATORIO DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA LIBERAÇÃO DE MATÉRIA-PRIMA E PRODUTO ACABADO

Por

**MARISIANE ALVES CARNEIRO TAKASE**

Esse trabalho de conclusão de curso foi apresentado no dia 08 de Junho de dois mil e dezenove, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Análise Instrumental, no Curso de Especialização em Análise Instrumental, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Câmpus Toledo. *A candidata foi arguida* pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo relacionados.

Após deliberação, a banca Examinadora considerou o ***trabalho Aprovado***.

---

Prof. Dr. Renato Eising (Orientador)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Andressa Somensi (Coorientador )

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Viviane Lobo (Membro – *UTFPR*)

---

Prof. Dr. Douglas Dragunski (Membro – *UNIOESTE*)

***\*A versão assinada encontra-se arquivada na Coordenação da Especialização***

## RESUMO

Os insumos farmacêuticos ativos (IFA) são o início da cadeia produtiva da indústria farmacêutica, onde se faz necessário o controle de solventes residuais envolvidos na síntese da IFA. Para que seja feita análise de controle de solventes residuais em insumos farmacêuticos ativos é necessário a utilização de padrões analíticos. Este trabalho tem por objetivo a caracterização de solventes residuais para serem utilizados como padrões na rotina laboratorial. Foi realizada a caracterização estrutural dos solventes Acetato de Butila, Benzaldeído, Dimetilformamida e Piridina por meio das técnicas espectroscópicas e espectrométrica: Espectroscopia na região do infravermelho Ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ; Espectrometria de massas MS-CG a seguindo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 166/2017. As técnicas escolhidas garantem comprovação estrutural das substâncias escolhidas. Com os resultados obtidos das análises pode-se afirmar que as substâncias estudadas são as propostas assegurando-se a identidade de cada molécula para sua utilização como padrão de referência analítico.

Palavras-chave: Solventes. Padrões. Caracterização estrutural.

## **ABSTRACT**

Active Pharmaceutical Inputs (API) is the beginning of the pharmaceutical industry's production chain, where control of residual solvents involved in the history of IFA is required. In order to analytical control of residual solvents in pharmaceutical raw materials it is necessary to use analytical standards. This project aims the characterization of residual solvents to be used as standards in the laboratory routine. The structural characterization of the solvents Butyl Acetate, Benzaldehyde, Dimethylformamide and Pyridine through the spectroscopic techniques: Nuclear Magnetic Resonance of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ ; Infrared spectroscopy; MS-CG mass spectrometry following the Resolution of the Collegiate Board (RDC) 166/2017. The chosen techniques guarantee structural proof of the chosen substances. Through the analyzes carried out it was possible to affirm that the studied substances are the proposals, being able to assure the identity of each of them for their use as an analytical reference standard.

Keywords: Solvents. Standards. structural characterization.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1 OBJETIVOS GERAIS</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>9</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>9</b>
<b>4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>10</b>
<b>5 TÉCNICAS UTILIZADAS</b> .....	<b>12</b>
<b>5.1 ESPECTROFOTÔMETRO DE INFRAVERMELHO MÉDIO</b> .....	<b>12</b>
<b>5.2 ESPECTROMETRIA DE MASSAS GC-MS</b> .....	<b>12</b>
<b>5.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR <sup>1</sup>H E <sup>13</sup>C</b> .....	<b>13</b>
<b>6 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>13</b>
<b>6.1 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO (FTMIR)</b> .....	<b>13</b>
6.1.1 PROCEDIMENTO ANALÍTICOS .....	<b>13</b>
<b>6.2 ESPECTROMETRIA DE MASSA DE BAIXA RESOLUÇÃO CG/MS</b> .....	<b>14</b>
6.2.1 Procedimento Analítico.....	<b>14</b>
<b>6.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)</b> .....	<b>14</b>
6.3.1 Procedimento Analítico.....	<b>14</b>
<b>7 RESULTADOS</b> .....	<b>15</b>
<b>7.1 ACETATO DE BUTILA</b> .....	<b>15</b>
<b>7.2 BENZALDEÍDO</b> .....	<b>19</b>
<b>7.3 DIMETILFORMAMIDA</b> .....	<b>23</b>
<b>7.4 PIRIDINA</b> .....	<b>26</b>
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>30</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>31</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A cadeia produtiva da indústria farmacêutica tem início com os insumos farmacêuticos ativos (IFAs), fazendo-se necessário o controle das matérias-primas envolvidas em sua síntese, assegurando a qualidade na produção dos medicamentos.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é agência reguladora no Brasil das normas controle sanitário de todos os produtos e serviços (nacionais ou importados) submetidos à vigilância sanitária, tendo por finalidade a proteção da saúde da população.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 57/2009, rege sobre o registro de IFAs, exigindo dos agentes envolvidos nesse processo complexo e dinâmico ações alinhadas com as exigências legais, sem interferir nas inovações nos processos de trabalho (BRASIL, 2009).

Uma das análises de controle dos produtos farmacêuticos é a determinação de solventes. Os solventes remanescentes nos produtos farmacêuticos são conhecidos como solventes residuais ou impurezas orgânicas. Os testes de solventes residuais geralmente não são mencionados em monografias específicas devido aos solventes variarem de acordo com o fabricante. Os testes de solventes residuais são conduzidos para avaliar a quantidade de solvente orgânico presente em determinada formulação e verificar se este produto apresenta a concentração permitida pela legislação (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2018).

Para a determinação de solventes residuais nos produtos são utilizados padrões analíticos que por definição da RDC /166 são descritos como: substância química de referência caracterizada (SQC): substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas em que a identidade, a qualidade, a pureza, o teor e a potência tenham sido assegurados por um processo de caracterização (BRASIL, 2017).

De acordo com a Resolução RDC 166/2017 a caracterização de uma substância química está definida como um conjunto de ensaios que garante equivocadamente a autenticidade e qualidade de substância, no que se refere a

sua identidade, pureza, teor e potência, devendo incluir dados obtidos a partir de técnicas aplicáveis à caracterização de cada substância, como por exemplo, termogravimétrica, ponto de fusão, calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear, análise elementar, difração de raios-X, rotação óptica, ensaios cromatográficos, entre outras (BRASIL, 2017).

Essas técnicas constituem os principais recursos de identificação e elucidação estrutural de substâncias, sendo de extrema relevância para determinação da pureza das mesmas. A utilização destes métodos determina a composição das amostras, demonstrando de maneira eficaz a sua estrutura e, por conseguinte sua pureza, podendo assim, ser utilizada como padrão analítico.

A qualidade e a segurança dos medicamentos industrializados é garantida devido à necessidade do cumprimento das determinações impostas pela Anvisa, estas normas estão definidas pela RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos de uso humano (BRASIL, 2010).

A Resolução RDC nº 17/2010 estabelece os requisitos mínimos de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) em estabelecimentos fabricantes de medicamentos a serem observados em todas as operações envolvidas na fabricação desses produtos (BRASIL, 2010).

A realização do controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é de extrema importância para que a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade dos seus produtos sejam asseguradas junto à população que consumirá estes medicamentos.

Neste contexto o presente trabalho tem como objetivo realizar a caracterização de solventes residuais que serão utilizados como padrões analíticos na rotina laboratorial



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos Gerais

Este trabalho teve como objetivo a caracterização dos solventes orgânicos para que os mesmos sejam utilizados como padrões padrão de referência caracterizado.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Realizar a análise de Espectroscopia na região do infravermelho e interpretação dos espectros dos solventes Acetato de Butila, Benzaldeído, Dimetilformamida e Piridina;
- Realizar a interpretação dos espectros Ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ;
- Realizar a interpretação; dos espectros da análise de Espectrometria de massas MS-CG;

## 3 JUSTIFICATIVA

Para as análises no controle de qualidade das indústrias farmacêuticas são utilizados padrões analíticos podendo ser padrões farmacopeicos, secundários ou caracterizados (BRASIL, 2010).

A pesquisa se justifica, pois, os padrões farmacopeicos possuem elevado custo em relação a quantidade disponibilizada, sendo a maioria por importação e revendidos no Brasil com um prazo de entrega que pode superar 180 dias, dependendo da classificação do mesmo.

Devido ao fluxo de análises no controle de qualidade da indústria farmacêutica é viável a utilização de padrões secundários e ou caracterizados quando aplicável, enfatizando a pertinência dos objetivos da pesquisa.

A pesquisa também se justifica, pela escolha das análises foi baseada na necessidade de caracterizar as estruturas das moléculas das substâncias químicas

escolhidas para serem utilizadas como padrões caracterizados na rotina laboratorial do Controle de Qualidade.

#### **4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

O controle de qualidade da indústria farmacêutica tem como objetivo analisar os produtos fabricados conforme os métodos e especificações padronizadas e registradas junto ao órgão regulador, realizando testes que permitem aprovar ou reprovar insumos antes que estes sejam disponibilizados para a fabricação de medicamentos (BRASIL, 2010).

Um dos controles feito no laboratório de Controle de Qualidade é de solventes residuais, sendo obrigatório no Brasil desde 2009 a partir da Resolução RDC nº 57 de 18 de novembro de 2009 visando regulamentar o registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil e aprimorar o controle de qualidade dos produtos (BRASIL, 2009).

Solventes residuais são definidos como produtos químicos orgânicos voláteis que são usados ou produzidos na fabricação de substâncias medicamentosas ou excipientes, ou na preparação de medicamentos (Japanese Pharmacopeia, 2016). Os solventes não são completamente removidos dos produtos por técnicas práticas de fabricação. Como apresentam toxicidade conhecida o controle apropriado é facilmente realizado com metodologias apropriadas (ICH Guideline Q3C,).

A Farmacopéia dos Estados Unidos (United States Pharmacopoeia, USP) classifica os solventes em categorias diferentes com base na toxicidade dos mesmos.

