



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS -CFM  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

SÍNTESE DE SULFONIL-HIDRAZONAS A PARTIR  
DO ANIDRIDO 3,4-DICLOROMALEICO

ACADÊMICO: LUCIANO LUIZ SILVA

ORIENTADOR: Dr. RICARDO JOSÉ NUNES

FLORIANÓPOLIS, JULHO DE 2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS -CFM  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

RELATÓRIO DE CONCLUSÃO DE ESTÁGIO DO CURSO DE  
BACHARELADO EM QUÍMICA

TÍTULO: SÍNTESE DE SULFONIL-HIDRAZONAS A PARTIR  
DO ANIDRIDO 3,4-DICLOROMALEICO

Acadêmico: LUCIANO LUIZ SILVA  
Prof. Orientador: Dr. RICARDO JOSÉ NUNES  
Local de execução: LABORATÓRIO 304 - DEPARTAMENTO  
DE QUÍMICA - CFM -UFSC

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	6
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	7
1.1 Química medicinal.....	7
1.2 A Importância dos Fármacos Sintéticos.....	7
1.3 Modificação Molecular.....	8
1.4 Imidas Cíclicas.....	9
1.5 Sulfonil-Hidrazonas com atividade analgésica.....	11
1.6 Justificativa.....	13
1.7 Objetivos.....	13
<b>2 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	14
<b>2.1 Reagentes e equipamentos utilizados</b> .....	14
<b>2.2 Caracterização dos Compostos</b> .....	14
<b>2.3 Procedimento Experimental: Sínteses dos Compostos</b> .....	15
2.3.1 3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida. (15).....	15
2.3.2 3-Cloro-4-pirrolidina-N-fenilmaleimida. (16).....	15
2.3.3 Reação de Clorossulfonação.....	15
2.3.3.1 Clorossulfonação da 3-Cloro-4-pirrolidina-N-fenilmaleimida, (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1-clorossulfonil-benzeno). (17).....	15
2.3.4 Síntese da sulfonil-hidrazida.....	16
2.3.4.1 Síntese da sulfonil-hidrazida da 3-cloro-4-pirrolidina-N-fenilmaleimida, (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-benzossulfonil-hidrazida). (18).....	16
2.3.5 Síntese de sulfonil-hidrazonas.....	16
2.3.5.1 Síntese da benzaldeído-sulfonil-hidrazona, (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N'-[(1E)-fenilmetileno]-benzossulfonil-hidrazida). (19).....	16
2.3.5.2 Síntese da m-nitrobenzaldeído-sulfonil-hidrazona, (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolidin)-N'-[(1E)-(3-nitro-fenil)metileno]-benzossulfonil-hidrazida). (20).....	17
2.3.5.3 Síntese da p-nitrobenzaldeído-sulfonil-hidrazona (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N'-[(1E)-(4-nitro-fenil)metileno]-benzossulfonil-hidrazida). (21).....	18
2.3.5.4 Síntese da p-dimetilaminobenzaldeído-sulfonil-hidrazona (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N'-{(1E)-[4-(dimetilamino)fenil]metileno}-benzossulfonil-hidrazida). (22).....	19

2.3.5.5 Síntese da p-hidroxidobenzaldeído-sulfonil-hidrazona (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolidin-1-il)- <i>N'</i> -[(1 <i>E</i> )-(4-hidroxifenil)metileno]-benzosulfonil-hidrazida). (23).....	20
2.3.5.6 Síntese da piperonal-sulfonil-hidrazona 4-(3-cloro-4-pirrolidina -2,5-dioxopirrolidin-1-il)- <i>N'</i> -[(1 <i>E</i> )-3',4'-dioxometileno-fenil)metileno]-benzosulfonil-hidrazida). (24).....	21
2.3.5.7 Síntese da 2-tiofenocarboxaldeído-sulfonil-hidrazona (4-(3-chloro-4-pirrolidin-2,5-dioxopirrolidin-1-il)- <i>N'</i> -[(1 <i>E</i> )-tiofeno)metileno]-benzosulfonil-hidrazida). (25).....	21
2.3.5.8 Síntese da 2-furaldeído-sulfonil-hidrazona (4-(3-chloro-4-pirrolidina-2,5-dioxo -pirrolidin-1-yl)- <i>N'</i> -[(1 <i>E</i> )-2-fural)metileno]-benzosulfonil-hidrazida). (26).....	22
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>24</b>
3.1 Síntese dos compostos.....	24
3.1.1 Síntese da 3,4-Dicloro- <i>N</i> -fenilmaleimida .....	24
3.1.2 Síntese da 3-Cloro-4-Pirrolidina- <i>N</i> -fenilmaleimida .....	25
3.1.3 Reação de Clorossulfonação, preparação da 3-cloro-4-pirrolidina- <i>N</i> -fenilmaleimida.....	26
3.1.4 Síntese da Sulfonil-Hidrazida .....	27
3.1.5 Síntese da Sulfonil-Hidrazinas.....	28
<b>4 DESLOCAMENTO DOS HIDROGÊNIOS EM UMA MISTURA DE DIASTEROISÔMEROS.....</b>	<b>35</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>36</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>37</b>
<b>7 ANEXOS.....</b>	<b>39</b>

## ESQUEMAS

Esquema I: Síntese de 3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida.....	24
Esquema II: Mecanismo proposto para síntese da imida cíclica.....	24
Esquema III: Síntese de 3-Cloro-4-Pirrolidina- N-fenilmaleimida.....	25
Esquema IV: Mecanismo proposto para síntese do composto 16.....	25
Esquema V: Estruturas ressonantes do composto 16.....	25
Esquema VI: Síntese do cloreto da sulfonila 17.....	26
Esquema VII: Mecanismos propostos para síntese de um cloreto de sulfonila.....	26
Esquema VIII: Síntese da sulfonil-hidrazida (18).....	27
Esquema IX: Mecanismo proposto para a síntese de sulfonil-hidrazida derivada da maleimida.....	27
Esquema X: Síntese de sulfonil-hidrazonas sintetizadas nesse trabalho.....	28
Esquema XI: Mecanismo proposto para síntese de uma sulfoni-hidrazona.....	29
Esquema XII: Rota sintética utilizado nesse trabalho.....	30
Esquema XIII: estrutura de ressonância da carbonila.....	32

## TABELAS

<b>Tabela I: Principais grupos químicos dos medicamentos sintéticos e semi-sintéticos.....</b>	<b>8</b>
<b>Tabela II: Dados de rendimento e ponto de fusão dos compostos sintetizados.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela III: Dados obtidos dos espectros de IV (cm<sup>-1</sup>) das sulfonil-hidrazonas.....</b>	<b>31</b>

## RESUMO

A Química Medicinal tem evoluído significativamente nos últimos anos, sendo uma área de extrema importância quando se procura desenvolver novos fármacos. O interesse no estudo de novas imidas cíclicas vem crescendo muito nos últimos anos, devido, principalmente às variadas e importantes atividades biológicas que estes compostos tem apresentado, no tratamento de muitas enfermidades, entre elas: artrite, tuberculose, ansiedade, esquizofrenia, epilepsia, bem como no tratamento de várias infecções e demonstram pronunciada atividade analgésica. A tentativa de sintetizar compostos pela incorporação de fragmentos estruturais de moléculas que já apresentam alguma atividade biológica é o principal objetivo desse trabalho.

Nesse trabalho descreve-se a síntese de sulfonil-hidrazonas, que são produtos de condensação entre sulfonil-hidrazida (sintetizadas através de um cloreto de sulfonila, também feita nesse trabalho), e um aldeído em etanol. Todos os compostos sintetizados nesse trabalho, tiveram como reagente de partida o anidrido 3,4-dicloromaleico, As estruturas das sulfonil-hidrazonas foram confirmadas por análises espectroscópicas de RMN  $^1\text{H}$  e Infra-vermelho.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Química Medicinal

A química medicinal, como é referida pelos anais da Sociedade Brasileira de Química, compreende a síntese ou isolamento de compostos com atividade biológica, caracterização das propriedades físico-químicas, confirmação da estrutura, determinação da atividade biológica e o estudo entre estrutura química e atividade biológica.<sup>1</sup>

Através do conceito de química medicinal, fica clara a sua complexidade inerente às diversas atividades que devem ser atingidas, podendo ser alcançadas apenas por equipes multidisciplinares, que em geral são empresas e grupos de pesquisa de universidades com recursos não somente humanos necessários, mas com recursos financeiros, substâncias químicas, métodos de identificação e atividade biológica acessíveis e constantes.<sup>2</sup>

## 1.2 A Importância dos Fármacos Sintéticos

A síntese de fármacos pode ser considerada como uma disciplina que se fundamenta, basicamente na química orgânica, representando uma aplicação nobre desta, por permitir o acesso e elaboração de novas substâncias medicamentosas.<sup>3</sup>

A metodologia usada na síntese de fármacos precisa ser capaz de viabilizar o acesso, a compostos com um maior rendimento, com um custo menor, com um elevado grau de pureza e passível de ser empregado com segurança na posologia prescrita como medicamento.<sup>4</sup> Considerando que a síntese de fármacos inclui as transformações químicas necessárias para modificar a estrutura química de origem natural, em outra de melhor perfil terapêutico.<sup>5</sup>

Inúmeros trabalhos mostram que desde 1991 a síntese de fármacos atinge cerca de 75% do total de fármacos utilizados no mundo.<sup>3</sup>

Se compararmos as estruturas dos medicamentos naturais e sintéticos, observa-se que 62% dos fármacos são derivados heterocíclicos. Destes 91% possuem pelo menos um átomo de nitrogênio, 25% um átomo de enxofre e muitos possuem mais

de um heterátomo em suas estruturas.<sup>7</sup> Com a introdução de um átomo de cloro, bromo ou iodo aumenta as propriedades fisiológicas fundamentais da molécula.<sup>8</sup>

A Tabela I ilustra os principais grupos de substâncias heterocíclicas que estão presentes em medicamentos sintéticos e semi-sintéticos (em 1000 medicamentos selecionados ao acaso).<sup>7</sup>

**Tabela I.** Principais grupos químicos dos medicamentos sintéticos e semi-sintéticos.

Piperidina	79	Purinas	26
Pirrolidina	64	Furanas	24
Piridina	58	Benzodiazepinas	20
Piperazinas	55	Quinolinas	18
Fenotiazinas	40	Imidazolinias	18
Tiofenas	30	Pirazois	15
Penicilinas	29	1,3 – Tiazolinas	15

