

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

ROGÉRIO CORRÊA

**SÍNTESE DE COMPOSTOS IMÍDICOS CÍCLICOS DE INTERESSE
BIOLÓGICO**

FLORIANÓPOLIS (SC), 1997.

ROGÉRIO CORRÊA

**SÍNTESE DE COMPOSTOS IMÍDICOS CÍCLICOS DE INTERESSE
BIOLÓGICO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Área de Concentração: Química
Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José
Nunes.

FLORIANÓPOLIS (SC), 1997.

Rogério Corrêa

**SÍNTESE DE COMPOSTOS IMÍDICOS CÍCLICOS DE INTERESSE
BIOLÓGICO**

Esta dissertação será julgada e aprovada para a obtenção do título de Mestre em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 14 de Março de 1997.

Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ricardo José Nunes
Orientador

Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho
UNIVALI

Profa. Dra. Marina Uieara
UFSC

Prof. Dr. Nito Ângelo Debacher
UFSC

RESUMO

A química e a atividade biológica de compostos imídicos cíclicos têm sido vastamente estudadas nos últimos anos. A grande versatilidade reacional das imidas cíclicas tem possibilitado a preparação de variados compostos, através de inúmeros métodos reacionais. Muitos dos compostos obtidos, nestes procedimentos reacionais, apresentam considerável interesse medicinal e industrial. Ensaio farmacológicos e microbiológicos tem demonstrado grande potencial analgésico, antimicrobiano, antiespasmódico, hipotensivo, hipolipdêmico, citostático, entre outros, em vários compostos imídicos cíclicos já produzidos. A utilização industrial de derivados imídicos continua a crescer nos mais variados campos, especialmente, na produção de polímeros. O presente trabalho descreve a síntese de maleimidas, succinimidas e citraconimidas, além de seus derivados sulfonados e adutos de Diels-Alder (nos derivados maleimídicos). Todas as sínteses apresentaram rendimentos satisfatórios sendo os compostos identificados por ressonância magnética nuclear, espectroscopia no infravermelho e análise elementar. Grande parte dos compostos obtidos apresentaram considerável atividade biológica em modelos de atividade antibacteriana e antifúngica (difusão radial em ágar ; contagem de colônias) e no modelo de dor induzida por ácido acético (modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% i. p.).

ABSTRACT

The chemistry and the biological activity of cyclic imidic compounds have been studied in recent years. The great reactional versatility of cyclic imides has made possible the preparation of many compounds, through several reactional methods. Several of the obtained compounds showed considerable medicinal and industrial interest. Microbiologic and pharmacologic assays have presented great analgesic, antimicrobial, antispasmodic, hipotensive, hipolipdemic and cytostatic potentials in various cyclic imidic compounds prepared during the last half of this century. The industrial use of the imidic derivatives has increased on numerous fields, specially, in polymer production. The present work describes the synthesis of maleimides, succinimides and citraconimides, besides its sulphonated derivatives and Diels-Alder adducts (in the maleimidic derivatives). All the compounds were synthesized in good yields. The obtained compounds showed biological activity in antibacterial and antifungic assays (radial diffusion in agar ; colony counting) and in acetic acid induced model of pain. All synthesized compounds were characterized by nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy and microanalysis.

SUMÁRIO

OBJETIVOS	v
CAPÍTULO I	1
<u>1. INTRODUÇÃO</u>	1
1.1 HISTÓRICO.....	1
1.2 ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A OBTENÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS.....	7
<u>2. PRINCIPAIS REAÇÕES UTILIZADAS - REVISÃO</u>	
<u>LITERATURA</u>	15
<u>2.1 CLOROSSULFONAÇÃO DE SISTEMAS AROMÁTICOS</u>	15
<i>2.2.1 Hidrocarbonetos</i>	22
<i>2.1.2 Éteres</i>	25
<i>2.1.3 Fenóis</i>	26
<i>2.1.4 Aldeídos e Cetonas</i>	27
<i>2.1.5 Amidas e Compostos Relacionados</i>	33
<i>2.1.6 Compostos Heterocíclicos</i>	35
<i>2.1.7 Diversos</i>	39
<i>2.1.8 Arilimidazóis Cíclicos</i>	41
<u>2.2 SÍNTESE DE IMIDAS</u>	43
<i>2.2.1 Conceito e Algumas Considerações acerca de Imidas</i>	43
<i>2.2.2 Preparação</i>	47
<i>2.2.2.1 Reação do Ácido Correspondente com Amônia</i>	47
<i>2.2.2.2 Ação de Amônia em Haletos de Ácido</i>	48
<i>2.2.2.3 Ação do Etóxido de Sódio em um Diéster</i>	49
<i>2.2.2.4 A Partir do Amidoéster Correspondente</i>	49
<i>2.2.2.5 A Partir da Diamida Correspondente ou do Sal de Amônio da</i>	49

<i>Monoamida</i>	
2.2.2.6 <i>Hidrólise Parcial da Nitrila e Ciclização da Amido-Nitrila</i>	50
2.2.2.7 <i>Métodos de Oxidação</i>	50
2.2.2.8 <i>Preparação de Imidas a Partir de Alcanos</i>	51
2.2.2.9 <i>Reação de Amidas Insaturadas Alifáticas com Monóxido Carbono</i>	51
<u>2.2.3 UTILIZAÇÃO DAS IMIDAS</u>	51
2.2.3.1 <i>Análise Qualitativa</i>	51
2.2.3.2 <i>Utilização Industrial</i>	52
a) POLÍMEROS SINTÉTICOS.....	52
b) ATIVADORES E ESTABILIZANTES.....	53
c) AGENTES VULCANIZANTES.....	54
d) ADITIVOS LUBRIFICANTES.....	55
e) CORANTES E AGENTES DE CLAREAMENTO.....	55
2.2.3.3 <i>Uso Biológico</i>	55
b) FUNGICIDAS E BACTERICIDAS.....	56
c) INSETICIDAS.....	57
2.2.3.4. <i>Uso Farmacológico</i>	59
a) SEDATIVOS, HIPNÓTICOS E ANTICONVULSIVOS.....	59
b) AGENTES HIPOTENSIVOS E DIURÉTICOS.....	61
d) ANTAGONISTAS DE BARBITURATO.....	62
2.3. CICLOADIÇÃO - A REAÇÃO DE DIELS-ALDER.....	63
2.3.1. <i>Dienófilos</i>	67
2.3.2. <i>Dienos</i>	69
2.3.3. <i>Reações em Água</i>	71
2.3.4. <i>Reações Sob Alta Pressão</i>	72

2.3.5. <i>Catálise por Ácido de Lewis</i>	73
CAPÍTULO II	75
3.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL: SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	75
<i>3.3.1. Síntese de Maleimidas e Derivados</i>	75
<i>3.3.2. Síntese de Succinimidas</i>	88
<i>3.3.3. Síntese de Adutos de Diels-Alder</i>	99
3.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	105
<i>3.4.1. Atividade Antibacteriana</i>	105
<i>3.4.2. Atividade Antifúngica</i>	106
<i>3.4.2.1. Método de Contagem de Colônias</i>	106
<i>3.4.2.2. Método da Difusão em Meio Sólido (processo cavidade- placa)</i>	107
<i>3.4.3. Atividade analgésica</i>	108
CAPÍTULO III	109
<u>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	109
4.1. SÍNTESE.....	109
<i>4.1.1. Imidas Cíclicas e Derivados Sulfonados</i>	109
4.2. ANÁLISE BIOLÓGICA.....	125
<i>4.2.1. Atividade Antibacteriana</i>	125
<i>4.2.2. Atividade Antifúngica</i>	135
<i>4.2.3. Atividade Analgésica</i>	140
<u>5. BIBLIOGRAFIA</u>	145

OBJETIVOS

- 1- Realizar uma revisão bibliográfica a fim de melhor situar a atualidade do tema e a utilização dos métodos propostos, bem como verificar os campos de aplicação dos compostos imídicos, além dos compostos sulfonílicos.
- 2- Sintetizar derivados sulfonados da N-fenilmaleimida, succinimida e citraconimida (sulfonamidas) tendo o grupamento sulfamoil ligado a substituintes possuidores de efeitos eletrônicos diversos, além de variar a distância da ligação do anel imídico ao anel aromático, através da presença de grupos metileno.
- 3- Produzir compostos com a estrutura básica idêntica aos derivados maleimídicos, mas com a adição de bases nitrogenadas (morfolina ou piperidina) na insaturação olefínica do anel imídico.
- 4- Sintetizar adutos de Diels-Alder utilizando a N-p-clorossulfonilfenilmaleimida como dienófilo e os dienos 6,6-difenilfulveno e 1-acetóxi-1,3-ciclohexadieno produzindo, em seguida, as correspondentes sulfonamidas.
- 5- Avaliar, qualitativamente, em modelos de atividade biológica, a maioria dos compostos sintetizados, no intuito de identificar quais os compostos mais ativos e quais os parâmetros a serem modificados a fim de atingir-se uma ação otimizada em futuros ensaios de avaliação e modificação estrutural (“screening”).

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

Desde o surgimento das primeiras civilizações, a humanidade vem utilizando compostos químicos no combate a moléstias causadas por microrganismos, os quais podem ser nocivos à sua própria saúde ou, ainda, suas culturas agrícolas.

Até o início do século, o número e o campo de ação dos pesticidas existentes eram bastante limitados e grande parte dos medicamentos comercializados até então era obtida, quase que exclusivamente, de duas formas: a primeira era a utilização de produtos naturais, através de extratos e tinturas, que comprovadamente possuíam substâncias bioativas. A segunda era a preparação de formulações com composição baseada em poucas substâncias sintéticas, de ação muitas vezes limitada, e farta em reações adversas e efeitos colaterais. A prática de modificações estruturais nas substâncias responsáveis pelas atividades biológicas, com a finalidade de obter-se uma ação otimizada, era, ainda, incipiente (KENNEDY, 1963 ; BURGER, 1964 ;1967 ; ARIENS, 1966 ; 1975 ; GOLDSTEIN et al, 1968 ; BLACK et al, 1968 ; RUNTI, 1969).

Durante séculos a humanidade usou extratos vegetais ou de órgãos animais para o tratamento de várias doenças. Devido aos bons efeitos produzidos por estes remédios, a medicina popular, em todo o mundo, tem sido extensivamente explorada. Diversos medicamentos usados hoje em dia - especialmente antibióticos, vitaminas e hormônios - resultaram da purificação destes extratos, e do isolamento e identificação de seus princípios ativos. Cento e

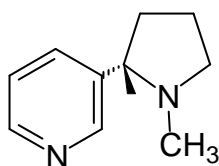
setenta medicamentos que eram oficializados na *United States Pharmacopoeia* ou no *National Formulary* eram empregados pelos índios norte-americanos, na década de 70. Em 1960, 47% dos medicamentos receitados pelos médicos nos Estados Unidos provinham de fontes naturais, sendo, em sua maioria, antibióticos (KOROLKOVAS, 1973^a).

Além das preocupações inerentes à manutenção de boas condições de saúde, na busca incessante para atingir uma melhor qualidade de vida, o ser humano tem continuamente tentado produzir suprimentos adequados de alimentos. As principais contrariedades existentes sempre foram as intempéries naturais e as pragas e doenças agrícolas. Com relação às intempéries, só muito recentemente o homem atingiu a evolução tecnológica que possibilita a efetiva previsão meteorológica e muitas vezes, a prevenção de catástrofes naturais. Por outro lado, contra as pestes agrícolas, desde antes de Cristo, vem sendo realizados esforços no sentido de dizimá-las.

Doenças mencionadas por diversos profetas, entre eles Amos (760 A.C.) (Cremllyn, 1971) eram a mesma doença da ferrugem que, até hoje, acomete os cereais sendo responsável por enormes perdas. Theophrastus (300 A.C.) (Cremllyn, 1971) descreveu muitas doenças vegetais conhecidas até hoje como doença da queimada e doença da cicatriz, por exemplo. Há, também, muitas referências no velho testamento às pragas do Egito. Nelas, observamos que o gafanhoto foi o principal responsável pelos danos, e mesmo hoje em dia, gafanhotos causam muitos danos às plantações, principalmente na África (HASSALL, 1969 ; CREMLYN, 1971).

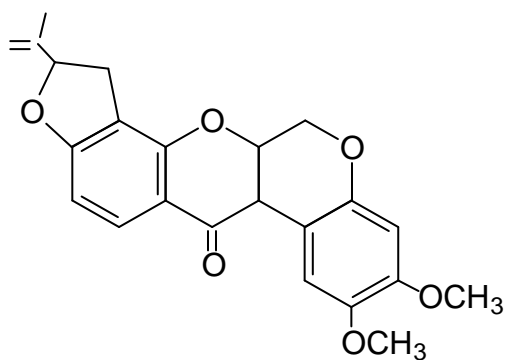
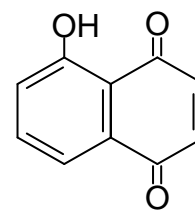
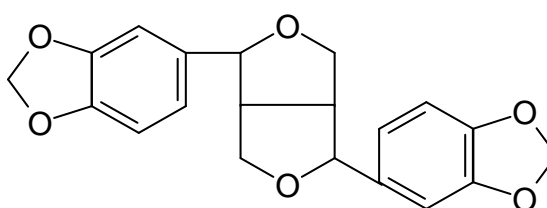
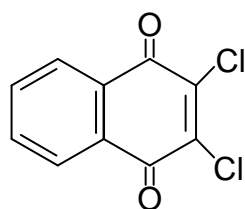
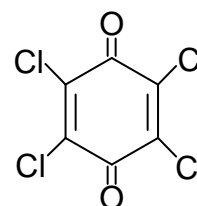
A idéia de combater as pestes agrícolas, através do uso de produtos químicos, não é nova. O enxôfre era conhecido por prevenir “doenças agrícolas”, tão bem quanto repelir insetos, antes de 1000 A.C. e seu uso como fumigante (ação

desinfetante alcançada através da queima do produto com consequente produção de fumaça) foi mencionado por Homero. Pliny (79 D.C.) evocou o uso do arsênico como inseticida e no século XVI os chineses aplicavam quantidades moderadas de compostos de arsênio com esta finalidade (CREMLYN, 1978). No século XVII, o primeiro inseticida de ocorrência natural, a nicotina (1), isolada a partir de extratos de folha de tabaco, foi usado no controle de doenças em ameixeiras e na eliminação de besouros. Hamberg propôs cloreto mercúrico como preservativo da madeira (1705) e cem anos depois, Prévost descreveu a inibição de doenças agrícolas através do sulfato de cobre (HORSFALL, 1956).

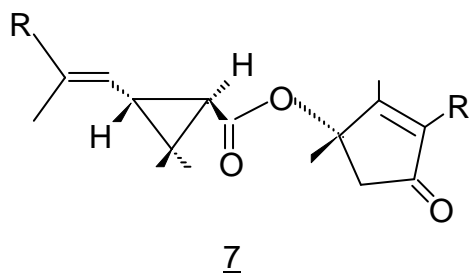


1

Por volta de 1850, importantes inseticidas naturais foram introduzidos: a rotenona (2), isolada à partir de raízes da planta *Derris elliptica* e o piretro (7), à partir de flores da família do crisantemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*), além da já citada nicotina e da juglona (3), extraída da noqueira (*Juglans sp*). O conhecimento da ação pesticida da juglona levou ao desenvolvimento de outras quinonas, como os fungicidas diclona (5) e cloranil (6) (GREEN et al, 1985). Estes compostos ainda são vastamente usados como inseticidas.

23456

Deve-se dar um destaque especial ao piretro, que de longe, é o inseticida mais popular. A importância quanto ao uso do piretro está no seu efeito rápido (“knock down”) contra insetos voadores, combinado com sua baixa toxicidade para mamíferos. O piretro é uma mistura de ésteres do ácido crisantêmico, encontrado, também, associado à pequenas porções de sesamina (4), mais abundantemente encontrada no óleo do sésamo (CREMLYN, 1978).



Constituintes do Piretro:

Piretrina I (35%)	R = CH ₃	R' = -CH ₂ CH=CH-CH=CH ₂
Piretrina II (32%)	R = COOCH ₃	R' = -CH ₂ CH=CH-CH=CH ₂
Cinerina I (10%)	R = CH ₃	R' = -CH ₂ CH=CH-CH ₃
Cinerina II (14%)	R = COOCH ₃	R' = -CH ₂ CH=CH-CH ₃
Jasmolina I (5%)	R = CH ₃	R' = -CH ₂ CH=CH-CH ₂ CH ₃
Jasmolina II (4%)	R = COOCH ₃	R' = -CH ₂ CH=CH-CH ₂ CH ₃

Apesar de tantas descobertas, com o passar do tempo, além da necessidade de uma maior efetividade na atividade biológica (principalmente, causada pelo aparecimento de novas doenças infecciosas e novas moléstias vegetais), o consumo de pesticidas e medicamentos foi acentuando-se a nível de determinar um desequilíbrio quali e quantitativo entre a demanda existente e a reserva natural de produtos até então conhecida e estudada (matéria-prima). Isso fez com que os estudos fossem direcionados para a preparação de novos produtos, especialmente através de projetos na área da química orgânica, o que determinou, então, uma maior atenção aos compostos sintéticos, vistos na época com reservas, muito especialmente por necessitarem de ousados projetos a nível industrial.

Pode-se imaginar a dificuldade que representava, no século passado, ou mesmo no início deste século, a instalação de novos processos químicos industriais que aliassem rotas sintéticas eficientes e economicamente viáveis.

Apesar das dificuldades e resistências, os resultados, a nível de atividade biológica, obtidos com os compostos sintéticos, e a evolução tecnológica atingida, especialmente nesta segunda metade de século, foram tão substanciais, que até mesmo os mais céticos reconheceram o papel fundamental que os “sintéticos pioneiros” poderiam desempenhar na sociedade moderna. E são exatamente estes primeiros produtos produzidos os precursores dos, tecnologicamente evoluídos, pesticidas biodegradáveis, antibióticos modernos, medicamentos de última geração.

Mais uma vez, situando-se historicamente, pode-se dizer que em um primeiro momento, o desenvolvimento da sequência clássica da química dos produtos naturais que consistia em etapas que vão da observação das atividades farmaco-biológicas de um extrato natural ao isolamento e identificação dos compostos responsáveis pela atividade observada, ganhou uma nova etapa que seria a síntese de análogos ativos. O exemplo mais eloquente da importância da síntese de tais análogos, talvez, seja o do próprio piretro. Sabe-se que o uso de tal produto, na agricultura, tem sido limitado devido à sua instabilidade em presença de ar e luz. Este fato levou ao desenvolvimento de novos inseticidas através de modificações estruturais inspiradas nos constituintes do piretro, surgindo, assim, várias gerações de produtos conhecidos como piretróides sintéticos.

Em consonância com os acontecimentos, a síntese orgânica firmou-se como ramo de pesquisa independente e eficientes métodos de projeção de novas drogas (“design of drugs”) foram desenvolvidos, além da evolução alcançada nos procedimentos de caracterização, através do desenvolvimento da espectroscopia e da modelagem molecular. Vê-se aí que não somente a indústria experimentou um grande salto qualitativo neste século, mas, também (e por que não dizer principalmente), a pesquisa científica nos ramos da química orgânica e da química

farmacêutica, amadureceu a ponto de produzir muitas soluções emergenciais para a sociedade moderna.

Desde o final da década de 40, os pesquisadores vem produzindo um grande volume de trabalhos importantes no intuito de sintetizar novos compostos bioativos, (FRIEDMANN et al, 1949 ; KITTLESON, 1951 ; GATES, 1960 ; TORGENSON et al, 1963 ; FUGINAMI et al, 1972 ; NUNES, 1986 ; PAVLOV, 1990 ; CECHINEL FILHO et al, 1994^a ; 1994^b) e conciliar uma maior efetividade na atividade biológica, com a menor ocorrência de efeitos colaterais e reações adversas nos quimioterápicos, além de uma maior especificidade nos pesticidas obtidos.

1.2 ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A OBTENÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS

No que tange à produção de medicamentos, sabe-se que até o final da década de 70 estes provinham das seguintes fontes, nas respectivas proporções (MOORE, 1951 ; HARPER, 1962 ; BYNUM, 1970) :

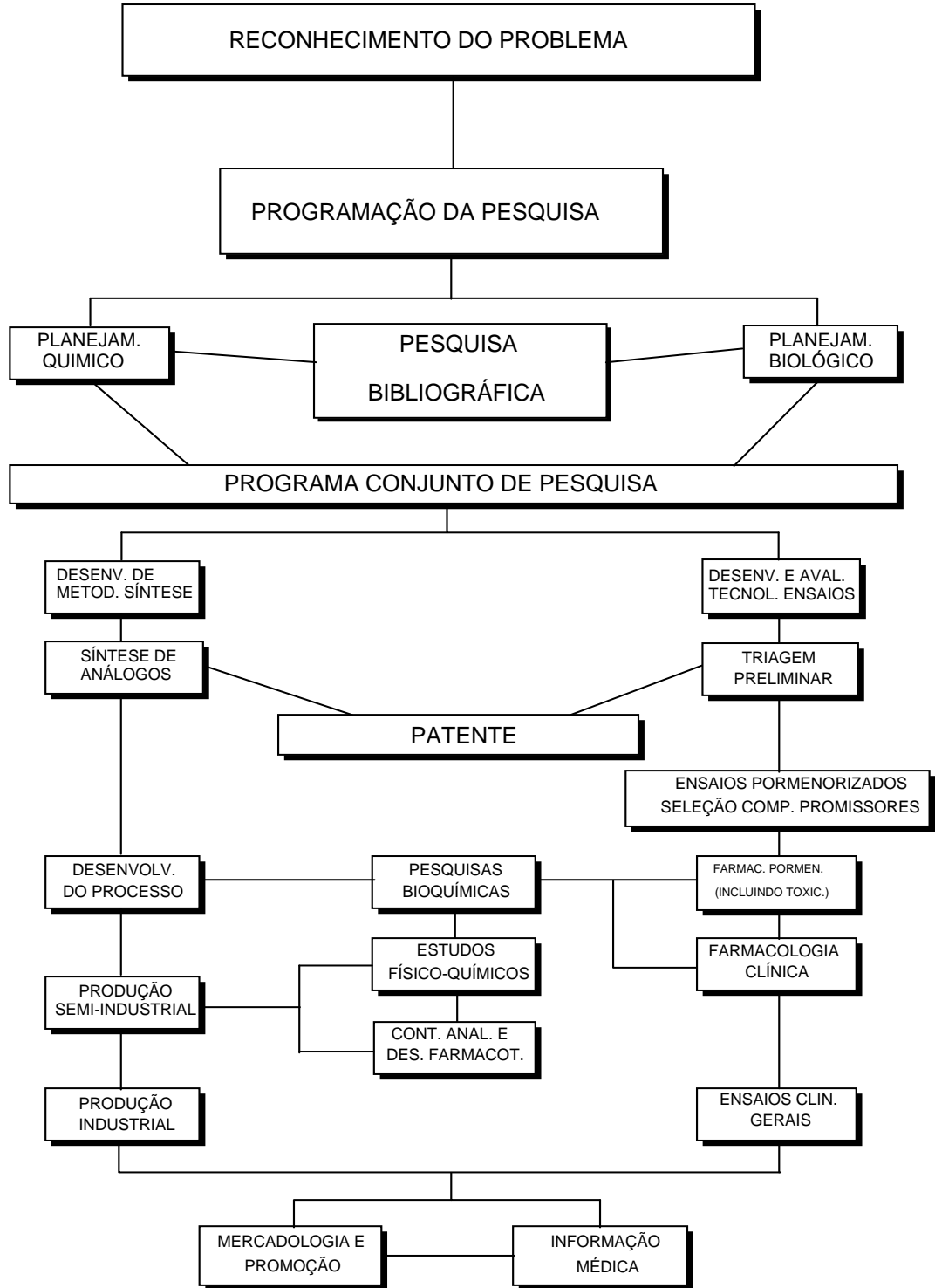
1. Síntese orgânica - 50 %
2. Micróbios - 12 %
3. Minerais - 7 %
4. Plantas superiores - 25 %
5. Animais - 6 %

Atualmente, sabe-se que o percentual de substâncias sintéticas, utilizadas como fármacos, atinge cerca de 75% do total de fármacos utilizados no mundo. Este percentual supera o dos medicamentos baseados em substâncias não sintéticas (ROTH et al, 1988 ; BARREIRO, 1991), onde, entretanto, encontram-se a maioria

daqueles que são empregados em forma enantioméricamente pura (digitálicos, antibióticos, alcalóides) (BARREIRO, 1991).

A introdução de novos medicamentos na terapêutica é, atualmente, muito onerosa. Calcula-se que no início da década de 70, nos Estados Unidos, gastava-se de 25 a 28 milhões de dólares para introduzir um novo medicamento na terapêutica (WINTERSTEINER, 1971). Atualmente, calcula-se que o mercado mundial de produtos farmacêuticos supere a marca dos 116 bilhões de dólares. A América Latina, incluindo o Brasil, participa com 6.600 bilhões deste total, compreendendo mais de duas dezenas de países, inclusive as nações do caribe. Deste total, 2.1 bilhões de dólares correspondem ao mercado farmacêutico brasileiro, que comportando cerca de 150 milhões de pessoas, corresponde a 1,8% do mercado mundial e ocupa, portanto, o sétimo lugar (BARREIRO, 1991).

É fácil compreender o motivo do alto custo de produção e comercialização, quando se levam em consideração as várias e dispendiosas fases compreendidas na gênese de um medicamento (KOROLKOVAS, 1968 ; 1970 ; 1972^a ; 1972^b ; 1973^a ; 1973^b ; BARREIRO, 1991 ; SILVERMAN, 1992 ; MONTANARI, 1995), que podem ser resumidas segundo o fluxograma de RUBIN - Quadro I (RUBIN, 1972);



GÊNESE DE UM MEDICAMENTO

Quadro I

É notório, que torna-se cada vez mais difícil desenvolver novos medicamentos. Em 1958, das 14.600 substâncias sintetizadas e avaliadas como medicamentos potenciais, somente 44 encontraram aplicabilidade clínica. Em 1964, a proporção foi, ainda, menor: 150.000 para 17. Portanto, a probabilidade de produzir um novo medicamento que era de 12.000 para 1 em 1958, baixou para 40.000 para 1, em 1964 (KOROLKOVAS, 1973^b). Segundo Franke (FRANKE, 1984), de cada 10.000 produtos químicos testados, em média, apenas um chega a ser introduzido na terapêutica, o que confirma a tese de que a produção de um novo medicamento é extremamente difícil.

Nos últimos anos, em torno de 90 % dos novos medicamentos foram desenvolvidos na indústria, 9 % nas universidades e apenas, 1 % nos laboratórios de pesquisa governamentais. Esta constatação permanece como perspectiva realista para os anos 90 (KOROLKOVAS e FERREIRA, 1989).

Calcula-se que, até meados da década de 70, foram avaliadas mais de 15.000 sulfas, 40.000 tuberculostáticos potenciais, 50.000 antimaláricos potenciais, 50.000 compostos organofosforados como pesticidas potenciais, 130.000 esquitossomicidas potenciais, 250.000 antineoplásicos potenciais (RUBIN, 1972).

No ano de 1979 já haviam 14.500 compostos efetivos, biologicamente testados. Até o final do século, este número anual deverá dobrar, o que significa que os testes deverão ser mais rápidos e a modificação dos procedimentos deve ser estudada, quando se fizer necessário (PRATES, 1992).

O arsenal terapêutico está, agora, relativamente bem suprido com diversos tipos de medicamentos, tais como antihistamínicos, antiespasmódicos, ganglioplégicos, miorrelaxantes e barbitúricos. Por esta razão, novos medicamentos, pertencentes a uma destas classes, atraem pouco interesse (KOROLKOVAS, 1973^b).

Por outro lado, devido à situação atual da terapêutica, grande esforço está sendo efetuado para introduzir novos agentes anti-infecciosos, agentes anti-neoplásicos, agentes cardiovasculares, medicamentos para sistemas endócrinos e medicamentos que atuem no sistema nervoso central, entre muitos outros.

No processo de descobrir novos medicamentos, todas as substâncias químicas disponíveis são submetidas a uma variedade de ensaios farmacobiológicos, na esperança de que algumas manifestem uma atividade útil. Sendo essencialmente um método empírico, não é de se surpreender que esta maneira de descobrir novos medicamentos não seja muito recompensadora. Calculou-se que, para introduzir na terapêutica um novo anti-convulsivante, mediante este processo, seria preciso submeter à triagem 500.000 compostos químicos (RUBIN, 1972).

Uma variante deste método é a triagem empírica “racionalmente dirigida”. Ela foi usada durante a II^a guerra mundial para descobrir novos anti-maláricos (WISELOGLE, 1946): de mais de 14.000 compostos e produtos químicos preparados e ensaiados por diversas instituições em onze países, apenas poucos - todos eles já conhecidos - foram selecionados para ensaios clínicos. Outro exemplo é a procura de novos antibióticos oriundos de diversos microrganismos e plantas superiores. Desde 1940, tão logo a comunidade científica ficou ciente da ação antibacteriana da penicilina, esta ampla triagem empírica, em grande escala, resultou na descoberta de muitas centenas de antibióticos, mas somente trinta ou quarenta foram usados em medicina humana ou veterinária até meados da década de 70 (KOROLKOVAS, 1973^b).

Um terceiro exemplo de triagem empírica racionalmente dirigida é o isolamento e identificação de produtos do metabolismo de medicamentos. Verificou-se que diversos medicamentos são em si mesmos inativos, mas devem a sua ação aos metabólitos. Tal é o caso, por exemplo, da acetanilida e

acetofenetidina: estes dois medicamentos são metabolizados a acetaminofeno, que exerce a principal ação analgésica. Por esta razão, o acetaminofeno foi introduzido na terapêutica, ao lado da acetanilida e acetofenetidina, há muito tempo conhecidas (ROTH et al, 1988).

A modificação molecular é o método mais usado e o mais recompensador na obtenção de medicamentos (SCHUELER, 1964 ; 1960 ; ARIENS, 1966 ; 1970-1975 ; RUNTI, 1969 ; KOROLKOVAS, 1989 ; FRANKE, 1984 ; MONTANARI, 1995). Tal método constitui um desenvolvimento natural da química orgânica. Basicamente, consiste em tomar uma substância química bem caracterizada, de ação biológica conhecida, como modelo ou protótipo e daí sintetizar e ensaiar novos compostos que sejam congêneres, homólogos, ou análogos estruturais do medicamento matriz. A modificação molecular apresenta diversas vantagens (SCHUELER, 1960):

- Maior probabilidade de os congêneres, homólogos e análogos apresentarem propriedades farmacológicas semelhantes às do protótipo, do que aqueles compostos selecionados ou sintetizados a esmo.
- Possibilidade de obter produtos farmacologicamente superiores.
- Probabilidade de ser mais econômica a produção de novos medicamentos.
- Síntese semelhante à do protótipo, com economia de tempo e dinheiro.
- Os dados obtidos poderão elucidar a relação entre estrutura e atividade.
- Emprego dos mesmos métodos de ensaios biológicos utilizados para o protótipo.

São dois os objetivos deste método: (a) descobrir o grupamento farmacofórico essencial, isto é, a característica da molécula que confere ação farmacológica ao medicamento ; (b) obter medicamentos que apresentem propriedades mais desejáveis, que o protótipo, em potência, especificidade,

duração de ação, facilidade de aplicação, ou administração, ou manejo, estabilidade, custo de produção. “ENCAIXAR SAR”

No que se refere aos pesticidas, sabe-se que a década de 30 representou o início da era dos modernos pesticidas orgânicos sintéticos. Exemplos importantes são a introdução de inseticidas da família dos alquiltiocianatos (1930), salicilanilidas (Shirlan - 1931), a primeira classe de fungicidas orgânicos - os ditiocarbamatos (1934) - disponíveis como sprays foliares para o controle de um grande número de fungos patogênicos, o dinocap (1936) e o cloranil (1938), como fungicidas de proteção. Outros compostos orgânicos usados durante este período foram o azobenzeno, o dibrometo de etileno, o óxido de etileno, o brometo de metila, e o dissulfeto de carbono, como fumigantes. Em 1939, Müller descobriu as poderosas propriedades inseticidas do diclorodifeniltricloroetano ou DDT, e depois de bem sucedidos testes, ele foi sintetizado em maior escala em 1943 e logo tornou-se o inseticida mais amplamente usado em todo o mundo. Apesar dos problemas causados pelos efeitos de acúmulo e toxidez em animais superiores e a sua pouca biodegradabilidade, são notórios os benefícios alcançados por seu intermédio, como, por exemplo, aqui no Brasil, o controle da malária, através da erradicação do mosquito transmissor (KOROLKOVAS, 1973^b).

A preocupação com a relação entre efetividade e a ocorrência de efeitos colaterais e reações adversas, torna visível um problema inerente às modificações estruturais: a potencialização de um efeito desejado, muitas vezes, resulta num conjunto de efeitos indesejados (MELLANBY, 1970 ; MARTIN, 1973).

Previsivelmente, muitos dos trabalhos recentes tem caminhado no sentido de fazer um “retorno às origens”. Seja no caso da utilização a nível microbiológico, seja em aplicações, propriamente, farmacológicas, o retorno aos compostos sulfonílicos (sulfas e derivados), bem como a maior investigação das propriedades

biológicas das imidas cíclicas, foi bastante natural, uma vez que os modernos produtos de amplo espectro, apesar da incontestável efetividade, não tem correspondido de maneira eficaz à constante procura por maior segurança na administração de medicamentos (NUNES, 1986 ; CHAPMAN Jr. et al, 1989 ; PAVLOV et al, 1990 ; PRATES, 1992 ; REYNOLDS et al, 1994 ; ASBURY et al, 1994 ; SUÁRES et al, 1994). O mesmo raciocínio vale, também, para os modernos pesticidas sistêmicos, os quais possuem um mecanismo de ação que permite que as substâncias químicas entrem em contato íntimo com os tecidos da planta hospedeira, podendo penetrar efetivamente e mover-se através do sistema vascular do vegetal. Isto, em última análise, faz com que aumentem consideravelmente as possibilidades de verificar-se a ocorrência de toxidez ou reações adversas às esperadas (CREMLYN, 1978).

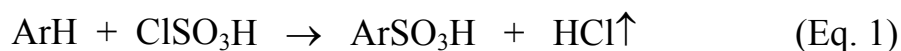
O desafio de produzir medicamentos, pesticidas, e tantos outros compostos sintéticos, que satisfaçam grande parte das necessidades da sociedade moderna, permanece atual e é nesse caminho que este trabalho se enquadra, tentando, através de reações conhecidas da síntese orgânica, como a produção de imidas cíclicas a partir de anidridos de ácidos dicarboxílicos, as reações de clorossulfonação aromática - vastamente utilizadas na produção de sulfonamidas biologicamente ativas - a substituição nucleofílica, a cicloadição - adutos de Diels-Alder farmacologicamente ativos - e da utilização de métodos de seleção e planejamento de drogas, fornecer alguns compostos inéditos que possam ser uma fonte significativa para uma “triagem”, utilizando testes de atividade biológica (“screening”). Não pode-se esquecer que o referido processo de triagem serve, apenas, como um indicativo para o monitoramento das possíveis modificações estruturais nos compostos obtidos.

2.PRINCIPAIS REAÇÕES UTILIZADAS - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CLOROSSULFONAÇÃO DE SISTEMAS AROMÁTICOS

Poucos trabalhos para o estudo do mecanismo de clorossulfonação com ácido clorossulfônico têm sido desenvolvidos e a natureza das espécies eletrofílicas envolvidas ainda é incerta (NUNES, 1986 ; BASSIN et al, 1991 ; PRATES ; 1992).

Estudos de dados termodinâmicos indicaram que quando um composto aromático reage com quantidade equimolar de ácido clorossulfônico, a primeira etapa fornece o ácido arilsulfônico correspondente. Na presença de um excesso de reagente, o ácido arilsulfônico é lentamente convertido no cloreto de sulfonila correspondente, com liberação de ácido sulfúrico (YASNITSKII, 1953).



Estudos do mecanismo de reação do benzeno com quantidade equimolar do ácido clorossulfônico mostram que o produto majoritário foi o ácido benzenossulfônico (Eq. 1, Ar = C₆H₅), juntamente com pequena quantidade de difenilsulfona ((C₆H₅)₂SO₂). Já com excesso de reagente, o cloreto de benzenossulfonila foi obtido (Eq. 2, Ar = C₆H₅) (CHIZHIK e PASSET, 1975).

A determinação das constantes de equilíbrio para a segunda reação (Eq. 2), com diferentes substratos mostrou que esta é reversível (SPRYSKOV E KUZMINA, 1958).

A reversibilidade da etapa de clorossulfonação (Eq. 2) significa que as condições experimentais devem ser ajustadas para se atingirem bons rendimentos

dos produtos desejados. Assim, um excesso de ácido clorossulfônico pode ser usado para que a reação se complete (NUNES, 1986 ; BASSIN et al, 1991 ; PRATES, 1992).

Foi observado que os rendimentos são melhores quando se tem 5 equivalentes do ácido clorossulfônico para 1 equivalente do substrato e quando a reação é feita a baixas temperaturas com redução gradual do substrato (SWINARSKI et al, 1973 ; CAVAGNA et al, 1978 ; PRATES, 1992).

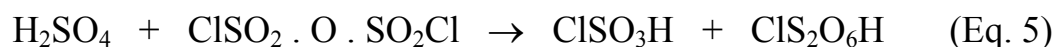
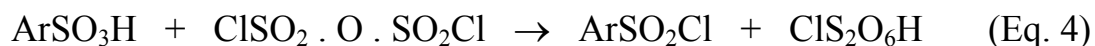
O rendimento da etapa de cloração (Eq. 2) pode ser também melhorado pela remoção do ácido sulfúrico formado. Uma alternativa seria a adição do cloreto de sódio ao meio reacional (GILBERT, 1965). Entretanto, esta alternativa não foi satisfatória, conforme relatado na literatura (LEVINA et al, 1958 ; KOZLOV et al, 1962), uma vez que a conversão do ácido clorossulfônico no ânion clorossulfonato, não reativo, reduziria o rendimento do cloreto de sulfonila.



Em condições ideais, o ácido sulfúrico pode ser removido pela sua conversão em ácido clorossulfônico. Isto pode ser conseguido utilizando-se tetracloreto de carbono, enxôfre e cloro (GILBERT, 1977) e também pelo uso do trióxido de enxôfre na presença do cloreto de hidrogênio (SWINARSKI et al, 1973).

Uma combinação de cloreto de sódio e tetracloreto de carbono permite uma redução na quantidade de ácido clorossulfônico necessária. Além disso, o uso do cloreto de tionila, um solvente clorante, tem mostrado ser útil na redução da quantidade do ácido clorossulfônico (GILBERT, 1977).

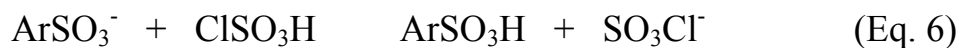
O poder sulfonante do anidrido clorossulfônico ($\text{Cl}_2\text{S}_2\text{O}_5$) é menor que o do ácido clorossulfônico. Entretanto, a adição do anidrido ao meio reacional aumenta o rendimento do cloreto de arilsulfonila, provavelmente devido à conversão do ácido sulfônico e ácido sulfúrico em cloreto de sulfonila (Eq. 4). e ácido clorossulfônico (Eq. 5), respectivamente (SPRYSKOV e KARAVAEV, 1952).