Os solventes são divididos e três classes:

i) Solventes de Classe 1: Os solventes mais tóxicos, devem ser evitados na produção de substâncias farmacêuticas, excipientes ou medicamentos, a menos que a sua utilização possa ser justificada na avaliação de risco-benefício são substâncias conhecidas como carcinogênicas para os seres humanos e que representam riscos ambientais. Alguns solventes que fazem parte da classe 1 são: Benzeno, Tetracloreto de Carbono, Dicloroetano e 1,1,1- Tricloroetileno;

ii) Solventes da classe 2: solventes associados com toxicidade menos grave, seu uso deve ser limitado, a fim de proteger os pacientes dos potenciais efeitos adversos são substâncias carcinogênicas não genotóxicas em animais, ou possíveis agentes causadores de outras toxicidades irreversíveis, tais como neurotoxicidade ou teratogenicidade, solventes suspeitos de causar outros efeitos tóxicos significativos, mas reversíveis. Fazem parte dessa classe os solventes: Clorobenzeno, *N, N*-dimetilformamida, Piridina, Acetonitrila, Tolueno entre outros;

iii) Solventes de classe 3: Solventes de baixo potencial tóxico para os seres humanos; não é necessário um limite de exposição com base no risco para a saúde. Estes solventes têm uma exposição diária permitida (EDP) de 50 mg ou mais por dia. Entre os solventes da classe 3 encontramos o Acetato de Butila, Etanol, Ácido fórmico e Acetona (USP 41, <467> Residual Solvents ).

Se faz necessário testar os solventes que são utilizados na fabricação ou purificação de insumos farmacêuticos ativos, insumos farmacêuticos inativos ou medicamentos ( ICH Guideline Q3C), o mesmo e deve ter sua composição química estabelecida e propriedades químicas e físicas determinadas (BRASIL, 2016).

Os solventes utilizados neste trabalho são:

- **Acetato de butila:**  $C_6H_{12}O_2$  é um líquido límpido e incolor, (ACS, 2006) , tem como função orgânica éster. Os ésteres são compostos derivados dos ácidos carboxílicos pela substituição do hidrogênio do grupamento OH por um radical orgânico, tem como características o odor e o sabor adocicado agradável, são muito utilizados em escala industrial como flavorizantes, utilizados como solventes de tintas e vernizes e na indústria farmacêutica, (Pavanelli, 2014)
- **Benzaldeído:**  $C_6H_5-CHO$  é um composto derivado monossubstituído do benzeno, (Klein,2016). É o mais importante aldeído aromático sendo o principal constituinte dos óleos essenciais obtidos por grãos prensados de pêssegos, cerejas damascos e outras frutas (BRÜHNE,2000)
- **Dimetilformamida (DMF):**  $C_3H_7NO$  a e definido como um líquido claro, incolor a ligeiramente amarelado, solúvel em água.(ACS, 2006). A DMF é

uma das amidas mais utilizadas como solvente, é produzida a partir da reação entre dimetilamina e monóxido de carbono.(Zim,2007)

- **Pirina:**  $C_5H_5N$  é um líquido límpido solúvel em água

## 5 TÉCNICAS UTILIZADAS

Nesta secção serão abordadas as técnicas que foram utilizadas a determinação estrutural dos solventes empregados como padrões de referencia.

### 5.1 Espectrofotômetro de infravermelho médio

A espectroscopia de absorção no infravermelho (IV) tem como objetivo a identificação dos grupos funcionais das moléculas. Como cada grupo absorve em frequência característica de radiação na região do IV podemos determinar a estrutura química de pequenas moléculas, isto devido à sensibilidade a composição química e a arquitetura das moléculas (BARTH, 2007).

Quando absorve radiação no infravermelho as moléculas são excitadas a fim de atingir um maior estado de energia, sendo que uma molécula absorve apenas energias selecionadas de radiação do infravermelho (Pavia, 2010). Com uma escolha criteriosa de técnica de amostragem e preparação podem ser analisadas substâncias em praticamente todos os estados físicos, sendo esta uma das vantagens da técnica (HAAK, 2010).

### 5.2 Espectrometria de Massas GC-MS

A espectrometria de massas é o método mais seguro e preciso para determinação de massas atômicas e moleculares. Os íons são separados no espectrômetro de massas de acordo com sua razão massa ( $m$ ) sobre a carga ( $z$ ),  $m/z$  (CHANG,2013). Os íons são contados pelo detector e o sinal é registrado e processado, sendo o produto um espectro de massa que é um gráfico do número de íons detectados com uma função de sua razão  $m/z$  (PAVIA, 2010).

Por volta de 1960, a cromatografia gasosa (GC – Gas Chromatography) foi acoplada diretamente ao MS e se tornou um poderoso método de identificação de

compostos apolares (MAURER, 1992). A análise de cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas é relativamente simples, uma vez que as características de funcionamento do cromatográfico a gás são suficientemente compatíveis com a necessidade de alto vácuo do espectrômetro de massas (ARDREY, 2003). O espectrômetro de massas cumpre o papel de detector, sendo possível obter o espectro de massas de toda substância injetada no detector de massas. A indústria farmacêutica utiliza a espectrometria de massas desde a pesquisa e desenvolvimento de novos produtos até análises de medicamentos (PAVIA, 2010).

### 5.3 Ressonância Magnética Nuclear $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

Através do método de ressonância magnética nuclear (RMN) podem ser estudados vários núcleos atômicos, mas os mais disponíveis são o hidrogênio e o carbono. O RMN oferece informações sobre o número de átomos magneticamente distintos do isótopo estudado (Pavia, 2010).

A interpretação de um espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  envolve avaliação de algumas variáveis como do número de sinais, o deslocamento químico, valor de deslocamento químico ( $\delta$ ), a multiplicidade de sinal e suas constantes de acoplamento (J), além da integral de sinal. O número de sinais revela o número de diferentes tipos de núcleos em estudo. Para núcleos, por exemplo,  $^1\text{H}$  onde a janela espectral é inerentemente estreita (geralmente 15 ppm vs. 300 ppm para  $^{13}\text{C}$ ), é comum que sinais não equivalentes se sobreponham. O deslocamento químico ( $\delta$ ) é uma medida de como o ambiente químico do núcleo afeta seu valor em relação a alguma referência (adicionado a amostra ou mais comumente programado no espectrômetro) (DARBEAU, 2006).

## 6.1 Espectroscopia de infravermelho (FTMIR)

### 6.1.1 Procedimento analíticos

**Branco:** Pó de KBr.

**Amostra:** Pó de KBr umedecido com o solvente a ser analisado (uma gota sobre o pó).

Realizou-se a varredura do branco e da amostra em espectrofotômetro de infravermelho médio de 4000 a 650  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro PerkinElmer 400, modelo FT-IR/FT-MIR spectrometer), conforme Procedimento Operacional Padrão, configurando o equipamento para 16 scans e resolução de 2.0. Utilizando como acessório de (refletância total atenuada) ATR.

## **6.2 Espectrometria de massa de baixa resolução CG/MS**

### **6.2.1 Procedimento Analítico**

As análises em GC/MS foram realizadas pela Exacta consultoria química num cromatógrafo gasoso acoplado a detector seletivo de massas Hewlett Packard 6890/MSD5973, equipado com software HP Chemstation e espectroteca Wiley 275. Foi utilizada uma coluna capilar de sílica fundida HP-Innowax (30 m  $\times$  250  $\mu\text{m}$ ) 0,50  $\mu\text{m}$  espessura de filme (Hewlett Packard, Palo Alto, USA). A rampa de temperatura da coluna utilizada foi: 40 - 50°C a 10°C/min, 50 - 220°C a 15°C/min, 220°C (4 min); temperatura de injetor 220°C; interface 280°C; split ratio 1:100; gás de arraste He (56 Kpa); razão de fluxo: 1,0 mL/min.; energia de ionização 70 eV; volume injetado 0,2  $\mu\text{L}$ .

## **6.3 Ressonância magnética nuclear (RMN)**

### **6.3.1 Procedimento Analítico**

Os espectros de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foram adquiridos em parceria com a Exacta consultoria química em equipamento Bruker® modelo Fourier 300 (7,1T). A amostra foi preparada usando clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente, os deslocamentos químicos foram reportados com valores em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS). Os espectros de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) adquiridos foram processados utilizando software MestreNova version 6.0.2-5475, Mestrelab Research S. L.

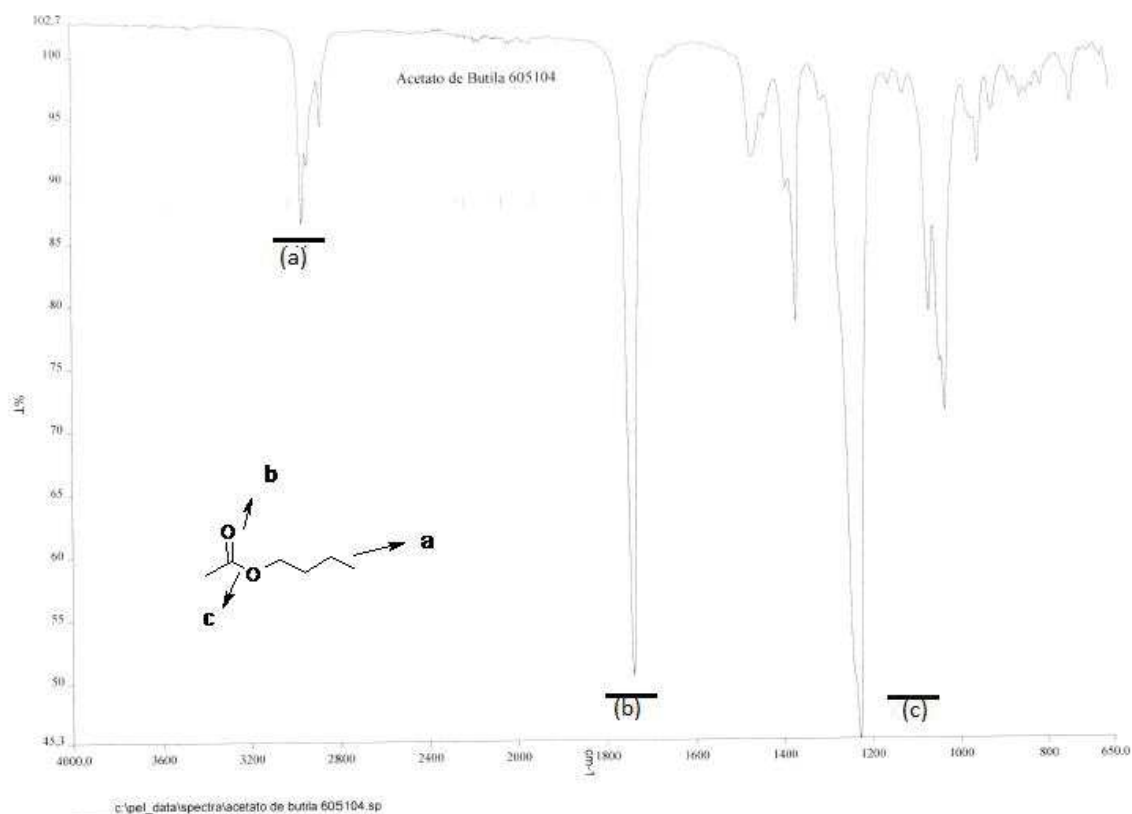
## 7 RESULTADOS

Neste item estão compreendidos os dados que auxiliaram a determinação estrutural dos solventes empregados como padrões de referencia.