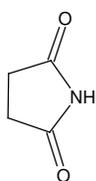
### 1.3 Modificação Molecular

Este método é muito utilizado e até agora o mais recomendado, pois após determinar a estrutura de uma molécula biologicamente ativa como modelo, faz-se substituições em alguns compostos, deixando-os tornando-as estruturalmente análogos e com novas atividades biológica.<sup>13</sup>

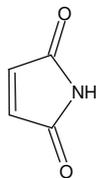
O método possui diversas vantagens como: apresentar uma maior probabilidade dos análogos possuírem propriedades farmacológicas semelhantes ao do modelo, possibilidade da obtenção de produtos farmacológicos superiores, emprego dos mesmos métodos de ensaio biológico utilizado para o modelo, economizando dinheiro e tempo.<sup>13</sup>

Uma vez sintetizado uma série de compostos com estruturas análogas, e conhecidas as suas atividades biológicas, pode-se realizar um estudo da correlação entre estrutura-atividade desses compostos, sabendo quais grupos apresentam uma maior atividade biológica.<sup>14</sup>





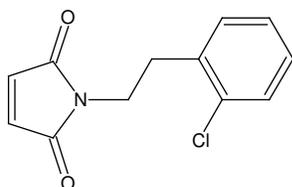
(3)



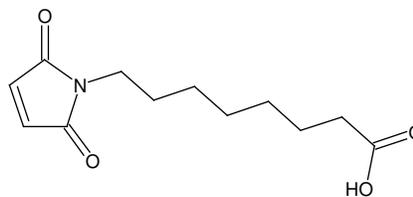
(4)

Os resultados demonstraram que em geral as maleímidas (4), são cerca de 30 vezes mais ativas que as succinímidas (3), indicando que a dupla ligação é um fator importante relacionado com atividade biológica.<sup>17,31</sup> Estudos demonstram que as maleímidas apresentam atividades antifúngicas e antiespasmódica bem melhores do que as succinímidas.<sup>18,31</sup>

Maleímidas substituídas também apresentam boas atividades, como no caso da maleímidas (5) onde esta possui uma maior atividade que o seu análogo para substituído, indicando uma importância estérica fragmento da molécula.<sup>21</sup>



(5)

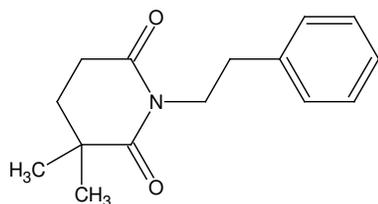


(6)

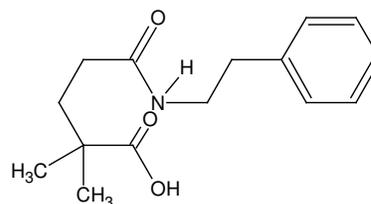
A N-carboxiheptilmaleimida (6) apresentou comprovado efeito como inibidores da Prostagandina Endoperóxido Sintetase (PGHS), podendo ser um futuro analgésico.<sup>21</sup>

A atividade antinociceptiva das maleímidas (4) e succinímidas (3) foram avaliadas contra contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos.<sup>11,19,20</sup>

Diversas imidas cíclicas, bem como seus ácidos âmicos (7) produzem atividade analgésica, em doses significativamente menores que a aspirina e paracetamol. Dentre eles, destacam-se os homólogos da filantimida (8).<sup>22</sup>

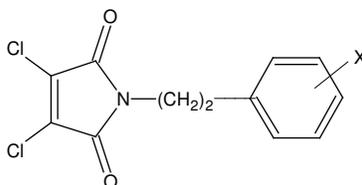


(8)



(7)

Em testes realizados com a 3,4-dicloromaleimida (**9**) contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, duas bactérias patogênicas, envolvidas em vários processos infecciosos, tiveram efeito contra ambos microorganismos.



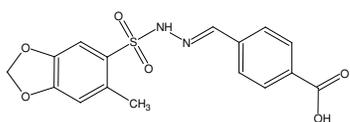
(9)

A substituição do átomo de cloro por nucleófilos não planares como a pirrolidina ou morfolina na posição 4 do anel imídico, levou a uma considerável mudança no efeito biológico, deixando os compostos totalmente inativos contra esses microorganismos.<sup>23,24,30</sup> Mas com a introdução de sistemas rígidos, mais planares, como fenóxido na posição 4 do anel imídico, observa-se ação antibacteriana pouco maior que as apresentadas pelas dicloromaleímidas não substituídas na posição quatro.<sup>23,24</sup>

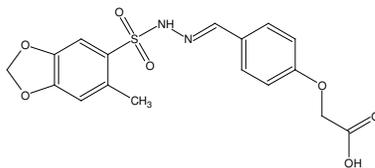
Estes fatores podem estar relacionados com a planaridade da molécula, possibilitando uma melhor interação com o receptor biológico.<sup>25</sup> E com a quebra da molécula, neste caso atuando como pró-fármaco, já que o fenóxido é um bom grupo de saída, favorecendo a adição de grupos sulfidril da enzima do sistema vital do microorganismo à dupla ligação do anel imídico.<sup>26</sup>

### 1.5 Sulfonil-Hidrazonas com atividade biológica

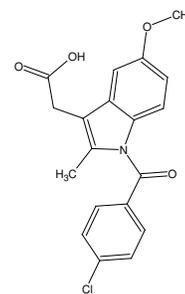
As sulfonil-hidrazonas possuem atuações em diversos ensaios farmacológicos, tendo atividade antineoplásica e antinociceptiva.<sup>27</sup> Algumas sulfonil-hidrazonas derivadas do safrol (10, 11) apresentaram atividade similares à da dipirona em testes de analgesia, pelo método de contração abdominal em camundongos induzida por ácido acético. Esses compostos foram sintetizados com o intuito de que o grupo ácido interagisse com o bioreceptor de maneira semelhante à interação da indometacina (12).<sup>28</sup>



(10)



(11)

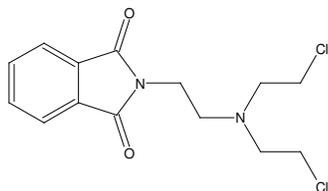


(12)

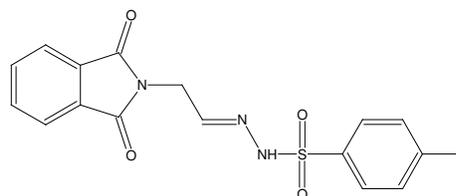
A substituição do grupo ácido por um grupo N,N-dimetil, demonstrou a mesma eficácia da dipirona.<sup>29</sup>

Os derivados sulfonil-hidrazínicos possuem um grande efeito de letalidade sobre microorganismos, atuando como fungicidas, antibacterianos e antituberculosos.

Utpal Sanyal, e colaboradores, demonstraram que vários grupos incorporados na ftalimida possuem atividade antitumoral, como é o caso da ftalmustina (13) e do derivado sulfonil-hidrazônico (14).<sup>27</sup>



(13)



(14)

## 1.6 Justificativa

Sempre estamos buscando descobrir uma nova classe de medicamentos através de sínteses orgânicas, com o intuito de diminuir os efeitos colaterais, aumentando a potência e atividade, com compostos análogos aos já existentes. Essa é a busca de todo químico orgânico sintético, que através de modificações estruturais nos compostos já existentes possa fazer uma correlação da estrutura com a atividade apresentada. Busca-se desenvolver novas rotas sintéticas a partir de compostos conhecidos por seu potencial farmacológico, criando uma nova classe de medicamentos para o combate de doenças e microorganismos que prejudicam a saúde da população.

## 1.7 Objetivos

- Síntese, separação e caracterização de uma série de sulfonil-hidrazonas, ainda não descritas na literatura, para posterior estudo de correlação estrutura atividade;
- Síntese do precursor das sulfonil-hidrazonas, a partir do anidrido 3,4-dicloromaléico através de reação com anilina e posterior clorosulfonação .

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1 Reagentes e equipamentos utilizados

Os reagentes de partida anidrido-3,4-dicloromaleico, anilina e pirrolidina foram adquiridos da Aldrich Chemical Company, Inc. Os demais reagentes e solventes foram adquiridos das seguintes marcas Merck, Vetec e Nuclea, todos com grau P.A.

Os solventes orgânicos e reagentes, quando impuros, foram tratados com métodos tradicionais descritos na literatura.

Na cromatografia de camada delgada (CCD), utilizou-se placas alumínio com sílica gel 60 F-254 com 0,2 mm de espessura.

Para a determinação do ponto de fusão (P.F.), utilizou-se um aparelho Microquímica modelo MQRPF-301. Para as análises de RMN  $^1\text{H}$  foram realizados em um equipamento Bruker modelo AC-200F usando TMS como padrão interno, usando como solvente DMSO. Os espectros de infravermelho foram feitos em espectrofotômetro Perkin Elmer-FT 16PC, com as substâncias incorporadas em pastilhas de KBr. Todas as análises foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC.

### 2.2 Caracterização dos Compostos

Utilizou-se cromatografia em camada delgada (CCD) para a análise da pureza dos compostos sintetizados, os quais foram caracterizados através do ponto de fusão, por espectroscopia no infravermelho e por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ .

## 2.3 Procedimento Experimental: Sínteses dos Compostos

### 2.3.1 3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida. (15)

Ao anidrido 3,4-dicloromaleico (3,0 g, 0,02 mol) foi adicionado ácido acético glacial (30 mL), e a mistura foi aquecida até refluxo. Anilina ( 1,67 g, 0,028 mol), foi adicionada e a mistura refluxada por mais duas horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 2/1). Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo (200 mL). O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e recristalizado em etanol para obter o produto (3,79 g), rendimento de 81,90 %. Após a secagem, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD. P.F. 206 – 207 °C ( 204-206 °C <sup>10</sup>).

### 2.3.2 3-Cloro-4-pirrolidina-N-fenilmaleimida. (16)

3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida (1,0 g, 0,004 mol), foi dissolvida em cloreto de metileno (10 mL), adicionou-se pirrolidina (0,588 g, 0,008 mol) e esta solução foi agitada por duas horas a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 2/1). Após, evaporou-se o solvente a vácuo e recristalizou-se o produto em etanol obtendo-se 0,91 g, rendimento 79,86 % . Após a secagem, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD. P.F. 134-135 °C (135-136 °C <sup>10</sup>).