A velocidade relativa de sulfonação dos cloretos de sulfonila, ácidos sulfônicos e ânion sulfonato com o ácido clorossulfônico é a seguinte:



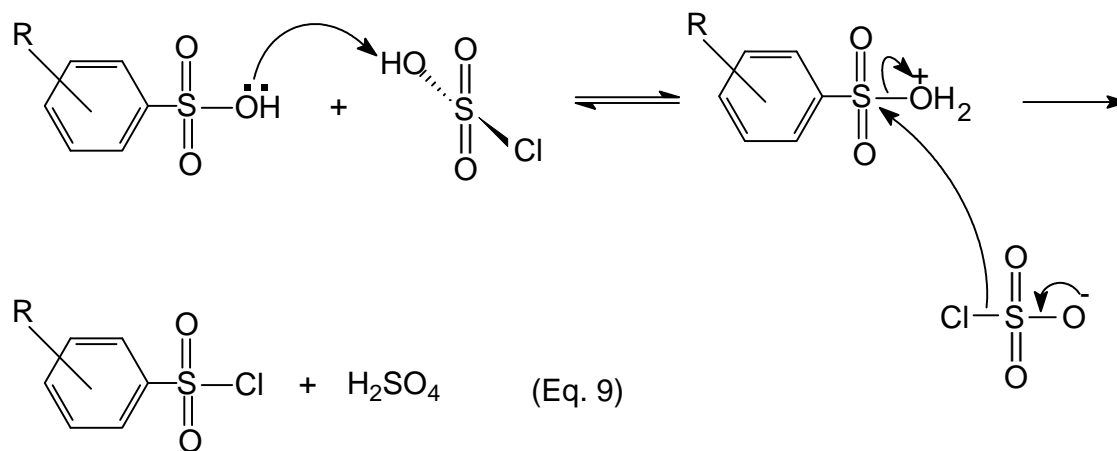
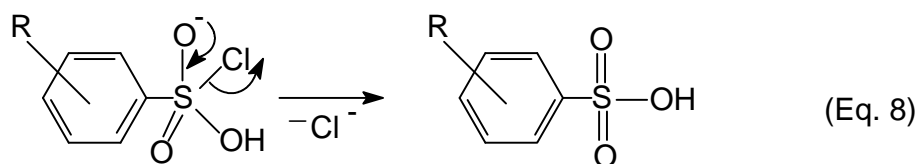
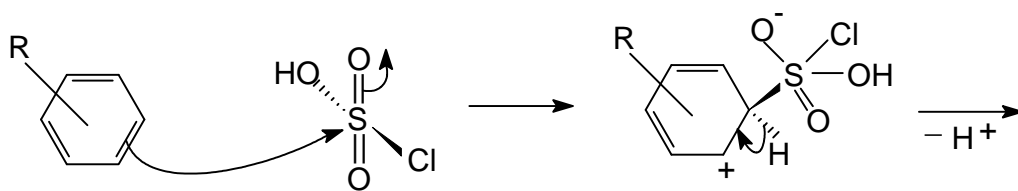
Esta ordem é estabelecida de acordo com a conversão do ácido clorossulfônico em cloreto de sulfonila, podendo ser explicada em termos dos dois últimos substratos que consomem parte do reagente (SPRYSKOV e GNEDIN, 1964).



Na reação da maioria dos compostos aromáticos com excesso de ácido clorossulfônico (reação de substituição eletrofílica aromática), o mecanismo de formação do ácido sulfônico intermediário e do produto final pode ser representado

da maneira descrita no Quadro II, onde R representa qualquer grupo substituinte no anel aromático, sem especificar seu efeito orientador na formação do complexo σ (sigma) e do produto final (NUNES, 1986 ; PRATES, 1992).

Há pouca informação precisa a respeito dos detalhes mecanísticos destas duas reações. Parece, no entanto, razoável admitir que a espécie eletrofílica envolvida seja o ácido clorossulfônico. Entretanto, a altas temperaturas, a reação abaixo é mais favorecida (NUNES, 1986 ; PRATES, 1992):



Quadro II

Portanto, nessas condições, o trióxido de enxôfre também pode atuar como eletrófilo no processo de sulfonação (BASSIN et al, 1991).

Estudo cinético para a conversão do p-diclorobenzeno no 2-cloreto de sulfonila correspondente pelo ácido clorossulfônico concorda com o mecanismo da reação em duas etapas através do ácido sulfônico intermediário (KOSHELEV e BORODAEV, 1980).

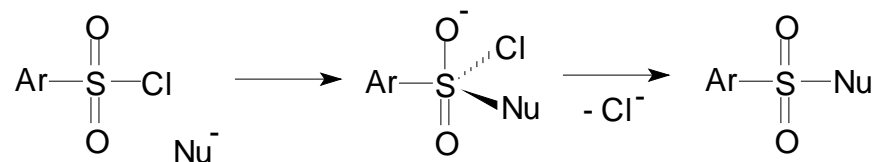
As condições ótimas de clorossulfonação de compostos aromáticos variam muito e dependem da natureza do substrato (GILBERT, 1977). No caso de substituintes doadores de elétrons no anel aromático as reações ocorrem em condições brandas, sendo a substituição orientada orto e para. Dessa forma, um excesso relativamente pequeno de ácido clorossulfônico (mínimo de 2 equivalentes) é necessário à baixas temperaturas (- 5⁰C a 30⁰C), tanto na presença quanto na ausência de solvente, como por exemplo clorofórmio e diclorometano. Por outro lado, com grupos substituintes retiradores de elétrons, as reações ocorrem com dificuldade. Essas reações requerem tratamento prolongado com excesso de reagente a elevadas temperaturas (100 - 150⁰C), levando à sulfonação na posição meta (WAGNER e ZOOK, 1965).

Os cloretos de arilsulfonila podem ser prontamente isolados pela adição em água gelada, seguida de rápida filtração, ou por extração com solventes orgânicos. Por outro lado, os ácidos sulfônicos, que poderiam ser eventualmente formados, são solúveis em água. Os cloretos de arilsulfonila são, em geral, de difícil purificação, sendo muito sensíveis à umidade que leva à sua decomposição. Geralmente, são caracterizados quimicamente pelo tratamento com reagentes nucleofílicos, como por exemplo aminas, álcoois, fenóis, hidrazinas e azidas

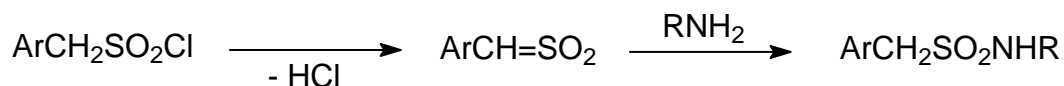
(SPRYSKOV e GNEDIN, 1964 ; ANDERSON, 1982 ; NUNES, 1986). As sulfonamidas, em particular, após recristalização, são geralmente sólidos cristalinos bem definidos (SUTER, 1944 ; ANDERSON, 1982).

Estudos cinéticos revelam que a reatividade do cloreto de benzenossulfonila é alta frente às aminas (ROSS et al, 1974). O cloreto de 2-tiofenossulfonila reage com anilinas substituídas mais lentamente do que com o cloreto de benzenossulfonila, indicando um decréscimo na eletrofilia do átomo de enxôfre (ABERLIN e BUNTON, 1970 ; CREASEY e GUTHRIE, 1971).

As reações de substituição nucleofílica dos cloretos de arilsulfonila seguem, geralmente, o mecanismo de adição - eliminação (CIUFFARIN e SENATORE, 1974).



Estudos cinéticos envolvendo troca isotópica de cloro indicaram que as reações com ArSO_2Cl ocorriam por um mecanismo de deslocamento sincronizado do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, via estado de transição trigonal bipiramidal. Por outro lado, com os cloretos de arilsulfonila do tipo $\text{ArCH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ ocorriam pelo mecanismo do sulfeno e não pelo deslocamento direto no átomo de enxôfre.



Os métodos, espectrométricos são de fundamental importância para a confirmação do grupo sulfonila, seja nos cloretos de sulfonila, ou nos derivados

formados. Assim, nos espectros de infravermelho, geralmente, são observadas duas bandas de absorção características a 1350 cm^{-1} e 1150 cm^{-1} , as quais correspondem às frequências de estiramento assimétrico e simétrico da ligação S-O, respectivamente (CREMLYN e WATERS, 1964 ; SILVERSTEIN, 1981 ; NUNES, 1986).

Os espectros de massa dos derivados sulfonílicos fornecem também informação a respeito da presença desse grupo, pois observa-se a presença de fragmentos relativos à perda do grupo SO_2 (BASSIN et al, 1991).

Além disso, a espectrometria de RMN^1H permite investigar padrões de substituição no anel aromático usando análise aproximada de primeira ordem (BASSIN et al, 1991).

Uma revisão da literatura, no que concerne aos tipos de substratos susceptíveis à reação de clorossulfonação, nos mostra várias possibilidades:

2.2.1 Hidrocarbonetos

A reação do benzeno com ácido clorossulfônico forneceu altos rendimentos de cloreto de benzenossulfonila (90-97%) (SCHENK et al, 1979 ; PFISTER et al, 1979). Este foi produzido, também, em processo contínuo com alto rendimento (87,6%) (AURNHAMMER e LUDWIG, 1973).

A reação do tolueno com ácido clorossulfônico, entre -80 e $10\text{ }^\circ\text{C}$, forneceu o cloreto de p-toluenossulfonila (BIRUM e JANSEN, 1987) com rendimentos variáveis, sendo menores à temperaturas mais baixas (SPRYSKOV e GNEDIN, 1963). A reação produz, também, uma mistura de isômeros (KULKARNI e SHAH, 1955), onde o rendimento do isômero **para** aumenta consideravelmente com a

adição de cloreto de amônia (OTEM e SCHAFFER, 1972) e pela adição de catalisadores (OGNYANOV e ZAGOROVA, 1956).

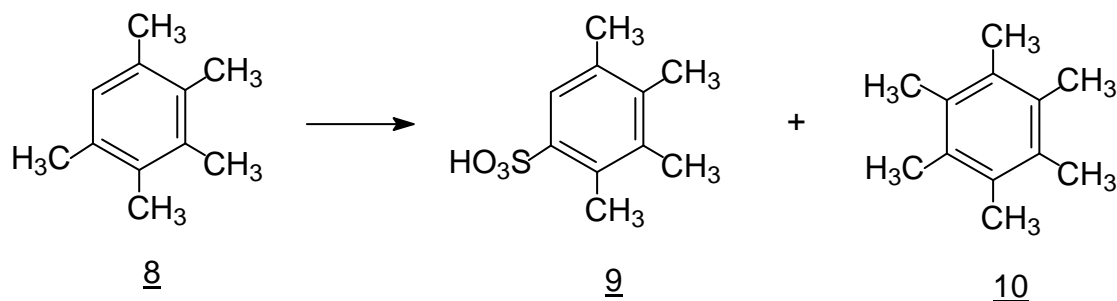
A relação entre os isômeros **para** e **orto** mostrou ser dependente da relação molar entre o tolueno e o ácido clorossulfônico (KULKARNI e SHAH, 1955).

Etilbenzeno (BATCHELOR e GORVIN, 1964 ; HODSON e BATCHELOR, 1978), 1-feniloctano, fenilciclohexano e isopropilbenzeno (cumeno) (BIRUM E JANSEN, 1987) sofrem clorossulfonação na posição **para**. A regioselectividade da clorossulfonação de uma série de alquilbenzenos [C₆H₅-R, onde R = CH₃, C₂H₅, e CH(CH₃)₂] indicam que efeitos estéricos são importantes (KRYLOV e ODINTSOVA, 1982).

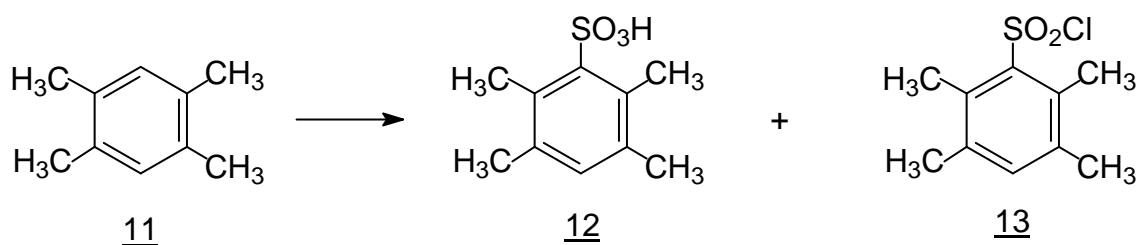
No p-nitrotolueno, a substituição pelo grupo cloreto de sulfonila ocorreu na posição **orto** ao grupo metila (SAITO et al, 1986).

A reação do o-xileno com o ácido clorossulfônico forneceu o cloreto de 2,3-dimetilbenzenossulfonila (CHUDINOVA et al, 1977).

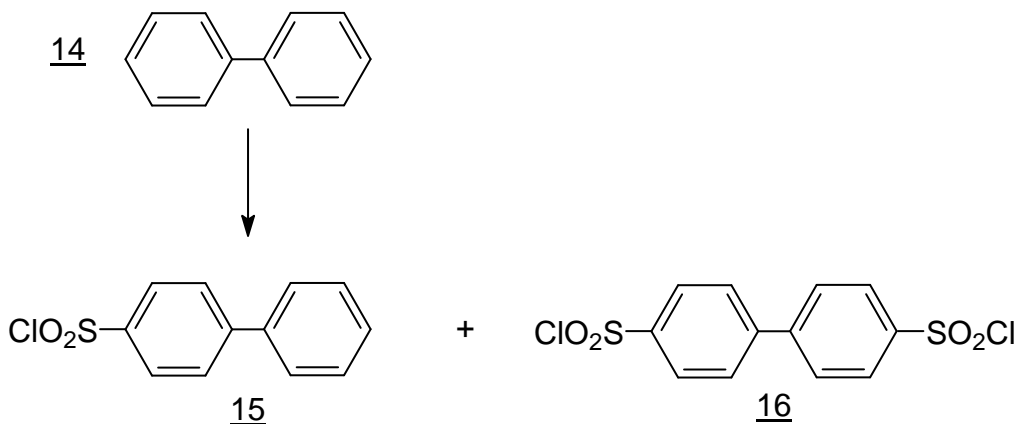
A sulfonação e clorossulfonação de tetra e penta alquilbenzenos é, geralmente, complicada devido ao rearranjo de Jacobsen (MARCH, 1985) dos grupos alquila competindo na reação. Assim, o pentametilbenzeno (8), através de reação prolongada com o ácido sulfúrico, forneceu uma mistura do ácido sulfônico (9) e hexametilbenzeno (10), sendo este proveniente do rearranjo do ácido pentametilbenzenossulfônico (BASSIN et al, 1991).



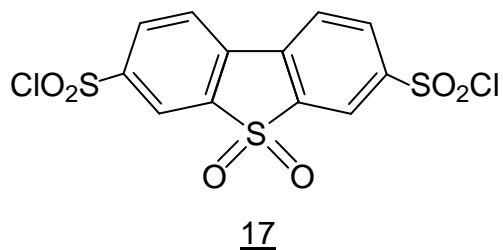
Entretanto, os ácidos polialquilbenzenossulfônicos podem ser prontamente preparados, uma vez que o rearranjo é lento em relação à sulfonação. Dessa forma, a reação do dureno (11), com ácido clorossulfônico, forneceu uma mistura do ácido sulfônico (12) e do cloreto (13) (BASSIN et al, 1991).



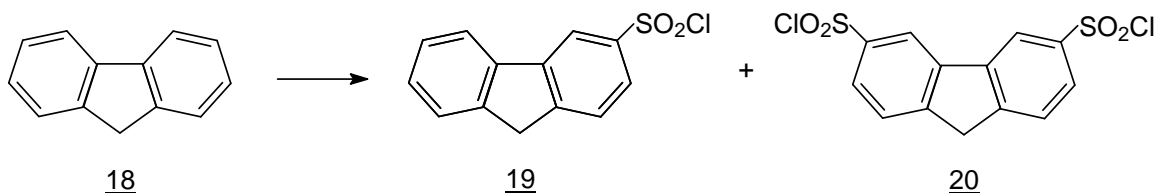
A reação do bifenila (14), com ácido clorossulfônico, à temperatura ambiente, forneceu o 4-cloreto de sulfonila (15) e 4,4'-bis cloreto de sulfonila (16)



Em condições mais drásticas e usando um grande excesso (12 equivalentes) de ácido clorossulfônico o composto 3,8-biscloro de sulfonila-1,1-dióxido-2:3,4:5-dibenzotiofeno (17) foi obtido (BASSIN, 1990).

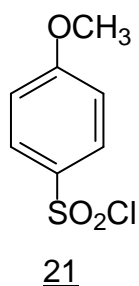


O fluoreno (18) reagindo com o ácido clorossulfônico, mesmo em grande excesso (12 equivalentes), forneceu uma mistura de 2-cloreto e 2,7-biscloreto de sulfonila (19) e (20) (DUTTA e MANDAL, 1956).

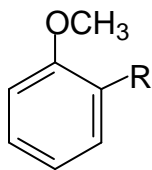
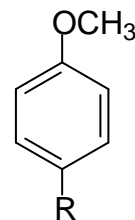


2.1.2 Éteres

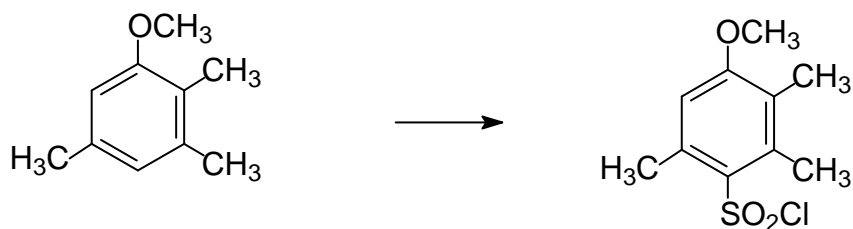
A clorossulfonação do anisol ocorre na posição **para** ao grupo metoxila (21) (CARPINO e COHEN, 1986).



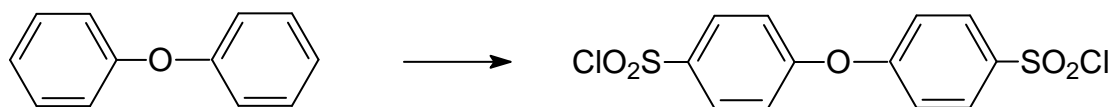
Com os anisóis substituídos 22 e 23, as reações ocorrem com rendimentos maiores do que 55%, sendo que as reações com 22 requerem condições mais brandas. Esta facilidade é devida, provavelmente, à ausência de impedimento estérico na posição para ao grupo metoxila (CREMLYN e HORNBLY, 1969 ; JACOB III et al, 1977).

2223

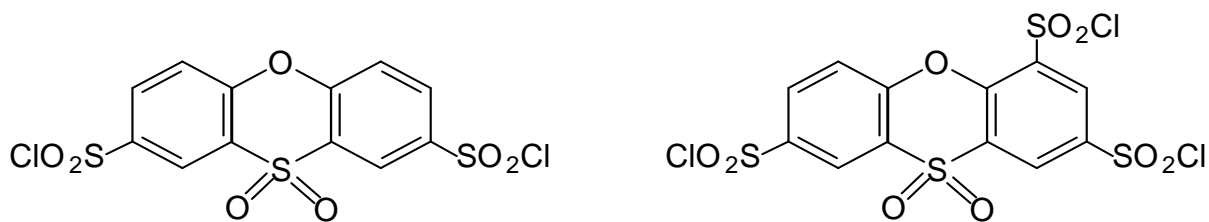
A reação do 2,3,5-trimetilanisol (24) com o ácido clorossulfônico forneceu o cloreto de 4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzenossulfonila (25) (FUGINO et al, 1982).

2425

O éter difenílico 26 com ácido clorossulfônico produziu o 4,4'-biscloreto de sulfonila correspondente (27) (MOTOKAWA et al, 1976).

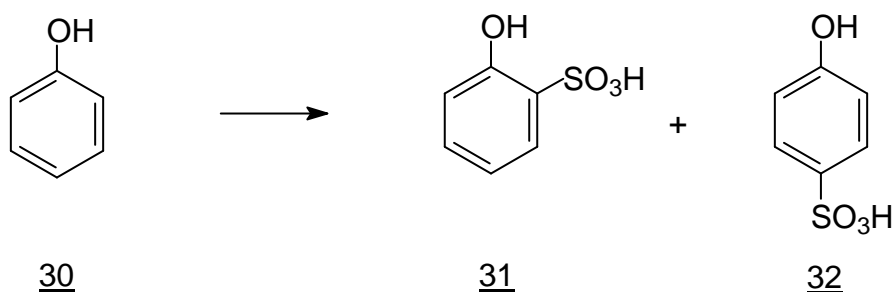
2627

Esse éter reagindo com ácido clorossulfônico, em condições mais drásticas levou à mistura dos compostos 28 e 29 (BASSIN, 1990).

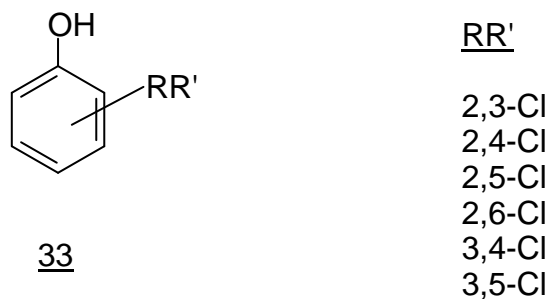
2829

2.1.3 Fenóis

A reação do fenol (30) com o ácido clorossulfônico à temperaturas de -40 a 0 °C fornece quantidades equimolares dos ácidos 2- e 4-hidroxibenzenossulfônicos 31, 32, sendo que a velocidade relativa de formação de 31 em comparação com 32 aumenta com a diminuição da temperatura (SPRYSKOV e GNEDIN, 1965).

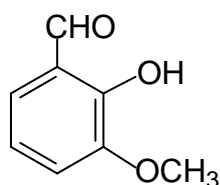
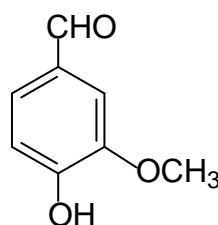
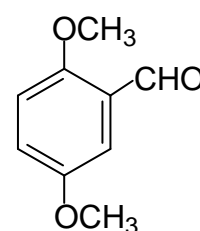


Experimentos de clorossulfonação realizados com diclorofenóis (33) mostraram que a orientação da clorossulfonação é controlada pela participação dos elétrons do grupo hidroxila. Assim, sempre que possível, a sulfonação ocorre na posição para ao grupo hidroxila. Entretanto, quando a posição para estava ocupada por um substituinte, a sulfonação ocorre na posição orto ao grupo hidroxila. Esses experimentos mostram que os rendimentos máximos dos cloretos de sulfonila obtidos requerem excesso (cerca de 5 equivalentes) de ácido clorossulfônico em cada caso, devido à condensação do ácido clorossulfônico com o grupo hidroxila fenólico (CREMLYN e CRONJE, 1979).



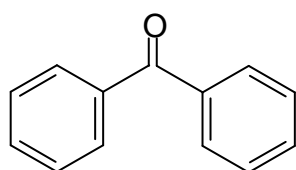
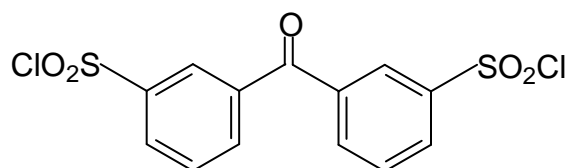
2.1.4 Aldeídos e Cetonas

Comparativamente, poucos estudos têm sido feitos a respeito da clorossulfonação de aldeídos com ácido clorossulfônico (PRATES, 1992). As tentativas de clorossulfonação da o-vanilina (34), vanilina (35) e 2,5-dimetóxi-benzaldeído (36) não tiveram sucesso (BASSIN et al, 1991).

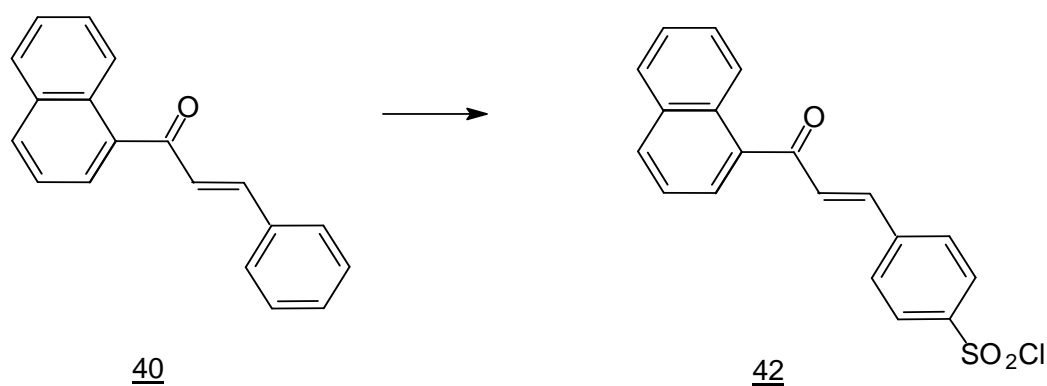
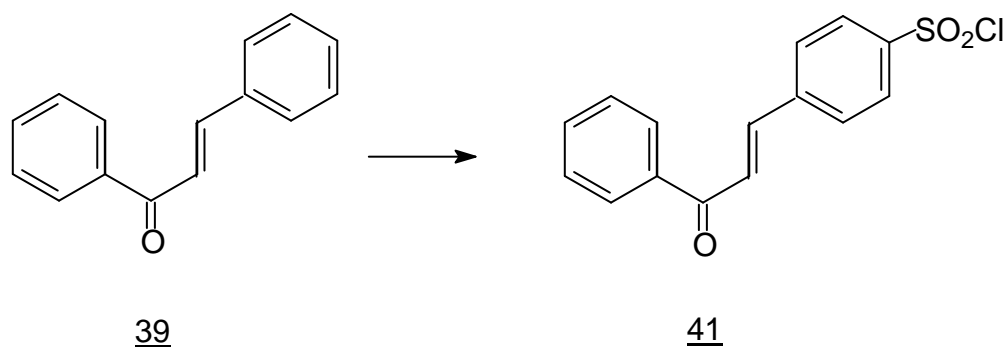
343536

Alguns trabalhos publicados nos últimos anos abordam reações de cetonas com o ácido clorossulfônico. Destacam-se, neste caso, os trabalhos desenvolvidos por CREMLYN e colaboradores. Algumas destas reações resultaram em produtos previstos e vários produtos inesperados foram relatados (CREMLYN et al, 1982 ; 1986^a ; CREMLYN e WU, 1988).

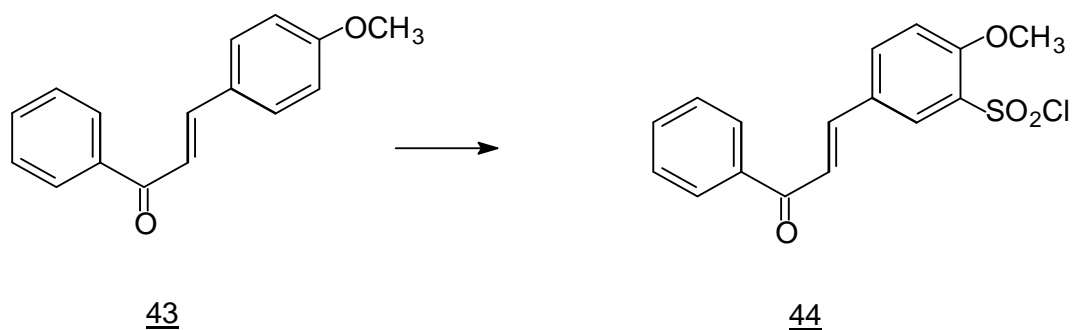
Assim, a clorossulfonação da benzofenona (37), à temperatura de 140 °C, com excesso de ácido clorossulfônico, forneceu o produto esperado, o 3, 3'-bis-cloreto de sulfonila (38) com rendimentos de 40 a 50% (CREMLYN et al, 1982).

3738

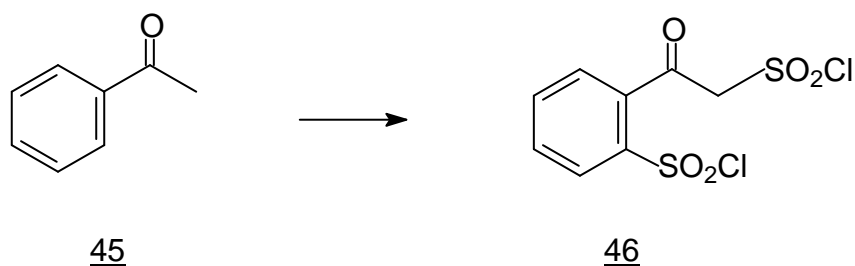
A clorossulfonação de chalconas (40) e de naftilchalconas (39) forneceram os cloretos de sulfonila 41 e 42, respectivamente (CREMLYN et al, 1984^b ; 1986^b).



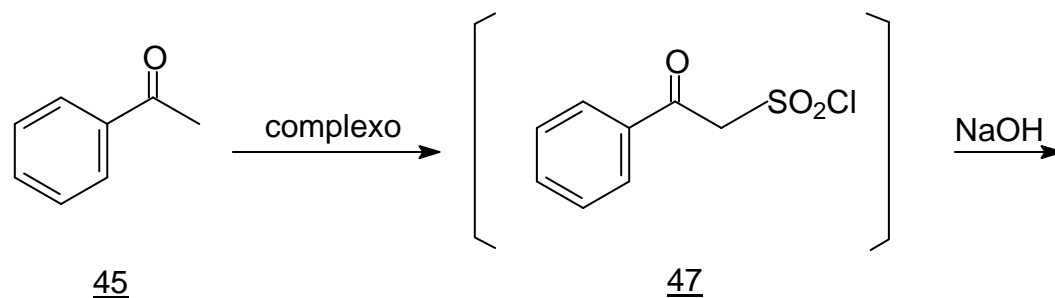
A 4-metóxicalcona (43) foi facilmente convertida ao 3-cloreto de sulfonila (44), com rendimento de 63%, devido à ativação do anel pelo grupo metoxila (CREMLYN et al, 1984^b).

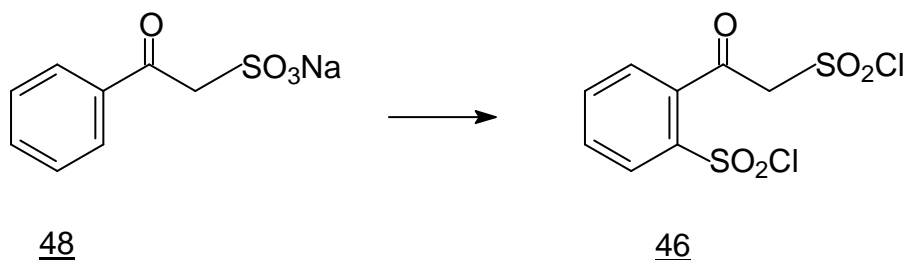


Além do ataque eletrofílico no anel aromático, foi observada, também, a reação na cadeia lateral da acetofenona (45), como é ilustrado pela obtenção do produto dissulfonado (46), mas com baixo rendimento (20%) (WESTON e SUTER, 1939).

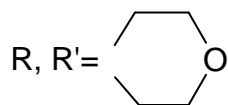
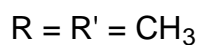
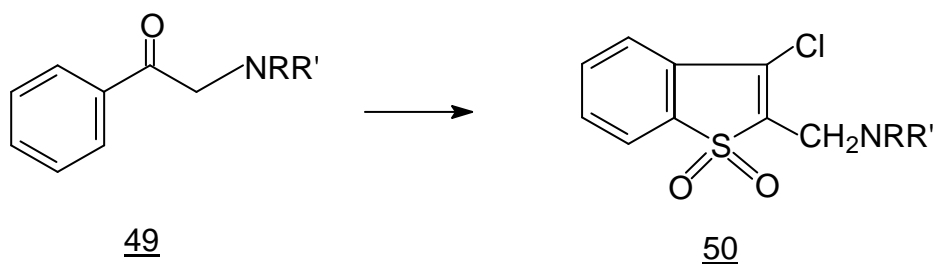


Além disso, outros autores relatam a sulfonação, apenas no anel aromático, para a 4-metoxi e 4-hidroxiacetofenona (PHILION, 1978 ; NAKAI et al, 1987). Por outro lado, o dicloreto de 2, ω -dissulfonilacetona (46) foi, também, obtido em duas etapas, sendo a sulfonação na cadeia lateral efetuada primeiro pela reação com o complexo trióxido de enxôfre - dioxano que forma o cloreto de sulfonila 47. Este não é isolado, sendo convertido no sal de sódio 48. A sulfonação deste com ácido clorossulfônico, a quente, forneceu o produto dissulfonado 46 (CREMLYN e WU, 1988).

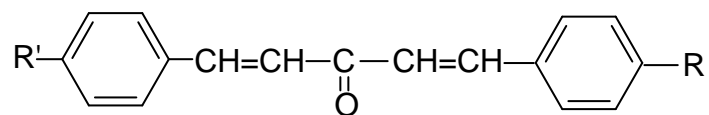




Uma reação de ciclização inédita foi obtida com a propiofenona (49) levando ao 3-cloro-2-aminobenzotiofeno-1,1-dióxido, substituído 50. Essa ciclização ocorre lentamente em presença de ácido clorossulfônico a 100 °C (MEYER, 1966).



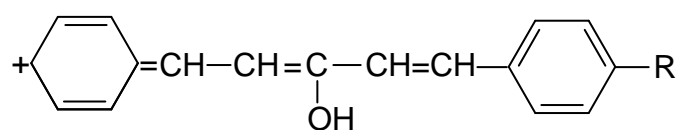
A dibenzilacetona (51) foi convertida no derivado 4-clorossulfonil (52), o qual, em condições mais drásticas, levou ao 4,4'-bis-cloreto de sulfonila (53), cuja seletividade foi atribuída ao intermediário 54 (CREMLYN et al, 1984^b).



51 : R = R' = H

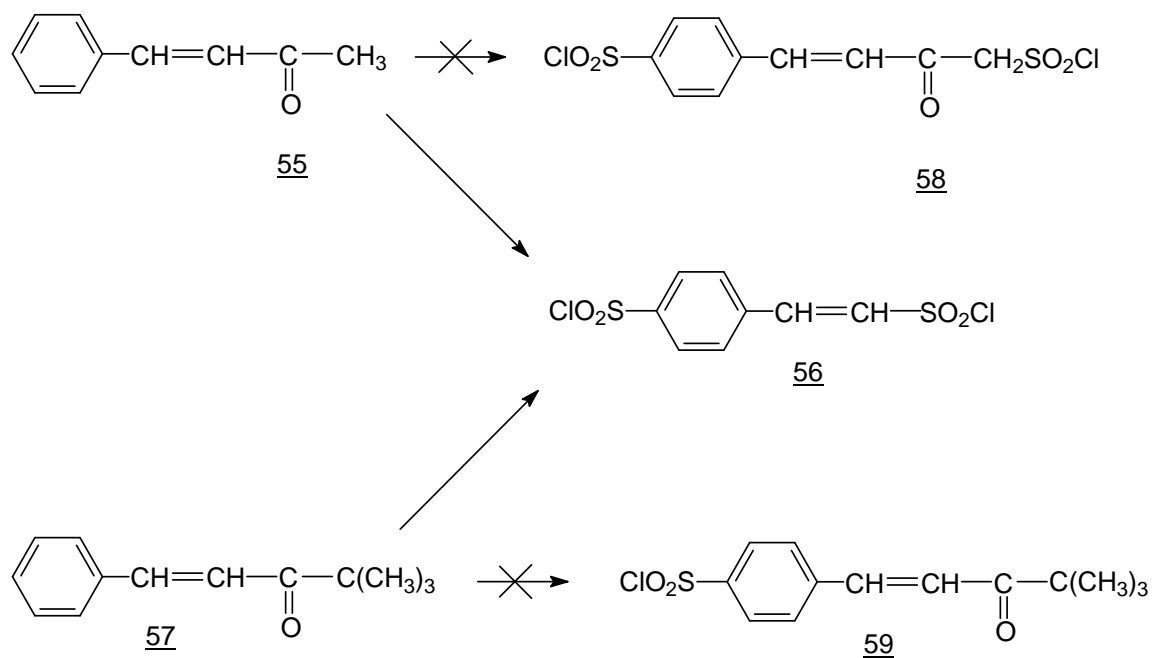
52 : R = SO₂Cl, R' = H

53 : R = R' = SO₂Cl



54

Resultados inusitados, no entanto, foram obtidos com as benziledenoacetonas 55 e 57 que levaram à formação do produto 56, ao invés de 58 e 59 conforme esperado.

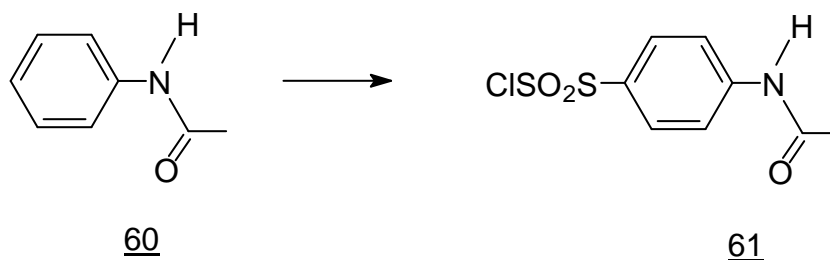


Como em 57 não há possibilidade de enolização e o produto formado na reação de 55 e 57 com o ácido clorossulfônico foi o mesmo (56), propôs-se que o ataque tenha ocorrido através do oxigênio da carbonila levando, em ambos os casos, à formação de 56 (CREMLYN et al, 1990^a).

Vários outros derivados benzilidênicos foram convertidos nos seus respectivos p-cloreto de sulfonila através de reação com o ácido clorossulfônico (CREMLYN et al, 1988^c ; CREMLYN e GRAHAN, 1990).

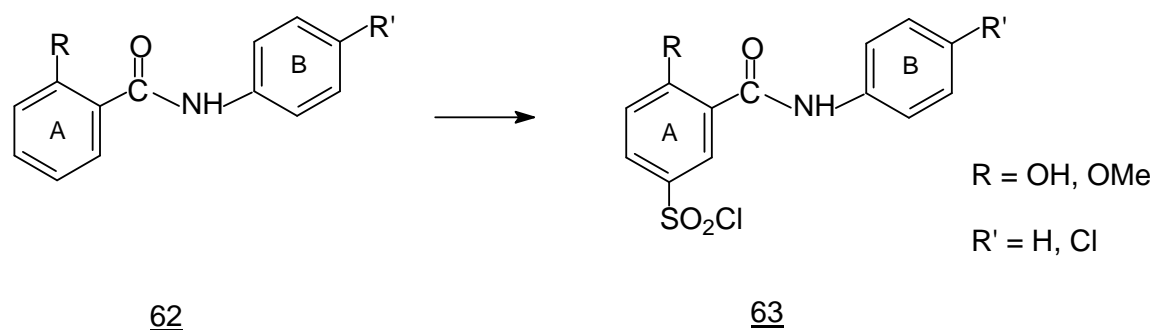
2.1.5 Amidas e Compostos Relacionados:

O ácido clorossulfônico é, particularmente, útil na conversão da acetanilida (60) e anilidas substituídas em monocloretos de sulfonila. Assim, o cloreto de 4-(acetamido)benzeno sulfonila (61), preparado pela clorossulfonação de 60, é um importante intermediário na síntese de drogas antibacterianas (BASSIN et al, 1991). Smiles e Stewart (SMILES e STEWART, 1941) descrevem a reação com ácido clorossulfônico (5 equivalentes) com bons rendimentos. Estudos posteriores desta reação mostraram que a faixa de temperatura de 55-60 °C era a mais satisfatória.