### 7.1 Acetato de Butila

Por meio da análise de infravermelho médio foram dectados as principais bandas de absorção dos grupos funcionais presentes na substância química Acetato de Butila, conforme demostrados na Figura 1. Como resultado identificamos absorção na região de  $3000 - 2800 \text{ cm}^{-1}$  (a) referentes ao estiramento de CH. As bandas em aproximadamente  $1750 - 1735 \text{ cm}^{-1}$  (b) é referente ao estiramento C=O. Na região  $1300-1100 \text{ cm}^{-1}$  (c) são os estiramentos CO.

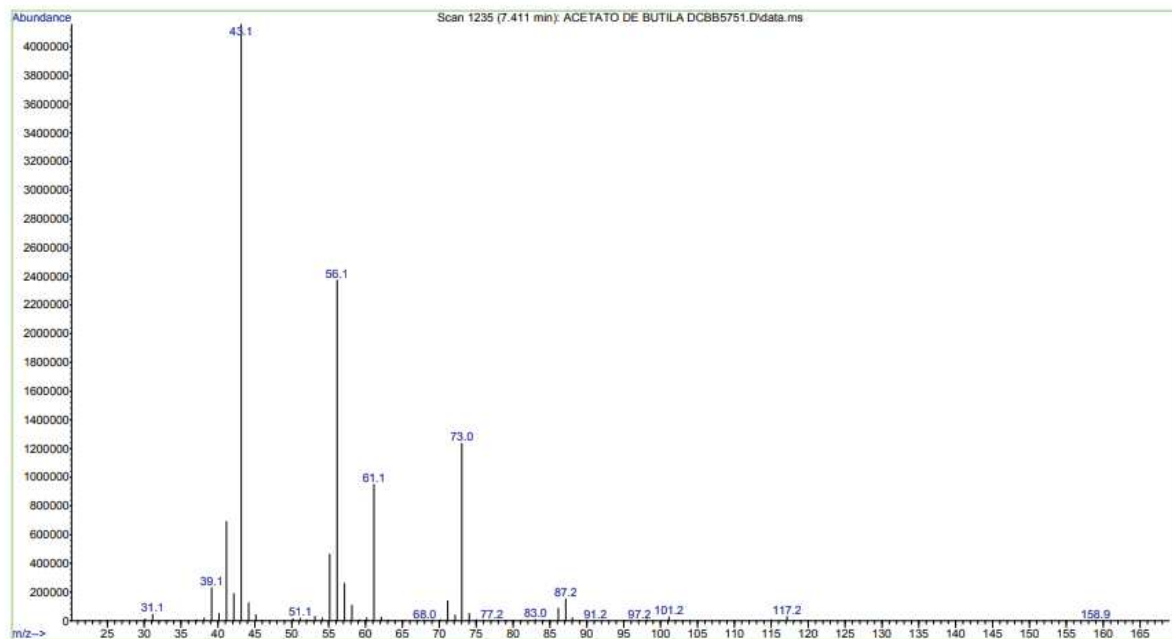
Figura 1 - Espectro de infravermelho da molécula Acetato de Butila em KBr modo ATR.



A análise dos dados obtidos por meio da espectrometria de massas, CG-MS, apresentou para a substância química acetato de butila (figura 2) ao íon molecular de relação massa/carga ( $m/z$ ) igual a  $117,2 [M+H]^+$ , o qual é referente ao íon

molecular, o pico em  $m/z=101$  referente à perda do grupamento metila, o pico em  $m/z=73$  é referente à perda do grupamento metoxi, o pico  $m/z=61$  é referente à perda do grupamento etoxi, o pico em  $m/z=56$  à perda do grupamento butila, o pico em  $m/z=43$  referente à perda do grupamento propila o que associado aos padrões de fragmentação permitiram propor a fórmula molecular  $C_6H_{12}O_2$ .

**Figura 2 - Espectro de Massas Acetato de Butila**



Por meio da análise dos espectros de RMN ( $^1H$  e  $^{13}C$ ) pode-se observar os sinais que auxiliaram na determinação estrutural da substância química acetato de butila. As figuras 3 e 4 apresentam a atribuição dos sinais nos espectros. O sinal em 7,28 é referente ao clorofórmio delterado utilizado como solvente (Silverstein,2005) O sinal em 4,06 ppm é referente aos hidrogênios ligados ligado ao oxigênio de ligação simples, o sinal em 2,04 ppm é referente ao aos hidrogênios próximos carbonila , os hidrogênios nos ésteres são desblindados pela anistropia do grupo adjacente (  $C=O$ ),( PAVIA, 2010), os sinais em 1,59 ppm em 1,39 ppm são referente aos metilenos da molécula o sinal em 0,95 ppm é referente a metila completando a molécula. Pode-se comprovar a estrutura da molécula observando o espectro do  $^{13}C$ , no espectro tem 6 picos de singletos e como padrão 3 picos por volta de 77 ppm sendo atribuído ao solvente utilizado (PAVIA, 2010). A tabela 1 e 2 sumarizam o



resultado desta análise juntamente com os sinais de deslocamento obtidos na literatura consultada.

Figura 3 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de acetato de butila em ( $\text{CDCl}_3$ ).

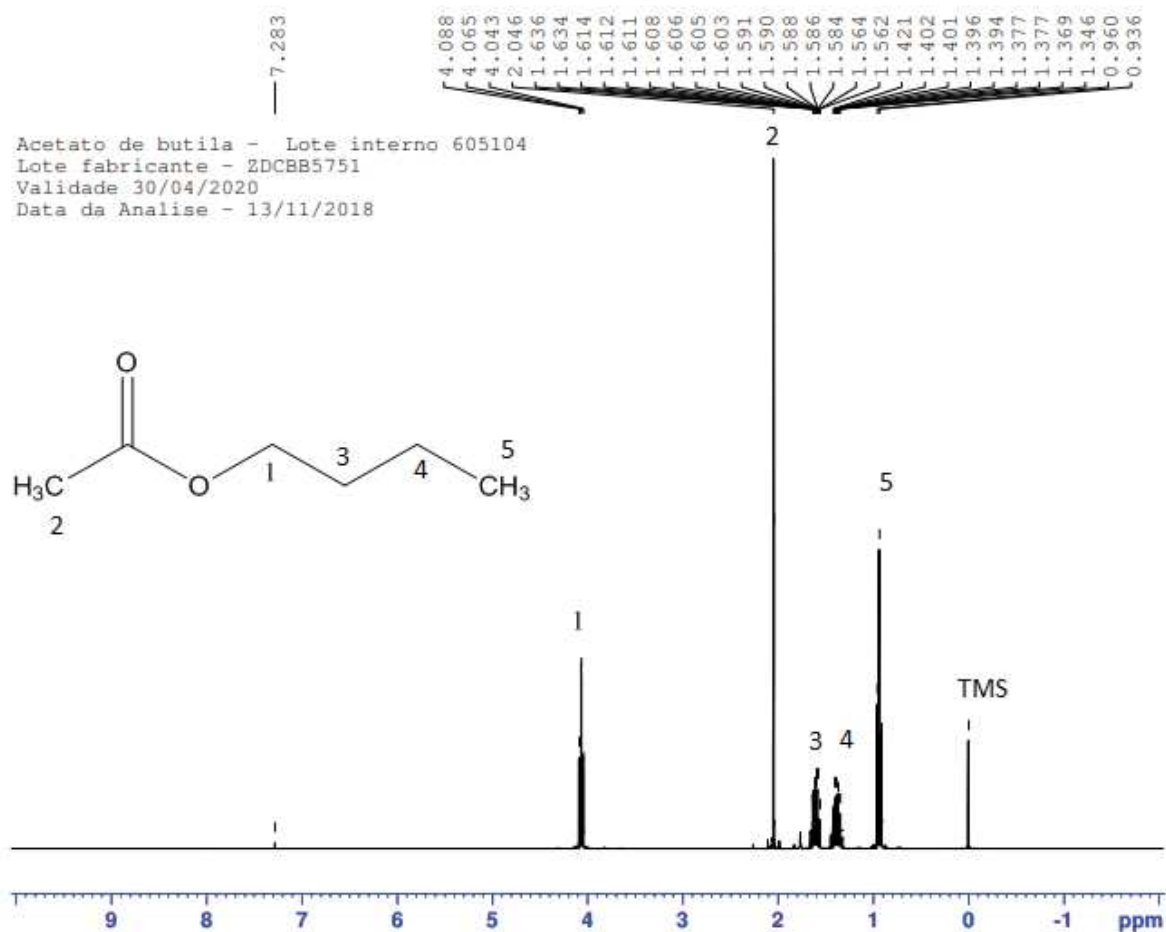


Tabela 01 - Dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de acetato de butila ( $\delta$  em ppm) em comparação com a literatura

Posição atribuída	Padrão de divisão (multiplicidade)	Integral	Deslocamento químico $\delta$ (ppm)	*Literatura
1	<i>t</i>	2H	4,06	4,06
2	<i>s</i>	3H	2,04	2,04
3	<i>m</i>	2H	1,59	1,60
4	<i>m</i>	2H	1,39	1,39

5

*t*

3H

0,95

0,94

\*Fonte: [https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)

Figura 4 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de acetato de butila em ( $\text{CDCl}_3$ ).

