



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS – CFM
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

KELY NAVAKOSKI DE OLIVEIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
BIOLÓGICA DE SULFONAMIDAS E
SULFONILIDRAZONAS**

Florianópolis, Fevereiro 2005.

KELY NAVAKOSKI DE OLIVEIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
BIOLÓGICA DE SULFONAMIDAS E
SULFONILIDRAZONAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Química. Curso de Pós-graduação em Química, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Nunes

Florianópolis, 2005.

KELY NAVAKOSKI DE OLIVEIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
BIOLÓGICA DE SULFONAMIDAS E
SULFONILIDRAZONAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Química, no Curso de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Nunes

Banca Examinadora:

Miguel S. B. Caro
Depto de Química - UFSC

Hernan Terenzi
Depto de Bioquímica - UFSC

Mário Steindel
Depto de Microbiologia e Parasitologia - UFSC

Florianópolis, 2005.

*Dedico essa dissertação a minha família e ao João Paulo
que sempre desejaram o melhor para mim.*

AGRADECIMENTOS

- A minha família que sempre me apoiou em todos os caminhos que percorri.
- Ao João Paulo pelo amor, carinho e compreensão.
- Ao Professor Ricardo, pela amizade e pela orientação na realização de trabalho.
- Ao Luiz e a Adriana pelo apoio, amizade e a ajuda na parte escrita do trabalho.
- A Carla pela amizade, companhia, troca de experiência no laboratório e auxílio nos testes anti-herpéticos.
- Ao Marcelo pela amizade e auxílio nos testes antimicrobianos.
- Aos professores Mário Steindel, Artur Smânia, Márcia M. de Souza (UNIVALI); que possibilitaram a execução das análises biológicas.
- Aos colegas de laboratório: Luciano, Luciana, Gustavo, Sandro, Marcelo, Evilásio, Mora, Karoline, que estiveram presentes de alguma forma.
- Ao Luciano Silva e a Kerstin pela amizade e auxílio durante os trabalhos de síntese.
- Aos membros da banca por aceitar meu convite.
- Ao Departamento de Pós-Graduação de Química – UFSC.
- Ao CNPq pelo suporte financeiro.
- A Universidade Federal de Santa Catarina
- A Deus.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	IMIDAS CÍCLICAS.....	15
2.1	Aspectos Químicos.....	15
2.2	Aspectos Biológicos.....	17
2.2.1	Imidas com atividade antimicrobiana.....	17
2.2.2	Imidas com atividade analgésica.....	17
2.2.3	Imidas como inibidores de enzimas.....	19
2.2.4	Imidas com atividade antiinflamatória.....	20
2.2.5	Imidas com atividade antitumoral.....	21
3	SULFONAMIDAS.....	24
3.1	Aspectos Químicos.....	24
3.2	Aspectos Biológicos.....	25
3.2.1	Sulfonamidas com atividade antimicrobiana.....	25
3.2.2	Sulfonamidas com atividade antiparasitária.....	26
3.2.3	Sulfonamidas com atividade antitumoral.....	27
3.2.4	Sulfonamidas com atividade antiviral.....	29
3.2.5	Sulfonamidas com atividade anticonvulsivante.....	30
3.2.6	Sulfonamidas com atividade analgésica.....	30
3.3	SULFONILIDRAZONAS.....	31
3.4	Aspectos Químicos.....	31
3.5	Aspectos Biológicos.....	33
3.5.1	Sulfonilidrazonas com atividade analgésica.....	33
3.5.2	Sulfonilidrazonas com atividade antineoplásica.....	34
3.5.3	Sulfonilidrazonas com atividade antimicrobiana.....	35
3.5.4	Sulfonilidrazonas e sulfonamidas com atividade inibição de enzimas e contra peroxidação.....	36
4	ENSAIOS FARMACOLÓGICOS.....	37
4.1	Bioensaio com bactérias.....	37
4.2	Bioensaio com parasitas.....	38
4.2.1	Doença de Chagas ou Tripanossomíase.....	38
4.2.2	Leishmaniose.....	39
4.3	Bioensaio com vírus.....	40
5	OBJETIVOS GERAIS.....	41
6	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
7	METODOLOGIA.....	42
7.1	Rota Sintética dos Cloretos de Sulfonila.....	42
7.2	Rota Sintética dos Aductos da Diels-Alder.....	43
7.3	Rota sintética das Sulfonamidas.....	43
7.4	Rota sintética das Sulfonilidrazonas.....	44
8	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
8.1	ASPÉCTOS SINTÉTICOS.....	45
8.1.1	IMIDAS CÍCLICAS.....	45
8.1.2	CLORETOS DE SULFONILA.....	49
8.1.3	ADUCTOS DA DIELS-ALDER.....	50
8.1.4	SULFONAMIDAS.....	53
8.1.5	SULFONILIDRAZIDAS.....	60

8.1.6	SULFONILIDRAZONAS.....	61
8.2	ASPÉCTOS BIOLÓGICOS.....	67
8.2.1	ENSAIO DE CITOTOXICIDADE.....	67
8.2.2	ENSAIO ANTIMICROBIANO PRELIMINAR.....	68
8.2.3	ENSAIO ANTIPARASITÁRIO.....	71
8.2.4	ENSAIO ANTIVIRAL.....	75
8.2.5	ENSAIO ANALGÉSICO PRELIMINAR.....	76
9	CONCLUSÕES.....	78
10	PARTE EXPERIMENTAL.....	80
10.1	Reagentes e Instrumentação.....	80
10.2	SÍNTESE DE IMIDAS.....	80
10.2.1	SÍNTESE DO COMPOSTO (4).....	80
10.2.2	SÍNTESE DO COMPOSTO (66).....	81
10.2.3	SÍNTESE DO COMPOSTO (67).....	81
10.2.4	SÍNTESE DO COMPOSTO (68).....	81
10.2.5	SÍNTESE DO COMPOSTO (69).....	82
10.2.6	SÍNTESE DO COMPOSTO (70).....	82
10.2.7	SÍNTESE DO COMPOSTO (71).....	83
10.3	SÍNTESE DE CLORETOS DE SULFONILAS.....	83
10.3.1	SÍNTESE DO COMPOSTO (5).....	83
10.3.2	SÍNTESE DO COMPOSTO (72).....	84
10.3.3	SÍNTESE DO COMPOSTO (73).....	84
10.3.4	SÍNTESE DO COMPOSTO (74).....	84
10.3.5	SÍNTESE DO COMPOSTO (75).....	85
10.3.6	SÍNTESE DO COMPOSTO (76).....	85
10.3.7	SÍNTESE DO COMPOSTO (77).....	85
10.4	ADUCTOS DA DIELS-ALDER.....	86
10.4.1	SÍNTESE DO COMPOSTO (78).....	86
10.4.2	SÍNTESE DO COMPOSTO (79).....	86
10.4.3	SÍNTESE DO COMPOSTO (80).....	87
10.5	SÍNTESE DE SULFONAMIDAS.....	88
10.5.1	SÍNTESE DO COMPOSTO (81).....	88
10.5.2	SÍNTESE DO COMPOSTO (82).....	89
10.5.3	SÍNTESE DO COMPOSTO (83).....	90
10.5.4	SÍNTESE DO COMPOSTO (84).....	91
10.5.5	SÍNTESE DO COMPOSTO (85).....	92
10.5.6	SÍNTESE DO COMPOSTO (86).....	93
10.5.7	SÍNTESE DO COMPOSTO (87).....	94
10.5.8	SÍNTESE DO COMPOSTO (88).....	95
10.5.9	SÍNTESE DO COMPOSTO (89).....	96
10.5.10	SÍNTESE DO COMPOSTO (90).....	97
10.5.11	SÍNTESE DO COMPOSTO (91).....	98
10.5.12	SÍNTESE DO COMPOSTO (92).....	99
10.5.13	SÍNTESE DO COMPOSTO (93).....	100
10.5.14	SÍNTESE DO COMPOSTO (94).....	101
10.6	SÍNTESE DE SULFONILIDRAZIDAS.....	102
10.6.1	SÍNTESE DO COMPOSTO (95).....	102
10.6.2	SÍNTESE DO COMPOSTO (96).....	102
10.6.3	SÍNTESE DO COMPOSTO (97).....	103
10.6.4	SÍNTESE DO COMPOSTO (98).....	103

10.6.5	SÍNTESE DO COMPOSTO (99).....	103
10.6.6	SÍNTESE DO COMPOSTO (100).....	104
10.6.7	SÍNTESE DO COMPOSTO (101).....	104
10.6.8	SÍNTESE DO COMPOSTO (102).....	105
10.6.9	SÍNTESE DO COMPOSTO (103).....	105
10.7	SÍNTESE DE SULFONILIDRAZONAS	106
10.7.1	SÍNTESE DO COMPOSTO (104).....	106
10.7.2	SÍNTESE DO COMPOSTO (105).....	107
10.7.3	SÍNTESE DO COMPOSTO (106).....	108
10.7.4	SÍNTESE DO COMPOSTO (107).....	109
10.7.5	SÍNTESE DO COMPOSTO (108).....	110
10.7.6	SÍNTESE DO COMPOSTO (109).....	111
10.7.7	SÍNTESE DO COMPOSTO (110).....	112
10.7.8	SÍNTESE DO COMPOSTO (111).....	113
10.7.9	SÍNTESE DO COMPOSTO (112).....	114
10.7.10	SÍNTESE DO COMPOSTO (113).....	115
10.7.11	SÍNTESE DO COMPOSTO (114).....	116
10.8	ENSAIOS BIOLÓGICOS	117
10.8.1	AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE.....	117
10.8.2	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	118
10.8.3	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA.....	118
10.8.4	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIVIRAL.....	118
10.8.5	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANALGÉSICA	119
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120

LISTA DE FIGURA

Figura 1:	Rota sintética de obtenção das maleimidas.	15
Figura 2:	Rota sintética para a obtenção de sulfonamida a partir da maleimida.....	16
Figura 3:	Reação de Diels-Alder do cloreto de sulfonila com ciclopentadieno.....	16
Figura 4:	Rota sintética das naftalimidas.	16
Figura 5:	Rota de síntese do <i>N</i> -(<i>p</i> -cloro)fenilnaftalimida.	16
Figura 6:	Estruturas gerais das <i>N</i> -alquilmaleimidas substituídas.....	17
Figura 7:	Estrutura geral das <i>N</i> -fenetilmaleimidas substituídas.....	18
Figura 8:	Estrutura da <i>N</i> -(<i>o</i> -cloro)fenetilmaleimida.	18
Figura 9:	Compostos com atividade analgésica.....	18
Figura 10:	Estrutura da <i>N</i> -(<i>p</i> -metóxi)fenil-1,4,5,8-bisnaftalimida (16).....	19
Figura 11:	Esquema de inibição de enzima através da carboximaleimida.....	20
Figura 12:	Estrutura da <i>N</i> -fenilcitraconimida.	20
Figura 13:	Diimidas que apresentam atividade antitumoral.	21
Figura 14:	Estrutura da mitonafida (21) e da amonafida (22).....	21
Figura 15:	Estrutura da azonafide, intercalador de DNA.....	22
Figura 16:	Estrutura de um bis-intercalador.....	22
Figura 17:	Estruturas das bisnafide (25) e Elinafide (26).	23
Figura 18:	Composto que inibe a síntese do DNA.....	23
Figura 19:	Estruturas da compostos que são inibidores de várias bactérias.	25
Figura 20:	Estruturas de dois herbicidas antimitóticos.	26
Figura 21:	Rota de síntese de derivados da Orizalina.	27
Figura 22:	Estrutura de uma sulfonamida com potente atividade antiparasitária ...	27
Figura 23:	Estruturas de sulfonamidas com atividade anti-tumoral.....	28
Figura 24:	Estrutura da <i>N</i> -(2-anilino)fenil-4-metilbenzenossulfonamida (35).....	28
Figura 25:	Estrutura das benzenossulfonamidas.....	28
Figura 26:	Estruturas de inibidores anidrase carbônica.	29
Figura 27:	Estrutura de uma sulfonamida com atividade inibitória contra isozimas. 29	
Figura 28:	Estrutura do composto (45)	29
Figura 29:	Estrutura da Imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazolossulfonamida.....	30
Figura 30:	Sulfonamida com atividade analgésica.	30
Figura 31:	Rota sintética na obtenção de iminas.....	31
Figura 32:	Formas de obter iminas substituídas por grupos doadores de elétrons. .	32
Figura 33:	Deslocalização da carga positiva do carbono imínico.....	32
Figura 34:	Síntese de sulfonilidrazonas.	32
Figura 35:	Estruturas das sulfonilidrazonas derivadas do safrol.....	33
Figura 36:	Estrutura de um derivado do safrol.....	33
Figura 37:	Estrutura de uma hidrazona com significativa atividade analgésica.	34
Figura 38:	Hidrazonas inibidoras da ciclooxigenase.	34
Figura 39:	Arilssulfonilidrazonas do <i>N</i> -óxido 2-formilpiridina.....	35
Figura 40:	Sulfonilidrazona que apresenta atividade anticâncer.....	35
Figura 41:	Mecanismo de adição nucleofílica <i>in vivo</i> de sulfonilidrazonas.	35
Figura 42:	Sulfonilidrazonas com atividade antimicrobiana.	36
Figura 43:	Compostos que inibem enzimas e protegem da lipoperoxidação.....	36
Figura 44:	Fármacos disponíveis atualmente para o controle de parasitoses.	39
Figura 45:	Fármaco disponível usado no tratamento de leishmaniose.	40

Figura 46:	Rota de obtenção dos cloretos de sulfonila derivados das naftalimidias.	42
Figura 47:	Rota sintética para obtenção dos aductos.	43
Figura 48:	Síntese das sulfonamidas obtidas dos aductos.	43
Figura 49:	Rota sintética das sulfonilhidrazonas; R ₂ = NO ₂ , OCH ₃ , OH, H e CH ₃ .	44
Figura 50:	Imidas cíclicas descritas nesse trabalho.	45
Figura 51:	Rota sintética para obtenção da <i>N</i> -fenilmaleimida.	45
Figura 52:	Rota sintética para obtenção das naftalimidias.	46
Figura 53:	Anidrido naftálico e anidrido 4-cloro-naftálico.	47
Figura 54:	Espectro de IV do composto 69 .	48
Figura 55:	Cloretos de sulfonila obtidos nesse trabalho.	49
Figura 56:	Clorossulfonação das imidas cíclicas.	49
Figura 57:	Formação dos isômeros <i>endo</i> e <i>exo</i> mais estável.	51
Figura 58:	Estado de transição de acordo com a regra <i>endo</i> , na forma espacial.	51
Figura 59:	Aductos sintetizados no trabalho.	51
Figura 60:	Rota de obtenção dos aductos formados pelo furano e 2-metilfurano.	51
Figura 61:	Estado de transição dos aductos derivados do furano.	52
Figura 62:	Síntese de derivados do antraceno.	52
Figura 63:	Sulfonamidas obtidas nesse trabalho.	53
Figura 64:	Rota sintética para obtenção de sulfonamidas.	53
Figura 65:	Espectro de IV do composto 85 .	55
Figura 66:	Espectro de RMN ¹ H do composto 82 .	56
Figura 67:	Isômeros <i>endo</i> e <i>exo</i> formados.	56
Figura 68:	Espectro de RMN ¹ H do composto 85 .	58
Figura 69:	Espectro de RMN ¹ H do composto 89 derivado da naftalimida.	59
Figura 70:	Sulfonil-hidrazidas sintetizadas nesse trabalho.	60
Figura 71:	Rota sintética de obtenção das sulfonil-hidrazonas.	61
Figura 72:	Sulfonilhidrazonas sintetizadas nesse trabalho.	62
Figura 73:	Espectro de IV do composto 107 .	63
Figura 74:	Espectro de RMN ¹ H do composto 104 .	64
Figura 75:	Isômeros do composto 104 .	65
Figura 76:	Espectro do composto 104 puro.	65
Figura 77:	Composto sintetizado por Mora.	66
Figura 78:	Compostos que apresentaram atividade antimicrobiana.	69
Figura 79:	Composto 81 não apresentou atividade antimicrobiana.	69
Figura 80:	Estruturas que apresentaram algum efeito frente às bactérias.	69
Figura 81:	Composto 109 não apresentou nenhum efeito frente às bactérias.	70
Figura 82:	Gráfico das porcentagens de inibição dos compostos frente ao <i>T. cruzi</i> .	72
Figura 83:	Compostos que apresentaram atividade inibitória frente ao <i>T. cruzi</i> .	72
Figura 84:	O composto 109 mostrou pouca atividade em relação ao 111 .	73
Figura 85:	Gráfico das porcentagens de inibição frente a <i>Leishmania amazonensis</i> .	73
Figura 86:	Compostos que são seletivos frente ao <i>T. cruzi</i> .	73
Figura 87:	Compostos que são seletivos frente ao <i>L. amazonensis</i> .	74
Figura 88:	Compostos que inibiram mais de 80% frente ao <i>L. amazonensis</i> .	74
Figura 89:	Taxa de inibição do processo doloso.	77
Figura 90:	Compostos que apresentaram os melhores resultados.	77

LISTA DE TABELA

Tabela 1:	Rendimento e Ponto de Fusão das Imidas Cíclicas.	46
Tabela 2:	Tempo de reação das naftalimidas utilizando etanol como solvente.....	47
Tabela 3:	Rendimentos e Ponto de Fusão dos Cloretos de Sulfonila.	50
Tabela 4:	Rendimentos e P.F. dos aductos de Diels-Alder.	52
Tabela 5:	Rendimentos e P. F. das sulfonamidas.	54
Tabela 6:	Rendimentos e P. F. das sulfonil-hidrazidas.	61
Tabela 7:	Rendimentos e Ponto de Fusão das sulfonil-hidrazonas.	62
Tabela 8:	Avaliação da citotoxicidade testadas.	67
Tabela 9:	Halo de inibição obtido na avaliação dos compostos sintetizados.	68
Tabela 10:	Avaliação da atividade antiparasitária.	71
Tabela 11:	Avaliação da atividade anti-herpética.	75
Tabela 12:	Avaliação da atividade analgésica.	76

Resumo

A tentativa de sintetizar compostos pela incorporação de fragmentos estruturais de moléculas biologicamente ativas é objeto de pesquisa corrente em química medicinal. Tendo o conhecimento que as sulfonamidas e as sulfonilidrazonas possuem diferentes atividades biológicas, tais como antibacteriana, antitumoral, diurética, antiviral, antineoplásica e antinociceptivo; bem como as imidas cíclicas que são utilizadas no tratamento de várias enfermidades. Nesse contexto, a síntese de diferentes sulfonamidas e sulfonilidrazonas, e a avaliação de atividades biológicas são os principais objetivos desse trabalho. Para a síntese das sulfonamidas e sulfonilidrazonas foram feitas de 3 a 5 etapas reacionais, dependendo do composto desejado. A primeira etapa, independentemente do produto final, consistiu na síntese das imidas cíclicas, onde foram obtidas as: *N*-fenilmaleimida e derivadas das naftalimidias. Seguido da reação de clorossulfonação o que possibilitou a obtenção dos respectivos cloretos de sulfonila. A partir desses cloretos foi possível obter diretamente as sulfonamidas, bem como as sulfonilidrazidas, utilizando uma amina em metanol. As aminas utilizadas foram: pirrolidina, morfolina e dimetilamina, para as sulfonamidas, e hidrato de hidrazina, para as sulfonilidrazidas. As sulfonilidrazidas, por condensação com um benzaldeído substituído (H, 4-NO₂, 4-OH, 4-OCH₃ e 4-CH₃), formaram as sulfonilidrazonas. Dessa forma foram obtidas as sulfonamidas e as sulfonilidrazonas derivadas das naftalimidias. No caso da *N*-fenilmaleimida ocorreu uma etapa adicional que foi a reação da Diels-Alder entre o cloreto da *N*-(*p*-clorosulfonil)fenilmaleimida e diferentes dienos (furano, 2-metilfurano e antraceno). Sendo assim foi possível obter treze sulfonamidas (81-94) e onze sulfonilidrazonas (104-114), ainda não descritas na literatura. Esses compostos foram avaliados quanto à citotoxicidade e as atividades: anti-herpética, antimicrobiana, antiparasitária e analgésica. Os compostos apresentaram resultados pouco significativos frente à atividade anti-herpética. Com relação à atividade antimicrobiana, os compostos que apresentaram maior destaque foram uma sulfonamida (83) e uma sulfonilidrazona (110), que mostraram um halo de inibição frente a *S. aureus*, nos resultados preliminares, possibilitando fazer uma relação entre a estrutura e a atividade apresentada. No ensaio antiparasitário, a sulfonilidrazona (111) destacou-se frente ao *T. cruzi*, onde foi possível observar a relação da estrutura-atividade; e os compostos 82, 85, 113 e 114 apresentaram maior inibição frente ao *L. amazonensis*. Os compostos 83, 104, 105 e 113 mostraram resultados muito promissores na atividade analgésica, com taxas de inibição acima de 70%.

Abstract

The attempt to synthesize compounds through the incorporation of structural fragments of biologically active molecules is an objective of current research in medicinal chemistry. It is known that sulfonamides and sulfonyl-hydrazones have different biological activities, such as antibacterial, antitumor, diuretic, antiviral, antineoplastic and antinociceptive; as do the cyclic imides which are used in the treatment of various ailments. In this context, the synthesis of different sulfonamides and sulfonyl-hydrazones, and an evaluation of their biological activity, are the principal objectives of this study. For the synthesis of sulfonamides and sulfonylhydrazones, 3 to 5 reaction stages were carried out, depending on the desired compound. The first stage, regardless of the final product, consisted of the synthesis of cyclic imides, where *N*-phenylmaleimide and naphthalimide derivatives were obtained. Following the chlorosulfonation reaction it was possible to obtain the respective sulfonyl chlorides. From these chlorides it was possible to directly obtain the sulfonamides, as well as the sulfonylhydrazones, using an amine in methanol. The amines used were: pyrrolidine, morpholine and dimethylamine, for the sulfonamides, and hydrazine hydrate, for the sulfonyl-hydrazides. The sulfonyl-hydrazides, through condensation with a substituted benzaldehyde (H, 4-NO₂, 4-OH, 4-OCH₃ and 4-CH₃), formed the sulfonylhydrazones. In this way the sulfonamides and the sulfonylhydrazone derivatives of the naphthalimides were obtained. In the case of *N*-phenylmaleimide there was an additional stage which was the Diels-Alder reaction between the chloride of *N*-(*p*-chlorosulfonyl)phenylmaleimide and different dienes (furane, 2-methylfurane and anthracene). It was thus possible to obtain thirteen sulfonamides (81-84) and 11 sulfonylhydrazones (104-114) as yet not described in the literature. The compounds were evaluated with regard to their cytotoxicity and the activities: anti-herpetic, antimicrobial, antiparasitic and analgesic. The compounds gave results of little significance with regard to anti-herpetic activity. In relation to antimicrobial activity, the compounds of greatest interest were one sulfonamide (83) and one sulfonylhydrazone (110), which showed an inhibition halo with regard to *S. aureus*, in the preliminary results, making it possible to observe a relationship between structure and activity. In the antiparasitic tests, one sulfonylhydrazone (111) gave interesting results with regard to *T. cruzi*, where it was possible to observe a structure-activity relation; and compounds 82, 85, 113 and 114 gave the greatest inhibition with regard to *L. amazonensis*. Compounds 83, 104, 105 and 113 gave very promising results for analgesic activity, with an inhibition rate above 70%.

1 INTRODUÇÃO

A química medicinal é um ramo ciência que tem como objetivo descobrir ou desenvolver novos compostos químicos de interesse terapêutico. Entre suas atividades estão a síntese de novos compostos, a investigação da relação da estrutura de compostos naturais ou sintéticos e a atividade biológica; tais atividades têm como objetivo, elucidar as interações dos compostos com receptores de vários tipos, incluindo enzimas e DNA; determinar as propriedades de distribuição, e estudar as transformações metabólicas desses compostos (SILVERMAN, R. B. 1992).

A síntese de fármacos, que inclui as transformações necessárias para modificar a estrutura química de origem natural, em outra de melhor perfil terapêutico, permite o acesso à elaboração de novas substâncias medicamentosas (BARREIRO, E.J. 1991); sendo então possível viabilizar o acesso a compostos com um maior rendimento, com um custo menor, um elevado grau de pureza e baixo efeito colateral (COREY, E.J. *et al.* 1989).

Uma forma de atingir esses objetivos é através da modificação estrutural que por sua vez permite obter compostos mais ativos. Esta atividade também chamada de modificação molecular constitui-se no método mais usado e econômico para a obtenção de compostos biologicamente ativos ou também possibilita otimizar a atividade de princípios ativos naturais. Assim, muitas mudanças podem ser introduzidas numa molécula, dependendo de seus centros reativos (KOROKOLVAS, A. 1989; BUNDGAARD, H. 1985).

Muitas doenças que atingem grande parte do mundo, ainda hoje necessitam de investigações para obtenção de novos medicamentos ou a fim de priorizar a melhoria dos que estão sendo comercializados. Nessa perspectiva, a modificação estrutural ou a modificação molecular, permitem que o trabalho desenvolva de forma mais rápida e coerente.

Entre essas doenças de destacada relevância médica estão as parasitoses que ainda são as mais predominantes do mundo. Atingem milhões de pessoas, e a prevenção depende de medidas ecológicas, sanitárias, assim como emprego de fármacos antiparasitários eficazes e seguros (FRAYHA, *et al.* 1997). Pode-se também destacar as doenças causadas por bactérias, onde a busca por substâncias que apresentem atividade antimicrobiana é amplamente justificada pelo perfil de resistência observada dentro da microbiologia médica (JAWETZ, E. *et al.* 1998). Adicionalmente, a pesquisa por substâncias químicas capazes de inibir funções

específicas de vírus constitui uma das áreas mais ativas da investigação farmacológica (RANG, H. P.; *et al.* 1997).

Diante dessa situação, é eminente o desenvolvimento de novos fármacos, que sejam efetivos contra algumas patologias ainda sem tratamento adequado, e que possam substituir os existentes, porém a custos menores e dotados de menores efeitos adversos (CECHINEL FILHO, V.; *et al.* 2003).

O desafio de produzir medicamentos, e outros produtos sintéticos, que satisfaçam grande parte das necessidades da sociedade moderna, permanecem atuais, e é nesse caminho que este trabalho se enquadra. Através de reações conhecidas da síntese orgânica, como a produção de imidas cíclicas a partir de anidridos de ácido dicarboxílico; as reações de clorossulfonação, vastamente utilizadas na produção de sulfonamidas biologicamente ativas; a substituição nucleofílica; a cicloadição, fornecendo os aductos de Diels-Alder farmacologicamente ativos.

Além disso, a obtenção das sulfonamidas e sulfonilidrazonas em si; possibilita o acesso a compostos inéditos que possam ser uma fonte significativa para uma triagem de novos protótipos e que permitam a utilização em testes biológicos. Acrescentando conhecimentos sobre compostos sulfonados e dando continuidade ao trabalho que já vem sendo desenvolvido no nosso grupo de pesquisa.

2 IMIDAS CÍCLICAS

As imidas cíclicas são compostos que contêm o grupo $-\text{CO-N(R)-CO}-$, sendo R um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou grupo arila. Tais compostos podem ser divididos em sub-classes, incluindo as maleimidas, succinimidas, glutarimidas, ftalimidas, naftalimidas, etc., e seus respectivos derivados. Esses possuem propriedades farmacológicas de reconhecida importância, tais como, sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes, hipotensivas, diuréticas e carcinostáticas, além de sua comprovada atividade biológica, principalmente como bactericida, fungicida e inseticida. (HARGREAVES, M.K. 1970; CECHINEL FILHO, V. *et al.* 2003, NUNES, R.J. 1986).

2.1 Aspectos Químicos

Valdir Cechinel Filho publicou um artigo na Química Nova, um *review* sobre imidas cíclicas, em 2003, de onde foram pesquisados os aspectos químicos e biológicos das imidas.

Entre os reagentes comumente usados para a síntese das imidas cíclicas, podemos destacar o anidrido maleico (1) que reage com a amina apropriada para a formação do respectivo ácido maleâmico (2), conforme a Figura 1. Este ácido pode ser ciclizado com facilidade através do uso de distintos agentes desidratantes de fácil acesso, como por exemplo, o anidrido acético e o acetato de sódio anidro, sob aquecimento. Estas reações permitem o uso de diferentes aminas, como as anilinas substituídas, para obter-se derivados maleimídicos *N*-substituídos (3), em bons rendimentos (CAVA, M.P. *et al.* 1973).

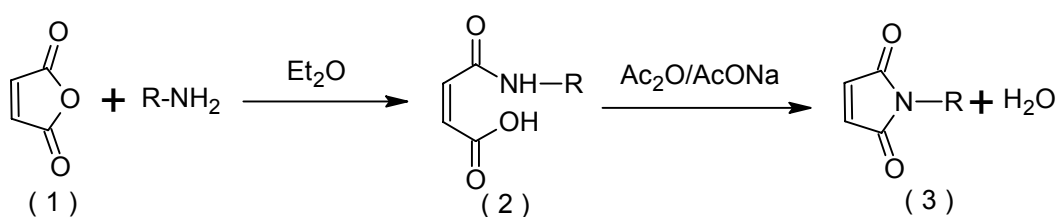


Figura 1: Rota sintética de obtenção das maleimidas.

A *N*-fenilmaleimida (4) e outras maleimidas são substratos para a síntese de derivados com potencial farmacológico (CECHINEL FILHO, V. 1995). A exemplo, citamos a clorossulfonação da *N*-fenilmaleimida (4), usando 6 mols de ácido clorossulfônico sob aquecimento, levando ao respectivo cloreto de sulfonila (5) com rendimento superior a 80% (Figura 2). Tal composto pode ser usado para a obtenção de diferentes sulfonamidas, através de reações com aminas apropriadas. A ocorrência de uma reação competitiva, como a introdução da amina na dupla ligação imídica, dá-se pela susceptibilidade desse composto à adição nucleofílica (CREMLYN, R.J. 1987).

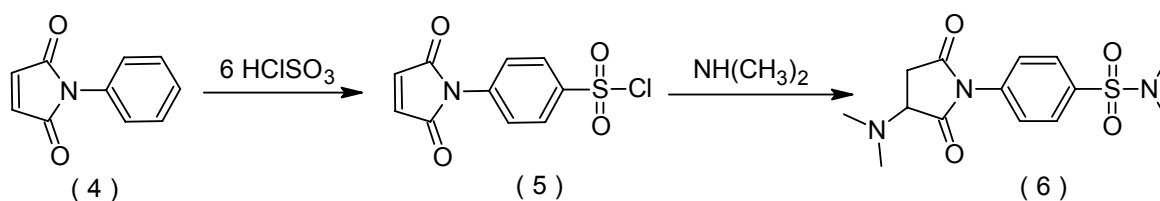


Figura 2: Rota sintética para a obtenção de sulfonamida a partir da maleimida.

Os mesmos autores observaram que o composto (5) pode ser um versátil dienófilo em reações de Diels-Alder de demanda eletrônica “normal”, na qual o dienófilo é ativado com grupamentos elétron-retiradores, tal como o grupamento carbonila, entre outros (NUNES, R.J. 1986). Desta forma, (5) reage com vários dienos, como o ciclopentadieno, furano, antraceno, etc., fornecendo os respectivos aductos, conforme indicado na Figura 3 pela formação do *N-p*-clorosulfonilfenilnorbornenosuccinimida (7).

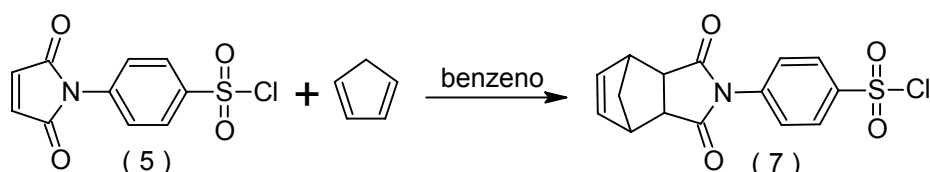


Figura 3: Reação de Diels-Alder do cloreto de sulfonila com ciclopentadieno.

Outra imida cíclica de grande interesse terapêutico é a naftalimida, que podem ser preparadas de maneira simples, pela adição da amina apropriada (1 mol) para cada mol de anidrido naftálico (8), sob refluxo em ácido acético (Figura 4). O produto (9) pode ser purificado por recristalização em etanol.

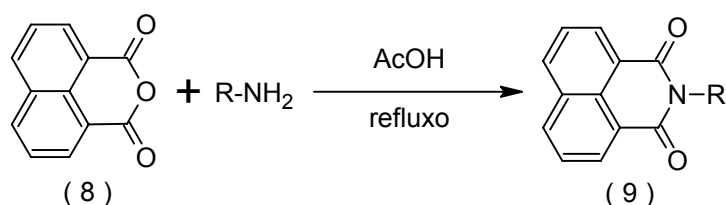


Figura 4: Rota sintética das naftalimidias.

As *N*-arilnaftalimidias, assim como as *N*-arilmaleimidias, podem sofrer clorossulfonação, nas mesmas condições, formando o produto substituído em posição *para* (Figura 5) (MORA, C. 2003).

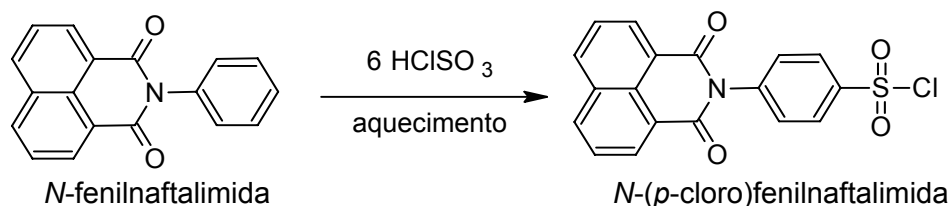


Figura 5: Rota de síntese do *N*-(*p*-cloro)fenilnaftalimida.

2.2 Aspectos Biológicos

2.2.1 Imidas com atividade antimicrobiana.

Algumas *N*-alquilarilmaleimidias (10) apresentaram atividade contra diferentes bactérias patogênicas aos seres humanos, freqüentemente, encontradas em infecções do trato urinário ou intestinal, como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, entre outras (CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1994; CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1995).

Por outro lado, as *N*-alquilarilmaleimidias substituídas (11) apresentaram pouca variação quanto às suas atividades, quando comparadas ao composto não substituído (10) (Figura 6), sugerindo principalmente a interferência de fatores estéricos (CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1996).

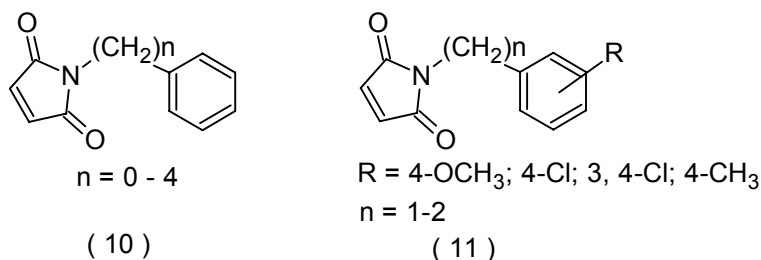
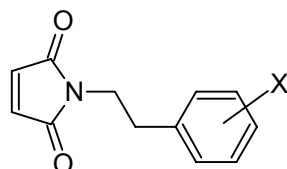


Figura 6: Estruturas gerais das *N*-alquilmaleimidias substituídas.

2.2.2 Imidas com atividade analgésica.

As imidas cíclicas apresentam significativos efeitos analgésicos contra as contrações abdominais induzidas com ácido acético, algumas delas se mostraram mais potentes que a aspirina e o paracetamol, usados como padrão (CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1996).

Observou-se que a introdução de grupos elétron-doadores no anel aromático da *N*-fenetilmaleimida (12), tais como 4- OCH₃, 3,4-(OCH₃)₂ e 4-CH₃ (Figura 7), aumentou a atividade analgésica. Ao contrário, a introdução de 4-Cl, um átomo elétron-retirador, causou a diminuição da atividade analgésica, indicando que parâmetros eletrônicos podem estar envolvidos na atividade observada e que grupos elétron-doadores aumentam o efeito. Verificou-se também que a dupla ligação no anel imídico é importante para a atividade, uma vez que as succinimidias análogas apresentam somente uma fraca atividade analgésica (CECHINEL FILHO, V. e VAZ, Z. *et al.* 1996).

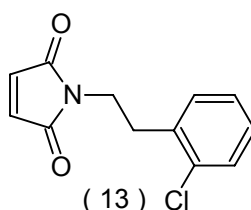


X = 4-OCH₃; 4-Cl; 3, 4-(OCH₃)₂; 4-CH₃

(12)

Figura 7: Estrutura geral das *N*-fenetilmaleimidias substituídas.

A *N*-(*o*-cloro)fenetilmaleimida (13), por exemplo, que possui um átomo de cloro na posição 2 do anel aromático (Figura 8), mostrou-se mais ativa que o *N*-(*p*-cloro)fenetil derivado onde o átomo de cloro estava na posição 4, sugerindo um efeito estéreo envolvido na atividade analgésica (ANDRICOPULO, A. *et al.* 2000).

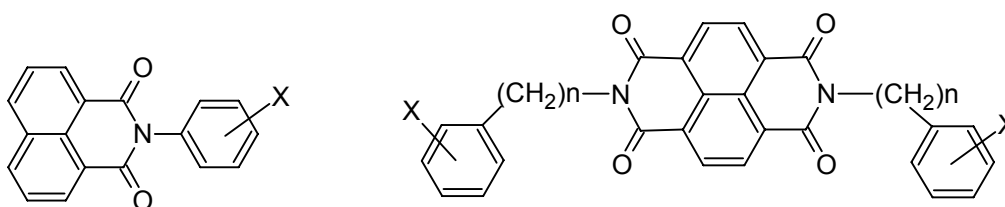


(13) Cl

Figura 8: Estrutura da *N*-(*o*-cloro)fenetilmaleimida.

As substâncias estruturalmente relacionadas as maleimidias, contendo o grupo sulfonil na posição 4- do anel aromático foram descritas como potentes analgésicos no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos (CÔRREA, R. *et al.* 1997; CÔRREA, R. 1997).

As *N*-arilnaftalimidias (14) e bis-*N*-arilnaftalimidias (15) também apresentaram efeito analgésico, no modelo de contorções abdominais em camundongos (10 mg/kg), mostrando uma inibição de aproximadamente 90% das contorções, não havendo diferenças significativas entre os análogos (Figura 9). Observou-se ainda a importância de grupos substituintes elétron-doadores (como metila e metoxila) no aumento da atividade analgésica. Alguns destes compostos mostraram-se muito mais ativos que o ácido acetil salicílico e o acetaminofeno (ANDRICOPULO, A.D. 1996).



X = H; 4-CH₃; 4-OCH₃; 4-Cl; 3, 4-Cl

(14)

n = 0 - 4

(15)

Figura 9: Compostos com atividade analgésica.

Testes conduzidos com composto (16) mostraram que este é o mais ativo entre as bis-*N*-arilnaftalimidias, sendo aproximadamente 270 vezes mais ativo que a

aspirina e o paracetamol (Figura 10), usados como padrão. (ANDRICOPULO, A. D., *et al.* 2000).