### 2.3.3 Reação de Clorossulfonação

#### 2.3.3.1 Clorossulfonação da 3-Cloro-4-pirrolidina-N-fenilmaleimida, (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolinil-1-il)-1-clorossulfonil-benzeno). (17)

Ácido clorossulfônico (1,26 g, 0,011 mol), foi adicionado lentamente a 3-Cloro-4-pirrolidina-N-fenilmaleimida (16), (0,5 g, 0,00018 mol) a 0 °C. A mistura reacional foi aquecida em banho Maria entre 50 – 70 °C por 10 minutos. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada CCD (eluente: hexano/acetato de etila 3/1). Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo, o precipitado foi filtrado e lavado com água gelada. Após a secagem, o produto apresentou apenas uma mancha na

CCD. A massa obtida foi de 0,61 g rendimento 88,64 %, P.F. Decompõe acima de 175 °C.

### 2.3.4 Síntese da sulfonil-hidrazida

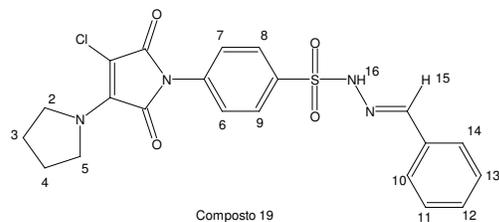
#### 2.3.4.1 Síntese da sulfonil-hidrazida da 3-cloro-4-pirrolidina-N-fenilmaleimida, (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolinil-1-il)-benzenosulfonil-hidrazida). (18)

A uma solução de 4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1-clorossulfonil-benzeno (0,3 g, 0,80 mmol) em 10,00 mL de metanol em banho de gelo a aproximadamente 0 °C, adicionou-se 0,0513 g, (1,60 mmol) de hidrazina gota-a-gota sob agitação constante. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada CCD (eluente: hexano/acetato de etila 3/2). A solução foi colocada na geladeira por 10 minutos e após isso foi filtrada e lavada com metanol gelado. Após a secagem, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD (eluente: hexano/acetato de etila 3/2). A massa obtida foi de 0,2633 g e o rendimento de 88,79 % P.F 178 – 179 °C

### 2.3.5 Síntese de sulfonil-hidrazonas

#### 2.3.5.1 Síntese da benzaldeído-sulfonil-hidrazona, (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolinil-1-il)-N'-[(1E)-fenilmetileno]-benzenosulfonil-hidrazida). (19)

A uma solução de 0,1 g (0,27 mmol) de sulfonil-hidrazida (18), em 10,0 mL de etanol, foi adicionado 0,0286 g (0,27 mmol) de benzaldeído e duas gotas de ácido clorídrico concentrado. A solução foi mantida sob agitação constante durante uma hora e trinta minutos. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1/1). Após, a mistura foi colocada sobre água gelada, o precipitado foi filtrado, lavado com água gelada e recristalizado em uma mistura de etanol, acetato de etila e hexano. Após secagem o produto apresentou apenas uma mancha na CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1/1). A massa obtida foi de 0,095 g e o rendimento de 73,12 % P.F. 189 - 190 °C



### 2.3.5.1.2 Análise Espectrométrica

IV(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) $v_{\text{Máx.}}$ :

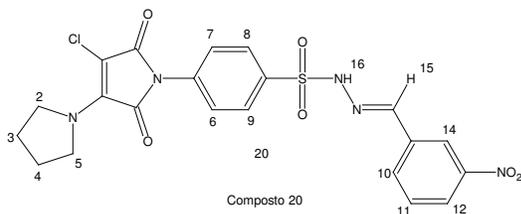
3210 (v NH), 1770, 1704, 1635 (v  $\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$ ), 1493 (v  $\text{N}=\text{C}$ ), 1386, 1167 (v  $-\text{SO}_2-$ ), 1232 (v NC)

RMN –  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ (ppm , DMSO):

11,58 (s, 1H, 16-H), 7,98-7,94 (d , 2H, 8 e 9-H  $^3J_{7,6,8,9}=8,2\text{Hz}$ ), 7,55 (m , 3H, 7, 6, e 15-H), 7,40 (m , 5H, 10, 11, 12, 13 e 14-H) 3,88 (s, 4H, 2, 5-H), 1,87 (s, 4H, 3, 4-H).

### 2.3.5.2 Síntese da m-nitrobenaldeído-sulfonyl-hidrazona, (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolinil)-*N*'-[(1*E*)-(3-nitro-fenil)metileno]-benosulfonyl-hidrazida). (20)

A uma solução de 0,1 g (0,27 mmol) de sulfonyl-hidrazida (18), em 10,0 mL de etanol, foi adicionado 0,0418 g (0,27 mmol) de m-nitrobenaldeído, duas gotas de ácido clorídrico concentrado e procedeu conforme descrita na síntese da benaldeído-sulfonyl-hidrazona (19). A massa obtida foi de 0,1195 g e o rendimento de 87,93 % P.F. 199-201 °C



### 2.3.5.2.1 Análise Espectrométrica

IV(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) $v_{\text{Máx.}}$ :

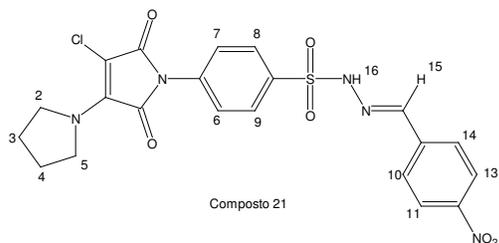
3208 (v NH), 1764, 1706, 1633 (v  $\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$ ), 1500 (v  $\text{N}=\text{C}$ ), 1543, 1348 (v  $\text{ArNO}_2$ ), 1372, 1166 (v  $-\text{SO}_2-$ ), 1241 (v NC), 869 (v C-N,  $\text{ArNO}_2$ ).

RMN –  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ (ppm , DMSO):

11,97 (s, 1H, 16-H), 8,38 (m , 2H, 12 e 14-H), 8,24-8,20 (d , 2H, 8 e 9-H  $^3J_{7,6,8,9}=8,02\text{Hz}$ ), 8,04 (m , 3H, 7, 6, 15-H), 7,61 (m , 2H, 10 e 11-H), 3,88 (s, 4H, 2, 5-H), 1,87 (s, 4H, 3, 4-H).

### 2.3.5.3 Síntese da p-nitrobenzaldeído-sulfonil-hidrazona (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolinil-1-il)-*N'*-[(1*E*)-(4-nitrofenil)metileno]-benzosulfonil-hidrazida). (**21**)

A uma solução de 0,1 g (0,27 mmol) de sulfonil-hidrazida (18) em 10,0 mL de etanol, foi adicionado 0,0418 g (0,27 mmol) de p-nitrobenzaldeído, duas gotas de ácido clorídrico concentrado e procedeu conforme descrita na síntese da benzaldeído-sulfonil-hidrazona (19). A massa obtida foi de 0,1084 g e o rendimento de 79,76 % P.F. 201-202.°C



### 2.3.5.3.1 Análise Espectrométrica

IV(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) $v_{\text{Máx.}}$ :

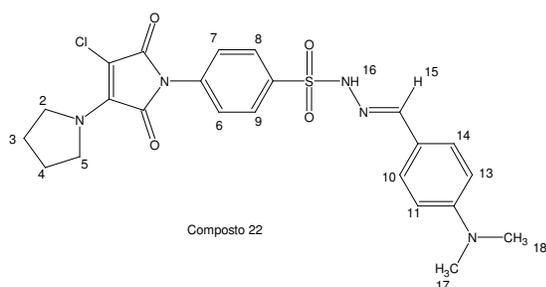
3240 (v NH), 1759, 1706, 1630 (v  $\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$ ), 1495 (v  $\text{N}=\text{C}$ ), 1522, 1348 (v  $\text{ArNO}_2$ ), 1385, 1168 (v  $-\text{SO}_2-$ ), 1226 (v NC), 852 (v CN,  $\text{ArNO}_2$ ).

RMN –  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ (ppm, DMSO):

11,96 (s, 1H, 16-H), 8,26-8,22 (d, 2H, 11 e 13-H  $^3J_{11,13,10,14}=8,2\text{Hz}$ ), 7,96 (m, 5H, 10, 14, 8, 9, 15-H), 7,63-7,56 (m, 2H, 6 e 7-H), 3,88 (s, 4H, 2, 5-H), 1,87 (s, 4H, 3, 4-H).

### 2.3.5.4 Síntese da p-dimetilaminobenzaldeído-sulfonil-hidrazona (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolinil-1-il)-*N'*-{(1*E*)-[4-(dimetilamino)fenil]metileno}-benzossulfonil-hidrazida) (22)

A uma solução de 0,1 g (0,27 mmol) de sulfonil-hidrazida (18), em 10,0 mL de etanol, foi adicionado 0,0404 g (0,27 mmol) de p-dimetilaminobenzaldeído e duas gotas de ácido clorídrico concentrado. A solução foi mantida com agitação constante por uma hora e procedeu conforme síntese descrita da benzaldeído-sulfonil-hidrazona (19). A massa obtida foi de 0,0964 g e o rendimento de 71,20 % P.F. Decompõe 170 °C



### 2.3.5.4.1 Análise Espectrométrica

IV(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) $v_{\text{Máx.}}$ :

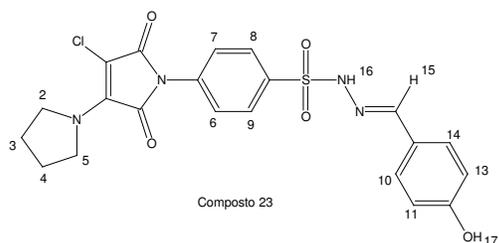
3126 (v NH), 1770, 1717, 1634 (v  $\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$ ), 1495 (v  $\text{N}=\text{C}$ ), 1365, 1163 (v  $-\text{SO}_2-$ ), 1232 (v NC)

RMN –  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ (ppm , DMSO):

11,32 (s, 1H, 16-H), 7,97-7,93 (d , 2H, 8 e 9-H  $^3J_{7,6,8,9}=8,0\text{Hz}$ ), 7,83 (s , 1H, 15-H), 7,59-7,55 (d , 2H, 6 e 7-H), 7,45-7,41 (d , 2H, 10 e 14-H  $^3J_{11,13,10,14}=8,0\text{Hz}$ ), 6,91-6,87 (d , 2H, 11 e 13-H), 3,89 (s, 4H, 2, 5-H), 2,97 (s, 6H, 17, 18-H), 1,88 (s, 4H, 3, 4-H).