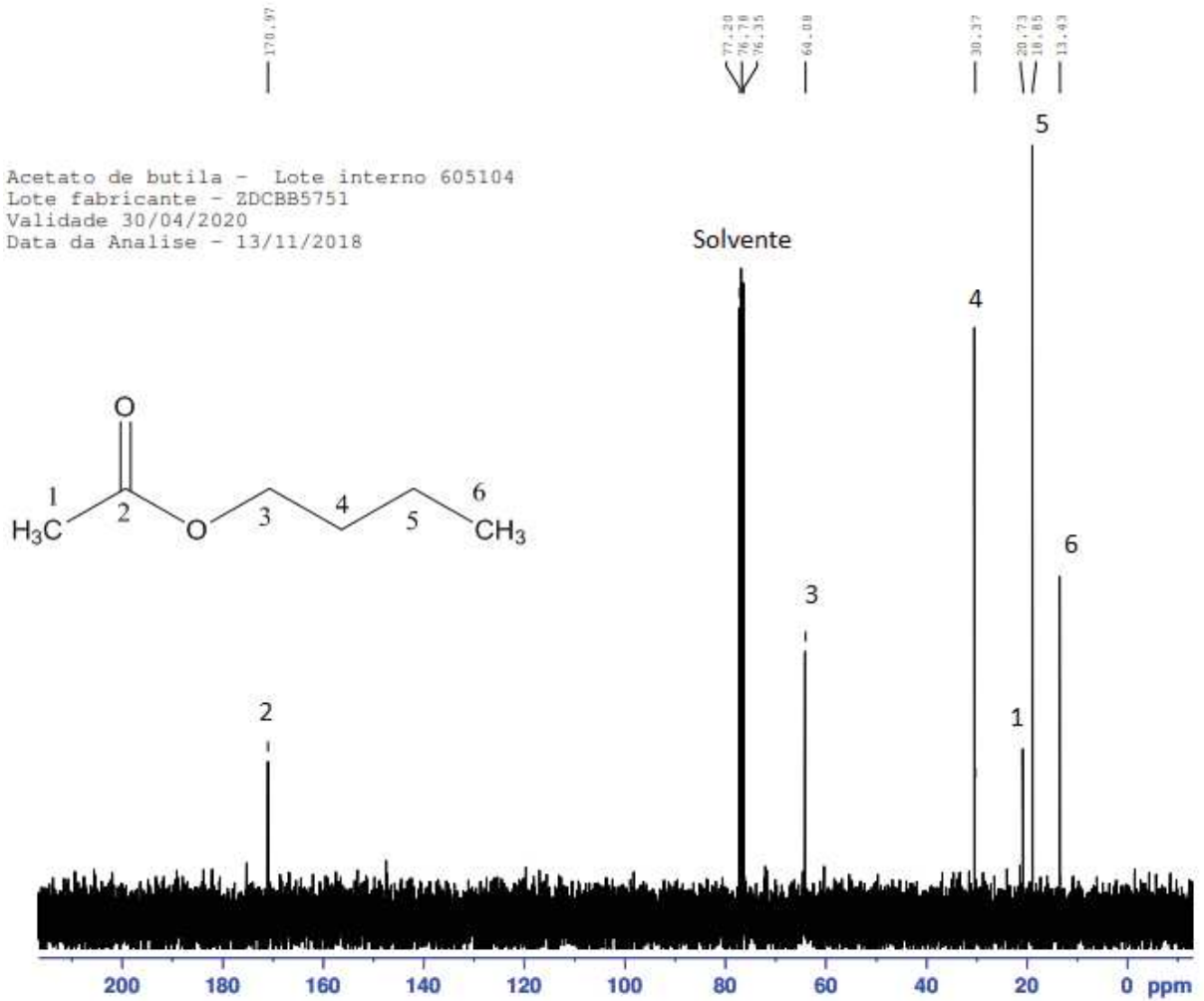


Tabela 02 Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de acetato de butila ( $\delta$  em ppm)

Posição atribuída	Deslocamento químico $\delta$ (ppm)	*Literatura
1	20,7	21,0
2	170,9	171,2
3	64,0	64,4

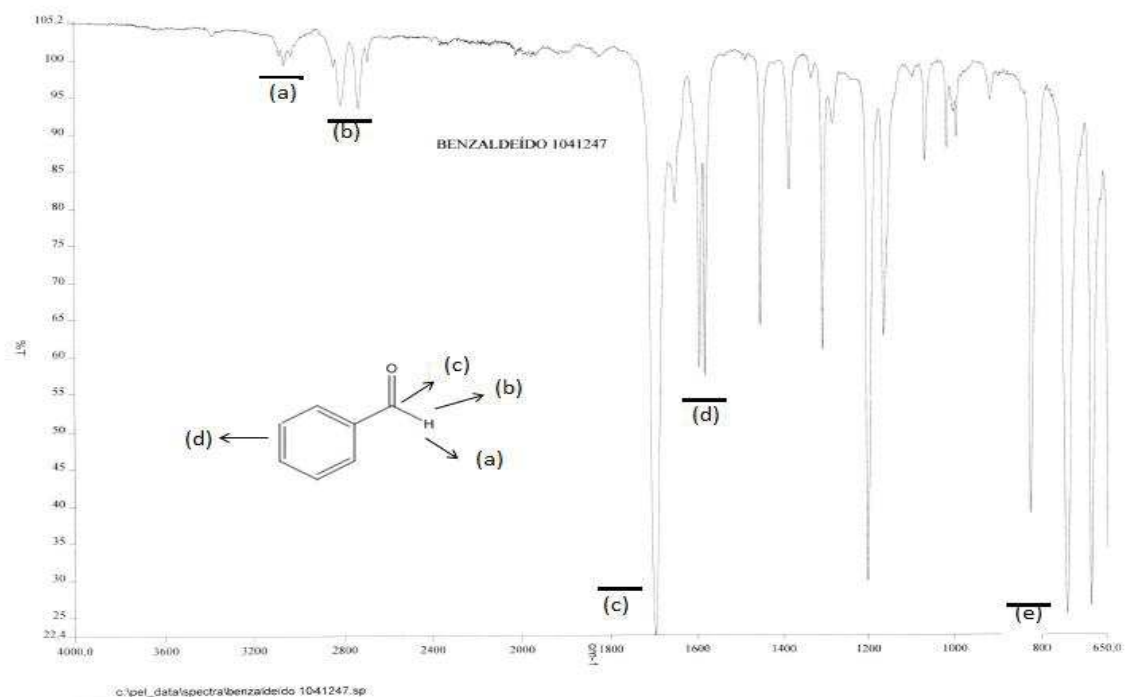
4	30,7	30,7
5	18,8	19,2
6	13,4	13,7

\*Fonte: [https://sdbns.db.aist.go.jp/sdbns/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdbns.db.aist.go.jp/sdbns/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)

## 7.2 Benzaldeído

Por meio da análise de infravermelho médio foram dectados as principais bandas de absorção dos grupos funcionais presentes na substância química Benzaldeído, conforme demonstrados na Figura 1. Como resultado identificamos absorção na região de  $3100\text{ cm}^{-1}$  (a) referentes ao estiramento de C-H  $\text{sp}^2$ . As bandas em aproximadamente  $2860 - 2800\text{ cm}^{-1}$  (b) é referente ao estiramento de C-H de aldeído. Na região  $1740-1725\text{ cm}^{-1}$  (c) conjugação do estiramentos C=O. A região  $1600\text{ cm}^{-1}$  (d) caracteriza C=C do aromático. Na região de  $800 - 650$  (e) ocorre a monossustituição fora do plano.

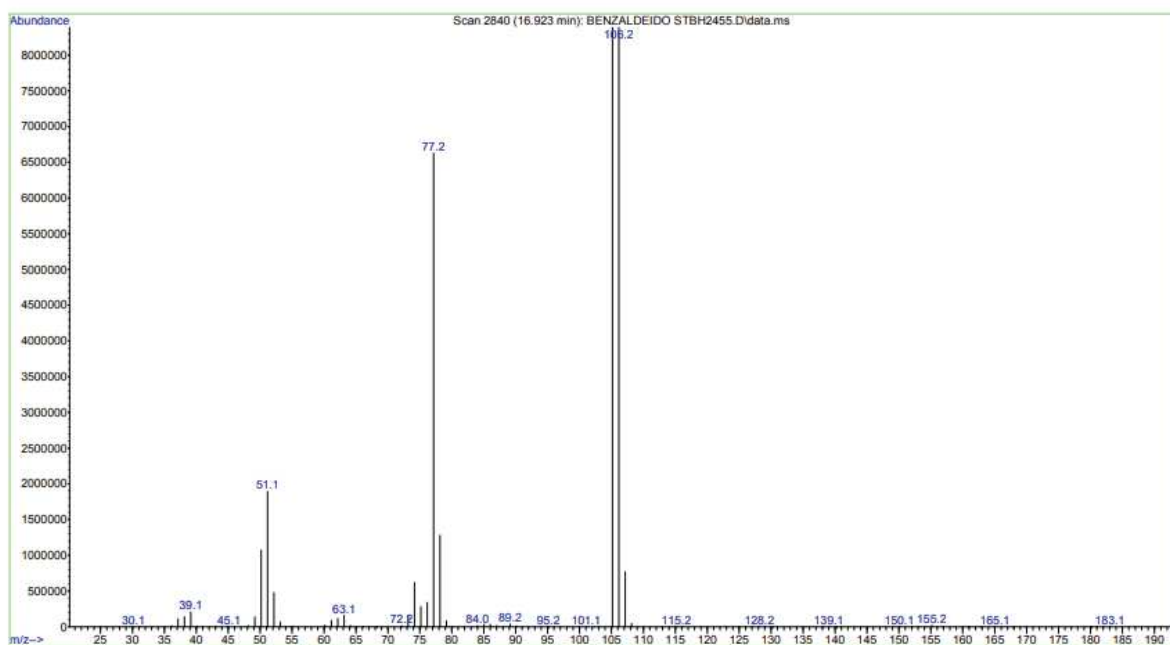
Figura 5 - Espectro de infravermelho da molécula Benzaldeído em KBr modo ATR



A análise dos dados obtidos por meio da espectrometria de massas, CG-MS, apresentou para a substância química benzaldeído (figura 6) a relação massa/carga ( $m/z$ ) igual a 106,2, o qual é referente ao íon molecular, o pico M-1 aparece em  $m/z=105$ , o pico em  $m/z=77$  ao cátion fenila formado pela perda do radical formila, o que associado aos principais padrões de fragmentação permitiram confirmar a fórmula molecular  $C_7H_6O$ .