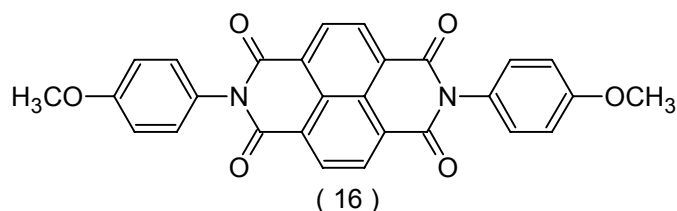


Figura 10: Estrutura da *N*-(*p*-metóxi)fenil-1,4,5,8-bisnaftalimida (16).

2.2.3 Imidas como inibidores de enzimas

A atividade das imidas cíclicas, comprovadamente as maleimidas, reside na inativação pela formação de aducto covalente da prostaglandina H₂ sintase (COX). Esta enzima catalisa a primeira etapa na biossíntese da prostaglandinas, convertendo o ácido araquidônico a prostaglandina H₂, a qual é rapidamente convertida nos diversos prostaglanóides. As prostaglandinas iniciam e modulam os processos fisiológicos, como por exemplo, a agregação plaquetária, a excreção renal e a inflamação. Também estão envolvidas em processos patológicos, como as doenças cardiovasculares, o câncer e as doenças inflamatórias (KALGUTKAR, A. S.; *et al.* 1996).

As *N*-carboximaleimidas são rápidos inibidores da endoperoxidase prostaglandina sintase (PGHS). A correspondente *N*-alquilmaleimida inibe o PGHS de maneira mais lenta, o que sugere que o grupo carboxilato é crítico para inibição rápida. Assim como a aspirina, a maleimida inativa a atividade da ciclooxigenase no PGHS que depende do tempo e concentração de maneira similar ao da aspirina. A *N*-carboxiheptilmaleimida (17) foi o composto que apresentou os melhores resultados. (KALGUTKAR, A. S.; *et al.* 1996). A Figura 11 mostra de forma esquemática como a *N*-carboxiheptilmaleimida (17) liga-se ao sítio ativo da enzima inativando-a.

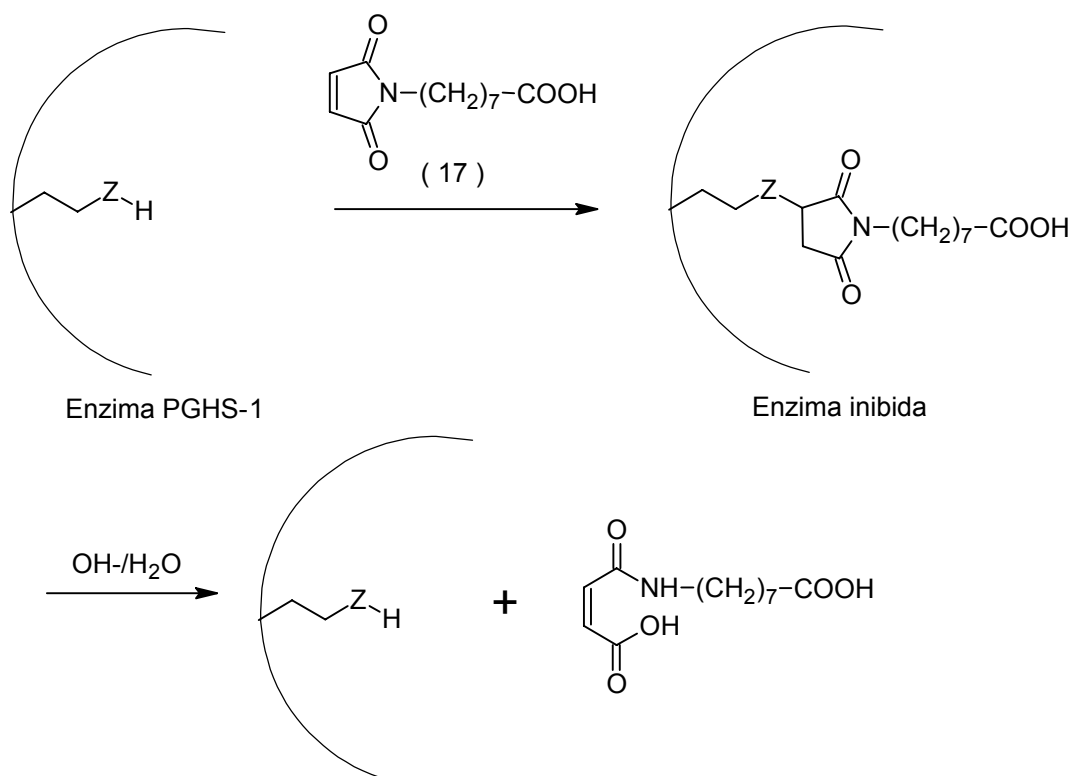


Figura 11: Esquema de inibição de enzima através da carboximaleimida.

2.2.4 Imidas com atividade antiinflamatória

A *N*-fenilcitraconimida (18), estrutura muito semelhante a *N*-fenilmaleimida, apresentou uma redução de 75% da formação de edema provocado pela injeção de carragenina (Figura 12), desempenho não alcançado pela indometacina (um dos mais potentes antiinflamatórios não esteroidais). Além disso, apresentou um grande efeito analgésico (QUINT, M. L. 2003).

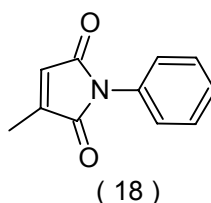


Figura 12: Estrutura da *N*-fenilcitraconimida.

2.2.5 Imidas com atividade antitumoral

A literatura cita diimidas que apresentam atividade antitumoral, como é o caso da mitindomida (19) e do composto (20) (Figura 13). Esses compostos mostraram-se bastante promissores nos testes iniciais, merecendo encaminhamento para triagem clínica e com grandes possibilidades de vir a se tornar fármacos (DEUTSCH *et al.* 1986).

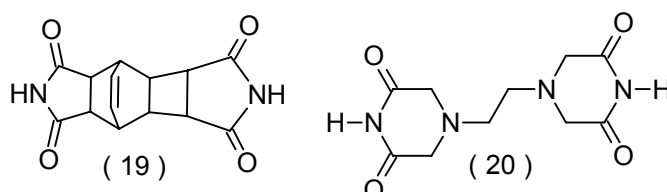


Figura 13: Diimidas que apresentam atividade antitumoral.

Algumas naftalimidias possuem atividade citostática sendo utilizadas na oncologia. Muitos destes compostos tiveram tal atividade avaliada e já são utilizados na terapêutica. Um exemplo característico é a mitonafida (*N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-nitronaftalimida) (21) (Figura 14), a qual apresentou atividade citostática contra diversos tipos de tumores (SUAREZ, A.I.T.; *et al.* 1994; ASBURY, R.F. 1994).

A amonafida (*N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-aminonaftalimida) (22) foi utilizada em estudos contra tumores malignos (Figura 14), exercendo atividade em adenocarcinoma de mama e próstata, não sendo, porém, efetiva em células do pulmão e do colo de útero. Por outro lado, algumas imidas cíclicas têm apresentado efeito teratogênico em roedores (REYNOLDS, D. *et al.* 1994).

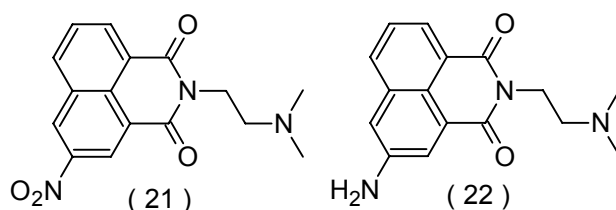


Figura 14: Estrutura da mitonafida (21) e da amonafida (22).

A ação antitumoral resulta da distorção do DNA e alteração da proteína nuclear como consequência da formação de um complexo reversível. Os intercaladores de DNA representam a mais importante classe de drogas na terapia anticâncer. Estes fármacos estabilizam os complexos que se formam entre o DNA e a topoisomerase II e, assim, retardam a replicação celular. O grupo *N,N*-di-metil é o que melhor desempenha o papel de estabilizante destes complexos (MILLER, K.E. *et al.* 1994).

As mais ativas mononaftalimidias são a mitonafida (21) e a amonafida (22), porem a mitonafida possui uma citotoxicidade imprópria para o Sistema Nervoso Central (SNC), tendo uma atividade clínica limitada. Incluindo o antraceno no lugar do

naftaleno, azonafide (23) (Figura 15), ocorre um aumento da citotoxicidade celular com uma potência acima do amonafida (BRANA, M. F., *et al.* 1997).

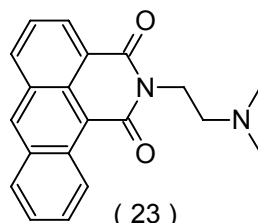


Figura 15: Estrutura da azonafide, intercalador de DNA.

Recentemente a formação de um bis-intercalador ligado por dois grupos naftalimidicos com uma poliamina como ponte, representam um grupo promissor de agentes antitumorais que visam DNA e topoisomerases. Esses compostos são intercalados por dois sistemas de anéis aromáticos conectados, que possuem o comprimento e a rigidez variáveis. O composto (24) tem como ponte $(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}(\text{CH}_2)_3\text{-NH-}(\text{CH}_2)_2$ (Figura 16), que altera a mobilidade do DNA e a atividade da topoisomerase I e II (BRANA, M. F.; *et al.* 1997; BAILLY, C.; *et al.* 2003).

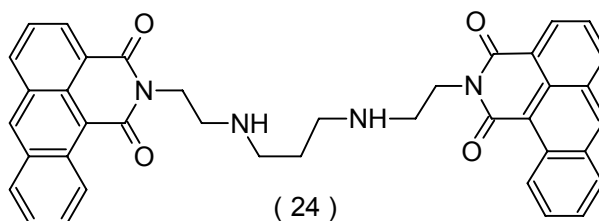


Figura 16: Estrutura de um bis-intercalador.

A cadeia que liga duas funções da imida, de aminoalquil na elinafide $[(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}(\text{CH}_2)_3\text{-NH-}(\text{CH}_2)_2]$ separa os dois cromóforos por 12,3 Å [distância (N-N) para a forma completamente estendida], e isto é suficiente para permitir a intercalação em DNA. Uma separação de intercromóforo de 9-13 Å, normalmente é considerada necessária para permitir que dois sistemas de anéis planares intercalem dois pares de base no complexo intercalado (WRIGHT, R.G., *et al.* 1980).

As drogas chamadas bisnafida (25) e elinafida (26) têm sido testadas, na fase clínica, para o tratamento de tumores sólidos. Essas contêm as mesmas unidades de naftalimida, porém diferem na estrutura, pois apresentam grupos metilênicos que funcionam como espaçadores, o que possibilita a ligação das duas funções imídicas (Figura 17) (BAILLY, C., *et al.* 2003; GAMAGE, S. A., *et al.* 2001).

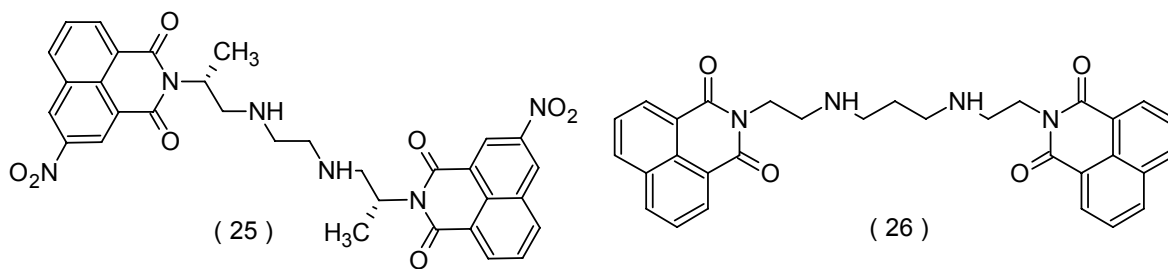


Figura 17: Estruturas das bisnafide (25) e Elinafide (26).

O composto (27) destaca-se por apresentar uma alta citotoxicidade contra células leucêmicas de humanos (Figura 18), tal fato é atribuído à capacidade de ligar-se ao DNA e inibir sua síntese (BAILLY, C., et al. 2003).

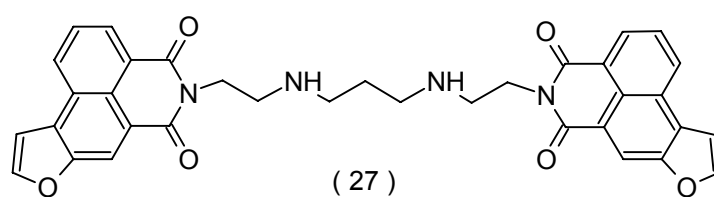


Figura 18: Composto que inibe a síntese do DNA.

3 SULFONAMIDAS

As sulfonamidas são caracterizadas pela presença de grupos $R-SO_2-NR'R''$ -, a variação dos grupos R produz compostos com propriedades físicas, químicas e farmacológicas diferentes. Aproximadamente cerca de 150 diferentes sulfonamidas já são comercializados, como agentes antibacterianos, sendo que as modificações são efetuadas principalmente para aumentar a potência, obtendo um espectro antibacteriano mais amplo e maior solubilidade ou ação prolongada (RANG, H. P., *et al.* 1997).

3.1 Aspectos Químicos

As sulfas em sua maioria são relativamente insolúveis em água, mas os sais de sódio são rapidamente solubilizados. Todos os requisitos estruturais para a ação antibacteriana estão reunidos na própria sulfonamida. Em relação ao grupo $-SO_2NH_2$ é importante que o enxofre esteja diretamente ligado ao anel benzênico. O substituinte *p*- NH_2 (cujo N recebeu a designação de N_4) é essencial e só pode ser substituído por radicais capazes de ser convertido *in vivo* em grupo amino livre. As substituições feitas no grupo amina NH_2 (cujo N recebeu a designação de N_1) possuem efeitos variáveis sobre a atividade antibacteriana da molécula. Todavia, a substituição dos núcleos aromáticos heterocíclicos em N_1 produz compostos altamente potentes (GOODMAN, A. 1996).

Foye descreveu que o caráter do grupo SO_2 retirador de elétrons faz com que o nitrogênio amídico torne-se parcialmente eletropositivo e o hidrogênio relativamente ácido. Essa acidez caracteriza a solubilidade e a potencialidade de efeitos adversos, visto que quanto menor a solubilidade da sulfa (hidrogênio pouco ácido), maior tendência de acúmulo da droga no organismo, ocasionando cristalúria. Então substituições em N_4 com radicais que saquem elétrons do nitrogênio amídico são interessantes terapeuticamente, como por exemplo, a substituição por heterocíclis. Sabe-se que esses radicais são fortes aceptores de elétrons, o que aumenta acidez do hidrogênio amídico e elevam o potencial antibacteriano das sulfas. Além disso, esses heterocíclis aumentam a solubilidade em água nas condições fisiológicas (FOYE, W.O. *et al.* 1995).

3.2 Aspectos Biológicos

3.2.1 Sulfonamidas com atividade antimicrobiana.

A sulfonilamida e outras sulfonamidas (Figura 19) são capazes de inibir uma variedade de bactérias interferindo em uma reação bioquímica particular (síntese do ácido fólico) que é essencial para a sobrevivência das mesmas (PELCZAR Jr, *et al.* 1996).

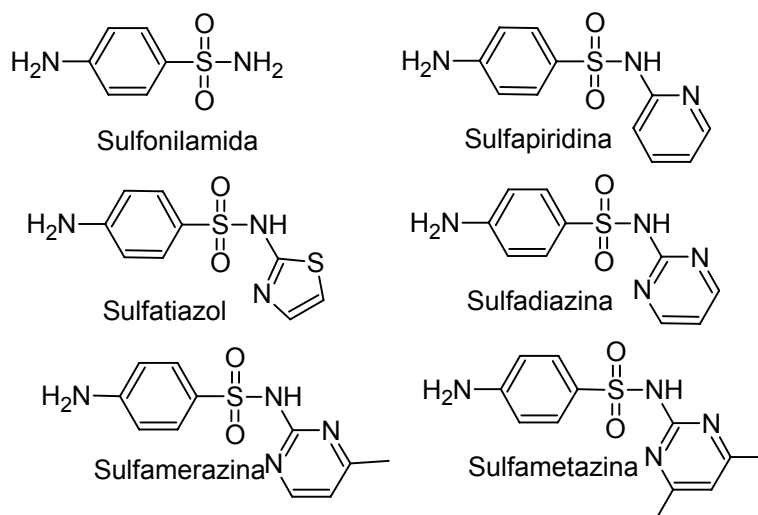


Figura 19: Estruturas da compostos que são inibidores de várias bactérias.

As sulfonamidas são utilizadas primariamente no tratamento das infecções urinárias. Para o tratamento da: otite, bronquite, sinusite e pneumonia por *Pneumocystis*; é usada em combinação com a trimetoprima. (GOODMAN, A. 1996).

O termo sulfonamida é utilizado para referir-se a derivados do *para*-aminobenzeno-sulfonamida. A maioria é relativamente insolúvel em água, porém os sais de sódio são rapidamente solúveis.

Derivados sulfonamídicos exercem ampla faixa de atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Entretanto há hoje cepas resistentes, diminuindo a utilidade das sulfonamidas (GOODMAN, A. 1996; KOROLKOVAS, A. *et al.* 1982; PELCZAR Jr, *et al.* 1996).

Sabe-se que as sulfonamidas são análogos estruturais do ácido *p*-aminobenzóico (PABA) os quais apresentam propriedades estéricas e eletrônicas semelhantes. A diferença principal consiste na presença de um ácido carboxílico no PABA e um grupo sulfona na sulfonamida. Para muitos microrganismos, o ácido *p*-aminobenzóico (PABA) é um metabólito essencial. O modo de ação específico do PABA envolve uma condensação adenosina-trifosfato (ATP) depende de uma pteridina com o PABA, produzindo ácido diidropteróico que é subsequenteamente convertido em ácido fólico. O PABA está envolvido na síntese de ácido fólico, um

importante precursor da síntese de ácidos nucleicos. (GOODMAN, A. 1996; KOROLKOVAS, A. *et al.* 1982; PELCZAR Jr, *et al.* 1996; JAWETZ, E. *et al.* 1998). Devido a semelhança, as sulfonamidas podem entrar na reação em lugar do PABA e competir pelo centro ativo da enzima diidropteroato-sintetase. Em consequência, formam-se análogos não funcionais do ácido fólico, impedindo o crescimento da célula bacteriana. A ação inibitória das sulfonamidas no crescimento bacteriano pode ser contrabalançada por um excesso de PABA no ambiente (inibição competitiva). As células animais são incapazes de sintetizar o ácido fólico e depende de fontes exógenas. Algumas bactérias, a exemplo das células animais, não são inibidas pelas sulfonamidas. Todavia, muitas outras bactérias sintetizam o ácido fólico conforme anteriormente mencionado, por conseguinte, são sensíveis à ação das sulfonamidas (GOODMAN, A. 1996; KOROLKOVAS, A. *et al.* 1982; PELCZAR Jr, *et al.* 1996; JAWETZ, E. *et al.* 1998).

3.2.2 Sulfonamidas com atividade antiparasitária.

Há dez anos, os herbicidas antimitóticos trifluralina (28) e orizalina (29) (Figura 20), mostravam atividade seletiva contra tubulina de leishmania. Entretanto, recentemente nenhum relato apareceu sobre análogos dessas moléculas que apresente melhor eficácia contra o parasita (BHATTACHARYA, G., *et al.* 2004).

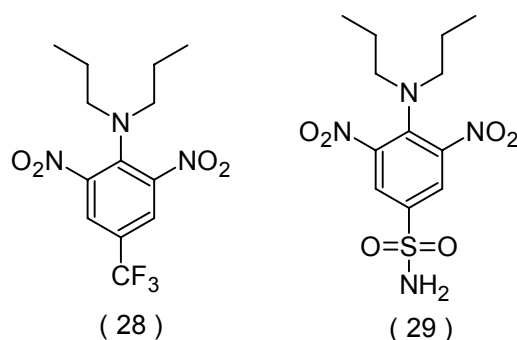


Figura 20: Estruturas de dois herbicidas antimitóticos.

Uma simples modificação sintética nas posições N1 e N4 da sulfonamida orizalina mostrou um aumento da atividade em relação ao composto de partida (Figura 21). O N1-fenil-3,5-dinitro-N4,N4-di-n-propilsulfanilamida (30) destacou-se por inibir o crescimento de *Trypanosoma africanum in vitro*, e afetar a divisão de células do parasita *Leishmania*, (BHATTACHARYA, G., *et al.* 2004).

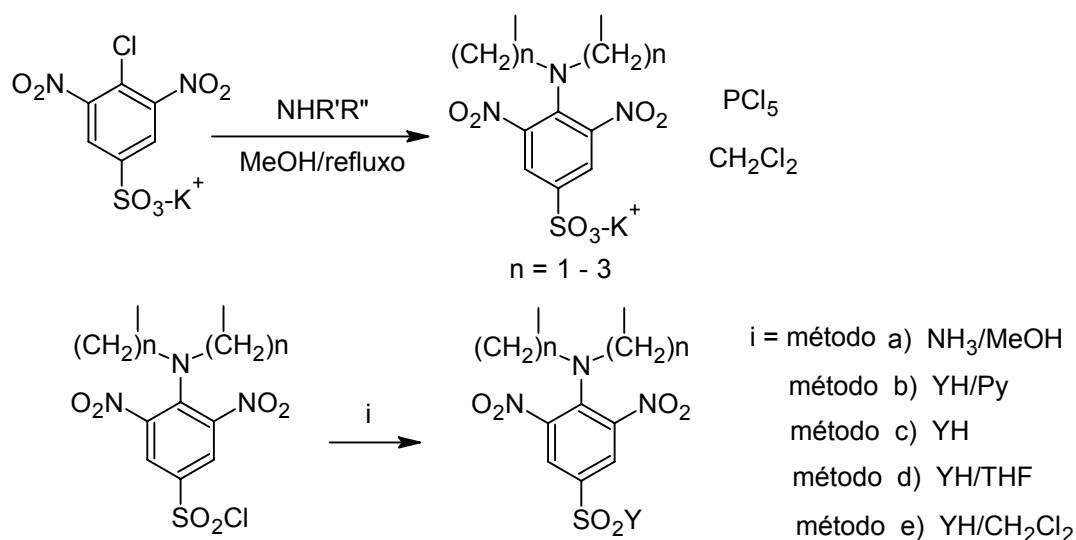


Figura 21: Rota de síntese de derivados da Orizalina.

A adição de um grupo funcional simples no anel aromático N1 geralmente diminui o potencial antiparasitário e antimetabólico, mas um substituinte dibutil no nitrogênio N4, *N*1-fenil-3,5-dinitro-*N*4,*N*4-di-*n*-butilsulfanilamida (31), aumenta a atividade antitripanosoma e antileishmania (Figura 22). O composto (32) apresenta valores significativos de IC_{50} contra cultura de *T. brucei* e a forma amastigota de *L. donovani* (BHATTACHARYA, G., *et al.* 2004).

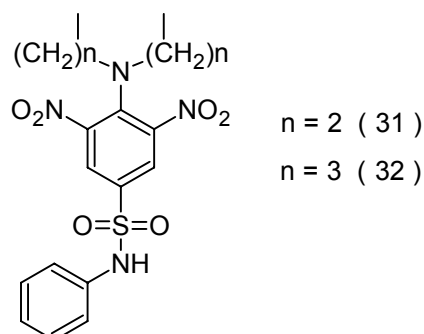


Figura 22: Estrutura de uma sulfonamida com potente atividade antiparasitária.

3.2.3 Sulfonamidas com atividade antitumoral

Compostos com atividade antitumoral foram submetidos a uma análise comparativa com 39 linhagens de células de câncer humano por citometria de fluxo. Entre eles os compostos (33 e 34) mostraram-se seletivos na inibição do crescimento celular, e tem sido acompanhado por triagem clínica (Figura 23). O composto (33) é um antimetabólico oralmente ativo. O composto (34) mostra distinto e promissor perfil antitumoral em ambos *in vitro* e *in vivo* (OWA, T., *et al.* 2002).

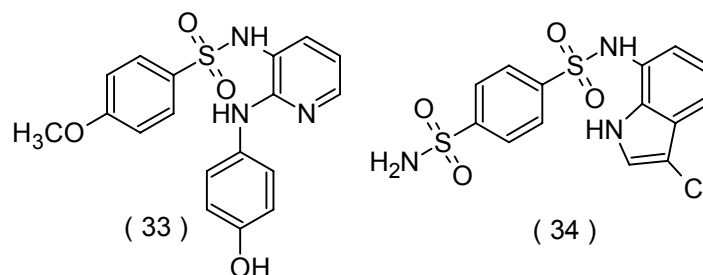


Figura 23: Estruturas de sulfonamidas com atividade anti-tumoral.

Desde a descoberta do composto (35), como droga anticancer, um grande número de sulfonamidas tem sido sintetizado (Figura 24). O composto (33) é um exemplo, possui boa atividade antitumoral *in vivo* contra ambos tumor de roedores e tumor humano. (OWA, T., *et al.* 2002).

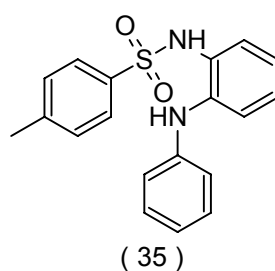


Figura 24: Estrutura da N-(2-anilino)fenil)-4-metilbenzenossulfonamida (35).

Atividade clínica do composto (33) tem se mostrado, em cada 2 de 16 pacientes, uma redução de 74% em pacientes com sarcoma uterino, e uma menor resposta foi obtida em pacientes com adenocarcinoma pulmonar.

O estudo da relação estrutura-atividade baseado no modelo (36), conforme mostrado na Figura 25, resultou no descobrimento de sulfonamidas antitumorais que não exibe ação antimitótica. Como é o caso do composto (37) que apresenta os perfis antitumorais de ambos (33 e 34) (Figura 25), sendo assim foi o que apresentou melhor resposta antitumoral (OWA, T., *et al.*, 2002).

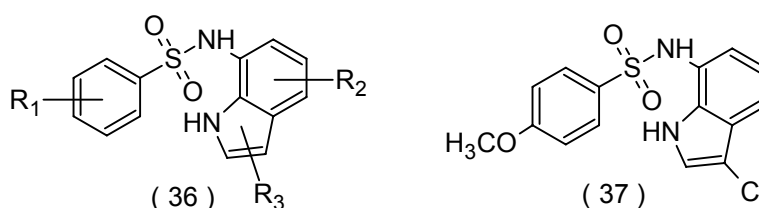


Figura 25: Estrutura das benzenossulfonamidas.

Inibidores da anidrase carbônica (34, 38-43) são isoenzimas associadas ao câncer, que possuem propriedades inibitórias no crescimento de tumores, sendo usados na medicina clínica (Figura 26). Essa A indisulama (34), está na 2ª fase de triagem clínica como droga antitumoral (CASEY, J. R. *et al.* 2004; OZAWA, Y. *et al.* 2002).

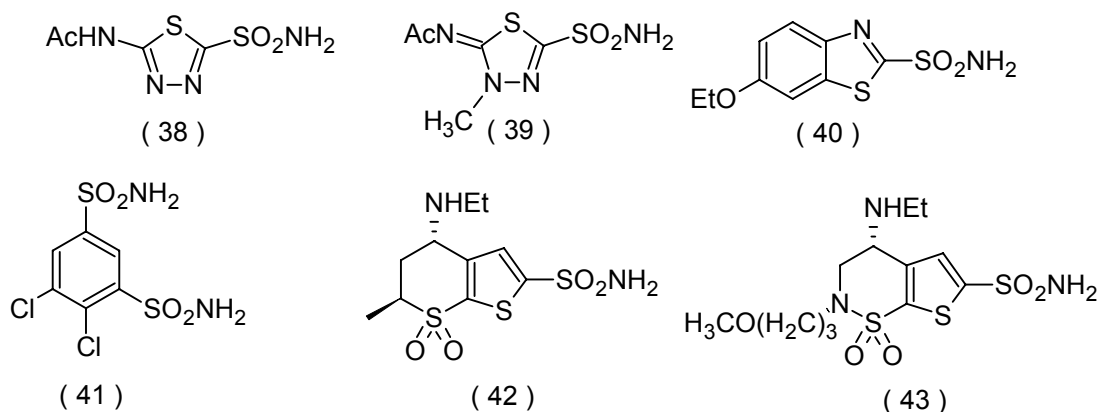


Figura 26: Estruturas de inibidores anidrase carbônica.

Compostos (44) derivados de inibidores da anidrase carbônica (Figura 27), apresentam potente atividade inibitória contra isozimas, metaloenzima anidrase carbônica (CASEY, J. R. *et al.* 2004).

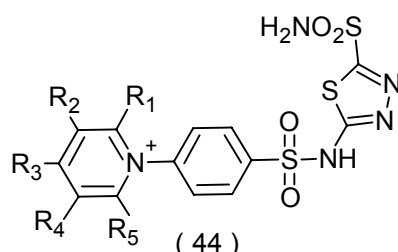


Figura 27: Estrutura de uma sulfonamida com atividade inibitória contra isozimas.

3.2.4 Sulfonamidas com atividade antiviral

A *N*-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-*N*-metil-2-[4-(2-iridinil)fenil] acetamida (45) pertence a uma classe de compostos antivirais que inibem a replicação do vírus da herpes simples (HSV) tipo 1 e tipo 2, em vários modelos de infecção do HSV (Figura 28). A atividade antiviral do composto (45) *in vivo* mostrou-se superior comparado com todos os compostos usados atualmente no tratamento de infecções do HSV (BETZ, U. A. K., *et al.* 2002).

O composto (45) é um membro das tiazolilsulfonamidas, a descoberta da atividade anti-herpética *in vivo* e *in vitro*, basea-se num novo mecanismo de ação (BETZ, U. A. K., *et al.* 2002).

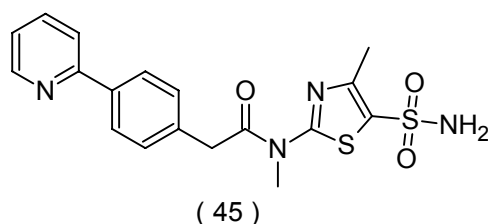


Figura 28: Estrutura do composto (45)

3.2.5 Sulfonamidas com atividade anticonvulsivante

O imidazo[2,1-b]tiazolossulfonamidas é inibidor da anidrase carbônica apresentando atividade anticonvulsivante. O composto (46) (Figura 29), que pertencente a essa série, causa o aumento do fluido de sangue no cérebro em animais sem produzir um nível alto de acidose metabólica (BARNISH, I. T. *et al*; 1980).

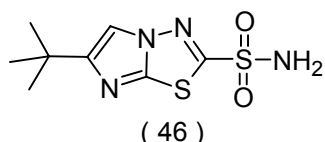


Figura 29: Estrutura da Imidazo[2,1-b]tiazolossulfonamida.

3.2.6 Sulfonamidas com atividade analgésica

O composto (47), mostrado na Figura 30, que é um derivado da dicloro-*N*-fenilmaleimida, mostrou-se 13 vezes mais ativo que a aspirina, sugerindo interações não-covalentes adicionais entre compostos imidobenzenossulfonil e resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da PGHS. A atividade de ciclooxygenase da PGHS é inibida por vários compostos conhecidos como drogas não-esteroidais, o mesmo que acontece com as carboximaleimidas, mostrado anteriormente (WALTER, M. E. *et al*. 2004).

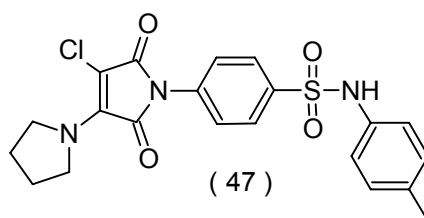


Figura 30: Sulfonamida com atividade analgésica.

3.3 SULFONILIDRAZONAS

As sulfonilidrazonas são caracterizadas pelo grupo $-\text{SO}_2\text{-NH-N=C-}$, com características químicas e biológicas, semelhante a uma sulfonamida.

Assim como as sulfonamidas, as sulfonilidrazonas também apresentam grande interesse terapêutico, tendo atividade antineoplásica, antibacteriana, antinociceptivo, atividade inibitória das enzimas e mostram proteção contra lipoperoxidação (LIMA, L.M., *et al* 1999; LIMA, P. C. *et al*. 2000; AGRAWAL, K. C. *et al*. 1978; BHATT, D. J. *et al*. 1984; MORA, C. 2003)

3.4 Aspectos Químicos

A hidrazona, $-\text{NH-N=C-}$, parte da molécula que caracteriza as sulfonilidrazonas, pertence ao grupo das iminas. As iminas são formadas quando aminas primárias reagem com um aldeído ou com uma cetona sob condições apropriadas, como por exemplo, à reação da anilina com o benzaldeído, conforme a Figura 31 (CLAYDEN, J., *et al*. 2001).

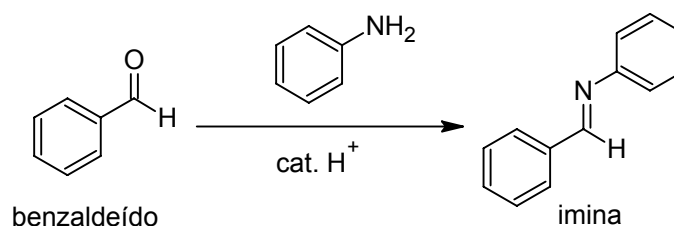


Figura 31: Rota sintética na obtenção de iminas.

As iminas geralmente são instáveis e sofrem hidrólise facilmente. Entretanto, iminas que possuem um grupo eletronegativo ligado ao átomo de nitrogênio (Figura 32), normalmente são mais estáveis, como oximas, semicarbazonas e hidrazonas (CLAYDEN, J., *et al*. 2001).

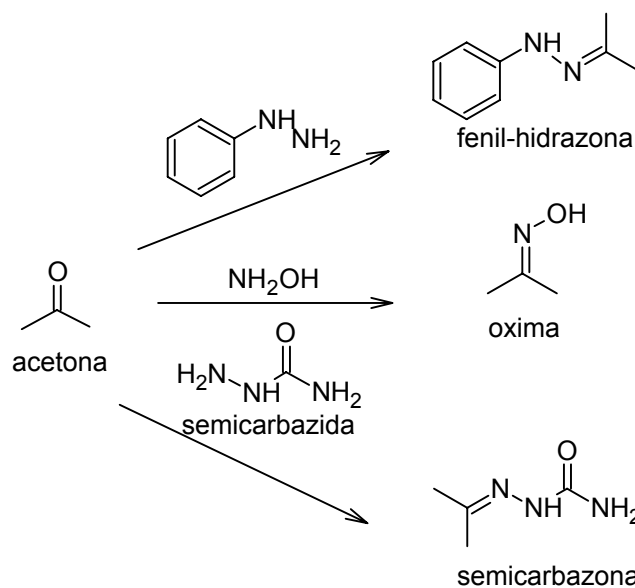


Figura 32: Formas de obter iminas substituídas por grupos doadores de elétrons.

Esses compostos são mais estáveis que as iminas, pois a eletronegatividade do substituinte permite a deslocalização da dupla ligação da imina (Figura 33). Ocasionalmente ocasionando uma diminuição na carga δ^+ no átomo de carbono da imina e um aumento da energia do LUMO, deixando menos susceptível ao ataque nucleofílico (CLAYDEN, J., *et al.* 2001).

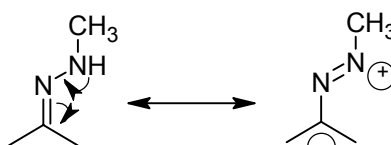


Figura 33: Deslocalização da carga positiva do carbono imínico.

As sulfonilidrazonas, da mesma maneira que as iminas, são obtidas com adição da sulfonilidrazida sobre uma solução etanólica do aldeído com HCl como catalisador, conforme mostrado na Figura 34 (LIMA, L. M., *et al.*, 1999).

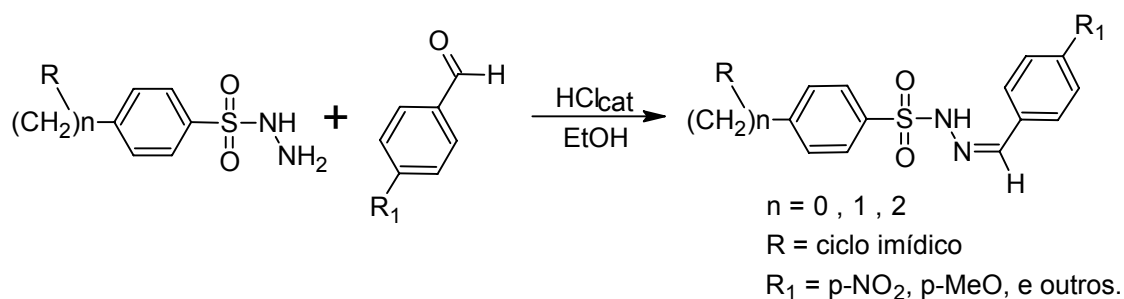


Figura 34: Síntese de sulfonilidrazonas.

3.5 Aspectos Biológicos

3.5.1 Sulfonilidrazonas com atividade analgésica

As sulfonilidrazonas derivadas do safrol (48 e 49), o componente majoritário do óleo essencial do sassafrás (*Ocotea sp*), possuem atividades similares a da dipirona (Figura 35). Esta similaridade foi comprovada através de testes de analgesia pelo método de contorção abdominal em camundongos, induzida por ácido acético (LIMA, L.M., *et al* 1999; LIMA, P. C. *et al.* 2000). Esses compostos foram sintetizados com o intuito de que um grupo carboxílico pudesse interagir com birreceptor de maneira semelhante à interação da indometacina (50).

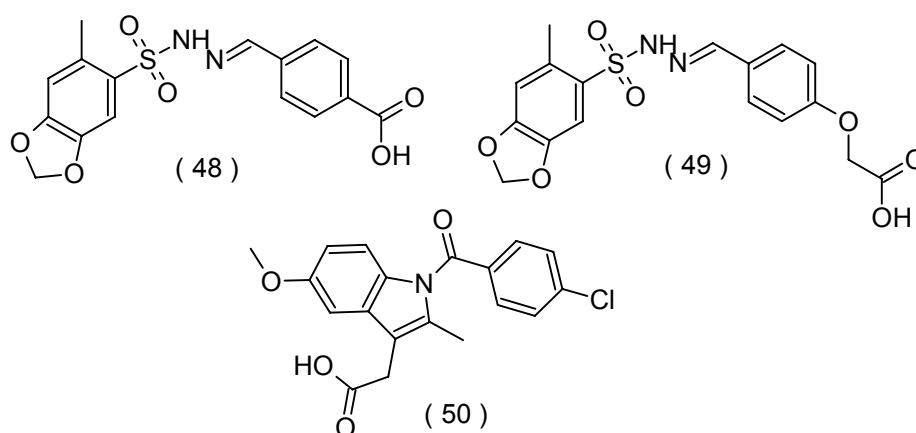


Figura 35: Estruturas das sulfonilidrazonas derivadas do safrol.