### 2.3.5.5 Síntese da p-hidroxidobenzaldeído-sulfonil-hidrazona (4-(3-cloro-4-pirrolidina-2,5-dioxopirrolinil-1-il)-*N*-[(1*E*)-(4-hidroxifenil)metileno]-benzosulfonil-hidrazida). (23)

A uma solução de 0,1 g (0,27 mmol) de sulfonil-hidrazida (18) em 10,0 mL de etanol, foi adicionado 0,0342 g (0,27 mmol) de p-hidroxidobenzaldeído e duas gotas de ácido clorídrico concentrado. A solução foi mantida com agitação constante por três hora e procedeu conforme síntese descrita da benzaldeído-sulfonil-hidrazona (19). A massa obtida foi de 0,0911 g e o rendimento de 71,13 % P.F. Decompõe 200 °C



### 2.3.5.5.1 Análise Espectrométrica

IV(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) $v_{\text{Máx.}}$ :

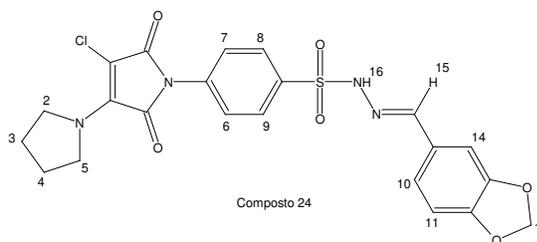
3452 (v OH), 3156 (v NH), 1759, 1706, 1626 (v  $\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$ ), 1499 (v  $\text{N}=\text{C}$ ), 1389, 1174 (v  $-\text{SO}_2-$ ), 1232 (v NC)

RMN – <sup>1</sup>H, δ(ppm , DMSO):

11,27 (s, 1H, 16-H), 9,91 (s, 1H, 17-H), 7,95-7,91 (d , 2H, 8 e 9-H <sup>3</sup>J<sub>7,6,8,9</sub>=8,0Hz), 7,82 (s, 1H, 15-H), 7,60-7,56 (d , 2H, 6 e 7-H), 7,42-7,38 (d , 2H, 10 e 14-H <sup>3</sup>J<sub>11,13,10,14</sub>=8,0Hz), 6,78-6,74 (d , 2H, 11 e 13-H), 3,88 (s, 4H, 2, 5-H), 1,87 (s, 4H, 3, 4-H).

**2.3.5.6 Síntese da piperonal-sulfonil-hidrazona 4-(3-cloro-4-pirrolidina -2,5-dioxopirrolinil-1-il)-N'-[(1E)-3',4'-dioxometileno-fenil]metileno]-benzossulfonil-hidrazida). (24)**

A uma solução de 0,1 g (0,27 mmol) de sulfonil-hidrazida (18) em 10,0 mL de etanol, foi adicionado 0,040 g (0,27 mmol) de piperonal e duas gotas de ácido clorídrico concentrado. A solução foi mantida com agitação constante por uma hora e cinquenta minutos e procedeu conforme síntese descrita da benzaldeído-sulfonil-hidrazona (19). A massa obtida foi de 0,0936 g e o rendimento de 69,01 % P.F. 217,5 – 218 °C



**2.3.5.6.1 Análise Espectrométrica**

IV(KBr, cm<sup>-1</sup>)v<sub>Máx.</sub>:

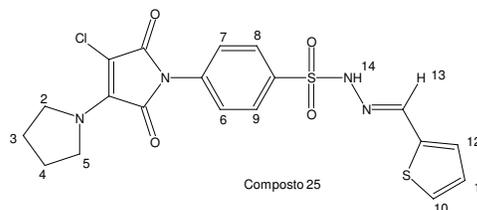
3157 (v NH), 1764, 1706, 1632 (v N(C=O)<sub>2</sub>), 1500 (v N=C), 1372, 1163 (v -SO<sub>2</sub>-), 1258 (v NC)

RMN – <sup>1</sup>H, δ(ppm , DMSO):

11,36 (s, 1H, 16-H), 7,98-7,94 (d , 2H, 8 e 9-H <sup>3</sup>J<sub>7,6,8,9</sub>=8,4Hz), 7,83 (s, 1H, 15-H), 7,61-7,57 (d , 2H, 6 e 7-H), 7,03 (m , 3H, 10, 11 e 14-H), 6,05 (s, 2H, 17-H), 3,90 (s, 4H, 2, 5-H), 1,89 (s, 4H, 3, 4-H).

**2.3.5.7 Síntese da 2-tiofenocarboxaldeído-sulfonil-hidrazona** (4-(3-chloro-4-pirrolidin-2,5-dioxopirrolinil-1-il)-*N*'-[(1*E*)-tiofeno]metileno]-benzosulfonil-hidrazida). **(25)**

A uma solução de 0,1 g (0,27 mmol) de sulfonil-hidrazida (18) em 10,0 mL de etanol, foi adicionado 0,0243g (0,27 mmol) de 2-tiofenocarboxaldeído e duas gotas de ácido clorídrico concentrado. A solução foi mantida com agitação constante por duas hora e procedeu conforme síntese descrita da benzaldeído-sulfonil-hidrazona (19). A massa obtida foi de 0,0833 g e o rendimento de 66,43 % P.F. Decompõe 209 °C



**2.3.5.7.1 Análise Espectrométrica**

IV(KBr, cm<sup>-1</sup>)<sub>vMáx.</sub>:

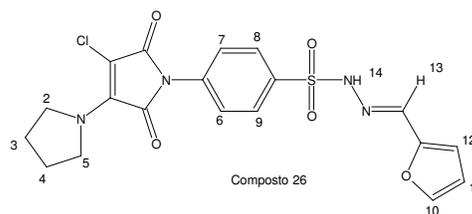
3152 (v NH), 1759, 1706, 1631 (v N(C=O)<sub>2</sub>), 1506 (v N=C), 1387, 1168 (v -SO<sub>2</sub>-), 1233 (v NC)

RMN – <sup>1</sup>H, δ(ppm , DMSO):

11,52 (s, 1H, 14-H), 8,12 (s, 1H, 13-H), 7,94-7,90 (d , 2H, 8 e 9-H <sup>3</sup>J<sub>7,6,8,9</sub>=8,0Hz), 7,62-7,57 (d , 2H, 6 e 7-H), 7,20 (m , 3H, 10, 11 e 12-H), 3,89 (s, 4H, 2, 5-H), 1,88 (s, 4H, 3, 4-H).

**2.3.5.8 Síntese da 2-furaldeído-sulfonil-hidrazona** (4-(3-chloro-4-pirrolidina-2,5-dioxo - pirrolinil-1-il)-*N'*-[(1*E*)-2-fural]metileno]-benzossulfonil-hidrazida). **(26)**

A uma solução de 0,1 g (0,27 mmol) de sulfonil-hidrazida (18) em 10,0 mL de etanol, foi adicionado 0,0208 g (0,27 mmol) de 2-furaldeído, duas gotas de ácido clorídrico concentrado. A solução foi mantida com agitação constante por duas hora e procedeu conforme síntese descrita da benzaldeído-sulfonil-hidrazona (19). A massa obtida foi de 0,0776 g e o rendimento de 64,42 % P.F. Decompõe 195 °C



**2.3.5.8.1 Análise Espectrométrica**

IV(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) $\nu_{\text{Máx.}}$ :

3147 ( $\nu$  NH), 1759, 1701, 1638 ( $\nu$   $\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$ ), 1506 ( $\nu$   $\text{N}=\text{C}$ ), 1378, 1168 ( $\nu$   $-\text{SO}_2-$ ), 1240 ( $\nu$  NC)

RMN –  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ (ppm , DMSO):

11,57 (s, 1H, 14-H), 7,85 (m, 3H, 13, 8 e 9-H), 7,60 (m , 2H, 6 e 7-H), 6,81 (m, 2H, 10 e 12-H), 6,56 (s , 1H, 11-H), 3,88 (s, 4H, 2, 5-H), 1,87 (s, 4H, 3, 4-H).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

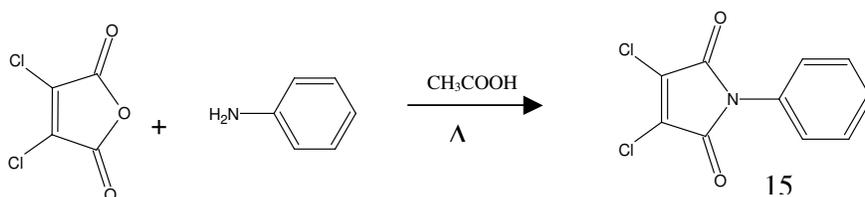
### 3.1 Síntese dos compostos

São várias as rotas sintéticas descritas na literatura para a obtenção de imidas cíclicas.<sup>10</sup> Um grande interesse no estudo de novos compostos imídicos cíclicos é devido a grande potencialidade farmacológica que estes compostos apresentam.

Em diversas investigações realizadas com estas substâncias em nosso laboratório, ficou evidenciado que a dupla ligação do anel imídico representa um fator estrutural muito importante para a atividade biológica. Esta constatação experimental levou a obter diferentes compostos, com a preservação da dupla ligação no anel imídico.

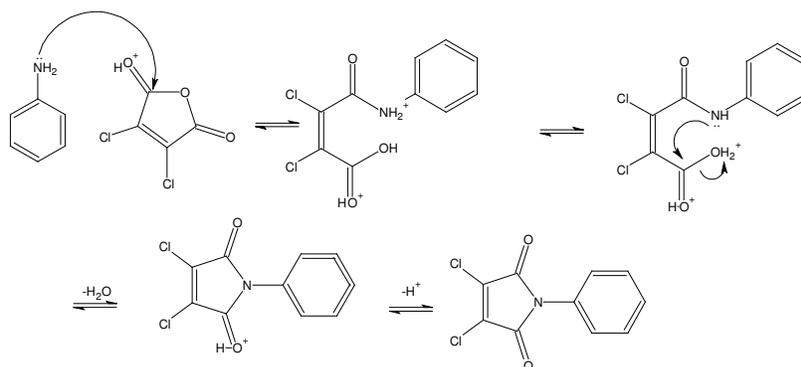
#### 3.1.1 Síntese da 3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida (15)

Para a síntese da imida cíclica, **15**, reagiu-se anidrido-3,4-dicloromaleico com quantidades equimolares de anilina em ácido acético como solvente sob refluxo fornecendo o produto mostrado no esquema I:



**Esquema I: Síntese de 3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida.**

A reação é uma adição nucleofílica seguido de eliminação de uma molécula de água. Um mecanismo proposto para essa síntese está ilustrado a seguir:

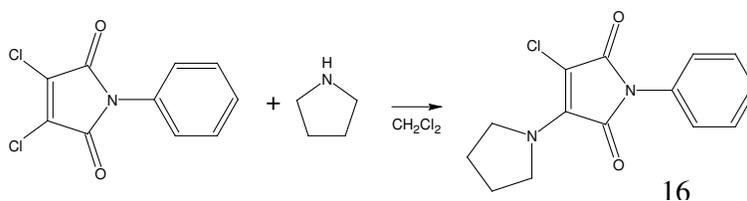


**Esquema II: Mecanismo proposto para síntese da imida cíclica.**

O composto foi obtido com um rendimento de 81,90 %. O ponto de fusão foi de 206 – 207 °C (204-206 °C<sup>10</sup>). O P.F. ficou muito próximo ao descrito na literatura. Após a recristalização e com o composto seco, ele apresentou uma única mancha em análise com cromatografia em camada delgada.