**Figura 6 - Espectro de Massas Benzaldeído**

```
File       : C:\msdchem\1\DATA\SIDNEI18\BENZALDEIDO STBH2455.D
Operator   : FABI
Acquired   : 12 Nov 2018 10:42      using AcqMethod SOLV3-MAX.M
Instrument  : Instrument #1
Sample Name: BENZALDEIDO STBH2455
Misc Info  : 12/11/18
Vial Number: 1
```



Por meio da análise dos espectros de RMN ( $^1H$  e  $^{13}C$ ), pode-se observar os sinais que auxiliaram na determinação estrutural da substância química Benzaldeído. As figuras 7 e 8 apresentam as atribuições dos sinais no espectro. No espectro de  $^1H$  (figura 7) os sinais que apresentam deslocamento químico entre 7,52 e 7,88 ppm são referentes aos hidrogênios ligados no anel aromático. O singlete em 10,01 ppm é referente ao hidrogênio do aldeído tem este deslocamento devido a anisotropia do grupo carbonila,(PAVIA, 2010). No espectro de  $^{13}C$  (figura 8) os picos que aparecem a esquerda dos picos de  $CDCl_3$  (77ppm) entre 128 e 136 ppm são referentes aos  $C=C$  do anel aromático, o pico em 192 ppm é referente ao aldeído da

molécula,(PAVIA, 2010) confirmando assim sua estrutura. As tabelas 3 e 4 sumarizam os resultado destas análises.

Figura 7 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de Benzaldeído em  $\text{CDCl}_3$

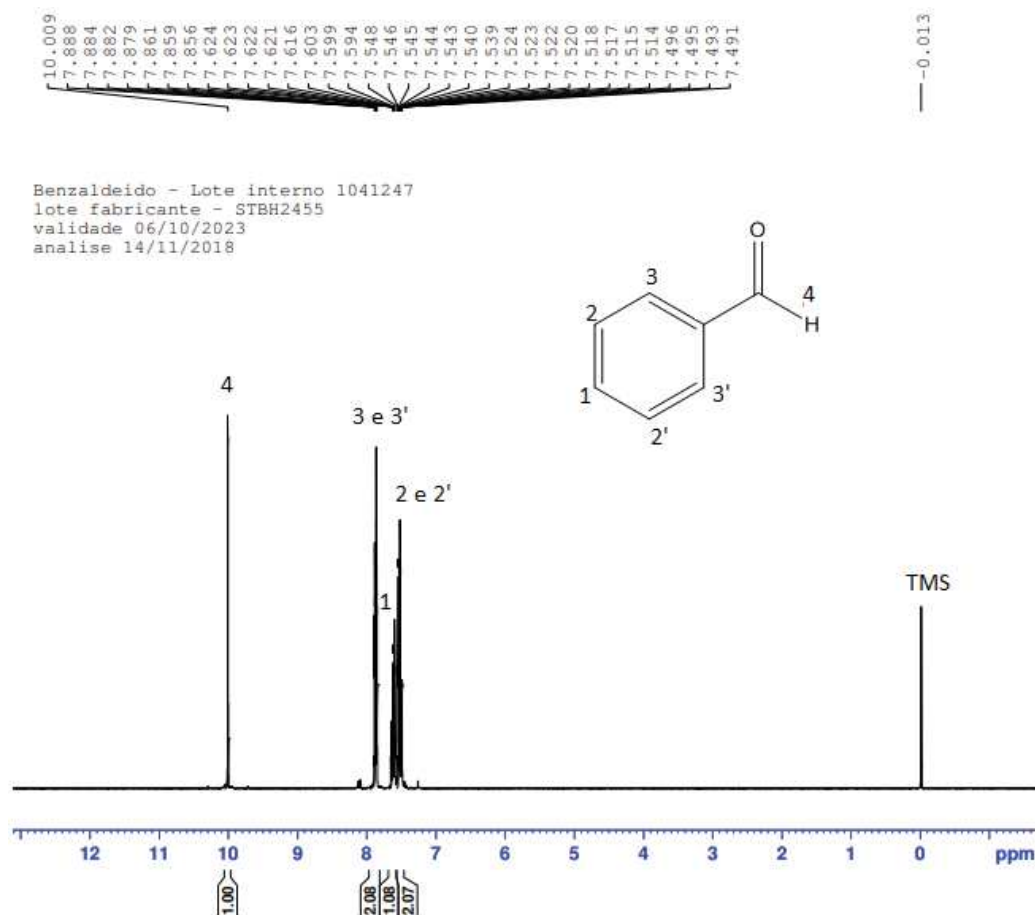


Tabela 03 - Dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz de Benzaldeído ( $\delta$  em ppm)

Posição atribuída	Padrão de divisão (multiplicidade)	Integral	Deslocamento químico $\delta$ (ppm)	*Literatura
1	<i>m</i>	2H	7,62	7,61
2 e 2'	<i>m</i>	2H	7,52	7,51
3 e 3'	<i>m</i>	2H	7,88	7,87
4	<i>s</i>	1H	10,01	10,00

\*Fonte: [https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)

Figura 8 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de Benzaldeído em  $\text{CDCl}_3$

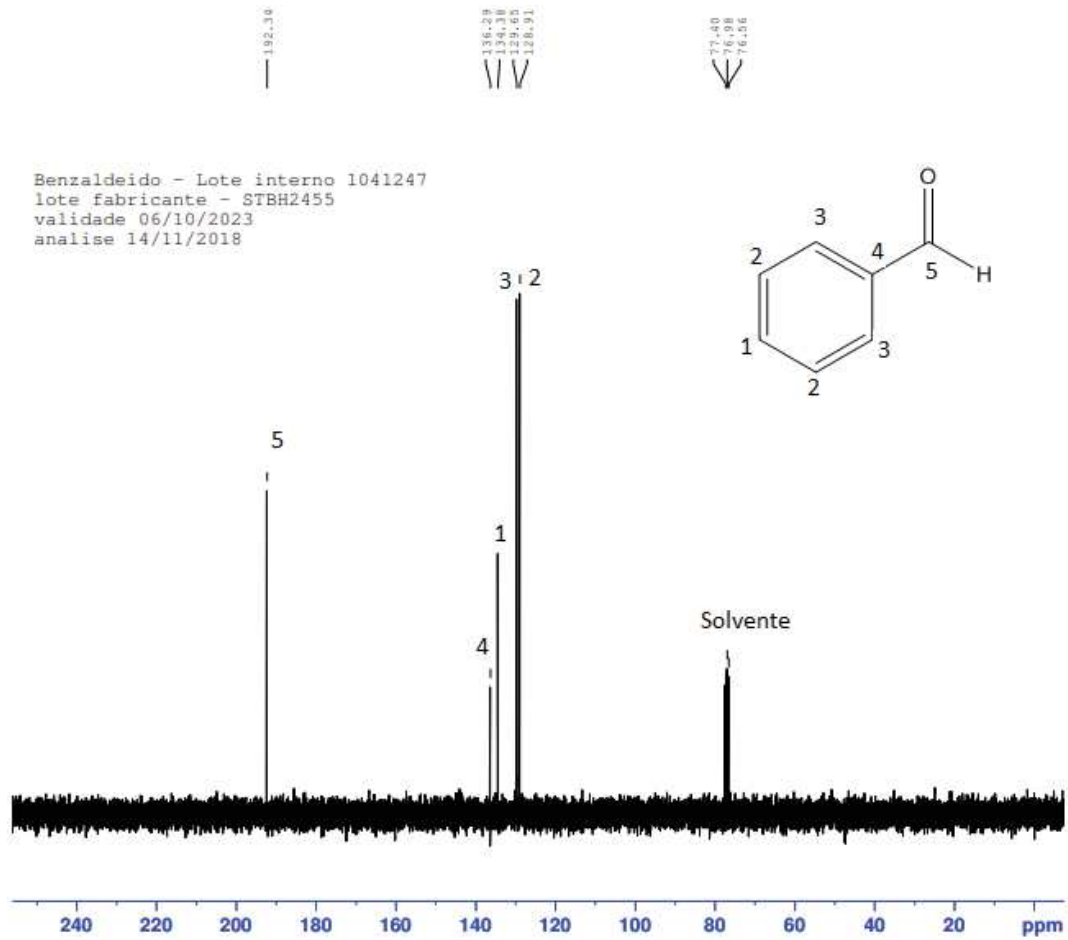


Tabela 04 - Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de Benzaldeído ( $\delta$  em ppm)

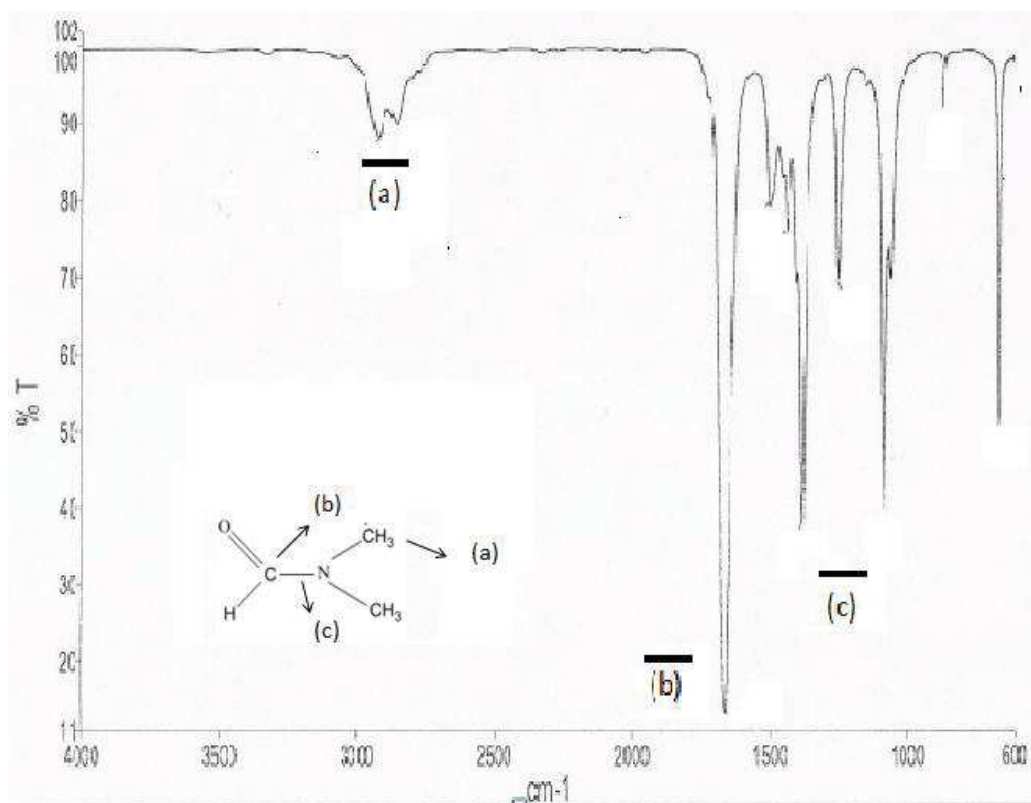
Posição atribuída	Deslocamento químico $\delta$ (ppm)	*Literatura
1	134,3	134,4
2 e 2'	128,9	129,0
3 e 3'	129,6	129,7
4	136,2	136,5
5	192,3	192,3