Nesses compostos o grupo ácido demonstrou sua eficiência, enquanto que o derivado fenólico mostrou ter um efeito modesto ao ser comparado ao grupo ácido. Estudos mostram que os agentes analgésicos mais potentes possuem substituinte *p*-dimetilamino no anel fenílico do grupo hidrazona. O derivado (51) substituído com o grupo *N,N*-di-metil (Figura 36), na posição *para* da porção benzilidênica, mostrou ter a mesma eficácia que possui a dipirona (LIMA, P. C. *et al.* 2000). Comprovando que as sulfonilidrazonas, com substituinte elétron-doadores na porção benzilidênica, desempenham as maiores inibições em testes de atividade analgésica (NORMAN, M. H. *et al.* 1996).

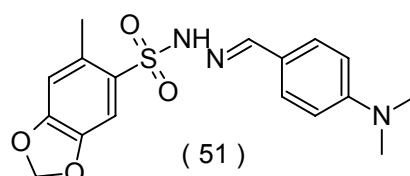


Figura 36: Estrutura de um derivado do safrol.

As hidrazonas também mostram atividade analgésica, como é o caso do composto (52) que apresenta acentuada atividade (Figura 37), sendo mais potente que a dipirona e a indometacina, usadas como padrão. (LIMA, P. C. *et al.* 2000)

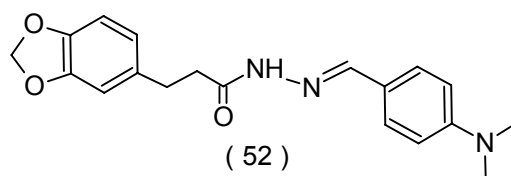


Figura 37: Estrutura de uma hidrazona com significativa atividade analgésica.

As hidrazonas (53 e 54) são descritas como inibidores da ciclooxigenase e 5-lipoxigenase (COX/5-LO) que esta relacionada às atividades antiinflamatória e analgésica (Figura 38). Algumas evidências recentes sugerem que várias hidrazonas presentes em derivados de fenilidrazona possuem um caráter farmacofórico para inibição da ciclooxigenase (LIMA, P. C. *et al.* 2000).

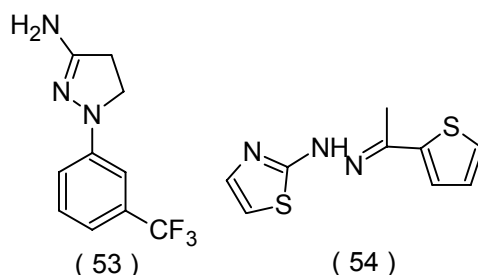


Figura 38: Hidrazonas inibidoras da ciclooxigenase.

3.5.2 Sulfonilidrazonas com atividade antineoplásica

As arilssulfonilidrazonas do *N*-óxido 2-formilpiridina tem mostrado potente atividade biológica contra vários tumores transplantados em camundongos. Um membro representativo desse grupo demonstra ser o agente mais ativo da série, é o *p*-toluenossulfonilidrazona do *N*-óxido 2-formilpiridina (55) que exibe atividade antineoplásica contra tumores transplantados, incluindo Sarcoma 180, Hepatoma 129, carcinoma Ehrlich, leucemia L1210. O efeito de várias modificações estruturais na atividade antineoplásica de benzenossulfonilidrazonas de 2-formilpiridina *N*-óxido tem se mostrado eficiente. Conforme Agrawal, a inserção da função nitro ou um grupo morfolino na posição 4 do núcleo piridínico da benzenossulfonilidrazona de 2-formilpiridina *N*-óxido resulta em dois potentes agentes anticâncer (AGRAWAL, K. C. *et al.* 1978). Foi demonstrado que estes compostos causam moderada inibição da incorporação de [³H]timidina e [³H]juridina sobre o DNA e RNA respectivamente, em células de Sarcoma 180 (AGRAWAL, K. C. *et al.* 1978).

Os compostos (55 e 56) (SARTORELLI, A. C. *et al.* 1998) representam os mais ativos e produzem uma sobrevida aos animais tratados com o dobro do tempo de sobrevivência em relação aos animais não tratados (Figura 39). Estes compostos demonstram a possibilidade da regio-química na atividade biológica.

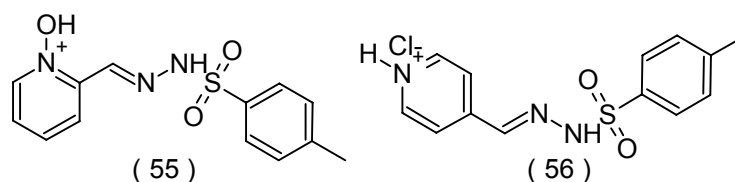


Figura 39: Arilssulfonilidrazonas do *N*-óxido 2-formilpiridina.

Os compostos (56 e 57) apresentam atividade anticâncer contra o Sarcoma 180 (Figura 40), e o estudo do efeito das várias modificações estruturais e a atividade biológica tem se mostrando bastante interessante (SARTORELLI, A. C. *et al.* 1985).

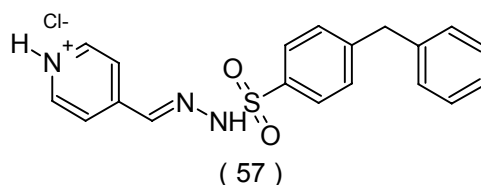


Figura 40: Sulfonilidrazona que apresenta atividade anticâncer.

Para estas sulfonilidrazonas, foi proposto um mecanismo de alquilação *in vivo* (Figura 41) que seria responsável pela atuação biológica destas sulfonilidrazonas (SARTORELLI, A. C. *et al.* 1985).

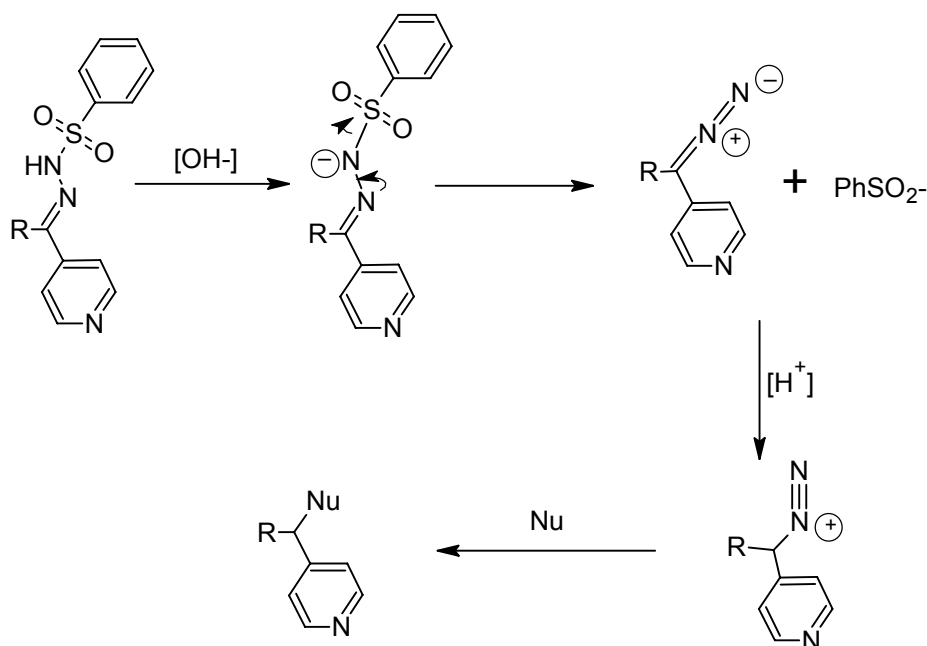


Figura 41: Mecanismo de adição nucleofílica *in vivo* de sulfonilidrazonas.

3.5.3 Sulfonilidrazonas com atividade antimicrobiana

Os derivados sulfonilidrazínicos possuem um grande efeito de letalidade sobre microorganismos, tem efeito fungicida e antimicrobiano. Alguns desses derivados (Figura 42), as sulfonilidrazonas (58 e 59), inibem a proliferação de bactérias *S. aureus* e *E. coli* com grandes zonas de inibição (BHATT, D. J. *et al.* 1984).

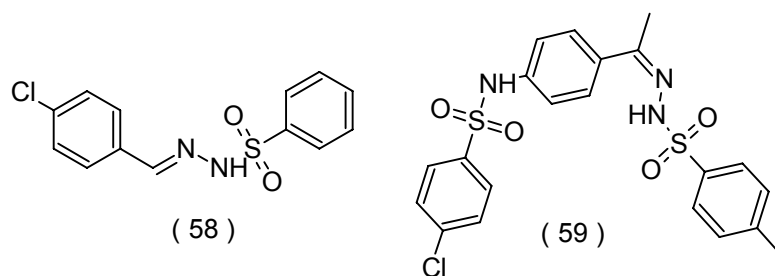


Figura 42: Sulfonilidrazonas com atividade antimicrobiana.

3.5.4 Sulfonilidrazonas e sulfonamidas com atividade inibição de enzimas e contra peroxidação.

As sulfonilidrazonas (61, 62 e 63) e a sulfonamida (64) (Figura 43), mostram-se significativa atividade inibitória das enzimas, como a óxido nítrico sintase e mieloperoxidase e mostram proteção contra lipoperoxidação. A sulfonamida (64) destaca-se por apresentar inibição total da atividade enzimática do óxido nítrico sintase. A sulfonilidrazona (62) mostrou 79% de proteção contra peroxidação (MORA, C. 2003).

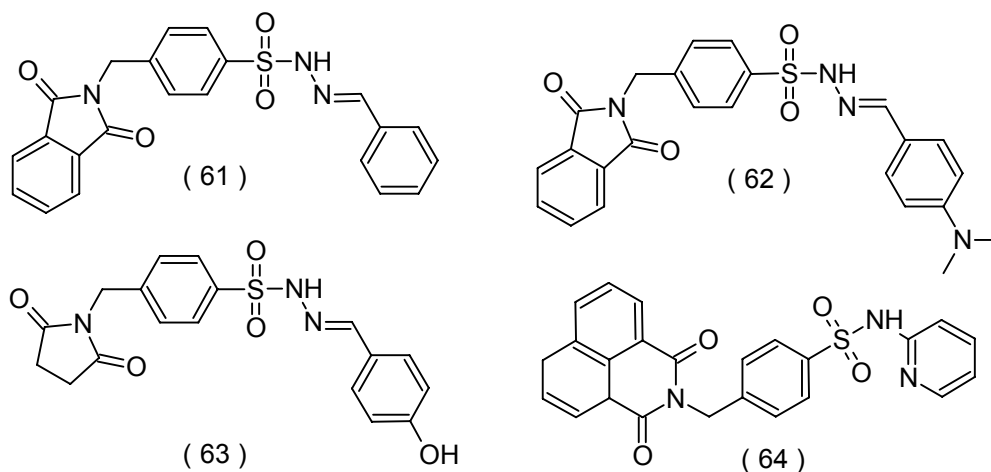


Figura 43: Compostos que inibem enzimas e protegem da lipoperoxidação.

4 ENSAIOS FARMACOLÓGICOS

4.1 Bioensaio com bactérias

A busca por substâncias que apresentem atividade antimicrobiana é amplamente justificada pelo perfil de resistência que vem sendo observado dentro da microbiologia médica.

As bactérias da espécie *Staphylococcus aureus* são bactérias Gram-positivas, envolvidas em uma série de processos infecciosos de grande importância na clínica médica. *S. aureus* é a principal causa das infecções cuja gravidade vai desde uma intoxicação alimentar ou infecção cutânea de pouca importância até infecções graves potencialmente fatais (JAWETZ, E. *et al.* 1998).

Os estafilococos podem produzir doenças através de sua capacidade de multiplicação e ampla disseminação pelos tecidos, bem como da produção de muitas substâncias extracelulares. Algumas dessas substâncias são enzimas; outras são consideradas toxinas, embora possam atuar como enzimas (JAWETZ, E. *et al.* 1998)

Os *S. aureus* podem causar pneumonia, meningite, endocardite ou sepse com supuração em qualquer órgão. Os estafilococos de baixa invasividade estão envolvidos em muitas infecções cutâneas (p.ex., acne, piodermatite ou impetigo) (JAWETZ, E. *et al.* 1998).

As Enterobacteriaceae constituem um grande grupo heterogêneo de bastonetes Gram-negativos cujo habitat natural é o trato intestinal de seres humanos e animais. A família inclui muitos gêneros (p.ex., *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*) e outros. Alguns microrganismos entéricos, como, por exemplo, *Escherichia coli*, fazem parte da microbiota normal e acidentalmente provocam doenças, enquanto outros, como a *Shigella* e *Salmonella*, são regularmente patogênicos para os seres humanos (JAWETZ, E. *et al.* 1998).

Em geral, as bactérias entéricas não provocam doença e, no intestino, podem até contribuir para a atividade normal de nutrição. Quando ocorrem infecções clinicamente importantes, são produzidas freqüentemente por *E. coli*; entretanto, as outras bactérias entéricas constituem a causa de infecções hospitalares e, em certas ocasiões, produzem infecções adquiridas na comunidade. As bactérias tornam-se patogênicas quando atingem tecidos fora do trato intestinal ou outros locais com microbiota normal pouco freqüente. Os locais mais freqüentes da infecção clinicamente importante incluem os tratos biliar e urinário, bem como outros locais da cavidade abdominal, embora qualquer local anatômico possa constituir local de doença (JAWETZ, E. *et al.* 1998).

E. coli constitui a causa mais comum de infecção do trato urinário, sendo responsável por cerca de 90 % das infecções primárias das vias urinárias em mulheres jovens. *E. coli* provoca diarreia é extremamente comum no mundo inteiro. Quando as defesas normais do hospedeiro não estão adequadas, *E. coli* pode atingir a corrente sanguínea e provocar sepse. *E. coli* e os estreptococos do grupo B constituem as principais causas da meningite em lactentes (JAWETZ, E. *et al.* 1998).

Entre os fármacos utilizados está o trimetoprim que exerce efeito sinérgico quando usado com sulfonamida. Trata-se de um poderoso inibidor competitivo e seletivo da diidrofolato-redutase microbiana, a enzima que reduz o diidrofolato em tetraidrofolato. Essa forma reduzida do ácido fólico é necessária para as reações de transferência de um carbono. Por tal motivo, a administração simultânea de sulfonamida e trimetoprim introduz bloqueios seqüenciais na via de síntese do tetraidrofolato do microorganismo a partir de moléculas precursoras (GOODMAN, A. 1996).

4.2 Bioensaio com parasitas

Certas parasitoses estão entre as mais prevalentes do mundo, como por exemplo, Doença de Chagas, Malária, entre outras, atingindo milhões de pessoas. A prevenção dessas doenças depende de medidas ecológicas, sanitárias, assim como do emprego de fármacos antiparasitários eficazes e seguros (FRAYHA, *et al.* 1997).

A eficácia dos fármacos depende do conhecimento detalhado do ciclo de vida, metabolismo e biologia em geral dos parasitas. No passado, homens eram tratados com produtos extraídos de plantas, por administração exclusivamente oral, pois se acreditava que o sítio das infecções fosse o trato intestinal. Os avanços dos conhecimentos anatômicos, bioquímicos e estudos fisiológicos, e o entendimento de quase todos os parasitas no homem, permitem atualmente que se realize o processo de planejamento de fármacos de maneira mais racional, com ênfase no mecanismo de ação (FRAYHA, *et al.* 1997), visando atingir diretamente os alvos específicos e essenciais dos parasitas.

4.2.1 Doença de Chagas ou Tripanossomíase

A doença de Chagas é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, o qual é transmitido para o hospedeiro humano pelas fezes do inseto vetor hematófago, o *Triatoma infestans*, conhecido popularmente como “barbeiro”. Esta doença foi descrita em 1909, em Lassance, MG, por Carlos Chagas, um cientista brasileiro que lá se encontrava trabalhando no combate a malária que atingia aquela

região por ocasião da construção de uma ferrovia. (NEVES, P.N., *et al.* 1998; KOROLKOVAS, A., *et al.* 1982).

A doença de Chagas afeta aproximadamente 16-18 milhões de pessoas, principalmente nas Américas do Sul e Central, onde cerca de 25% da população encontra-se em risco de contrair a doença (GURTLER, R. E. *et al.* 2003), constituindo um sério problema de saúde pública.

Muitas substâncias naturais e sintéticas vem sendo testadas, sem obter, entretanto, um medicamento eficaz. Algumas delas já tem sido usadas no homem, mas nenhuma consegue suprir a infecção pelo *T. cruzi* e promover uma cura definitiva. (NEVES, P.N., *et al.* 1998; CROFT, S. L. *et al.* 2003, OLIVEIRA, R. B. *et al.* 2003, URBINA, J. A. *et al.* 1993, VIEIRA, P. C. *et al.* 2001, TOMAZELA, D. M., *et al.* 2000, WEISS, C. R. *et al.*, RODRIGUEZ, J. B., *et al.* 1998 CERECETTO, *et al.* 1998, KHABNADIDEH, S. *et al.* 2000, SEPÚVELDA-BOZA, S. *et al.* 1996).

Os fármacos disponíveis atualmente para o controle da doença (Figura 44), benzonidazol e nifurtimox (KOROLKOVAS, A., *et al.* 1982; NEVES, P.N.; *et al.* 1998), apresentam baixa eficiência e fortes efeitos colaterais (STOPPANI), como, anorexia, distúrbios gastrointestinais, neuropatias e erupções cutâneas (BERGER, *et al.* 1998).

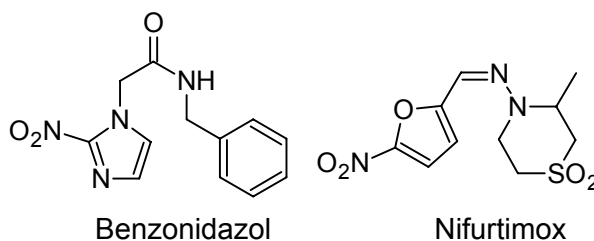


Figura 44: Fármacos disponíveis atualmente para o controle de parasitoses.

4.2.2 Leishmaniose

As leishmanioses são enfermidades provocadas por protozoários do gênero *Leishmania*, que de acordo com a espécie podem produzir manifestações cutâneas, mucocutâneas, cutâneas difusas e viscerais (KOROLKOVAS, A. *et al.* 1982).

Aproximadamente 400.000 novos casos de leishmaniose são detectados anualmente dentre a população humana. Estima-se que 350 milhões de habitantes estejam em risco de infecção no mundo (WHO, 2003).

Durante o seu ciclo de vida, a *Leishmania* se instala em hospedeiros vertebrados e invertebrados, nos quais se apresenta em formas diferentes, de acordo com seu estágio de reprodução (NEVES, P.N.; *et al.* 1998).

Entre os fármacos disponíveis, encontra-se o alopurinol (65) (Figura 45), que tem sido explorado clinicamente no tratamento da leishmaniose cutânea (MARTINEZ,

S. *et al.* 1992). Os antimoniais pentavalentes, como o antimoniato de meglumina (Glucantine) e o estibogluconato de sódio (Pentostan) formam a “primeira-linha” de fármacos no tratamento das leishmanioses (McGREEVY, P. B. *et al.* 1986). Uma “segunda-linha” de fármacos é empregada no tratamento de leishmaniose visceral (anfotericina B). Toxicidade severa, incluindo hipotensão e colapso, pode seguir à aplicação de pentamidina, a qual também pode acarretar tromboflebite local, náusea, vômitos e anemia (BERMAN, J. D. 1997). Estas características indesejáveis, aliadas ao aparecimento de formas resistentes de *Leishmania*, (GEARY, T. G. *et al.* 1989) têm aumentado a necessidade de novos fármacos leishmanicidas mais eficazes e menos tóxicos.

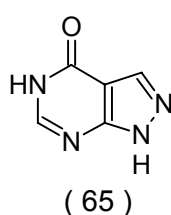


Figura 45: Fármaco disponível usado no tratamento de leishmaniose.

4.3 Bioensaio com vírus

A replicação viral depende primariamente dos processos de síntese de DNA, RNA e proteínas da célula hospedeira. Muitas substâncias químicas que inibem a replicação do vírus também inibem certas funções celulares do hospedeiro, sendo altamente tóxicas. A pesquisa de substâncias químicas para inibir funções específicas dos vírus constitui uma das áreas mais ativas da investigação farmacológica.

Em muitas infecções virais, a replicação do vírus torna-se máxima mais ou menos na época em surgem pela primeira vez os sintomas clínicos. Dessa forma, para que sejam clinicamente eficazes, os produtos químicos que bloqueiam a replicação do vírus quase sempre devem ser administrados antes do início da doença. Em algumas outras infecções, particularmente naquelas causadas por herpesvírus, a replicação viral prossegue durante certo tempo após o aparecimento dos sinais e sintomas. Nesse caso, a inibição da replicação posterior do DNA viral, pode promover a cura (RANG, H. P., *et al.* 1997).

5 OBJETIVOS GERAIS

Desenvolver uma série de compostos com potencial terapêutico, que apresente não apenas uma, mas várias aplicações farmacológicas. Incorporando fragmentos estruturais biologicamente ativos, com o intuito de potencializar a ação da droga, com vistas a diminuir os possíveis efeitos colaterais.

Realizar um estudo de correlação entre a estrutura e a atividade desses compostos, sabendo quais grupos apresentam uma maior atividade biológica. Proporcionando a obtenção de moléculas em que as propriedades farmacológicas desses fragmentos são somadas umas as outras. Possibilitando a descoberta de novos protótipos de fármacos.

6 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Sintetizar e caracterizar uma série sulfonamidas e sulfonilidrazonas, derivadas de imidas cíclicas, não descritos na literatura. Sintetizar aductos da Diels-Alder obtidos da *N*-(*p*-clorosulfonil)fenilmaleimida, com diferentes dienos.

Avaliar a citotoxicidade das sulfonamidas e sulfonilidrazonas. Verificar a atividade anti-herpética, a potencial atividade antibacteriana, a atividade antiparasitária e a atividade analgésica.

7 METODOLOGIA

A síntese das sulfonamidas e sulfonilidrazonas foram feitas de 3 a 5 etapas reacionais, dependendo do composto desejado.

Dessa forma foram obtidas as sulfonamidas e as sulfonilidrazonas derivadas das naftalimidias. Sendo assim foi possível obter treze sulfonamidas (81-94) e onze sulfonilidrazonas (104-114), ainda não descritas na literatura.

7.1 Rota Sintética dos Cloretos de Sulfonila.

A síntese das sulfonamidas e sulfonilidrazonas foram feitas de 3 a 5 etapas reacionais, dependendo do composto desejado. A primeira etapa, independentemente do produto final, consistiu na síntese das imidas cíclicas, onde foram obtidas as: *N*-fenilmaleimida e derivadas das naftalimidias. Seguido da reação de clorossulfonação o que possibilitou a obtenção dos respectivos cloretos de sulfonila (Figura 46).

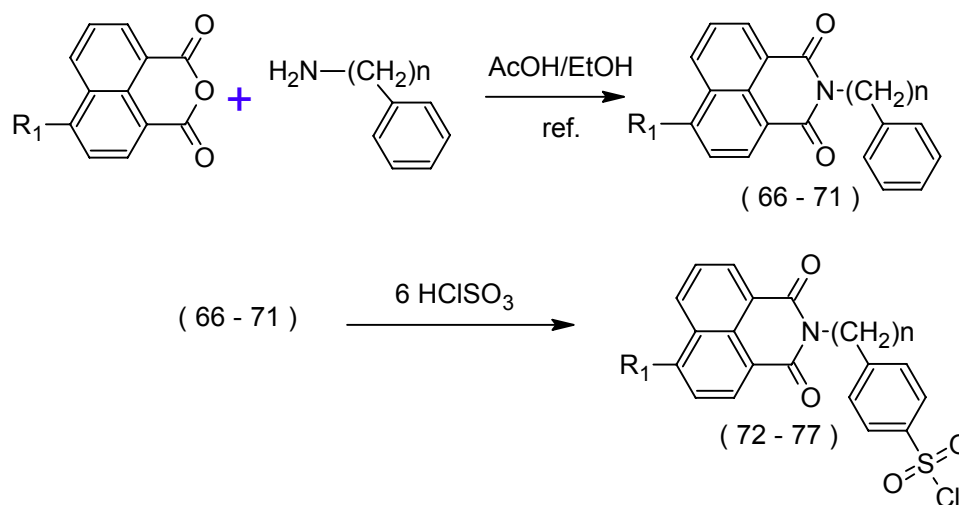


Figura 46: Rota de obtenção dos cloretos de sulfonila derivados das naftalimidias.

7.2 Rota Sintética dos Aductos da Diels-Alder.

No caso da *N*-fenilmaleimida ocorreu uma etapa adicional que foi a reação da Diels-Alder entre o cloreto da *N*-(*p*-clorosulfonil)fenilmaleimida e diferentes dienos (furano, 2-metilfurano e antraceno), conforme mostrado na Figura 47.

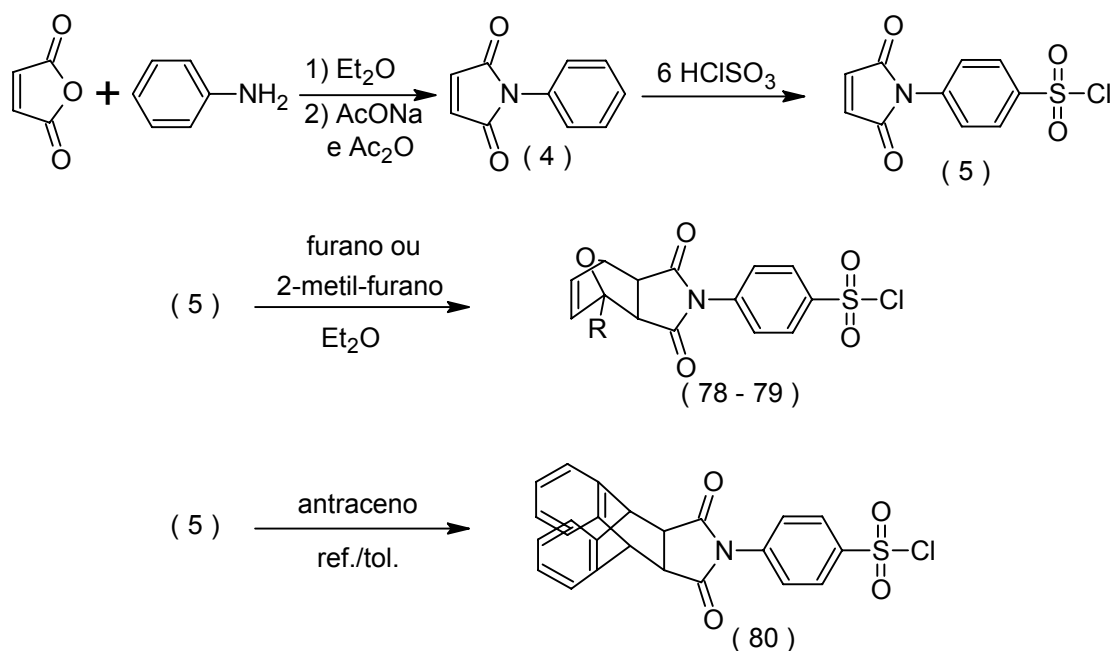


Figura 47: Rota sintética para obtenção dos aductos.

7.3 Rota sintética das Sulfonamidas

A partir desses cloretos foi possível obter diretamente as sulfonamidas, bem como as sulfonilidrazidas, utilizando uma amina em metanol. As aminas utilizadas foram: pirrolidina, morfolina e dimetilamina (Figura 48).

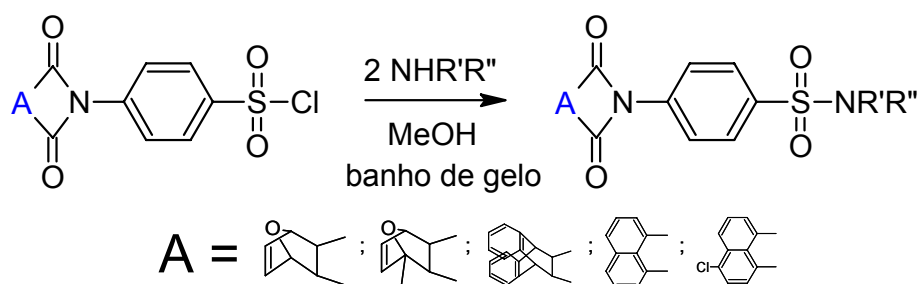


Figura 48: Síntese das sulfonamidas obtidas dos aductos.

7.4 Rota sintética das Sulfonilidrazonas.

As sulfonilidrazonas foram obtidas através da condensação da sulfonilidrazida (obtida do cloreto de sulfonila com hidrato de hidrazina) com o respectivo benzaldeído substituído (Figura 49).

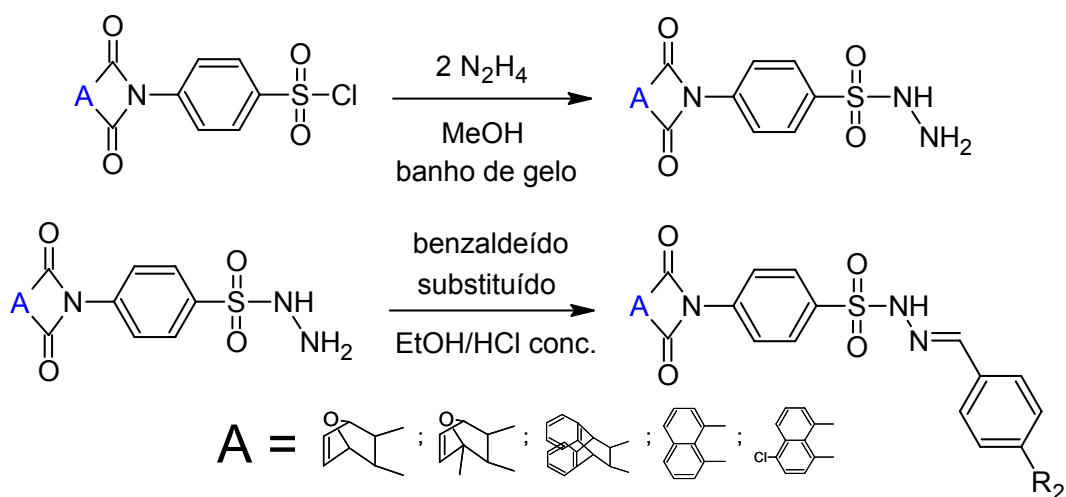


Figura 49: Rota sintética das sulfonilidrazonas; $R_2 = \text{NO}_2, \text{OCH}_3, \text{OH}, \text{H}$ e CH_3 .

8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

8.1 ASPÉCTOS SINTÉTICOS

8.1.1 IMIDAS CÍCLICAS

A Figura 50 mostra as imidas cíclicas obtidas nesse trabalho (descritas no item 10.2).

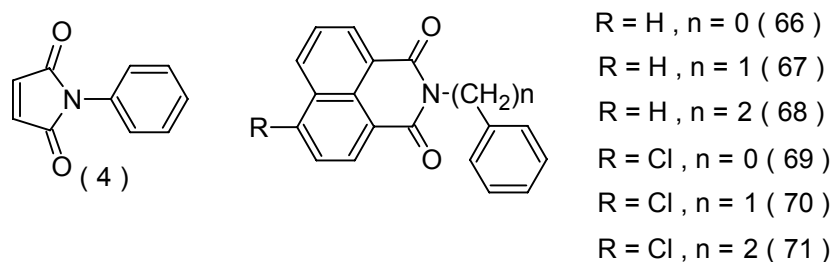


Figura 50: Imidas cíclicas descritas nesse trabalho.

Inicialmente, foram sintetizadas as imidas cíclicas resultantes de uma acilação de anilinas substituídas com o respectivo anidrido, seguido de uma ciclização. Várias são as rotas sintéticas descritas na literatura para a obtenção de imidas cíclicas (CECHINEL FILHO, V. 2003; HARGREAVES, M.K. 1970).

A N-fenilmaleimida (4) foi preparada com anilina e anidrido malêico (Figura 51), reação esta já bastante conhecida e estudada. Nesse caso, primeiro foi obtido o ácido âmico, em éter etílico, seguido da ciclização, onde há uma perda de uma molécula de água. O anidrido acético na presença de acetato de sódio anidro foi utilizado como agente desidratante, e o produto formado foi precipitado em água gelada. O composto obtido foi facilmente recristalizado em etanol. A possibilidade de obtenção da maleimida diretamente, sem passar pela purificação do ácido âmico, usando AcOH/refluxo, mostram-se ineficientes, pois proporciona a obtenção dos derivados maleimídicos em baixos rendimentos (~10%) (CREMLYN, R. J. *et al.* 1987). O rendimento total obtido na síntese da N-fenilmaleimida (4) foi de 75%, sendo que na primeira etapa, obtenção do ácido malêamico, o rendimento foi de 96%, e na ciclização da imida o rendimento é mais baixo, de 80%.

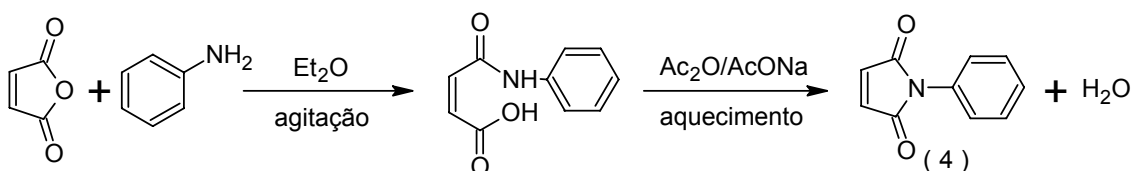


Figura 51: Rota sintética para obtenção da N-fenilmaleimida.

As N-fenilnaftalimidias **66** e **69** foram preparadas diretamente, a partir do anidrido correspondente e anilina, sob refluxo em ácido acético, sendo o produto

precipitado em água gelada, e recristalizado em etanol. Enquanto na preparação das *N*-benzil **67** e **70** e *N*-fenilnaftalimidias **68** e **71** foi utilizado o etanol como solvente, nesse caso a imida precipitou em baixas temperaturas (Figura 52). As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada.

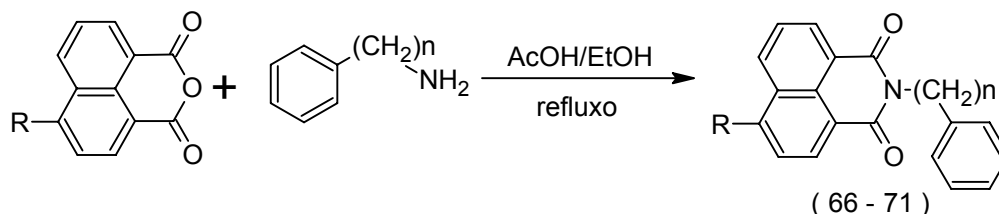


Figura 52: Rota sintética para obtenção das naftalimidias.

Os rendimentos obtidos na síntese das naftalimidias e 4-cloronaftalimidias foram acima de 70%, calculados após a recristalização e secagem, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Rendimento e Ponto de Fusão das Imidas Cíclicas.

COMPOSTOS	REND. (%)	P.F. (°C)	P.F. (°C) Lit.
4	75	86,3-86,9	88-89 (CAVA, M. P.)
66	72	183,3-183,6	185 (ANDRICOPULO, A.D.)
67	91	197,9-198,6	197,5-198,8 (MORA, C.)
68	70	150,7-151,8	-
69	84	238,5-240,5	-
70	85	176,0-176,2	-
71	87	126,7-128,3	-

Os pontos de fusão encontrados possuem um pequeno intervalo, o que pode ser considerado um indicativo de pureza. Como o procedimento para obtenção desses compostos já está descrito na literatura, foi feita uma análise comparando os pontos de fusão com os encontrados na literatura e os valores estão bem próximos, podendo considerar que foi possível obter essas imidas pelo método proposto.

Fazendo uma comparação entre os tempos de reação necessários para obter as naftalimidias, foi possível observar uma grande diferença entre a reação com o anidrido naftálico e o anidrido 4-cloro-naftálico (Tabela 2).

Tabela 2: Tempo de reação das naftalimidias utilizando etanol como solvente.

COMPOSTOS	TEMPO APROXIMADO (h)
67	6,0
68	6,0
70	3,0
71	1,0

Quando o solvente utilizado foi o etanol, a influência do átomo de cloro como um grupo retirador de elétrons ligado ao anel imídico deve ter sido responsável por essa diferença de reatividade. O grupo retira elétrons do anel por efeito indutivo podendo ativar a carbonila situada mais próximo do haleto, o que poderia explicar essa diferença de tempo de reação (Figura 53).

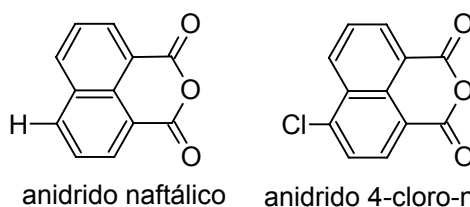


Figura 53: Anidrido naftálico e anidrido 4-cloro-naftálico.

Para as imidas que não foram encontradas na literatura, foram feitas análises de infra-vermelho (IV). A banda de absorção das carbonilas imídicas são características: uma banda fraca em 1702 cm^{-1} e uma banda forte em 1662 cm^{-1} , correspondente às absorções simétricas e assimétricas, respectivamente. Através do espectro de IV foi possível avaliar o fechamento do anel imídico pela ausência da absorção características da hidroxila do ácido na região de $3400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, conforme mostrado na Figura 54 que utiliza o composto **69**.

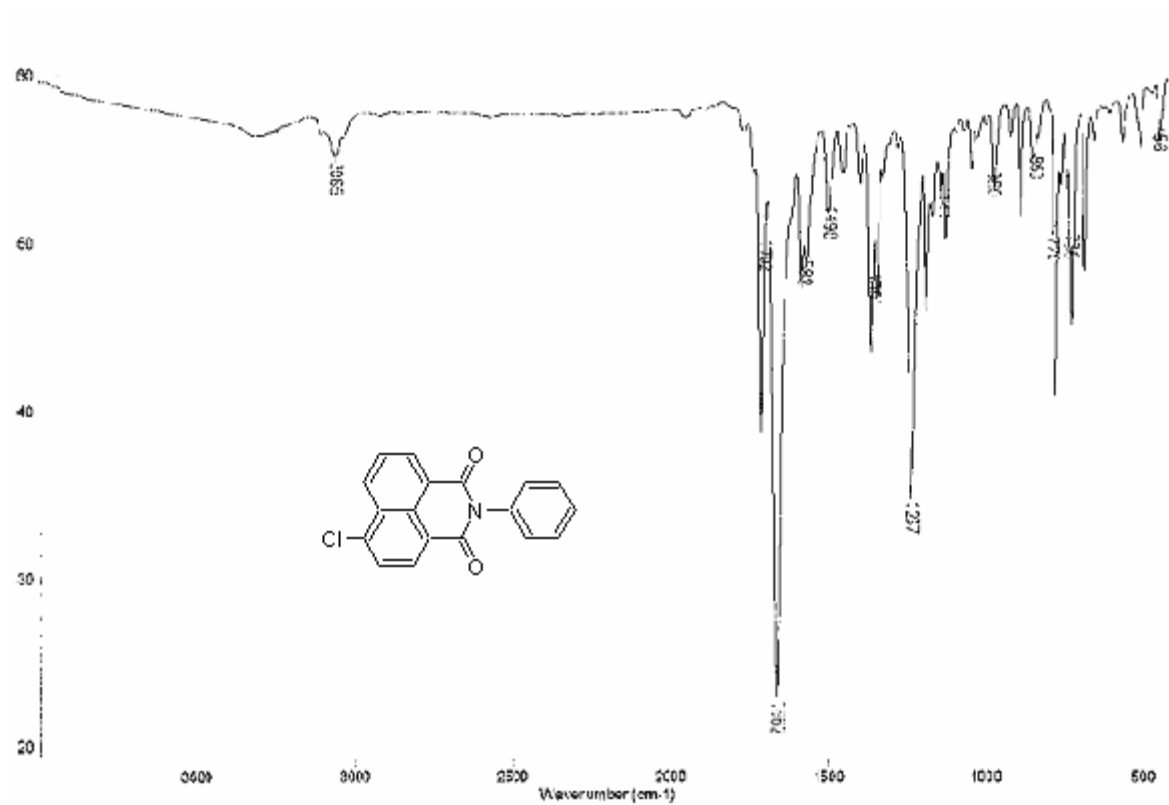


Figura 54: Espectro de IV do composto **69**.