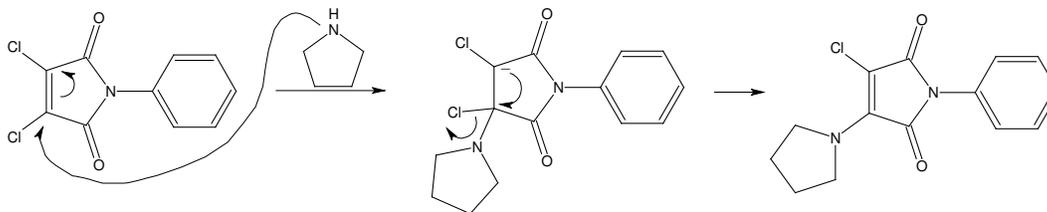
### 3.1.2 Síntese da 3-Cloro-4-Pirrolidina- N-fenilmaleimida (16)

O Composto **16** foi obtido através da reação do composto **15** com o pirrolidina em cloreto de metileno, esta solução foi agitada por duas horas a temperatura ambiente ao final da reação foi evaporado o solvente e recristalizou-se o produto, que é apresentado no Esquema III. O rendimento foi de 79,86 %. O ponto de fusão foi de 134-135 °C (135-136 °C<sup>10</sup>), muito próximo ao descrito na literatura. O composto apresentou uma única mancha em análise com cromatografia em camada delgada.



**Esquema III: Síntese de 3-Cloro-4-Pirrolidina- N-fenilmaleimida.**

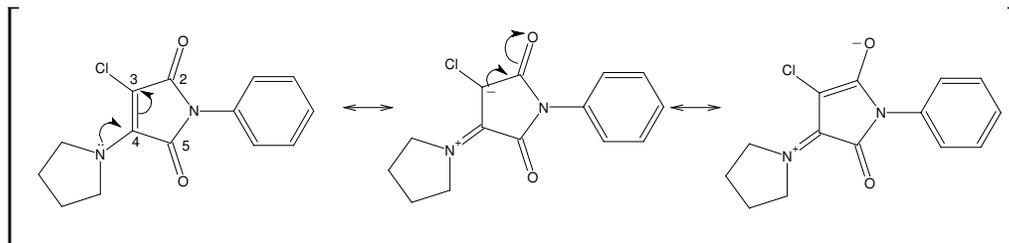
A reação da dicloromaleimida com a pirrolidina, ocorre com a saída de um átomo de cloro provavelmente via um mecanismo de adição nucleofílica, envolvendo um intermediário, o qual perde um átomo de cloro para formar o produto conforme Esquema IV.



**Esquema IV: Mecanismo proposto para síntese do composto 16.**

A substituição do segundo átomo de cloro por nucleófilos não foi observada nas condições experimentais estudadas. Este resultado pode ser atribuído às estruturas canônicas sugeridas conforme Esquema V, que caracterizam uma elevada

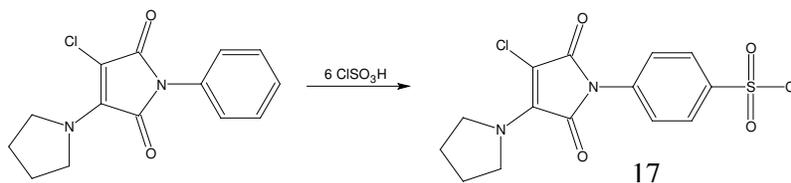
densidade eletrônica que torna pouco provável um ataque nucleofílico no carbono 3 do anel imídico.



**Esquema V: Estruturas canônicas do composto 16.**

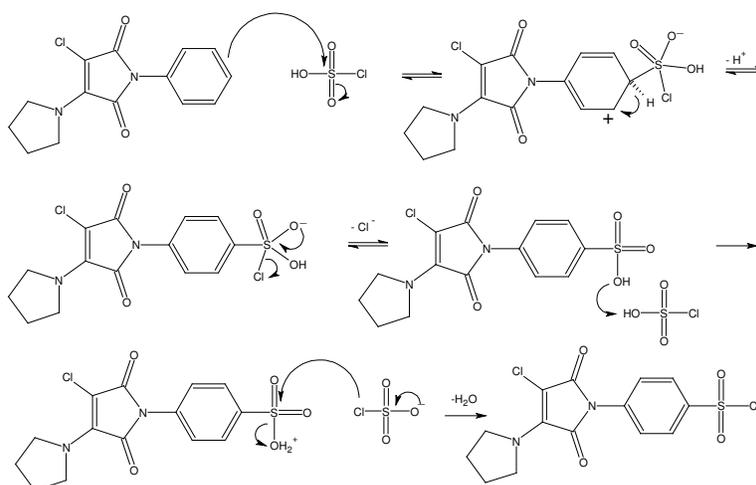
### 3.1.3 Reação de Clorossulfonação, preparação da 3-cloro-4-pirrolidina-N-fenilmaleimida (17)

O composto 16, foi clorossulfonado usando excesso de seis equivalentes do ácido clorossulfônico, que inicialmente foi destilado para um aumento da sua pureza, por uma reação de substituição eletrofílica aromática. A temperatura da reação foi controlada para a obtenção do composto 17, conforme o Esquema VI.



**Esquema VI: Síntese do cloreto da sulfonila 17.**

Um mecanismo proposto para essa síntese está ilustrado a seguir:

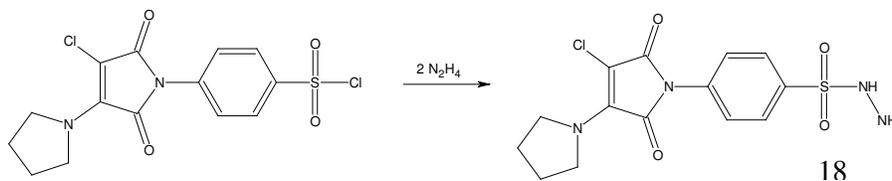


**Esquema VII: Mecanismos propostos para síntese de um cloreto de sulfonila.**

Na reação de clorossulfonação, é muito importante o controle do tempo de aquecimento da solução em banho-maria, pois nas primeiras tentativas de obtenção do produto o tempo de aquecimento, foi de 30 minutos, o que originou em mais de um produto (observado em CCD). Após algumas tentativas foi constatado que diminuindo o tempo de aquecimento para 10 minutos, formou somente o produto desejado, o que foi comprovado com análise de espectroscopia de infra-vermelho pois foi possível observar um estiramento assimétrico e um simétrico em  $1375$  e  $1185\text{ cm}^{-1}$ , do grupo sulfona e por CCD, que apresentou apenas uma mancha. O ponto de fusão é de difícil obtenção pois o composto se decompõe em  $175\text{ }^{\circ}\text{C}$ . O rendimento foi de  $88,64\%$ .

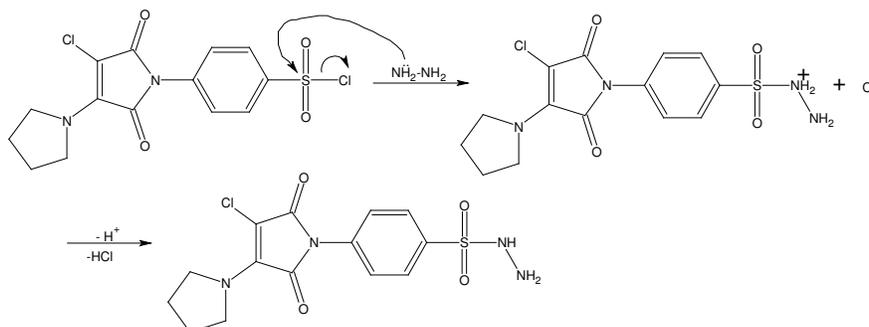
### 3.1.4 Síntese da Sulfonil-Hidrazida (18)

A sulfonil-hidrazida **18** foi obtida a partir do cloreto de sulfonila **17**, em metanol a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , com a adição em excesso de dois equivalentes de hidrato de hidrazina conforme o Esquema VIII.