\*Fonte [https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)

### 7.3 Dimetilformamida

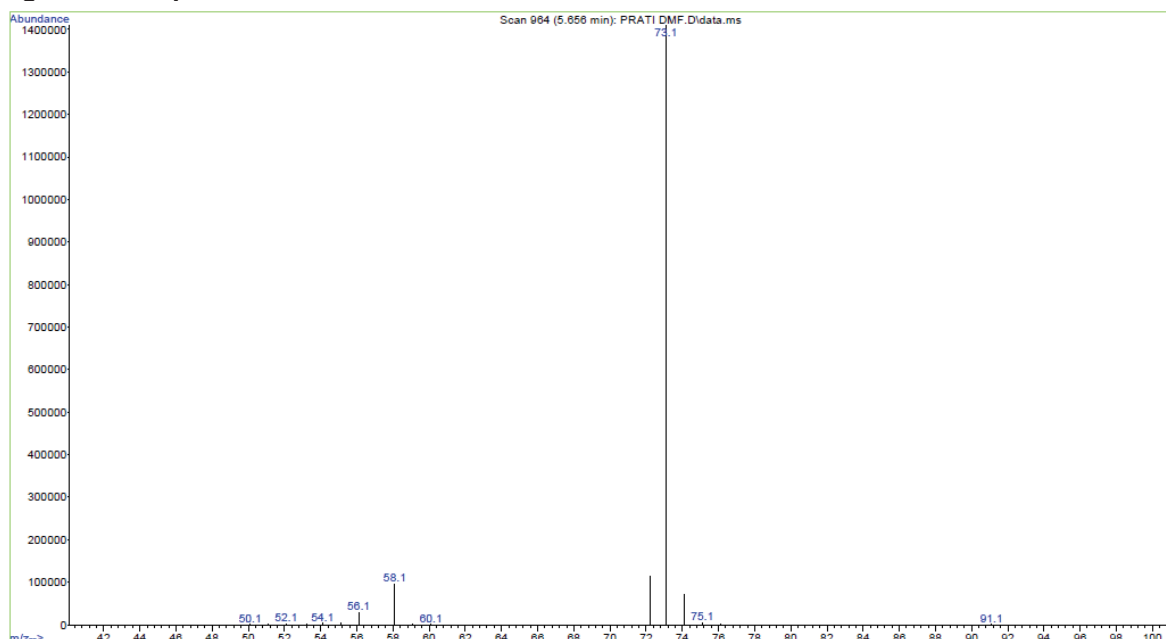
Por meio da análise de infravermelho médio foram detectados as principais bandas de absorção dos grupos funcionais presentes na substância química Dimetilformida, conforme demonstrados na Figura 9. Como resultado identificamos absorção na região de 3000-2853  $\text{cm}^{-1}$  (a) referentes ao estiramento de  $\text{CH}_3$ . As bandas em aproximadamente 1680  $\text{cm}^{-1}$  (b) é referente a amida. Na região 1250-1020  $\text{cm}^{-1}$  (c) referente ao CN.

Figura 9 - Espectro de infravermelho da molécula Dimetilformamida em KBr modo ATR



A análise dos dados obtidos por meio da espectrometria de massas, CG-MS, apresentou para a substância química DMF (figura 10) a relação massa/carga ( $m/z$ ) igual a 73,1, o qual é referente ao íon molecular, o pico  $m/z= 58,1$  e referente a perda de um grupamento metila o que associado aos principais padrões de fragmentação permitiram confirmar a fórmula molecular  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$ .

**Figura 10 - Espectro de Massas Benzaldeído**



Por meio da análise dos espectros de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) pode-se observar os sinais que auxiliaram na determinação estrutural da substância química de DMF. A figura 11 apresenta os sinais referentes a análise de  $^1\text{H}$  os singletos entre 2,89 e 2,97 ppm são referentes aos hidrogênios dos carbonos próximos ao nitrogênio, o 'singleto em 8,02 ppm e referente o hidrogênio da carbonila. A figura 12 é referente ao espectro de  $^{13}\text{C}$  os picos a direita do solvente são referente aos carbonos das metilas e o pico a esquerda do solvente se refere ao carbono do grupo carbonila (PAVIA, 2010) confirmando assim a estrutura da molécula. As tabelas 5 e 6 sumarizam os resultado destas análises comparando com a literatura.

**Tabela 5 - Análise de dimetilformamida em  $^1\text{H}$  RMN em  $\text{CDCl}_3$**

Posição atribuída	Padrão de divisão (multiplicidade)	Integral	Deslocamento químico $\delta$ (ppm)	*Literatura
1	S	3H	2,89	2,88
2	S	3H	2,97	2,96
3	S	1H	8,02	8,02

\*Fonte: [https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)



Figura 11 - Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de Dimetilformamida em  $\text{CDCl}_3$

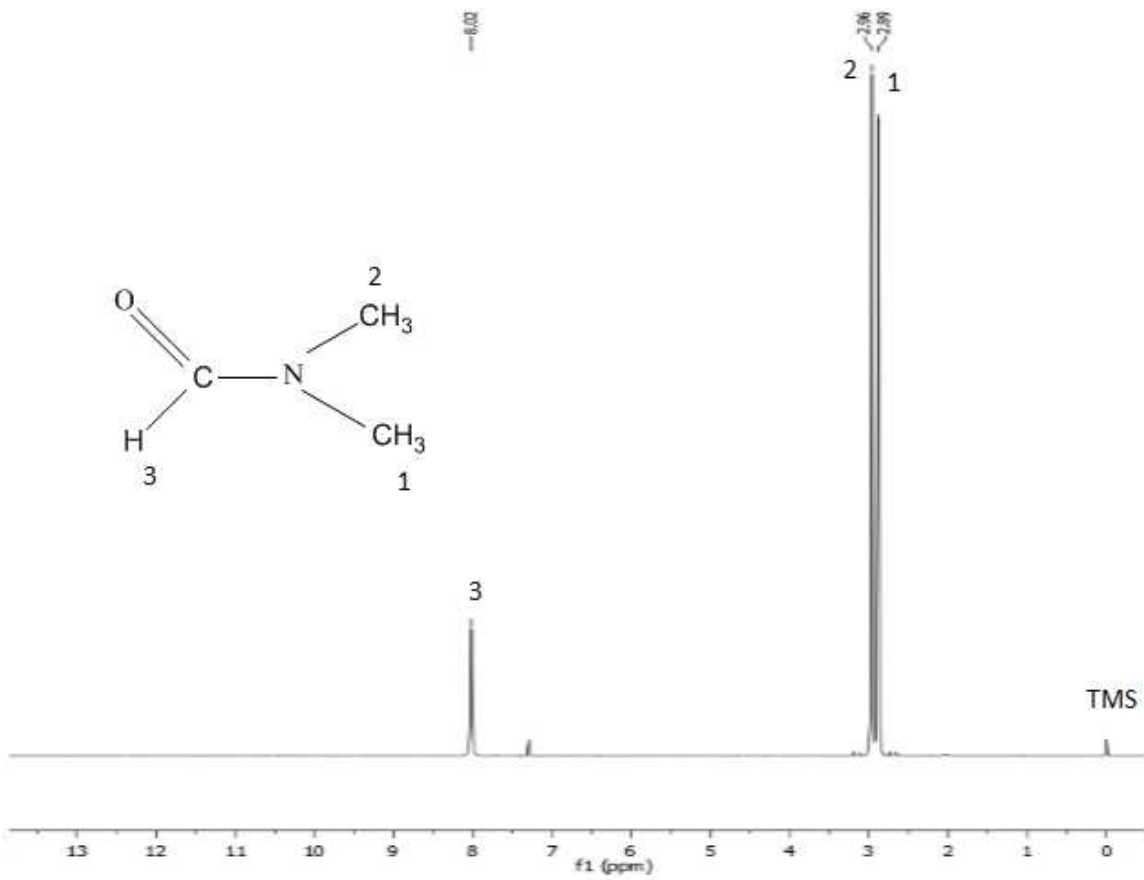
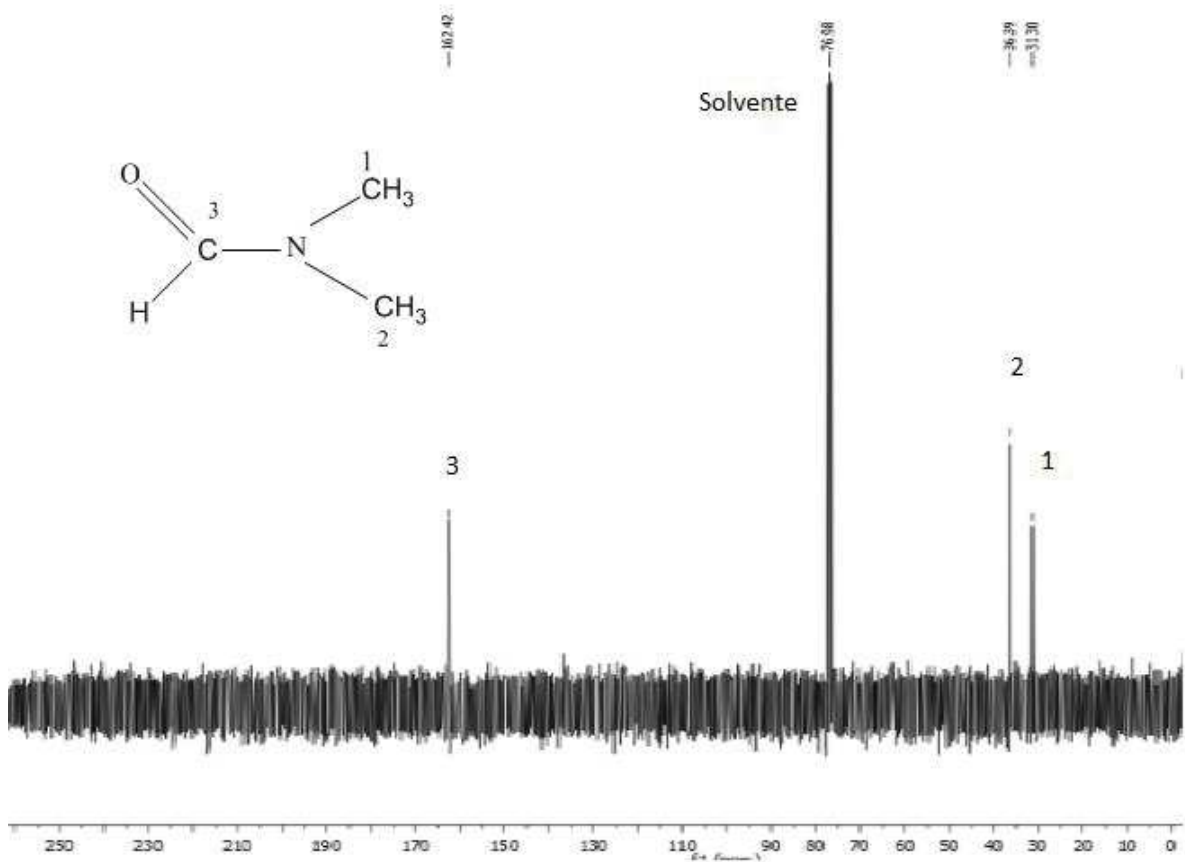