A absorção forte em 1237 cm^{-1} indica a vibração de deformação axial do -CN . Nesse caso a forte intensidade da banda poderia indicar que o sistema está em ressonância, ou seja, a ligação -CN- possui caráter de ligação aromática.

8.1.2 CLORETOS DE SULFONILA

Os cloretos de sulfonila descritos nesse trabalho estão presentes na Figura 55 (descritas no item 10.3).

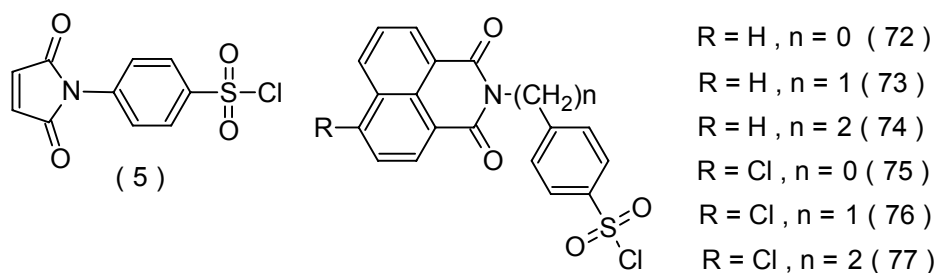


Figura 55: Cloretos de sulfonila obtidos nesse trabalho.

Os cloretos de sulfonila foram obtidos através da reação da imida cíclica com 6 equivalentes de ácido clorossulfônico, como mostrado na primeira etapa da Figura 56. A imida é adicionada pouco a pouco sobre o ácido, em banho de gelo, seguido de um aquecimento a 80-90 °C, pelo tempo necessário. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada. Os produtos foram isolados precipitando o cloreto em água.

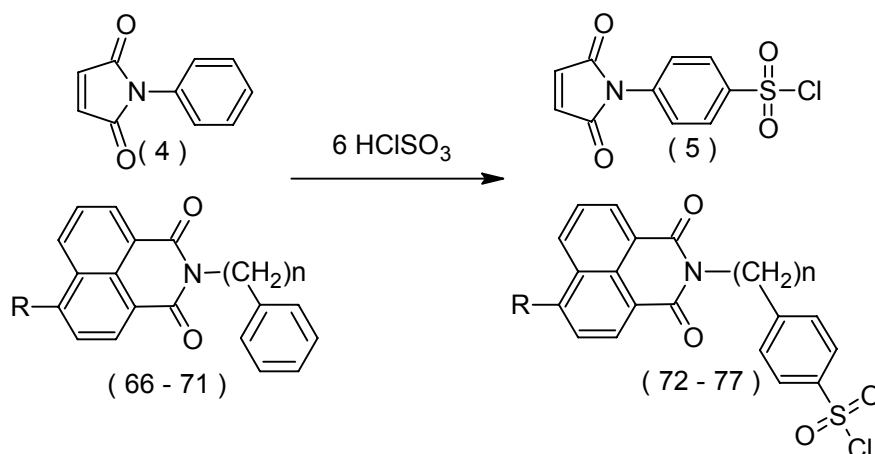


Figura 56: Clorossulfonação das imidas cíclicas.

Estudos já foram feitos a respeito do excesso de ácido que é usado na clorossulfonação de aromáticos devido à reversibilidade que existe nos mecanismos propostos para essa reação, foi verificado, também, que o excesso de 6 equivalentes seja a quantidade ideal para obtenção dos melhores rendimentos (NUNES, R.J. 1986).

Os rendimentos obtidos na síntese de imidas foram todos acima de 67%, calculados após a secagem, conforme mostrado na Tabela 3.

Tabela 3: Rendimentos e Ponto de Fusão dos Cloretos de Sulfonila.

COMPOSTOS	Rend. (%)	P.F. (°C)	P.F. (°C) Lit.
5	84	138,5-139,4	139-140 (NUNES, R.J.)
72	91	148	-
73	93	113,1-115,5	-
74	70	267,9-269,0	262 (MORA, C.)
75	71	146,7-148,1	-
76	67	136,0-138,2	-
77	92	200	-

O composto **76** apresentou um rendimento mais baixo devido à dificuldade de filtração do produto quando precipitado em água. Esses compostos são de difícil purificação e secagem.

Nos espectro de IV há evidência quanto a substituição aromática constatado pelas frequências de estiramento assimétrico e simétrico em 1368 cm^{-1} e 1189 cm^{-1} , respectivamente, do grupo $-\text{SO}_2-$, conforme descrito na parte experimental.

8.1.3 ADUCTOS DA DIELS-ALDER

A reação de Diels-Alder pertence à classe de reações de ciclo-adição que inclui também a reação de ciclo-adição 1,3-dipolar e a ciclo-adição $[2+2]\pi$. Na reação de Diels-Alder um dieno 1,3 reage com um dienófilo para formar um anel de seis membros. Na reação duas novas ligações σ e uma ligação π são formadas (CARRUTHERS, W. 1998).

O grande uso da reação de Diels-Alder reside na sua versatilidade, bem como na estereoespecificidade. Com relação a estereoquímica da reação de Diels-Alder devemos levar em consideração que, em primeiro lugar, o dieno se encontra na conformação *s-cis*, o que permite aos carbonos terminais do sistema conjugado atingir os carbonos da ligação dupla no dienófilo. Em segundo que, a adição é sinestérea, um dos indícios de que a reação é concertada e finalmente que esta reação se produz no sentido *endo* preferencialmente ao sentido *exo* (MARCH, J. 1985; CAREY, F. A., *et al.* 2004; CARRUTHERS, W. 1998).

Os aductos formados a partir do furano e o anidrido maléico mostram preferencialmente a estrutura *exo*, aparentemente violando a regra do predominante isômero *endo*. O aducto *endo* formado é obtido pelo controle cinético da reação que se dissocia em temperaturas moderadas (Figura 57), onde ocorre à conversão do aducto *endo* cinético no *exo* termodinamicamente mais estável (CARRUTHERS, W. 1998).

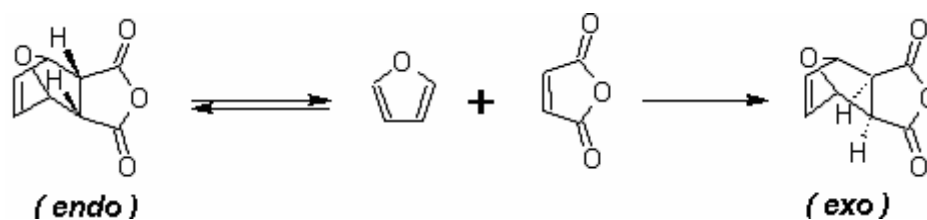


Figura 57: Formação dos isômeros *endo* e *exo* mais estável.

De acordo com a regra adição *endo* (Figura 58), na reação de adição do dieno os dois componentes arranjam-se entre eles em planos paralelos, e a estabilidade do estado de transição surge da orientação em que há um “máximo de acumulação de duplas ligações” (CARRUTHERS, W. 1998).

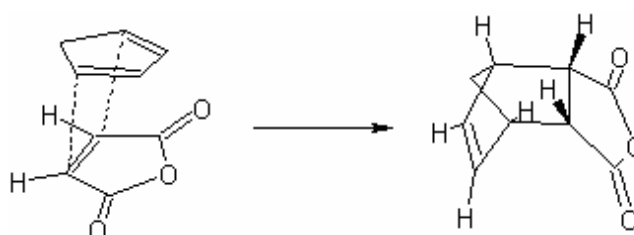


Figura 58: Estado de transição de acordo com a regra *endo*, na forma espacial.

Os aductos sintetizados nesse trabalho estão ilustrados na Figura 59 (descrito no item 10.4).

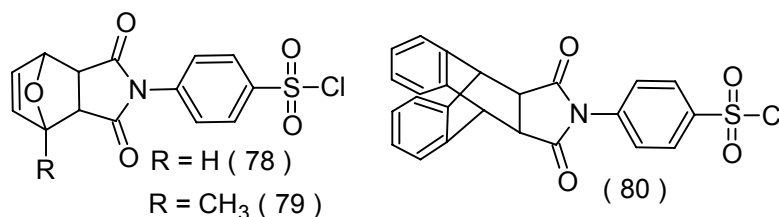


Figura 59: Aductos sintetizados no trabalho.

Os aductos derivados do furano e 2-metilfurano foram obtidos em condições brandas (temperatura ambiente e agitação), em éter etílico sob agitação, porque o furano e 2-metilfurano são compostos voláteis (Figura 60).

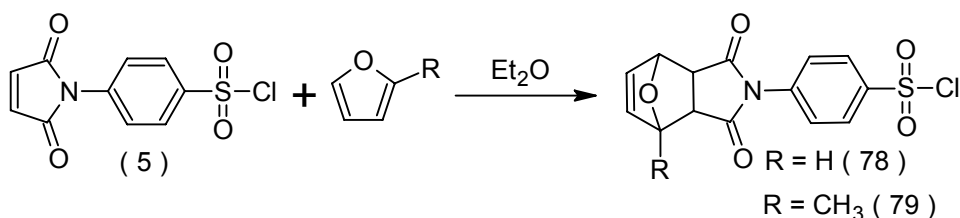


Figura 60: Rota de obtenção dos aductos formados pelo furano e 2-metilfurano.

Nesse caso o estado de transição mais estável é o mostrado na Figura 61, ou seja, todos os cloretos, derivados do furano e do 2-metilfurano, formaram somente o isômero *exo*, que possui os hidrogênios *endo*. Isso foi observado por cromatografia de camada delgada. O espectro de RMN ¹H do composto **79** comprova que o isômero formado é o *exo*, pois não foi observado nenhum sinal referente aos

hidrogênios *exo* do isômero *endo*, que aparecem em aproximadamente δ 4,00 ppm, somente o sinal em δ 3,19 ppm que indica os hidrogênios *endo* do isômero *exo*.

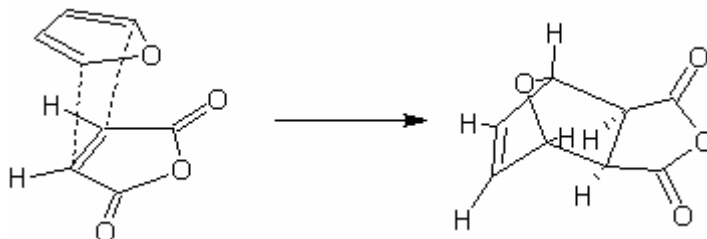


Figura 61: Estado de transição dos aductos derivados do furano.

No caso do derivado do antraceno, o composto **80** (Figura 62), a reação foi feita sob refluxo em tolueno, durante 2,5 h (NUNES, R. J. 1986).

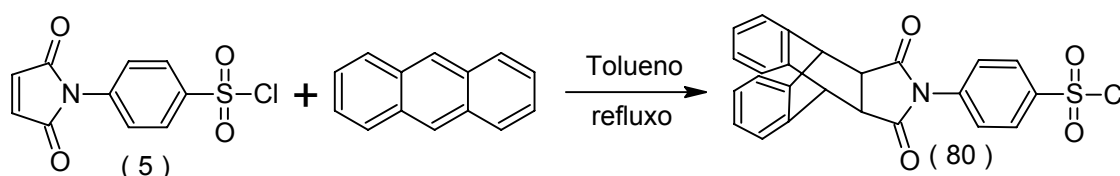


Figura 62: Síntese de derivados do antraceno.

Os rendimentos obtidos estão satisfatórios, acima de 68% (Tabela 4).

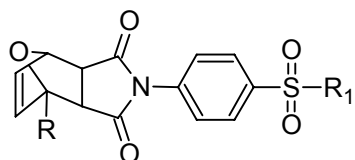
Tabela 4: Rendimentos e P.F. dos aductos de Diels-Alder.

COMPOSTOS	Rend. (%)	P.F. (°C)	P.F. (°C) Lit.
78	88	150-151	145-146 (NUNES, R.J.)
79	79	123,9-125,3	-
80	68	271,6	275-276 (NUNES, R.J.)

Os pontos de fusão estão bem próximos aos encontrados na literatura, indicando a viabilidade desses procedimentos, na obtenção dos aductos.

8.1.4 SULFONAMIDAS

As sulfonamidas sintetizadas estão ilustradas na Figura 63 (descritos no item 10.5).



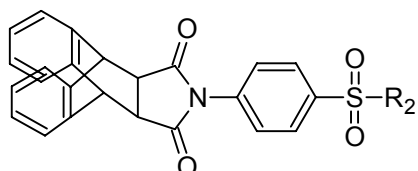
R = H , R₁ = pirrolidina (81)

R = H , R₁ = morfolina (82)

R = CH₃ , R₁ = pirrolidina (83)

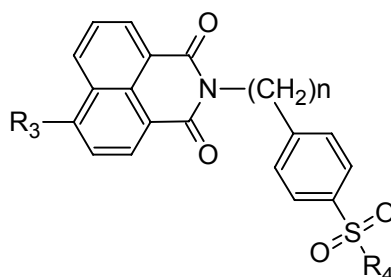
R = CH₃ , R₁ = dimetilamina (84)

R = CH₃ , R₁ = morfolina (85)



R₂ = pirrolidina (86)

R₂ = morfolina (87)



R₃ = H , n = 1 , R₄ = pirrolidina (88)

R₃ = H , n = 1 , R₄ = morfolina (89)

R₃ = H , n = 2 , R₄ = pirrolidina (90)

R₃ = H , n = 2 , R₄ = morfolina (91)

R₃ = Cl , n = 1 , R₄ = pirrolidina (92)

R₃ = Cl , n = 1 , R₄ = morfolina (93)

R₃ = Cl , n = 2 , R₄ = pirrolidina (94)

Figura 63: Sulfonamidas obtidas nesse trabalho.

As sulfonamidas obtidas nesse trabalho foram preparadas a partir do cloreto de sulfonila, em metanol e banho de gelo, com dois equivalentes da amina adicionados lentamente (Figura 64).

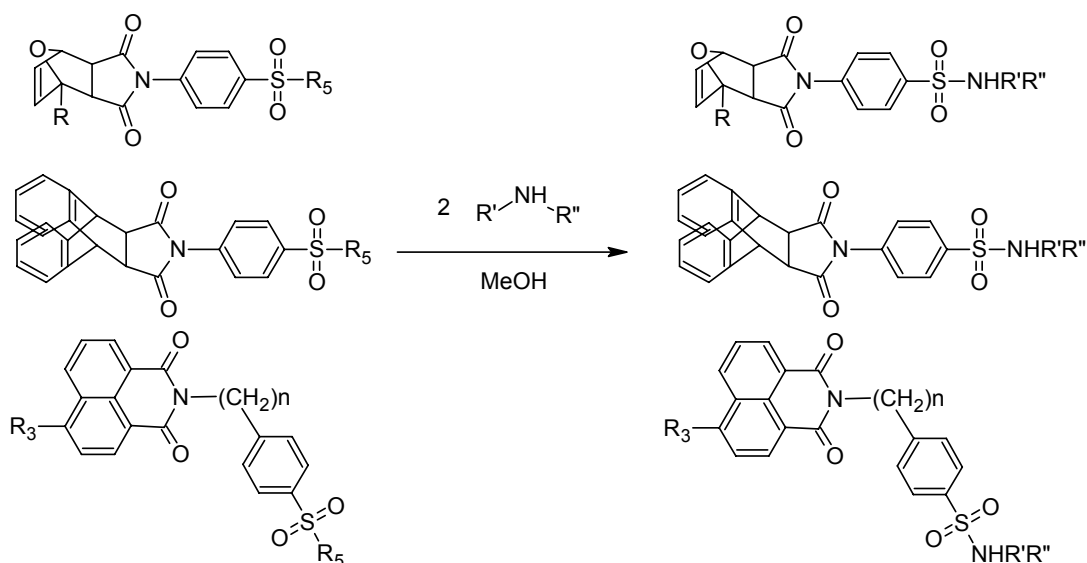


Figura 64: Rota sintética para obtenção de sulfonamidas.

A amina é empregada em excesso de dois equivalentes para neutralizar o HCl que se forma durante a reação. A temperatura baixa é recomendada quando as

aminas são reativas evitando o inconveniente ataque à imida. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada.

Os rendimentos obtidos nas sulfonamidas estão ilustrados na Tabela 5.

Tabela 5: Rendimentos e P. F. das sulfonamidas.

COMPOSTOS	Rend. (%)	P.F. (°C)
81	74	144,1-144,5
82	54	139,5-140,2
83	63	139
84	36	124,8-125,7
85	62	138,1-139,3
86	90	>275
87	88	>275
88	61	207,2-207,8
89	62	221,7-223,3
90	61	201,5-203,8
91	59	201,3-203,4
92	64	154,1-156,7
93	74	171,1-172,7
94	77	245,2-248,7

Obs: Todos os compostos são inéditos.

Na síntese do composto **84** foi utilizada dimetilamina, sem uma destilação prévia, o que pode ter causado o baixo rendimento, o correto seria repetir o procedimento depois de purificar a dimetilamina.

A confirmação estrutural das sulfonamidas foi realizada através de análises espectroscópicas de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C , e CHN, conforme descrito na parte experimental.

Através do espectro de IV do composto **85**, por exemplo, foi possível identificar as absorções da carbonila em 1775 e 1718 cm^{-1} , das absorções simétricas e assimétricas respectivamente (Figura 65). O grupo $-\text{SO}_2-$ absorve nas frequências de estiramento assimétrico e simétrico em 1389 cm^{-1} e 1183 cm^{-1} . A banda de absorção forte em 1101 cm^{-1} é característico da deformação axial assimétrica de $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ de éteres alifáticos. A absorção fraca em 1295 cm^{-1} indica a vibração de deformação axial do $-\text{C}-\text{N}-$ alifático. Em 944 cm^{-1} aparece a banda intensa resultante da deformação angular fora do plano das ligações $-\text{C}-\text{H}-$ do anel aromático.

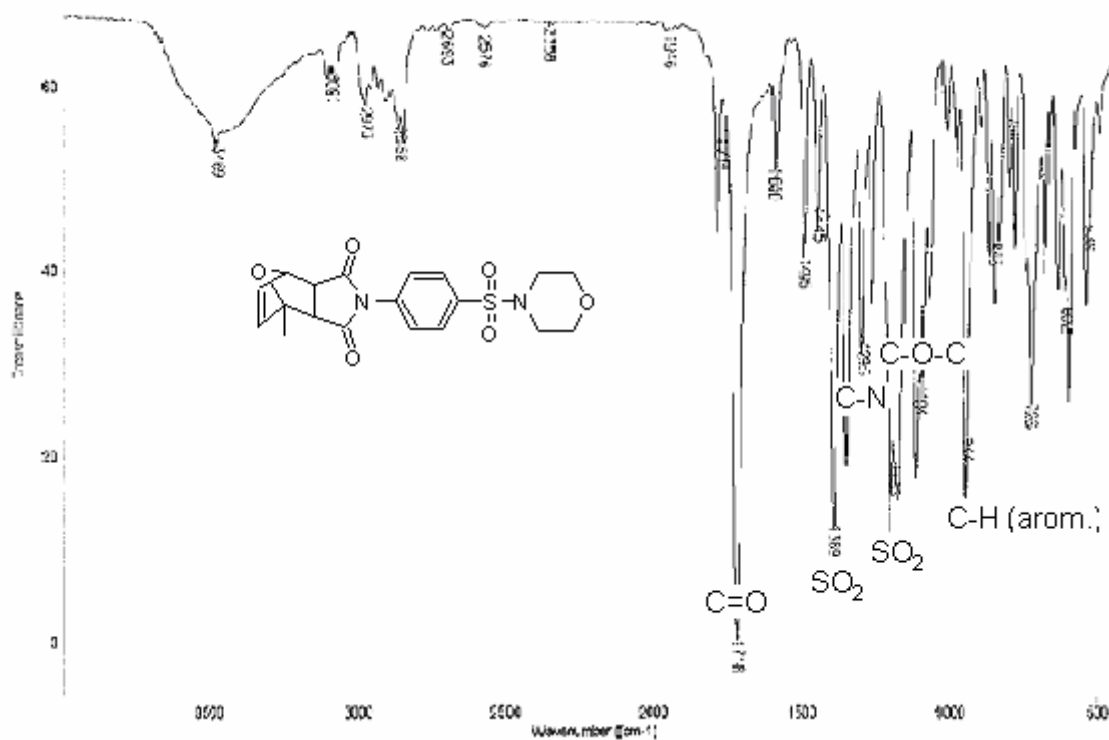


Figura 65: Espectro de IV do composto **85**.

No espectro do composto **65**, que é um anel imídico de cinco membros, pode-se observar que a absorção do C=O ocorre em 1718 cm^{-1} , enquanto que nas naftalimidias, com anéis de seis membros, absorve na região de 1650 cm^{-1} . Isso ocorre devido a maior tensão existente no anel de cinco membros. Segundo Silverstein, quando o ângulo da carbonila for menor que 120° a interação com a deformação axial da ligação carbono-carbono aumenta a energia necessária para produzir a deformação axial da carbonila e assim, aumenta a frequência de vibração (SILVERSTEIN, R. M. *et al.* 1979).

Na síntese do composto **82**, foi detectada a formação de estereoisômeros, inicialmente por CCD, e confirmada através da análise espectroscópica de RMN ^1H (Figura 66). Algumas tentativas de separação por diferença de solubilidade foram feitas, mas devido à reversibilidade existente entre os dois isômeros, não foi possível uma separação com sucesso.

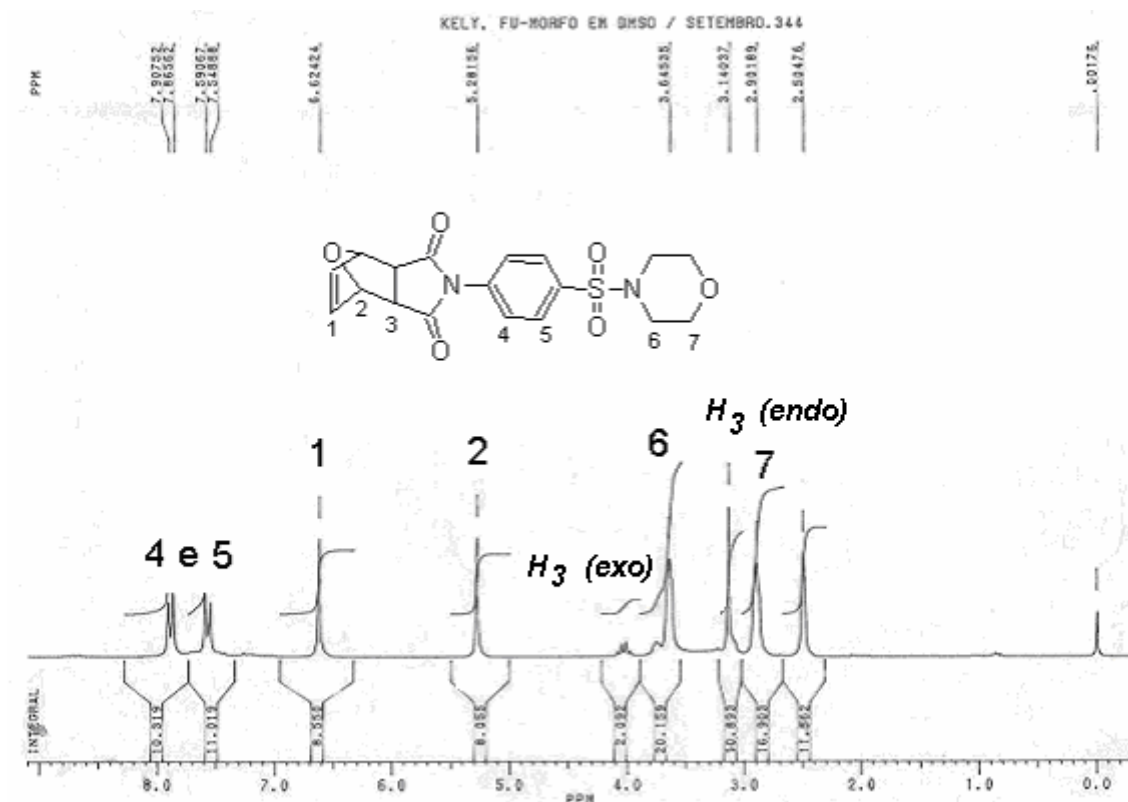


Figura 66: Espectro de RMN ^1H do composto **82**.

O espectro de RMN ^1H , do composto **82**, apresentou os dois dubletos, em δ 7,88 e 7,57 aproximadamente, referentes aos hidrogênios do anel aromático substituído em *para*, que é caracterizado como um sistema AA'XX', ou seja, os substituintes colocados na posição *para* possuem propriedades de blindagem diferentes. Os singletos em δ 6,62, 5,28 e 3,19 indicam os hidrogênios da dupla, os –CH-O-CH- e dos hidrogênios *endo* referentes a **82b** (Figura 67) respectivamente. Os hidrogênio olefínicos e os –CH-O-CH- aparecem na forma de singlete devido a simetria observada na estrutura, deixando os hidrogênios em ambiente químico equivalente. Os hidrogênios do anel morfolínico estão em δ 3,64, os quatro mais próximos do nitrogênio, e os outros em 2,90 aproximadamente. Os hidrogênios *exo* advindos da Diels-Alder aparecem em δ 3,14 ppm, na forma de singlete. Nesse caso, em δ 4,05 apareceu quatro linhas que se refere à presença do isômero *endo*.

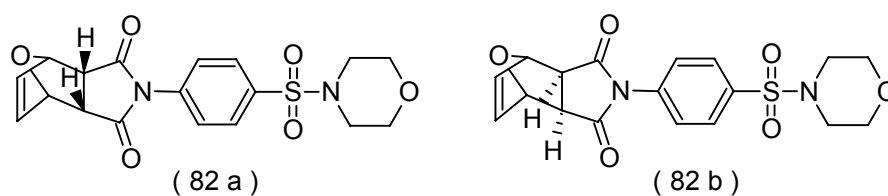


Figura 67: Isômeros *endo* e *exo* formados.

O cálculo aproximado da porcentagem do isômero *endo* (**82a**) e do isômero *exo* (**82b**), feita a partir das áreas obtidas pelas bandas de RMN ^1H , foi de 17 e 83% respectivamente, o que comprova que o *exo* predomina.

Os prótons *exo*, do isômero *endo*, exibem um acoplamento com os hidrogênios –CH-O-CH– pois o ângulo diedro, entre esses hidrogênios é menor que 90°. Isso pode ser observado no espectro de RMN ¹H, onde o sinal referente ao hidrogênio desdobra-se em quatro linhas. O que não ocorre quando o isômero é *exo*, pois nesse caso, o ângulo aproxima-se de 90°, e o sinal aparece na forma de um singlete, indicando que não há acoplamento (NUNES, R.J. 1986).

Os singletos referêntes aos hidrogênios 1 e 2 (Figura 67) deveriam mostrar o acoplamento existente com o H₃ (*exo*) do isômero *endo*, porém não foi possível observar. O RMN ¹H em duas dimensões poderia ser feito para tentar visualizar esse acoplamento.

A diferença química existente entre os isômeros *exo* e *endo* (0,75 ppm) é originada pela influência causada pela dupla ligação. No caso de uma carbonila, quando na molécula, que está orientada de forma que o campo magnético aplicado seja perpendicular ao plano da dupla, a circulação de elétrons π da ligação C=O blinda zonas cônicas acima e abaixo desse e desblinda zonas laterais (SILVERSTEIN, R. M. *et al.* 1979). Sendo assim, uma situação similar pode estar ocorrendo com os prótons que estão acima ou abaixo do plano da dupla ligação, isso é, o plano formado entre os dois átomos de carbono (-CH-O-CH-) e os carbonos da dupla ligação, que são deslocados para campo alto, mais blindados.

As outras sulfonamidas **81**, **82**, **84** e **85** apresentam-se na forma de isômero *exo*.

Nos compostos que apresentaram a metila ligada ao oxo-biciclo (**83**, **84** e **85**), ocorre um desdobramento dos hidrogênios olefínicos, devido a presença da metila, esses hidrogênios passam a fazer parte de ambientes químicos diferentes. Os hidrogênios 1 e 2, no espectro do composto **85** (Figura 68), acaplam entre si, com uma constante de 5,9 Hz, pois agora são quimicamente diferentes. O mesmo ocorre com hidrogênios 5 e 6, onde a constante de acoplamento é de 7,4 Hz. No sinal referente ao hidrogênio 4, é possível observar um pequeno acoplamento que ocorre com o hidrogênio 2 da dupla, podendo identificá-lo no espectro. Os hidrogênios 9 e 10 aparecem na forma de tripletos, pois acoplam entre si, ou seja, os hidrogênios 9 acoplam com os hidrogênios 10.

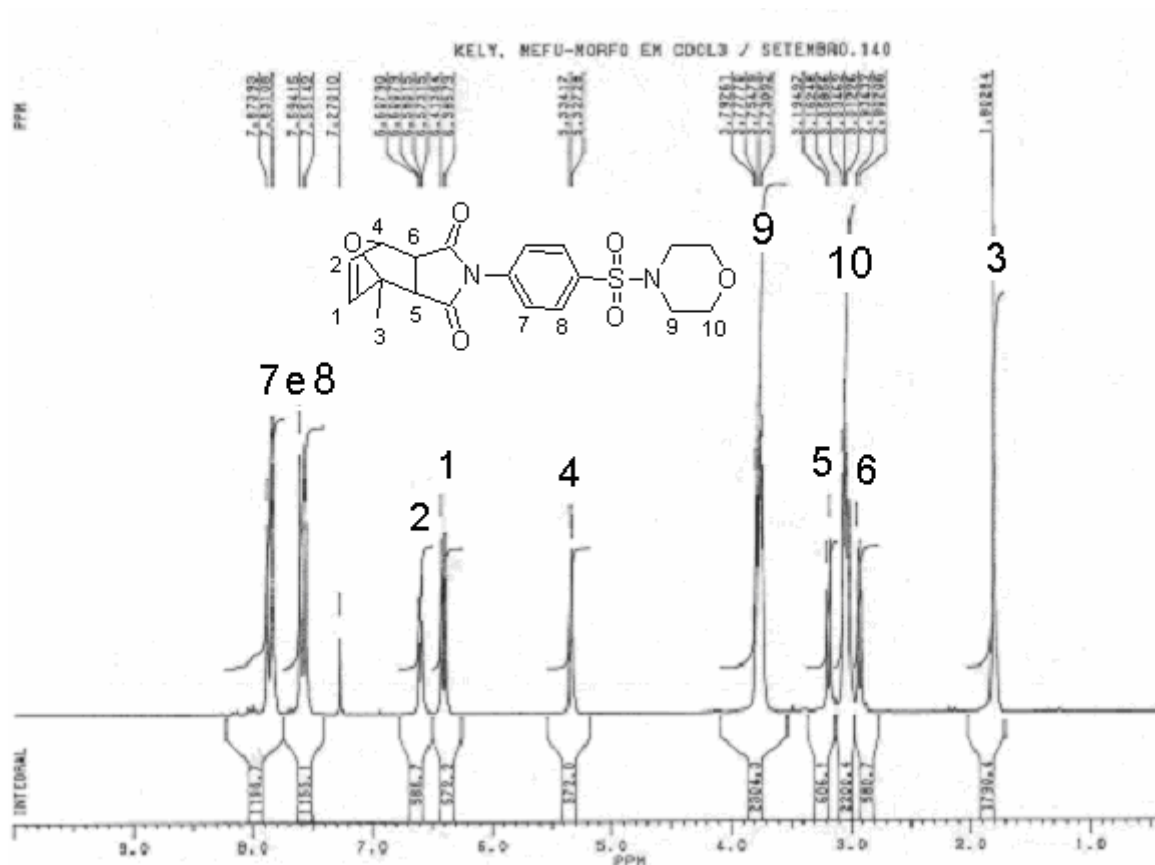


Figura 68: Espectro de RMN ^1H do composto **85**.

No espectro de RMN ^{13}C , também é possível observar o desdobramento de sinais que ocorre pela falta de simetria. Os carbonos das carbonilas, por exemplo, aparecem em 174,61 e 173,34 ppm, conforme descrito na parte experimental.

As atribuições dos sinais, nos espectros de RMN ^{13}C , foi baseada em cálculos a partir de Tabelas encontradas na Literatura (PRETSCH et al. 1989).

Os espectros dos compostos **81**, **83**, **84**, **86** e **87** são bem semelhantes aos exemplos mostrados.

Os derivados naftalimídicos destacam-se por apresentarem os sinais referentes aos grupos metilenos e etilenos que estão centrados entre 5-6 ppm. Um exemplo disso é espectro do composto **89** (Figura 69).

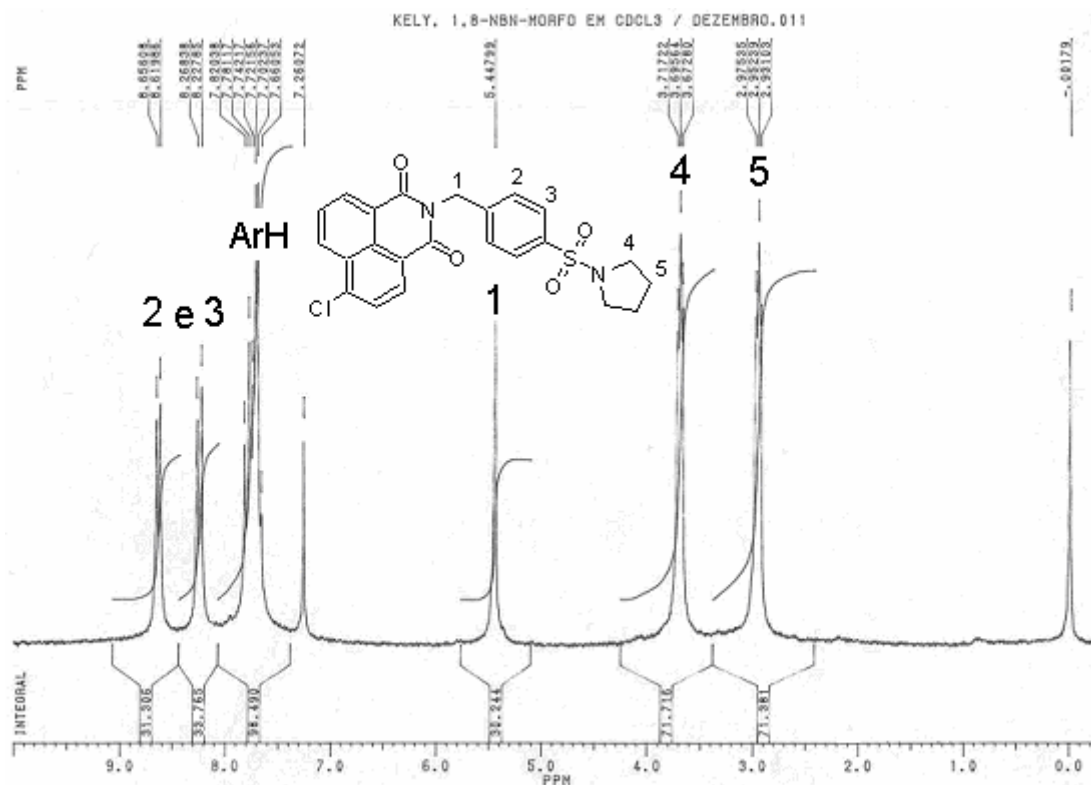


Figura 69: Espectro de RMN ^1H do composto **89** derivado da naftalimida.

Nesse espectro vêem-se dois dubletos e um multiplete, em torno de 8,0 ppm, referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos. Os tripletos centrados em 3,69 e 2,95 ppm mostram os deslocamentos dos hidrogênios pirrolidínicos.

As outras sulfonamidas derivadas da naftalimida (**88-94**) apresentam espectros semelhantes ao do composto **89**.

8.1.5 SULFONILIDRAZIDAS

As sulfonilidrazidas foram obtidas pelo mesmo procedimento descrito para as sulfonamidas. O cloreto de sulfonila foi colocado em metanol a baixas temperaturas, onde 2 equivalentes do hidrato de hidrazina foram adicionados gota a gota. A baixa temperatura é necessária devido à reatividade do hidrato de hidrazina. O produto forma-se rapidamente e precipita no meio. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada.

As sulfonilidrazidas obtidas estão mostradas na Figura 70 (descritas no item 10.6).

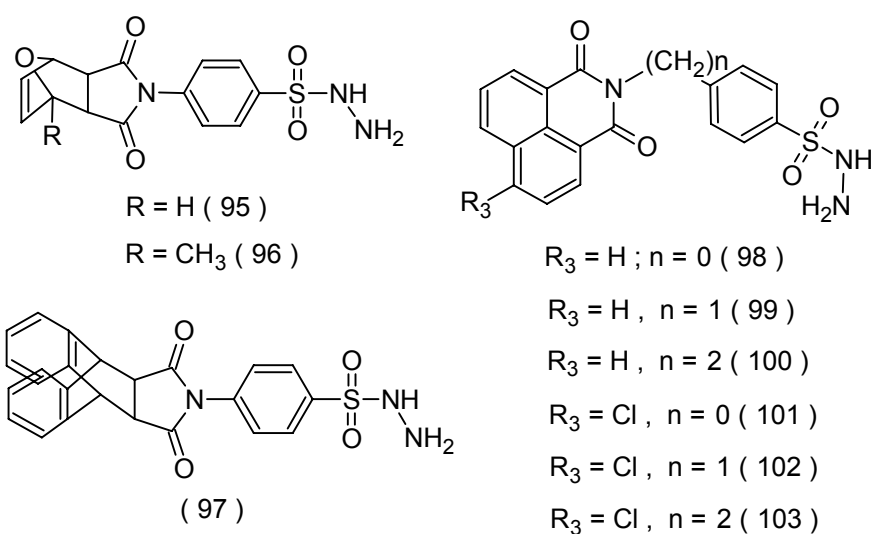


Figura 70: Sulfonil-hidrazidas sintetizadas nesse trabalho.