Esquema VIII: Síntese da sulfonil-hidrazida (18)

Um mecanismo proposto para síntese de uma sulfonil-hidrazida, derivada da maleimida, está ilustrado a seguir:

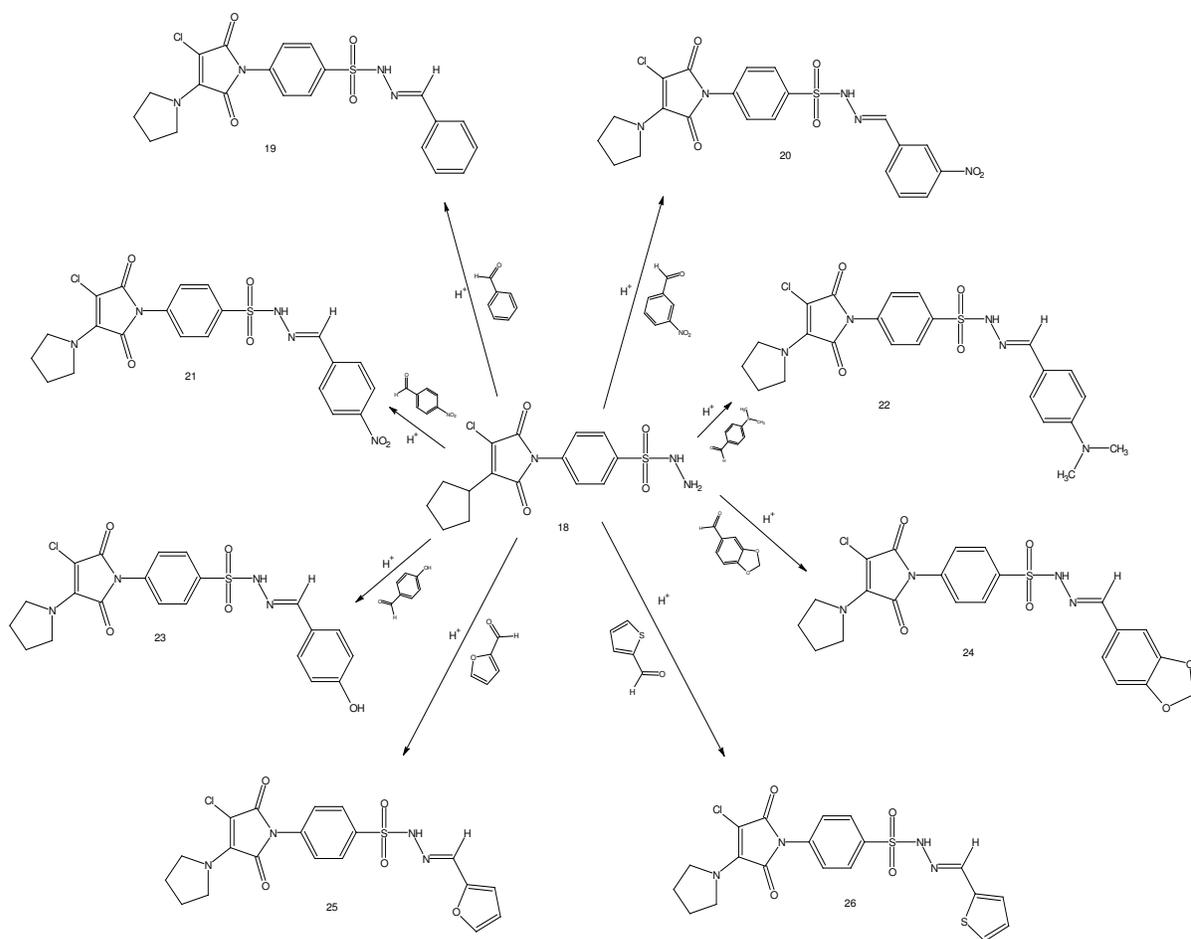


Esquema IX: Mecanismo proposto para a síntese de sulfonil-hidrazida derivada da maleimida

O hidrato de hidrazina foi empregado em excesso de dois equivalentes, uma vez que na reação produz HCl e é conveniente que seja neutralizado, e utilizando uma quantidade menor de hidrazina a reação não terminou. A hidrazina foi adicionada gota-a-gota, a solução que estava a 0 °C, devido à alta reatividade da hidrazina e a reação ser muito exotérmica. Após o término da reação é necessário verter a solução reacional a uma mistura de água/gelo coletando o sólido por filtração lavando-o com água gelada. O rendimento 88,79 %. O ponto de fusão foi 188-189 °C, pela análise por CCD o composto apresentou apenas uma mancha.

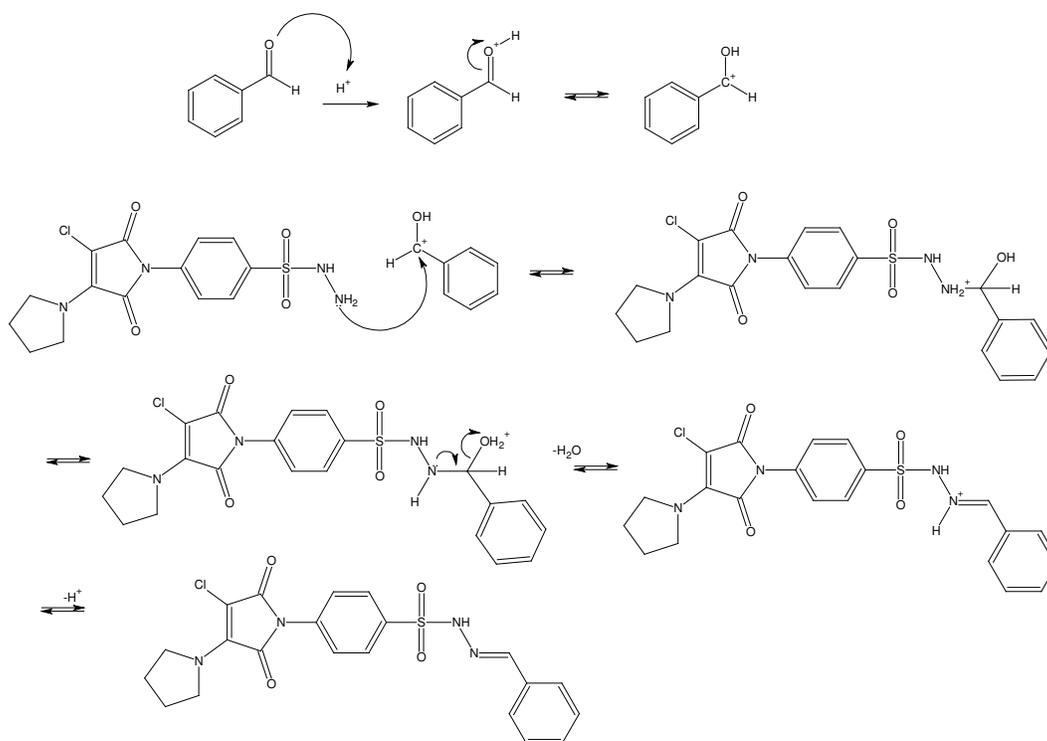
### 3.1.5 Síntese da Sulfonil-hidrazonas

As sulfonil-hidrazonas são produtos de condensação, foram obtidas com a mistura equimolar de uma sulfonil-hidrazida e de diferentes aldeídos em etanol com ácido clorídrico como catalisador como mostra o Esquema X:

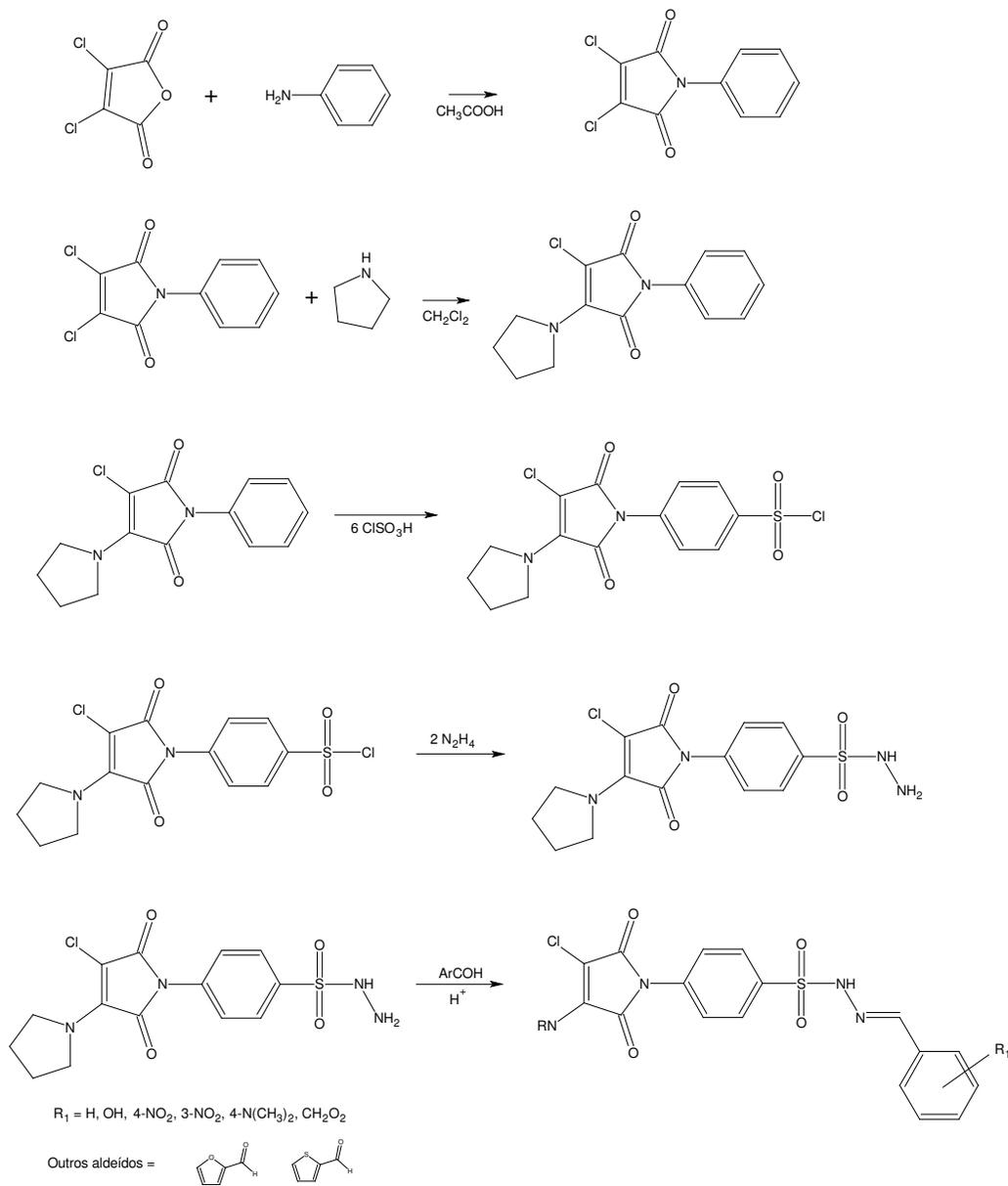


**Esquema X: Síntese de sulfonil-hidrazonas sintetizadas nesse trabalho.**

Um mecanismo proposto para síntese da sulfonil-hidrazona, derivada da maleinida, está ilustrado a seguir:



**Esquema XI: Mecanismo proposto para síntese de uma sulfoni-hidrazona.**



**Esquema XII: Rota sintética utilizado nesse trabalho.**

**Tabela II: Dados de rendimento e ponto de fusão dos compostos sintetizados:**

COMPOSTOS	RENDIMENTO %	PONTO DE FUSÃO (°C)
15	81,90	206 – 207
16	79,86	134-135
17	88,64	Decompõe 175
18	88,79	178 - 179
19	73,12	189 - 190
20	87,93	199-201
21	79,76	201-202
22	71,20	Decompõe 170
23	71,13	Decompõe 200
24	69,01	217,5 - 218
25	66,43	Decompõe 209
26	64,42	Decompõe 195

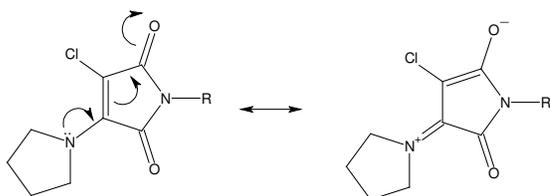
Os rendimentos das sulfonil-hidrazonas variaram de 64,42 a 87,93 %, considerados bons. O tempo de reação depende de cada composto variando de uma até três horas de agitação em temperatura ambiente. Os aldeídos que são líquidos foram destilados para o aumento de sua pureza. Após recristalização e secagem dos produtos eles apresentaram apenas uma mancha na CCD com eluentes variados.