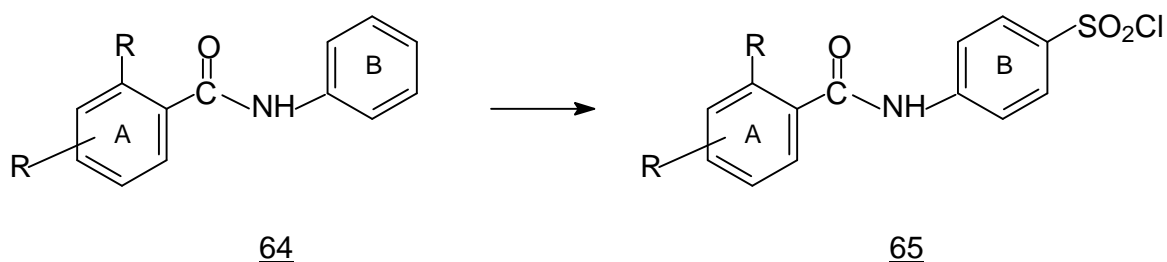


Várias anilidas orto substituídas (62) , através de reação com o ácido clorossulfônico (4-10 equivalentes), à temperatura ambiente, levaram aos 4-

cloretos de sulfonila (63) correspondentes, com altos rendimentos (CREMLYN et al, 1980).

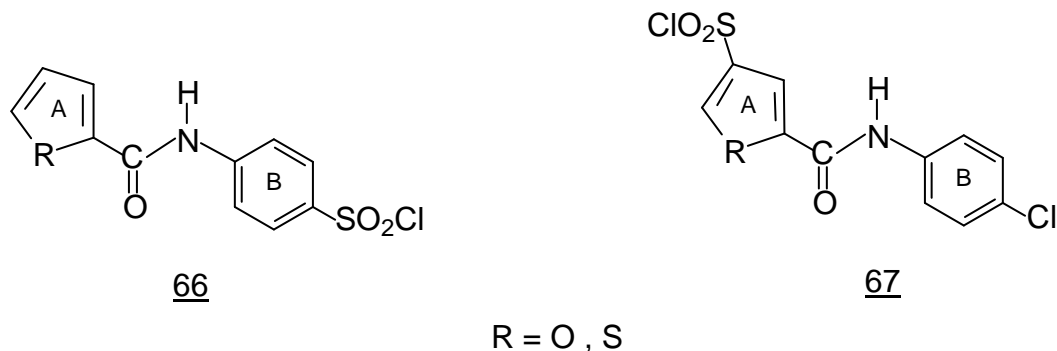


Nessas condições brandas, a clorossulfonação ocorreu seletivamente no anel **A**. Por outro lado, 64 reagiu com excesso de ácido clorossulfônico (4 equivalentes), a quente, levando à clorossulfonação do anel **B**, exclusivamente, o qual mostrou-se mais reativo do que o anel **A** devido à presença do grupo amino adjacente dando p-cloretos de sulfonila 65 (CREMLYN et al, 1983).



$\text{R} = \text{H} ; 4\text{-Cl} ; 3\text{-NO}_2 ; 2,4\text{-Cl} ; 2,5\text{-Cl} ; \text{e } 3,4\text{-Cl}$

Furano e tiofeno-2-carboxanilidas, reagindo com ácido clorossulfônico, à quente, forneceram os p-cloretos de sulfonila correspondentes (66 e 67) com rendimentos de 60 a 80 %, respectivamente.



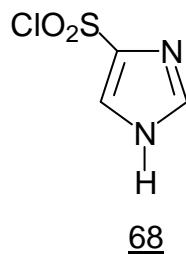
Em ambos os casos ($R = O$ ou $R = S$), nos produtos 66, a clorossulfonação ocorreu no anel **B**, devido, provavelmente, ao efeito desativante do grupo carbonil ligado ao anel **A**. Entretanto, nos produtos 67, substituídos com cloro na posição *para*, nas mesmas condições de reação, foram obtidos os produtos de substituição no anel heterocíclico (CREMLYN et al, 1986°).

2.1.6 Compostos Heterocíclicos

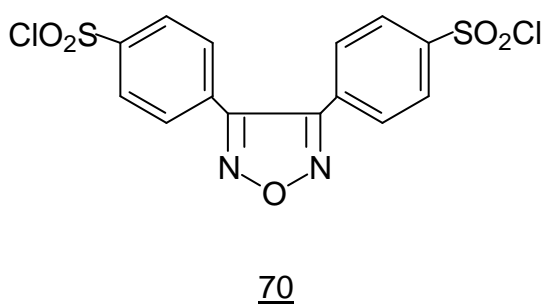
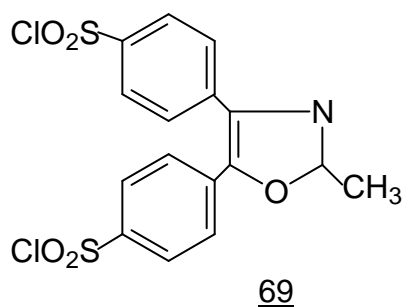
Poucos compostos heterocíclicos tem sido estudados. O interesse tem se concentrado em sistemas monocíclicos, particularmente, com mais de um heteroátomo e em sistemas policíclicos.

Entre os poucos derivados estudados do tiofeno, apenas a posição 2 foi relatada. Truce e colaboradores (TRUCE et al, 1978) obtiveram o 2-cloreto de sulfonila com rendimento de 47%.

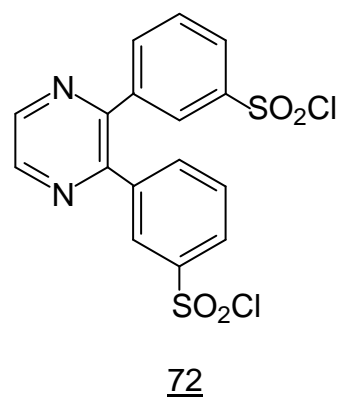
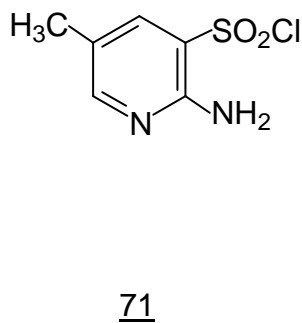
O cloreto de imidazol-4-sulfonila (68) foi obtido à partir do imidazol, com rendimentos de 67% (ELLIS, 1976).



O 2-metil-4,5-difeniloxazol e o 3,4-difenil-1,2,5-furano forneceram os 4', 4''-bis-cloreto de sulfonila (69 e 70). Estas reações ilustram a predominância do efeito +M do átomo de oxigênio do anel (CREMLYN et al, 1985).



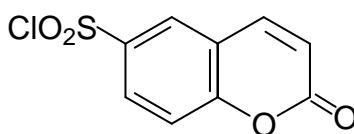
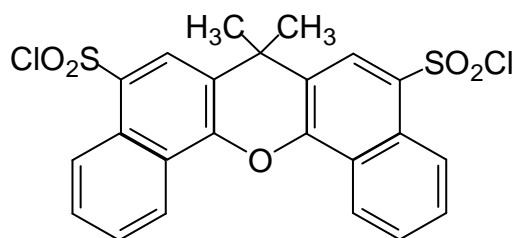
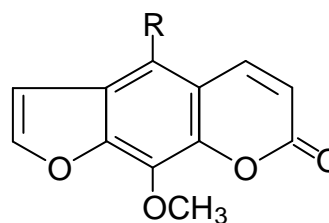
A 2-amino-5-metilpiridina foi convertida no 3-cloreto de sulfonila (71) em condições drásticas, enquanto que a 2,3-difenilpirazina produziu o 3', 3''-bis-cloreto de sulfonila (72), mais facilmente (MORISAWA et al, 1978).



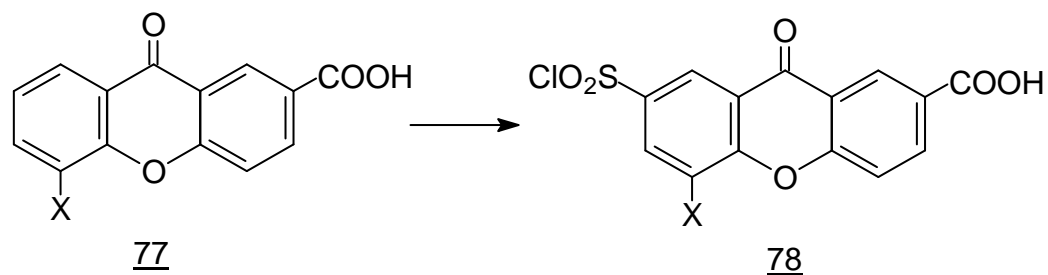
Essas reações demonstram a desativação significativa causada pelos átomos de nitrogênio do anel, particularmente, em condições ácidas, sendo que no caso da

última reação ficou evidenciada a transmissão do efeito -M dos átomos do anel (CREMLYN et al, 1985).

A cumarina forneceu o 6-cloreto de sulfonila (73) (CREMLYN e CLOWES, 1988), o dimetilbisnaftopirano, o produto dissulfonado 74 (HAMB e WILSON, 1975), a xantotoxina (75) e o monoproducto 76 (SOLOV'ÉVA e ARBUZOV, 1951).

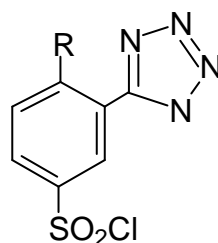
737475 R = H76 R = SO₂Cl

O ácido xantona-2-carboxílico (77), com diferentes grupos alquila ligados na posição 5 (X), em condições drásticas, levou aos 7-cloreto de sulfonila (78) correspondentes (NOVIKOVA et al, 1974 ; MAKISMOVA e SHISHKINA, 1981).



X = metila, etila, isopropoxila, isopropila, n-octila,
metoxila, etoxila, n-propoxila.

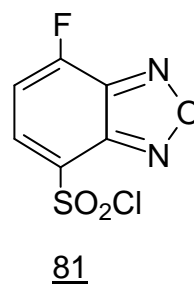
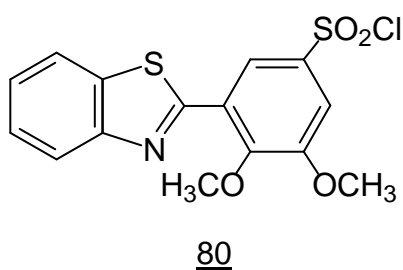
5-Ariltetrazóis substituídos na posição 2 reagiram com o ácido clorossulfônico levando à substituição em *para*, em relação ao grupamento substituinte *R* do anel aromático (79) (HOLLAND, 1975).



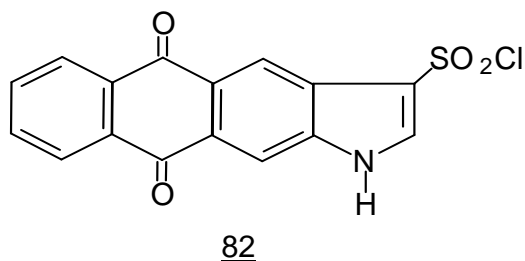
R = Me, Cl, Br.

79

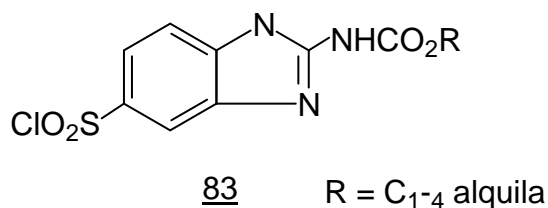
A reação do ácido clorossulfônico com o composto 2-(2', 3'-dimetoxifenil) benzotioazol e com o 4-fluoro-1,2,3-benzoxadiazol forneceu os cloretos de sulfonila 80 e 81 (TOYO'OKO e IMAI, 1984 ; TANAKA et al, 1986).



O tratamento de nafto[2,2-f]indol-5-10-diona com ácido clorossulfônico, em dioxano contendo sulfato de sódio, forneceu o cloreto de sulfonila 82 (rend. = 63%) (VOROB'EVA et al, 1989).



Por outro lado, a reação de uma série de benzimidazol-2-ilcarbamatos com ácido clorossulfônico, a 40 °C, forneceu os cloretos de sulfonila 83 (SPERBER et al, 1989).



2.1.7 Diversos

Outras aplicações do ácido clorossulfônico são relatadas na literatura. O ferroceno, por exemplo, foi convertido em cloreto de monossulfonila usando-se uma mistura de ácido clorossulfônico e tricloreto de fósforo (SLOCUM e ACHERMANN, 1982).

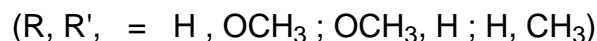
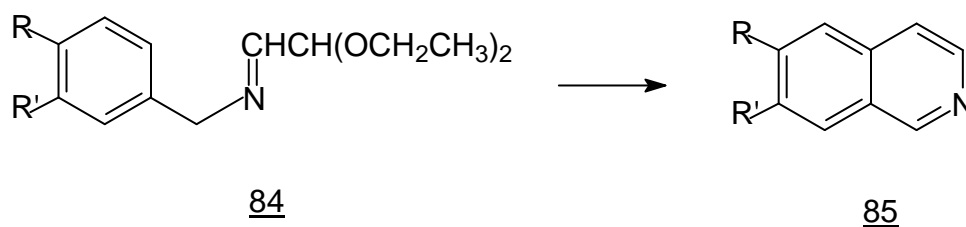
O tratamento de ariliscianatos forneceu ácidos sulfanílicos (BIEBER, 1953).

O ácido clorossulfônico foi usado na formação de derivados isoquinolínicos pela ciclização de 3,4-dimetoxibenzilidenoaminoacetal (KIDO e WATANABE, 1975).

Azobenzeno, tratado com grande excesso de ácido clorossulfônico e sob aquecimento prolongado, produziu, com excelentes rendimentos, o 4,4'-bis-cloreto de sulfonila (85-90%) (PEARL, 1945 ; CREMLYN, 1964).

A difenilsulfona, reagindo com o ácido clorossulfônico (8 equivalentes, 140 °C, 4h) forneceu o 3,3'- bis-cloreto de sulfonila com rendimento de 77% (CREMLYN et al, 1982).

O ácido clorossulfônico foi, ainda, usado como agente de ciclização na conversão de benzil-imino acetais (84) em isoquinolinas (85). (KIDO e WATANABE, 1983).



Na alquilação do etilbenzeno, com etileno, propileno e 2-butenos, o ácido clorossulfônico mostrou ser um catalisador adequado. A polialquilação foi reduzida e a substituição em *para* aumentada (KIERSZNICKI, 1976^a ; 1976^b).

O ácido clorossulfônico atua como agente clorante, em condições homolíticas, na conversão do nitrobenzeno em pentacloronitrobenzeno (BASSIN et al, 1991).

Na bromação homolítica de derivados benzênicos dissubstituídos (HOICHEM, 1975) e na conversão do bifenil em octabromobifenila (FUJII e OHRO, 1974), o ácido clorossulfônico foi usado como solvente.

A cloração em α de ácidos aromáticos do tipo $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ($n > 1$) pode ser mediada pelo ácido clorossulfônico na presença de cloro e oxigênio (BASSIN et al, 1991).

O ácido clorossulfônico funciona como agente clorante a temperaturas elevadas. Assim, o 1,2,4,5-tetraclorobenzeno, sob aquecimento prolongado com esse reagente à 165 °C, forneceu hexaclorobenzeno (CHIVERS et al, 1976).

Em presença de iodo, o ácido clorossulfônico foi usado na cloração de haletos de arila, em condições brandas (5 equivalentes de ClSO₃H ; 2,5 equivalentes de iodo). O p-diclorobenzeno forneceu hexaclorobenzeno (82% rend.). Um mecanismo para a reação de cloração foi proposto, envolvendo estágios homolíticos e heterolíticos (CREMLYN e CRONJE,1979). Compostos iodoaromáticos, com ácido clorossulfônico, produzem, geralmente, produtos clorados e em comportamento anormal do ácido clorossulfônico, não produzem o cloreto de sulfonila (BASSIN et al, 1991).

2.1.8 Arilimidias Cíclicas

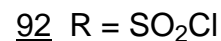
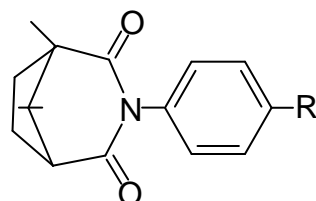
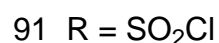
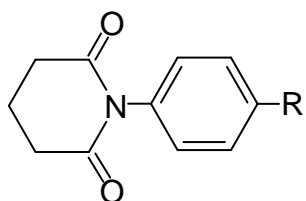
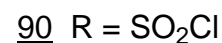
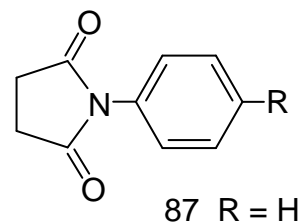
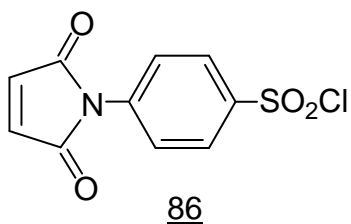
Até o presente momento, poucos trabalhos foram feitos no que se refere à síntese e atividade biológica de compostos arilimidossulfonílicos cíclicos, o que demonstra que este é um grande campo a ser explorado.

Várias N-arilmaleimidias foram submetidas à reação com o ácido clorossulfônico, em condições brandas, para fornecer os p-cloretos de sulfonila correspondentes, com excelentes rendimentos (80 - 85%) (CREMLYN et al, 1984^c ; NUNES, 1986 ; CREMLYN e NUNES, 1987^a).

A N-(p-clorossulfonilfenil) maleimida (86) pode ser usada como dienófilo em reações de Diels-Alder, sem afetar a unidade clorossulfonila (NUNES, 1986 ; CREMLYN et al, 1987).

N-fenilsuccinimida (87), N-fenilglutarimida (88) e N-fenilcanforimida (89) foram convertidos em seus p-cloretos de sulfonila correspondentes (90, 91, 92)

pelo ácido clorossulfônico, com rendimentos de 85%, 10% e 55%, respectivamente (NUNES, 1986 ; CREMLYN e NUNES, 1987).



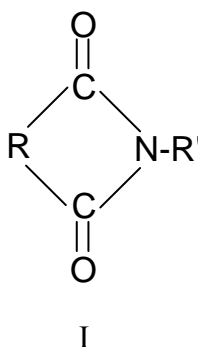
Em toda esta revisão da literatura, no que se refere à clorossulfonação de sistemas aromáticos, pode-se observar que um número considerável de estudos foram feitos com o ácido clorossulfônico. Pode-se observar, também, que o reagente em questão é versátil e as condições experimentais podem ser variadas, dependendo do substrato, o que o torna especialmente útil, no caso das imidas cíclicas, haja visto a fragilidade do anel imídico à condições reacionais muito drásticas. Os cloretos de sulfonila obtidos são bons intermediários sintéticos, fornecendo uma ampla gama de derivados potencialmente úteis pelo tratamento com reagentes nucleofílicos. Tal característica foi confirmada quando, neste trabalho, reagiu-se os compostos imídicos clorossulfonados com anilinas substituídas e outras bases nitrogenadas, confirmando a facilidade da reação de substituição do cloreto.

Há, ainda, um campo considerável a ser explorado não só em termos de novos substratos como, também, no que se refere aos compostos já estudados e às reações em andamento. No caso dos compostos já estudados, particularmente, as condições experimentais ótimas ainda estão para ser exploradas, principalmente, no que se refere à obtenção de compostos com melhor rendimento reacional.

2.2 SÍNTESE DE IMIDAS

2.2.1 Conceito e Algumas Considerações acerca de Imidas

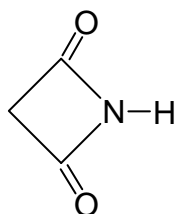
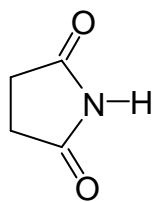
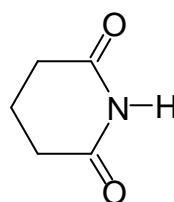
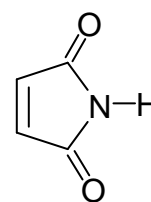
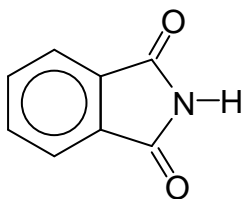
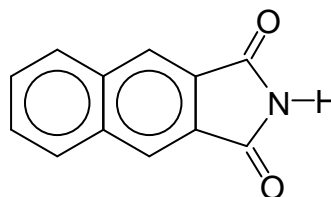
Imidas carboxílicas monocíclicas (I) podem ser consideradas como compostos derivados dos ácidos dicarboxílicos correspondentes e amônia, com conseqüente eliminação de água (NUNES, 1986).



Muitos ácidos carboxílicos são conhecidos pelos seus nomes usuais (diferentes da nomenclatura IUPAC), isso faz com que muitas das imidas cíclicas sejam nomeadas de acordo com seus respectivos ácidos precursores. A maioria destas imidas compõe-se de sistemas cíclicos com menos de sete átomos. Os nomes malonimida (93), succinimida (94), glutarimida (95), maleimida (96), ftalimida (97) e naftalimida (98) são de uso comum. Os locais ocupados por grupos substituintes, na cadeia carbônica, são indicados por números, tomando um dos

átomos carboxílicos como posição 1, da mesma maneira que para os ácidos precursores. Se a localização de um substituinte na cadeia carbônica for ambígua, o número é omitido. A substituição de grupos simples no átomo de nitrogênio é denotada pelo prefixo N.

Substituintes na cadeia carbônica, de imidas aromáticas, são nomeados de modo que a posição 1 seja o ponto de ligação de um dos grupos carbonila, do mesmo modo que para os ácidos correspondentes. A orientação do anel imídico, com respeito ao anel aromático ligado, é indicada por números, se necessário.

939495969798

Este sistema é, geralmente, de compreensão mais simples que a nomenclatura padrão para sistemas heterocíclicos. Por exemplo, N-etil-3-nitroftalimida (99) é mais rapidamente informativo que 2-etil-5-nitroisindol-1,3-diona, e metilmaleimida (citraconimida) (100) é mais simples de se entender que 3-metilpirrol-2,5-diona. Por este motivo, este trabalho utiliza-se do sistema simplificado de nomenclatura para todos os compostos sintetizados.

Quanto à existência na natureza, sabe-se que as imidas cíclicas não ocorrem, quer seja em estado livre ou combinado, a exemplo dos carboidratos, ésteres,

ácidos, etc. Esta constatação é, particularmente, curiosa levando-se em conta o fato de que a sequência de átomos -CONH- ocorre em proteínas (HARGREAVES et al, 1970). Excessão a essa regra é o caso da filantimida (101), isolada do *Phyllanthus sellowianus* (TEMPESTA et al, 1988) que constituiu-se num modelo para a obtenção de vários análogos sintéticos (NUNES, 1984 ; 1986 ; CECHINEL FILHO et al, 1994^a ; 1994^b ; 1995).

Apesar de a succinimida já ter sido sintetizada em 1835 (pouco após à primeira síntese de um composto orgânico, à partir de material inorgânico - 1829), somente após a 2^a guerra mundial, o estudo da química das imidas ganhou considerável ênfase. Tal interesse deve-se à descoberta de suas propriedades farmacológicas e variados usos industriais (HARGREAVES et al, 1970).

Os derivados imídicos, especialmente derivados da succinimida, glutarimida e maleimida, tem sido vastamente utilizados como agentes medicinais no tratamento de muitas enfermidades, entre elas a artrite, a tuberculose, convulsões e epilepsia, além do tratamento de infecções causadas por microrganismos (HARGREAVES et al, 1970).

Um grande número de imidas como, por exemplo, a 2,4-diclorofenilsuccinimida (102), pode ser utilizado para estimular o crescimento de plantas, durante os primeiros estágios de germinação. Antagonicamente, outros derivados imídicos apresentaram promissores efeitos fungicidas, bactericidas e herbicidas (SIJPESTEIJN, 1968 ; FUGINAME et al, 1972 ; CREMLYN, 1978 ; 1980 ; 1984^c ; NUNES, 1986 ; CECHINEL FILHO et al, 1994^a ; 1994^b ; 1995 ; 1996).

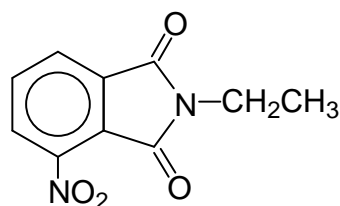
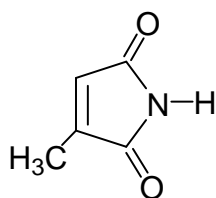
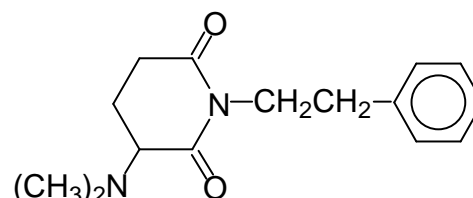
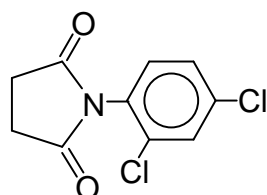
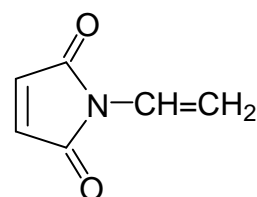
As propriedades de superfície ativa de algumas imidas assistem suas características inseticidas e fungicidas, mas derivados N-alquilsulfonados da succinimida, podem ser, simplesmente, usados como detergentes. Tal

característica, justifica a utilização destes compostos em alguns produtos de limpeza (HARGREAVES et al, 1970).

Além disso, cabe ressaltar que N-arilalquilmaleimidias e succinimidias, análogas à filantimida (101), apresentaram uma importante atividade analgésica, além da antiespasmódica, quando testadas em diversos modelos experimentais “*in vivo*” e “*in vitro*” (CECHINEL FILHO, 1995 ; CECHINEL FILHO et al, 1995 ; 1996).

Outro uso diversificado das imidas cíclicas pode ser ilustrado pela classe da N-vinilmaleimida (103), a qual pode ser polimerizada sozinha ou copolimerizada com, por exemplo, etileno dando úteis polímeros de alto peso molecular, os quais podem ser convertidos em derivados adicionais devido à grande versatilidade reacional desta classe de compostos (HARGREAVES et al, 1970).

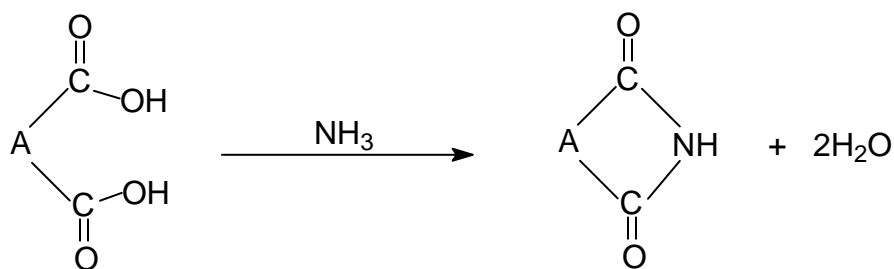
As variadas utilizações dos compostos imídicos cíclicos, bem como suas características e métodos de síntese, serão, mais especificamente, descritos a seguir.

99100101102103

2.2.2 Preparação

Existem vários métodos aplicáveis à preparação da maioria das imidas alifáticas simples. Outros, aplicam-se à imidas aromáticas e alicíclicas, nas quais a natureza do sistema anelar conduz à métodos especiais de obtenção.

2.2.2.1 Reação do Ácido Correspondente com Amônia:



Quando tem-se disponível o ácido como material de partida, este constitui-se num dos mais convenientes métodos de obtenção de imidas cíclicas.

O ácido pode ser aquecido a temperaturas que não excedam os 200 °C com uma quantidade equimolar de amônia (BUCKLES e PROBST, 1957), ou um composto que possa produzi-la *in situ*, ou um derivado substituído da amônia, tal como a uréia (RAHMAN e FAROOQ, 1952), a tiouréia (RAHMAN et al, 1960), a formamida (SUGASAWA et al, 1942), a dicianodiamida (DANGYAN, 1946), as nitrilas (SELDNER, 1895), os dicianetos (MATHEWS, 1898), o ácido sulfâmico (KIRZANOV e ZOLOTOV, 1950), a etanolamina (JAEGER e DANIELS, 1934), a azida de sódio (MARBURG e GRIECO, 1966), ou ainda, o carbonato de amônio (RODIONOV e FEDOROVA, 1950).

Tem sido sugerido que a reação dos ácidos pode, em alguns casos, proceder via formação do anidrido correspondente (HARGREAVES et al, 1970). Partindo-se, então, do anidrido de ácido, rendimentos satisfatórios foram alcançados (60-

80%) na obtenção de succinimida, glutarimida, maleimida, ftalimida, e seus derivados N-substituídos (HARGREAVES et al, 1970).

Outros trabalhos descrevem um método onde anidridos de ácidos dicarboxílicos, dissolvidos em éter, são tratados com amônia ou uma amina superior, para isolar-se desta forma, o ácido âmico. Tal ácido é ciclizado na forma imídica através da ação do anidrido acético, a quente, na presença de acetato de sódio anidro. Este método apresenta bons rendimentos e constitui-se numa forma mais segura (no que se refere à pureza do produto) de obter imidas cíclicas (SEARLE, 1948 ; CAVA et al, 1973 ; NUNES et al, 1984 ; 1986 ; CREMLYN et al, 1984 ; 1987^b ; CECHINEL FILHO et al, 1994^a ; 1994^b ; 1995).

A maioria dos compostos imídicos cíclicos, obtidos neste trabalho e posteriormente descritos, foram preparados por este último método.

2.2.2.2 Ação de Amônia em Haletos de Ácido:

O aquecimento do haleto de ácido apropriado com um haleto de amônio, em meio anidro, pode levar à formação de imidas cíclicas, tais como a succinimida, ftalimida, e tetrahydroftalimida, entre outras (KLUG e KUCLINKA, 1966).

2.2.2.3 Ação do Etóxido de Sódio em um Diéster:

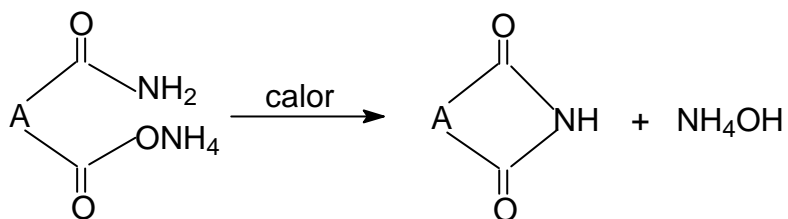
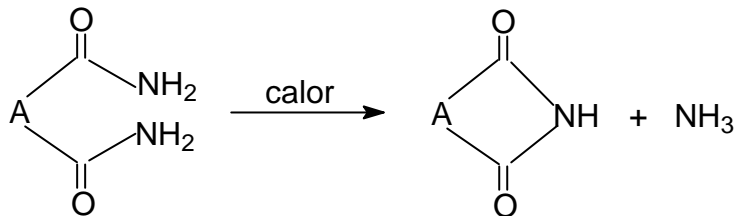
A imida cíclica pode ser obtida quando o diéster apropriado é aquecido, com solução de etóxido de sódio, na presença de amônia ou outro composto tal como a uréia ou tiouréia (ROEDER, 1913), ou ainda, benzamida de sódio (TITHERLEY, 1904).

2.2.2.4 A Partir do Amidoéster Correspondente:

Um método que tem a vantagem de aplicar-se em condições reacionais brandas (baixas temperaturas) é a ciclização do composto amido-éster com alcóxidos de sódio (MOILPIED e RULE, 1907), alcalis (LEGAGNEUR, 1956), ou metais alcalinos (WERBIN e SPOERRI, 1947) em meios não-aquosos, para posterior extração.

2.2.2.5 A Partir da Diamida Correspondente ou do Sal de Amônio da Monoamida:

Essas substâncias são, simplesmente, aquecidas. Em certos casos a reação pode ser acelerada pela adição de substâncias, tais como cloreto de zinco ou pentóxido de fósforo (PARIS et al, 1955).



2.2.2.6 Hidrólise Parcial da Nitrila e Ciclização da Amido-Nitrila:

A dinitrila pode ser tratada com um agente hidrolizante ácido, tal como o ácido clorídrico ou sulfúrico, em água (ZILBERMAN e PYRYALOVA, 1965). A succinimida, por exemplo, pode ser preparada pelo tratamento de uma solução de acrilonitrila em ácido sulfúrico diluído com cianeto de sódio. A succinimida pode também ser preparada pelo aquecimento de succinonitrila com água e os sais ou óxidos de metais di- ou tri-valentes.

2.2.2.7 Métodos de Oxidação:

A oxidação do α -nitronaftaleno com ar, ou o-xileno e ar, na presença de amônia e um óxido metálico catalisador (por exemplo, V_2O_5), dá origem à ftalimida. Similarmente, a succinimida pode ser obtida pela oxidação do pirrol com peróxido de hidrogênio, ou pela passagem do pirrol sobre alumínio pulverizado, ao ar. A piperidina origina a glutarimida por este mesmo processo. O uso do ácido crômico para a oxidação do pirrol, origina a maleimida. Oxidação eletrolítica de um ácido carboxílico pirrolidônico, em ácido sulfúrico diluído, com óxido de chumbo, platina, ou eletrodos de carbono, forma a succinimida.

2.2.2.8 Preparação de Imidas a Partir de Alcanos:

A possibilidade da fabricação de imidas a partir de alcanos tem sido considerada pela indústria petroquímica. Alcanos, cicloalcanos ou olefinas, contendo pelo menos sete átomos de carbono, podem ser tratados na fase de vapor com amônia e oxigênio formando pequenas quantidades de imidas, na presença de um ou mais dos seguintes metais ou compostos associados: cobre, prata, estanho,

vanádio, e metais do quinto, do sexto e do sétimo grupos da tabela periódica (TOYO RAYON CO., 1964).

2.2.2.9 Reação de Amidas Insaturadas Alifáticas com Monóxido de Carbono:

Essa reação é conduzida à baixas pressões, na presença de catalisadores tal como o cobalto de Raney, sais de cobalto, ou organometálicos cobálticos (FALBE e KORTE, 1962). O rendimento varia de 65% a 96% e as imidas obtidas foram a succinimida, a metilsuccinimida, as ciclohexano-1,2-dicarboximidas e a glutarimida.

2.2.3 UTILIZAÇÃO DAS IMIDAS

2.2.3.1 Análise Qualitativa:

Uma solução saturada de dioximas imídicas em álcool reage com uma solução aquosa de um cátion metálico com desenvolvimento de uma cor característica. A faixa de detecção para o Mn^{2+} com dioxima de succinimida, por exemplo, é de 0,01 ppm. (BUSCARONS E ABELLO, 1962).

A naftalimida potássica reage espontaneamente com uma solução de haleto de alquila primário em dimetilformamida, enquanto que se o haleto for secundário, a reação processa-se mais vagarosamente. No caso de haleto terciário, não ocorre reação. A formação de N-alquil derivados cristalinos de naftalimida pode ser usada para a identificação de haletos de alquila.

A N-fenilmaleimida é utilizada na análise de cisteína por cromatografia de papel, por causa da formação de um composto de adição o qual estabelece-se, como uma mancha compacta, no cromatograma (EDWARD e MARTLEW, 1955).

2.2.3.2 Utilização Industrial:

a) POLÍMEROS SINTÉTICOS:

N-vinilftalimida e N-vinilsuccinimida podem ser copolimerizadas com etilino originando polímeros na forma de plásticos brancos ou filmes fortes e transparentes (HANFORD e ROLAND, 1946). Polímeros contendo anéis de lactamas, no interior da cadeia polimérica, tem sido preparados por polimerização de misturas de anidrido maleico e N-vinilftalimida e tratamento do produto com álcali e hidrazina (REYNOLDS e CANYON, 1952).

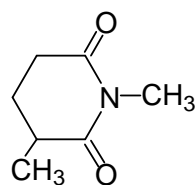
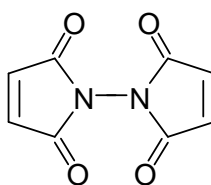
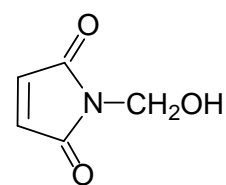
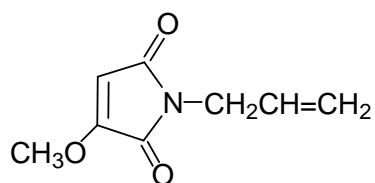
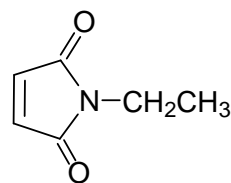
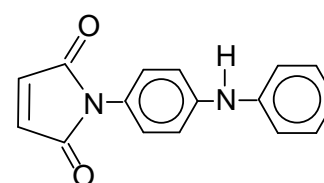
As fibras sintéticas preparadas a partir de polímeros contendo 40-100% de unidades de N-metil-2-metilglutarimida (104), são considerados resistentes a ácidos, álcali diluído e solventes de limpeza a seco. Eles tem boas propriedades hidrofílicas e estabilidade térmica e são usados para a preparação de tecidos de filtragem, tecidos de proteção, capas-de-chuva e guarda-chuvas (ROEHM e HAAS, 1964).

Polímeros termoplásticos resistentes ao calor são obtidos pelo tratamento de N,N'-bimaleimidas (105) com dióxidos de tiofeno dissubstituídos (CHOW e WHELAN, 1961). Laminados do tipo fibra de vidro, resistentes ao calor podem ser feitos a partir de um poliéster insaturado, cianetos triálílicos, e maleimida (CUMMINGS, 1960). Polímeros usados como tecidos moldáveis e protetivos podem ser obtidos pela copolimerização de vários compostos etilênicos com N-carbinolmaleimida (106), ou vários dos seus derivados, na presença de um

catalisador radical livre (TAWNEY, 1959). Um polímero obtido a partir de N-metoximaleimida (107) é usado como um tecido isolante em equipamentos elétricos (ALEXANDER, 1962). Resinas de troca iônica de alta capacidade podem ser preparadas pela copolimerização de N-vinilsuccinimida, N-vinilftalimida, ou N-vinilmaleimida com agentes divinil do tipo “crosslinking” e estireno, num solvente apropriado (SEIFERT et al, 1963). A lã tem sido tratada com N-etilmaleimida (108) para modificar suas propriedades (MILLER e WHITFIELD, 1961 ; CREWTHER, 1966).

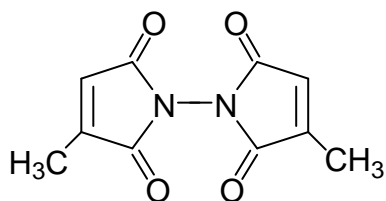
b) ATIVADORES E ESTABILIZANTES:

Varias imidas são usadas como ativadoras para a polimerização base-catalizada da 2-pirrolidona (FOLLET, 1962). Muitas outras são usadas como estabilizantes para resinas vinílicas (PHILLIPS e STARCHER, 1959). Alguns derivados da maleimida podem ser usados para estabilizar o PVC no calor (van der BURG, 1963). N-(4-anilino-fenil)maleimida (108) é uma borracha antioxidante (LADD, 1963). Succinimida, entre outros compostos, previne a decomposição do inseticida Thiodan, durante seu armazenamento (GEERING, 1963).