A Tabela 6 mostra os valores de rendimentos e ponto de fusão das sulfonil-hidrazidas sintetizadas.

Tabela 6: Rendimentos e P. F. das sulfonil-hidrazidas.

COMPOSTOS	Rend. (%)	P.F. (°C)	P.F. (°C) Lit.
95	63	210,5-213,8	210-212 (NUNES. R. J.)
96	69	141,1-143,0	-
97	92	274,8-276,7	274 (NUNES. R. J.)
98	60	178	-
99	90	163,5	165 (MORA, C.)
100	88	179,0-180,5	-
101	61	190,5-192,5	-
102	78	146,0-148,7	-
103	93	140,1-142,8	-

Para as sulfonilidrazidas não encontradas na literatura foram feitas às análises de IV. Os sinais assemelham-se aos encontrados nos cloretos.

8.1.6 SULFONILIDRAZONAS

As sulfonilidrazonas foram obtidas a partir da condensação das sulfonil-hidrazidas com diferentes benzaldeídos, em etanol à temperatura ambiente, sendo usado o ácido clorídrico concentrado como catalisador, pois ativa a carbonila. O produto formado precipita em etanol ou com a presença de água gelada, dependendo do substrato (Figura 71 e 72).

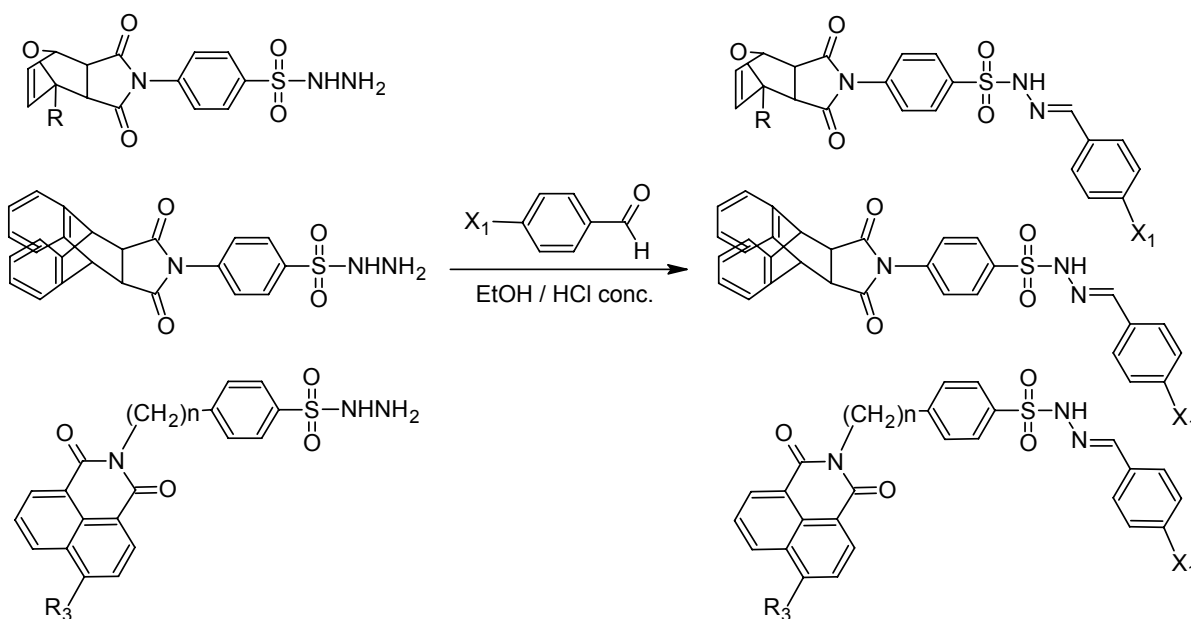


Figura 71: Rota sintética de obtenção das sulfonil-hidrazonas.

Os compostos obtidos estão mostrados na Figura 72.

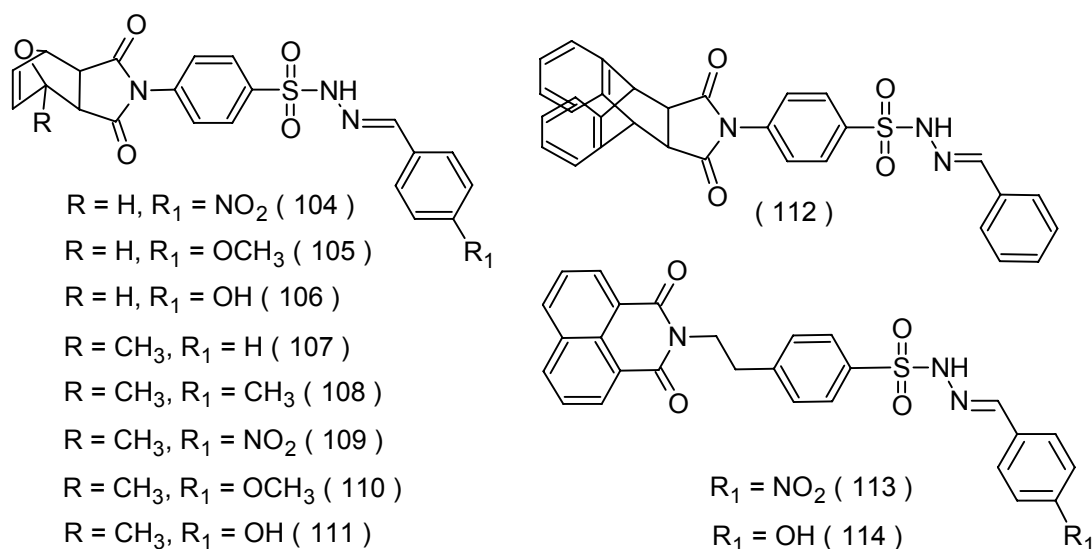


Figura 72: Sulfonilidrazonas sintetizadas nesse trabalho.

Os compostos foram obtidos com bons rendimentos conforme mostrado na Tabela 7.

Tabela 7: Rendimentos e Ponto de Fusão das sulfonil-hidrazonas.

COMPOSTOS	Rend. (%)	P.F. (°C)
104	69	>270
105	72	155,2-155,5
106	79	141,0-143,7
107	58	142,6-143,4
108	76	134,8-135,3
109	84	130,9-131,6
110	84	136,4-137,4
111	68	dec. 185
112	50	226-229
113	67	193,7-195,0
114	77	163,6-165,8

Obs: Todos os compostos são inéditos.

Na síntese dos compostos **107** e **112**, foi utilizado o benzaldeído sem uma purificação prévia, o que pode ser causa do baixo rendimento, o correto seria repetir o procedimento.

No caso de derivados do oxo-biciclo, algumas tentativas foram feitas para evitar o uso das gotas de ácido clorídrico como catalisador, devido a possibilidade de ocorrer a abertura desse anel. Pensando nisso, a síntese do composto **104**, foi feita

sem o HCl e em metanol. A reação terminou em apenas uma hora de agitação a temperatura ambiente. Porém na síntese do composto **105**, em metanol e sem catalisador a reação não se completou mesmo depois de 48 horas de agitação a temperatura ambiente. Quando a reação foi repetida em etanol com a adição de duas gotas de ácido clorídrico concentrado, foi necessário apenas uma hora de agitação, a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Com essa observação pode-se concluir que o grupo nitro, como é um retirador de elétrons e está na posição *para* em relação a carbonila, retira elétrons da posição *orto* e *para* por efeito mesomérico e conseqüentemente ativa a carbonila por efeito indutivo. Causando o mesmo efeito que o catalisador. No caso de grupos doadores de elétrons, é necessário o uso de catalisadores para ocorrer a reação.

A confirmação estrutural das sulfonilidrazonas foi realizada através de análises espectroscópicas de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C , e CHN, conforme descrito na parte experimental.

No espectro de IV do composto **107** foi possível identificar a deformação axial do grupo $-\text{NH}-$ em 3134 cm^{-1} . As absorções da carbonila em 1776 e 1713 cm^{-1} , com valor característico para um anel de cinco membros, ou seja, com o ângulo mais tensionado (Figura 73). O grupo $-\text{SO}_2-$ aparece nas frequências de 1363 cm^{-1} e 1165 cm^{-1} .

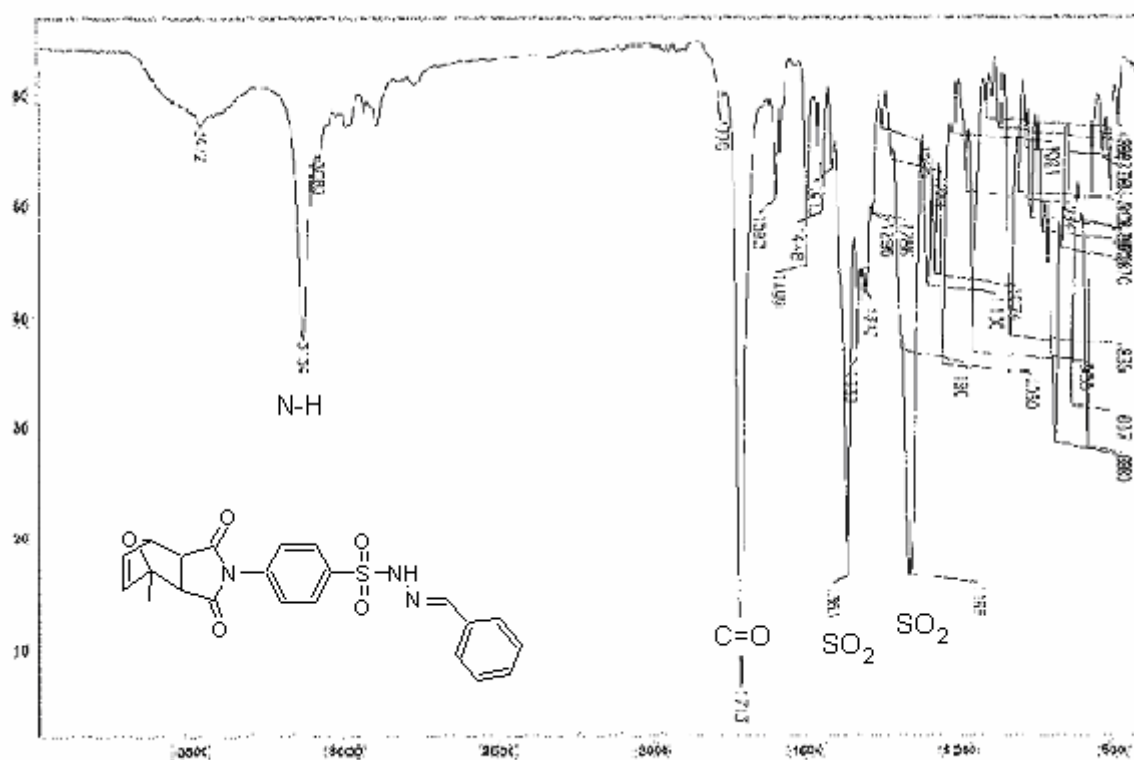


Figura 73: Espectro de IV do composto **107**.

Os compostos **105**, **108**, **110** e **112** apresentam os espectros de IV semelhantes aos do composto **107**. No espectro de IV dos compostos **104**, **109** e **113** apresentam absorções provenientes de deformação axial assimétrica e assimétrica do grupo $-\text{NO}_2$, que aparece na região de $1519\text{-}1517\text{ cm}^{-1}$, e deformação axial simétrica em $1380\text{-}1341\text{ cm}^{-1}$. No caso dos compostos **106**, **111** e **114**, a banda referente a deformação axial da hidroxila que aparece como uma banda larga e intensa, esta situada em torno de $3447\text{-}3424\text{ cm}^{-1}$.

Na síntese do composto **104** foi possível observar a formação dos dois isômeros por CCD. Logo foi feita a análise de RMN ^1H dessa mistura (Figura 74).

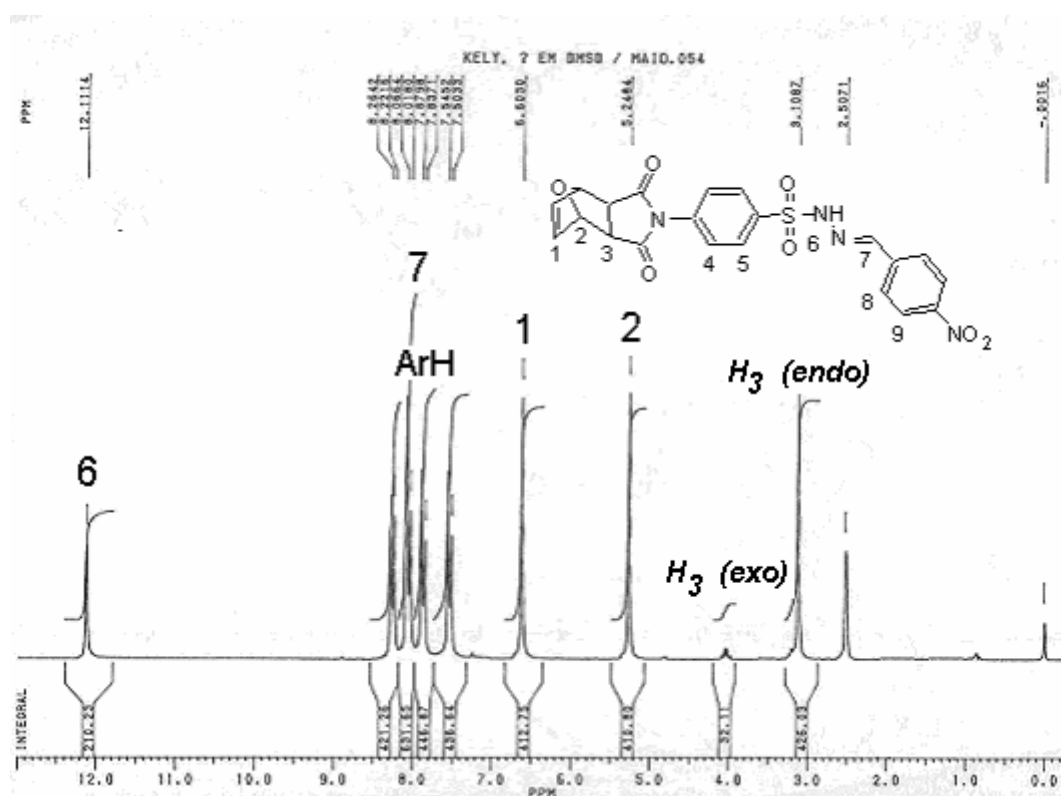


Figura 74: Espectro de RMN ^1H do composto **104**.

O espectro de RMN ^1H do composto **104** apresentou em δ 12,11 ppm, um singlete referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$, que está entre grupos retiradores de elétrons ($-\text{SO}_2-$ e $-\text{N}=\text{C}$) tornando esse hidrogênio mais desblindado na estrutura. Entre δ 8,26 - 7,50, há quatro dubletos referentes aos hidrogênios aromáticos, característicos de anéis *para* substituídos, que é caracterizado como um sistema $\text{AA}'\text{XX}'$. O hidrogênio $-\text{N}=\text{CH}-$, apareceu juntamente com o dubleto do anel em δ 8,06 - 8,01 ppm, como esse sinal fica muito próximo de outros sinais pode aparecer sobreposto. Os singletos em δ 6,62, 5,28, 4,05, referentes ao composto **104b**, indicam os hidrogênios da dupla, os $-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}-$ e os hidrogênios *endo* do

isômero *exo* respectivamente. Os hidrogênios *exo* advindos da Diels-Alder aparecem em δ 3,11 ppm, na forma de singeto. (Figura 75).

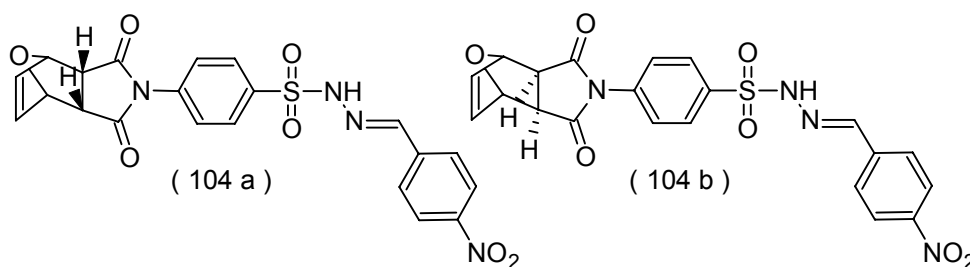


Figura 75: Isômeros do composto **104**.

O calculo aproximado da porcentagem do isômero *endo* **104a** e do isômero *exo* **104b** foi de 7 e 93% respectivamente, o que comprova que o *exo* predomina.

Depois da tentativa de recristalização da mistura **104a** e **104b**, em AcEt/EtOH (3:1), foi possível obter apenas o isômero *exo*, confirmado por análise de RMN ^1H (Figura 76).

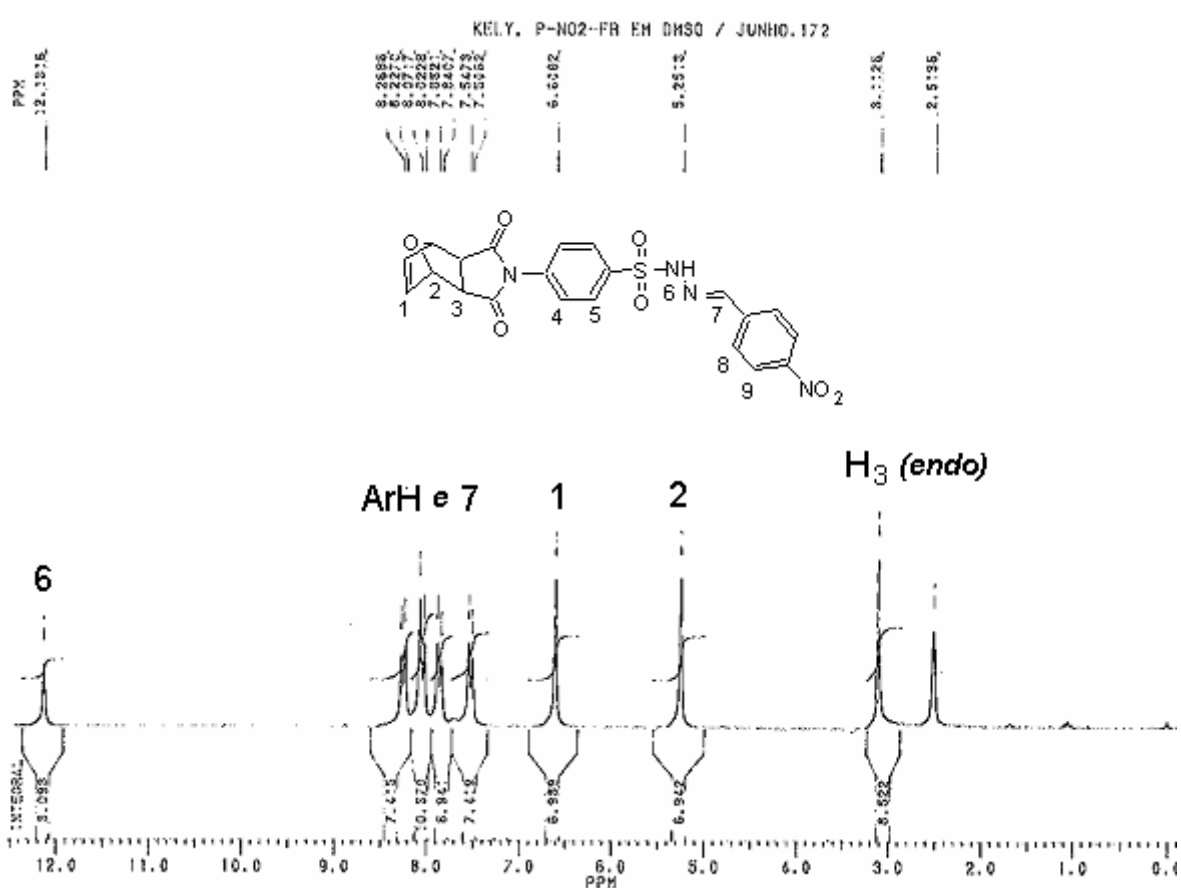


Figura 76: Espectro do composto **104** puro.

Todas as outras sulfonilidrazonas (**104-111**) apresentam-se na forma de isômero *exo*.

Os compostos **104**, **109** e **113** por apresentar um grupo fortemente retirador de elétrons no anel aromático, mostraram um maior deslocamento dos hidrogênios *orto*, com valores acima de 8,2 ppm. Sendo o hidrogênio aromático mais desblindado.

Os outros compostos **105-108,110** e **114**, com *p*-H, *p*-CH₃, *p*-OH apresentam hidrogênios aromáticos em até 8,1 ppm.

A possibilidade de formar isômeros *E* e *Z*, na ligação –N=CH–, não aconteceu, apenas um formado foi observado. A partir de resultados obtidos por MORA, C. (2003) de análise cristalográfica do composto **115** (Figura 77), onde o isômero apresentou configuração *E*. Visto que essa é a configuração mais estável, provavelmente os compostos **104** a **111**, também estão nessa forma.

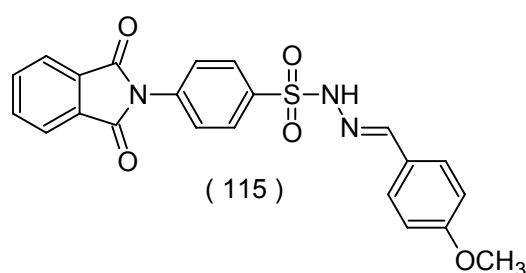


Figura 77: Composto sintetizado por Mora.

8.2 ASPÉCTOS BIOLÓGICOS

As sulfonamidas e sulfonilidrazonas possuem grande potencial terapêutico, para diferentes tipos de enfermidades como já foi mostrado anteriormente. Sendo assim os compostos sintetizados foram avaliados quanto a citotoxicidade, e as atividades: antiviral, antimicrobiana, antiparasitária e analgésica.

8.2.1 ENSAIO DE CITOTOXICIDADE

Os testes de citotoxicidade *in vitro* são importantes para verificar a toxicidade de novos compostos bem como sua segurança no estágio inicial para o desenvolvimento de protótipos de novos fármacos (WILSON, 2000).

Os testes de citotoxicidade *in vitro* são úteis e necessários para definir a citotoxicidade basal, ou seja, a habilidade intrínseca de um composto em causar alterações e morte celular, como consequência de dano das funções celulares básicas. Esses testes são necessários para definir o limite de concentração para testes *in vitro* posteriores e mais detalhados (EISENBRAND et al., 2002).

Nesse caso as sulfonilidrazonas e as sulfonamidas, foram avaliadas frente às células VERO, foi avaliada pelo Ensaio colorimétrico com sal de tetrazolium (MTT). Os resultados obtidos constam da Tabela 8.

Tabela 8: Avaliação da citotoxicidade testadas.

COMPOSTOS	CC ₅₀ (µM)
81	>233
82	>1500
83	>626
85	>236
88	>200
89	>257
93	>218
105	>200
112	>221

CC₅₀ – concentração citotóxica 50% em relação ao controle celular.

Nesse ensaio foi calculada a CC₅₀ que indica a concentração citotóxica 50% em relação ao controle celular. Conforme a Tabela as concentrações medidas não mostraram danos às células. Esta série de compostos não foram citotóxicos para as células VERO.

8.2.2 ENSAIO ANTIMICROBIANO PRELIMINAR

Dos 15 compostos avaliados frente às bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, dois deles mostraram efeitos.

A atividade antimicrobiana foi investigada segundo o método de difusão em ágar. Os organismos utilizados nos testes foram *Escherichia coli* ATCC (American Type Collection Culture) 25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Os resultados estão mostrados na Tabela 9.

Tabela 9: Halo de inibição obtido na avaliação dos compostos sintetizados.

COMPOSTOS	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
81	0	0
82	0	0
83	0 ^b	18
85	0	0
86	0	0
87	0	0
88	0	0
89	0	0
104	0	0
105	0	0
106	0	0
109	0	0
110	0	16
112	0	0
113	0	0
DMSO (Branco)	0	0

^a concentração 1 % em DMSO, ^b diâmetro do halo de inibição em milímetros. Os demais compostos não apresentaram efeito.

Os compostos não apresentaram atividade frente a *Escherichia coli*, que representa o grupo de bactérias Gram-negativas. Enquanto para o teste frente à bactéria Gram-positiva, *Staphylococcus aureus*, dois compostos mostraram significativa atividade. O composto **83**, uma sulfonamida, apresentou um halo de inibição de 18 mm. O composto **110**, uma sulfonilidrazona, apresentou um halo de inibição de 16 mm.

Estudos demonstraram que os compostos que apresentaram atividade possuem uma estrutura em comum, ou seja, apresentam uma metila ligada ao oxo-biciclo formado pela reação de Diels-Alder (Figura 78).

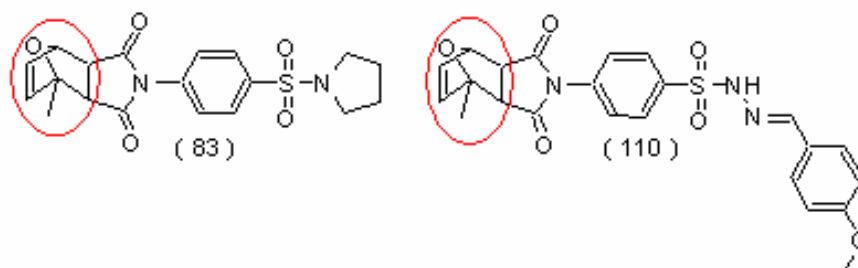


Figura 78: Compostos que apresentaram atividade antimicrobiana.

A partir da análise do fragmento estrutural selecionado na Figura 81 indica que a metila que esta diretamente relacionada com atividade apresentada. Isso pode ser constatado pelo fato do composto **81** (Figura 79), muito semelhante ao composto **83**, não apresentar nenhuma atividade.

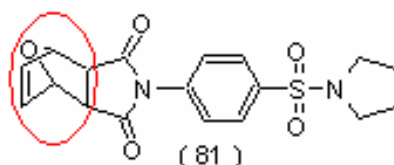


Figura 79: Composto **81** não apresentou atividade antimicrobiana.

Outros compostos também mostraram algum efeito, porém não foi possível calcular o halo de inibição. Nesses compostos foi observado que houve inibição do crescimento de bactérias, porém o halo formou-se com algumas falhas, que foi o caso do **85** e **105** (Figura 80). Esses compostos possuem a estrutura bem semelhante aos compostos que mostraram atividade, comprovando que mudanças pequenas na estrutura conferem resultados bem diferentes.

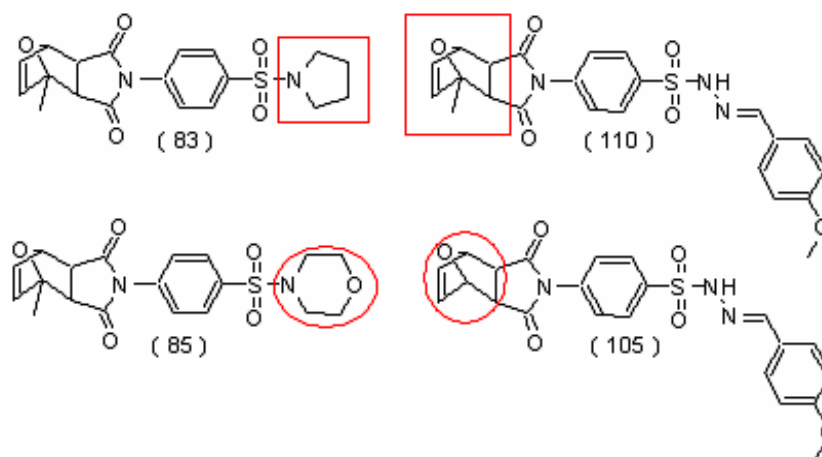


Figura 80: Estruturas que apresentaram algum efeito frente às bactérias.

O composto **109**, não mostrou nenhuma atividade, o que pode sugerir que um grupo retirador de elétrons inibe a atividade antibacteriana desse composto (Figura 81).

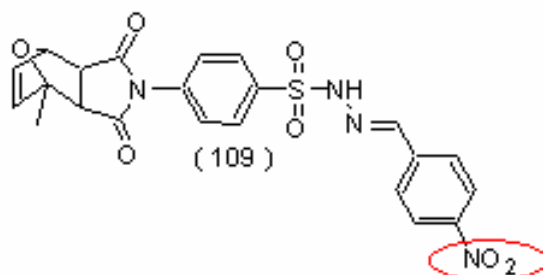


Figura 81: Composto **109** não apresentou nenhum efeito frente às bactérias.

Com base nesses primeiros resultados obtidos, na relação estrutura-atividade, novos compostos contendo o grupo metila ligado ao oxo-biciclo foram sintetizados. Nesse caso foram sintetizados os compostos **107**, **108** e **111**, serão feitas as análises antimicrobianas, segundo o método de difusão em Agar e o cálculo da concentração mínima inibitória para os compostos que apresentaram halo de inibição.

8.2.3 ENSAIO ANTIPARASITÁRIO

Dezesseis compostos foram submetidos aos testes contra *T. cruzi* e *Leishmania amazonensis*.

Os ensaios foram realizados incubando uma suspensão de parasitas, nas formas epimastigota de cultura da cepa Y de *T. cruzi* e promastigota de cultura de *Leishmania amazonensis*. A avaliação foi determinada pela contagem em Câmara de Neubauer. Os resultados estão na Tabela 10.

Tabela 10: Avaliação da atividade antiparasitária.

COMPOSTOS	<i>T. cruzi</i>	<i>Leishmania amazonensis</i>
81	S/ inibição	S/ inibição
82	S/ inibição	99%
83	32% ± 3	S/ inibição
85	35% ± 6	93% ± 1
86	S/ inibição	62% ± 3
87	S/ inibição	64% ± 2
88	2% ± 5	81% ± 1
89	S/ inibição	S/ inibição
93	30% ± 8	S/ inibição
104	S/ inibição	66% ± 1
105	S/ inibição	S/ inibição
106	S/ inibição	S/ inibição
109	10% ± 1	47% ± 3
111	61% ± 6	24% ± 8
113	S/ inibição	94% ± 1
114	30% ± 3	95% ± 1

Inibição para 500µg. Controles positivos, Benzonidazol (100µg) e Amfotericina B (10µg), respectivamente.

Através dos valores da Tabela, foi possível obter dois gráficos, sendo que um deles ilustra os compostos avaliados e qual a porcentagem de inibição frente ao *T. cruzi* (Figura 82). O composto 111 foi o que apresentou o maior valor de inibição de 61%.

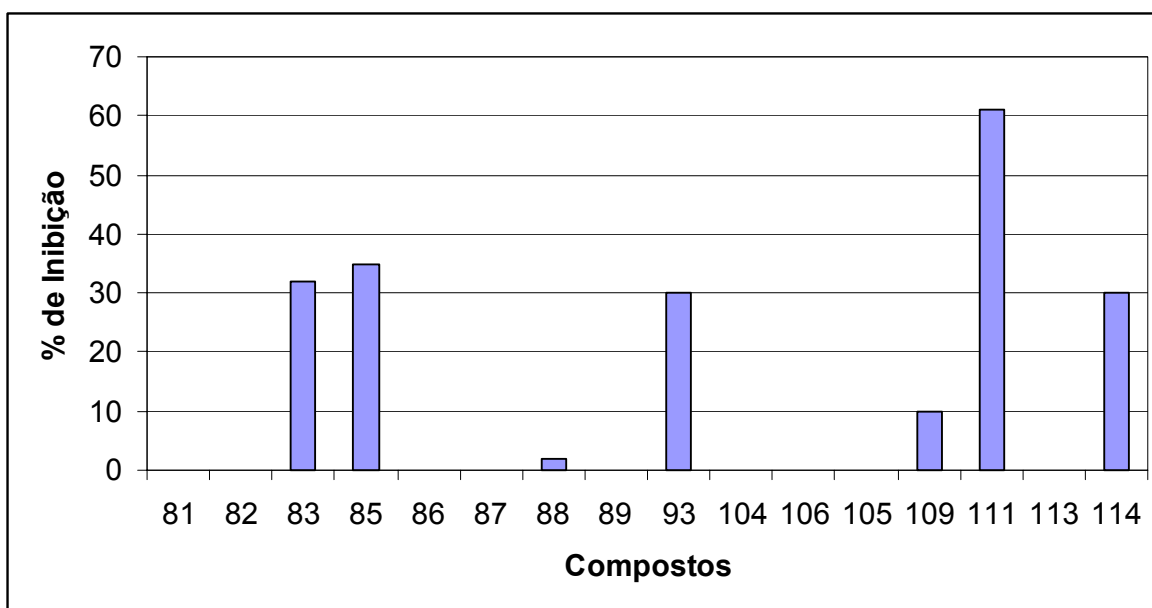


Figura 82: Gráfico das porcentagens de inibição dos compostos frente ao *T. cruzi*.

Dentre os compostos testados seis destacam-se por apresentar inibição frente ao *T. cruzi*. Outros compostos **83** e **85** mostraram inibições maiores de 32 e 35%, respectivamente. O estudo de SAR mostrou que esses compostos **83**, **85** e **111** (Figura 83) derivam do 2-metilfurano, mostrando novamente a relação da metila com a atividade apresentada. O mesmo foi observado nos testes frente a atividade microbiana (item 9.2.2).

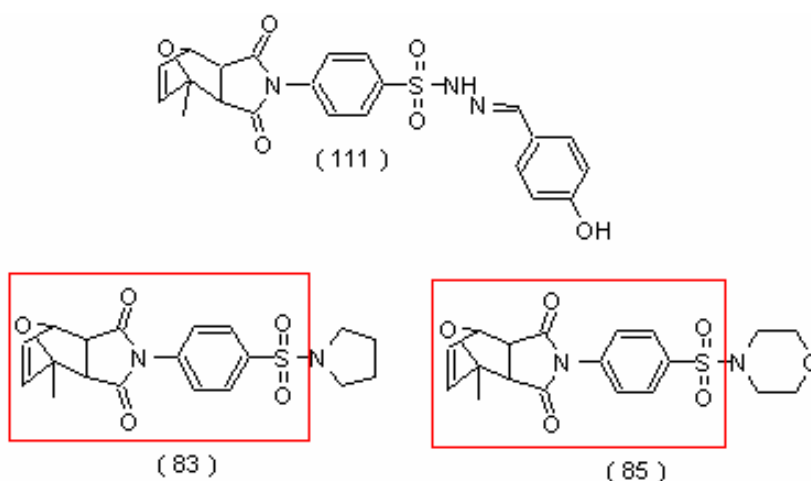


Figura 83: Compostos que apresentaram atividade inibitória frente ao *T. cruzi*.

O grupo retirador de elétrons presente no composto **109**, assim como na atividade antimicrobiana, pode ter sido o responsável pela diminuição da porcentagem observada, apenas 10% de inibição (Figura 84) como também aconteceu na atividade antimicrobiana.

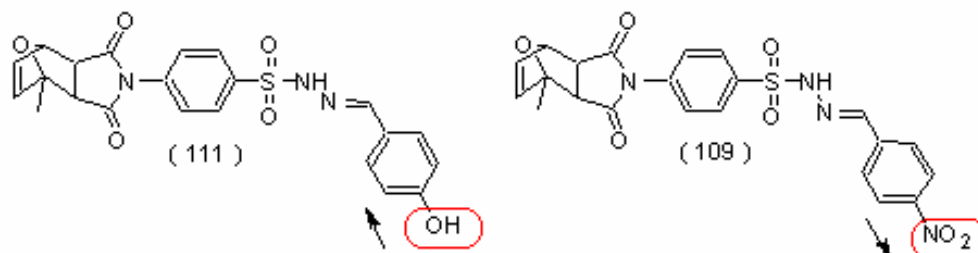


Figura 84: O composto **109** mostrou pouca atividade em relação ao **111**.

O outro gráfico obtido da Tabela 10 ilustra as porcentagens de inibição frente a *Leishmania amazonensis* (Figura 85).

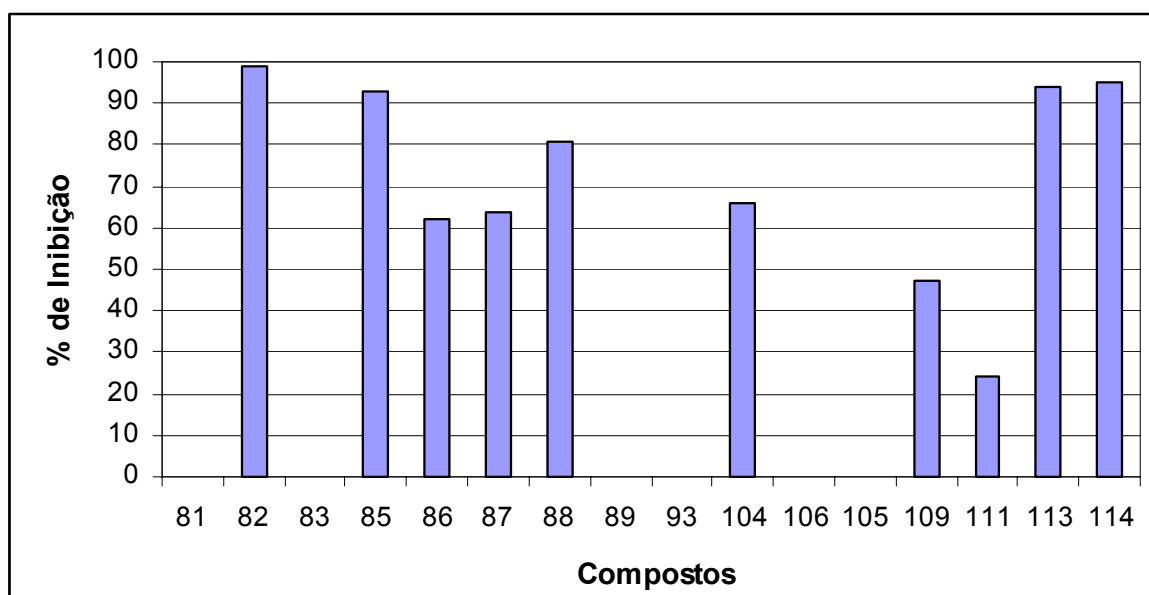


Figura 85: Gráfico das porcentagens de inibição frente a *Leishmania amazonensis*.

A varredura inicial mostrou alguma atividade principalmente para a forma promastigota de *L. amazonensis*, com dez compostos, dos 16 testados, que apresentaram atividade. Os compostos **83** e **93** mostraram inibição seletiva apenas para a forma epimastigota de *T. cruzi* (Figura 86)

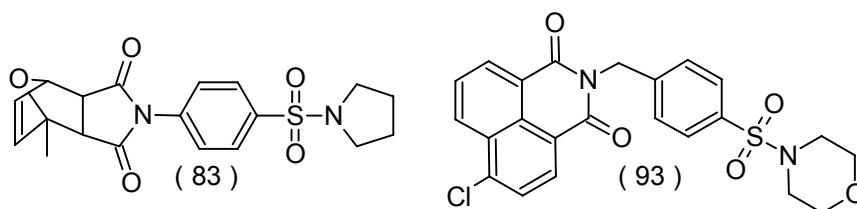


Figura 86: Compostos que são seletivos frente ao *T. cruzi*.