Tabela 6 Análise de dimetilformamida em  $^{13}\text{C}$  RMN.

Posição atribuída	Deslocamento químico $\delta$ (ppm)	*Literatura
1	31,30	31,45
2	36,39	36,50
3	162,41	162,62

\*Fonte: [https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)

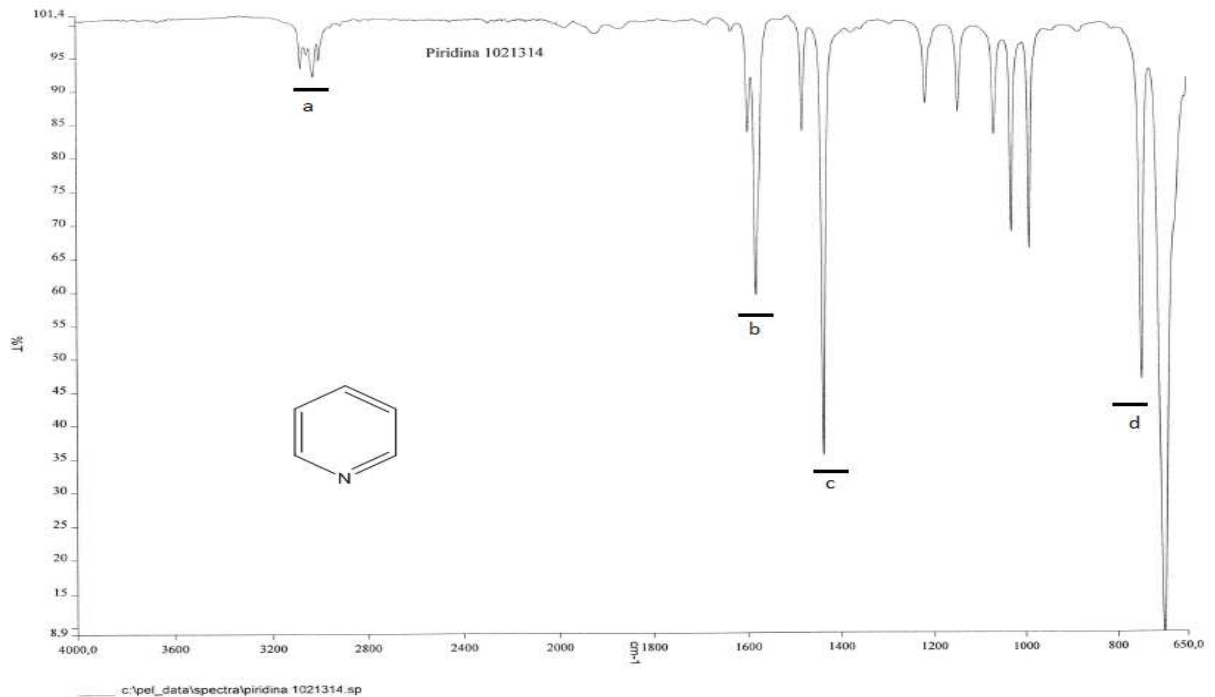
Figura 12 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de dimetilformamida em  $\text{CDCl}_3$



## 7.4 Piridina

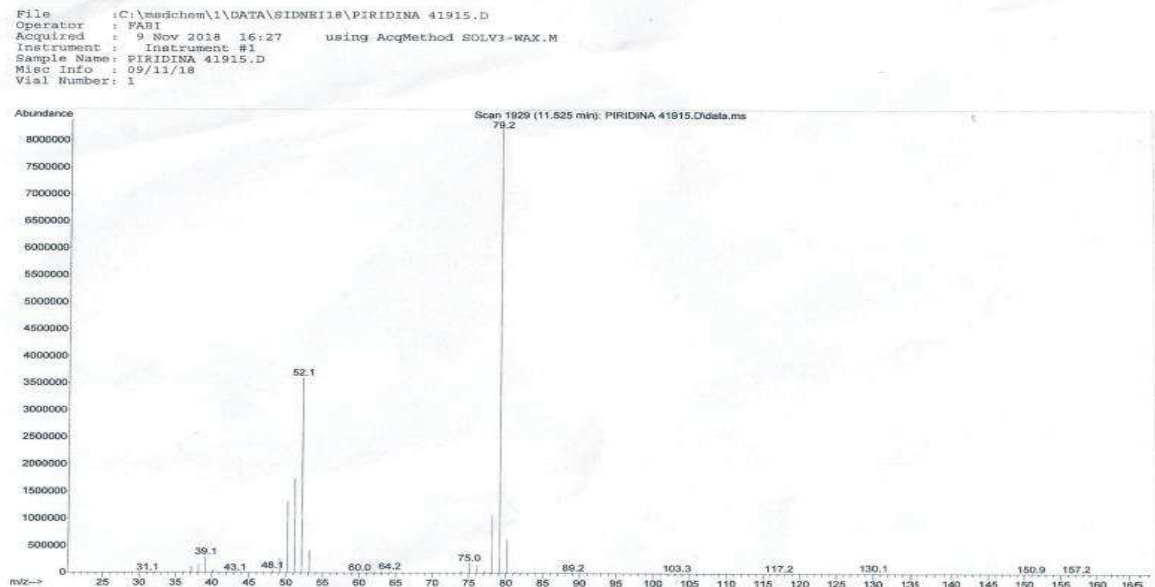
Por meio da análise de infravermelho médio foram detectados as principais bandas de absorção dos grupos funcionais presentes na substância química Piridina, conforme demonstrados na Figura 13. Como resultado identifica as bandas em aproximadamente  $3000\text{ cm}^{-1}$  (a) referentes ao estiramento de  $\text{CH}_2$ . A absorção em aproximadamente  $1600\text{ cm}^{-1}$  (b) é referente ao dobramento  $\text{CH}$ . Na região  $1350\text{ cm}^{-1}$  (c) estiramento  $\text{CN}$ . A região  $800\text{ cm}^{-1}$  (d) caracteriza vibrações do dobramento  $\text{NH}$ .

Figura 13 - Espectro de infravermelho da molécula de Piridina em KBr modo ATR



A análise dos dados obtidos por meio da espectrometria de massas, CG-MS, apresentou para a substância química piridina (figura 14) a relação massa/carga ( $m/z$ ) igual a 79,2, o qual é referente ao íon molecular, o pico  $m/z=52,1$  referente a perda do cianeto de hidrogênio o que associado aos principais padrões de fragmentação permitiram confirmar a fórmula molecular  $C_5H_5N$ .

Figura 14 - Espectro de Massas Piridina



Por meio da análise dos espectros de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) pode-se observar os sinais que auxiliaram na determinação estrutural da substância química piridina. A figura 14 apresenta a atribuição do sinal no espectro de  $^1\text{H}$ , o tripleto em 7,65 ppm e os multipletos em 7,27 e 8,60 ppm são indicativos dos prótons do anel. A figura 15 apresenta o espectro de  $^{13}\text{C}$  sendo que os picos que aparecem a esquerda do solvente refere aos carbonos do composto aromático confirmando a molécula. As tabelas 7 e 8 sumarizam os resultados destas análises.

Figura 15 - Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de Piridina em  $\text{CDCl}_3$ .