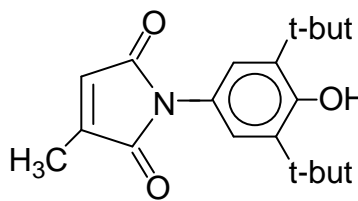
104105106107108109

c) AGENTES VULCANIZANTES:

N,N'-bismaleimidas (105) e N,N'-biscitraconimidas (110) são usadas para a vulcanização de borracha natural (LITTLE, 1961). Derivados da maleimida N-substituídos e metilmaleimida são também usados como agentes vulcanizantes para borracha natural e elastômeros de poliuretana (LITTLE, 1961). Um outro exemplo típico de um derivado de maleimida útil como agente vulcanizante é o 2,6-di-t-butil-4-(N-maleimidometil)-fenol (111). Este composto também tem propriedades fungicidas e pode ser copolimerizado com etileno (TAWNEY, 1962).



110



111

d) ADITIVOS LUBRIFICANTES:

O produto reacional da ftalimida com formaldeído e uma aminohexose reduzida está incluído entre os vários agentes surfactantes (ZECH, 1957). Alcenilsuccinimidas e glutarimidas metalbivalentes são estáveis em água, e são utilizadas em detergentes solúveis em óleos e aditivos anti-empastamento, os quais podem ser usados em concentrações de 0,5 a 3% no cárter de óleo para automóveis, diesel e motores de aviões (MORRIS e ROACH, 1953). Certos copolímeros de maleimida são detergentes e aditivos anti-umidade para lubrificantes de motores (STEWART et al, 1962).

e) CORANTES E AGENTES DE CLAREAMENTO:

3-amino ou 3-alkilamino derivados de naftalimida e N-alkilnaftalimidas são úteis como intermediários para a síntese de corantes (ECKERT, 1930).

Compostos mono-azo de 2- e 3-aminonaftalimidias, e os correspondentes derivados arílicos são utilizados em misturas corantes e os derivados 4-amino são intensamente coloridos (ARCORIA, 1958). A succinimida origina imidometil derivados de ftalocianinas, os quais são resistentes à cristalização e floculação e são importantes intermediários na preparação de corantes solúveis em óleo e solventes orgânicos. Alguns derivados de maleimida constituem-se em corantes, para a lã, de rápida interação química (MOORE, 1960).

2.2.3.3 *Uso Biológico:*

a) REGULADORES FISIOLÓGICOS:

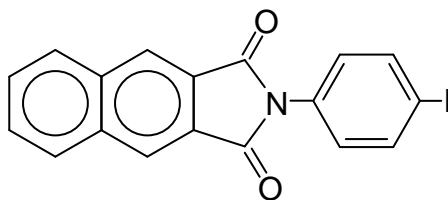
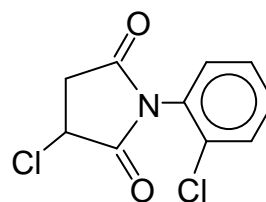
Certos derivados aromáticos da succinimida estimulam a germinação do trigo e do rabanete (GOODWIN et al, 1956). N-fenil-, N-(o-, m-, ou p-clorofenil)-, N-(2,4-diclorofenil)-, N-(2,5-diclorofenil)-, e N-(2,4-diclorobenzoil) maleimidias, quando pulverizadas na superfície das folhas, causam completa desfoliação nos galhos dos pessegueiros num prazo de 3 dias. A saturação da ligação dupla na imida causa inativação (BLONDEAU e HORNE, 1955).

N-etilmaleimida inibe a acetilação do ácido lipóico que é catalisada pela desidrogenase pirúvica a partir do *B. tuberculosis* (GOLDMAN, 1960). A N-etilmaleimida também inibe a permeabilidade de glucose de eritrócitos em seres humanos (DAWSON e WIDDAS, 1963).

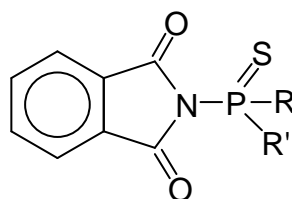
b) FUNGICIDAS E BACTERICIDAS:

N-(4-Iodofenil)naftalimida (112) e compostos a ela relacionados são fungicidas potentes (KULIK, 1963). A própria naftalimida (98) é fungistática e bacteriostática (ROTMISTOU et al, 1961). A N-(2-clorofenil)-3-clorosuccinimida

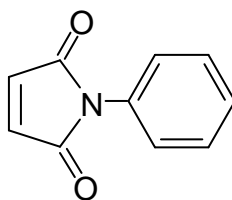
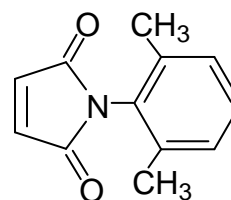
(113) é um fungicida específico contra a *Alternaria solani* em folhagens e sementes (O'BRIEN e TAWNEY, 1961).

112113

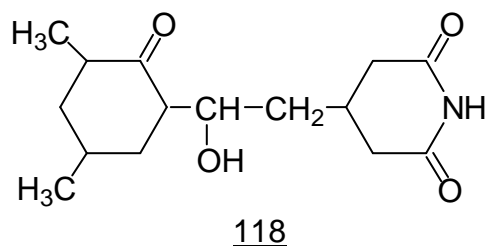
Ftalimidofosfonotionatos (114) tem alta atividade fungicida e baixa toxidez para mamíferos (TOLKMITH e OSENK, 1967).

114

A N-fenilmaleimida (115) e vários compostos a ela relacionados tem sido aplicados como fungicidas de solo. Entre tais compostos, a N-(2,6-dimetilfenil) maleimida (116) foi o que maior efeito fungicida acusou numa moléstia conhecida por causar podridão em ervilhas (TORGESON et al, 1963).

116117

Cicloheximida (118) é conhecida por constituir-se num potente fungicida (FUJIMOTO e HOSOTSUJI, 1962 ; SIJPESTEIJN, 1968).

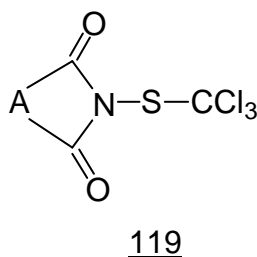


As imidas insaturadas tem alta atividade contra bactérias Gram-negativas. A adição de ácido tioacético causa destruição da atividade antimicrobiana da N-etilmaleimida e da maleimida (MARRIAN et al, 1953 ; HARGREAVES et al, 1970).

Relevante atividade antibacteriana, com determinação da relação estrutura-atividade, foi reportada em recentes estudos, para N-fenilmaleimidas, N-fenilsuccinimidas e compostos relacionados (CECHINEL FILHO et al, 1994^b). A atividade antimicrobiana de análogos da filantimida foi aferida, também recentemente (CECHINEL FILHO, et al, 1994^b).

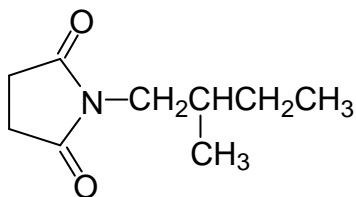
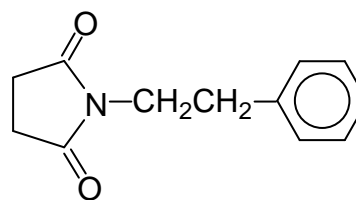
c) INSETICIDAS:

N-(triclorometilmercapto)imidas de ácidos dicarboxílicos de todos os tipos (119), são utilizadas como fungicidas, inseticidas e agentes germicidas na proteção de sementes e plantações.



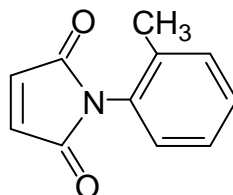
Muitos derivados de ftalimida (97) e succinimida (94) são fungicidas e bons inseticidas. Eles não são fitotóxicos e podem ser usados na forma de pó ou emulsão aquosa para a proteção do couro, madeiras e tecidos (KITTLESON, 1951).

N-amilsuccinimida (120) é ativa contra *pedículos humanis corporis* (piolhos e sarnas), além de agir como repelente de insetos (ALEXANDER e BEROZA, 1963). Utilizando-se de um tratamento adequado com solução a 1% de N-etil-2-fenilsuccinimida (121) em acetona, controla-se efetivamente a infestação de piolhos, por mais de um mes, e a solução pode ser impregnada em tecidos naturais e sintéticos (EDDY e CARSON, 1946).

120121

Imidas alifáticas N-substituídas do ácido maleico são tóxicas aos ratos (NEMECKOVA et al, 1959). N-etilmaleimida tem sido usada, também, como molusquicida (VILLIERS e MacKENZIE, 1963).

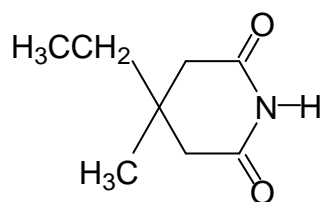
Tolilmaleimidas são usadas como repelentes de mosquitos, sendo o isômero *orto* (122) o mais efetivo (ALEXANDER e BEROZA, 1963).

122

2.2.3.4. *Uso Farmacológico*

a) SEDATIVOS, HIPNÓTICOS E ANTICONVULSIVOS:

3-metil-3-etilglutarimida (123) e várias outras glutarimidas 3,3-substituídas tem um efeito analéptico (SOMERS, 1957). Um grande número de derivados 2-fenilsubstituídos da succinimida foi investigado quanto à ação anticonvulsiva (CHEN et al, 1951). Os derivados 3-metil e 3-etilsubstituídos foram mais efetivos contra convulsões induzidas por metrazol do que convulsões eletrostáticas. A metilação do nitrogênio heterocíclico de muitos destes compostos aumentou a atividade antimetrazol. Este efeito farmacológico é diminuído quando aumenta-se e ramifica-se a cadeia alquímica. Metilsuccinimidas foram mais efetivas na supressão de convulsões do tipo eletrostáticas do que convulsões induzidas por metrazol. A metilação do nitrogênio heterocíclico destes compostos diminuiu a atividade observada contra convulsões eletrostáticas. Succinimidas N-substituídas e 2-fenilsuccinimidas substituídas foram ativas contra convulsões induzidas por metrazol e eletricidade e muitas também foram efetivas em casos brandos de epilepsia (MILLER e LANG, 1951).



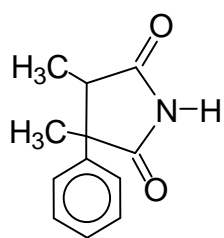
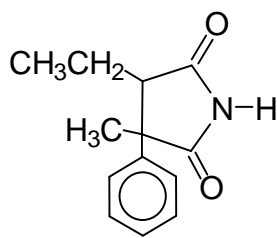
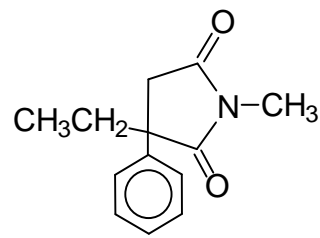
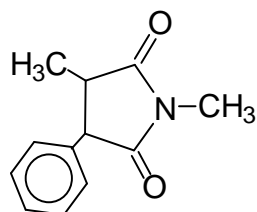
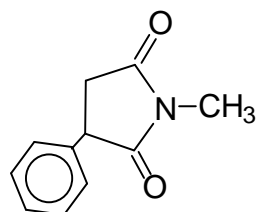
123

3-Fenil-2,3-dimetilsuccinimida (124) e seus derivados N-metilados são anticonvulsivos, particularmente contra convulsões decorrentes de processos

epiléticos, não resultando em efeitos hipnóticos colaterais (PARKE DAVIS & Co., 1957).

Muitos derivados aril-substituídos da succinimida foram testados em sua atividade e toxicidade (NARUSAWA et al, 1957). 2-etil-3-metil-3-fenilsuccinimida (125) é sedativo, anticonvulsivo e anestésico em ratos (CHEM e BASS, 1964).

Outros exemplos de agentes anticonvulsivos não tóxicos e altamente ativos são a N-metil-2-fenil-2-etilsuccinimida (126) e N-metil-2-fenil-3-metilsuccinimida (127) (MILLER e LONG, 1954). Milontin (N-metil-2-fenilsuccinimida - 128) é um antiepilético e é usado como padrão para a comparação de atividade anticonvulsiva (DAVIDSON e LOMBROSO, 1954).

124125126127128

b) AGENTES HIPOTENSIVOS E DIURÉTICOS:

Alguns derivados alquilados da maleimida são agentes hipotensivos e possuem atividade dilatadora coronariana (CLINTON e MANSON, 1964).

Muitas ftalimidas substituídas são agentes hipotensivos (MAY e BAKER, 1962).

Alguns derivados da succinimida, substituídos por grupos metoxipropil, tem propriedades diuréticas (ROWLAND, 1954).

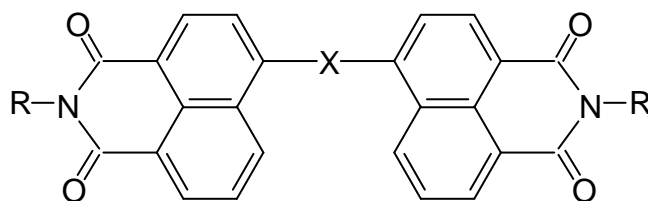
A inibição da glutaminase renal *in vitro* e a atividade diurética *in vitro*, em ratos, foi determinada para a glutarimida (GIRERD, 1954).

c) AGENTES ANTITUBERCULOSE E CARCINOSTÁTICOS:

Succinimidas alquilsubstituídas e seus derivados N-substituídos foram testados contra o bacilo da tuberculose (BARRY et al, 1953).

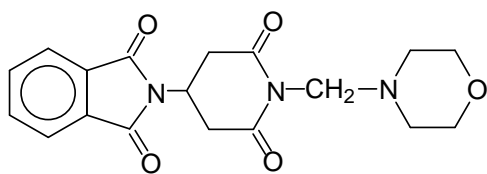
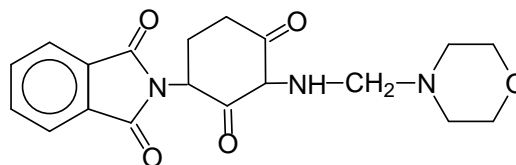
N-alkil 4,4'-bis-1,8-naftalimidas (129) e compostos relacionados são efetivos contra o bacilo da tuberculose, a ameba e nemátodos em geral, tendo ainda, ação laxativa (SCHUETZ et al, 1967).

Alguns compostos, derivados conjuntamente, da ftalimida e glutarimida (130, 131) mostraram-se superiores à talidomida no tratamento do câncer em animais de laboratório (MUECKTER et al, 1967).



X = CO ; CH₂ ; p-COC₆H₄CO

R = Me₂NCH₂CH₂

130131

d) ANTAGONISTAS DE BARBITURATO:

Várias glutarimidas são antagonistas úteis para o tratamento de envenenamento por barbituratos (SUGASAWA e ABE, 1960). Sais de metais alcalinos de glutarimidas substituídas são usados em conjunto com barbituratos para a indução de anestesia por injeção. Esta utilização conjunta diminui em cerca de 50% o tempo de recuperação da anestesia, induzida por barbiturato, em humanos e animais. Uma proteção contra overdose de barbituratos, também, é reportada a estes compostos (WIGGINS E ABLETT, 1960)

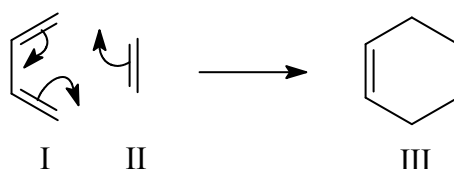
e) AGENTES ANTIMITÓTICOS:

A atividade antimitótica da maleimida, citraconimida, N-etilmaleimida e succinimida tem sido testada em culturas de tecido de fibroblastos de aves. As imidas insaturadas foram ativas numa concentração de cerca de 10^{-4} M. A atividade mais alta é mostrada pela N-etilmaleimida (FRIEDMANN et al, 1949).

2.3. CICLOADIÇÃO - A REAÇÃO DE DIELS-ALDER

As reações de cicloadição são, por definição, o processo formador de um novo anel a partir de duas moléculas reagentes. A reação de Diels-Alder é o mais importante exemplo dessa classe de reações, devido à sua versatilidade e aplicabilidade (Huisgen et al, 1964 ; 1968). Em tal reação, um dieno conjugado (I)

reage com um dienófilo (II) (o qual pode possuir uma ligação dupla ou tripla), para formar um aduto (III), que por sua vez, possui um anel de seis membros, carbocíclico ou heterocíclico, formado através da efetivação de duas novas ligações σ (provenientes do consumo de duas ligações π). Durante o rearranjo espacial cíclico, as ligações que estão sendo formadas e as que estão sendo rompidas ocorrem de forma concertada (Brown, 1995).



Um mecanismo concertado, que exiba a quebra e a formação simultâneas de ligações especificamente envolvidas na formação do produto, requer que um estado de transição simples e portanto, nenhum intermediário, conduza a reação entre os reagentes e o aduto (Lowry e Richardson, 1981 ; Carey e Sundberg, 1983 ; Carruthers, 1990).

Usando-se a terminologia da química orgânica, a reação de Diels-Alder é uma reação pericíclica, caracterizada por ocorrer numa etapa simples, sem intermediários, e envolvendo rearranjo da disposição de elétrons ligantes (Brown, 1995).

Reações de Diels-Alder inter- ou intra-moleculares são vastamente usadas em síntese orgânica. Em muitos casos as reações acontecem facilmente à temperatura ambiente ou ligeiramente acima dela. Reações que são demoradas ou

que envolvem reagentes termicamente instáveis, ou ainda, que conduzem a produtos instáveis, podem, frequentemente, ser aceleradas por catálise ou submetendo-se a reação a altas pressões (Wasserman, 1965).

A maioria das reações de Diels-Alder envolve dienos substituídos por grupamentos eletrodadores (ex. alquil, alcóxi) e dienófilos que possuam substituintes eletrossacadores (ex. CO, CN). Há, ainda, algumas reações que envolvem dienófilos ricos em elétrons e dienos eletrodeficientes. Essas reações com demanda eletrônica inversa, como são chamadas, também são úteis em síntese orgânica (Carey e Sundberg, 1983 ; Carruthers, 1990).

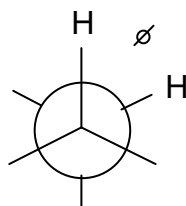
Além da versatilidade, já comentada, da reação de Diels-Alder, seu grande uso também se explica por sua alta regio- e estereo-seletividade. Uma grande variedade de dienos e dienófilos, contendo muitos tipos de grupamentos funcionais, pode ser usada e muitos tipos diferentes de estruturas cíclicas podem ser formadas. Nem todos os átomos envolvidos na ciclização (fechamento do anel) precisam, necessariamente, ser átomos de carbono, já que ambos os tipos de anéis, carbocíclico ou heterocíclico, podem ser formados através da reação. Muito frequentemente, embora a reação possa, teoricamente, dar origem a produtos estruturalmente isoméricos e estéreisoméricos, os produtos de Diels-Alder são isolados em apenas uma forma isomérica ou, pelo menos, em uma forma proporcionalmente predominante (Lowry e Richardson, 1981 ; Carey e Sundberg, 1983 ; March, 1985 ; Carruthers, 1990 ; Brown, 1995).

A alta estereoseletividade das reações de Diels-Alder é, provavelmente, o fator mais importante em sua vasta aplicação na síntese de produtos naturais complexos. Mais de quatro novos centros quirais podem ser formados na reação entre um dieno e um dienófilo, mas é frequentemente visto que um dos vários

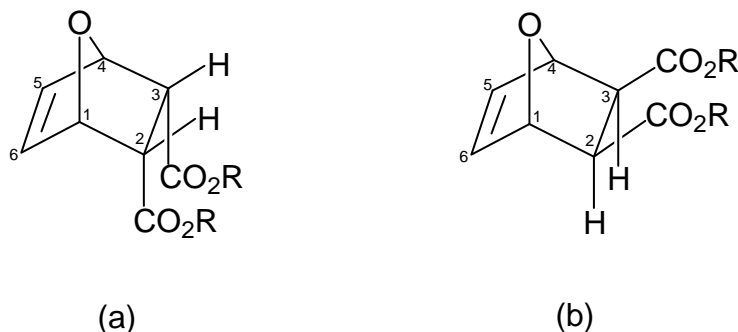
racematos possíveis é formado em quantidade predominante, ou mesmo de forma exclusiva (Carruthers, 1990). A estereoquímica do produto principal pode, geralmente, ser prevista com base em duas regras bem conhecidas: a regra *cis*, a qual estabelece que a estereoquímica relativa dos grupos substituintes no dieno e dienófilo é mantida no produto da cicloadição, e a regra *endo* de Alder, a qual afirma que dieno e dienófilo arranjam-se em planos paralelos e o estado de transição mais estável é aquele no qual há “máximo acúmulo de ligações duplas”, ou em linguagem atual, a máxima possibilidade de sobreposição orbital (Nunes, 1986 ; Carruthers, 1990).

É frequentemente visto que a proporção do isômero *endo* é aumentada em reações catalisadas por ácidos de Lewis. Ao contrário, as reações podem tornar-se menos seletivas a elevadas temperaturas. Os fatores que determinam o curso estérico de adições a dienos não estão completamente claros. Parece notório que um número de diferentes forças operam no estado de transição e a composição estérica exata do produto depende do balanço entre essas forças (Carruthers, 1990).

A configuração dos adutos de Diels-Alder pode ser investigada por espectroscopia de ^1H -RMN. Esta constatação baseia-se na equação de Karplus (Karplus, 1959 ; 1963), $J \propto \cos^2 \varnothing$. Onde \varnothing é o ângulo diedral.



A determinação da origem de formação do aduto (se ele se origina de adição *exo* ou *endo*) é possível a partir da aparência dos sinais de ressonância dos núcleos acoplados.



No aduto *endo* (a) os prótons-*exo* ($H_{2,3}$) exibem acoplamento aos hidrogênios cabeça-de-ponte quando θ é menor que 90° e o acoplamento é muito pequeno (Eggelte et al, 1973). A influência de fatores estruturais no deslocamento químico desses prótons pode ser usada na determinação estrutural. Assim, nos compostos (a) e (b), os prótons são afetados diferentemente pela presença da dupla ligação endocíclica. Reagentes de deslocamento a partir de lantanídeos são úteis na determinação de deslocamentos químicos, particularmente quando o espectro é complexo (Pavia et al, 1979). Eles podem ser usados quando o substrato possui um átomo doador de elétrons (normalmente oxigênio ou nitrogênio), e o complexo formado cria mudanças diferenciais nos deslocamentos dos núcleos em outras partes da molécula. Os reagentes comumente usados são o tris-(dipivalometanato) de europio [Eu(dpm)₃] e o tris-6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil octanodionato de europio [Eu(fod)₃] (Nunes, 1986).

2.3.1. Dienófilos

Diferentes tipos de dienófilo podem participar na reação de Diels-Alder. Eles podem ser derivados do etileno, do acetileno, ou ainda, reagentes nos quais um ou mais átomos sejam heteroátomos. Nem todos os dienófilos reagem de forma igualmente simples. Em geral, para a reação com demanda eletrônica normal, quanto maior o número de substituintes eletrossacadores na dupla ou tripla ligação, mais reativo será o dienófilo (Brown, 1995).

A velocidade de uma reação de Diels-Alder é determinada, em grande parte, pelo grau de interação entre o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) de um componente e o orbital molecular vazio de mais baixa energia (LUMO) do outro, e quanto menor a energia de separação entre esses orbitais, mais rapidamente a reação procederá (Fleming, 1978).

Na reação de Diels-Alder normal, que é aquela entre um dienófilo eletrodeficiente e um dieno rico em elétrons, a principal interação é aquela entre o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo. Substituintes eletrossacadores na dupla ligação do dienófilo, numa reação de Diels-Alder normal, facilitam a reação através do abaixamento da energia do LUMO e portanto, diminuindo a energia de separação entre o LUMO do dienófilo e o HOMO de um dado dieno. Quanto mais grupos eletrossacadores existirem na dupla ligação do dienófilo, tanto maior será a quantidade de energia diminuída do LUMO e mais prontamente a reação procederá. Assim, tetracianoetileno é um dienófilo muito bom. Do mesmo modo, substituintes eletrodoadores, no dieno, aceleram a reação através do aumento do nível de energia do HOMO (Carruthers, 1990).

Nas reações de Diels-Alder, com demanda eletrônica inversa, é a interação HOMO(dienófilo) - LUMO(dieno) que controla a reação.

Os substituintes ativantes, mais comumente encontrados, para a reação normal de Diels-Alder são CO, CO₂R, CN e NO₂. Sendo assim, dienófilos que contêm um ou mais desses grupos, em conjugação com a dupla ou tripla ligação, reagem prontamente com dienos. Ésteres acrílicos e nitrilas, ésteres acetilênicos, cetonas α , β -insaturadas e quinonas, por exemplo, são vastamente empregadas como dienófilos. Substituintes alquil, por outro lado, podem reduzir a reatividade dos dienófilos através da ocorrência de efeito estérico. Compostos olefínicos, tais como álcool alílico e seus ésteres, e haletos de alila são relativamente não reativos, embora eles possam, em alguns casos, ser induzidos a reagir com dienos sob condições drásticas (Fleming, 1978 ; Carruthers, 1990).

2.3.2. Dienos

Uma grande variedade de dienos participam de reações de Diels-Alder, incluindo os dienos cíclicos e de cadeia aberta. Heterodienos, nos quais um ou mais constituintes são heteroátomos, são também muito utilizados em síntese orgânica (Carey e Sundberg, 1983 ; March, 1985 ; Carruthers, 1990).

Uma condição essencial para a reação é que o dieno tenha, ou possa adotar, uma conformação *cisóide*. A maioria dos dienos que satisfazem esta condição podem reagir mais ou menos facilmente, dependendo de sua estrutura (Brown, 1995).

A importância da conformação do dieno é bem demonstrada, por exemplo, no 1,3-butadieno. Para a máxima estabilidade de um dieno conjugado o acoplamento dos quatro orbitais $2p$, não hibridizados, que compõe o sistema π ,

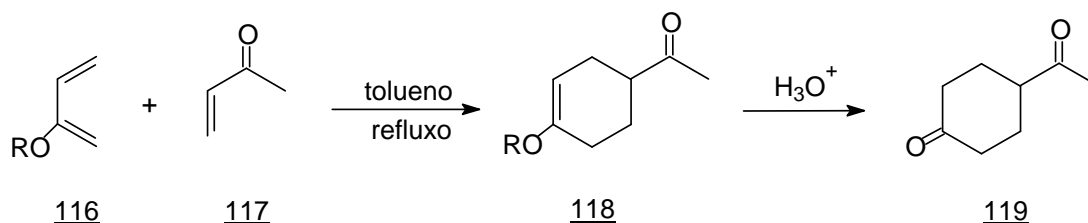
deve estar completo. Tal condição só ocorre quando todos os quatro átomos do dieno estão no mesmo plano. Vê-se, então que, se o esqueleto carbônico do 1,3-butadieno for planar, os seis átomos ligados ao esqueleto do dieno (átomos de hidrogênio) também estarão contidos no mesmo plano. Há duas conformações planares para o 1,3-butadieno. Tais conformações são referidas como conformação *s-trans* (*transóide*) e conformação *s-cis* (*cisóide*), onde a designação *s* refere-se à ligação simples carbono-carbono do dieno. Destas, a conformação *s-trans* tem nível energético ligeiramente mais baixo e portanto, é ligeiramente mais estável. Assim, embora o *s-trans*-1,3-butadieno seja o isômero conformacional mais estável, o *s-cis*-1,3-butadieno é o isômero mais reativo em reações de Diels-Alder (Brown, 1995).

Substituintes no dieno influenciam a velocidade da reação eletronicamente e através do efeito estérico, no equilíbrio conformacional.

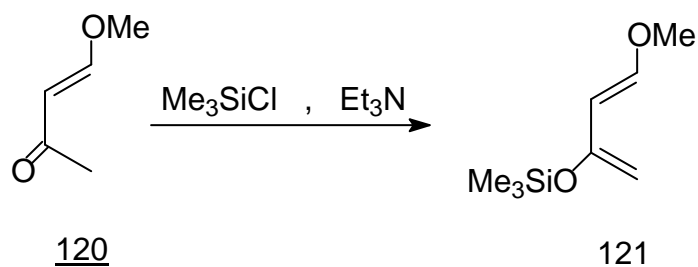
Numa reação de Diels-Alder normal a velocidade de reação é frequentemente aumentada por substituintes eletrodadores (por exemplo Me, NHCOR, Ome) no dieno, tão bem quanto por substituintes eletrossacadores no dienófilo. Reações com demanda eletrônica inversa são favorecidas por substituintes eletrossacadores no dieno.

Muitas reações de Diels-Alder com butadienos alquil- e aril-substituídos tem sido efetuadas. Mais recentemente, dienos que contém heteroátomos em seus substituintes (NHCOR, OR, SR) têm sido usados com sucesso (Petrziilka e Grayson, 1981). Hetero-substituintes no dieno têm um efeito controlador na regioseletividade das cicloadições e acabam tendo uma finalidade adicional na formação dos cicloadutos. Substituintes acóxi e trimetilsilóxi são particularmente úteis. Assim, 2-alcóxi e 2-trimetilsilóxi-1,3-dienos (116) reagem facilmente com

dienófilos (117) para formar adutos (118), os quais são prontamente hidrolisados a derivados da ciclohexanona (119) (Jung et al, 1981).



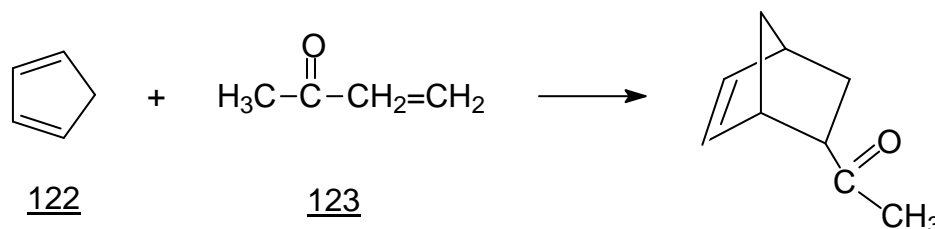
Um dos dienos mais vastamente usados, desta classe, é o 1-metóxi-3-trimetilsililóxibutadieno (121), o qual é prontamente obtido a partir da 1-metóxi-3-buten-2-ona (120) (Danishefsky, 1983). O dieno em questão é útil devido à sua alta reatividade e alta regioseletividade, mostradas em reações com dienófilos assimétricos e na diversidade de produtos que podem ser obtidos a partir dos adutos iniciais. Ciclohexenonas, ciclohexadienonas e derivados do benzeno podem ser preparados, dependendo das condições reacionais e do modo de operação. Tal dieno tem sido empregado em elegantes rotas sintéticas de vários produtos naturais (Carruthers, 1990).



2.3.3. Reações em Água

As reações de Diels-Alder podem, frequentemente, ser altamente aceleradas e a ocorrência de regio e estereo-seletividade pode ser aumentada pela escolha apropriada de condições experimentais como, por exemplo, a realização das reações em água.

Alguns consideráveis acréscimos nas velocidades de reação tem sido observados para as reações de Diels-Alder conduzidas em água. Assim, a reação do ciclopentadieno (122) com a metilvinilcetona (123) a 20 °C, em água, foi 700 vezes mais rápida que em 2,2,4-trimetilpentano, além de a razão *endo:exo*, que normalmente, em solventes orgânicos comuns, é de cerca de 4:1, ter passado para mais de 20:1. Esses efeitos persistem mesmo com substratos relativamente insolúveis, quando duas fases distintas estão presentes (Carruthers, 1990).

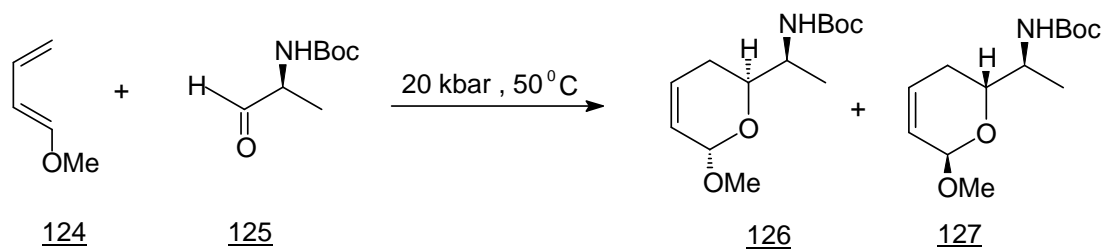


Tem sido sugerido que as acelerações de velocidade, nessas reações, sejam devidas à interações hidrofóbicas, as quais forçam a localização das moléculas reacionais de forma muito próxima umas das outras, ao mesmo tempo favorecendo o estado de transição *endo* (Breslow e Rideaut, 1980 ; Breslow et al, 1983 ; Breslow e Maitra, 1984 ; Breslow, 1991).

2.3.4. Reações Sob Alta Pressão

Muitas reações de Diels-Alder são aceleradas pelo uso de pressões muito altas de 10-20 kbar (1 kbar = 986,9 atm), por causa do grande decréscimo de 25-40 cm³. ml⁻¹ no volume de ativação, na formação do estado de transição. Assim, tipicamente, uma cicloadição que ocorra a cerca de 100 °C, à pressão atmosférica, pode ser produzida à temperatura ambiente, com uma pressão de 9-10 kbar (Dauben e Krabenhaf, 1976 ; 1977).

O uso de altas pressões é, particularmente, útil quando um impedimento estérico à reação ou instabilidade térmica de um reagente ou produto, contraindica o uso de meios convencionais para acelerar a reação. Enquanto um aumento na temperatura aumenta a velocidade das reações normais e reversas, o acréscimo na pressão acelera, somente, a reação normal. Por exemplo, a alta sensibilidade do dieno (124) a ácidos de Lewis e a baixa reatividade do aldeído (125) sob condições de alteração térmica, necessitaram o uso de alta pressão para produzir, através da cicloadição, os produtos 126 e 127 (Golebiowski et al, 1987).

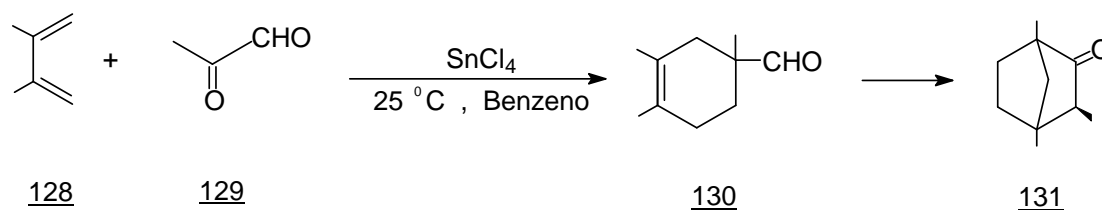


2.3.5. Catálise por Ácido de Lewis

Muitas reações de Diels-Alder são aceleradas por catalisadores ácidos de Lewis, tais como o trifluoreto de boro, cloreto de estanho IV e cloreto de zinco (Rodgman e Wright, 1953 ; Yates e Eaton, 1960 ; Sauer, 1967).

As reações de Diels-Alder acima citadas, além de apresentarem o conseqüente acréscimo na velocidade reacional, mostram um aumento na regio- e na estéreo-seletividade, em comparação com reações não catalisadas. Assim, na reação da metilvinilcetona com isopreno, a produção de aduto “*para*” aumenta de 71:29, na reação não catalisada, para 93:7, na reação catalisada por cloreto de estanho IV. Muitos outros exemplos deste tipo de efeito têm sido reportados (Kreizer et al, 1974).

Algumas reações catalisadas seguem um curso diferente do esperado. Assim, a reação do 2,3-dimetilbutadieno (128) com metacroleína (129) catalisada por cloreto de estanho IV, dá um produto não esperado (130), formado por rearranjo do aduto inicial (131) (Baldwin, e Lusch, 1979).



As reações de derivados do 1,3-butadieno, altamente nucleofílicos, com aldeídos eletrofílicos, na presença de ácidos de Lewis, tem sido de grande importância na síntese total de uma grande variedade de produtos naturais (Danishefsky et al, 1982). Aldeídos α , β -insaturados, também sofrem cicloadições com siloxidienos na presença de cloreto de zinco e eterato de trifluoreto de boro (Danishefsky e Kerwin, 1982a), além de acil iminas, também reagirem com dienos funcionalizados, numa importante estratégia para a síntese de alcalóides (Danishefsky e Kerwin, 1982b).

CAPÍTULO II

3.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL: SÍNTESE DOS COMPOSTOS

3.3.1. Síntese de Maleimidas e Derivados

N-(fenil)maleimida (132)

Anilina (5,7g ; 1 mol) foi adicionada a uma solução de anidrido maleico (6,0g ; 1 mol) em éter etílico (90 mL), com agitação mecânica. O ácido N-fenilmaleâmico resultante foi filtrado, lavado com éter etílico e secado à vácuo, na presença de pentóxido de difósforo, rendendo 11,58g (99%). O ácido âmico sintetizado (11,50g ; 1 mol) foi desidratado adicionando-se anidrido acético (24,58g ; 4 mol) contendo acetato de sódio anidro (2,47g ; 0,5 mol) e deixando-se a mistura em banho-maria por 40 minutos, com agitação, à temperatura de aproximadamente 60 °C. Após esfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida sob 200 mL de água+gelo picado. O precipitado foi, então, filtrado por sucção, lavado com água gelada (2 X 20 mL), éter de petróleo fração 30-60 °C (20 mL) e secado sob vácuo, na presença de hidróxido de potássio, por

12 horas. Composto recristalizado em ciclohexano. R = 9,7g (93%). p.f. = 87-89 °C (Cava et al, 1973).

N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (133)

A N-(fenil)maleimida (21,97g ; 1mol) foi adicionada ao ácido clorossulfônico (88,80g ; 6 mol) em banho de gelo a 0 °C. A mistura reacional foi colocada em banho-maria, à temperatura constante de 45 °C, durante 47 minutos. Após esfriada à temperatura ambiente, a mistura foi vertida, gota a gota, sobre gelo picado, com agitação. O precipitado formado foi, então, filtrado sob vácuo, lavado com água gelada e secado sob vácuo na presença de pentóxido de difósforo. R = 31,3g (90,87 %). p.f. = 138-139 °C (Nunes, 1986).

N-(p-N'-4-metóxiifenilsulfamoilfenil)maleimida (134)

A N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (133) (1,0g ; 1 mol) foi dissolvida em 20 mL de metanol. Logo após, a solução foi colocada em banho de gelo e então, a 4-metóxi-anilina (0,91g ; 2 mol) foi adicionada (nucleófilo). A mistura reacional foi deixada à temperatura ambiente e a substituição nucleofílica foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, foi introduzido um pouco de gelo picado no frasco reacional para completar a precipitação do produto. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e secado na presença de pentóxido de difósforo. Composto recristalizado em EtOH. R = 0,97g (73,5%). p.f. = 132-135 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₇H₁₄N₂O₅S) : C= 56,98 % ; H= 3,94 % ; N= 7,82 % ; (encontrado): C= 56,91 % ; H= 3,89 % ; N= 7,79 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 2850 (Ar-O-CH₃) 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,85-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,00-6,70 (dd, 4H, Ar) ; 6,40 (s, 2H, CH) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilfenil)maleimida (135)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), utilizando-se acetona como solvente e 4-metilanilina como nucleófilo. Composto recristalizado em EtOH. R = 77%. p.f. = 126-130 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₇H₁₄N₂O₄S) : C= 59,65 ; H= 4,12 ; N= 8,18 ; (encontrado): C= 59,62 % ; H= 4,27 % ; N= 8,21 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 1770, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,84-7,51 (dd, 4H, Ar) ; 7,28-7,10 (m, 4H, Ar) ; 6,40 (s, 2H, CH) ; 2,20 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-fenilsulfamoilfenil)maleimida (136)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), utilizando-se acetona como solvente e anilina como nucleófilo. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 68%. p.f. = 189-191 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₆H₁₂N₂O₄S) : C= 58,54 % ; H= 3,68 % ; N= 8,53 % ; (encontrado): C= 58,52 % ; H= 3,87 % ; N= 8,48 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3280 (NH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C), 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 10,38 (s, 1H, NH) ; 7,90-7,60 (dd, 4H, Ar) ; 7,17 (s, 5H, Ar) ; 6,90 (s, 2H, CH).