Enquanto os compostos **82**, **86**, **87**, **104** e **113** foram seletivos para a forma promastigota de *L. amazonensis* (Figura 87).

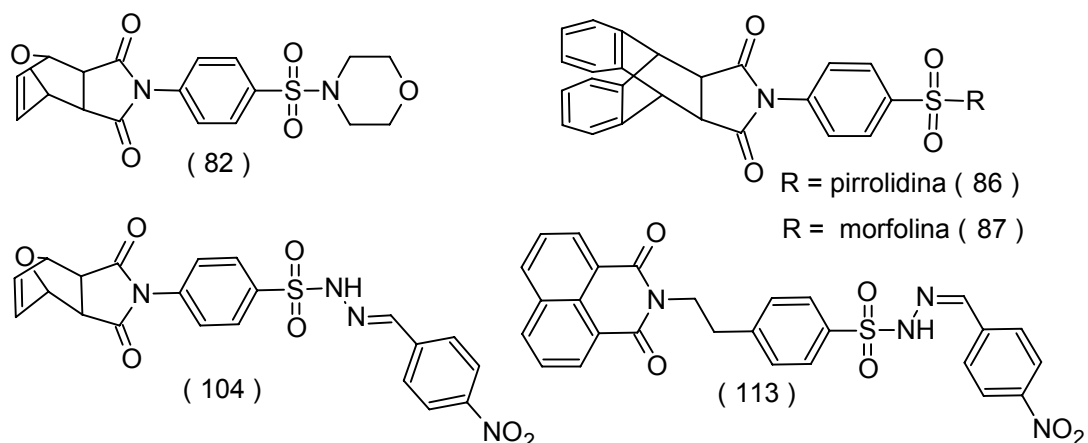


Figura 87: Compostos que são seletivos frente ao *L. amazonensis*.

A partir desses resultados, modificações estruturais no composto **82**, composto que apresentou uma porcentagem de inibição de 99%, podem ser feitas com o intuito de aumentar a atividade apresentada.

Os cinco compostos (82, 85, 88, 113 e 114) que apresentaram mais de 80% de inibição estão ilustrados na Figura 88.

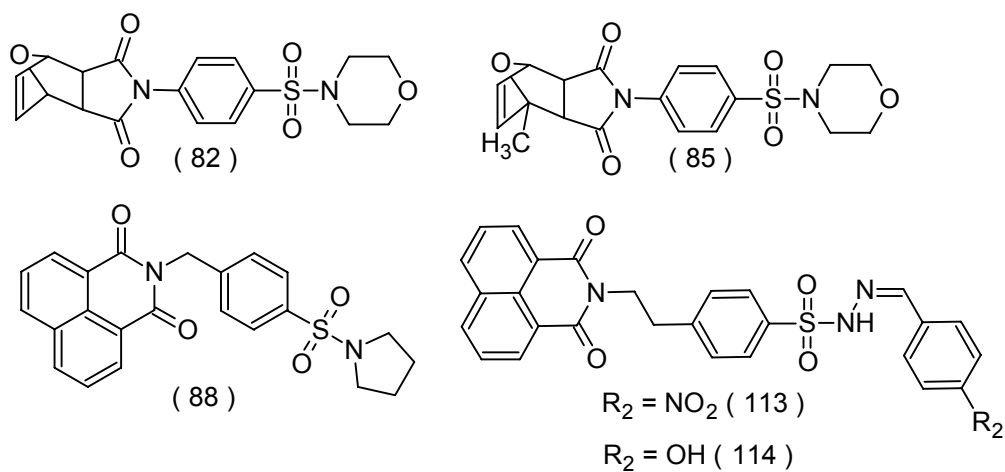


Figura 88: Compostos que inibiram mais de 80% frente ao *L. amazonensis*.

8.2.4 ENSAIO ANTIVIRAL

Dos compostos sintetizados, nove compostos foram testados quanto à atividade anti-herpética.

A potencial atividade anti-herpética destes compostos (vírus herpético humano do tipo 1 –HSV-1, cepa KOS) foi avaliada, também, pelo Ensaio do MTT. O aciclovir é o fármaco de escolha para o tratamento de várias infecções herpéticas e, por isso, foi utilizado como controle positivo para os testes com o HSV-1 (2,5 – 10 µg/ml). As porcentagens de inibição verificadas servem também como parâmetro para avaliar a confiabilidade do experimento.

Entre os compostos 81, 82, 83, 85, 88, 89, 93, 105 e 112 somente o composto **82** apresentou uma CE_{50} (concentração efetiva que inibiu 50% da replicação do HSV-1 em relação ao controle viral) =1500 µM, com um índice de seletividade igual a 1 ($IS=CC_{50}/CE_{50}$) (Tabela 11).

Tabela 11: Avaliação da atividade anti-herpética.

COMPOSTOS	CE_{50} (µM)
81	Não inibiu
82	1500
83	Não inibiu
85	Não inibiu
89	Não inibiu
88	Não inibiu
93	Não inibiu
105	Não inibiu
112	Não inibiu

8.2.5 ENSAIO ANALGÉSICO PRELIMINAR

De acordo com as propriedades das sulfonamidas e sulfonilidrazonas quanto à atividade analgésica, 16 compostos foram avaliados no modelo de dor causado pelo ácido acético. Os resultados estão na Tabela 12.

Tabela 12: Avaliação da atividade analgésica.

COMPOSTOS	INIBIÇÃO MÁXIMA (%)
81	7,4
82	51,85
83	14,65
85	74,73
86	10,16
87	64,84
88	58,58
89	38,50
93	51,51
104	76,55
105	72,59
106	16,37
109	54,54
111	42,44
113	72,38
114	52,86

Através dos valores obtidos na Tabela, foi possível obter o gráfico mostrado na Figura 89. Os compostos foram testados com uma relação de 10 mg/kg de animal. Entre eles os compostos: **83**, **104**, **105** e **113**, destacaram-se por índice de inibição acima de 70% (Figura 90).

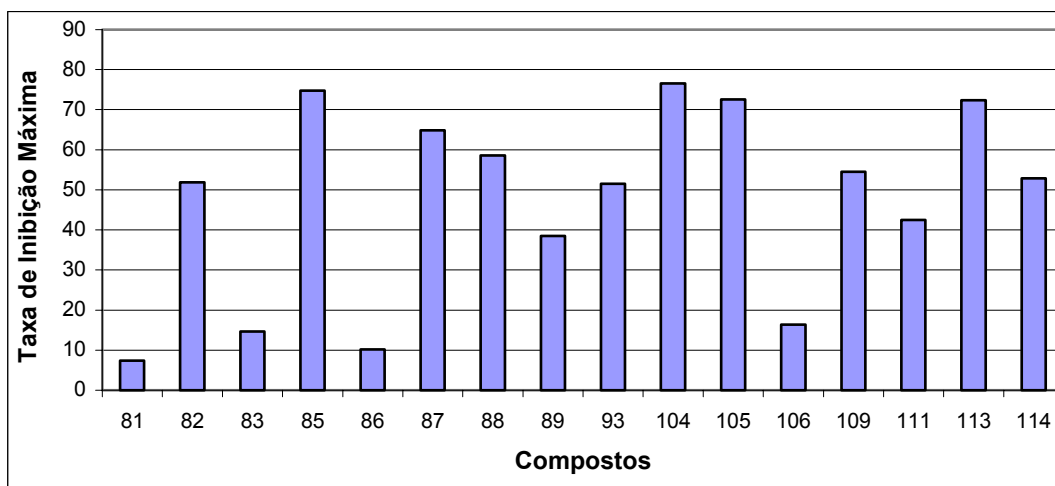


Figura 89: Taxa de inibição do processo doloroso.

O índice de inibição (IM) é um cálculo feito com relação aos efeitos do composto. Significa em porcentagem quanto o composto inibiu o processo doloroso. Por exemplo: o controle (animal que recebeu tratamento e depois o ácido acético com indutor de dor) teve uma média de 54,0 contorções, os animais tratados com o composto **81** tiveram uma média de 50,8 contorções, a IM do composto foi de 7,4%, ou seja, o composto **81** nessa dose não teve praticamente quase nenhum efeito sobre a dor. Porém o composto **105**, os animais tiveram uma média de 14,8 contorções. A IM do composto **105** foi de 72,59%, comparado com os 54,0 do controle, representa um excelente resultado. Nesse caso a dose de dez miligramas ficou próximo a 100% de inibição.

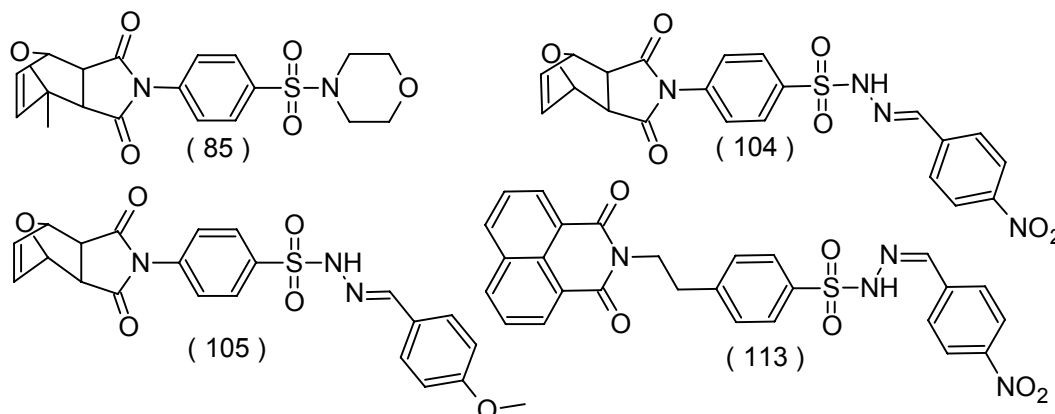


Figura 90: Compostos que apresentaram os melhores resultados

Outros testes, com uma concentração menor serão feitos com os compostos que apresentaram atividade igual ou maior que 50% de inibição. A partir desses quatro compostos, novos análogos poderão ser feitos com base principalmente no composto 104, que apresentou o maior valor de inibição.

9 CONCLUSÕES

O trabalho desenvolvido leva as seguintes conclusões:

- Foram sintetizados e caracterizados 13 diferentes sulfonamidas (81-94), derivadas de imidas cíclicas, ainda não descritas na literatura.
- Foram sintetizados e caracterizados 11 sulfonilidrazonas (104-114), derivadas de imidas cíclicas, ainda não descritas na literatura.
- Através da cromatografia de camada delgada e de espéctros de RMN ^1H , foi possível observar que na obtenção dos compostos 82 e 104, ocorreu a formação dos isômeros *exo* e *endo*. Enquanto que os outros compostos estão na forma *exo* apenas.
- Entre os precursores, três cloretos de sulfonila foram obtidos da reação de Diels-Alder, utilizando como dienos o furano, 2-metilfurano e o antraceno.
- A atividade antimicrobiana (os primeiros ensaios) foi avaliada com 15 compostos. O ensaio apresentou bons resultados. Os compostos **83** e **110** apresentaram atividade antimicrobiana contra os microorganismos Gram-positivos *S. aureus*. Foi observado que a presença do grupo metila ligada ao oxo-biciclo é fundamental para o aparecimento da atividade observada. Outra relação observada mostrou que grupos retiradores de elétrons não apresentam efeito.
- Os compostos 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 93, 104, 105, 106, 109, 111, 113 e 114 foram submetidos aos testes de atividade antiparasitária, frente ao *Trypanosoma cruzi* e a *Leishmania amazonensis*. Dos compostos testados os: 82, 85, 88, 113 e 114, apresentaram inibição contra *Leishmania amazonensis*, com uma taxa de inibição maior que 70% para uma massa de 500 μg . Contra o *Trypanosoma cruzi* destacou-se o composto 111 com valor de 61% na mesma massa utilizada. Para o *T. cruzi* também foi possível observar uma relação de SAR, onde a metila ligada ao oxo-biciclo, também é importante, e ainda, compostos contendo grupos retiradores não exercem atividade. Porém em quantidades menores não foi observado atividade em nenhum dos casos.

- Os compostos: 81, 82, 83, 85, 88, 89, 93, 105 e 112; foram avaliados quanto à atividade anti-herpética contra o vírus herpético humano do tipo 1 –HSV-1, cepa KOS. Os resultados não foram significativos, apenas o composto 82 apresentou uma pequena atividade numa concentração alta.
- Os compostos (81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 93, 104, 105, 106, 109, 111, 113 e 114) foram submetidos à avaliação da atividade analgésica. Entre eles destacam-se os compostos: 85, 104, 105, 113; que apresentaram excelentes resultados, podendo servir como protótipo para futuros fármacos. Com esses resultados não foi possível encontrar relações de estrutura-atividade.

Considerando os resultados, torna-se necessária à síntese de novos análogos estruturais na tentativa de aumentar os efeitos biológicos observados.

10 PARTE EXPERIMENTAL

10.1 Reagentes e Instrumentação

Foram utilizados reagentes e solventes da marca Merck de grau P.A. e purificados segundo métodos citados na literatura (PERRIN, D. D., *et al.* 1988). Na cromatografia de camada delgada (CCD), utilizaram-se placas de alumínio com sílica gel 60 F-254 com 0,2 mm de espessura. Na cromatografia de coluna utilizou-se sílica gel, Merck 9385, 230-400 mesh, 60 Å.

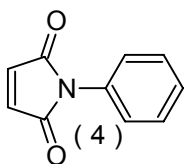
Para a determinação do ponto de fusão (P.F.) utilizou-se um aparelho Microquímica modelo MQRPF-301. Para análise de CHN utilizou-se um analisador elementar CHN PERKIN ELMER 2400. As análises de RMN ^1H e ^{13}C foram realizadas em um equipamento Bruker modelo AC-200F usando TMS como padrão interno, CDCl_3 como solvente e 400, 200 e 50 MHz. Os espectros de infra-vermelho foram feitos em: espectrofotômetro Perkin Elmer-FT 16 PC. Todas as análises foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química –UFSC.

Os números atribuídos nas estruturas de sulfonamida e sulfonilidrazonas, bem como, o nome dos compostos: 78-79, 81-96, 98-111, 113 e 114; foram obtidos através do programa ACD/ChemSketch Freewave versão 5.0.

10.2 SÍNTESE DE IMIDAS

10.2.1 SÍNTESE DO COMPOSTO (4)

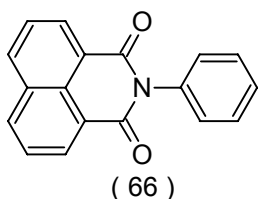
N-FENILMALEIMIDA



A uma solução de 3,00 g (30,6 mmol) de anidrido maleico em 40,0 mL de éter etílico, em banho de gelo, adicionou-se 2,80 mL (30,6 mmol) de anilina. O precipitado formado, o ácido N-fenilmaleâmico, foi filtrado a vácuo e lavado com éter etílico. Uma solução de 1,20 g (14,2 mmol) de acetato de sódio anidro e 10,7 mL (113 mmol) de anidrido acético foi preparada e deixada em banho-maria ($\approx 50^\circ\text{C}$) seguido da adição de 5,40 g (28,3 mmol) do ácido N-fenilmaleâmico. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 60:30). Depois de uma hora em banho-maria o produto formado foi precipitado em água e gelo, com intensa agitação, em seguida foi filtrado a vácuo e lavado com água. Após a secagem o produto apresentou apenas uma mancha na CCD, a massa obtida, depois de recristalizada em etanol, foi de 3,60 g e rendimento 75%. P.F.: $86,3-86,9^\circ\text{C}$. Lit.(CAVA, M. P. 1973): $88-89^\circ\text{C}$.

10.2.2 SÍNTESE DO COMPOSTO (66)

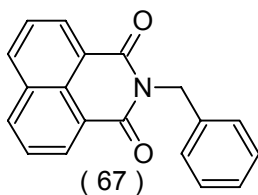
N-FENIL-1,8-NAFTALIMIDA



A uma solução de 5,00 g (25,2 mmol) de anidrido 1,8-naftálico em 30,0 mL de ácido acético, acrescentou-se 2,30 mL (25,2 mmol) de anilina (previamente destilada). A solução foi deixada sob refluxo durante três horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 50:50). O composto formado foi precipitado em água gelada, filtrado e lavado com a mesma. A massa obtida, depois de recristalizada em etanol, foi de 4,55 g e o rendimento 72%. P.F. 183,3-183,6 °C. Lit.(ANDRICOPULO, A. D. *et al.* 1998): 185°C.

10.2.3 SÍNTESE DO COMPOSTO (67)

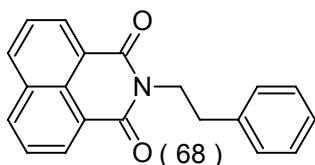
N-BENZIL-1,8-NAFTALIMIDA



A uma solução de 3,00 g (15,0 mmol) de anidrido 1,8-naftálico em 30,0 mL de etanol foi adicionado 1,65 mL (15,0 mmol) de benzilamina. A mistura foi deixada sob refluxo durante 2 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). O precipitado formado foi filtrado e lavado com etanol. A massa obtida, depois de recristalizada em acetato de etila e metanol (3:1, v:v), foi de 3,93 g e o rendimento foi de 91%. P. F.:197,9-198,6°C. Lit.(MORA, C. 2003): 197,5-198,2°C.

10.2.4 SÍNTESE DO COMPOSTO (68)

N-FENETIL-1,8-NAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da N-benzil-1,8-naftalimida (67). A massa obtida, depois de recristalizada em acetato de etila e metanol (3:1, v:v), foi de 1,78 g e o rendimento foi de 70%. P. F.:150,7-151,8°C.

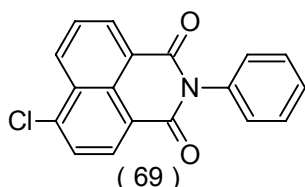
Análise Espectroscópica

IV(KBr) vMáx:

1690-1652[v N(C=O)₂], 1343(v -CN-), 767(v arom.).

10.2.5 SÍNTESE DO COMPOSTO (69)

4-CLORO-1,8-*N*-FENILNAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da *N*-fenil-1,8-naftalimida (66). A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila / hexano 50:50). A massa obtida, depois de recristalizado em acetato de etila e metanol (3:1, v:v), foi de 1,11 g e o rendimento foi de 84%. P. F.: 238,5-240,5°C.

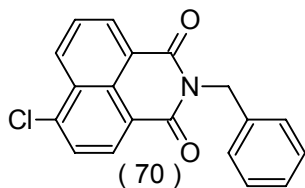
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1702-1662[ν N(C=O)₂], 1237(ν -C-N-), 775(ν -CCI), 736(ν arom.).

10.2.6 SÍNTESE DO COMPOSTO (70)

4-CLORO-1,8-*N*-BENZILNAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da *N*-benzil-1,8-naftalimida (67). A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). A massa obtida, depois de recristalizado em acetato de etila e metanol (3:1, v:v), foi de 5,91 g e o rendimento foi de 85%. P. F.: 176,0-176,2°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1700-1656[ν N(C=O)₂], 1340(ν -C-N-), 741(ν arom.).

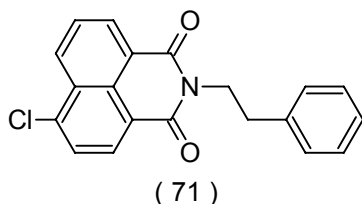
Análise Elementar:

Calculado(%): C(70.92), H(3.76), Cl(11.02), N(4.35), O(9.95).

Encontrado(%): C(70,51), H(3,73), N(4,48).

10.2.7 SÍNTESE DO COMPOSTO (71)

4-CLORO-1,8-N-FENETILNAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da N-benzil-1,8-naftalimida (67). A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). A massa obtida, depois de recristalizado em acetato de etila e metanol (3:1, v:v), foi de 3,76 g e o rendimento foi

de 87%. P. F.: 126,7-128,3°C.

Análise Espectroscópica

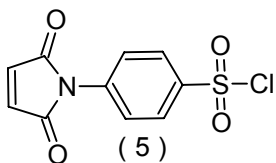
IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1702-1656[ν N(C=O)₂], 1346(ν -C-N-), 738(ν arom.).

10.3 SÍNTESE DE CLORETOS DE SULFONILAS

10.3.1 SÍNTESE DO COMPOSTO (5)

N-(p-CLOROSSULFONIL)FENILMALEIMIDA



Adiciona-se 3,00 g (17,3 mmol) de N-fenilmaleimida (4) sobre 6,88 mL (104 mmol) de ácido clorossulfônico, em banho de gelo. A solução foi aquecida em banho-maria até cessar a saída de gás, seguido da adição de 100 mL de água

gelada. O produto formado foi filtrado e lavado com água. Após a secagem, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / hexano 50:50). A massa obtida foi de 3,96 g e o rendimento 84%. P.F.138,5-139,4°C. Lit.(KREMLEV, M.M. *et al.* 1971): 138-139°C.

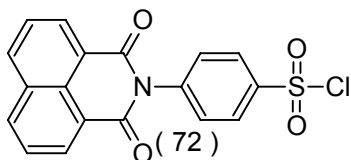
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1780-1718 [ν N(C=O)₂], 1374-1186(ν -SO₂), 838 (ν arom.).

10.3.2 SÍNTESE DO COMPOSTO (72)

1,8-*N*-(*p*-CLOROSSULFONIL)FENILNAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do *N*-(*p*-clorossulfonyl)fenilmaleimida (5). A massa obtida foi de 2,47 g e o rendimento foi de 91%. P. F. : 148 °C.

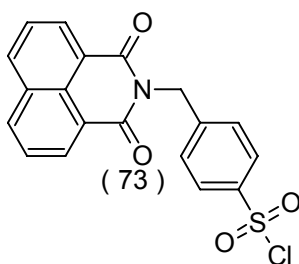
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{Máx.}$:

1711-1659[ν N(C=O)₂], 1354 e 1190(ν -SO₂), 1234 (ν -CN), 774(ν arom.).

10.3.3 SÍNTESE DO COMPOSTO (73)

1,8-*N*-(*p*-CLOROSSULFONIL)BENZILNAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da *N*-(*p*-clorossulfonyl)fenilmaleimida (5). A massa obtida foi de 2,00 g e o rendimento foi de 93%. P. F.: 113,1-115,5 °C.

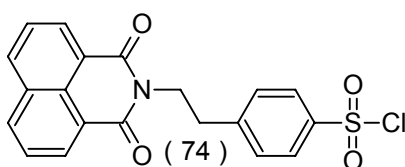
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{Máx.}$:

1699-1655[ν N(C=O)₂], 1337 e 1172(ν -SO₂), 1235 (ν -CN), 776(ν arom.).

10.3.4 SÍNTESE DO COMPOSTO (74)

1,8-*N*-(*p*-CLOROSSULFONIL)FENETILNAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da *N*-(*p*-clorossulfonyl)fenilmaleimida (5). A massa obtida foi de 2,44 g e o rendimento foi de 70 %. P. F.: 267,9-269,0 °C Lit.(MORA, C. 2003): 262°C.

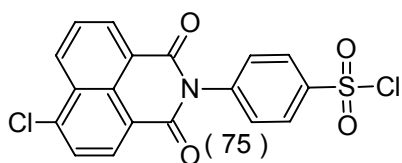
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{Máx.}$:

1695-1655[ν N(C=O)₂], 1344 e 1173(ν -SO₂), 1232 (ν -CN), 776(ν arom.).

10.3.5 SÍNTESE DO COMPOSTO (75)

4-CLORO-1,8-*N*-(*p*-CLOROSSULFONIL) FENILNAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da *N*-(*p*-clorossulfonyl)fenilmaleimida (5). A massa obtida foi de 0,37 g e o rendimento foi de 71%. P. F.: 146,7–148,1 °C

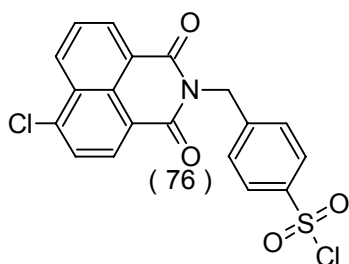
Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

1702-1664 [ν N(C=O)₂], 1368-1189 (ν -SO₂), 1237 (ν -CN), 781(ν arom.).

10.3.6 SÍNTESE DO COMPOSTO (76)

4-CLORO-1,8-*N*-(*p*-CLOROSSULFONIL) BENZILNAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do *N*-(*p*-clorossulfonyl)fenilmaleimida (5). A massa obtida foi de 0,44 g e o rendimento foi de 67%. P. F. : 136,0–138,2 °C.

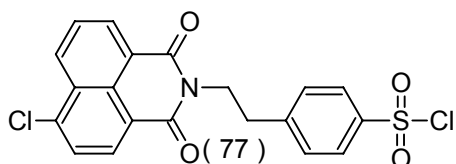
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

1702-1659 [ν N(C=O)₂], 1343 e 1173(ν -SO₂), 1233 (ν -CN), 780(ν arom.).

10.3.7 SÍNTESE DO COMPOSTO (77)

4-CLORO-1,8-*N*-(*p*-CLOROSSULFONIL) FENETILNAFTALIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do *N*-(*p*-clorossulfonyl)fenilmaleimida (5). A massa obtida foi de 3,85 g e o rendimento foi de 92%. P. F.: 200 °C.

Análises Espectroscópicas

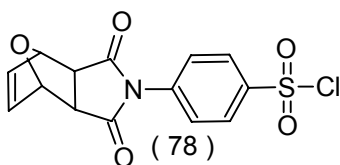
IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

1702-1662 [ν N(C=O)₂], 1345 e 1171(ν -SO₂), 1229 (ν -CN-), 780 (ν arom.).

10.4 ADUCTOS DA DIELS-ALDER

10.4.1 SÍNTESE DO COMPOSTO (78)

CLORETO 4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)BENZENOSULFONIL



A uma solução contendo 3,00 g (1,10 mmol) de N-(p-clorossulfonil)fenilmaleimida (5) em 50,0 mL de éter etílico, sob agitação, adiciona-se 1,20 mL (1,60 mmol) de furano. A reação foi acompanhada por CCD (eluente:

acetato de etila / hexano 50:50). Observou-se a formação do produto e após 10 horas adicionou-se mais 0,81 mL de furano. A solução permaneceu sob agitação e refluxo brando por mais 10 horas. O produto formado foi filtrado e lavado com o próprio éter. A massa obtida foi de 3,3 g e o rendimento foi de 88%. P. F.: 150-151°C Lit.(NUNES, R.J. 1986): 145-146°C.

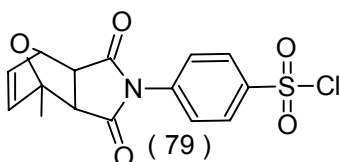
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1782-1720 [ν N(C=O)₂], 1363-1166(ν -SO₂), 870 (ν arom.).

10.4.2 SÍNTESE DO COMPOSTO (79)

CLORETO 4-(1-METIL-3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)BENZENOSULFONIL



Procedeu-se conforme descrito na síntese do cloreto de 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonil (78). A massa obtida foi de 1,03 g e o rendimento foi de 79%. P. F.: 123,9-125,3°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

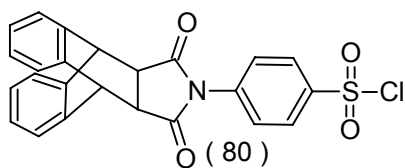
1779-1704 [ν N(C=O)₂], 1373-1181(ν -SO₂), 839 (ν arom.).

RMN-¹H. δ (ppm, DMSO-d⁶):

7,94-7,29 (2d, 4H, arom., J = 7,5 Hz), 6,59-6,39 (d, 2H, -CH=CH-, J = 3,8 Hz), 5,23 (s, 1H, -CH-O-CH-), 3,20-2,90 (2d, 2H, (-CH-C=O)₂, J = 6,8 Hz), 1,74 (s, 3H, -CH₃).

10.4.3 SÍNTESE DO COMPOSTO (80)

N-*p*-CLOROSULFONILFENILDIBENZOBICICLO [2.2.2]OCTANO-[2,3-C]SUCCINIMIDA

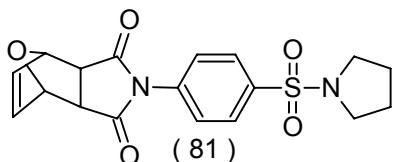


A uma solução contendo 1,00 g (3,68 mmol) de *N*-(*p*-clorossulfonyl)fenilmaleimida (5) em 40,0 mL de tolueno, adiciona-se 0,66 g (3,68 mmol) de antraceno, a reação foi deixada sob refluxo, durante 2,5 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). O produto formado foi precipitado em hexano, filtrado e lavado com hexano. A massa obtida foi de 1,13 g e o rendimento foi de 68%. P.F.: 271,6°C. Lit. (NUNES, R.J. 1986): 275-276°C.

10.5 SÍNTESE DE SULFONAMIDAS

10.5.1 SÍNTESE DO COMPOSTO (81)

4-[4-(PIRROLIDINA-1-ILSULFONIL)FENIL]-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA



A uma solução de 1,50 g (4,42 mmol) de 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonil (78, item 10.4.1), em 10,0 mL de metanol, em banho de gelo (temperatura próxima a

0°C), adicionou-se 0,63 mL (8,82 mmol) de pirrolidina, gota a gota. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila / hexano 60:30). O precipitado formado foi filtrado e lavado com metanol. A massa obtida foi de 0,77 g e o rendimento foi de 74%. P. F.: 144,1-144,5 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1779-1711 [ν -N(C=O)₂], 1376 e 1164 (ν -SO₂ -), 1095 (ν -COC-).

Análise Elemental:

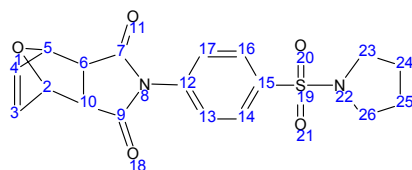
Calculado(%): C(57,74), H(4,85), N(7,48), O(21,37), S(8,56).

Encontrado(%): C(56,15), H(4,70), N(7,24), O(23,05), S(8,86).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

7,97-7-50 (2d, 4H, arom., J= 7.4 Hz), 6,62 (s, 2H, -CH=CH-), 5,27 (s, 2H, -CH-O-CH-), 3,13 (m, 6H, -CH₂-N-CH₂- e (-CH-C=O)₂), 1,70 (m, 4H, -(CH₂)₂-).

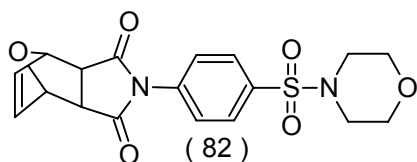
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):



175,44 (2C, C7 e C9), 136,73 (1C, C12), 135,76 (3C, C4, C3 e C15), 128,19 (2C, C14 e C16), 127,44 (2C, C13 e C17), 80,96 (2C, C2 e C5), 47,91 (2C, C6 e C10), 47,69 (2C, C23 e C26), 24,80 (2C, C24 e C25).

10.5.2 SÍNTESE DO COMPOSTO (82)

4-[4-(MORFOLINA-4-ILSULFONIL)FENIL]-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). A massa obtida foi de 0,30 g e o rendimento foi de 54%. P. F.: 139,5-140,2 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx.}$:

1785-1713[ν -N(C=O)₂], 1366 e 1176(ν -SO₂ -), 1103(ν -COC-), 941(ν -HC=CH-).

Análise Elementar:

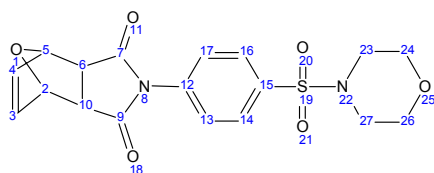
Calculado(%): C(55,38), H(4,65), N(7,18), O(24,59), S(8,21).

Encontrado(%): C(55,16), H(4,67), N(7,02), O(25,18), S(7,97).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

7,91-7,55 (dd, 4H, arom., J= 7,6 Hz), 6,62 (s, 2H, -CH=CH-), 5,28 (s, 2H, -CH-O-CH-), 4,05 (s, 2H, (-CH-C=O)₂; exo), 3,64 (s largo, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 3,14 (s, 2H, (-CH-C=O)₂; endo), 2,90 (s largo, 4H, -CH₂-N-CH₂-).

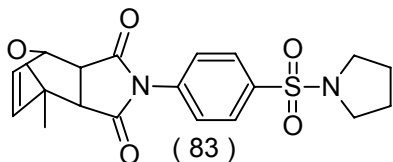
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):



176,02 (2C, C7 e C9), 137,68 (1C, C12), 136,79 (1C, C15), 134,79 (2C, C3 e C4), 129,39 (2C, C14 e C16), 129,05 (2C, C13 e C17), 81,19 (2C, C2 e C5), 65,94 (2C, C24 e C26), 48,81 (2C, C6 e C10), 46,57 (2C, C23 e C27).

10.5.3 SÍNTESE DO COMPOSTO (83)

1-METIL-4-[4-(PIRROLIDINA-1-ILSULFONIL)FENIL]-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). A massa obtida foi de 0,65 g e o rendimento foi de 63%. P. F.: 139°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx.}$:

1778-1710[ν -N(C=O)₂], 1375 e 1179(ν -SO₂ -), 1094(ν -COC-).

Análise Elementar:

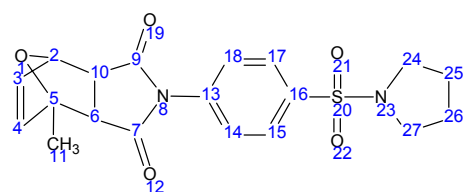
Calculado(%): C(58,75), H(5,19), N(7,21), O(20,59), S(8,26).

Encontrado(%): C(58,17), H(5,13), N(7,22), O(20,92), S(8,56).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

7,96-7,51(2d, 4H, arom., J= 7,4 Hz), 6,62-6,44 (2d, 2H, -HC=CH-, J= 5,9 Hz), 5,16 (s, 1H, -HC-O-), 3,26-3,18 (m, 5H, -HC-C=O- e -CH₂-N-CH₂-), 2,99-2,96 (d, 1H, -HC-CO-, J= 6,7 Hz), 1,66 (s largo, 7H, -CH₃,-(CH₂)₂-).

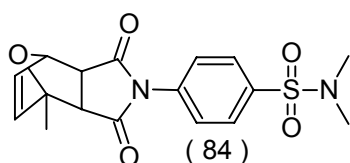
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):



175,37 (1C, C9), 174,05 (1C, C7), 140,52 (1C, C13), 137,12 (1C, C16), 135,95 (1C, C4), 135,81 (1C, C3), 128,18 (2C, C15 e C17), 127,49 (2C, C14 e C18), 80,64 (1C, C5), 80,06 (1C, C2), 50,87 (1C, C6), 49,68 (1C, C10), 47,91 (2C, C24 e C27), 24,80 (2C, C25 e C26), 15,61 (1C, C11).

10.5.4 SÍNTESE DO COMPOSTO (84)

N,N-DIMETIL-4-(1-METIL-3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)BENZENOSULFONAMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-

[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-

azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). A massa obtida foi de 36%. P. F.: 124,8-125,7°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

1776-1709 [ν N(C=O)₂], 1385 e 1197 (ν -SO₂ -), 1156 (ν -COC-), 722(ν arom.).

Análise Elementar:

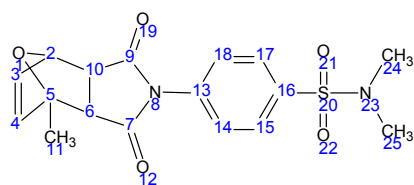
Calculado(%): C(56,34), H(5,01), N(7,73), O(22,07), S(8,85).

Encontrado(%): C(53,08), H(5,05), N(7,37), O(26,03), S(8,47).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

7,92-7,53 (2d, 4H, arom., J= 7,1 Hz), 6,63-6,44 (2d, 2H, -CH=CH-, J= 5,7 Hz), 5,16 (s, 1H, -CH-O-), 3,27-2,97 (2d, 2H, -CH-C=O-, J= 6,4 Hz), 2,57 (s, 6H, -N-(CH₃)₂); 1,65 (s, 3H, -CH₃).

RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):

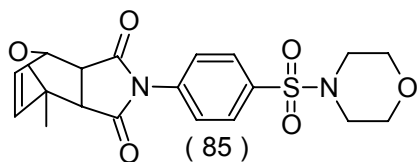


175, 29 (1C, C9), 173, 96 (1C, C7), 140,47 (1C, C13), 137,07 (1C, C16), 135,87 (1C, C4), 134,94 (1C, C3), 127,44 (2C, C15 e C17), 126,19 (2C, C14 e C18), 88,01 (1C, C2), 80,59 (1C, C5), 50,82 (1C, C6), 49,64 (1C, C10), 34,36 (2C, C24 e C25), 15,57 (1C, C11).

C11).

10.5.5 SÍNTESE DO COMPOSTO (85)

1-METIL-4-[4-(MORFOLINA-4-ILSULFONIL)FENIL]-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). A massa obtida 250 mg foi de e rendimento 62%. P. F.: 138,1-139,3°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx.}$:

1775-1718[ν N(C=O)₂], 1389 e 1183 (ν -SO₂ -), 1101(ν -COC-). 944(ν -HC=CH-).

Análise Elementar:

Calculado(%): C(56,42), H(4,98), N(6,93), O(23,74), S(7,93).

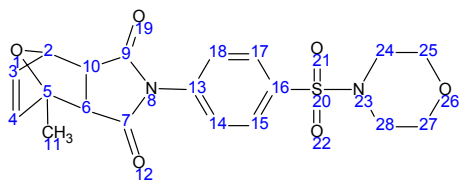
Encontrado(%): C(55,24), H(4,85), N(6,76), O(24,82), S(8,23).

RMN-¹H, δ (ppm, CDCl₃):

7,87-7,55 (2d, 4H, arom., J= 7,4 Hz), 6,61-6,38 (2d, 2H, -CH=CH-, J= 5,9 Hz), 5,33 (s, 1H, -CH-O-), 3,79-3,73 (t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 3,19-3,16 (d, 1H, Me-C-CH-C-O-), 3,06-3,01 (m, 4H, -CH₂-N-CH₂-); 2,93-2,90 (d, 1H, -CH-C-O-, J= 7,4 Hz); 1,80 (s, 3H, -CH₃).

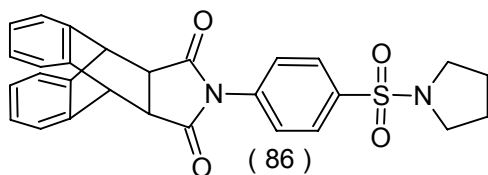
RMN-¹³C, δ (ppm, CDCl₃):

175, 61 (1C, C9), 173, 34 (1C, C7), 140,71 (1C, C13), 137,06 (1C, C16), 135,82 (1C, C4), 134,88 (1C, C3), 128,49 (2C, C15 e C17), 126,80 (2C, C14 e C18), 88,73 (1C, C2), 81,19 (1C, C5), 65,97 (2C, C25 e C27), 50,66 (1C, C6), 49,55 (1C, C10), 45,84 (2C, C24 e C28), 15,66 (1C, C11).



10.5.6 SÍNTESE DO COMPOSTO (86)

N-[4-(PIRROLIDINA-1-ILSULFONIL)FENIL] DIBENZOBICICLO[2.2.2]-OCTANO-[2,3-C]SUCCINIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). A massa obtida foi de 0,43 g e o rendimento foi de 90%. P. F.: >275°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx.}$:

1775-1712[ν -N(C=O)₂], 1378 e 1176 (ν -SO₂ -), 769(ν arom.)