A través de análise espectroscópica de infra-vermelho (IV), foi possível observar os sinais característicos das sulfonil-hidrazonas, indicando a formação dos produtos desejados.

**Tabela III: Dados obtidos dos espectros de IV (cm<sup>-1</sup>) das sulfonil-hidrazonas**

COMPOSTOS	-NH-	-N(C=O)-	-SO <sub>2</sub> -	-CN-	-C=N-
19	3210	1770, 1704, 1635	1386, 1167	1232	1493
20	3208	1764, 1706, 1633	1372, 1166	1241	1500
21	3240	1759, 1706, 1630	1385, 1168	1226	1495
22	3126	1770, 1717, 1634	1365, 1163	1232	1495
23	3156	1759, 1706, 1626	1389, 1174	1232	1499
24	3157	1764, 1706, 1632	1372, 1163	1258	1500
25	3152	1759, 1706, 1631	1387, 1168	1233	1506
26	3147	1759, 1701, 1638	1378, 1168	1240	1506

Todos os compostos apresentaram banda de deformação axial simétrica de  $\text{C}=\text{O}$  entre  $1759$  e  $1770\text{ cm}^{-1}$  e banda de deformação axial assimétrica de  $\text{C}=\text{O}$  com uma intensidade maior, entre  $1701$  e  $1717\text{ cm}^{-1}$  e uma terceira banda intensa entre  $1626$  e  $1638\text{ cm}^{-1}$  devido à ressonância dos compostos como mostra a esquema XIII que deixa a ligação dupla com caráter de simples ligação.



### Esquema XIII: estrutura de ressonância da carbonila.

Os compostos também apresentam uma banda entre  $3126$  e  $3240\text{ cm}^{-1}$  correspondente a da deformação axial  $\text{N}-\text{H}$ -, uma banda entre  $1226$  e  $1258\text{ cm}^{-1}$  correspondente a deformação axial  $\text{C}-\text{N}$ -, uma banda entre  $1493$  e  $1506\text{ cm}^{-1}$  correspondente a deformação axial  $\text{C}=\text{N}$ -, e duas bandas correspondentes à deformação axial assimétrica e simétrica da  $\text{S}=\text{O}$ - entre  $1365 - 1387$  e  $1166 - 1163\text{ cm}^{-1}$  respectivamente.

Os compostos 20 e 21, apresentam bandas de deformação axial assimétrica de  $(\text{ArNO}_2)$  em  $1522$  e  $1543\text{ cm}^{-1}$ , e deformação axial simétrica em  $1348$  e  $1348$  respectivamente.

O composto 23 apresenta banda em  $3440\text{ cm}^{-1}$  característico do grupo hidroxila.

Através de análise espectroscópica de RMN  $^1\text{H}$  foi possível observar o aparecimento de picos importantes para a confirmação das estruturas das sulfonil-hidrazonas sintetizadas.

Nos espectros de todos os compostos mostram um singlete acima de  $\delta 11,00\text{ ppm}$ , que representa o hidrogênio ligado ao nitrogênio que é lábil, tornando esse hidrogênio mais desblindado na estrutura.

Os hidrogênios 2, 5 e 3, 4 que são respectivamente  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$  e  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  apresentam um sinal em  $\delta 3,88\text{ ppm}$  e  $\delta 1,87\text{ ppm}$  em todos os compostos com a variação de  $0,01\text{ ppm}$  em alguns compostos. Os hidrogênios do anel aromático 8 - 9 e 6 - 7, sofrem influência do grupo  $\text{SO}_2$  que é retirador de elétrons e do grupo

maleimido, deixando-os mais desblindados, os seus sinais aparecem como dubletes em campo mais baixo, entre  $\delta 7,3$  e  $8,4$  ppm. Em alguns compostos os sinais estão muito próximo uns dos outros não sendo possível identificar cada sinal em separado.

O hidrogênio vinílico ( $-N=CH-$ ) está representado por um singlete que nos compostos estão localizado entre  $\delta 7,5$  e  $8,1$  ppm, em alguns compostos o sinal desse hidrogênio fica muito próximo de outros sinais não sendo possível identificar esse sinal em separado.

Nos compostos 20 e 21 os hidrogênios do anel aromático que estão na posição orto em relação ao grupo  $NO_2$  sofrem um deslocamento químico por causa da desblindagem maior que os hidrogênios que se localizam nas outras posições, tendo assim os sinais acima de  $\delta 8,2$  ppm e os outros entre  $\delta 7,6$  e  $7,9$  ppm.

O composto 22 apresenta um dublete em  $\delta 7,50-7,42$  ppm referentes aos hidrogênios 10 e 14 e um outro dublete em  $\delta 6,91-6,85$  ppm referentes aos hidrogênios 11 e 13, esses sofrem um deslocamento químico maior pois estão na posição orto ao grupo  $N(CH_3)_2$  que blinda os hidrogênios desta posição mais do que os em outras posições, os deixando em frequências mais baixas. O composto também apresenta um singlete em  $\delta 2,97$  referente aos hidrogênios 17 do grupo  $N(CH_3)_2$ .

O composto 23 apresenta um singlete em  $\delta 9,91$  ppm que corresponde ao hidrogênio da hidroxila, que blinda os hidrogênios do anel, formando um dublete em  $\delta 7,42-7,38$  ppm dos hidrogênios 10 e 14 que estão na posição meta em relação ao grupo OH e outro dublete em  $\delta 6,78-6,74$  ppm referentes aos hidrogênios 11 e 13 que estão na posição orto, esses sofrem uma maior influência do grupo hidroxila.

O composto 24 apresenta um multiplete em  $\delta 7,03$  ppm referentes aos hidrogênios 10, 11 e 14 e um singlete em  $\delta 6,05$  ppm, sinal dos hidrogênios 17 que sofrem influência dos átomos de Oxigênio que estão ligado ao carbono desses hidrogênios.

O composto 25 por causa da influência do grupo tiofeno, apresenta um singlete em  $\delta 8,12$  ppm do hidrogênio 13, um dublete em  $\delta 7,94-7,90$  ppm correspondente aos hidrogênios 8 e 9 e um multiplete em  $\delta 7,20$  ppm correspondendo aos hidrogênios 10, 11 e 12. No composto 26 o hidrogênio 13 não foi possível verificar se formou um singlete pois ele ficou muito próximo dos hidrogênios 8 e 9 formando um multiplete em  $\delta 7,85$  ppm. Em  $\delta 6,81$  ppm os hidrogênios 10 e 12 formaram um multiplete, não

permitindo a identificação dos dois individualmente, o composto apresentou ainda um singlete em  $\delta 6,56$  ppm, relativo ao hidrogênio 11.

Os cálculos das constantes de acoplamento de alguns compostos, não foram feitos porque nos RMN, os sinais que seriam usados para esses cálculos, ficaram muito próximos e alguns indefinidos. Devido ao tempo em que o aparelho de RMN ficou parado não foi possível fazer uma ampliação da região que necessitaria para poder identificar as outras constantes de acoplamento para esse trabalho.

Depois de todas as análises que ainda serão feitas com esses compostos como RMN-  $^{13}\text{C}$  e Espectrometria de Massa, eles serão encaminhados para determinação de atividade biológica.

## 4 DESLOCAMENTO DOS HIDROGÊNIOS EM UMA MISTURA DE DIASTEREISÔMEROS

Não foi possível determinar se as sulfonil-hidrazonas obtidas tem a configuração *E* ou *Z*. A isomeria da ligação aldo-imínico, nas sulfonil-hidrazonas sintetizadas nesse trabalho foi atribuída, como (*E*), pois em comparação com outras duas, sintetizadas em nosso laboratório, que foram analisados por difração de Raio-X mostram que as sulfonil-hidrazonas apresentam a configuração *E*.<sup>11</sup>

Entretanto, quando o aldeído empregado possui substituintes em meta, o isômero (*Z*) também é formado. Mas quando purificados por recristalização somente o diastereoisômero (*E*) foi obtida, de acordo com análises de RMN-<sup>1</sup>H e CCD.<sup>11</sup>

Para os compostos 16 e 24, que possuem substituintes na posição meta, seria preciso uma ampliação do RMN <sup>1</sup>H, na região de 5,5 a 8,5 ppm, onde seria possível perceber se ouve a formação de *isômeros E e Z*, pois nessa região surgem sinais duplos (porém com intensidades diferentes), dos hidrogênios do fragmento originado do aldeído e o hidrogênio do fragmento -SO<sub>2</sub>NH-. (Ou com a realização de análise de Raio-X).

## 5 Conclusão

Foi sintetizada uma série de sulfonil-hidrazonas que ainda não foram descritas na literatura. Estas foram sintetizadas a partir de uma imida cíclica, com bons rendimentos em cada etapa. Não foi confirmada o aparecimento de sulfonil-hidrazonas com a configuração Z, sintetizados com aldeídos substituídos na posição meta.

Foram obtidas as sulfonil-hidrazonas com a reação da sulfonil-hidrazida com vários aldeídos, para poder comparar as estruturas com a sua atividade biológica.

As estruturas das sulfonil-hidrazonas foram confirmadas por análise espectroscópica de RMN  $^1\text{H}$  e Infra-Vermelho.