N-(p-N'-4-clorofenilsulfamoilfenil)maleimida (137)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), usando 4-cloroanilina como nucleófilo. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 51%. p.f. = 134-137 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₆H₁₁N₂O₄SCl) : C= 52,98 % ; H= 3,06 % ; N= 7,72 % ; (encontrado): C= 53,03 % ; H= 3,29 % ; N= 7,74 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3305 (NH) ; 1780, 1718 (C=O) ;

1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,90-7,48 (dd, 4H, Ar) ; 7,00-6,70 (dd, 4H, Ar) ; 6,40 (s, 2H, CH).

N-(p-N'-4-bromofenilsulfamoilfenil)maleimida (138)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), usando 4-bromoanilina como nucleófilo. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 56%. p.f. = 142-143 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 1780, 1722 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,88-7,46 (dd, 4H, Ar) ; 7,00-6,73 (dd, 4H, Ar) ; 6,38 (s, 2H, CH).

N-(p-N',N'-dimetilsulfamoilfenil)maleimida (139)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), usando dimetilamina como nucleófilo. Composto recristalizado em EtOH. R = 89%. p.f. = 133-136 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₂H₁₂N₂O₄S) : C= 51,43 %; H= 4,32 % ; N= 10,00 % ; (encontrado): C= 51,20 % ; H= 4,71 % ; N= 9,96 % . I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3000, 2800 (CH) ; 1770, 1720 (C=O) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 8,00-7,70 (m, 4H, Ar) ; 7,20 (s, 2H, CH) ; 2,70 (s, 6H, CH₃).

N-(benzil)maleimida (140)

Metodologia similar à obtenção do composto (132), usando-se ácido acético glacial/refluxo (1-2 horas) como agente desidratante e benzilamina na formação da imida (Lukes e Pergal, 1962). Composto recristalizado em EtOH. R = 63%. p.f. = 68-70 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₁H₉NO₂) : C= 70,57 % ; H= 4,85 % ; N= 7,48 % ; (encontrado): C= 70,49 % ; H= 5,08 % ; N= 7,47 % . I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; ¹H-RMN (CDCl₃ - ppm) - 7,60 (m, 5H, Ar) ; 6,95 (s, 2H, CH=CH) ; 4,85 (s, 2H, CH₂).

N-(p-clorosulfonilbenzil)maleimida (141)

Metodologia similar à obtenção do composto (133), partindo-se da N-(benzil)maleimida (140). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 4:1. R = 56% . p.f. = 143-144 °C. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1718 (C=O) ; 1610 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2).

N-(p-N'-fenilsulfamoilbenzil)maleimida (142)

Metodologia similar à obtenção do composto (136), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)maleimida (141). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 61% . p.f. = 123-127 °C. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) : C= 59,65 % ; H= 4,12 % ; N= 8,18 % ; (encontrado): C= 56,60 %; H= 4,29 % ; N= 8,19 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3280 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,70-7,35 (dd, 4H, CH) ; 7,20 (s, 5H, Ar) ; 6,85 (s, 2H, CH) ; 4,85 (s, 2H, CH_2).

N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilbenzil)maleimida (143)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)maleimida (141). Composto recristalizado em EtOH. R = 72%. p.f. = 138-139 °C. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$) : C= 58,06 % ; H= 4,33 % ; N= 7,53 % ; (encontrado): C= 58,03 % ; H= 4,66 % ; N= 7,56 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3280 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 2830 (Ar-O- CH_3) ; 1770, 1715 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,85-

7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,65-7,30 (m, 4H, Ar) ; 6,85 (s, 2H, CH) ; 4,85 (s, 2H, CH₂) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilbenzil)maleimida (144)

Metodologia similar à obtenção do composto (135), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)maleimida (141). Composto recristalizado em EtOH. R = 81%. p.f. = 132-134 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₈H₁₆N₂O₄S) : C= 60,67 % ; H= 4,53 % ; N= 7,86 % ; (encontrado): C= 60,61 %; H= 4,92 % ; N= 7,88 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1724 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO-d₆, ppm) 7,80-7,48 (dd, 4H,Ar) ; 7,10-7,28 (m, 4H, Ar) ; 6,85 (s, 2H, CH) ; 4,85(s, 2H, CH₂); 2,20(s,3H, CH₃).

N-(p-N'-4-clorofenilsulfamoilbenzil)maleimida (145)

Metodologia similar à obtenção do composto (137), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)maleimida (141). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 48% . p.f. = 141-144 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1785, 1726 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,86-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,67-7,30 (m, 4H, Ar) ; 6,90 (s, 2H, CH) ; 4,90 (s, 2H, CH).

N-(p-N'-4-bromofenilsulfamoilbenzil)maleimida (146)

Metodologia similar à obtenção do composto (138), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)maleimida (141). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 54% . p.f. = 145-148 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1722 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340,

1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆, ppm) 7,89-7,50 (dd, 4H, Ar) ; 7,67-7,30 (m, 4H, Ar) ; 6,90 (s, 2H, CH) ; 4,90 (s, 2H, CH₂).

N-(fenetil)maleimida (147)

Metodologia similar à obtenção do composto (132), usando-se ácido acético glacial/refluxo (1-2 horas) como agente desidratante e fenetilamina na formação da imida (Lukes e Pergal, 1962). R = 56%. p.f. = 109-111 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₂H₁₁NO₂) : C= 71,62 % ; H= 5,51 % ; N= 6,96 % ; (encontrado): C= 71,67 %; H= 5,93 % ; N= 7,01 %. IV(KBr-Cm⁻¹): 3000, 2800 (CH), 1775-1710 (C=O), 1580 (C=C, Ar). ¹H-RMN (CDCl₃-ppm): 7,30 (s, 5H, Ar), 6,35 (s, 2H, CH=CH), 3,60 (t, 2H, CH₂) 2,90 (t, 2H, CH₂).

N-(p-clorosulfonilfenetil)maleimida (148)

Metodologia similar à obtenção do composto (133), partindo-se da N-(fenetil)maleimida (147). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 4:1. R = 48% . p.f. = 146-149 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3000, 2800 (CH) ; 1770, 1710 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂).

N-(p-N'-fenilsulfamoilfenetil)maleimida (149)

Metodologia similar à obtenção do composto (136), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenetil)maleimida (148). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 4:1. R = 53% . p.f. = 126-129 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₈H₁₆N₂O₄S) : C= 60,67 % ; H= 4,53 % ; N= 7,86 % ; (encontrado): C= 60,70 %; H= 4,71 % ; N= 7,90 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1770, 1710 (C=O) ; 1610 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-

RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,70-7,36 (dd, 4H, Ar) ; 7,20 (s, 5H, Ar) ; 6,65 (s, 2H, CH) ; 3,77 (t, 2H, CH₂) ; 2,90 (t, 2H, CH₂).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilfenetil)maleimida (150)

Metodologia similar à obtenção do composto (135), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenetil)maleimida (148). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 4:1. R = 68%. p.f. = 140-141 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₉H₁₈N₂O₄S) : C= 61,61 % ; H= 4,90 % ; N= 7,56 % ; (encontrado): C= 61,65 %; H= 5,03 % ; N= 7,59 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1770, 1710 (C=O) ; 1610 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,85-7,48 (dd, 4H, Ar) ; 7,26-7,08 (m, 4H, Ar) ; 6,55 (s, 2H, CH) ; 3,80 (t, 2H, CH₂) ; 2,90 (t, 2H, CH₂) ; 2,20 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilfenetil)maleimida (151)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenetil)maleimida (148). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 4:1. R = 72%. p.f. = 138-139 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₉H₁₈N₂O₅S) : C= 59,06 % ; H= 4,70 % ; N= 7,25 % ; (encontrado): C= 59,10 %; H= 4,89 % ; N= 7,23 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 2830 (Ar-O-CH₃) ; 1780, 1710 (C=O) ; 1620 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,90-7,45 (dd, 4H, CH) ; 7,20-6,85 (dd, 4H, CH) ; 6,60 (s, 2H, CH) ; 3,90 (t, 2H, CH₂) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃) ; 3,05 (t, 2H, CH₂).

N-(fenil)citraconimida (152)

Metodologia similar à obtenção do composto (132), usando-se ácido acético glacial/refluxo (1-2 horas) como agente desidratante e anidrido citracônico como reagente de partida. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 86%. p.f. = 89-93 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₁H₉NO₂) : C= 70,57 % ; H= 4,85 % ; N= 7,48 % ; (encontrado): C= 70,61 %; H= 5,02 % ; N= 7,50 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 2950 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C). ¹H-RMN (CDCl₃ - , ppm) 7,35 (s, 5H, Ar) ; 6,10 (s, 1H, CH) ; 2,40 (s, 3H, CH₃).

N-(p-clorosulfonilfenil)citraconimida (153)

Metodologia similar à obtenção do composto (133), partindo-se da N-(fenil)citraconimida (152). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 91%. p.f. = 156-158 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 2950 (CH) ; 1780, 1724 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂).

N-(p-N'-fenilsulfamoilfenil)citraconimida (154)

Metodologia similar à obtenção do composto (136), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenil)citraconimida (153). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 4:1. R = 67%. p.f. = 118-119 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₇H₁₄N₂O₄S) : C= 59,65 % ; H= 4,12 % ; N= 8,19 % ; (encontrado): C= 59,61 %; H= 4,86 % ; N= 8,21 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 2950 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,80-7,50 (dd, 4H, Ar) ; 7,10 (s, 5H, Ar) ; 6,15 (s, 1H, CH) ; 2,40 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilfenil)citraconimida (155)

Metodologia similar à obtenção do composto (135), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenil)citraconimida (153). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 4:1. R = 84%. p.f. = 128-132 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₈H₁₆N₂O₄S) : C= 60,67 % ; H= 4,53 % ; N= 7,86 % ; (encontrado): C= 60,70 %; H= 4,81 % ; N= 7,88 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1775, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,85-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,23-7,03 (m, 4H, Ar) ; 6,10 (s, 1H, CH) ; 2,40 (s, 3H, CH₃) ; 2,20 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilfenil)citraconimida (156)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenil)citraconimida (153). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 4:1. R = 78%. p.f. = 138-140 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₈H₁₆N₂O₅S) : C= 58,06 % ; H= 4,33 % ; N= 7,52 % ; (encontrado): C= 58,10 %; H= 4,81 % ; N= 7,55 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3305 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 2850 (Ar-O-CH₃) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (ArC=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,90-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,10-6,90 (dd, 4H, Ar) ; 6,20 (s, 1H, CH) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃) ; 2,40 (s, 3H, CH₃).

N-(benzil)citraconimida (157)

Metodologia similar à obtenção do composto (132), usando-se anidrido citracônico como reagente de partida, benzilamina na formação do ácido âmico e ácido acético glacial/refluxo (1-2 horas) como agente desidratante. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 42%.

p.f. = 72-74 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₂H₁₁NO₂) : C= 71,62 % ; H= 5,51 % ; N= 6,96 % ; (encontrado): C= 71,65 %; H= 5,86 % ; N= 7,00 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1725 (C=O) ; 1600 (Ar C=C). ¹H-RMN (DMSO-d₆ , ppm) 7,70 (m, 5H, Ar) ; 6,10 (s, 1H, CH) ; 4,80 (s, 2H, CH₂) ; 2,40 (s, 3H, CH₃).

N-(p-clorosulfonilbenzil)citraconimida (158)

Metodologia similar à obtenção do composto (133), partindo-se da N-(benzil)citraconimida (157). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 4:1. R = 76%. p.f. = 143-146 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1724 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂).

N-(p-N'-fenilsulfamoilbenzil)citraconimida (159)

Metodologia similar à obtenção do composto (136), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)citraconimida (158). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 52% . p.f. = 117-121 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₈H₁₆N₂O₄S) : C= 60,67 % ; H= 4,53 % ; N= 7,86 % ; (encontrado): C= 60,62 %; H= 4,97 % ; N= 7,84 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3295 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,70-7,40 (dd, 4H, Ar) ; 7,20 (s, 5H, Ar) ; 6,20 (s, 1H, CH) ; 4,80 (s, 2H, CH₂) ; 2,40 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-metóxifenilsulfamoilbenzil)citraconimida (160)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)citraconimida (158). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 72%. p.f. = 129-132 °C. Análise

Elem. (calculado p/ $C_{19}H_{18}N_2O_5S$) : C= 59,06 % ; H= 4,70 % ; N= 7,25 % ; (encontrado): C= 59,00 %; H= 4,93 % ; N= 7,27 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 2850 (Ar-O- CH_3) ; 1785, 1724 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). 1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,85-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,65-7,30 (m, 4H, Ar) ; 6,20 (s, 1H, CH) ; 4,80 (s, 2H, CH_2) ; 3,70 (s, 3H, OCH_3) ; 2,40 (s, 3H, CH_3).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilbenzil)citraconimida (161)

Metodologia similar à obtenção do composto (135), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)citraconimida (158). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 76%. p.f. = 126-128 0C . Análise Elem. (calculado p/ $C_{19}H_{18}N_2O_4S$) : C= 61,61 % ; H= 4,90 % ; N= 7,57 % ; (encontrado): C= 61,64 %; H= 5,11 % ; N= 7,60 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1782, 1723 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). 1H -RMN (DMSO- d_6 ,ppm) 7,85-7,48 (dd, 4H, Ar);7,29-7,10 (m, 4H, Ar) ; 6,20 (s,1H, CH) ; 4,80 (s, 2H, CH_2) ; 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 2,20 (s, 3H, CH_3).

N-(p-N'-4-bromofenilsulfamoilbenzil)citraconimida (162)

Metodologia similar à obtenção do composto (138), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)citraconimida (158). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 46% . p.f. = 136-139 0C . I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780 , 1724 (C=O) ; 1600 (Ar C=C); 1340, 1160 (SO_2). 1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,90-7,50 (dd, 4H, Ar) ; 7,65-7,35 (m, 4H, Ar) ; 6,20 (s, 1H, CH) ; 4,80 (s, 2H, CH_2) ; 2,35 (s, 3H, CH_3).

N-(p-N'-4-clorofenilsulfamoilbenzil)citraconimida (163)

Metodologia similar à obtenção do composto (137), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)citraconimida (158). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 46% . p.f. = 138-140 °C. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1785, 1726 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , ppm) 7,85-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,70-7,30 (m, 4H, Ar) ; 6,20 (s, 1H, CH) ; 4,80 (s, 2H, CH_2) ; 2,40 (s, 3H, CH_3).

N-(fenetil)citraconimida (164)

Metodologia similar à obtenção do composto (132), usando-se ácido acético glacial/refluxo (1-2 horas) como agente desidratante, fenetilamina na formação da imida e anidrido citracônico como reagente de partida. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 2:1. R = 47%. p.f. = 98-101 °C. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$) : C= 72,54 % ; H= 6,09 % ; N= 6,51 % ; (encontrado): C= 72,51 %; H= 6,30 % ; N= 6,48 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1721 (C=O) ; 1600 (Ar C=C). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , ppm) 7,30 (s, 5H, Ar) ; 6,20 (s, 1H, CH) ; 3,60 (t, 2H, CH_2) ; 2,90 (t, 2H, CH_2) ; 2,40 (s, 3H, CH_3).

N-(p-clorosulfonilfenetil)citraconimida (165)

Metodologia similar à obtenção do composto (133), partindo-se da N-(fenetil)citraconimida (164). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 4:1. R = 71%. p.f. = 126-129 °C. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1724 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2).

N-(p-N'-fenilsulfamoilfenetil)citraconimida (166)

Metodologia similar à obtenção do composto (136), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenetil)citraconimida (165). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 54% . p.f. = 108-111 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₉H₁₈N₂O₄S) : C= 61,61 % ; H= 4,90 % ; N= 7,57 % ; (encontrado): C= 61,64 %; H= 5,11 % ; N= 7,59 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,70-7,36 (dd, 4H, Ar) ; 7,20 (s, 5H, Ar) ; 6,20 (s, 1H, CH) ; 3,70 (t, 2H, CH₂) ; 2,90 (t, 2H, CH₂) ; 2,40(s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilfenetil)citraconimida (167)

Metodologia similar à obtenção do composto (135), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenetil)citraconimida (165). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 78%. p.f. = 114-116 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₀H₂₀N₂O₄S) : C= 62,49 % ; H= 5,24 % ; N= 7,29 % ; (encontrado): C= 62,44 %; H= 5,71 % ; N= 7,26 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3310 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1783, 1724 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,88-7,50 (dd, CH, Ar) ; 7-29-7,10 (m, 4H, Ar) ; 6,20 (s, 1H, CH) ; 3,80 (t, 2H, CH₂) ; 2,90 (t, 2H, CH₂) ; 2,40 (s, 3H, CH₃) ; 2,20 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilfenetil)citraconimida (168)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenetil)citraconimida (165). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/ AcOEt 3:1. R = 68%. p.f. = 121-124 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₀H₂₀N₂O₅S) : C= 60,00 % ; H= 5,03 % ; N= 7,00 % ; (encontrado): C= 60,02 %; H= 5,17 % ; N= 6,98 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3308(NH) ;

3000, 2800 (CH) ; 2850 (Ar-O-CH₃) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,90-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,25-6,90 (dd, 4H, Ar) ; 6,25 (s, 1H, CH) ; 3,90 (t, 2H, CH₂) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃) ; 3,00 (t, 2H, CH₂) ; 2,40 (s, 3H, CH₃).

3.3.2. Síntese de Succinimidas

N-(fenil)-3-piperidinosuccinimida (169)

N-(fenil)maleimida (1) (1g ; 1 mol) foi solubilizada em benzeno (15 mL). À solução foi adicionado piperidina (0,5g ; 1 mol), sendo a mistura reacional aquecida por refluxo suave por 30-40 minutos. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada e ao seu término, o produto reacional foi isolado pela evaporação do solvente e purificado por cromatografia de coluna eluída com hexano/AcOEt 2:1. R = 59%. p.f. = 92-93 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₅H₁₈N₂O₂) : C= 69,74 % ; H= 7,02 % ; N= 10,85 % ; (encontrado): C= 69,71 % ; H= 7,17 % ; N= 10,82 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1724 (C=O) ; 1598 (Ar C=C). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,40 (s, 5H, Ar) ; 3,97 (dd, 1H, CH) ; 3,14-2,80 (m, 10H, CH₂) ; 2,53-2,61 (m, 2H, CH₂).

N-(p-clorosulfonilfenil)-3-piperidinosuccinimida (170)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (133). Composto purificado por cromatografia de coluna eluída com hexano/AcOEt 4:1. R = 38%. p.f. = 136-138 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3000, 2800 (CH) ; 1790, 1726 (C=O) ; 1596 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂).

N-(p-N'-fenilsulfamoilfenil)-3-piperidinosuccinimida (171)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-fenilsulfamoilfenil)maleimida(136). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R=56%.p.f.=122-124⁰C.Análise Elem. (calculado p/ C₂₁H₂₃N₃O₄S) : C= 61,00 % ; H= 5,61 % ; N= 10,17 % ; (encontrado): C= 61,04 %; H= 5,96 % ; N= 10,13 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,80-7,50 (dd, 4H, Ar) ; 7,30 (s, 5H, Ar) ; 4,01 (dd, 1H, CH) ; 3,10-2,82 (m, 10H, CH₂) ; 2,60-2,50 (m, 2H, CH₂).

N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilfenil)-3-piperidinosuccinimida (172)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilfenil)maleimida (134). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 92%. p.f. = 181-184⁰C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₂H₂₅N₃O₅S) : C= 59,58 % ; H= 5,68 % ; N= 9,48 % ; (encontrado): C= 59,53 %; H= 5,96 % ; N= 9,46 %. I.V.(KBr-Cm⁻¹) 3280 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 2850 (Ar-O-CH₃) ; 1780, 1710 (C=O) ; 1610 (C=C, Ar) ; 1340,1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO-d₆) 7,90 - 7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,20 (m, 4H, Ar) ; 4,00 (dd, 1H, CH) ; 3,90 (s, 3H, CH₃) ; 3,10-2,82 (m, 10H, CH₂)

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilfenil)-3-piperidinosuccinimida (173)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilfenil)maleimida (135). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 72%. p.f. = 121-124⁰C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₂H₂₅N₃O₄S) : C= 61,81 % ; H= 5,89 % ; N= 9,83 % ; (encontrado): C= 61,80 %; H= 6,08 % ; N= 9,84 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1580 (Ar C=C) ; 1340, 1160

(SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆, ppm) 7,85-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,26-7,08 (m, 4H, Ar) ; 3,97 (dd, 1H, CH) ; 3,11- 2,80 (m, 10H, CH₂) ; 2,70-2,50 (m, 2H, CH₂) ; 2,60 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-clorofenilsulfamoilfenil)-3-piperidinosuccinimida (174)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-clorofenilsulfamoilfenil)maleimida (137). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 54%. p.f. = 153-155 °C. I.V. (KBr - Cm⁻¹) 3280 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1710 (C=O) ; 1608 (C=C, Ar) ; 1340-1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO-d₆) 7,90-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,15 (m, 4H, Ar) ; 3,98 (dd, 1H, CH) ; 3,12-2,80 (m, 10H, CH₂) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH₂).

N-(p-N'-4-bromofenilsulfamoilfenil)-3-piperidinosuccinimida (175)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-bromofenilsulfamoilfenil)maleimida (138). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 51%. p.f. = 137-139 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1718 (C=O) ; 1590 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆, ppm) 7,89-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,00-6,70 (dd, 4H, Ar) ; 3,99 (dd, 1H, CH) ; 3,14-2,79 (m, 10H, CH₂) ; 2,62-2,50 (m, 2H, CH₂).

N-(p-N',N'-dimetilsulfamoilfenil)-3-piperidinosuccinimida (176)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-dimetilsulfamoilfenil)maleimida (139). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1.. R = 86%. p.f. = 170-173 °C. Análise Elem.

(calculado p/ $C_{17}H_{23}N_3O_4S$) : C= 55,88 % ; H= 6,34 % ; N= 11,50 % ;
 (encontrado): C= 55,86 %; H= 6,71 % ; N= 11,48 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800
 (CH) ; 1780, 1710 (C=O) ; 1610 (C=C, Ar) ; 1340, 1160 (SO_2). 1H -RMN (DMSO
 - d_6) 7,80-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 4,02 (dd, 1H, CH) ; 3,15 - 2,81 (m, 10H, CH_2) ;
 2,63-2,50 (m, 2H, CH_2) ; 1,62 (s, 6H, CH_3).

N-(benzil)-3-piperidinosuccinimida (177)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(benzil)maleimida (140). Composto recristalizado em EtOH. R = 85%. p.f. = 63-64 0C . Análise Elem. (calculado p/ $C_{16}H_{20}N_2O_2$) : C= 70,56 % ; H= 7,40 % ; N= 10,29 % ; (encontrado): C= 70,55 % ; H= 7,71 % ; N= 10,30 %. I.V.(KBr- cm^{-1}) 3050, 2860 (CH) ; 1785, 1710 (C=O) ; 1600 (C=C, Ar). 1H -NMR (DMSO- d_6) 7,55 (m, 5H, Ar) ; 4,85 (s, 2H, CH_2) ; 3,96 (dd, 1H, CH) ; 3,12-2,80 (m, 10H, CH_2) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH_2).

N-(p-clorosulfonilbenzil)-3-piperidinosuccinimida (178)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)maleimida (141). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 4:1. R = 52%. p.f. = 139-141 0C . I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1770, 1716 (C=O) ; 1580 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2).

N-(p-N'-fenilsulfamoilbenzil)-3-piperidinosuccinimida (179)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-fenilsulfamoilbenzil)maleimida (142). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 58%. p.f. = 118-121 0C . Análise Elem. (calculado p/ $C_{22}H_{25}N_3O_4S$) : C= 61,81 % ; H= 5,89 % ; N= 9,83 % ;

(encontrado): C= 61,83 %; H= 6,01 % ; N= 9,81 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3295 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1690 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,80-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,25 (s, 5H, Ar) ; 4,85 (s, 2H, CH_2) ; 3,98 (dd, 1H, CH) ; 3,12-2,80 (m, 10H, CH_2) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH_2).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilbenzil)-3-piperidinosuccinimida (180)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilbenzil)maleimida (144). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 80%. p.f. = 126-128 $^{\circ}\text{C}$. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$) : C= 62,57 % ; H= 6,16 % ; N= 9,52 % ; (encontrado): C= 62,53 %; H= 6,30 % ; N= 9,48 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1725 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,84-7,48 (dd, 4H, Ar) ; 7,30-7,10 (m, 4H, Ar) ; 4,85 (s, 2H, CH_2) ; 3,97 (dd, 1H, CH) ; 3,11-2,80 (m, 10H, CH_2) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH_2) ; 2,20 (s, 3H, CH_3).

N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilbenzil)-3-piperidinosuccinimida (181)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilbenzil)maleimida (143). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 68%. p.f. = 142-144 $^{\circ}\text{C}$. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$) : C= 60,38 % ; H= 5,95 % ; N= 9,19 % ; (encontrado): C= 60,34 %; H= 6,16 % ; N= 9,16 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 2850 (Ar-O- CH_3) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1610 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,85-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,60-7,20 (m, 4H, Ar) ; 4,85 (s, 2H, CH_2) ; 3,98 (dd, 1H, CH) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; 3,12-2,80 (m, 10H, CH_2) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH_2).

N-(fenil)-3-morfolinosuccinimida (182)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), usando-se morfolina como nucleófilo, na reação de adição à insaturação olefínica do anel imídico. Composto recristalizado em CCl₄. R = 58% . p.f.= 156 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₄H₁₆N₂O₃) : C= 64,60 % ; H= 6,20 % ; N= 10,76 % ; (encontrado): C= 64,61 %; H= 6,38 % ; N= 10,70 % . I.V.(KBr-Cm⁻¹) 3060,2850 (CH) ;1775,1706 (C=O) ;1596 (C=C, Ar) ;1150 (C-O-C). ¹H-RMN - (DMSO - d₆) 7,60-7,30 (m, 5H, Ar) ; 3,97 (dd, 1H, CH) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH₂) ; 2,65-2,50 (m,2H, CH₂).

N-(p-clorosulfonilfenil)-3-morfolinosuccinimida (183)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (133) e usando-se morfolina como nucleófilo, na reação de adição à insaturação olefínica do anel imídico. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 65%. p.f. = 143-147 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3000, 2800 (CH) ; 1786, 1724 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂) ; 1145 (C-O-C).

N-(p-N'-fenilsulfamoilfenil)-3-morfolinosuccinimida (184)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-fenilsulfamoilfenil)maleimida (136) e usando-se morfolina como nucleófilo, na reação de adição à insaturação olefínica do anel imídico. Composto recristalizado em EtOH. R = 86%. p.f. = 175-177 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₀H₂₁N₃O₅S) : C= 57,82 % ; H= 5,09 % ; N= 10,12 % ; (encontrado): C= 57,79 %; H= 5,26 % ; N= 10,10 % . I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3280 (NH) ; 3070, 2850 (CH) ; 1775, 1706 (C=O) ;

1597 (C=C, Ar) ; 1340-1160 (SO₂) ; 1150 (C-O-C). ¹H-RMN (DMSO - d₆) 7,84-7,60 (dd, 4H, Ar) ; 7,15 (s, 5H, Ar) ; 3,96 (dd, 1H, CH) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH₂) ; 2,70-2,50 (m, 2H, CH₂).

N-(p-N'-4-metóxifenilsulfamoilfenil)-3-morfolinosuccinimida (185)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-metóxifenilsulfamoilfenil)maleimida (134) e usando-se morfolina como nucleófilo, na reação de adição à insaturação olefínica do anel imídico. Composto recristalizado em EtOH. R = 85%. p.f. = 187 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₁H₂₃N₃O₆S) : C= 56,62 % ; H= 5,20 % ; N= 9,43 %;(encontrado): C= 56,60 %; H= 5,41 % ; N= 9,41 %. I.V. (KBr - Cm⁻¹) 3280 (NH) ; 3060, 2800 (CH) 2850 (Ar-O-CH₃) ; 1780, 1710 (C=O) ; 1608 (C=C, Ar) ; 1340, 1160 (SO₂) ; 1145 (C-O-C). ¹H-RMN (DMSO - d₆) 7,90-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,30 (m, 4H, Ar) ; 3,96 (dd, 1H, CH) ; 3,88 (s, 3H, CH₃) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH₂) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH₂).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilfenil)-3-morfolinosuccinimida (186)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilfenil)maleimida (135) e usando-se morfolina como nucleófilo, na reação de adição à insaturação olefínica do anel imídico. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 82%. p.f. = 136-137 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₁H₂₃N₃O₅S) : C= 58,73 % ; H= 5,40 % ; N= 9,79 % ; (encontrado): C= 58,70 %; H= 5,73 % ; N= 9,75 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂) ; 1150 (C-O-C). ¹H-RMN (DMSO- d₆, ppm) 7,87-7,50 (dd, 4H, Ar) ; 7,28-7,10 (m, 4H, Ar) ; 3,98 (dd, 1H, CH) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH₂) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH₂) ; 2,20 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-clorofenilsulfamoilfenil)-3-morfolinosuccinimida (187)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-clorofenilsulfamoilfenil)maleimida (137) e usando-se morfolina como nucleófilo, na reação de adição à insaturação olefínica do anel imídico. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 48%. p.f. = 161-162 °C. I.V. (KBr - Cm^{-1}) 3280 (NH) ; 3070, 2850 (CH) ; 1780, 1710 (C=O) ; 1600 (C=C, Ar) ; 1340, 1160 (SO_2) ; 1150 (C-O-C). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO - d_6) 7,87-7,53 (dd, 4H, Ar) ; 7,15 (m, 4H, Ar) ; 3,97 (dd, 1H, CH) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH_2) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH_2).

N-(p-N'-4-bromofenilsulfamoilfenil)-3-morfolinosuccinimida (188)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-bromofenilsulfamoilfenil)maleimida (138) e usando-se morfolina como nucleófilo, na reação de adição à insaturação olefínica do anel imídico. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 60%. p.f. = 150-153 °C. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1597 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2) ; 1148 (C-O-C). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , ppm) 7,85-7,50 (dd, 4H, Ar) ; 7,20 (m, 4H, Ar) ; 3,96 (dd, 1H, CH) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH_2) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH_2).

N-(p-N',N'-dimetilsulfamoilfenil)-3-morfolinosuccinimida (189)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-dimetilsulfamoilfenil)maleimida (139) e usando-se morfolina como nucleófilo, na reação de adição à insaturação olefínica do anel imídico. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 82%. p.f. = 166-169

$^{\circ}\text{C}$. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$) : C= 52,81 % ; H= 5,76 % ; N= 11,44 % ; (encontrado): C= 52,78 %; H= 5,98 % ; N= 11,40 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2) ; 1150 (C-O-C). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,95-7,80 (dd, 4H, Ar) ; 3,98 (dd, 1H, CH) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH_2) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH_2) ; 1,64 (s, 6H, CH_3).

N-(benzil)-3-morfolinosuccinimida (190)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(benzil)maleimida (140). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 71%. p.f. = 74-76 $^{\circ}\text{C}$. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$) : C= 65,67 % ; H= 6,61 % ; N= 10,21 % ; (encontrado): C= 65,68 %; H= 6,90 % ; N= 10,19 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1580 (Ar C=C) ; 1150 (C-O-C). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,70 (m, 5H, Ar) ; 4,85 (s, 2H, CH_2) ; 3,97 (dd, 1H, CH) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH_2) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH_2)

N-(p-clorosulfonilbenzil)-3-morfolinosuccinimida (191)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-clorosulfonilbenzil)maleimida (141). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 4:1. R = 56%. p.f. = 168-170 $^{\circ}\text{C}$. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1770, 1710 (C=O) ; 1590 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2) ; 1150 (C-O-C).

N-(p-N'-fenilsulfamoilbenzil)-3-morfolinosuccinimida (192)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-fenilsulfamoilbenzil)maleimida (142). Composto purificado por cromatografia de

coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 67%. p.f. = 134-136 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₁H₂₃N₃O₅S) : C= 58,73 % ; H= 5,40 % ; N= 9,79 % ; (encontrado): C= 58,70 %; H= 5,73 % ; N= 9,74 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3290 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂) ; 1150 (C-O-C). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,80-7,40 (dd, 4H, Ar) ; 7,30 (s, 5H, Ar) ; 4,85 (s, 2H, CH₂) ; 4,00 (dd, 1H, CH) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH₂) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH₂).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilbenzil)-3-morfolinosuccinimida (193)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilbenzil)maleimida (144). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 73%. p.f. = 139-142 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₂H₂₅N₃O₅S) : C= 59,58 % ; H= 5,68 % ; N= 9,48 % ; (encontrado): C= 59,54 %; H= 5,91 % ; N= 9,47 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH);1780, 1720 (C=O) ; 1585 (Ar C=C) ;1340, 1160 (SO₂) ; 1150 (C-O-C). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,86-7,50 (dd, 4H, Ar) ; 7,27-7,08 (m, 4H, Ar) ; 4,85 (s, 2H, CH₂) ; 3,96 (dd, 1H, CH) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH₂) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH₂) ; 2,20 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilbenzil)-3-morfolinosuccinimida (194)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilbenzil)maleimida (143). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 67%. p.f. = 144-145 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₂H₂₅N₃O₆S) : C= 57,51 % ; H= 5,48 % ; N= 9,15 % ; (encontrado): C= 57,48 %; H= 5,76 % ; N= 9,09 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹)

3296 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 2850 (Ar-O-CH₃) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂) ; 1150 (C-O-C). ¹H-RMN (DMSO- d₆, ppm) 7,85-7,45 (dd, 4H, Ar) ; 7,60-7,20 (m, 4H, Ar) ; 4,85 (s, 2H, CH₂) ; 3,97 (dd, 1H, CH) ; 3,79 (s, 3H, OCH₃) ; 3,00 - 2,80 (m, 8H, CH₂) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH₂).

N-(fenetil)-3-morfolinosuccinimida (195)

Metodologia similar à obtenção do composto (169), partindo-se da N-(fenetil)maleimida (147). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 2:1. R = 42%. p.f. = 89-90 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₆H₂₀N₂O₃) : C= 66,60 % ; H= 6,94 % ; N= 9,72 % ; (encontrado): C= 66,42 % ; H= 7,12 % ; N= 9,69 %. I.V. (KBr - Cm⁻¹) 3050-2870 (CH) ; 1785, 1710 (C=O) ; 1600 (C=C, Ar) ; 1150 (C-O-C). ¹H-RMN (CDCl₃) 7,60-7,35 (m, 5H, Ar) ; 4,10 (t, 2H, CH₂), 3,95 (dd, 1H, CH) ; 3,30 (t, 2H, CH₂), 3,00-2,70 (m, 8H, CH₂) ; 2,65-2,50 (m, 2H, CH₂).

3.3.3. Síntese de Adutos de Diels-Alder

N-(p-clorosulfonilfenil)-7-(1-fenilbenzilideno)biciclo[2,2,1]hept-4-eno[5,6-c]succinimida (196)

Para obter-se o dieno 6,6-difenilfulveno, adicionou-se uma solução a 5% de etóxido de sódio a uma solução composta por 6,7 mL de ciclopentadieno recentemente destilado e 1,5g de benzofenona em 66,7 mL de etanol.

A mistura reacional foi aquecida em banho-maria à temperatura de 60-70 °C, por 30 minutos. Após esfriar, coletou-se o precipitado bruto por filtração a vácuo, lavou-se com etanol absoluto e deixou-se secar ao ar. Obteve-se 8,2g (48%) de 6,6-difenilfulveno, o qual foi recristalizado em etanol (Baldwin, 1970).

Na cicloadição de Diels-Alder, tomou-se o dieno 6,6-difenilfulveno (8,0g ; 1 mol), recentemente preparado, e a ele juntou-se o dienófilo N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (133) (9,4g ; 1 mol), em 50 mL de benzeno. Submeteu-se a mistura reacional a um refluxo suave por 30 minutos e após o término da reação, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi recristalizado com AcOEt. R = 61%. p.f. = 184-186 °C. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1610, 1580 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2).

N-(p-N'-fenilsulfamoilfenil)-7-(1-fenilbenzilideno)biciclo[2,2,1]hept-4-eno[5,6-c]succinimida (197)

Metodologia similar à obtenção do composto (136), partindo-se do composto (196). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 51%. p.f. = 145-147 °C. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) : C= 73,10 % ; H= 4,69 % ; N= 5,02 % ; (encontrado): C= 73,08 % ; H= 4,81 % ; N= 4,98 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3306 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1610, 1580 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 7,80-7,40 (dd, 4H, Ar) ; 7,30-7,08 (m, 10 H, Ar) ; 6,83 (s, 5H, Ar) ; 6,52 (t, 2H, CH) ; 4,00 (m, 2H, CH) ; 3,62 (m, 2H, CH).

N-(p-N'-4-metóxfenilsulfamoilfenil) -7-(1-fenilbenzilideno)biciclo[2,2,1]hept-4-eno[5,6-c]succinimida (198)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), partindo-se do composto (196). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 63%. p.f. = 204-206 °C. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$) : C= 71,41 % ; H= 4,79 % ; N= 4,76 % ; (encontrado): C= 71,38 % ; H= 5,00 % ; N= 4,74 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3310 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 2848

(Ar-O-CH₃) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1610, 1580 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,78-7,36 (dd, 4H, Ar) ; 7,30-7,05 (m, 10 H, Ar) ; 6,93-6,68 (dd, 4H, Ar) ; 6,45 (t, 2H, CH) ; 4,02 (m, 2H, CH) ; 3,78 (s, 3H, OCH₃) ; 3,62 (m, 2H, CH).

N-(p-N'-4-metilfenilsulfamoilfenil)-7-(1-fenilbenzilideno)biciclo[2,2,1]hept-4-eno[5,6-c] succinimida (199)

Metodologia similar à obtenção do composto (135), partindo-se do composto (196). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 82%. p.f. = 192-194 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₃₅H₂₈N₂O₄S) : C= 73,41 % ; H= 4,93 % ; N= 4,89 % ; (encontrado): C= 73,40 % ; H= 5,11 % ; N= 4,88 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3310 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1610, 1580 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,80-7,38 (dd,4H,Ar) ; 7,30-6,97 (m, 14 H, Ar) ; 6,44 (t, 2H, CH) ; 4,02 (m, 2H, CH) ; 3,62 (m, 2H, CH) ; 2,23 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N'-4-bromofenilsulfamoilfenil)-7-(1-fenilbenzilideno)biciclo[2,2,1]hept-4-eno[5,6-c] succinimida (200)

Metodologia similar à obtenção do composto (138), partindo-se do composto (196). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 64%. p.f. = 174-177 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1790, 1730 (C=O) ; 1615, 1590 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 7,78-7,40 (dd, 4H, Ar) ; 7,30-7,05 (m, 10 H, Ar) ; 6,96-6,72 (dd, 4H, Ar) ; 6,40 (t, 2H, CH) ; 4,0 (m, 2H, CH) ; 3,65 (m, 2H, CH).