Análise Elementar:

Calculado(%): C(69,40), H(4,99), N(5,78), O(13,21), S(6,62).

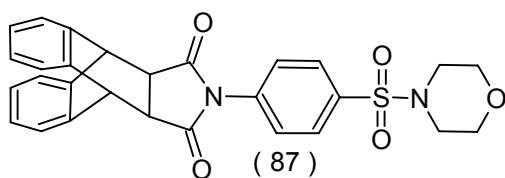
Encontrado(%): C(68,67), H(4,90), N(5,77), O(14,04), S(6,62).

RMN-¹H, δ (ppm, CDCl₃):

7,77-6,72 (m, 12H, arom.), 4,90 (s, 2H, Ph-CH-Ph-CH), 3,21 (s: largo, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 1,70 (s: largo, 6H, -CH₂-CH₂- e (-CH-C=O-)₂).

10.5.7 SÍNTESE DO COMPOSTO (87)

N-[4-(MORFOLINA-1-ILSULFONIL)FENIL] DIBENZOBICICLO[2.2.2]-OCTANO-[2,3-C]SUCCINIMIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). A massa obtida foi de 0,50 g e o rendimento foi de 88%. P. F.:

>275°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1768-1711[ν -N(C=O)₂], 1373 e 1175 (ν -SO₂ -), 1110(ν -COC-).

Análise Elementar:

Calculado(%): C(67,18), H(4,83), N(5,60), O(15,98), S(6,41).

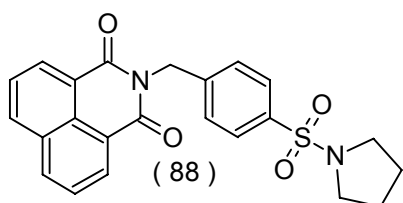
Encontrado(%): C(66,33), H(4,80), N(5,57), O(16,71), S(6,59).

RMN-¹H. δ (ppm, DMSO-d⁶):

7,49 (m, 12H, arom.), 6,76 (d, 2H, (-CH-C=O)₂), 4,85 (s, 2H, -Ph-CH-Ph-CH-);
3,02 (m, 4H, -CH₂-O-CH₂), 2,78 (m, 4H, -CH₂-N-CH₂).

10.5.8 SÍNTESE DO COMPOSTO (88)

2-[4-(PIRROLIDINA-1-ILSULFONIL)BENZIL]-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-1,3(2H)-DIONA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). Após a secagem, o produto apresentou uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). A massa obtida foi de 0,13 g e o rendimento 61%. P.F.: 207,2-207,8 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1702-1658[ν -N(C=O)₂], 1331 e 1161 (ν -SO₂ -), 770(ν arom.).

Análise Elementar:

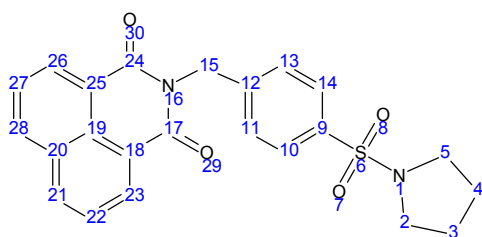
Calculado(%): C(65,70), H(4,79), N(6,66), O(15,22), S(7,63).

Encontrado(%): C(62,22), H(4,86), N(6,44), O(19,32), S(7,16).

RMN-¹H, δ (ppm, CDCl₃):

8,65-8,61 (d, 2H, arom., J= 7,7 Hz), 8,26-8,23 (d, 2H, arom., J= 7,7 Hz), 7,81-7,65 (m, 6H, arom.) 5,44 (s, 2H, -CH₂-), 3,20 (t, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 1,72 (m, 4H, -(CH₂)₂-).

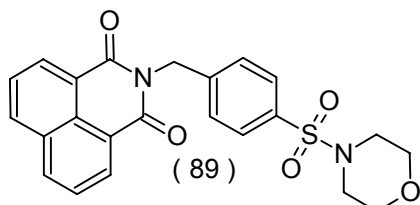
RMN-¹³C, δ (ppm, CDCl₃):



164,90 (2C, C24 e C17), 142,73(1C, C12), 136,70 (2C, C9 e C19), 135,09 (1C, C20), 132,36 (2C, C21 e C28), 130,07 (2C, C22 e C27), 128,48 (2C, C11 e C13), 127,77 (2C, C23 e C26), 123,06 (2C, C10 e C14), 48,53 (2C, C2 e C5), 43,79 (1C, C15), 25,87 (2C, C3 e C4).

10.5.9 SÍNTESE DO COMPOSTO (89)

2-[4-(MORFOLINA-1-ILSULFONIL)BENZIL]-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-1,3(2H)-DIONA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). Após a secagem, o produto apresentou uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). A massa obtida foi de 0,28 g e o rendimento 62%. P.F.: 221,7-223,3 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1703-1660[ν N(C=O)₂], 1336 e 1163 (ν -SO₂-), 1227 e 1104(ν -COC-).

Análise Elementar:

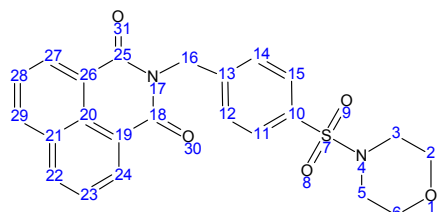
Calculado(%): C(63.29), H(4.62), N(6.42), O(18.33), S(7.35).

Encontrado(%): C(63,00), H(4,60), N(6,39), O(18,44), S(7,57).

RMN-¹H, δ (ppm, CDCl₃):

8,66-8,62 (d, 2H, arom., J=7,6 Hz), 8,27-8,23 (d, 2H, arom., J=7,6 Hz), 7,82-7,66 (m, 6H, arom.), 5,46 (s, 2H, -CH₂-), 3,69 (t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 2,95 (t, 4H, -CH₂-N-CH₂-).

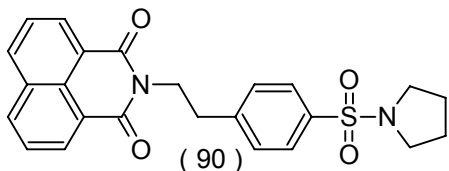
RMN-¹³C, δ (ppm, CDCl₃):



164,89 (2C, C18 e C25), 143,39(1C, C13), 135,10 (1C, C20), 132,39 (2C, C10 e C21), 130,44 (4C, C19, C22, C26 e C29), 128,77 (2C, C12 e C14), 127,76 (3C, C23, C24, e C27), 123,05 (2C, C11 e C15), 66,75 (2C, C2 e C6), 46,58 (2C, C3 e C5), 43,72 (1C, C16).

10.5.10 SÍNTESE DO COMPOSTO (90)

2-[4-(PIRROLIDINA-1-ILSULFONIL)FENETIL]-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-1,3(2H)-DIONA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). Após a secagem, o produto

apresentou uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). A massa obtida foi de 0,154 g e o rendimento 61%. P.F.: 201,5-203,8 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1703-1658[ν -N(C=O)₂], 1331 e 1161 (ν -SO₂ -), 770(ν arom.).

Análise Elementar:

Calculado(%): C(66,34), H(5,10), N(6,45), O(14,73), S(7,38).

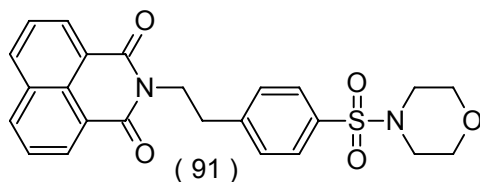
Encontrado(%): C(65,21), H(4,93), N(6,12), O(16,41), S(7,33).

RMN-¹H. δ (ppm, DMSO-d⁶):

8,46-8,42 (d, 4H, arom., J=7,1 Hz), 7,85 (t, 2H, arom., J=7,1 Hz), 7,61-7,50 (2d, 4H, arom., J= 7,1 Hz), 4,30 (t, 2H, -CH₂-N-C=O-), 3,05 (m, 6H, -CH₂-N-CH₂- e -CH₂-Ph), 1,55 (m, 4H, -(CH₂)₂-).

10.5.11 SÍNTESE DO COMPOSTO (91)

2-[4-(MORFOLINA-1-ILSULFONIL)FENETIL]-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-1,3(2H)-DIONA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). Após a secagem, o produto

apresentou uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). A massa obtida foi de 0,15 g e o rendimento 59%. P.F.: 201,3-203,4°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1702-1658[ν N(C=O)₂], 1347 e 1161 (ν -SO₂ -), 1249 e 1106 (ν -COC-), 772 (.arom.).

Análise Elementar:

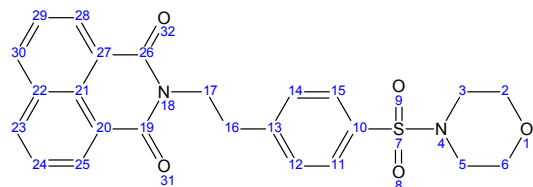
Calculado(%): C(63,98), H(4,92), N(6,22), O(17,76), S(7,12).

Encontrado(%): C(63,65), H(4,81), N(6,01), O(19,67), S(6,86).

RMN-¹H, δ (ppm, CDCl₃):

8,43-8,39 (d, 4H, arom., J=7,7 Hz), 7,85-7,47 (m, 6H, arom.), 4,30 (t, 2H, -CH₂-N-C=O-), 3,59 (t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 3,40 (m, 6H, -CH₂-N-CH₂- e -CH₂-Ph), 2,73 (s largo, 4H, -CH₂-N-CH₂-).

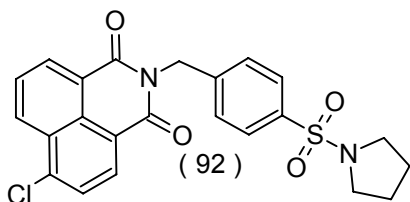
RMN-¹³C, δ (ppm, CDCl₃):



163,84 (2C, C19 e C26), 143,15 (1C, C13), 135,19 (1C, C21), 132,04 (2C, C10 e C22), 131,52 (2C, C23 e C30), 130,60 (2C, C24 e C29), 128,63 (2C, C12 e C14), 127,97 (2C, C25 e C28), 122,07 (2C, C11 e C15), 65,98 (2C, C2 e C6), 46,59 (2C, C3 e C5), 41,24 (1C, C17), 34,06 (1C, C16).

10.5.12 SÍNTESE DO COMPOSTO (92)

6-CLORO-2-[4-(PIRROLIDINA-1-ILSULFONIL)BENZIL]-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-1,3(2H)-DIONA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). Após a secagem, o produto apresentou uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). A massa obtida foi de 0,26 g e o rendimento 64%. P. F.: 154,1-156,7°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1664[ν -N(C=O)₂], 1339 e 1167 (ν -SO₂-), 738 (ν -arom.).

Análise Elementar:

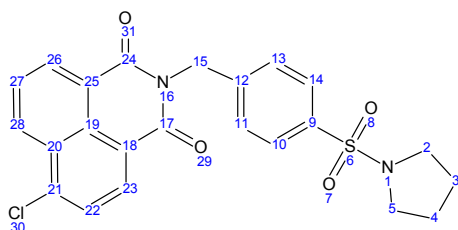
Calculado(%): C(60,72), H(4,21), Cl (7,79), N(6,16), O(14,07), S(7,05).

Encontrado(%): C(60,42), H(4,15), N(5,61), S(6,85).

RMN-¹H. δ (ppm, DMSO-d⁶):

8,53-7,60 (m, 9H, arom.), 5,43 (s, 2H, -CH₂-), 3,10 (s, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 1,61 (s, 4H, -(CH₂)₂-).

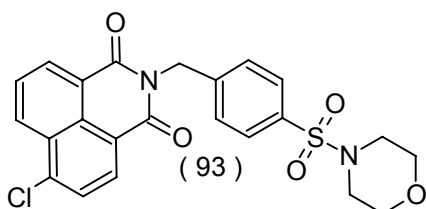
RMN-¹³C. δ (ppm, DMSO-d⁶):



164,00 (1C, C17), 163,72 (1C, C24), 143,10 (1C, C12), 138,67 (1C, C19), 135,92 (1C, C9), 132,75 (1C, C20), 132,03 (1C, C25), 131,19 (1C, C28), 129,51 (1C, C18), 129,33 (1C, C23), 129,61 (2C, C11 e C13), 127,77 (1C, C26), 126,46 (1C, C22), 123,42 (1C, C27), 122,13 (2C, C10 e C14), 48,68 (1C, C15), 43,70 (2C, C2 e C5), 25,53 (2C, C3 e C4).

10.5.13 SÍNTESE DO COMPOSTO (93)

6-CLORO-2-[4-(MORFOLINA-1-ILSULFONIL)BENZIL]-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-1,3(2H)-DIONA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). Após a secagem, o produto apresentou uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). A massa obtida foi de 0,58 g e o rendimento 74%. P. F.: 171,1-172,7°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

1701-1663[ν -N(C=O)₂], 1341 e 1168 (ν -SO₂-), 1227 e 1105(ν -COC-).

Análise Elementar:

Calculado(%): C(58,66), H(4,07), Cl(7,53), N(5,95), O(16,99), S(6,81).

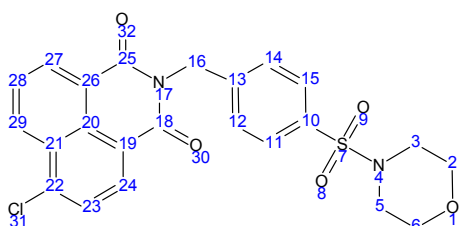
Encontrado(%):C(57,75), H(3,99), N(5,74), S(6,84).

RMN-¹H, δ (ppm, CDCl₃):

8,71-8,52 (m, 3H, arom.), 8,04-7,49 (m, 6H, arom.), 5,43 (s, 2H, -CH₂-), 3,69 (t, 4H, -CH₂-O-CH₂-), 2,95 (t, 4H, -CH₂-N-CH₂-).

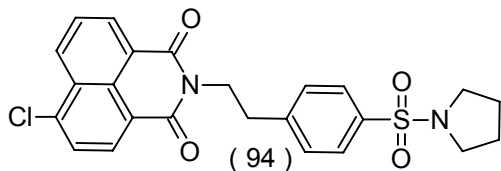
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d₆):

163,07 (1C, C18), 162,78 (1C, C25), 147,27 (1C, C13), 142,48 (1C, C20), 138,73 (1C, C10), 137,75 (1C, C21), 137,33 (1C, C22), 133,15 (1C, C26), 132,71 (1C, C29), 131,09 (1C, C19), 130,24 (1C, C24), 128,50 (2C, C12 e C14), 126,98 (1C, C27), 124,66 (1C, C23), 122,47 (1C, C28), 121,27 (2C, C11 e C15), 65,24 (1C, C2 e C6), 45,82 (2C, C3 e C5), 40,35 (1C, C16).



10.5.14 SÍNTESE DO COMPOSTO (94)

6-CLORO-2-[4-(PIRROLIDINA-1-ILSULFONIL)FENETIL]-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-1,3(2H)-DIONE



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (81, item 10.5.1). Após a secagem, o

produto apresentou uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / hexano 20:60). A massa obtida foi de 0,68 g e o rendimento 77%. P. F.: 245,2-248,7 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

1700-1662 [ν -N(C=O)₂], 1343-1158 (ν -SO₂-), 780 (ν -arom.).

Análise Elementar:

Calculado(%):C(61,47); H(4,51); Cl(7,56); N(5,97); O(13,65); S(6,84).

Encontrado(%):C(60,67), H(4,38), N(5,63), S(6,27).

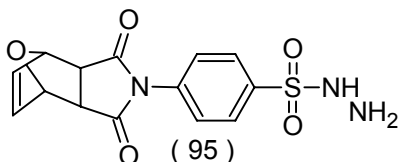
RMN-¹H. δ (ppm, CDCl₃):

8,64-8,44 (m, 3H, arom.), 7,89-7,74 (m, 4H, arom.), 7,51-7,28 (d, 2H, arom., J= 8,5 Hz), 4,42 (t, 2H, -CH₂-N-C=O-), 3,19 (m, 6H, -CH₂-N-CH₂- e -CH₂-Ph), 1,94 (t, 4H, -CH₂-CH₂-).

10.6 SÍNTESE DE SULFONILIDRAZIDAS

10.6.1 SÍNTESE DO COMPOSTO (95)

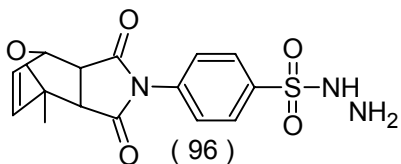
4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO [5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)BENZENOSULFONIL HIDRAZIDA



A uma solução de 1,00 g (2,90 mmol) de cloreto 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonil (8), em 10,0 mL de metanol, em banho de gelo (temperatura aproximadamente 0°C), adicionou-se 0,33 mL (5,90 mmol) de hidrato de hidrazina gota a gota sob agitação. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila / hexano 60:30). O precipitado formado foi filtrado e lavado com metanol. A massa obtida foi de 0,62 g e o rendimento foi de 63%. P. F. : 210,5-213,8°C (NUNES, R.J. 1986: 210-222 °C).

10.6.2 SÍNTESE DO COMPOSTO (96)

4-(1-METIL-3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO [5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)BENZENOSULFONILHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonilhidrazida (95, item 10.6.1). A massa obtida foi de 0,68 g e o rendimento foi de 69%. P. F. : 141,1-143,0°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

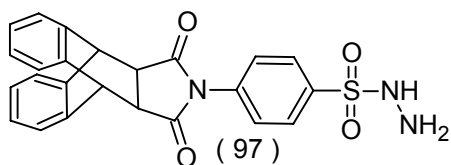
3383 (ν -NH₂), 3192 (ν -NH), 1777-1708 [ν N(C=O)₂], 1387-1193(ν -SO₂), 1173(ν -C-N-), 837(ν arom.).

RMN-¹H. δ (ppm, DMSO-d⁶):

8,52 (s, 1H, -NH), 7,94-7,46 (2d, 4H, arom., J = 9,3 Hz), 6,60-6,44 (d, 2H, -CH=CH-, J = 6,4 Hz), 5,16 (s, 1H, -CH-O-), 3,27-3,23 (d, 2H, (-CH-C=O)₂, J = 7,1 Hz), 2,99-2,96 (d, 2H, -NH₂, J = 7,1 Hz), 1,64 (s, 3H, -CH₃).

10.6.3 SÍNTESE DO COMPOSTO (97)

N-P-HIDRAZINOSSULFAMOILFENIL-DIBENZO BICICLO[2.2.2]OCTANO[2,3-C]SUCCINIMIDA



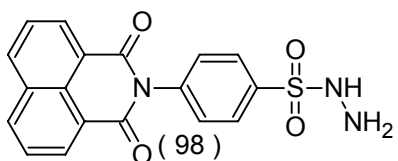
Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-

il)benzenosulfonilhidrazida (95, item 10.6.1). A massa obtida foi de 2,74 g e o rendimento foi de

92%. P. F.: 274,8-276,7°C. (NUNES, R.J. 1986: 274°C).

10.6.4 SÍNTESE DO COMPOSTO (98)

4-(1,3-DIOXO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-2(3H)-IL)BENZENOSULFONILHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonilhidrazida (95, item 10.6.1). A massa obtida foi de 0,82 g e o rendimento foi de 60%. P. F.:

178°C.

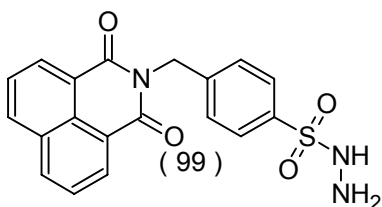
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3321 (ν -NH₂), 3236 (ν -NH), 1704-1658 [ν N(C=O)₂], 1382-1113(ν -SO₂), 1239(ν -C-N-), 774(ν arom.).

10.6.5 SÍNTESE DO COMPOSTO (99)

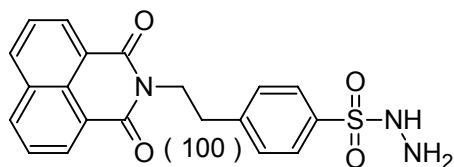
4-[(1,3-DIOXO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-2(3H)-IL)METIL]BENZENOSULFONILHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonilhidrazida (95, item 10.6.1). A massa obtida foi de 0,88 g e o rendimento foi de 90%. P. F.: 163,5°C. (MORA, C. 2003: 165°C).

10.6.6 SÍNTESE DO COMPOSTO (100)

4-[2-(1,3-DIOXO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-2(3H)-IL)ETIL]BENZENOSULFONILHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonilhidrazida (95, item 10.6.1). A massa obtida foi de 1,04 g e o rendimento foi de

88%. P. F.: 179,0-180,5°C.

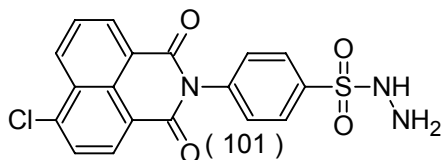
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

3424(ν -NH-), 1694-1657[ν N(C=O)₂], 1345 e 1112(ν -SO₂), 781(ν arom.).

10.6.7 SÍNTESE DO COMPOSTO (101)

4-(6-CLORO-1,3-DIOXO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-2(3H)-IL)BENZENOSULFONIL HIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonilhidrazida (95, item 10.6.1). A massa obtida foi de 0,43 g e o rendimento foi de

61%. P. F.: 190,5-192,5°C.

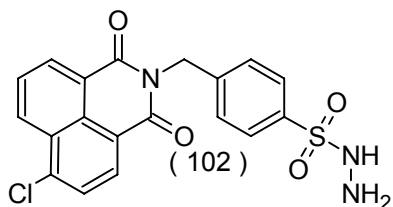
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{Máx}$:

3339 (ν -NH₂), 3243 (ν -NH), 1698-1659 [ν N(C=O)₂], 1377-1179(ν -SO₂), 1239(ν -C-N-), 773(ν arom.).

10.6.8 SÍNTESE DO COMPOSTO (102)

4-[(6-CLORO-1,3-DIOXO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-2(3H)-IL)METIL]BENZENOSULFONIL HIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonilhidrazida (95, item 10.6.1). A massa obtida foi de 0,77 g e o rendimento foi de 78 %. P. F.: 146,0-148,7°C.

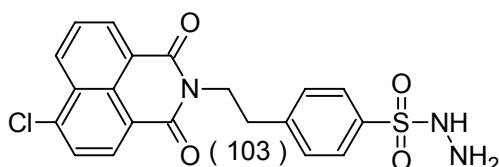
Análise Espectroscópica

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3414(ν -NH-), 1700-1657[ν N(C=O)₂], 1589(ν -NH₂), 1341 e 1111(ν -SO₂), 1235(ν -C-N-), 618(ν -CCl).

10.6.9 SÍNTESE DO COMPOSTO (103)

4-[2-(6-CLORO-1,3-DIOXO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-2(3H)-IL)ETIL]BENZENOSULFONIL HIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese da 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonilhidrazida (95, item 10.6.1). A

massa obtida foi de 0,92 g e o rendimento foi de 93%. P. F.:140,1-142,8°C.

Análise Espectroscópica

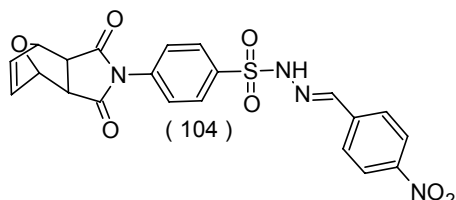
IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3095 (ν -NH-), 1702-1662 [ν N(C=O)₂], 1345-1158(ν -SO₂), 1229(ν -C-N-), 780(ν arom.).

10.7 SÍNTESE DE SULFONILIDRAZONAS

10.7.1 SÍNTESE DO COMPOSTO (104)

4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)-N'-[(1E)-(4-NITROFENIL)METILENO]BENZENOSULFONO HIDRAZIDA



A uma solução de 0,60 g (1,80 mmol) de 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenosulfonilhidrazida (95, item 10.6.1), em 20,0 mL de etanol, temperatura ambiente, adicionou-se 0,30 mL (1,80 mmol) de p-nitrobenzaléido e duas gotas de ácido clorídrico como catalisador. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 1 hora. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila / hexano 60:30). O produto formado foi precipitado em água, filtrado e lavado com água. A massa obtida foi de 0,56 g e o rendimento foi de 69%. P. F.: >270°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3203(ν -NH-), 1777-1714[ν -N(C=O)₂], 1519 e 1343(-NO₂), 1369 e 1174 (ν -SO₂ -).

Análise Elementar:

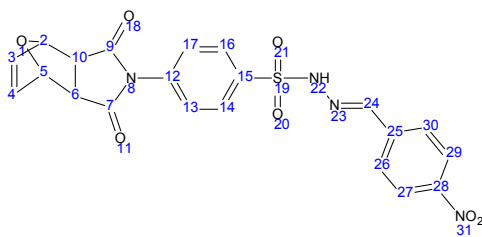
Calculado(%): C(53,84), H(3,44), N(11,96), O(23,91), S(6,85).

Encontrado(%): C(51,36), H(3,48), N(11,64), O(27,21), S(6,31).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

12,11 (s, 1H, -NH-N=), 8,26-8,02 (2d, 4H, arom.; J= 10.0 Hz), 8,06 (s, 1H, -N=CH-Ph), 7,88-7,50 (2d, 4H, arom.; J= 10.0 Hz), 6,60 (s, 2H, -CH=CH-), 5,25 (s, 2H, -CH-O-CH-), 4,05 (dd, 2H, exo 7%, (-CH-C=O)₂), 3,11 (s, 2H, endo 93%, (-CH-C=O)₂).

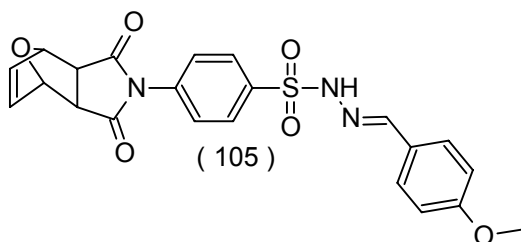
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):



175,31 (2C, C7 e 9), 147,92 (1C, C24), 145,06 (1C, C12), 139,66 (1C, C28), 138,36 (2C, C3 e 4), 136,64 (2C, C26 e 30), 135,94 (1C, C15), 128,10 (2C, C14 e 16), 127,62 (2C, C27 e 29), 127,48 (1C, C25), 124,03 (2C, C13 e 17), 80,87 (2C, C2 e C5), 47,64 (2C, C6 e 10).

10.7.2 SÍNTESE DO COMPOSTO (105)

4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)-N'-[(1E)-(4-METOXIFENIL)METILENO]BENZENOSULFONO HIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida

(104, item 10.7.1). A massa obtida foi de 0,49 g e o rendimento foi de 72%. P. F.: 155,2-155,5°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3194(ν NH), 1689-1661[ν N(C=O)₂], 1307 e 1164(ν -SO₂ -), 1255(ν -OMe), 1029(ν -COC-).

Análise Elementar:

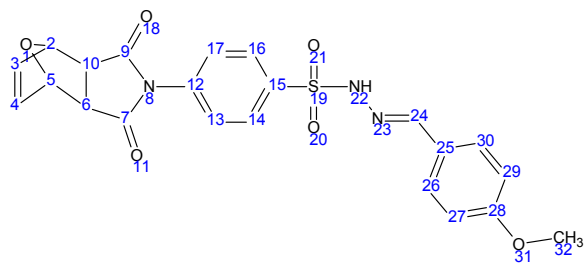
Calculado(%): C(58,27), H(4,22), N(9,27), O(21,17), S(7,07).

Encontrado(%): C(58,19), H(4,33), N(9,10), O(21,48), S(6,90).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

11,44 (s, 1H, -NH-N=), 7,97-7,50 (2d, 4H, arom.; J= 9,0 Hz), 7,82 (s, 1H, -NH-N=), 7,47-6,97 (2d, 4H, arom.; J= 9,0 Hz), 6,60 (s, 2H, -CH=CH-), 5,25 (s, 2H, -CH-O-CH-), 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 3,18 (s, 2H, (-CH-C=O)₂).

RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):

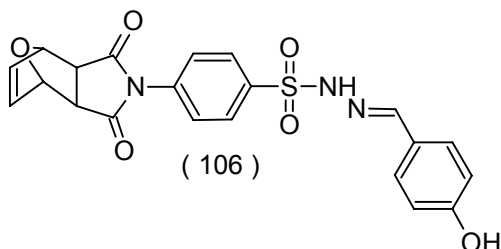


175,33 (2C, C7 e C9), 160,89 (1C, C24), 147,77 (1C, C28), 138,59 (1C, C12), 136,66 (1C, C15), 135,72 (1C, C25), 128,51 (2C, C3 e C4), 128,15 (2C, C14 e C16), 127,34 (2C, C26 e C30), 126,13 (2C, C13 e C17), 114,29

(2C, C27 e C29), 80,87 (2C, C2 e C5), 55,28 (2C, C6 e C10), 47,64 (1C, C32).

10.7.3 SÍNTESE DO COMPOSTO (106)

4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)-N'-[(1E)-(4-HIDROXIFENIL)METILENO]BENZENOSULFONO HIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida (104, item 10.7.1). A massa obtida foi de 0,26 g e o rendimento foi de 79%. P. F.: 141,0-

143,7°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3447(ν -OH), 3131(ν -NH-), 1776-1711[ν N(C=O)₂], 1370 e 1167 (ν -SO₂ -), 1290 e 1044(ν -COC-).

Análise Elementar:

Calculado(%): C(57,40), H(3,90), N(9,56), O(21,85), S(7,30).

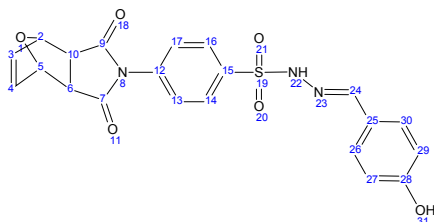
Encontrado(%): C(57,34), H(3,89), N(9,56), O(21,99), S(7,22).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

11,32 (s, 1H, -NH-N=), 9,92(s largo, 1H, -OH), 8,02-7,48 (2d, 4H, arom.; J= 9,1 Hz), 7,84 (s, 1H, -N=CH-), 7,43-6,75 (2d, 4H, arom.; J= 9,1 Hz), 6,60 (s, 2H, -CH=CH-), 5,24 (s, 2H, (-CH)₂-O-), 3,11 (s, 2H, -(CH-C=O)₂).

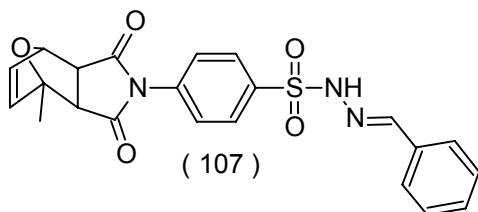
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):

176,03 (2C, C7 e C9), 160,09 (1C, C24), 149,70 (1C, C28), 139,33 (1C, C12), 136,37 (1C, C15), 128,95 (1C, C25), 128,71 (2C, C3 e C4), 128,55 (2C, C14 e C16), 127,48 (2C, C26 e C30), 125,25 (2C, C13 e C17), 116,98 (2C, C27 e C29), 81,23 (2C, C2 e C5), 48,77 (2C, C6 e C10).



10.7.4 SÍNTESE DO COMPOSTO (107)

4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)-N'-[(1E)-FENILMETILENO]BENZENOSULFONOHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida (104, item 10.7.1). A massa obtida foi de 0,18 g e o rendimento foi de 58%. P. F.: 142,6-

143,4°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3134(ν -NH-), 1776-1713[ν -N(C=O)₂], 1363 e 1135 (ν -SO₂ -).

Análise Elementar:

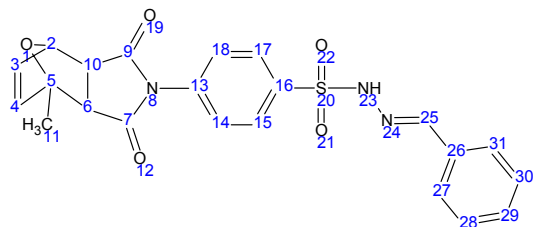
Calculado(%): C(59,57), H(4,05), N(9,92), O(18,89), S(7,57).

Encontrado(%): C(58,56), H(4,79), N(8,40), O(21,91), S(6,34).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

11,64 (s, 1H, -NH-N=), 8,04-7,99 (m, 9H, arom. e -N=CH-Ph), 6,60 (2d, 2H, -CH=CH-; J= 6,7 Hz), 5,13 (s, 2H, -CH-O-), 3,24-2,94 (2d, 2H, (-CH-C=O)₂; J= 4,8 Hz), 1,62 (s, 3H, -CH₃).

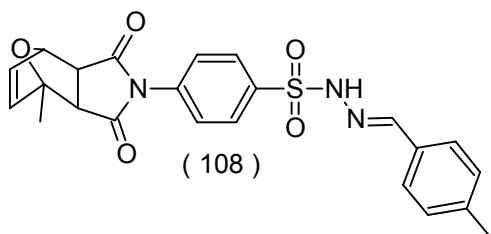
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):



175,25 (1C, C9), 173,90 (1C, C7), 169,38 (1C, C25), 147,67 (1C, C13), 140,46 (1C, C3), 138,50 (1C, C4), 137,04 (1C, C29), 135,83 (1C, C16), 134,91 (2C, C15 e C17), 130,21 (2C, C27 e C31), 128,09 (2C, C28 e C30), 127,42 (1C, C19), 126,86 (2C, C14 e C18), 87,98 (1C, C2), 80,54 (1C, C5), 50,81 (1C, C6), 49,67 (1C, C10), 15,54 (1C, C11).

10.7.5 SÍNTESE DO COMPOSTO (108)

4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-EN-4-IL)-N'-[(1E)-(4-METILFENIL)METILENO]BENZENOSULFONO HIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida (104, item 10.7.1). A massa obtida foi de 0,56 g e o rendimento foi de 76%. P. F.: 134,8-

135,3°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3164(ν -NH-), 1775-1710[ν -N(C=O)₂], 1390 e 1175 (ν -SO₂ -).

Análise Elementar:

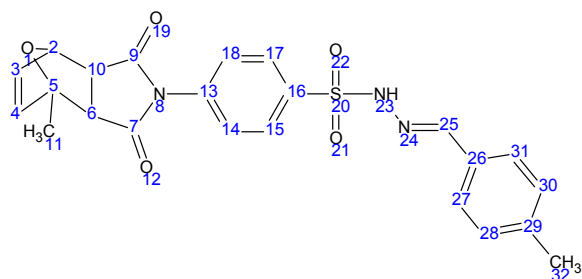
Calculado(%): C(60,40), H(4,38), N(9,61), O(18,29), S(7,33).

Encontrado(%): C(60,73), H(4,38), N(9,52), O(18,01), S(7,36).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

11,54 (s, 1H, -NH-N=), 8.03-7.49 (2d, 4H, arom.; J= 10,0 Hz), 7,92 (s, 1H, -N=CH-Ph), 7.46-7.19 (2d, 4H, arom.; J= 9,0 Hz), 6,60-6,42 (dd, 2H, -CH=CH-; J= 6,0 Hz), 5,13 (s, 1H, -CH-O-), 3,24-2,94 (2d, 2H, (-CH-C=O)₂; J= 8,0 Hz), 1,91 (s, 3H, -Ph-CH₃), 1,62 (s, 3H, -CH₃).

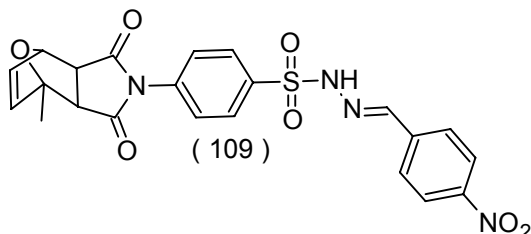
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):



175,26 (1C, C9), 173, 91 (1C, C7), 172,04 (1C, C25), 147,81 (1C, C13), 140,46 (1C, C3), 140,08 (1C, C4), 138,53 (1C, C29), 135,83 (1C, C16), 134,91 (2C, C15 e C17), 129,40 (2C, C27 e C31), 128,10 (2C, C28 e C30), 126,56 (2C, C14 e C18), 87,99 (1C, C2), 80,55 (1C, C5), 50,82 (1C, C6), 49,63 (1C, C10), 21,02 (1C, C32), 15,55 (1C, C11).

10.7.6 SÍNTESE DO COMPOSTO (109)

1-METIL-4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}] DEC-8-EN-4-IL)-N'-[(1E)-(4-NITROFENIL)METILENO]BENZENO SULFONOHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida (104, item 10.7.1). A massa obtida foi de

0,35 g e o rendimento foi de 84%. P. F.: 130,9-131,6°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3450(v -NH-), 1773-1707 [ν -N(C=O)₂], 1517 e 1380(v -NO₂), 1343 e 1180(v -SO₂-).

Análise Elementar:

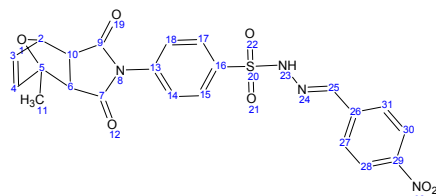
Calculado(%): C(54,77), H(3,76), N(11,61), O(23,21), S(6,65).

Encontrado(%): C(53,40), H(4,09), N(10,93), O(25,34), S(6,24).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

12,18 (s, 1H, -NH-N=), 8,25-8,02 (dd, 4H, arom.; J= 7,9 Hz), 8,02 (s, 1H, -N=CH-Ph), 7,87-7,51 (2d, 4H, arom.; J= 8,9 Hz), 6,57-6,42 (2d, 2H, -CH=CH-; 3,0 Hz), 5,14 (s, 1H, -CH-O-), 3,23-3,20 (d, 1H, MeC-CH-C=O), 2,93 (d, 1H, -CH-C=O; J= 5,9 Hz), 1,63 (s, 3H, -CH₃).

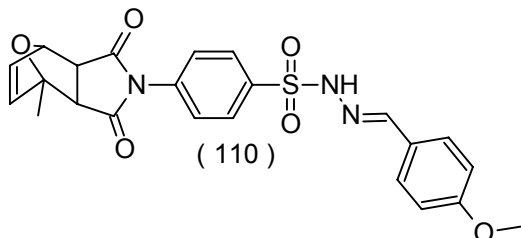
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):



176,11 (1C, C9), 174,10 (1C, C7), 148,22 (1C, C25), 145,96 (1C, C13), 140,37 (1C, C29), 139,02 (1C, C3), 136,78 (1C, C4), 128,88 (2C, C27 e 31), 128,74 (3C, C15, 16 e 17), 128,67 (2C, C28 e 30), 128,35 (1C, C26), 124,81 (2C, C14 e 18), 80,96 (1C, C2), 80,57 (1C, C5), 51,54 (2C, C6 e 10).

10.7.7 SÍNTESE DO COMPOSTO (110)

1-METIL-4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}] DEC-8-EN-4-IL)-N'-[(1E)-(4-METOXIFENIL)METILENO]BENZENO SULFONOHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida

(104, item 10.7.1). A massa obtida foi de 0,34 g e o rendimento foi de 84%. P. F.: 136,4-137,4 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3177(ν -NH-), 1774-1710[ν N(C=O)₂], 1382 e 1179 (ν -SO₂ -), 1252 e 1030(COC-).