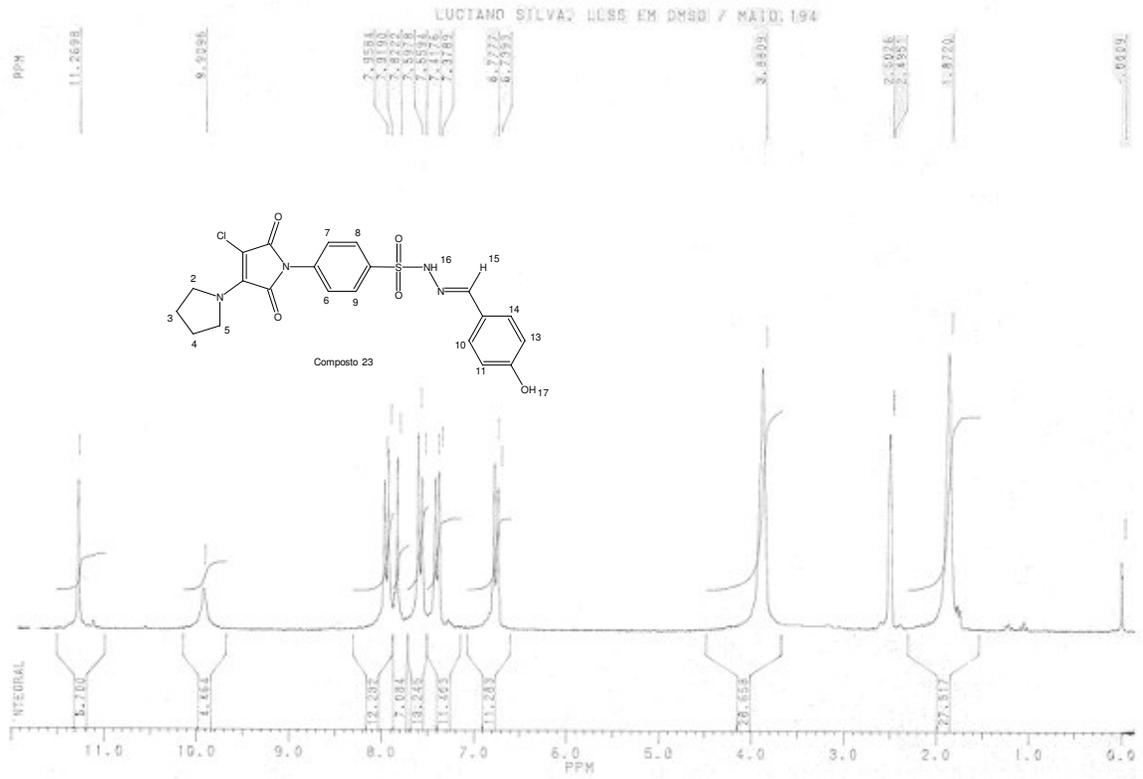
Com as demais análises que serão feitas com esses compostos, como: RMN-  $^{13}\text{C}$  e Espectrometria de Massa, e atividade biológica, será estudada a correlação estrutura-atividade biológica.

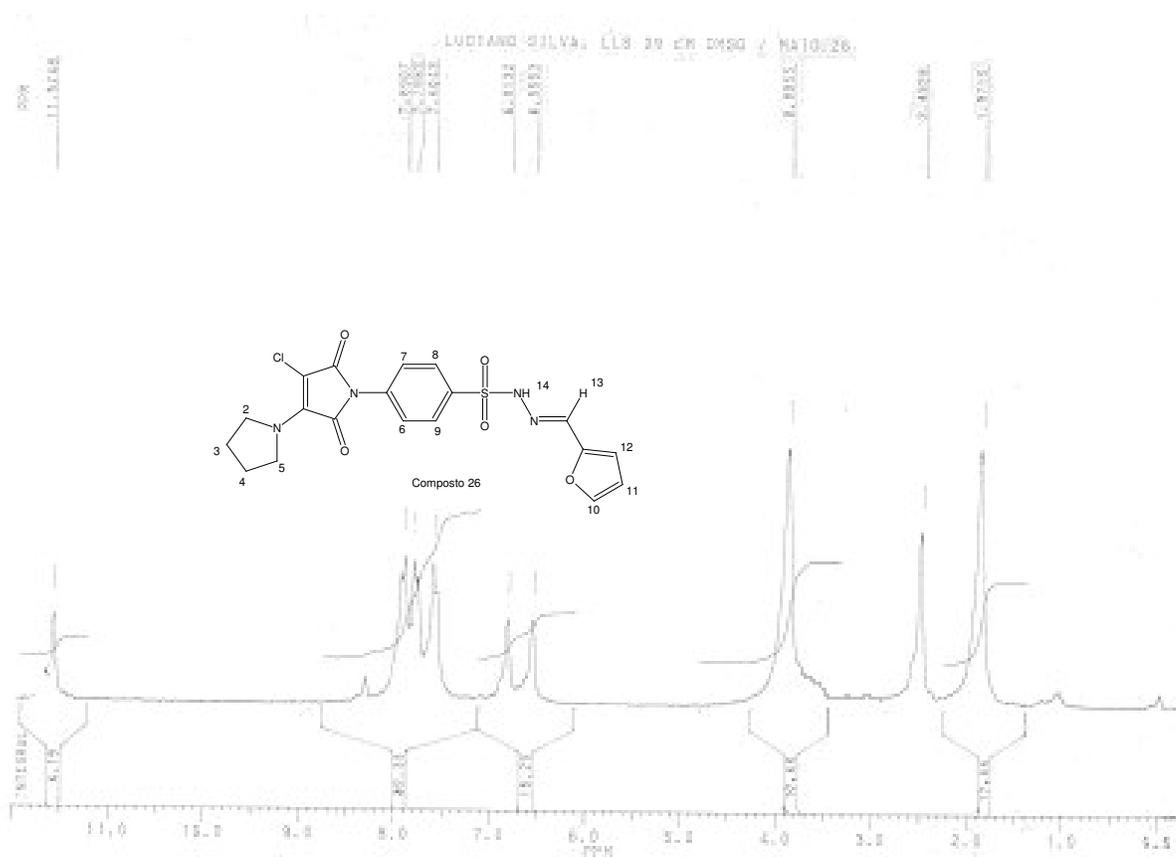
## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mannhold, R.; *Quant. Struct. Act. Relat.*, (1992) **11**, 232.
2. Montanari, C. A.; *Quím. Nova*, **1995**, *18*, 56.
3. Barreiro, E. J.; *Quím. Nova*, **1991**, *14*, 179.
4. Corey, E.J.; Cheng, X.M.; *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, p.359, (1989).
5. Roth, H.J.; Kleemenn, A.; *Pharmaceutical Industry, Vol.1: Drug Synthesis*, Ellis Horwood, Chichester, p.23, (1988).
6. World Health Organization – *The use of essential drugs*. WHO Tech. Rep. Ser., 722 (1985).
7. Roth, H.J.; Kleemenn, A.; *Pharmaceutical Chemistry*, Ellis Horwood, Chichester, (1989).
8. Jenkins, L.G.; Hartung, W.H.; *Química Médica Farmacêutica*. Wiley & Sons, New York p.41 (1949).
9. Hargreaves, M.K.; Pritchard, J.G.; *Chem Rev.*, **70**, 479,(1970)
10. Nunes, R. J.; *The Chemistry & Biological Activity of Cyclic Imidobenzenesulphonyl Derivatives*. PhD Thesis. The Hatfield Polytechnic, England 1986.
11. Mora. C.; *Tese de Mestrado*. UFSC. Florianópolis, (2003).
12. Pavlov, S.; Bogavac, M.; Arsenijevic, V.; *Pharmazie*, **45**, 286, (1990)
13. Korolkkovas, A.; Burckhalter, J. H.; *Química Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p 783. (1988).
14. Wermuth, C. G.; *Medicinal Chemistry for to 21 st Century*. Oxford: Blackwell Scenfic Publications, p. 191. (1992).
15. Calisto,J.B.; Yunes, R. A.; Neto, A. S. O.; Vlle, R. M. R.; *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **17**, 313, (1984).
16. Tempesta, M. S.; Corley, D. G.; Beutler, J. A.; Metral, C. J.; Yunes, R. A.; Giacomozzi, C. A.; Calixto, J. B.; *J. Nat. Prod.* **1988**, *3*, 617.
17. Buckler, R. T.; Hayao, S.; Strycker, W. G.; *J. Med. Chem.*, **13**(4), 725, (1970).
18. Cechinel Filho, V.; Pinheiro, T.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; Queiroz, E. F.; Lima, E. O.; *Quim. Nova* (**1996**), *19*, 590.
19. Cechinel Filho, V.;Vaz, Z.; Calixto, J. B.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; *Pharm. Sci.* (**1996**), *2*, 199

20. Cechinel Filho, V.; Corrêa, R.; Calixto, J. B.; Nunes, R.J.; Pinheiro, T. R.; Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A.; *Il Farmaco*, (1998), 53, 55.
21. Kalgutkar, A. S.; Crewes, B. C.; *J. Med. Chem.* v.39 p 1692 – 1703, (1996).
22. Cechinel Filho, V.; *Tese de Doutorado*, 165 p., UFSC, Florianópolis, (1995).
23. Cechinel Filho, V.; Cruz, A. B.; Corrêa, R.; Gonzaga, L.V.; Moretto, E.; Calixto, J. B.; Nunes, R. J.; Yunes, R.A.; *Rev. Latinoamer. Quím.* 1994, 23, 116.
24. Corrêa, R.; Rosa, P. W.; Cruz, A. B.; Savi, A. O.; Cechinel Filho, V.; Nunes, R. J.; *Pharm. Sci.* 1996, 2, 353.
25. Patrick, G. L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York. 1995.
26. Torgenson, D. C.; Hensley, W. H.; Lambrech, J. A.; *Contrib. Boyce Thompson Inst.* 1963, 22, 67.
27. Sanyal, U.; Sundin, B. C.; Susanta, D.; *J. Ind. Chem. Soc.* 75, 46. (1998).
28. Lima, L. M.; Amarante, E.; Miranda, A. L. P.; *Pharm. Pharmacol Commun.* 5, 673-678, (1999).
29. Lima, L. M.; Amarante, E.; Miranda, A. L. P.; *J. Med. Chem.* 35, 187-203, (2000).
30. Andricopulo, A. D.; *Dissertação de Mestrado*, UFSC, Florianópolis-SC 1996.
31. Filho, C. V.; Campos, F.; Corrêa, R.; Yunes R. A.; Nunes, R. J.; *Química Nova*, v.26, 2,230-241, (2003).

## 7 ANEXOS

Espectro 1: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 23



Espectro 2: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 26