N-(p-N'-4-clorofenilsulfamoilfenil)-7-(1-fenilbenzilideno)biciclo[2,2,1]hept-4-eno[5,6-c] succinimida (201)

Metodologia similar à obtenção do composto (137), partindo-se do composto (196). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 56%. p.f. = 161-163 °C. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3304 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1785, 1723 (C=O) ; 1610, 1580 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , ppm) 7,76-7,40 (dd, 4H, Ar) ; 7,30-7,05 (m, 10 H, Ar) ; 6,95-6,70 (dd, 4H, Ar) ; 6,38 (t, 2H, CH) ; 4,05 (m, 2H, CH) ; 3,70 (m, 2H, CH).

N-(p-N',N'-dimetilsulfamoilfenil)-7-(1-fenilbenzilideno)biciclo[2,2,1]hept-4-eno[5,6-c] succinimida (202)

Metodologia similar à obtenção do composto (139), partindo-se do composto (196). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 82%. p.f. = 186-187 °C. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) : C= 70,57 % ; H= 5,13 % ; N= 5,49 % ; (encontrado): C= 70,53 % ; H= 5,48 % ; N= 5,49 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1720 (C=O) ; 1610, 1580 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , ppm) 7,82-7,41 (dd, 4H, Ar) ; 7,38-7,05 (m, 10 H, Ar) ; 6,46 (t, 2H, CH) ; 4,03 (m, 2H, CH) ; 3,62 (m, 2H, CH) ; 2,77 (m, 6H, CH_3)

N-(p-clorosulfonilfenil)-3-acetóxiciclohexeno[4,5-c]succinimida (203)

Metodologia similar à obtenção do aduto (196) (cicloadição), partindo-se da N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (133) e do 1-acetóxi-1,3-butadieno. Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 2:1.

R = 65%. p.f. = 159-160 °C. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1738, 1725, (C=O) ; 1670 (C=C) ; 1590 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2).

N-(p-N'-fenilsulfamoilfenil)-3-acetóxiciclohexeno[4,5-c]succinimida (204)

Metodologia similar à obtenção do composto (136), partindo-se do composto (203). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 60%. p.f. = 153-155 °C. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$) : C= 60,00 % ; H= 4,58 % ; N= 6,36 % ; (encontrado): C= 59,97 % ; H= 4,83 % ; N= 6,34 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1730, 1720, (C=O) ; 1670 (C=C) ; 1590 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 8,03-7,61 (dd, 4H, Ar) ; 7,26 (s, 5H, Ar) ; 6,08 (s, 2H, CH) ; 5,52 (m, 1H, CH) ; 3,60 (m, 1H, CH) ; 3,38 (m, 1H, CH) ; 2,53 (m, 2H, CH_2) ; 2,02 (s, 3H, CH_3).

N-(p-N'-4-metóxicifenilsulfamoilfenil)-3-acetóxiciclohexeno[4,5-c]succinimida (205)

Metodologia similar à obtenção do composto (134), partindo-se do composto (203). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 71%. p.f. = 214-215 °C. Análise Elem. (calculado p/ $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$) : C= 58,72 % ; H= 4,71 % ; N= 5,96 % ; (encontrado): C= 58,70 % ; H= 4,96 % ; N= 5,94 %. I.V.(KBr - Cm^{-1}) 3308 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 2850 (Ar-O- CH_3) ; 1780, 1738, 1722, (C=O) ; 1670 (C=C) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO_2). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , ppm) 8,10-7,68 (dd, 4H, Ar) ; 7,40-6,96 (dd, 4H, Ar) ; 6,20 (s, 2H, CH) ; 5,57 (m, 1H, CH) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 3,61 (m, 1H, CH) ; 3,39 (m, 1H, CH) ; 2,54 (m, 2H, CH_2) ; 2,02 (s, 3H, CH_3).

N-(p-N^o-4-metilfenilsulfamoilfenil)-3-acetóxiciclohexeno[4,5-c]succinimida (206)

Metodologia similar à obtenção do composto (135), partindo-se do composto (203). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 76%. p.f. = 200-202 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₂₃H₂₂N₂O₆S) : C= 60,79 % ; H= 4,88 % ; N= 6,17 % ; (encontrado): C= 60,77 %; H= 5,01 % ; N= 6,13 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3304 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1740, 1724, (C=O) ; 1670 (C=C) ; 1590 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 8,05-7,65 (dd, 4H, Ar) ; 7,26-6,98 (m, 4H, Ar) ; 6,10 (s, 2H, CH) ; 5,54 (m, 1H, CH) ; 3,60 (m, 1H, CH) ; 3,38 (m, 1H, CH) ; 2,53 (m, 2H, CH₂) ; 2,23 (s, 3H, CH₃) ; 2,02 (s, 3H, CH₃).

N-(N^o-4-bromofenilsulfamoilfenil)-3-acetóxiciclohexeno[4,5-c]succinimida (207)

Metodologia similar à obtenção do composto (138), partindo-se do composto (203). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 68%. p.f. = 191-192 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1785, 1730, 1718, (C=O) ; 1670 (C=C) ; 1600 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆ , ppm) 8,01-7,62 (dd, 4H, Ar) ; 7,32-7,05 (dd, 4H, Ar) ; 6,15 (s, 2H, CH) ; 5,55 (m, 1H, CH) ; 3,60 (m, 1H, CH) ; 3,39 (m, 1H, CH) ; 2,56 (m, 2H, CH₂) ; 2,02 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N^o-4-clorofenilsulfamoilfenil)-3-acetóxiciclohexeno[4,5-c]succinimida (208)

Metodologia similar à obtenção do composto (137), partindo-se do composto (203). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 59%. p.f. = 169-171 °C. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3300 (NH) ; 3000, 2800 (CH) ; 1780, 1734, 1720, (C=O) ; 1675 (C=C) ; 1600 (Ar C=C)

;1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆, ppm) 8,03-7,65 (dd, 4H, Ar) ; 7,28-7,05 (dd, 4H, Ar) ; 6,15 (s, 2H, CH) ; 5,55 (m, 1H, CH) ; 3,60 (m, 1H, CH) ; 3,40 (m, 1H, CH) ; 2,55 (m, 2H, CH₂) ; 2,02 (s, 3H, CH₃).

N-(p-N',N'-dimetilsulfamoilfenil)-3-acetóxiciclohexeno[4,5-c]succinimida (209)

Metodologia similar à obtenção do composto (139), partindo-se do composto (203). Composto purificado por cromatografia de coluna eluida com hexano/AcOEt 3:1. R = 93%. p.f. = 198-202 °C. Análise Elem. (calculado p/ C₁₈H₂₀N₂O₆S) : C= 55,10 % ; H= 5,14 % ; N= 7,14 % ; (encontrado): C= 55,07 % ; H= 5,36 % ; N= 7,09 %. I.V.(KBr - Cm⁻¹) 3000, 2800 (CH) ; 1775, 1735, 1720, (C=O) ; 1670 (C=C) ; 1590 (Ar C=C) ; 1340, 1160 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO- d₆, ppm) 7,83-7,57 (dd, 4H, Ar) ; 6,18 (s, 2H, CH) ; 5,52 (m, 1H, CH) ; 3,60 (m, 1H, CH) ; 3,39 (m, 1H, CH) ; 2,78 (s, 6H, CH₃) ; 2,47 (m, 2H, CH₂) ; 2,02 (s, 3H, CH₃).

3.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Os ensaios biológicos realizados foram: atividade antibacteriana, atividade antifúngica e atividade analgésica.

Os testes de atividade antibacteriana e atividade analgésica foram realizados no Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR), da UNIVALI – Itajaí, SC. Os testes de atividade antifúngica foram realizados no Departamento de Microbiologia da UFSC – Florianópolis, SC e Departamento de Ciências Biológicas da UFPb – João Pessoa, PB.

3.4.1. Atividade Antibacteriana

O método utilizado foi o de difusão radial em ágar nutriente (Bauer et al., 1966), inoculado com as bactérias anteriormente ativadas em caldo de infusão de cérebro e coração. Posteriormente, a turbidez foi corrigida através de comparação com a escala de McFarland. Após a inoculação das bactérias, depositou-se discos de papel esterilizado e adicionou-se, aos mesmos, os compostos na concentração desejada, dissolvidos em DMSO ou etanol. As placas foram incubadas a 37⁰C, por 18 horas, quando, então, foram feitas as leituras dos halos de inibição (em milímetros). Paralelamente, foram feitos controles com o solvente utilizado para a dissolução dos compostos em estudo.

Utilizou-se, nos ensaios antibacterianos, as seguintes cepas de bactérias, fornecidas pelo Instituto de Tecnologia de Alimentos (ITAL) de Campinas, SP: *Salmonella typhimurium* ITAL ESLML 001, *Staphylococcus aureus* ITAL SFCO 001 e *Escherichia coli* ITAL ECOL 001. Fez-se uso, ainda, de cepas isoladas clinicamente.

3.4.2. Atividade Antifúngica

3.4.2.1. Método de Contagem de Colônias

O método de contagem de colônias (Duarte, 1972) foi utilizado exclusivamente na avaliação da atividade antifúngica dos adutos de Diels-Alder. Para tal ensaio foi utilizada apenas uma linhagem bi met do fungo *Aspergillus nidulans*, fornecida pelo Instituto de Genética da ESALQ – Piracicaba.

Soluções dos compostos obtidos foram preparadas a uma concentração de 5mg/2ml de solvente (DMSO).

Em cada experimento, suspensões de conídeos foram preparadas, a partir de colônias crescidas por cinco dias, em uma solução de tampão fosfato e Tween 80, a 0,1%. As cadeias de conídeos foram desagregadas por agitação mecânica (Vortex) e a concentração de conídeos foi estimada por leitura em hematímetro. A suspensão foi, então, distribuída em alíquotas de 2 mL, que receberam os tratamentos com diferentes concentrações de cada composto: 10µL (0,025 mg/mL); 40 µL (0,100 mg/mL). A alíquota controle recebeu tratamento com o solvente. As suspensões foram incubadas por 10 minutos, a 37⁰C e semeadas em placas de Petri, contendo meio mínimo suplementado com biotina e metionina (foram utilizadas cinco placas por tratamento). As placas continham, em geral, 20 mL de meios de cultura e foram semeadas com 0,1 mL de suspensão.

Após incubação a 37⁰C, por cinco dias, foram contadas as colônia crescidas em cada placa.

3.4.2.2. Método da Difusão em Meio Sólido (processo cavidade-placa)

Os ensaios foram realizado em agar Sabouraud Dextrose (DIFCO).

Em placas estéreis, foi depositado 1 ml de cada microorganismo em uma suspensão de solução fisiológica a 0,85%. A referida suspensão foi padronizada pelo tudo 0,5 da escala McFarland e ajustada para 90% T (530 nm), correspondendo, aproximadamente, a 10⁶ UFC. Em seguida, foi adicionado 21 ml do meio sólido fundido a 50 °C. Quando solidificado, foram feitas cavidades com 8 mm de diâmetro. Foi depositado 50 µl das várias diluições de cada extrato solubilizado. Foi feito o controle para os microorganismos, para o solvente e com antifúngico padrão (cetoconazol a 100 µg/ml) (Mcginis, 1980).

Os ensaios foram incubados por 24-48 horas, a 37 °C para fungos leveduriformes e à temperatura ambiente (28 – 30 °C), durante 10-14 dias, para fungos filamentosos.

Os fungos utilizados foram:

1 – Leveduriformes: *Rhodotorula rubra* (ICB – 36); *Candida albicans* (LM – 3348); *Candida albicans* (ICB -12); *Candida albicans* (FCF – 243); *Candida crusei* (FCF – 161); *Candida tropicalis* (FCF -163).

2 – Filamentosos: *Aspergillus flavus* (FCF – 26); *Aspergillus parasiticus* (NRRL – 2999); *Penicillium* (FCF – 281); *Trichophyton rubrum* (78T); *Trichophyton rubrum* (54T); *Trichophyton rubrum* (78T); *Trichophyton mentagrophytes* (27T); *Trichophyton mentagrophytes* (6T); *Microsporum canis* (72T); *Microsporum canis* (LM – 003); *Microsporum gypseum* (ICB – 281); *Epidermophyton floccosum* (29T).

3.4.3. Atividade analgésica

O modelo utilizado foi o de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético administrado intraperitonealmente.

Camundongos “Swiss” machos (25-30g) foram mantidos sob temperatura controlada (23 ± 2 °C) e iluminação em ciclo de 12 horas com ração e água “ad libitum”. A resposta nociceptiva foi induzida utilizando-se o chamado “writhing test” administrando ácido acético (0,6%) intraperitonealmente (i.p.). Basicamente, as contorções consistem na contração da musculatura abdominal, juntamente com a extensão de uma das patas posteriores de acordo com os métodos já descritos na literatura (Collier et al, 1968; Bentley et al, 1981).

Os animais foram pré-tratados, com os compostos em estudo, por via intraperitoneal nas doses de 10mg/Kg, 3 mg/Kg e 1mg/Kg (conforme o caso), antes da injeção de ácido acético. O grupo controle recebeu volume semelhante de uma solução de salina (NaCl 0,9%, 10 ml/Kg). Os animais foram, então, colocados individualmente em caixas de observação e a contorções indicativas de dor foram quantificadas, cumulativamente, durante um período de 20 minutos. O efeito analgésico foi avaliado em função da inibição das contorções comparando-se ao grupo controle.

CAPÍTULO III

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

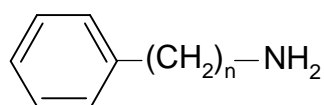
4.1. SÍNTESE

4.1.1. Imidas Cíclicas e Derivados Sulfonados

A obtenção de imidas cíclicas se dá por variados procedimentos reacionais, como já comentado no item 2.2.2.

O interesse nos compostos imídicos cíclicos, sob o ponto de vista químico, se dá, principalmente, pela versatilidade reacional que esta classe de compostos apresenta. As N-aril e N-alquilarilimidias proporcionam uma vasta produção de derivados, quer pela formação do anel imídico através do uso de aminas aromáticas substituídas, quer por reações de substituição eletrofílica na porção aromática diretamente ligada ao anel imídico já formado.

No presente trabalho utilizamos, como reagentes de partida, anidridos cíclicos de ácidos dicarboxílicos (anidrido maleico e anidrido citracônico) e aminas aromáticas, nas quais o nitrogênio distancia-se do anel aromático através da presença de grupos metileno.



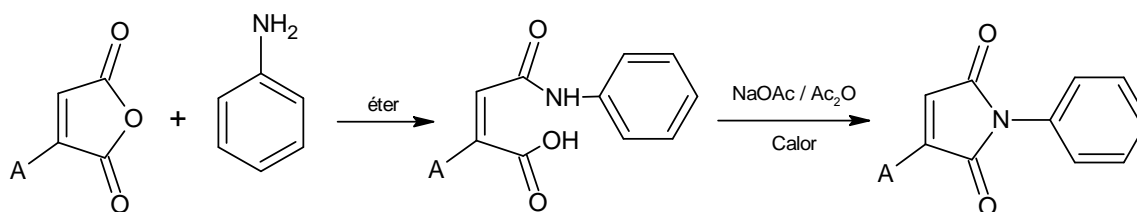
$$n = 0 - 2$$

Quando $n = 0$ (anilina) isola-se, no meio reacional, um ácido âmico, que é um intermediário na obtenção da arilimida cíclica. Neste caso, tem-se que

submeter o referido ácido âmico a uma reação de desidratação para que ocorra a ciclização e conseqüentemente formação da imida. O meio desidratante, em questão, trata-se de anidrido acético, na presença de acetato de sólido anidro.

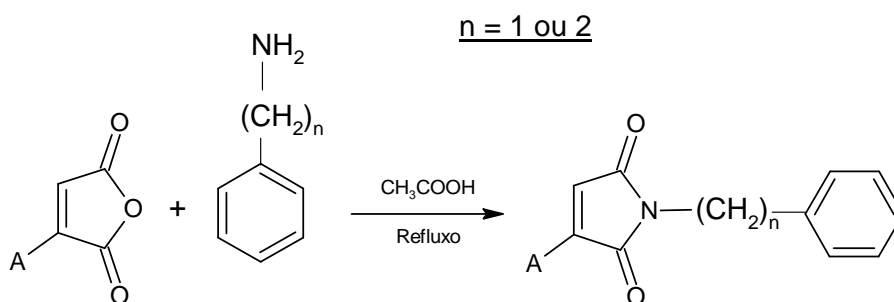
Quando $n = 1$ ou 2 (benzilamina ou fenetilamina), o correspondente ácido amido pode, também, ser isolado. Entretanto, sua desidratação, para formação da imida, exige condições reacionais mais drásticas. Por este motivo, não utiliza-se o procedimento padrão para a obtenção do ácido âmico e sim, coloca-se os reagentes iniciais (anidrido e amina) na presença de ácido acético glacial, sob refluxo. Desta forma, obtem-se a imida cíclica sem passar por etapas de isolamento de quaisquer intermediários.

As reações de obtenção da imidas cíclicas são ilustradas no Esquema I:



A = H (anidrido maleico)

A = CH₃ (anidrido citracônico)



A = H (anidrido maleico)

A = CH₃ (anidrido citracônico)

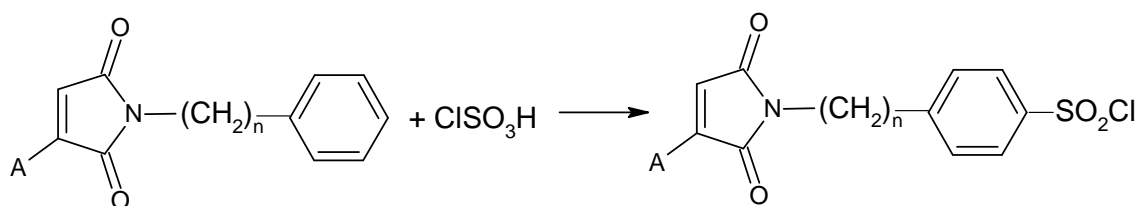
ESQUEMA I

A obtenção do ácido âmico e da imida cíclica podem ser confirmadas por espectroscopia de infra-vermelho. A caracterização é facilitada, uma vez que as bandas de absorção das carbonilas imídicas são características: uma banda fraca na região de 1780 cm^{-1} e uma banda forte na região de 1730 cm^{-1} , correspondentes às absorções assimétricas e simétricas, respectivamente, e uma imida cíclica pela presença da banda característica da absorção do grupo hidroxila, na região de $3400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$.

O grupamento SO_2 foi introduzido nas N-aril e N-alquilaril imidas através de uma reação de substituição eletrofílica aromática, a clorossulfonação. Como já relatado na revisão da literatura, o ácido clorossulfônico é um bom agente sulfonante possibilitando reações com bons rendimentos.

Em todas as reações de clorossulfonação foi necessário o uso de 6 mols eq. de ácido clorossulfônico. Em tentativas anteriores, com menor proporção do referido ácido, obteve-se, ao invés do grupamento clorossulfonil, o grupo ácido sulfônico. Tal constatação é apoiada no fato de que os compostos isolados em reações que utilizaram menos de 6 mols eq. de ácido clorossulfônico, apresentaram resultados negativos no teste de investigação da presença de cloro (fusão com sódio), o que nos indica que a reação de clorossulfonação não se efetivou. Outra característica marcante destes compostos, é a dificuldade no seu isolamento do meio reacional, uma vez que não obtém-se precipitados sólidos e sim, uma massa na forma de gel, o que dificulta extremamente sua manipulação. Os espectros de I. V. dos referidos compostos não clorados apresentaram absorções referentes à grupamentos OH, o que vem a confirmar a estrutura proposta.

A reação de clorossulfonação das imidas é representada no Esquema II:



ESQUEMA II

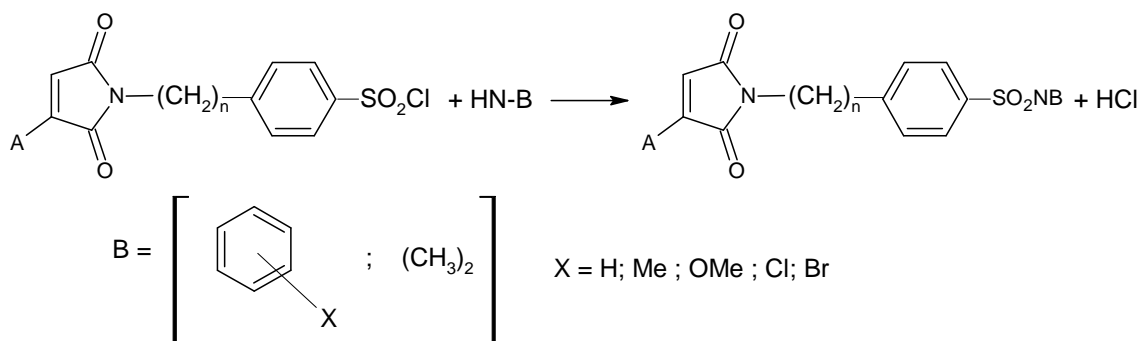
Os compostos sulfonados apresentam na espectroscopia de infravermelho duas bandas fortes nas regiões de $1320-1350\text{ cm}^{-1}$ e $1140-1170\text{ cm}^{-1}$, correspondentes às absorções assimétrica e simétrica, respectivamente, do grupamento SO_2 . Tais compostos apresentam, ainda, no I. V., bandas relacionadas às absorções do grupo N-H (nas sulfonamidas), na região de 3200 cm^{-1} .

Através de ressonância magnética nuclear de próton, $^1\text{H-RMN}$, pode-se observar com clareza a presença de um duplo dublete na região de 7,7-8,2 ppm caracterizando um padrão de *para*-substituição na reação de clorossulfonação aromática. Este padrão de substituição já era previsto teoricamente, uma vez que o anel aromático, em questão, possui ativação nas posições *orto* e *para*, referentes ao carbono ligado ao nitrogênio imídico. Além disso, o tamanho do eletrófilo faz com que, estericamente, seja mais favorável a ligação deste na posição *para*, mais desimpedida.

Uma vez que os próprios derivados obtidos (sulfonamidas) podem ser utilizados para a confirmação da estrutura dos clorestos de sulfonila, optamos por não caracterizá-los por RMN e sim, utilizarmos a espectroscopia de infravermelho, além de seus próprios derivados para a confirmação da estrutura.

A obtenção de sulfonamidas, a partir de cloretos de sulfonila, se dá através de uma reação de substituição nucleofílica, onde os nucleófilos utilizados são aminas aromáticas e dimetilamina.

O Esquema III mostra a obtenção de sulfonamidas:



ESQUEMA III

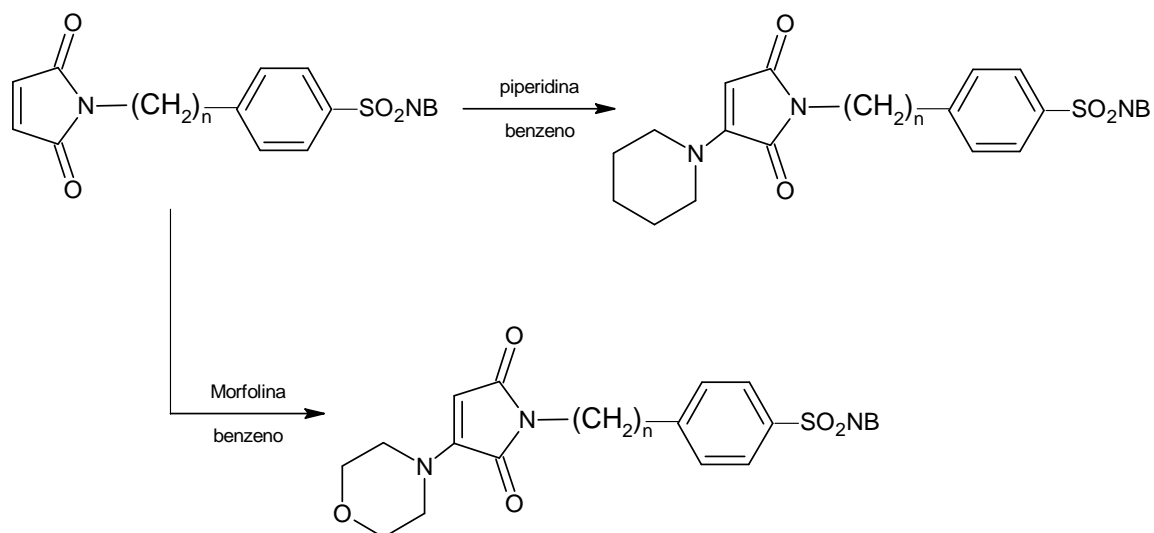
As reações de obtenção das sulfonamidas foram realizadas, utilizando-se solventes polares como o metanol e a acetona, por exemplo. Isto se deve ao fato de que os solventes polares facilitam a formação do estado de transição (que é polar) e conseqüentemente, do produto. Observou-se, no caso das aminas aromáticas que, aquelas que eram substituídas por grupamentos doadores de elétrons, como metil e metóxi, por exemplo, reagiam mais facilmente (de maneira mais rápida e completa) com o substrato clorossulfonado, o que vem de encontro com a teoria, que prevê um aumento na nucleofilicidade em função da maior densidade eletrônica disponível.

A caracterização dos derivados sulfonados foi feita, principalmente, por $^1\text{H-RMN}$, onde pudemos observar com clareza a ocorrência de duplos dubletes característicos ao padrão de *para*-substituição, identificando-se o sistema como AA'XX'. Na medida que os substituintes colocados na posição *para* tornam-se mais parecidos, sob o ponto de vista de suas propriedades de

blindagem, o sistema tende a se comportar como um modelo AA'BB', depois um modelo AB, até se superporem. Pudemos observar a ocorrência do padrão AA'XX', por exemplo, nas sulfonamidas formadas à partir de 4-cloro, 4-bromo e mesmo 4-metoxianilinas, onde as diferenças na interação eletrônica dos substituintes com o anel fazem com que os prótons "orto", a cada substituinte, estejam em ambientes químicos claramente diferentes, caracterizando explicitamente o padrão de *para*-substituição (duplo dublete). Nas sulfonamidas formadas a partir da 4-metilnilina, o sistema aproxima-se mais de um padrão AA'BB', haja visto não ocorrer uma distinção tão clara entre os prótons *orto* ao grupo metil e *orto* ao grupo sulfamoiil. Em todos os casos obteve-se um multiplete ao invés do característico duplo dublete do padrão de *para*-substituição. Em alguns casos, em espectros de baixa resolução e na impossibilidade de obter-se ampliação de sinal, pode-se mesmo atribuir um singlete ao sinal relativo aos prótons aromáticos de *p*-metilsulfonamidas, o que comprova a boa equivalência existente, sob o ponto de vista do deslocamento químico.

Os derivados maleimídicos sulfonados foram alvos de uma reação de adição nucleofílica à dupla ligação olefínica presente no anel imídico. Tal reação configura os novos compostos como succinimidas, uma vez que a dupla ligação olefínica não permanece presente no anel imídico. Os nucleófilos utilizados na adição foram as bases nitrogenadas piperidina e morfolina. A escolha de um solvente adequado, para a realização da referida reação, foi importante, principalmente, quando o substrato se tratava de um cloreto de sulfonila. O principal cuidado é evitar que ocorra uma reação de substituição, ao invés de uma reação de adição. Depois de vários ensaios e comparando-se com experimentos anteriores que utilizaram substratos semelhantes (Cechinel

Filho, 1995b), escolheu-se o benzeno como solvente. Devido à sua baixa polaridade, o benzeno não solvata com eficiência um estado de transição tão polar quanto o de uma substituição nucleofílica, fazendo com que a reação de adição seja preferencial. Mesmo assim, em alguns casos, obtém-se mistura de produtos, os quais são separados por cromatografia de coluna utilizando, como mistura eluente, gradientes de hexano/acetato de etila assumindo várias polaridades intermediárias. O Esquema IV mostra a obtenção das 3-piperidino- e 3-morfolinosuccinimidas, a partir de substratos maleimídicos:



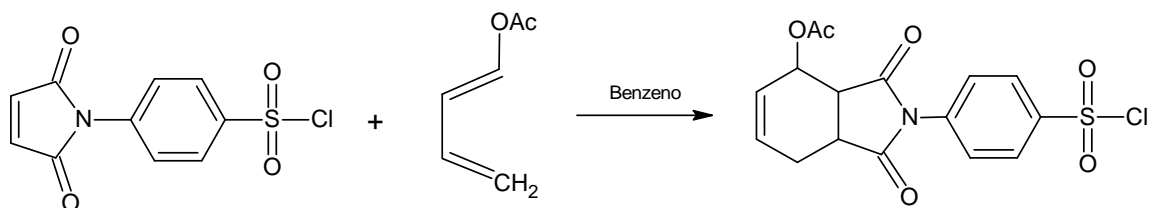
ESQUEMA IV

A caracterização dos compostos resultantes da reação de adição nucleofílica aos derivados maleimídicos, é bastante complexa, na espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Os prótons existentes em sistemas cíclicos rígidos, como no caso da piperidina e da morfolina, costumam apresentar diversos acoplamentos, em deslocamentos químicos muito próximos caracterizando multipletes acumulados e até sobrepostos.

Como não tivemos o objetivo de identificar cada acoplamento presente, mas sim a molécula como um todo, optamos por comparar os espectros obtidos com espectros semelhantes colhidos em trabalhos anteriores (Nunes, 1986). Desta comparação, pode-se identificar, principalmente, a ausência dos prótons olefinicos originários do anel maleimídico. Em seu lugar, constata-se a presença do sinal característico do próton isolado isolado (CH), que antes da reação tratava-se de um próton olefínico (apresentando maior deslocamento químico) e agora situa-se na região de 4 ppm, na forma de duplo dubleto, confirmando a ocorrência da adição. Nota-se que, apesar de tratar-se de um próton ligado a carbono saturado, situa-se em sua vizinhança um átomo de nitrogênio, que provoca seu relativo desblindamento, o que justifica seu deslocamento químico na região de 4 ppm.

A N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (133), além de bom substrato para as reações de substituição e adição nucleofílicas, apresenta boa reatividade como dienófilo em reações de cicloadição de Diels-Alder, como já visto em trabalhos anteriores (Nunes, 1986).

A reação de obtenção do aduto de Diels-Alder, a partir da N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (133) e o 1-acetóxi-1,3-butadieno é mostrada no Esquema V:



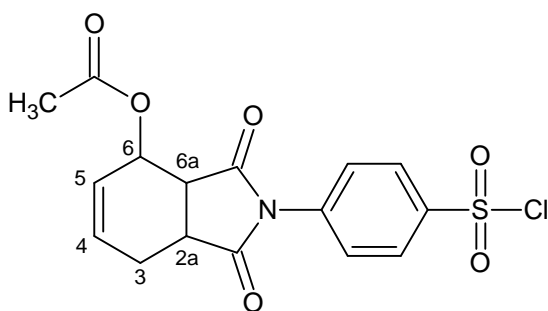
ESQUEMA V

A N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (133) reage em condições relativamente brandas com o 1-acetóxi-1,3-butadieno. O solvente utilizado

(benzeno) foi escolhido após inúmeros testes, incluindo o uso de catálise. Na reação em questão usou-se, apenas, um refluxo suave, haja visto que condições reacionais mais severas levaram à decomposição do produto. Portanto, as reações foram mantidas nas condições descritas por períodos de 2 a 48 horas, sendo constantemente acompanhadas por cromatografia de camada delgada. Em seguida, foram obtidas sulfonamidas como o composto 209, utilizando-se os mesmos métodos propostos para os derivados maleimídicos.

A caracterização espectroscópica dos compostos obtidos, a exemplo dos compostos de adição nucleofílica, é muito complexa apresentando diversos padrões de acoplamento. Mais uma vez, nos preocupamos, apenas, em caracterizar a molécula como um todo, nos certificando, apenas, de que realmente obtivemos o composto desejado. Tal constatação pode ser feita observando não apenas os sinais, mas também as integrações nos espectros, que revelam o número exato de prótons existentes, em deslocamentos químicos compatíveis com as estruturas propostas.

O espectro $^1\text{H-RMN}$ do composto N-(p-N',N'-dimetilsulfamoilfenil)-3-acetóxiciclohexeno[4,5-c]succinimida (209) é mostrado na Figura 1.



209

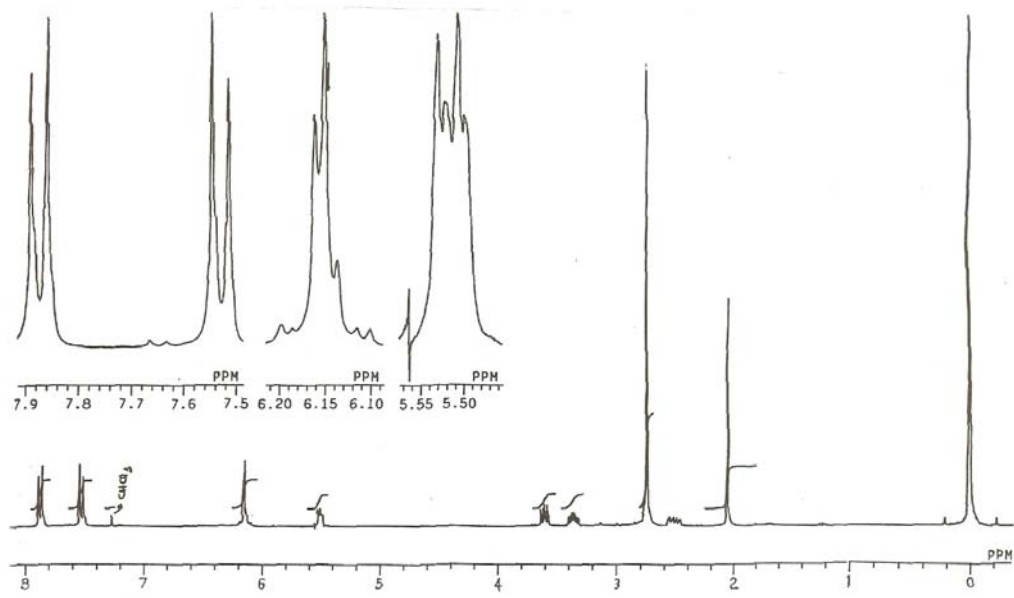
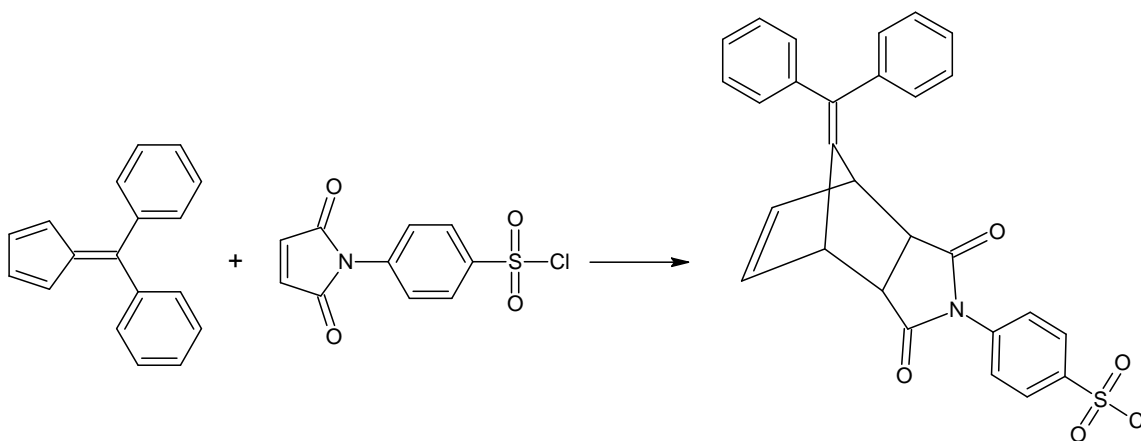


FIGURA 1. Espectro de ^1H -RMN, 270 Mhz (CDCl_3) do composto 209

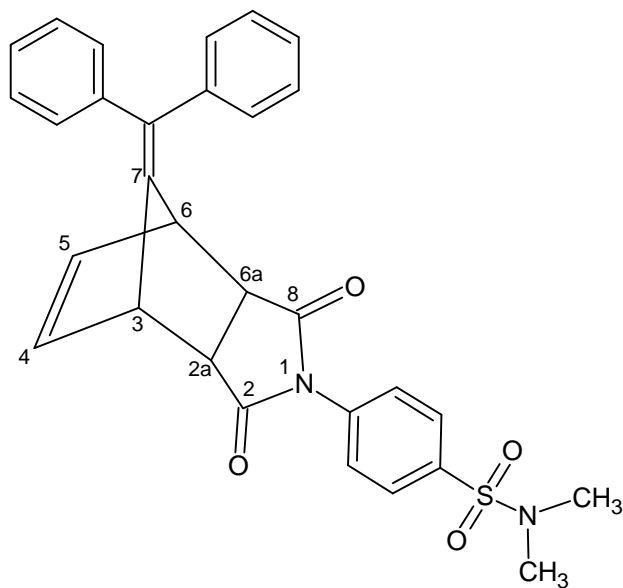
Como pode-se observar na Figura 1, os sinais referentes aos prótons aromáticos apresentam-se na forma de duplo dubleto, característico do padrão de anel benzênico *para* substituído. Os sinais referentes aos prótons olefínicos $\text{H}_{5,4}$ encontram-se na região de 6,15 ppm, o que é coerente com a estrutura proposta. O próton H_6 que encontra-se bastante desblindado pela proximidade com o oxigênio do grupamento acetóxi, apresenta-se em campo mais baixo (5,55-5,50 ppm) que os outros prótons ligados a carbonos saturados. Os prótons H_{6a} e H_{2a} (prótons do biciclo) apresentam-se na forma de multipletos devido às várias possibilidades de acoplamento apresentadas, uma vez que eles não são magneticamente equivalentes. Os prótons H_3 , apesar de, especificamente, neste espectro, não mostrarem a integral relativa ao número de prótons presentes, apresentam-se no espectro na região esperada. Os prótons referentes aos grupos metila (grupamentos acetóxi e dimetilamina) apresentam-se nos aspectos formato (singlete, sem acoplamento),

deslocamento químico e integral, de maneira coerente com a estrutura proposta.

A N-(clorosulfonilfenil)maleimida (133) foi utilizada, ainda, como dienófilo na cicloadição com o dieno 6,6-difenilfulveno. A reação entre esses dois compostos é mostrada no Esquema VI. Após concluída a referida cicloadição, foram produzidas as sulfonamidas, como o composto 202.



ESQUEMA VI



202

A reação apresentada no Esquema VI foi realizada nas mesmas condições reacionais descritas na utilização do dieno 1-acetóxi-1,3-ciclohexadieno. A caracterização espectroscópica apresenta uma dificuldade adicional. Como o sistema bicíclico apresenta um anel norborneno condensado, não sendo estereoquimicamente homogêneo, existe, conseqüentemente, a possibilidade de observar-se isomeria *endo/exo*.

Ao término das reações e dos procedimentos de purificação cada composto passou por uma avaliação de seu grau de pureza. No caso dos derivados citados, observou-se cromatograficamente a presença de apenas um isômero. Com a ajuda da ressonância magnética nuclear e em comparação com dados da literatura, procuramos estabelecer qual a configuração apresentada nos compostos aqui sintetizados.