Análise Elementar:

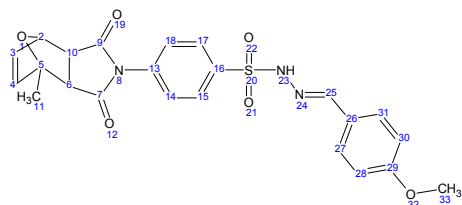
Calculado(%): C(59,09), H(4,53), N(8,99), O(20,53), S(6,86).

Encontrado(%): C(57,64), H(4,55), N(8,67), O(22,63), S(6,51).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

11,44 (s, 1H, -NH-N=), 8,02-7,51 (2d, 4H, arom.; J= 9,1 Hz), 7,89 (s, 1H, -N=CH-), 7,48-6,93 (2d, 4H, arom.; J= 9,1 Hz), 6,58-6,42 (dd, 2H, -CH=CH-; J= 4,5 Hz), 5,13 (s, 1H, -CH-O-), 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 3,24-3,21 (d, 1H, MeC-CH-C=O; J= 7,3 Hz), 2,97-2,94 (d, 1H, -CH-C=O; J= 7,3,Hz), 1,62 (s, 3H, -CH₃).

RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):

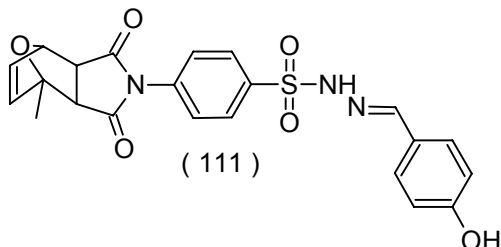


175, 95 (1C, C₉), 174, 60 (1C, C₇), 161,58 (1C, C₂₅), 148,30 (1C, C₂₉), 139,26 (1C, C₁₃), 138,04 (1C, C₁₆), 136,46 (1C, C₂₆), 129,70 (1C, C₃), 128,92 (1C, C₄), 128,70 (2C, C₁₅ e C₁₇), 128,59 (2C, C₂₇ e C₃₁), 127,54 (2C, C₁₄ e C₁₈), 115,69 (2C, C₂₈ e C₃₀), 81,77 (1C, C₂),

80,71 (1C, C₅), 55,70 (2C, C₆ e C₁₀), 50,68 (1C, C₃₃).

10.7.8 SÍNTESE DO COMPOSTO (111)

1-METIL-4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-AZATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}] DEC-8-EN-4-IL)-N'-[(1E)-(4-HIDROXIFENIL)METILENO]BENZENO SULFONOHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida (104, item 10.7.1). A massa obtida foi de 0,26 g e o rendimento foi de 68%. P. F.: dec. 185

°C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3443(ν NH e OH), 1777-1709[ν N(C=O)₂], 1391 e 1160(ν -SO₂ -), 1200(ν -Ph-OH), 697(ν arom.).

Análise Elementar:

Calculado(%): C(58,27), H(4,22), N(9,27), O(21,17), S(7,07).

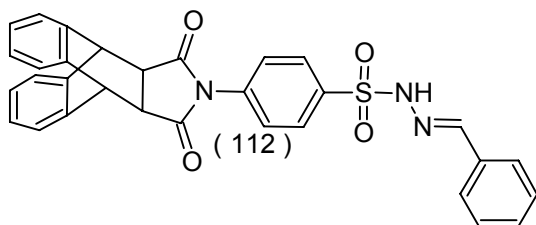
Encontrado(%):C(56,77), H(4,29), N(9,98), O(22,00), S(6,96).

RMN-¹H. δ (ppm. DMSO-d⁶):

11,33 (s, 1H, -NH-N), 8,02-7,53 (2d, 4H, arom., J =9,1 Hz), 7,84 (s, 1H, -N=CH-), 7,63 (s largo, 1H, -OH), 7,48-6,75 (2d, 4H, arom.; J =9,1 Hz), 6,61-6,42 (2d, 2H, -CH=CH-; J=5,4 Hz), 5,14 (s, 1H, -CH-O-), 3,21-2,94 (2d, 2H, -(CH-C=O)₂; J=7,3 Hz), 1,62 (s, 3H, -CH₃).

10.7.9 SÍNTESE DO COMPOSTO (112)

4-(3,5-DIOXO-10-OXA-4-BICICLO[2.2.2]OCTANO-4-IL)-N'-[(1E)-FENILMETILENO]BENZENOSULFONOHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida (104, item 10.7.1). A massa obtida foi de

0,03 g e o rendimento foi de 50%. P. F.: 226-229 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3133(ν NH), 1774-1705[ν N(C=O)₂], 1377 e 1177 (ν -SO₂ -).

Análise Elementar:

Calculado(%):C(69,78), H(4,34), N(7,87), O(11,99), S(6,01).

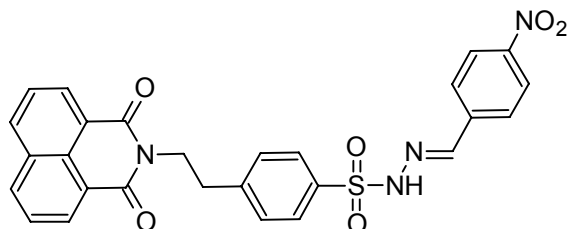
Encontrado(%):C(68,30), H(4,32), N(7,61), O(13,35), S(6,42).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

11,60 (s, 1H, -NH-N=), 7,92-7,19 (m, 18H, -N=CH- e arom.), 6,77-6,74 (d, 2H, (-CH-C=O)₂; J = 9,1 Hz), 4,86 (s, 2H, -CH-Ph-CH-).

10.7.10 SÍNTESE DO COMPOSTO (113)

4-[2-(1,3-DIOXO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-2(3H)-IL)-N'-[(1E)-(4-NITROFENIL)METILENO]BENZENOSULFONOHIDRAZIDA



(113)

Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida (104, item 10.7.1). A massa obtida foi

de 0,27 g e o rendimento foi de 67%. P. F.: 193,7-195,0 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3189(ν NH), 1697-1654[ν N(C=O)₂], 1517 e 1341 (ν -NO₂), 1341 e 1162 (ν -SO₂ -), 776 (arom.).

Análise Elementar:

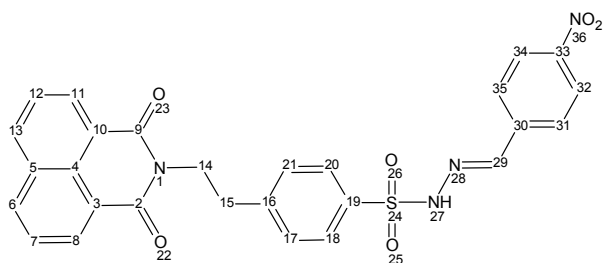
Calculado(%): C(61,36), H(3,81), N(10,60), O(18,16), S(6,07).

Encontrado(%):C(59,19), H(3,84), N(10,95), O(20,11), S(5,91).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

11,95 (s, 1H, -NH-); 8,51-8,21 (m, 10H, arom.), 8,02 (s, 1H, -N=C-); 7,55-7,52 (d, 4H, arom.; J= 10 Hz), 4,28 (m, 2H, -CH₂-N-C=O-), 3,07-2,99 (m, 2H, -CH₂-Ph).

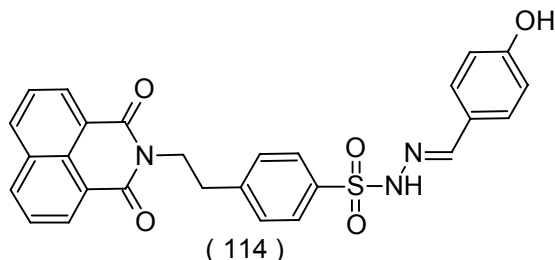
RMN-¹³C, δ (ppm, DMSO-d⁶):



163,57 (2C, C18 e C25),
148,10 (1C, C29), 145,02 (1C, C33),
140,00 (1C, C16), 137,04 (1C, C19),
134,69 (1C, C4), 131,42 (1C, C5),
129,97 (2C, C3 e C10), 128,37 (2C,
C6 e C13), 127,96 (2C, C31 e C35),
127,51 (2C, C17 e C21), 127,43 (2C, C8 e C11), 126,07 (2C, C7 e C12), 124,27 (2C,
C18 e C20), 122,04 (2C, C32 e C34), 121,93 (1C, C30), 41,91 (1C, C14), 33,55 (1C,
C15).

10.7.11 SÍNTESE DO COMPOSTO (114)

4-[2-(1,3-DIOXO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINA-2(3H)-IL)-N'-[(1E)-(4-HIDROXIFENIL)METILENO]BENZENOSULFONOHIDRAZIDA



Procedeu-se conforme descrito na síntese do 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenosulfonohidrazida (104, item 10.7.1). A massa obtida foi

de 0,38 g e o rendimento foi de 77%. P. F.: 163,6-165,8 °C.

Análises Espectroscópicas

IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$:

3186(ν NH), 1701-1652[ν N(C=O)₂], 1596 (ν Ph-OH), 1353 e 1164 (ν -SO₂ -), 780 (arom.).

Análise Elementar:

Calculado(%): C(64,92), H(4,24), N(8,41), O(16,01), S(6,42).

Encontrado(%):C(62,00), H(4,39), N(7,49), O(19,81), S(3,31).

RMN-¹H, δ (ppm, DMSO-d⁶):

11,19 (s, 1H, -NH-); 8,57-8,39 (m, 4H, arom., -N=CH- e -OH), 7,88-6,71 (m, 10H, arom.), 4,20 (m, 2H, -CH₂-N-C=O-), 3,07-2,99 (m, 2H, -CH₂-Ph).

10.8 ENSAIOS BIOLÓGICOS

10.8.1 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE

A citotoxicidade de nove compostos, 81, 82, 83, 85, 88, 89, 93, 105 e 112, foi avaliada frente às células VERO, pelo Ensaio do MTT (TAKEUCHI, B. et al., 1991; SIEUWERTS *et al.* 1995). Os materiais utilizados foram:

- A Linhagem Celular: células VERO (ATCC/CCL81);
- Vírus Herpético Humano do tipo 1 - HSV-1 cepa KOS (Universidade de Rennes, França).

No ensaio do MTT, o sal de tetrazolium é ativamente absorvido pelas células e reduzido, através de uma reação mitocôndria-dependente, em um produto corado formazan. O produto se acumula dentro das células e não pode atravessar a membrana. Após a adição de DMSO o produto é solubilizado, liberado e quantificado colorimetricamente (540 nm). A habilidade das células em reduzirem o MTT fornece uma indicação da atividade e da integridade mitocondrial, que são interpretadas como medidas da viabilidade celular (CC_{50}) e atividade antiviral (CE_{50}) quando comparadas com os controles.

Técnica: uma suspensão de células VERO, contendo aproximadamente 2×10^5 células/mL, foi obtida através da tripsinização de um frasco de cultura celular. Essa suspensão foi distribuída em uma placa de 96 cavidades (100 μ L por cavidade). Após 24 h de incubação, a 37° C, em estufa de CO₂, o tapete celular estava confluyente, o meio da placa foi descartado por aspiração e foram adicionadas as diferentes concentrações dos compostos, dissolvidas em meio 199 sem SFB (razão de 1:2). Após, as placas foram incubadas a 37° C, durante quatro dias, em estufa de CO₂ e no quarto dia foi aspirado todo o meio e foram adicionados 50 μ L da solução de MTT (Sigma) (1 mg/mL em meio 199), em todas as cavidades da placa, e essa foi incubada por 4 h. Após o período de incubação, foi retirado o meio + MTT de cada cavidade, cuidadosamente, sem danificar as células e foram adicionados 100 μ L de DMSO (Nuclear), em todas as cavidades, para solubilizar o formazan. Após, as placas foram agitadas, levemente, a temperatura ambiente, por 5-10 min, para que todo o formazan fosse solubilizado e lidas a 540nm em leitor tipo ELISA (Bio-Tek, EL_x 800).

As porcentagens de viabilidade celular foram calculadas em relação aos controles celulares.

10.8.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A atividade antimicrobiana foi investigada em 15 compostos (81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 104, 105, 106, 109, 110, 112 e 113) segundo o método de difusão em Agar (SMANIA, A. Jr. et al. 1995). Os organismos utilizados nos testes foram *Escherichia coli* ATCC (*american type collection culture*) 25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Técnica: foram preparadas as placas com o meio (superfície do Agar de Mueller-Hinton) seguido de um buraco de 7 mm de diâmetro. O inóculo, contendo as cepas indicadas anteriormente, foi adicionado sobre toda a superfície da placa. Cada droga utilizada na concentração de 0,5 mg em 50 µL de DMSO, foi adicionada nos buracos separadamente, e incubados por 24 h a 36 °C. Depois foi medido o halo de inibição.

10.8.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA

Os ensaios foram realizados em 16 compostos (81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 93, 104, 105, 106, 109, 111, 113 e 114) em triplicata, em placas de 96 orifícios, incubando 180 µl da suspensão de parasitas, nas formas epimastigota de cultura da cepa Y de *T. cruzi* e promastigota de cultura de *Leishmania amazonensis*, ajustados na concentração de 5×10^6 parasitas/ml por 72h a 27°C, com 20 µl dos compostos em diferentes concentrações (500µg, 100µg, 50µg e 10µg). Como controles negativos, suspensões de parasitas na ausência de drogas e com DMSO 2% e como controles positivos, Benzonidazol (100µg) e Anfotericina B (10µg), respectivamente. A avaliação foi determinada pela contagem em Câmara de Neubauer.

10.8.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIVIRAL

A potencial atividade anti-herpética foi avaliada em nove compostos, 81, 82, 83, 85, 88, 89, 93, 105 e 112, (vírus herpético humano do tipo 1 –HSV-1, cepa KOS) também pelo Ensaio do MTT, da mesma forma que para a citotoxicidade (item 1.7.1), porém com a adição das suspensões virais.

Técnica: células VERO foram cultivadas em placas de 96 cavidades (2×10^5 células/mL) até confluência (24 h). Então, o meio foi retirado por aspiração e foram adicionados 100 µL das diferentes concentrações dos compostos, dissolvidos em meio 199 sem SFB (razão de 1:2) e 100 µL da suspensão dos diferentes vírus em estudo: HSV-1. A suspensão viral do rotavírus foi, previamente, incubada com tripsina (5 µg/mL), a 37° C, por 20 min. Foram realizados controles virais (100 µL da suspensão viral + 100 µL de meio 199), controles celulares (200 µL de meio 199) e controles positivos de inibição do HSV-1 (100 µL de suspensão viral + 100 µL de

solução de aciclovir 2,5; 5,0 e 10 µg/mL). As placas foram incubadas a 37° C, em estufa de CO₂, quatro dias para o HSV-1. Após o período de incubação, foi aspirado todo o meio e foram adicionados 50 µL da solução do MTT (Sigma) (1 mg/mL em meio 199), em todas as cavidades da placa, e essa foi incubada por 4 h. Após o período de incubação, foi retirado o meio + MTT de cada cavidade, cuidadosamente, sem danificar as células e foram adicionados 100 µL de DMSO (Nuclear), em todas as cavidades, para solubilizar o formazan. Após, as placas foram agitadas, levemente, a temperatura ambiente, por 5-10 min, para que todo o formazan fosse solubilizado e lidas a 540 nm em leitor tipo ELISA (Bio-Tek, EL_x 800).

10.8.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANALGÉSICA

Os compostos (81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 93, 104, 105, 106, 109, 111, 113 e 114) foram submetidos à avaliação da atividade analgésica.

Os testes de avaliação da atividade analgésica foram realizados no núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR), da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI). O modelo utilizado foi o de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, administrado intraperitoneamente em camundongos.

Camundongos “Swiss” fêmeas (25-30 g) foram mantidos sob temperatura controlada (23°C) e iluminação em ciclo de 12 horas com ração e água “*ad libidum*”. A resposta nociceptiva foi induzida utilizando-se o chamado “*writhing test*”, administrando-se ácido acético 0,6% intraperitoneamente (i.p.). Basicamente, as contorções abdominais consistem na contração da musculatura abdominal juntamente com a extensão de uma das patas posteriores.

Os animais foram pré-tratados, intraperitoneamente, com os compostos (0,1-30 mg/kg; 0,2-97,7 µmol), 30 minutos antes da administração do ácido acético. O grupo controle recebeu volume semelhante de uma solução salina (NaCl 0,9%, i.p.). O número de contorções abdominais foi quantificado cumulativamente durante 20 minutos.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, K. C., SARTORELLI, A. C. Relationship Between Structure and Antineoplastic Activity of Arylsulfonylhydrazones of 2-Formilpyridine N-oxide. *J. Med. Chem.*, v.21, n. 2, p. 218-221, **1978**.

ANDRADE, E. S.; Síntese, caracterização, atividades biológicas, estudo de modelagem molecular e correlação estrutura-atividade de benzenossulfonilaziridinas. *Tese de Doutorado*, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas-CFM- UFSC, **2004**.

ANDRICOPULO, A. D.; MULLER, L. A.; CECHINEL FILHO, V.; CANI, G. S.; ROOS, J. F.; CORRÊA, R.; SANTOS, A. R. S.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; Analgesic activity of cyclic imides: 1,8-naphthalimide and 1,4,5,8-naphthalenediimide derivatives. *IL Farmaco*, v. 55, p. 319–321, **2000**.

ANDRICOPULO, A.D.; YUNES, R.A.; CECHINEL FILHO, V.; CORRÊA, R.; FILHO, A.W.; SANTOS, A.R.S.; NUNES, R.J.; Synthesis and analgesic properties of cyclic imides: naphthalimide and bis-naphthalimide derivatives, *Acta Farm. Bon.* v. 17, p. 219, **1998**.

ANDRICOPULO, A.D.; Síntese de Compostos N-aril e N- alquilarilnimídicos cíclicos. Correlação estrutura química – Atividade Biológica, *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas-CFM- UFSC, **1996**.

ANVISA – VIGILANCIA SANITARIA- www.anvisa.gov.br (Acesso em Maio, 2003).

ASBURY, R.F.; BLESSING, J.A.; SOPER, J.T.; A Gynecologic Oncology Group Phase II Study of Amonafide (NSC # 308847) in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Am. J. Clin. Oncol.* v. 17, p. 125, **1994**.

BAILLY, C.; CARRASCO, C.; JOUBERT, A.; BAL, C.; WATTEZ, N.; HILDEBRAND, M. P.; LANSIAUX, A.; COLSON, P.; HOUSIER, C.; CACHO, M.; RAMOS, A.; BRANÃ, M. F.; Chromophore-Modified Bisnaphthalimides: DNA Recognition, Topoisomerase Inhibition, and Cytotoxic Properties of Two Mono- and Bisfuronaphthalimides, *Biochemistry*, v. 42, p. 4136-4150, **2003**.

BARNISH, I. T.; CROSS, P. E.; DICKINSON, R. P.; GADSBY, B.; PARRY, M. J.; RANDALL, M. J.; SINCLAIR, I. W.; Cerebrovasodilatation through Selective Inhibition of the Enzyme Carbonic Anhydrase. 2. Imidazo[2,1-b]thiadiazole and Imidazo[2,1-b]thiazolesulfonamides. *J. Med. Chem.*, v. 23, p. 117-121, **1980**.

BERGER, I.; BARRIENTOS, A. C.; CÁCARES, A.; HERNÁNDEZ, M.; RASTRELLI, L.; PASSREITER, C. M.; KUBELKA, W.; Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections II. Activity of extracts and fractions of live Guatemalan plants against *Trypanosoma cruzi*. *J. Ethnopharmacol.* v.62, p. 107-115, **1998**.

BERMAN, J. D.; Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Diseases*, v. 24, p. 684-703, **1997**.

BARREIRO, E.J.; *Química Nova*, v. 14, p. 179, **1991**.

BETZ, U. A. K.; FISCHER, R.; KLEYMANN, G.; HENDRIX, M.; RÜBSAMEN-WAIGMANN, H.; Potent In Vivo Antiviral Activity of the Herpes Simplex Virus Primase-Helicase Inhibitor BAY 57-1293. *Antimicrobial Agents and Chem.*, v. 46, n. 6, p. 1766–1772, **2002**.

BHATT, D. J.; KAMDAR, G. C.; PARIKH, A. R.; Studies on Sulphonylhydrazones: Activity of Aryl Sulphonyl-(4-substituted)-aceto/propieophenonehydrazones. *J. Indian Chem. Soc.*, p. 788-789, **1984**.

BHATTACHARYA, G.; HERMAN, J.; DELFÍN, D.; SALEM, M. M.; BARSZCZ, T.; MOLLET, M.; RICCIO, G.; BRUN, R.; WERBOVETZ, K. A.; Synthesis and Antitubulin Activity of N1- and N4-Substituted 3,5-Dinitro Sulfanilamides against African Trypanosomes and Leishmania, *J. Med. Chem.*, v. 47, p.1823-1832, **2004**.

BRANA, M. F.; CASTELLANO, J. M.; PERRON, D.; MAHER, C.; CONLON, D.; BOUSQUET, P. F.; GEORGE, J.; QIAN, X.-D.; ROBINSON, S. P.; Chromophore-modified bis-naphthalimides: synthesis and antitumor activity of bis-dibenz[*de,h*]isoquinoline-1,3-diones. *J. Med. Chem.*, v. 40, p. 449-454, **1997**.

BUNDGAARD, H. Design of Prodrugs, Amsterdã: Elsevier, **1985**.

CAREY, F. A., SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry – Part A*. 3. ed. New York: Plenum Press. p. 802, **1990**.

CARRUTHERS, W.; *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3a ed., Cambridge, p.183-262, **1998**.

CASEY, J. R.; MORGAN, P. E.; VULLO, D.; SCOZZAFAVA, A.; MASTROLORENZO, A.; SUPURAN, C. T.; Carbonic Anhydrase Inhibitors. Design of Selective, Membrane-Impermeant Inhibitors Targeting the Human Tumor-Associated Isozyme IX. *J. Med. Chem.*, v. 47, p. 2337-2347, **2004**.

CAVA, M.P.; DEANA, A.A.; MUTH, K. *et al.* N-phenylmaleimide. In: BAUMGARTEN, H. E. *Org. Synth. Collective*. New York: John Wiley and Sons, v. 5, p. 944-946, **1973**.

CECHINEL FILHO, V.; Obtenção de compostos Farmacologicamente Ativos a Partir de Produtos Naturais. Correlação Estrutura Química – Atividade Biológica. *Tese de Doutorado*, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas-CFM- UFSC, **1995**.

CECHINEL FILHO, V.; BELLA CRUZ, A.; MORETTO, E.; PINHEIRO, T.; NUNES, R.J.; YUNES, R.A.; Antibacterial Activity of N-phenylmaleimides, N-phenylsuccinimides and Related Compounds. Structure-Activity Relationships. *IL Fármaco*, v. 49, p.675-677, **1994**.

CECHINEL FILHO, V.; CAMPOS, F.; CORRÊA, R.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J.; Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da Literatura. *Química Nova*, v. 26, n. 2, p. 230-241, **2003**.

CECHINEL FILHO, V.; CORRÊA, R.; VAZ, Z.; CALIXTO, J. B.; NUNES, R. J.; PINHEIRO, T. R.; ANDRICOPULO, A. D.; YUNES, R. A.; Further studies on analgesic activity of cyclic imides, *IL Farmaco*, v. 53, p. 55-57, **1998**.

CECHINEL FILHO, V.; NUNES, R.J.; CALIXTO, J.B.; YUNES, R.A.; Inhibition of Guinea-Pig Ileum Contraction by Phyllanthimide Analogues. Structure-Activity Relationships. *Pharm. Sciences*, v. 1; p. 399-401, **1995**.

CECHINEL FILHO, V.; PINHEIRO, T. R.; NUNES, R.J.; YUNES, R.A.; QUEIROZ, E.; LIMA, E.O.; Síntese de N-alquilfenilmaleimida e N-alquilarilmaleimida com atividade antifúngica. *Química Nova*, v. 19, p. 590, **1996**.

CECHINEL FILHO, V.; VAZ, Z.; NUNES, R.J.; CALIXTO, J.B.; YUNES, R.A.; Antinociceptive Activity of Phyllanthimide Analogues in Mice. Structure-Activity Relationships. *Pharm. Sciences*, v. 2; p. 199, **1996**.

CERECETTO, H.; MAIO, R. D.; IBARRURI, G.; SEOANE, G.; DENICOLA, A.; PELOFFO, G. QUIJANO, C.; PAULINO, M.; Synthesis and trypanosomal activity of novel 5-nitro-2-furaldehyde and 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde semicarbazone derivatives. *IL Farmaco*, v. 53, p. 89-94, **1998**.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P.; Organic Chemistry, Oxford Press, **2001**.

CÔRREA, R.; Síntese de Compostos Imídicos Cíclicos de Interesse Biológico. *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas-CFM- UFSC, **1997**.

CÔRREA, R.; CECHINEL FILHO, V.; SCHLEMPER, V.; ROSA, P.W.; PEREIRA, C.I.; NUNES, R.J.; Synthesis of new succinimides and sulphonated derivatives. *Pharmaceutical Sciences*, v. 3; p. 67-71, **1997**.

COREY, E.J.; CHENG, X.M.; The Logic of Chemical Synthesis. New York: Wiley, p.359, **1989**.

CREMLYN, R.J.; NUNES, R.J.; Reactions of N-(p-chlorosulphonylphenyl)-maleimide. *Phosphorus and Sulfur*. v. 31, n. 3-4, p. 245-254, **1987**.

CREMLYN, R.J.; SWINBOURNE, F.J.; NUNES, R.J.; Diels-Alder reactions using N-(p-chlorosulphonylphenyl)maleimide as dienophile. *Phosphorus and Sulfur*. v. 33, p.65, **1987**.

CROFT, S. L.; SEIFERT, K.; DUCHENE, M. Antiprotozoal activities of phospholipid analogues. *Molecular Chemistry Parasitol*, v. 126, p. 165-172, **2003**.

DEUTSCH, H. M., GELBAUM, L. T., McLAUGHLIN, M. et al. Synthesis of Congeners and Prodrugs of the Benzene Maleimide Photoadduct Mitindomide as Potential Antitumor Agents. *J. Med. Chem.*, v. 29, n. 11, p. 2164-2170, **1986**.

EISENBRAND, G.; POOL-ZOBEL, B.; BAKER, V.; BALLS, M.; BLAAUBOER, B.J.; BOOBIS, A.; CARERE, A.; KEVEKORDES, S.; LHUGUENOT, J.C.; PIETERS, R.; KLEINER, J.; Methods of *in vitro* toxicology. *Food and Chemical Toxicology*. v. 40, p. 193-236, **2002**.

FRAYHA, G. L.; SMYTH, J. D.; GOBERT, J. G.; SAVEL, J.; The mechanisms of action of antiprotozoal and anthelmintic drugs in man. *Gen. Pharmacol.*, v. 28, n. 2, p. 273-299, **1997**.

FOYE, W. O. *et al.*; *Principles of Medicinal Chemistry*. 4^a Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **1995**.

GAMAGE, S. A.; SPICER, J. A.; FINLAY, G. J.; STEWART, A. J.; CHARLTON, P.; BAGULEY, B. C.; DENNY, W. A.; Dicationic Bis(9-methylphenazine-1-carboxamides): Relationships between Biological Activity and Linker Chain Structure for a Series of Potent Topoisomerase Targeted Anticancer Drugs. *J. Med. Chem.*, v. 44, p. 1407-1415, **2001**.

GEARY, T. G.; EDGAR, A.; JENSEN, J. B. In Campbell, W. C. and REW, R. S. (eds.), *Chemotherapy of Parasitic Diseases*, Plenum Press, New York, p. 209-238, **1989**.

GOODMAN, A.; *As bases farmacológicas da terapêutica*. McGraw Hill, Cidade do México. p. 1436, **1996**.

GURLER, R. E.; SEGURA, E. L.; COHEN, J. E.; Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerg. Infect. Dis.*, v. 9, n.1, **2003**.

HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R.; Cyclic Carbonylic Monoimides. *Chem. Review*, v. 70, p. 439, **1970**.

JAWETZ, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E. A.; *Microbiologia Medica*. Rio de Janeiro: 20^a ed, **1998**.

KALGUTKAR, A. S.; CREWS, B. C.; MARNETT, L. J.; Design, Synthesis, and Biochemical Evaluation of *N*-Substituted Maleimides as Inhibitors of Prostaglandin Endoperoxide Synthases. *J. Med. Chem.*, v. 39, p. 1692-1703, **1996**.

KATZUNG, B. G. *Basic and Clinical Pharmacology*. Appleton & Lange. Stamford. p. 1151, **1998**.

KHABNADIDEH, S.; TAN, C. L.; CROFT, S. L.; KENDRICK, H.; YARDLEY, V.; GILBERT, I. H.; Squalamine analogues as potential anti-trypanosomal and anti-leishmanial compounds. *Bioorg. Méd. Chem. Letter*, v. 10, p. 1237-1239, **2000**.

KOROLKOVAS, A.; *Ciência e Cultura*, v.41, n. 6, p.528, **1989**.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H.; *Química Farmacêutica*, Ed. Guanabara dois, Rio de Janeiro, p 516-522, 513, **1982**.

KREMLEV, M.M.; KULCHITSKAYA, N.E.; BIBA, A.D.; ROMANENKO, V.D.; *Chemical Abstract*. v. 77, 19296n, **1972**.

KÜÇÜKGÜZEL, S. G.; ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, I.; KIRAZ, M.; *Eur. J. Med. Chem.*. v. 34, p. 1093-1100, **1999**.

LIMA, L.M., *et al.* Syntheses and Antinociceptive Profile of Novel Acidic Sulphonilhydrazone Derivatives From Natural Safrole. *Pharm. Pharmacol. Commun.*, v. 5, p. 673-678, **1999**.

LIMA, P. C. *et al.* Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isosters, derived from from natural safrole. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 35, p. 187-203, **2000**.

MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry – Reactions, Mechanisms, and Structure*. 3. ed. New York: John Wiley & Sons. p. 1346, **1985**.

MARTINEZ, S.; MARR, J. J.; Allopurinol in the treatment of American Cutaneous leishmaniasis. *New Eng. J. Med.*, v. 326, p. 741-744, **1992**.

McGREEVY, P. B.; MARSDEN, P. D. In Campbell, W. C. and REW, R. S. (eds.), *Chemoterapy of Parasitic Diseases*, Plenum Press, New York, p. 115-127, **1986**.

MILLER, K.E.; GRACE, J.M.; MACDONALD, T.L.; The Stabilization of DNA Topoisomerase II Cleavable Complex by Mitonafide Analogues. *Bioorg. & Med. Chem. Letters*. v. 4, p. 1646-1648, **1994**.

MORA, C.; Síntese de Sulfonil-hidrazonas: avaliação de suas capacidades inibitórias frente a óxido nítrico sintase, mielopeoxidase e proteção contra a lipoperoxidação, *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas-CFM- UFSC, **2003**.

NEVES, P.N.; MELO, A.L.; GENARO, O.; LINARDI, P.M.; *Parasitologia humana*, 9ª ed- São Paulo: Ed. Atheneu, p. 34-35, 82-113, **1998**.

NORMAN, M. H.; MINICK, D. J.; RIGDON, G. C.; Effect of Kinking Bridge Modifications on the Antipsychotic Profile of Some Phthalimide and Isoindolinone Derivatives. *J. Med. Chem.*, v. 39, p. 149-157, **1996**.

NUNES, R. J. The Chemistry and Biological Activity Of Cyclic Imidobenzenesulfonyl Derivatives. Hatfield: Hatfield Polytechnic. (*Phd Thesis In Organic Chemistry*). p. 212, **1986**

OLIVEIRA, R. B.; PASSOS, A. P. F.; ALVES, R. O.; ROMANHA, A.; PRADO, M. A. F.; FILHO, J. D. S.; ALVES, R. J.; In vitro evaluation of the activity of aromatic nitricompounds againts *Trypanosoma cruzi*, *Mem. Instituto. Oswaldo Cruz*, v. 98, n. 1, p. 141-144, **2003**.

OWA, T.; YOKOI, A.; YAMAZAKI, K.; YOSHIMATSU, K.; YAMORI, T.; NAGASU, T.; Array-Based Structure and Gene Expression Relationship Study of Antitumor Sulfonamides Including *N*-[2-[(4-Hydroxyphenyl)amino]-3-pyridinyl]-4-methoxybenzenesulfonamide and *N*-(3-Chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide. *J. Med. Chem.*, v. 45, n. 22, p. 4913-4922, **2002**.

OWA, T.; OKAUCHI, T.; YOSHIMATSU, K.; SUGI, N. H.; OZAWA, Y.; NAGASU, T.; KOYANAGI, N.; OKABE, T.; KITO, H.; YOSHINO, H.; A Focused Compound Library of Novel *N*-(7-Indolyl)benzenesulfonamides for the Discovery of Potent Cell Cycle Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Letter*, v. 10, p. 1223, **2000**.

OZAWA, Y.; SUGI, N.H.; NAGASU, T.; OWA, T.; WATANABE, T.; KOYANAGI, N.; YOSHINO, H.; KITO, H.; YOSHIMATSU, K.; E7070, a novel sulphonamide agent with potent antitumour activity in vitro and in vivo. *Eur. J. Cancer*, v. 37, p. 2275–2282, **2001**.

PELCZAR Jr, M.J.; CHAN, E.C.S.; KRIEG, N.R.; *Microbiologia: Conceitos e Aplicações*, vol. 2, 2ª ed.- São Paulo: Makron Book, **1996**.

PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L., *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. ed. USA: Pergaman Press, **1988**.

PRETSCH, E., CLERC, T., SEIBL, J., SIMON, W.; *Tables of Spectral Data for Structure Detemination of Organic Compounds*, 2 ed. New York: Springer-Verlag, **1989**.

QUINT, M. L.; Síntese e estudo da correlação estrutura-atividade de *N*-fenilcitraconimidás e monoanilinas dos ácidos succínico, malêico, citracônico, itacônico e ftálico segundo o método manual de Topliss. *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas-CFM- UFSC, **2003**.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; DALE, M.M.; *Farmacologia*, 3ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, **1997**.

REYNOLDS, D.J.; WONG, O.T.; SIMLOT, R.; CHANG, .J.J; HALL, I.H.; Acute toxic and teratogenic effects of cyclic imides in rodents. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. V. 327, p. 237, **1994**.

RODRIGUEZ, J. B.; ZHONG, L.; DOCAMPO, R.; WIMMER, Z.; GROS, E. G.; Growth inhibitory effect of juvenile hormone analogues on epimastigotes os *Trypanosoma cruzi*. *Bioorg. Med. Chem. Letter*, v. 8, p. 3257-3260, **1998**.

SARTORELLI, A. C., KRISHNAMURTHI, S., LUCILLE, A. C.; Relationship Between Struture and Antineoplastic Activity of Arylsulfonylhydrazones of 4-Pyridinecarboxaldehyde. *J. Med. Chem.*, v.28, n. 2, p. 149-152, **1985**.

SEPÚVELDA-BOZA, S.; CASSELS, B. K.; Plant metabolites active against *Trypanosoma cruzi*. *Planta Med.*, v. 62, p. 98-105, **1996**.

SIEUWERTS, A.; KLIJN, J.G.M.; PETERS, H.A.; FOEKENS, J.A. The MTT tetrazolium salt assay scrutinized: how to use this assay reliably to measure metabolic activity of cell cultures in vitro for the assessment of growth characteristics, IC50 – values and cell survival. *Eur. J. of Clin. Chem. and Clini. Biochem.*, v. 33, p. 813-823, **1995**.

SILVERMAN, R. B.; *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 1ª ed., California, Ed. Academic Press, Inc., **1992**.

SILVERSTEIN, R.M.; BLASSLER, G.C.; MORRILL, T.C.; Identificação Espectométrica de Compostos Orgânicos. Rio de Janeiro: Guanabara dois, **1979**.

SMANIA, A. Jr. *et al.* Antibacterial activity of a substance produced by the fungus *Pycnopus sanguineus* (Fr.) Murr. *J. Ethnopharmacology*, v. 45, p. 177-181, **1995**.

STOPPANI, A. O. M. Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Bueno Aires)*, v.59, n. II, p. 147-165, **1999**.

SUAREZ, A.I.T.; CAMACHO, M.A.; Armazeim. *Forsrch-Drug Res.* v. 44, n. 1; p. 81, **1994**.

TAKEUCHI, H.; BABA M.; SHIGETA, S. An application of tetrazolium (MTT) colorimetric assay for the screening of anti-herpes simplex virus compounds. *J. Virological Methods*. v. 33, p. 61-71, **1991**.

TOMAZELA, D. M.; PUPO, M. T.; PASSADOR, E. A. P.; SILVA, M. F. G. F.; VIEIRA, P. C.; FERNANDES, J. B.; RODRIGUES Fo. E.; OLIVA, G.; PIRANI, J. R.; Pyrano chalcones and a flavone from *Neuraputia magnífica* and their *Trypanosoma cruzi* glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-inhibitory activities. *Phytochemistry*, v.55, p. 643-651, **2000**.

URBINA, J. A.; MARCHAN, E.; LAZARDI, K.; APITZ-CASTRO, R.; GIL, F.; AGUIRRE, T.; PIRAS, M. M.; PIRAS, R.; Inhibition of phosphatidylcholine biosynthesis and cell-proliferation in *Trypanosoma cruzi* by ajoene, an antiplatelet compound isolated from garlic. *Biochem. Pharmacologic*, v. 45, p. 2381-2387, **1993**.

VIEIRA, P. C.; MAFEZOLI, J.; PUPO, M. T.; FERNANDES, J. B.; SILVA, M. F. G. F.; ALBUQUERQUE, S.; OLIVA, G.; PAVÃO, F.; Strategies for the isolation and identification of trypanocidal compounds from the Rutales. *Pure Appl. Chem.* v.73, p.617-622, **2001**.

WALTER, M. E.; MORA, C.; MUNDSTOCK, K.; SOUZA, M. M.; PINHEIRO, A. O.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J.; Antinociceptive Properties of Chloromaleinimides and their Sulphonyl Derivatives. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* v. 337, p.201-206, **2004**.

WEISS, C. R.; MOIDEEN, S. V. K.; CROFT, S. L.; HOUGHTON, P. J.; Activity of extracts and isolated naphthoquinones from *Kigelia pinnata* against *Plasmodium falciparum*, *J. Nat. Prod.*, v.63, p.1306-1309, **2000**.

WILSON, A. P. Cytotoxicity and viability assays. In: MASTERS, J.R.W. *Animal Cell Culture*. 3rd. ed. Oxford: University. p.175-219, **2000**.

WHO – World Health Organization Statistical Information System Website-
<http://www.who.ch> (Acesso em Maio/2003).

WRIGHT, R.G. McR.; WAKELIN, L.P.G.; FIELDS, A.; ACHENSON, R.M.; WARING, M.J.; Effects of ring substituents and linker chains on the bifunctional intercalation of diacridines into deoxyribonucleic acid, *Biochemistry*, v. 19, p. 5825-5836, **1980**.