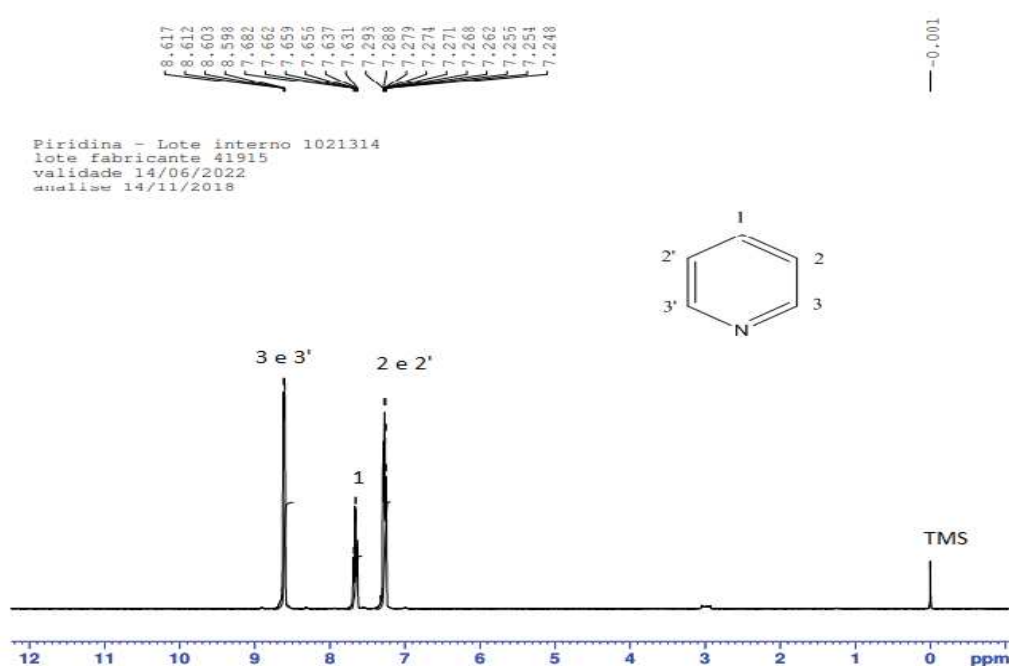


Tabela 7 - Dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de piridina ( $\delta$  em ppm)

Posição atribuída	Padrão de divisão (multiplicidade)	Integral	Deslocamento químico $\delta$ (ppm)	*Literatura
1	t	1H	7,65	7,62
2 e 2'	m	2H	7,27	7,23
3 e 3'	m	2H	8,60	8,60

\*Fonte: [https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)

Figura 15 -Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de Piridina em  $\text{CDCl}_3$

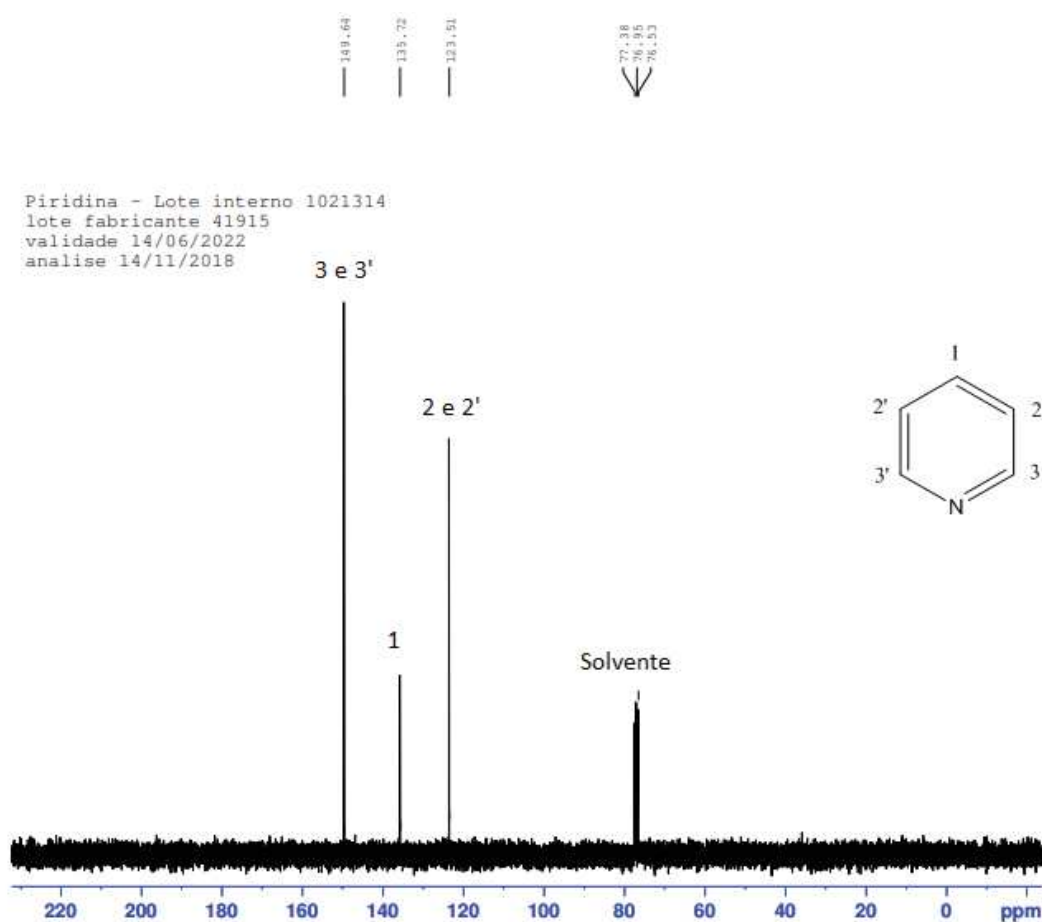


Tabela 8 Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de piridina ( $\delta$  em ppm)

Posição atribuída	Deslocamento químico $\delta$ (ppm)	*Literatura
1	135,7	135,9
2 e 2'	123,5	123,8
3 e 3'	149,6	149,9

\*Fonte: [https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)

A identificação das principais funções orgânicas referentes as substâncias analisadas foram evidenciadas pela técnica de espectroscopia de infravermelho, sendo estas interpretadas e mostrando que o composto analisado possui as mesmas bandas espectrais da literatura.

A análise de cromatografia gasosa acoplada com o detector de espectrometria de massa forneceu as fragmentações dos compostos analisados. Os espectros de massas foram interpretados e possíveis fragmentações foram identificadas e correlacionadas com prováveis estruturas formadas.

Os deslocamentos químicos dos espectros de RMN de prótons e de carbono ( $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$ ) foram destacados nas tabelas 1 e 2, 3 e 4, 5 e 6, 7 e 8, juntamente com os sinais de deslocamentos obtidos na literatura consultada indicando que os compostos analisados estão de acordo com as estruturas propostas.

Com conjunto de análises realizados para determinar a estrutura molecular pode-se afirmar que as substâncias estudadas são Acetato de Butila, Benzaldeído, Dimetilformamida e Piridina equivocadamente, assegurado sua identidade.

## **8 CONCLUSÃO**

A estratégia experimental utilizada no decorrer deste trabalho bem como os resultados aqui descritos e discutidos permitiu assegurar a identidade e qualidade de cada molécula estudada para sua utilização como padrão de referência analítico.

As técnicas espectroscópicas empregadas proporcionaram a identificação das principais funções orgânicas referentes, bem como a caracterização estrutural das moléculas estudadas. Em corroboração com os dados obtidos nos experimentos de cromatografia gasosa acoplada com o detector de espectrometria de massa foi interpretados e possíveis fragmentações foram identificadas e correlacionadas com as estruturas propostas.

Com a combinação de dados apresentados neste trabalho podemos afirmar que as substâncias estudadas são Acetato de Butila, Benzaldeído, Dimetilformamida e Piridina inequivocamente, concluído-se que as amostras estão adequadas para atender a finalidade como padrão analítico.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN Chemical Society et.al. **Reagent Chemicals: Specifications and Procedures**; American Chemical Society Specification: Official from January, 2006.

ARDREY, R. E.; **Liquid Chromatography-Mass Spectrometry: An Introduction**, Wiley: Huddersfield, 2003. Disponível em < <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=L8U5ZtLsIFUC&oi=fnd&pg=PR9&dq=ARDREY,+R.+E.%3B+Liquid+Chromatography-Mass+Spectrometry:+An+Introduction,+Wiley:+Huddersfield,+2003&ots=t8lmQF5PuJ&sig=WEaLibCmtdfcs9C7YXRRIyyp0o#v=onepage&q=ARDREY%2C%20R.%20E.%3B%20Liquid%20Chromatography-Mass%20Spectrometry%3A%20An%20Introduction%2C%20Wiley%3A%20Huddersfield%2C%202003&f=false>>. Acesso em: 04 de dez. de 2018.

BARTH, A. **Infrared spectroscopy of proteins**. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, v.1767 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272807001375>>. Acesso em: 04 de dez. de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica Conjuntiva 01/2016**. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/resultado-debusca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=3860065&\\_101\\_type=document](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-debusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3860065&_101_type=document)>. Acesso em: 05 de maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 57 de 18 de novembro de 2009. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc57.pdf>>. Acesso em: 09 de maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017**. Disponível em: <[http://www.in.gov.br/materia//asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412](http://www.in.gov.br/materia//asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412)>. Acesso em: 09 de maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010**. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017\\_16\\_04\\_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa)>. Acesso em: 26 de nov. de 2018.

BRÜNHE, F., &WRIGHT, E. **Benzaldehyde** Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000.

CHANG, Raymond **Química [recurso eletrônico]**- 11 ed Dados eletrônicos –Porto Alegre: AMGH, 2013 Disponível em: <<https://sagahcm.sagah.com.br/sagahcm/ua/229/1/6/8d7285be91103478ca9481eedac1c1dd.html?&noapp=&tok=7p0dvqhkirtj5dhn4p3sg51gcu&studentid=372442>> Acesso em: 10 de maio de 2019.

DARBEAU, R. W. **Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy: A Review and a Look at Its Use as a Probative Tool in Deamination Chemistry**, Applied Spectroscopy Reviews, 2006.



HAACK, M.S. **Análise de materiais por espectroscopia no infravermelho do sistema de gestão de qualidade conforme ABNT NBR ISO/ IEC 17025.** Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/28602>>. Acesso em: 26 de nov. de 2018.

ICH. International Council on Harmonization. Guideline Q3C **IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS.** 2016 Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C\\_\\_R6\\_\\_Step\\_4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C__R6__Step_4.pdf)>. Acesso em: 10 de maio de 2019.

JAPAN. Pharmaceuticals and Medicinal Devices Agency – PMDA. **The japanese pharmacopoeia.** 2016, 17 ed.. Disponível em: <[https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17\\_REV\\_1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17_REV_1.pdf)>. Acesso em: 05 de abr. de 2019.

Klein, David **Química orgânica** , volume 2, 2. Ed Rio de Janeiro: LTC, 2016  
MAURER, H. H. **Hyphenated mass spectrometric techniques—indispensable tools in clinical and forensic toxicology and in doping control.** Journal of Mass Spectrometry 41.11 (2006): 1399-1413. Disponível em: <<https://sci-hub.tw/10.1002/jms.1112>>. Acesso em: 04 de dez. de 2019.

PAVANELLI, Luciana da Conceição **Química orgânica : funções e isomeria.** 1. ed. São Paulo: Editora Érica, 2014.

PAVIA D. L. et.al. **Introdução à espectroscopia.** 4. ed. São Paulo: Editora Cengage Learning, 2010.

SILVERSTEIN, Robert M.; WEBSTER, Francis X.; KIEMLE, David J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds.** 7. Ed. Editora LTC, 2005.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 40 ed. (USP), method 467 **Residual Solvents**. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2018.