Segundo Eggelte (Eggelte et al, 1973), os prótons H_{2a} e H_{6a} mostram uma diferença significativa no deslocamento químico e na multiplicidade dos sinais quando em posições *endo* ou *exo*. Os prótons *endo* (derivados *exo*) aparecem no espectro na forma de um singlete (ângulo diedro entre os prótons $H_{2a,6a}$ e $H_{3,6}$ muito próximo a 90° , apresentando, conseqüentemente, constante de acoplamento muito pequena), enquanto que os prótons *exo* (derivados *endo*) apresentam-se como um padrão de 4 linhas, possuindo deslocamento químico maior (campos mais baixo), comparados aos prótons *endo*. Esta colocação está plenamente de acordo com o que observamos no espectro da Figura 2 e sua ampliação (Figura 3), onde os prótons do biciclo (H_{2a} e H_{6a}) apresentam-se como um padrão de 4 linhas na região de 3,65 ppm. Além disso, num estudo com compostos semelhantes aos adutos em questão, Young (Young et al, 1983) mostra que quando o aduto encontra-se na conformação

geral *endo*, o deslocamento químico observado pelos prótons H_{2a} e H_{6a} situa-se em 3,51 ppm enquanto o aduto *exo* apresenta $\delta = 2,87$ ppm. Esta constatação reforça nossa opinião de que obtivemos o isômero *endo*, já que o valor observado para o deslocamento químico dos prótons do biciclo (3,65 ppm) está muito próximo do valor encontrado para o isômero *endo* estudado no trabalho de Young.

Outro dado interessante, apresentado no trabalho de Young, é a comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos (RMN-¹³C) do biciclo (C_{2a} e C_{6a}). Segundo o autor, o isômero *endo* apresenta sinais referentes aos prótons do biciclo em $\delta = 45,5$ ppm, enquanto que no isômero *exo*, este sinal aparece em 47,8 ppm. Como pode-se observar no espectro de ¹³C - RMN do composto 202 (Figura 4), tem-se um sinal na região de 45,5 ppm que pode ser atribuído aos prótons do biciclo, o que concorda perfeitamente com os dados obtidos para o isômero *endo* do trabalho realizado por Young.

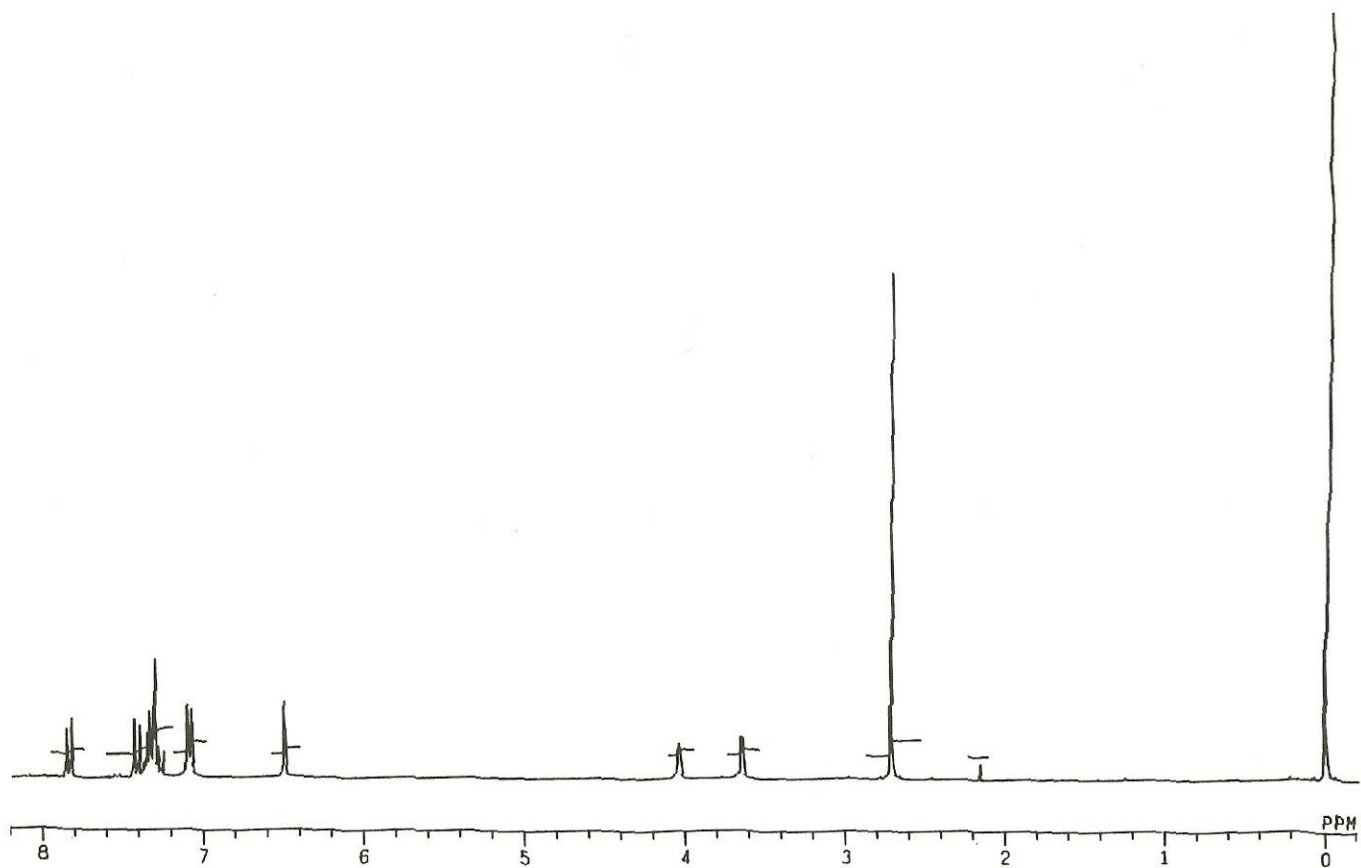


FIGURA 2. Espectro de ^1H -rmn, 270 MHz (CDCl_3) do composto 202

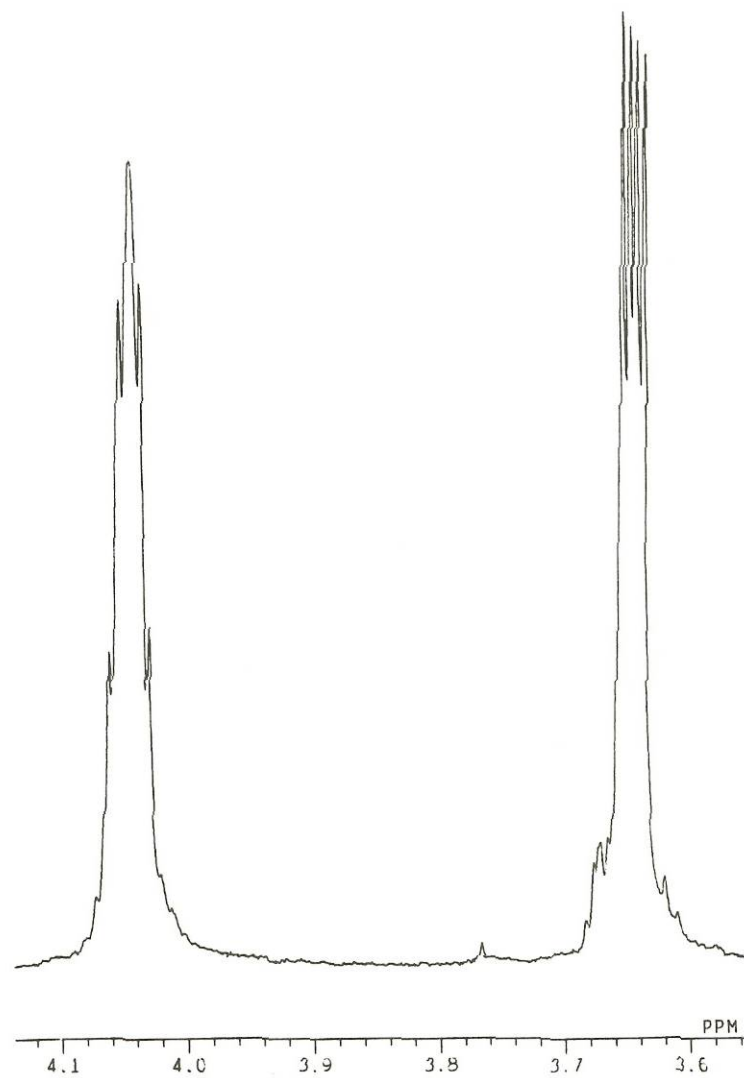


FIGURA 3. Espectro de ¹H-RMN, 270 Mhz (CDCl₃) composto 202 (expand.)

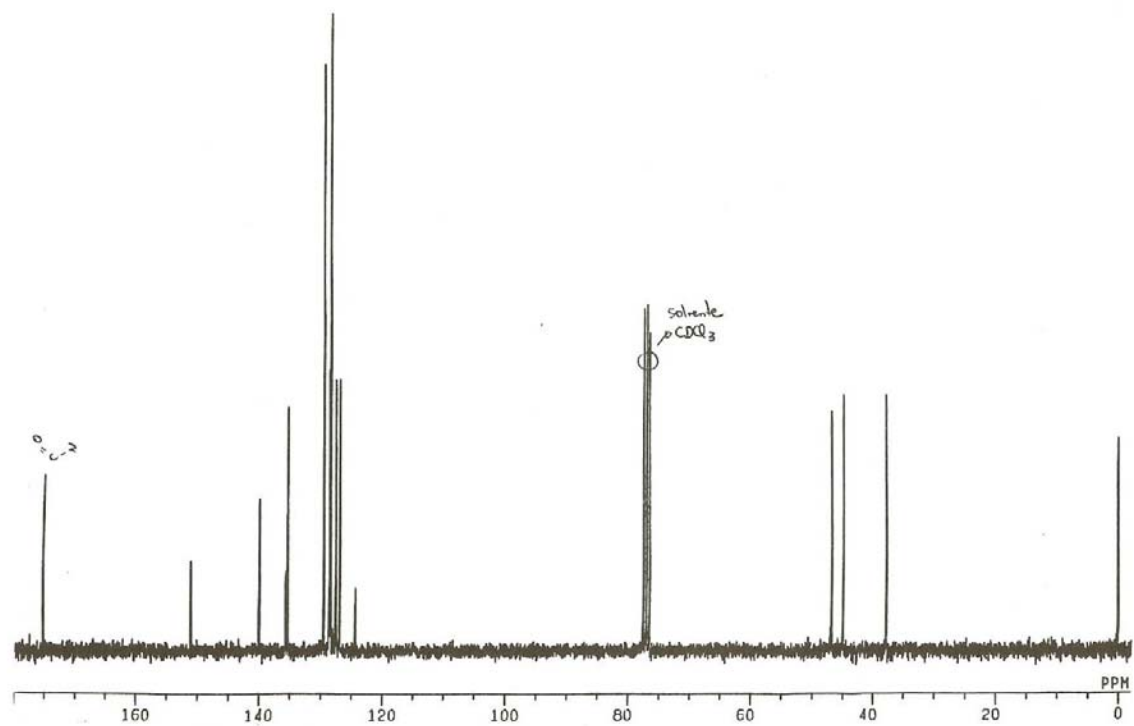


FIGURA 4. Espectro de ^{13}C -RMN, 270 MHz (CDCl_3) do composto 202

4.2. ANÁLISE BIOLÓGICA

Como já vastamente descrito na literatura abordada neste trabalho, os compostos imídicos cíclicos apresentam, além de aplicabilidade industrial, uma variada gama de efeitos biológicos. Dentre tais efeitos, destacam-se as atividades antimicrobiana e analgésica. Tendo em vista a importância de tal constatação sob o ponto de vista químico-farmacêutico, optamos, neste trabalho, por realizar alguns testes preliminares que, através de uma visão qualitativa, nos possibilitassem uma visão global do conjunto de compostos sintetizados buscando identificar os derivados mais ativos e alguns dos possíveis grupamentos farmacofóricos responsáveis pela atividade aferida.

Vale salientar que ao realizarmos os referidos ensaios biológicos, tivemos como único objetivo fazer uma avaliação preliminar dos compostos sintetizados, sem nos ater aos rigores de uma determinação quantitativa, a qual será alvo de estudos futuros.

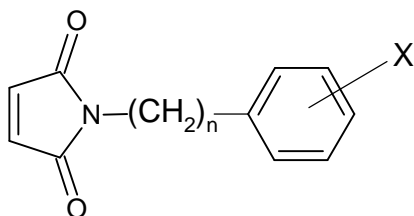
4.2.1. Atividade Antibacteriana

As tabelas I, e V mostram os resultados referentes às atividades observadas contra as bactérias patogênicas *S. aureus* e *E. coli*. Tais resultados foram obtidos testando-se os compostos classificados como maleimidas (TABELA I), e adutos de Diels-Alder (TABELA V). As cepas de bactérias relacionadas nas tabelas I e V foram isoladas clinicamente.

As demais tabelas mostram os resultados referentes às atividades observadas a partir de citraconimidas (TABELA II), 3-piperidinosuccinimidas (TABELA III) e 3-morfolinosuccinimidas (TABELA IV) contra as bactérias

patogênicas *Salmonella typhimurium* (ITAL ESLML 001), *Staphylococcus aureus* (ITFAL SFCO 001) e *Escherichia coli* (ITAL ECOL 001). O método utilizado, em todos os casos, foi o de difusão radial em agar (Bauer et al, 1966).

TABELA I. Avaliação da atividade antibacteriana de maleimidias e derivados sulfonados (compostos 132 a 151) pelo método de difusão em agar:



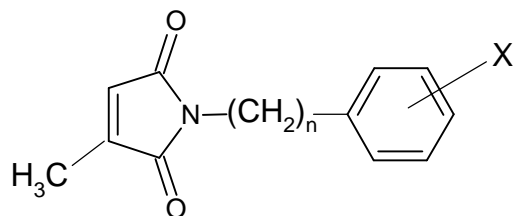
Composto	n	X	Conc. µg/disco	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
132	0	H	250	13	16
			500	23	24
133	0	SO ₂ Cl	250	16	17
			500	19	16
134	0	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	33	31
			500	37	38
136	0	SO ₂ N(H)-Ph	250	27	26
			500	29	28
137	0	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	250	19	23
			500	22	27
139	0	SO ₂ N(CH ₃) ₂	250	28	31
			500	35	37
140	1	H	250	12	12

Composto	n	X	Conc. µg/disco	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
			500	14	16
141	1	SO ₂ Cl	250	15	18
			500	17	22
142	1	SO ₂ N(H)-Ph	250	22	23
			500	25	24
143	1	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	26	26
			500	28	31
145	1	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	250	21	23
			500	24	25
147	2	H	250	12	15
			500	14	15
148	2	SO ₂ Cl	250	23	26
			500	25	27
149	2	SO ₂ N(H)-Ph	250	28	31
			500	30	35
150	2	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	20	19
			500	22	24
151	2	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	23	24
			500	26	26

Os valores referem-se ao diâmetro de inibição medindo em mm, a partir do halo de crescimento ao halo da zona de inibição, nas concentrações indicadas, utilizando como solvente DMSO.

* = Não foi testado; - = inativo.

TABELA II. Avaliação da atividade antibacteriana de citraconimidas e derivados sulfonados (compostos 152 a 168) pelo método de difusão em agar:



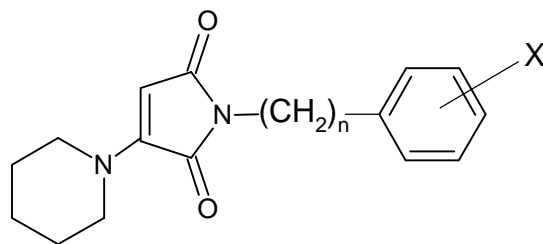
Compos.	n	X	Conc. µg/disco	S. <i>aureus</i>	S. <i>Typhimurium</i>	<i>E. coli</i>
152	0	H	250	*	18	16
			500	*	26	33
153	0	SO ₂ Cl	250	28	29	8
			500	31	19	12
154	0	SO ₂ N(H)-Ph	250	30	32	9
			500	33	33	15
155	0	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	29	29	12
			500	31	34	13
156	0	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	*	*	*
			500	*	*	*
157	1	H	250	17	19	12
			500	24	26	8
158	1	SO ₂ Cl	250	6	17	8
			500	10	26	17
159	1	SO ₂ N(H)-Ph	250	-	-	-
			500	-	-	-
160	1	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	35	34	28
			500	40	36	30
161	1	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	18	20	22
			500	23	21	22

Compos.	n	X	Conc. µg/disco	S. <i>aureus</i>	S. <i>Typhimurium</i>	<i>E. coli</i>
162	1	SO ₂ N(H)-Ph-Br	250	-	-	-
			500	-	-	-
163	1	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	250	-	-	-
			500	8	6	8
164	2	H	250	-	-	-
			500	-	14	-
165	2	SO ₂ Cl	250	16	12	-
			500	18	16	-
166	2	SO ₂ N(H)-Ph	250	8	10	6
			500	12	13	8
167	2	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	-	10	9
			500	10	11	12
168	2	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	13	12	-
			500	14	16	10

Os valores referem-se ao diâmetro de inibição medido em mm, a partir do halo de crescimento ao halo da zona de inibição, nas concentrações indicadas, utilizando como solvente DMSO.

* = Não foi testado; - = inativo.

TABELA III. Avaliação da atividade antibacteriana de 3-piperidinosuccinimidas e derivados sulfonados (compostos 169 a 181) pelo método de difusão em agar:



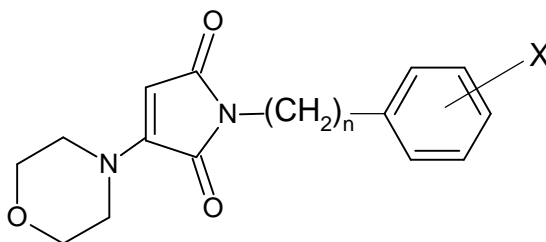
Composto	n	X	Conc.	S.	S.	<i>E. coli</i>
			µg/disco	<i>aureus</i>	<i>Typhimurium</i>	
169	0	H	250	11	13	-
			500	12	14	8
170	0	SO ₂ Cl	250	13	16	12
			500	15	16	14
171	0	SO ₂ N(H)-Ph	250	15	15	13
			500	17	18	16
172	0	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	16	13	17
			500	20	19	22
173	0	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	14	11	9
			500	19	16	12
174	0	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	250	-	-	-
			500	11	9	8
175	0	SO ₂ N(H)-Ph-Br	250	-	-	-
			500	10	8	-
176	0	SO ₂ N(CH ₃) ₂	250	17	15	16
			500	21	18	23
177	1	H	250	*	*	*
			500	*	*	*
178	1	SO ₂ Cl	250	-	-	-
			500	9	6	7

Composto	n	X	Conc. µg/disco	S. <i>aureus</i>	S. <i>Typhimurium</i>	<i>E. coli</i>
179	1	SO ₂ N(H)-Ph	250	8	11	11
			500	12	10	13
180	1	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	10	11	10
			500	11	12	14
181	1	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	15	13	14
			500	18	15	15

Os valores referem-se ao diâmetro de inibição medido em mm, a partir do halo de crescimento ao halo da zona de inibição, nas concentrações indicadas, utilizando como solvente DMSO.

* = Não foi testado; - = inativo.

TABELA IV. Avaliação da atividade antibacteriana de 3-morfolinosuccinimidas e derivados sulfonados (compostos 182 a 195) pelo método de difusão em agar:



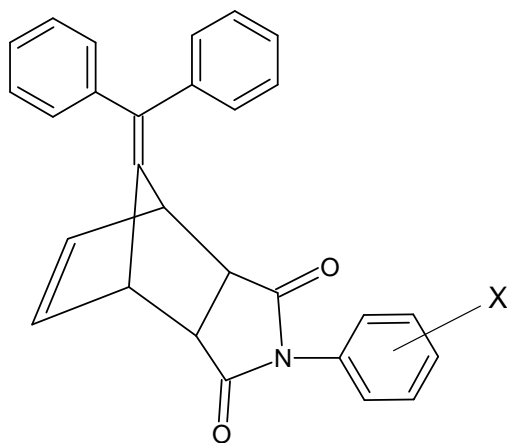
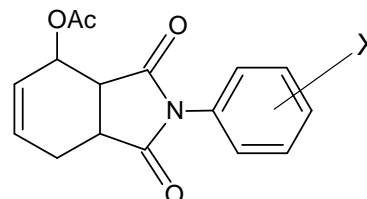
Composto	n	X	Conc. µg/disco	S. <i>aureus</i>	S. <i>Typhimurium</i>	<i>E. coli</i>
182	0	H	250	13	15	14
			500	15	15	13
183	0	SO ₂ Cl	250	17	19	16
			500	20	22	19
184	0	SO ₂ N(H)-Ph	250	18	18	17
			500	20	19	19

Composto	n	X	Conc. µg/disco	S. aureus	S. Typhimurium	E. coli
185	0	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	24	27	26
			500	36	39	32
186	0	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	18	19	16
			500	20	19	19
187	0	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	250	*	*	*
			500	*	*	*
188	0	SO ₂ N(H)-Ph-Br	250	*	*	*
			500	*	*	*
189	0	SO ₂ N(CH ₃) ₂	250	22	26	24
			500	30	34	33
190	1	H	250	6	8	6
			500	9	12	10
191	1	SO ₂ Cl	250	7	10	6
			500	11	13	14
192	1	SO ₂ N(H)-Ph	250	12	15	13
			500	16	18	15
193	1	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	13	16	14
			500	16	17	21
194	1	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	18	17	17
			500	23	20	22
195	2	H	250	*	*	*
			500	*	*	*

Os valores referem-se ao diâmetro de inibição medido em mm, a partir do halo de crescimento ao halo da zona de inibição, nas concentrações indicadas, utilizando como solvente DMSO.

* = Não foi testado; - = inativo.

TABELA V. Avaliação da atividade antibacteriana de adutos de Diels-Alder obtidos a partir da N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (compostos 196 a 209) pelo método de difusão em agar:

COMPOSTOS 196 a 202COMPOSTOS 203 a 209

Composto	X	Conc. µg/disco	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
196	SO ₂ Cl	250	*	*
		500	*	*
197	SO ₂ (H)-Ph	250	11	12
		500	13	15
198	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	16	13
		500	20	18
199	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	12	12
		500	13	10
200	SO ₂ N(H)-Ph-Br	250	*	*
		500	*	*
201	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	250	-	-

Composto	X	Conc. µg/disco	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
		500	-	-
202	SO ₂ N(CH ₃) ₂	250	17	16
		500	23	15
203	SO ₂ Cl	250	21	17
		500	30	13
204	SO ₂ N(H)-Ph	250	23	16
		500	25	20
205	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	250	29	26
		500	34	30
206	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	250	22	19
		500	29	23
207	SO ₂ N(H)-Ph-Br	250	-	-
		500	-	-
208	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	250	-	-
		500	9	11
209	SO ₂ N(CH ₃) ₂	250	27	23
		500	35	32

Os valores referem-se ao diâmetro de inibição medido em mm, a partir do halo de crescimento ao halo da zona de inibição, nas concentrações indicadas, utilizando como solvente DMSO.

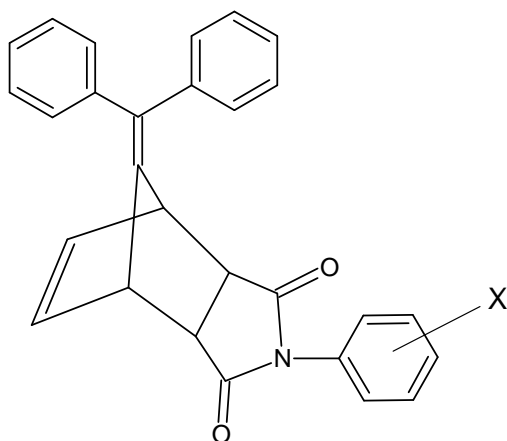
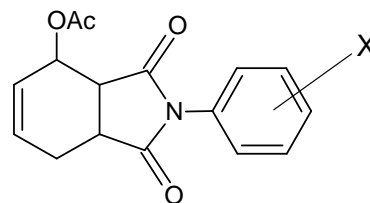
* = Não foi testado; - = inativo.

4.2.2. Atividade Antifúngica

A tabela VI refere-se aos resultados de atividade antifúngica relacionados aos adutos de Diels-Alder (compostos 196 – 209). O método escolhido foi o de contagem de colônias e a avaliação foi efetuada utilizando-

se uma linhagem bi met do fungo *A. nidulans* (ESALQ – AND 7215). A tabela VII refere-se aos resultados de atividade antifúngica relacionados ao composto 189, o qual foi o único ativo dentre as 12 succinimidas testadas (compostos 171, 172, 174, 176, 177, 183, 184, 185, 189, 191, 192, 194). No referido ensaio, utilizou-se o método de difusão em meio sólido (processo cavidade-placa). As cepas, dos microorganismos testados, estão devidamente identificadas na referida tabela. Além das succinimidas já citadas acima, foi ainda testado o composto 159, uma citraconimida, que apresentou destacada atividade antifúngica (tabela VIII).

TABELA VI. Avaliação da atividade antifúngica de adutos de Diels-Alder obtidos a partir da N-(p-clorosulfonilfenil)maleimida (compostos 196 a 209) pelo método de contagem de colônias:

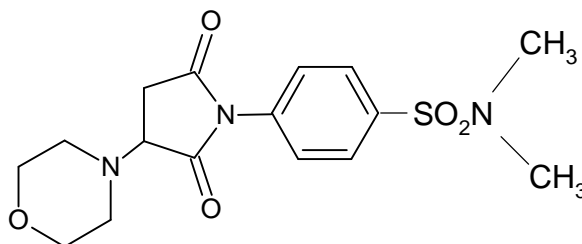
COMPOSTOS 196 a 202COMPOSTOS 203 a 209

Composto	X	Conc. mg/mL	Taxa de Sobrevivência (%)
196	SO ₂ Cl	0,025	89
		0,100	62

Composto	X	Conc. mg/mL	Taxa de Sobrevivência (%)
197	SO ₂ (H)-Ph	0,025	76
		0,100	49
198	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	0,025	23
		0,100	2
199	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	0,025	72
		0,100	42
200	SO ₂ N(H)-Ph-Br	0,025	68
		0,100	34
201	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	0,025	66
		0,100	30
202	SO ₂ N(CH ₃) ₂	0,025	34
		0,100	6
203	SO ₂ Cl	0,025	79
		0,100	51
204	SO ₂ N(H)-Ph	0,025	64
		0,100	46
205	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	0,025	13
		0,100	0
206	SO ₂ N(H)-Ph-CH ₃	0,025	26
		0,100	8
207	SO ₂ N(H)-Ph-Br	0,025	21
		0,100	4
208	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	0,025	18
		0,100	0

Composto	X	Conc. mg/mL	Taxa de Sobrevivência (%)
209	SO ₂ N(CH ₃) ₂	0,025	15
		0,100	0

TABELA VII. Avaliação da atividade antifúngica da N-(p-N',N'-dimetilsulfamoilfenil)-3-morfolinosuccinimida (189) pelo método de difusão em meio sólido:



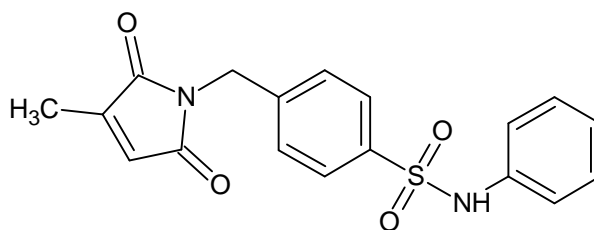
n = 0

Fungos utilizados no teste	H. I. (mm) na Conc. 200 µg/mL	H. I. (mm) na Conc. 100 µg/mL	H. I. (mm) na Conc. 50 µg/mL	H. I. (mm) na Conc. 12,5 µg/mL	H. I. (mm) na Conc. 6,3 µg/mL
<i>C. albicans</i> (LM3536)	7	0	0	0	0
<i>C. albicans</i> (FCF29)	8	8	0	0	0
<i>C. albicans</i> (FCF243)	22	20	18	15	10
<i>C. albicans</i> (LM531)	0	0	0	0	0
<i>C. stellatoidea</i> (LM19)	10	8	0	0	0
<i>C. tropicalis</i> (FCF163)	7	0	0	0	0
<i>C. krusei</i> (FCF161)	8	0	0	0	0
<i>R. rubra</i> (ICB36)	15	12	10	8	12
<i>T. beigelli</i> (LM00)	10	7	0	0	0

<i>C. neoformans</i> (FCF19)	16	14	14	14	0
<i>T. rubrum</i> (LM73)	10	8	0	0	0
<i>T. rubrum</i> (LM69)	8	6	0	0	0
<i>T. rubrum</i> (LM54)	12	10	8	8	0
<i>T. metagrophytes</i> (LM27)	10	8	7	0	0
<i>M. gypseum</i> (ED00)	16	15	15	12	10
<i>M. canis</i> (LM72)	12	10	8	0	0
<i>A. flavus</i> (LM200)	10	8	0	0	0
<i>A. flavus</i> (FCF26)	10	0	0	0	0

H. I. = halo de inibição

TABELA VIII. Avaliação da atividade antifúngica da N-(p-N'-fenilsulfamoilbenzil)citraconimida (159) pelo método de difusão em meio sólido.



Fungos utilizados no experimento	Halo de inibição, em mm, na Conc. 25µg/mL	Halo de inibição, em mm, na Conc. 50µg/mL	Halo de inibição, em mm, na Conc. 100µg/mL
<i>R. rubra</i>	8,0	15,4	10,2
<i>C. albicans</i> (3348)	9,6	17,1	13,4

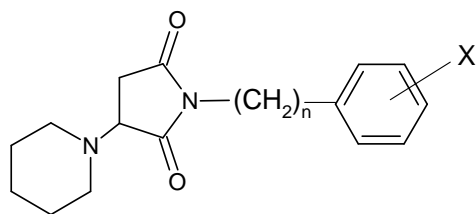
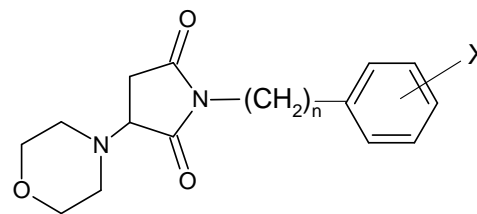
<i>C. albicans</i> (12)	--	10,5	10,0
<i>C. tropicalis</i>	7,4	17,0	11,3
<i>A. flavus</i>	14,7	14,2	8,6
<i>Penicillium</i>	--	9,2	6,8
<i>M. canis</i>	14,6	15,0	10,4
<i>A. parasiticus</i>	12,2	13,6	*

O experimento teve um grupo controle, com padrão de cetoconazol, nas mesmas concentrações utilizadas.
 -- = inativo; * = não testado.

4.2.3. Atividade Analgésica

Os testes de atividade analgésica foram realizados com algumas 3-piperidino- e 3-morfolinosuccinimidas utilizando-se o modelo de dor induzida pelo ácido acético a 0,6%.

TABELA IX. Avaliação da atividade analgésica de algumas 3-piperidino- e 3-morfolinosuccinimidas, em comparação com as drogas usuais aspirina e paracetamol, no modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6 %, na dosagem de 10 mg/Kg, via intraperitoneal.

COMPOSTOS 169 A 181COMPOSTOS 182 A 195

Composto	n	X	% inibição
172	0	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	96,4 ± 02
174	0	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	55,0 ± 02
176	0	SO ₂ N(CH ₃) ₂	79,8 ± 01
177	1	H	64,7 ± 02
184	0	SO ₂ N(H)-Ph	28,2 ± 01
185	0	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	65,1 ± 01
187	0	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	66,4 ± 03
191	1	SO ₂ Cl	52,7 ± 03
Aspirina	-	-	35,0 ± 02
Paracetamol	-	-	38,0 ± 01

TABELA X. Avaliação da atividade analgésica de algumas 3-piperidino- e 3-morfolinosuccinimidas, em comparação com as drogas usuais aspirina e paracetamol, no modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6 % na dosagem demg/Kg, via intraperitoneal.

Composto	n	X	% inibição
187	0	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	39,7 ± 02

176	0	SO ₂ N(CH ₃) ₂	100,0 ± 01
172	0	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	65,7 ± 01

TABELA XI. Avaliação da atividade analgésica de algumas 3-piperidino- e 3-morfolinosuccinimidas, em comparação com as drogas usuais aspirina e paracetamol, no modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6 %, na dosagem de 1mg/Kg, via intraperitoneal.

Composto	n	X	% inibição
187	0	SO ₂ N(H)-Ph-Cl	19,0 ± 01
176	0	SO ₂ N(CH ₃) ₂	48,0 ± 02
172	0	SO ₂ N(H)-Ph-OCH ₃	52,4 ± 02

Como pode-se observar nas Tabelas I, II, III, IV e V, a atividade antibacteriana das maleimidas, citraconimidas, succinimidas, adutos de Diels-Alder e sulfonamidas derivadas é bastante considerável.

Observa-se, claramente, numa tendência geral, que a introdução do grupamento sulfamoil (formação da sulfonamida) aumenta a atividade biológica em questão. Observa-se, ainda, que a presença de grupamentos eletrodoadores como o metóxi, ou mesmo, o dimetilamino, faz com que a atividade antibacteriana seja mais pronunciada. Como isso, podemos concluir que a ação antibacteriana desses compostos está relacionada à maior densidade eletrônica nas moléculas.

Ao analisarmos a influência exercida pelo distanciamento entre o anel imídico e o anel aromático, na atividade antibacteriana, observamos que os derivados da N-fenilmaleimida ($n = 0$) apresentam, quase sempre, os melhores resultados, o que indica que a conjugação do nitrogênio imídico com o anel aromático, também participa na atividade observada. De fato, podemos concluir que a referida conjugação e a presença de grupamentos eletrodoadores na molécula, podem proporcionar aos compostos várias estruturas ressonantes, as quais podem interagir de maneira mais eficiente com os microorganismos.

Sabe-se que a parede celular das bactérias, em geral, é constituída por peptídeos, polímeros-ácidos, proteínas e polissacarídeos. Estes constituintes tornam a superfície celular altamente polar, fazendo com que esta assuma uma carga negativa (Rang e Dale, 1993). Esta constatação leva-nos a concluir que estruturas ressonantes que possibilitem a formação de centros de carga positiva, nas moléculas dos compostos avaliados, farão com que a interação, do composto com o microorganismo, seja bastante eficiente.

Outro fator a ser considerado é que as sulfonamidas exercem comprovada ação bacteriostática (Gilman et al, 1991), sendo metabolizadas, *in vivo*, a derivados ativos da sulfanilamida, e por isso consideradas como pró-drogas.

A sulfanilamida é um análogo estrutural do ácido p-aminobenzóico, essencial na síntese de ácido fólico para as bactérias – o folato é usado na síntese dos precursores do DNA e RNA desses microorganismos.

O principal mecanismo de ação antibacteriana das sulfonamidas baseia-se na competição com o ácido p-aminobenzóico (pABA) pela enzima *dihidropteroato-sintetase* (Gilman et al, 1991; Rang e Dale, 1993).

Estas constatações fazem-nos concluir que a presença do grupamento sulfamoilfenil (substituído ou não) está, realmente, relacionada com os efeitos biológicos observados.

Apesar de repetidos ensaios de atividade antifúngica, apenas dois dos derivados testados apresentaram a referida atividade. Correlacionar a ocorrência da atividade com a estrutura dos compostos ativos é algo, ainda, muito precoce, uma vez que novos estudos deverão ser direcionados, no intuito de esclarecer o porquê de tamanha “seletividade”.

Os resultados de atividade analgésica, de algumas das succinimidas sintetizadas, mostraram que, a exemplo de experimentos anteriores (Cechinel Filho et al, 1996b), onde N-alkilfenilsuccinimidas contendo o grupamento piperidino ligado ao anel imídico apresentaram boa atividade, os compostos aqui testados, também demonstraram considerável ação analgésica.

Como pode ser notado no Gráfico I, todos os compostos testados, com exceção do composto 184, foram mais eficazes que a aspirina e o paracetamol, nas mesmas condições de teste.

Uma comparação entre os compostos 177 e 172 indica que a introdução do grupo 4-metóxi-fenilsulfamoil na molécula, aumentou significativamente a atividade analgésica. Por outro lado, a introdução do grupo 4-clorofenilsulfamoil diminui a atividade em questão. Este fato sugere que fatores eletrônicos devem estar envolvidos na atividade analgésica e grupamentos eletrodoadores melhoram a resposta antinociceptiva.

Surpreendentemente, os compostos 185 e 187 não mostraram uma diferenciação marcante em seus respectivos potenciais analgésicos.

As atividades apresentadas pelos compostos 172 e 185, cuja diferença estrutural consiste na presença do grupo piperidino (172) ou morfolino (185)

ligado ao anel imídico, indica que a maior atividade apresentada pelo composto 172 deve-se à maior hidrofobicidade e consequente maior lipofilicidade do grupamento piperidino. Estas características proporcionam ao composto maior interação com receptores de dor que possuem as mesmas características físico-químicas. Deve-se, ainda, levar em conta, o fato de que os compostos que possuem grupamentos morfolino ligados ao anel imídico, podem interagir com variados substratos, presentes no metabolismo orgânico, através de pontes de hidrogênio estabelecidas com o oxigênio do referido grupamento. Estas reações de competição diminuem a eficácia do composto em interações com receptores de dor.

5. BIBLIOGRAFIA

ANDRICOPULO, A. D., "Síntese de Compostos N-Aril e N-Alquilarilimídicos Cíclicos. Correlação Estrutura Química - Atividade Biológica". Monografia de Mestrado, 75p. Departamento de Química, UFSC, 1996.

ABERLIN, M. E.; BUNTON, C. A., J. Org. Chem., V. 35, n. 6, p. 1825-1828, 1970.

ALEXANDER, B. H.; BEROZA, M., J. Econ. Entomol., 56, 58, 1963.

ALEXANDER, C. H., U. S. Rubber Co., Belgian Patent. 614 , 391 , 1962.
Apud: Chemical Abstracts, 58, 3520, 1963.

ANDERSON, K. K., "Comprehensive Organic Chemistry". Amsterdam: Barton, D. H. R. & Ollis, W., V. 3, Cap. 1, 1982.

ARIENS, E. J., "Drug Design". New York: Academic, 6 vols., 1970-1975.

ARIENS, E. J., "Molecular Pharmacology, a Basis for Drug Design". Prog. Drug Res. 10: 429-529, 1966.

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. (CCT) 17 (2): 125-128, 1994.

AURNHAMMER, R.; LUDWIG, W. Ger. Offen., 2, 135,087 (C1 C07c), 1973.

Apud: Chemical Abstracts, V. 78, Ref. 97324e.

BALDWIN, J. E. ; LUSCH, M. J., J. Org. Chem., 44, 1923, 1979.

BARREIRO, E. J.; FREITAS, A. C. C.; PEREIRA, A. L.; CORRÊA, C. J. C.
“QSAR in N-Phenylpyrazoles”. Workshop on Chemical Structure and
Biological Activity, São Paulo, SP, 1991.

BARRY, V. C. ; CONALTY, M. L. ; TWOMEY, D., Proc. Roy. Irish Acad.
Sect. B, 55, 137, 1953.

BASSIN, J.P.; CREMLYN, R. J.; SWINBOURNE, F. J., Phosphorus, Sulfur
and Silicon. V. 56, p. 245-275, 1991.

BAUER, A. W. ; KIRBY, W. M. M. ; SERRIS, J. C. ; TURCK, M. “Antibiotic
Susceptibility Testing by a Standardized Single Method”. The Americ. J.
Clin. Pathol., 45: 493-496, 1966.

BENTLEY, G. A. ; NEWTON, S. H. ; STARR, J., “Evidence for an Action of
Morphine and Enkephalin on Sensory Nerve Ending in the Mouse
Peritoneum”. Br. J. Pharmacol. 73: 325-333, 1981.

BIEBER, T. I., Journal of the American Chemical Society, 75 (6), 1405-1408,
1953.

BIRUM, G. H.; JANSEN, R. F., US, 4,713,489 (C1 564-90, C07C 143/79), 15
Dec. 1987, US appl. 662, 923 , 19, Oct. 1984, 6pp. Apud: Chemical
Abstracts V. 109, Ref. 6216r.

BLACK, R.; NINEHAM, A. W. "Medical and Veterinary Chemicals". Oxford: vol. 1, Pergamon Press, 1968.

BLONDEAU, R. ; HORNE, V., Amer. J. Bot. 42, 205, 1955.

BRESLOW, R. "Hydrophobic Effects on Simple Organic Reactions in Water". Acc. Chem. Res. 24 (6), 159-164, 1991.

BRESLOW, R. ; MAITRA, U., Tetrahedron Lett., 25, 1239-1240, 1984.

BRESLOW, R. ; MAITRA, U.; RIDEOUT, D., "Selective Diels - Alder Reactions in Aqueous Solutions and Suspensions". Tetrahedron Lett. 24, 1901-1904, 1983.

BRESLOW, R. ; RIDEOUT, R., "Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder Reactions", J. Am. Chem. Soc., 102, 7816, 1980.

BROWN, W. H., "Organic Chemistry". New York: Saunders College Pub., 1995.

BURGER, A. "Approaches to Drug Discovery". New Engl. J. Med. 270: 1098-1101, 1964.

BURGER, A. "Some Problems and Trends in Medicinal Chemistry". Amer. J. Pharm. Educ., 31: 159-166, 1967.

BUSCARONS, F. ; ABELLO, J. An. Real Soc. Espan. Fis. Quim. Ser., B, 58, 591, 1962.

BYNUM, W. F., "Chemical Structure and Pharmacological Action: A chapter in the History of 19 th Century Molecular Pharmacology". Bull. Hist. Med. 44: 518-538, 1970.

CAREY, F.A. ; SUNDBERG, R. J. "Advanced Organic Chemistry - Part B - Synthesis". New York: Plenum Press, 1983.

CARPINO, L. A. ; COHEN, B., U. S., 4575541, 1986. Apud : Chemical Abstracts, V. 105, ref. 7069q.

CARRUTHERS, W. "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis". Oxford, Pergamon Press, 1990.

CAVAGNA, F. ; GREWER, T. ; JAENICKE, O.; ZEININGER, H., Chem. Ing. Tech., 50 (1), 51, 1978. Apud: Chemical Abstracts, V. 28, ref. 111158u.

CECHINEL FILHO, V. "Obtenção de Compostos Farmacologicamente Ativos a Partir de Produtos Naturais. Correlação Estrutura Química - Atividade Biológica". Tese de Doutorado, UFSC, Florianópolis, SC., 143p., 1995b.

CECHINEL FILHO, V. ; CRUZ, A. B. ; NUNES, R. J. ; CORRÊA, R. ; GONZAGA, L. ; MORETTO, E. ; CALIXTO, J. B. ; YUNES, R. A. "Atividade Antimicrobiana de Análogos da Filantimida". Rev. Latinoam. de Quim., 23: 116-120, 1994a.

CECHINEL FILHO, V. ; NUNES, R. J. ; CALIXTO, J. B. ; YUNES, R. A. ; "Inhibition of Acetylcholine-Mediated Contraction of Guinea Pig Ileum in-

vitro Caused by Phyllanthimide Analogues : Structure - Activity Relationships". Pharm. Sci. 1: 399-401, 1995a.

CECHINEL FILHO, V. ; PINHEIRO, T. ; NUNES, R. J. ; YUNES, R. A. ; CRUZ, A. B. ; MORETTO, E. "Antibacterial Activity of N-Phenylmaleimides, N-phenylsuccinimides and Related Compounds. Structure - Activity Relationships". Il Farmaco, 49 (10): 675-677, 1944b.

CECHINEL FILHO, V. ; PINHEIRO, T. R. ; NUNES, R. J. ; YUNES, R. A. ; QUEIROZ, E. ; LIMA, E. "Síntese de N-alquilfenilmaleimidias e N-alquilarilmaleimidias com Atividade Antifúngica". Quim. Nova, 19 (6), 590- 593, 1996a.

CECHINEL FILHO, V. ;VAZ, Z. ; NUNES, R. J. ; CALIXTO, J. B. ;YUNES, R. A. "Antinociceptive Activity of Phyllanthimide Analogues: Structure-Activity Relationships". Pharm. Sci. 2, 199-201, 1996b.

CHANG, A. C. ; YOUNG, P. R., J. Heterocyclic Chem. 20, 177, 1983.

CHAPMAN, J. M. ; De LUCY, P. ; WONG, O. T. ; HALL, I. H., "Structure Activity Relationships of Imido N-Alkyl Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Acethydrazones as Hypolipidemic Agents in Rodents". Lipids, 25, (7), 391-397, 1990.

CHAPMAN, J. M. ; SOWELL, J. W. ; ABDALLA, G. ; HALL, I. H. "Hypolipidemic Activity of Cyclic Imido Alkyl Ethers, Thioethers, Sulfoxides and Sulfones". J. Pharm. Sci. 78: (11) 903-909, 1989.

CHEN, G. ; PORTMAN, R.; ENSOR, C. R. ; BRATTON, A. C. J. Pharm. Exp.

Ther., 103, 54, 1951.

CHEN, G. ; BASS, P. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 152 ,(1-2), 115, 1964.

CHIVERS, G. E. ; CREMLYN, R. J. ; CRONJIE, T. N. ; MARTIN, R. A.
Australian Journal of Chemistry, 29, 1573-1582, 1976.

CHIZHIK, S. M. ; PASSET, B. V., Zh. Org. Khim. 11, (8), 1649-1651 , 1975.
Apud: Chemical abstracts, 83, ref. 177739n.

CHOW, S. W. ; WHELAN, J. M. Union Carbide Corp. U. S. Patent 2,971,944,
1961. Apud: Chemical Abstracts, 55, 12941, 1961.

CHUDINOVA, G. P. ; GNEDIN, B. G. ; VINOGRADOV, A. A. ; ZAITSEVA,
M. I. ; NIKOLAEVA, T. V., Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Chim.
Tekhnol., 20 (1), 54-57, 1977. Apud:Chemical Abstracts, 86, ref. 189389y.

CIUFFARIN, E. ; SENATORE, L. Tetrahedron Lett., 17, 1635-1636, 1974.

CLINTON, R. O. ; MANSON, A. J., Sterling Drug Inc., U.S. Patent 3,135,749,
1964. Apud: Chemical Abstracts, 61, 4404, 1964.

COLLIER, H. D. J. ; DINNING, L. C. ; JOHSON, C. A. ; SCHNEIDER, C.
“The Abdominal Response and its Supression by Analgesic Drugs in the
Mouse”. Br. J. Pharmacol., 32: 295-310, 1968.

CORRÊA, R. ; ROSA, P.W. ; BELLA CRUZ, A. ; SAVI, A.O.S. ; CECHINEL
FILHO, V. ; NUNES, R. J. “Synthesis and Antibacterial Activity of Citra-
conimides”. Pharm. Sci., 2, 302-304, 1996.

CREASEY, S. E. ; GUTHRIE, R. D., Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 15, 801-802, 1971.

CREMLYN, R. J. ; CLOWES, S. M., J. Chem. Soc. Pak., 10, (1), 97-104, 1988

CREMLYN, R. J. ; CRONJE, T., Phosphorus and Sulfur, 6, 413-419, 1979.

CREMLYN, R. J. ; GRAHAM, S. Personal Communication. Hatfield Polytechnic, Hatfield, Herts, England, 1990. Apud: PRATES, H.T., “Do Estudo Químico-Biológico da Ação Carrapaticida do Capim - Gordura (*Melinis minutiflora* Beauv.), ao Planejamento e Síntese de Derivados Arilsulfonílicos Potencialmente Biocidas, a Partir de Cetonas Monoterpênicas Abundantes”. Tese de Doutorado. Departamento de Química. UFMG, Belo Horizonte, 1992, 279p.

CREMLYN, R. J. ; HORNBY, R., Journal of the Chemical Society (c), 10, 1341-1345, 1969.

CREMLYN, R. J. ; JETHWA, S. ; JOINER, G. ; WHISTE, D., Phosphorus and Sulfur, 36, 99-109, 1988c.

CREMLYN, R. J. ; MONTGOMERY, S. ; YEW, N. G. ; SIMPSON, D., Phosphorus and Sulfur, 12, (3), 341-352, 1982.

CREMLYN, R. J. ; NUNES, R. J., Gazeta Chimica Italiana , 117, 183 - 186 , 1987b.

CREMLYN, R. J. ; NUNES, R. J., Phosphorus and Sulfur, 31, 245-254, 1987a.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; ATHERALL, J. ; COURTNEY, L. ;
CRONJE, T. ; DAVIS, P. ; LANGSTON, S. ; ROGERS, H., Phosphorus
and Sulfur, 9, 155-164, 1980.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; BLOY, J. G. ; PATHAK, K. ;
SHODE O. O., Pakistan J. Chem. 8, (3), 323, 1986c.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; CARTER, P. A. ; ELLIS, L., Phos-
phorus, Sulfur and Silicon, 54, 117-121, 1990a.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; FITZGERALD, P. ; GODFREY,
N. ; HEDGES, P. ; LAPTHORNE, J. ; MIZON, C., Indian Journal of
Chemistry, 23B, 962-968, 1984a.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; GOODMAN, L., Phosphorus and
Sulfur, 28, 395-398, 1986a.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; HONEYMAN, R. ; NASH, D. ;
SHODE, O. O. ; PATEL, A., Indian Journal of Chemistry, 22B (10), 1029-
1043, 1983.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; MOOKER JEE, E., Indian Journal
of Chemistry, 25B (5), 562-565, 1986b.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; NUNES, R. J., Química Nova, 7, (2),
118-119, 1984c.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; SHODE, O. O., J. Chinese Chem. Soc., 31, 383-390, 1984b.

CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J. ; SHODE, O. O., Journal of Heterocyclic Chemistry, 22, (5), 1211-1214, 1985.

CREMLYN, R. J. W., "Pesticides-Preparation and Mode of Action". Chichester: John Wiley and Sons, 1978.

CREMLYN, R. J. ; WATERS, D. N., Journal of the Chemical Society, 5, 6243-6244, 1964.

CREMLYN, R. J. ; WU, L., Phosphorus and Sulfur, 39, 165-171, 1988a.

CREWETHER, W. G. J. Soc. Dyer Colour., 82 (2), 54, 1966.

CUMMINGS, W., U. S. Rubber Co. German Patent 1,083,543, 1960. Apud: Chemical Abstracts, 55, 22930, 1961.

DANISHEFSKY, S. ; KERWIN, J. F. ; KOBAYASHI, S., J. Am. Chem. Soc., 104, 360-362, 1982.

DANISHEFSKY, S. ; KERWIN, J. F., "On the Lewis Acid Catalysed Cyclocondensation of Imines with Siloxydiene". Tetrahedron Letters , 23, (37), 3739-3742, 1982b.

DANISHEFSKY, S. ; KERWIN, J. F., "On the Lewis Acid Catalysed Cyclocon-

densation of Silyloxy Dienes with α , β - Unsaturated Aldehydes”, J. Org. Chem., 47, 3183-3184, 1982a.

DANISHEFSKY, S. ; KITAHARA, T. ; SCHUDA, P. F., Organic Synthesis, 61 147, 1983.

DAVIDSON, D. T. ; LOMBROSO, C., New Eng. J. Med. 251, 853, 1954.

DAUBEN, W. G. ; KRABENHAFT, H. O., J. Am. Chem. Soc., 98, 1992, 1976.

DAUBEN, W. G. ; KRABENHAFT, H. O., J. Org. Chem., 42, 282, 1977.

DAWSON, A. C. ; WIDAS, F., J. Physiol. (London), 168, 644, 1963.

DUARTE, F.A. M., “Efeitos Mutagênicos de Alguns Éteres de Ácidos Inorgânicos em *Aspergillus nidulans* WINTER”.Ciência e Cultura, 24: 42-52, 1972.

DUTTA, P. C. ; MANDAL, D.,J. Indian Chem. Soc., 33, 410-414, 1956. Apud: Chemical Abstracts, 51, ref. 724.

EDDY, G. W.; CARSON, N. B., J. Econ. Entomol., 39, 763, 1946.

EDWARD, J. T. ; MARTLEW, E. F., J. Chem. Soc., 1636, 1955.

EGGELTE, T. A. ; KONING, H. ; HVINSMAN, H. O., Tetrahedron, 29, 2491, 1973.

ELLIS, R. L.,U.S., 3932 444 (Cl 260-309 ; C07D), 13 Jan. 1976, appl. 248,596,

28 Apr. 1972. 11pp. Apud: Chemical Abstracts, 84, ref. 136515p.

FALBE, J. ; KORTE, F., Ber., 95, 2680, 1962.

FLEMING, I. "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions". London: John Wiley and Sons, 1978.

FOLLET, A. E., Chemstrand Corp. U.S. Patent. 3,033,831, 1962. Apud: Chemical Abstracts, 57, 7485, 1962.

FRANKE, R. "Theoretical Drug Design Methods". New York: Elsevier, 1984.

FRIEDMANN, E. ; MARRIAN, D. H. ; SIMON-HEUSS, I. Brit. J. Pharmacol., 4, 105, 1949.

FUJII, H. ; OHRO, J., Japan 7411, 689 (Cl. C07c, B01j), 19 Mar.1974, appl. 70 115,881, 23 Dec. 1970. 2 pp. Apud: Chemical Abstracts, 82, ref. 3939s.

FUJIMOTO, K. ; HOSOTSUJI, T., Japan Agric. Chem. Co., Japanese Patent, 15,415,1962. Apud: Chemical Abstracts, 59, 6933, 1963.

FUGINAMI, A. ; OZAKI, T.; NODERA, K. ;TANAKA, K., "Studies on Biological Activity of Cyclic Imide Compounds. Part II. Antimicrobial Activity of 1-Phenylpyrrolidine-2,5-diones and Related Compounds". K. Agr. Biol. 36, 318-323, 1972.

FUGINO, M.; WAKIMASU, M. ;KITADA, C.,Journal of the Chemical Society Chemical Communications, 8, 445-446, 1982.

GATES, R. L., U.S.P.2,898,266, 1959. Apud: Chemical Abstracts, 54, 6019, 1960.

GEERING, E. J., Hooker Chem. Corp. U. S. Patent. 3,078, 277, 1963. Apud: Chemical Abstracts, 59, 2842, 1963.

GILBERT, E. E. "Aromatic Sulfonation". New York: John Wiley & Sons, 1965. Apud: BASSIN, J. P. ; CREMLYN, R. J. ; SWINBOURNE, F. J., Phosphorus, Sulfur and Silicon, 56, 245-275, 1991.

GILBERT, E. E. "Sulfonation and Related Reactions". New York : Robert E. Krieger Publishing Co., 1977.

GILMAN, A. G. ; RALL, T. W.; NIES, A. S. ; TAYLOR, P., "As bases Farmacológicas da Terapêutica". Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 8^a ed. 1991.

GIRERD, R. J. ; TENENBAUM, L. E. ; BERKOWITZ, J. ; RASSAERT, L. ; GREEN, D. M., Rev. Can. Biol. 16, 411, 1957.

GOIKHMAN, M.Y.;KUDRYAVTSEV, V.V. ;GOFMAN, I.V. ; MATVEEVA, G. N. ; GRIGOREV, A. I. ; LUKASOV , S. A. ; FILATOVA , T. V. "Synthesis and Properties of Polyesterimides Based on Bistrimelliteimides and Decamethylene Glycol. Uysokomolekulyarnye Soedineniya Seriya A & Seriya B". 37: (6), 949-954, 1995.

GOLDMAN, D. S., Biochem. Biophys. Acta, 45, 27a, 1960.

GOLDSTEIN, A; ARONOW, L ; KALMAN, S.M., "Principles of Drug Action"
New York: Harper and Row, cap. 13, pp. 735-791, 1968.

GOLEBIEWSKY, A. ; JACOBSSON, U. ; JURCZAK, J., Tetrahedron , 43,
3063, 1987.

GOODWIN, T. W. ; GRIFFITHS, L. A. ; MODI, V. V., Biochem. J., 62, 259
1956.

GREEN, M. B. ; HARTLEY, G. S. ; WEST, T. F. "Chemicals for Crop Protec-
tion and Pest Control". Oxford: Pergamon Press, 1985.

HALL, I. H. ; SCOVILLE, J. P. ;REYNOLDS, D. J.; SIMLOT, R. ; DUNCAN,
P. "Substituted Cyclic Imides as Potential Anti-Gout Agents". Life Sciences,
46, 1923-1927, 1990a.

HALL, I. H. ; PATRICK, M. A. ; MAGUIRE, J. H., "Hypolipidemic Activity in
Rodents of Phenobarbital and Related Derivatives". Arch. Pharm.
(Weinheim), 323, 579-586, 1990b.

HALL, I. H. ; REYNOLDS, D. J. ; WONG, O. T. ; SIMLOT, S. "The effects of
Cyclic Imides on Lipid Absorption from the Intestine and Bile Lipids and
Bile Acids of Sprague Dawley Rats". Pharm. Res. 27, (2), 129-139, 1993.

HAMB, F. D. ; WILSON, J. C., US, 3,902,904 (Cl. 96-87R, G03c), 02 Sep.
1975, appl. 331, 134, 09 Feb. 1973, 11 p. Apud: Chemical Abstracts, 84

ref. 45190n.

HARGREAVES, M. K. ; PRITCHARD, J. G. ; DAVE, H. R., "Cyclic Carboxylic Monoimides (Review)". Chem. Rev. 70, (4), 439-469, 1970.

HASHEM, A. L., J. Appl. Chem. Biotechnol., 23, (8), 621 - 623, 1973. Apud: Chemical Abstracts, 80, ref. 26872n.

HARPER, N. J. "Drug Latentiation". Prog. Drug Res. 4: 221-294, 1962.

HASSAL, K. A. World Crop Protection - Vol. 2 - Pesticides. London : Ilife Books Ltd., 1969.

HSIAO, S. H ; YANG, C. P. ; FAN, J. C., "Poly (amide-imide)s Prepared from 4,4'- [1,4 (or 1, 3) - Phenylenebis (isopropylidene - 1,4 - phenyleneoxy)] Dianiline, Trimellitic Anhydride, and Various Aromatic Diamines. Macromolecular Chemistry and Physics". 196: 9, 3053-3060, 1995.

HORSFALL, J. G., "Principles of Fungicidal Action", Waetham: Chronica Botanica Co., 1956.

HUISGEN, R. "Cycloadditions-Definition, Classification, and Characterization". Angew. Chem. Internat. Edit. 7, (5), 321-328, 1968.

HUISGEN, R. ; GRANSKEY, R.; SAVER, J., "The Chemistry of Alkenes". Ed. PATAI, S., London: Interscience Publishers, 1964, p. 739.

INOUE, T. ; KAKIMOTO, M.; IMAI, Y.; WATANABE, J., "First Observation

of a Thermotropic Liquid Crystal in a Simple Polyimide Derived from 1,11-diaminoundecane and 4,4''-Terphenyltetracarboxylic Acid". *Macromolecules* 28 : (18), 6368-6370, 1995.

ISHIZUMO, K. ; KOJIMA, A. ; ANTOKU, F., "Synthesis and Anxiolytic Activity of N-Substituted Cyclic Imides (1R*, 2S*, 3R*, 4S*)-N-[4-[4-(2 - Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl] - 2,3-bicyclo [2.2.1] heptanedicarboximide (tandospirone) and Related Compounds". *Chem Pharm. Bull.* 39 (9) 2288 - 2300, 1991.

JACOB III, P. ; ANDERSON, G. ; MESHUL, C. K. ; SHULGIN, A. T. ; CASTAGNOLI, N. J., *Journal of Medicinal Chemistry*, 20, (10), 1235-1239, 1977.

JUNG, M. E. ; McCOMBS, C. A. ; TAKEDA, Y. ; PAN, Y. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6677, 1981.

KARPLUS, M., *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2870, 1963.

KARPLUS, M., *J. Chem. Phys.* 30, 11, 1959.

KENNEDY, W. P. "The Genesis of a Drug". *Practitioner*, 190 : 8-13, 1963.

KIDO, K. ; WATANABE, Y., *Daiichi Yakka Daigaky Khenkyu Nenpo*, 14, 1-6, 1983. Apud: *Chemical Abstracts*, 101, ref. 38326c.

KIDO, K. ; WATANABE, Y., *Yakugaku Zasshi*. 95, (9), 1038 - 1042, 1945. Apud: *Chemical Abstracts*, 84, ref. 43790j.

- KIERSZNICKI, T. Zesz. Nauk. Politech. Slask. Chem., 76, 57, 1976a. Apud: Chemical Abstracts, 86, ref. 170969v.
- KIERSZNICKI, T. Zesz. Nauk. Politech. Slask. Chem., 76, 93 - 124, 1976b. Apud: Chemical Abstracts, 86, ref. 170 974p.
- KITTLESON, A. R., Standard Oil Development Co. U.S.P. 2,553,770, 1951. Apud: Chemical Abstracts, 45, 6791i, 1951.
- KLUG, H. ; KUCLINKA, K., Farbwerke Hoechst a. G., German Patent, 1, 222, 058, 1966. Apud: Chemical Abstracts, 66, 2228, 1967.
- KOROLKOVAS, A. “Antagonismo Metabólico”. Rev. Bras. Clin. Ter. 1 (12): 769-776, 1972b.
- KOROLKOVAS, A. “Como Nascem os Medicamentos”. Rev. Paul. Med. 81: 105-126, 1973a.
- KOROLKOVAS, A. “Essentials of Molecular Pharmacology: Background for Drug Design”. New York: Wiley - Interscience, 1970.
- KOROLKOVAS, A. “Medicamentos Superiores da Função Gênica”. Rev. Bras. Clin. Ter. 1 (11): 729-738, 1972a.
- KOROLKOVAS, A. “Parâmetros Físico-Químico e Atividade Farmacológica”. Ciência e Cultura, 25: 131-140, 215-223, 1973b.

KOROLKOVAS, A. “Planejamento de Fármacos”. Rev. Bras. Farm. 49: 19-24, 1968.

KOROLKOVAS, A.; FERREIRA, E. I., “Planejamento Racional de Fármacos”. Química Nova 11 (2): 320-329.

KOSHELEV, V. I. ; BORODAEV, S. V., Zh. Prikl. Khim., 53 (10), 2298-2302, 1980. Apud: Chemical Abstracts, 94, ref.64784g.

KOZLOV, V. V. ; VOL'FSON, T. I. ; KOZLOVA, N. A. ; TUBYANSKAYA, G. S., Zh. Obshch. Khim., 32, 3440-3445, 1962. Apud: Chemical Abstracts, 58, ref. 11289d.

KRAJEWSKY, D. ; TÓTH, G. ; SCHREIRER, P., “2-Ethyl-3-methylmaleimide N-β-D-Glucopyranoside from Leaves of Mangosteen(*Garcinia mangostana*)” Phytochemistry, 43, (1), 141-143, 1996.

KREIZER, W. ; HAUMESSER, W. ; THOMAS, A. F., Helv. Chim. Acta, 57, 164, 1974.

KRYLOV, E. N. ; ODINTSOVA, E. N., Zh. Org. Khim., 18, (9), 1936-1942, 1982. Apud: Chemical Abstracts, 97, ref. 215203g.

KULIK, C. V., Ukr. Khim. Zh., 29 (5), 521, 1963.

KULKARNY, A. B. ; SHAH, R. C., J. Indian Chem. Soc., Ind. and News Ed., 18, 22-30, 1955.

LADD, E. C., U. S. Rubber Co., Belgian Patent, 630, 094, 1963. Apud: Chemical Abstracts, 60, 14430, 1964.

LEGAGNEUR, F. S., Bull. Soc. Chim. Fr., 411, 1956.

LEVINA, L. I. ; PATRASKOVA, S. N. ; PATRUSHEV, D. A., Journal of General Chemistry of U. R. S. S., 28, (9), 2464-2465, 1958.

LITTLE, J. R., U. S. Rubber Co., U. S. Patent, 2,989,504, 1961. Apud: Chemical Abstracts, 55, 25326, 1961.

MAKISMOVA, N. E. ; SHISHKINA, V. I. , Khimiya i Tekhnol. Krasheniya, Sinteza Krasitelei i Polimer. Materialov, Ivanovo., p. 26-29, 1981. Apud: Chemical Abstracts, 97, ref. 40299p.

MARCH, J., "Advanced Organic Chemistry - Reactions Mechanisms and Structure". New York: John Wiley & Sons, 3^a ed., 1985, 1346p.

MARRIAN, D.H. ; FRIEDMANN, E. ; WARD, J.C. ; Biochem. J., 54, 65, 1953.

MARTIN, H., "The Scientific Principles of Crop Protection". London : Ed. Arnold, 6^a ed., 1973.

MAY & BAKER, Ltd., Belgian Patent 609,488, 1962. Apud: Chemical Abstracts 57, 13695, 1962.

McGinnis, M. R., "Laboratory Handbook of Medical Mycology". New York : Academic Press, p. 411-416, 1980.

- MELLANBY, K., "Pesticides and Pollution", London: Ed. Collins, 1970.
- MILLER, C. A. ; LANG, L. M., J. Amer. Chem. Soc., 73, 4895, 1951.
- MILLER, C. A. ; LANG, L. M., Parke Davis & Co., U. S. Patent, 2, 643, 257, 1953. Apud: Chemical Abstracts, 48, 5885, 1954.
- MILLER, L. A. ; WHITEFIELD, R. E., Text. Res. J. 31, 451, 1961.
- MOILPIED, A. T. ; RULE, A., J. Chem. Soc., 91, 178, 1907.
- MONTANARI, C. A., "Química Medicinal: Contribuição e Perspectiva no Desenvolvimento da Farmacoterapia". Q. Nova, 18 (1): 56-64, 1995.
- MOORE, M. L., "Medicinal Chemistry". Ind. Eng. Chem. 43: 577 - 588, 1951.
- MORISAWA, Y. ; KATOAKA, M. ; KITANO, K. ; KUSANO, K. Japan Kokai 78, 21, 171 (Cl C07 D 213/73), 27 Feb., 1978. Appl. 76/95, 523, 11 Aug. 1976. Apud: Chemical Abstracts, 89, ref. 6238t.
- MOTOKAWA, H. ; OKUSA, K. ; TSUJI, K. ; MITSUI, E., Japan Kokai, 7691, 230 (Cl. C07c 143/70), 10 Aug. 1976, appl. 75/ 15,710, 5 Feb., 1975. Apud: Chemical Abstracts, 85, ref. 159675a.
- NARUSAWA, J. ; SHIHALA, S. ; YAMADA, H., Nippon Yakurigak. Zasshi, 53, 165, 1957.

NEMECKOVA, A. ; MATUROVA, M. ; MALINOVSKY, J. ; SANTAVY, F.,
Physiol. Bohemoslov., 8, 123, 1959.

NEW, J. S. ; YEVICH, J. P. ; TEMPLE, O. L. ; NEW, K. B. ; GROSS, S. M.,
SCHLEMMER, R. F. ; EISON, M. S. ; DUNCAN, P. T. ; RIBLET, L. A.,
“A Typical Antipsychotic Agents : Patterns of activity in a Series of 3 -
Substituted 2- Pyridinyl-1-piperazine Derivatives”., J.Med.Chem., 31, 618-
624, 1988.

NOVIKOVA, G.M.; SHISHKINA, V.I.; IGONINA, N. T., Izv. Vyssh. Uchebn.
Zaved., Kihm. Teknol.,17, (9),1360-1363,1974. Apud: Chemical Abstracts,
82, ref. 72722.

NUNES, R.J., “The Chemistry and Biological Activity of Cyclic Imidobenzene-
sulphonyl Derivatives”. PhD Tesis. The Hatfield Polytechnic, 212p, 1986.

O'BRIEN, G. E. ; TAWNEY, P. O., U. S. Rubber Co., U. S. Patent, 2,989,436,
1961. Apud: Chemical Abstracts, 55, 23915, 1961.

OTEN, J. ; SCHAFFER, G., U. S., 3, 686, 300 (Cl. 260/543 R ; C07c), 22 Aug.
1972, Ger. appl. P 1912956.7,14 Mar.1970, 3pp. Apud:Chemical Abstracts,
77, ref. 139614m.

PANDEY, S. K., “Cyclophosphazeneshenium (VII) Imides”. Transition Metal
Chemistry, 20: 4, p. 365-366, 1995.

PARIS, G. ; GAUDRY, R. ; BERLINGUET, L., Can. J. Chem., 33,1724, 1955.

PARKE DAVIS & CO., British Patent, 730,910, 1955, Apud: Chemical Abstracts, 51, 1255, 1957.

PAVLOV, S. ; BOGAVAC, M. ; ARSENIJEVIC, L. ; ARSENIJEVIC, V.,
“Chemical Modifications of Some Pharmacologically Active Imides”.
Pharmazie, 45 (H.4), 286, 1990.

PEARL, I. A. The Journal of Organic Chemistry, 10, 205-210, 1945.

PETRZILKA, M. ; GRAYSON, J. I., Synthesis, 753, 1981.

PFISTER, T. ; SCHENK, W. ; BLANK, H. V., Ger. Offen., 2,743,541 (Cl. C07
c143/70), 1979. Apud: Chemical Abstracts, 91, ref. 39129c.

PHILLIPS, B.; STARCHER, P.S., Union Carbide Corp., U. S. Patent 2,897,208,
1959. Apud: Chemical Abstracts 54, 1362, 1960.

POUPAERT, J. H. ; GAETANE, H. ; BARBEAUX, P. ; LAMBERT, D. ;
HENICHART, J., “Anticonvulsant Activity of Some N-Phenylphthalimide
Derivatives in Rats and Mice”. J. Pharm. Pharmacol., 47: 89-91, 1995.

PRATES, H. T., “Do Estudo Químico - Biológico da Ação Carrapaticida do
Capim-Gordura (*Melinis minutiflora* Beauv.) ao Planejamento e Síntese de
Derivados Aril-sulfonílicos Potencialmente Biocidas, a Partir de Cetonas
Monoterpênicas Abundantes”. Tese de Doutorado. Departamento de
Química, UFMG, Belo Horizonte, 1992.

RANG, H. P. ; DALE, M. M. “Farmacologia”. Rio de Janeiro : Guanabara

Koogan, 2^a ed., 1993.

REYNOLDS, D.D.; KENYON, W.O., Eastman Kodak Co., U. S. Patent 2,566, 250, 1951. Apud: Chemical Abstracts, 46, 778, 1952.

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), 327, 237-245, 1994.

RIBLET, L. A. ; TAYLOR, D. P. ; EISON, M. S. ; STANTON, H. C., J. Clin. Psychiatry, 42, 11, 1982.

RODGMAN, A. ; WRIGHT, G. F., “Methods for Acceleration of a Typical Diels-Alder Reaction”. J. Org. Chem., 18, 465-484, 1953.

ROEDER, G., Ber. 46, 2563, 1913.

ROEHM, A. ; HASS, B., G. m. b. H., British Patent , 963 , 535 , 1964. Apud : Chemical Abstracts, 61, 8462, 1964.

ROSS, S. D. ; FINKELSTEIN, M. ; DUNKL, F. S., The Journal of Organic Chemistry, 39, (2), 134-138, 1974.

ROTMISTOU, M. N. ; STETSENKO, A. V. ; KULIK, G. V. ; Mikr. Biologiya, 29, 757, 1961.

ROWLAND, R. L. , Lakeside Laboratories Inc., U.S. Patent , 635, 982, 1953. Apud: Chemical Abstracts, 48, 6460, 1954.

- RUBIN, A. A., "Search for New Drugs". New York : Ed. Dekker, 1972.
- RUNTI, C., "Fondamenti di Chimica Farmaceutica". Vol I, Lint. Trieste, 1969, Cap. 3 e 6, pp 61-204, 317-337, 1969.
- SAITO, J. ; TAMURA, T. ; KURAHASHI, Y. ; UZAWA, S. ; MATSUMOTO, N. ; YAMAGUCHI, N. Eur. Pat. Appl. Ep., 173,918 (Cl. Co07D233/56), 12 Mar. 1986. JP, Appl. 84/182,579, 03 Sep., 1984, 25 pp. Apud: Chemical Abstracts, 105, ref. 56341r.
- SAUER, J., "Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism". Angew. Chem. Internat. Edit. 6 (1), 16-32, 1967.
- SCHENK, W. ; BLANK, H. U. ; HUGEDUZN, F. ; EVETZ, W., Ger. Offen. , 2, 743 , 540 (Cl. C07c143/70), 1979 . Apud : Chemical Abstracts, 91, 39128b.
- SCHUELLER, F. W., "Chemobiodinamycs and Drug Design". New York: McGraw-Hill, 1960.
- SCHUELLER, F. W., "Molecular Modification in Drug Design". Advan. Chem. Ser. 45: 1-222, 1964.
- SCHUETZ, S. ; KURZ, J. ; OTTEN, H. ; BOCK, M, Faberfabriken Bayer A. G., French Patent, 1, 449, 951, 1966. Apud: Chemical Abstracts, 67, 2942, 1967.

SEIFERT, H. ; CORTE, H. ; NETZ, O.,Farbenfabriken Bayer A. G., German Patent, 1, 151,120, 1963. Apud: Chemical Abstracts, 59, 11731, 1963.

SIJPESTEIJN, K. A., “Enzimatic Transformations of Fungicides in the Host Plant”. 1st International Congress of Plant Pathology, London, 1968.

SIJPESTEIJN, K. A., Fungic. Resist. Crop. Prot., ed. Dekker, J., Georgopulos, S. G., Cent. Agric. Publ., Wageningen, 1982.

SILVERSTEIN, R. M. ; BASSLER, G. C. ; MORRIL, T. C., “Spectrometric Identification of Organic Compounds”.New York: 4 ed.,John Wiley & Sons, 1981.

SLOCUM, D. W., ACHERMANN, W. Synth. Reac. Inorg. Met. - Org. Chem., 12, (4), 397-405, 1982.

SMILES, S. ; STEWART, J. Org. Synthesis, Collective. New York: 2^a ed., John v. 1, Wiley & Sons, 1941.

SOLOV’EVA, J. A. ; ARBUZOV, G. I., Zhur. Obschei. Khim., 21, 765 - 767, 1951. Apud: Chemical Abstracts, 45, ref. 9524i.

SPRYSKOV, A. A., GNEDIN, B. G., Zhur. Obshch. Khim., 33 (4), 1082-1085, 1964. Apud: Chemical Abstracts, 59, ref. 9748b.

SPRYSKOV, A. A., GNEDIN, B. G., Zh. Organ. Khim., 1, (11), 1945 - 1950, 1965. Apud: Chemical Abstracts, 64, ref. 9534d.

SPRYSKOV, A. A.; KARAEV, B. I., Zhur. Obschei Khim., 22, 1620-1624, 1952.

Apud: Chemical Abstracts, 47, 8709c.

SPRYSKOV, A. A.; KUZMINA, I. L., Journal of General Chemistry of the U.R.S.S., 28, (1), 185-187, 1958.

SUÁREZ, A. I. T. ; CAMACHO, M. A., "Photolability Evaluation of the New Cytostatic Drug Mitonafide". *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 44 (I), (1), 1944.

SUTER, C. M., "The Organic Chemistry of Sulfur". London : John Wiley & Sons, 1944.

SWINARSKI, A. ; GRODZICKI, A. ; GLOWINSKA, J., *Przem. Chem.*, 52 (8), 553-555, 1973. Apud: Chemical Abstracts, 80, ref. 59618n.

TAWNEY, P. O., U. S. Rubber Co., German Patent 1, 100, 288, 1959. Apud : Chemical Abstracts, 56, 1613, 1962.

TAWNEY, P. O., U. S. Rubber Co., U. S. Patent , 3,000,900, 1960. Apud : Chemical Abstracts, 56, 413, 1962.

TEMPESTA, M. S. ; CORLEY, D. G. ; BEUTLER, J. A. ; METRAL, C. J. ; YUNES, R. A.; GIACOMOZZI, C. A. ; CALIXTO, J. B., "Phyllanthimide, a New Alkaloid from *Phyllanthus sellowianus*". *J. Nat. Prod.*, 3: 617 - 618, 1988.

TITHERLEY, A. W., *J. Chem. Soc.*, 85, 1673, 1904.

- TOLKMITH, H. ; OSENK, H., Science, 155, 85, 1967.
- TORGENSON, D. C., HENSLEY, W. H., LAMBRECH, J. A. "N-Phenylmaleimides and Related Compounds as Soil Fungicides". Contrib. Boyce Thompson Inst., 22: 67-70, 1963.
- TORRES SUÁREZ, A. I.;CAMACHO, M. A. ;"Photolability Evaluation of the New Cytostatic Drug Mitonafide". *Arzneim. - Forsch./Drug Res.* 44 (1), 81-128, 1994.
- TOYO RAYON Co., French Patent.1,336,453, 1963.Apud: Chemical Abstracts, 60, 2861, 1964.
- TRUCE, W. E. ; VAGERMENT, B. V. ; BRAND, W. W., The Journal of Organic Chemistry, 43, (1), 101-105, 1978.
- Van der BURG, S., U. S. Rubber Co., Belgian Patent. 619, 056, 1962. Apud: Chemical Abstracts, 58, 12438, 1963.
- VILIERIS, J. P. ; MacKENZIE, J. G., Bull. W. H. O., 29, (3), 424, 1963.
- WAGNER, R. B., ZOOK, H. D., "Synthetic Organic Chemistry". New York: John Wiley & Sons, 1965.
- WASSERMAN, A. ; "Diels-Alder Reactions". London: Elsevier Publishing Co. 1965.
- WERBIN, H. ; SPOERRI, P. E., J. Amer. Chem. Soc., 69, 1681, 1947.

WINTERSTEINER, D. "Basic Research in the U. S. Pharmaceutical Industry".
Progr. Drug Res. 15: 204-226, 1971.

WISELOGLE, F. Y., "Survey of Antimalarial Drugs". Ann Arbor, Michigan:
Ed. Edwards, 1946.

YANG, C. P. ; LIN, J. H., "New Poly (amide-imide)s Synthesis. 14. Preparation
and Properties of Poly(amide-imide)s Based on 3,3-bis [4-(4-trimellitimidophenoxy) phenyl] - 1 - oxoisindoline". Macromolecular Chemistry and
Physics, 196: 9, 2979-2988, 1995a.

YANG, C. P. ; LIN, J. H. ; "New poly(amide-imide)s Synthesis. 15. Preparation
and Properties of Poly(amide-imide)s Derived from 9,9-bis [4 - (4 - amino-
phenoxy)phenyl] Fluorene and Various bis (trimellitimide)s". , Journal of
Polymer Science Part A - Polymer Chemistry 3: 14, 2425-2433, 1995b.

YASNITSKII, B. Y., Zhur. Obschei Khim., 23, 107-116, 1953. Apud: Chemical
Abstracts, 48, ref. 625a.

YATES, P.; EATON, P., "Acceleration of the Diels-Alder Reaction by Aluminum
Chloride". J. Am. Chem. Soc. Com. Ed., Aug., 20, 1960. p. 4436-4437.

YEVICH, J. P. ; NEW, J. S. ; SMITH, D. W. ; LOBECK, W. G. ; CATT, J. D.,
MINIELLI, J. L. ; EISON, M. S. ; TAYLOR, D. P. ; RIBLET, L. A. ;
TEMPLE, D. L. ; J. Med. Chem., 29, 359, 1986.

ZILBERMAN, E. N. ; PYRYALOVA, P. S., Zh. Org. Khim., 1, 983, 1965

