

EVILAZIO DA SILVA ANDRADE

**SÍNTESE E ESTUDO DE CORRELAÇÃO ESTRUTURA-
ATIVIDADE DE BENZENOSSULFONILAZIRIDINAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de mestre. Curso de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina. Orientadora: Prof.^a Dr.^a Marina Uieara.

Florianópolis

2000

EVILAZIO DA SILVA ANDRADE

**SÍNTESE E ESTUDO DE CORRELAÇÃO ESTRUTURA-
ATIVIDADE DE BENZENOSSULFONILAZIRIDINAS**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de mestre, no Curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, pela Comissão formada pelos professores:

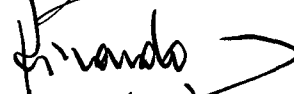
Orientadora:

Prof.^a. Dr.^a Marina Uieara



Co-Orientador:

Prof. Dr. Ricardo José Nunes



Coordenador:

Prof. Dr. Valdir Soldi



Banca Examinadora:

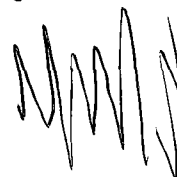
Prof. Dr. Dino Zanette



Prof. Dr. José Carlos Gesser



Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá



Florianópolis, 16 de Março de 2000

Ao meu filho Amadeus, aos meus pais José Bonifácio (*in memorian*) e Maria Aparecida (*in memorian*), e aos meus sogros Lori (*in memorian*) e Neuza.

AGRADECIMENTOS

Prof. Eduardo Antônio Pinheiro

Prof. Augusto Susin Ceccato

Cristiano Mora

Emerson Meyer

Maria Elena Walter

João Eduardo Couto de Oliveira

Manoel Oscar Andrade

Doroty Regueira Andrade

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Ricardo José Nunes pela coordenação do projeto, sem a qual não seria possível a realização deste trabalho;

A Prof.^a Dr.^a Thereza Christina Monteiro de Lima Nogueira e alunos de pós-graduação da Coordenadoria Especial de Farmacologia da UFSC pela realização dos ensaios biológicos e pelo auxílio na interpretação dos dados;

A Prof.^a Dr.^a Áurea Echevarria Aznar Neves Lima e alunas de pós-graduação da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela realização dos testes preliminares de atividade citotóxica;

Ao Prof. Dr. Ricardo Bicca e ao colega Hugo Verli da Universidade Federal do Rio de Janeiro pela valiosa ajuda na elucidação da nomenclatura dos compostos;

Ao colega Marcelo Luiz Quint pelo valioso apoio na interpretação dos dados de atividade biológica;

A CAPES e ao CNPq pelo suporte financeiro.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	IV
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS.....	V
LISTA DE ESQUEMAS	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	XII
RESUMO.....	XIII
ABSTRACT	XIV
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 AZIRIDINAS	1
1.2 REAÇÕES DE DIELS-ALDER	6
1.3 QUÍMICA MEDICINAL	10
1.3.1 MODIFICAÇÃO MOLECULAR.....	11
1.3.2 RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE.....	11
1.4 IMIDAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS	17
1.5 AZIRIDINAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS	21
1.6 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS	22
2 OBJETIVOS	27
3 PARTE EXPERIMENTAL.....	28
3.1 REAGENTES E INSTRUMENTAÇÃO	28
3.2 SÍNTESE DAS N-FENILMALEIMIDAS	29
3.2.1 SÍNTESE DA 1-FENIL-PIRROL-2,5-DIONA.....	30
3.2.2 SÍNTESE DA 1-(4'-BROMOFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA	30
3.2.3 SÍNTESE DA 1-(4'-METOXIFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA.....	31
3.2.4 SÍNTESE DA 1-(4'-NITROFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA.....	32

3.2.5 SÍNTESE DA 1-(4'-CLOROFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA.....	32
3.2.6 SÍNTESE DA 1-(3',4'-DICLOROFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA.....	33
3.2.7 SÍNTESE DA 1-(4'-METILFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA.....	33
3.3 SÍNTESE DAS SUCCINIMIDAS	34
3.3.1 SÍNTESE DA 4-FENIL-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0 ^{26-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA.....	35
3.3.2 SÍNTESE DA 4-(4'-BROMOFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0 ^{26-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA.....	36
3.3.3 SÍNTESE DA 4-(4'-METOXIFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0 ^{26-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA.....	37
3.3.4 SÍNTESE DA 4-(4'-NITROFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0 ^{26-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA.....	38
3.3.5 SÍNTESE DA 4-(4'-CLOROFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0 ^{26-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA.....	39
3.3.6 SÍNTESE DA 4-(3',4'-DICLOROFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0 ^{26-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA.....	40
3.3.7 SÍNTESE DA 4-(4'-METILFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0 ^{26-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA.....	41
3.4 SÍNTESE DAS SULFONILAZIDAS	42
3.4.1 SÍNTESE DA <i>p</i> -TOLUENOSSULFONILAZIDA.....	42
3.4.2 SÍNTESE DA <i>p</i> -BROMOFENILSSULFONILAZIDA.....	43
3.5 SÍNTESE DAS AZIRIDINAS	43
3.5.1 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-FENIL-4,9-DIAZATETRACI- CLO[5.3.1.0 ²⁶ .0 ⁸¹⁰]UNDECANO-3,5-DIONA.....	45
3.5.2 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4'-CLOROFENIL)-4,9-DIAZATETRACI- CLO[5.3.1.0 ²⁶ .0 ⁸¹⁰]UNDECANO-3,5-DIONA.....	47
3.5.3 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(3'',4''-DICLOROFENIL)-4,9-DIAZATE- TRACICLO[5.3.1.0 ²⁶ .0 ⁸¹⁰]UNDECANO-3,5-DIONA.....	49
3.5.4 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4''-METILFENIL)-4,9-DIAZATETRACI- CLO[5.3.1.0 ²⁶ .0 ⁸¹⁰]UNDECANO-3,5-DIONA.....	51
3.5.5 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4''-METOXIFENIL)-4,9-DIAZATETRACI- CLO[5.3.1.0 ²⁶ .0 ⁸¹⁰]UNDECANO-3,5-DIONA.....	53
3.5.6 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4''-BROMOFENIL)-4,9-DIAZATETRACI- CLO[5.3.1.0 ²⁶ .0 ⁸¹⁰]UNDECANO-3,5-DIONA.....	55
3.5.7 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4''-NITROFENIL)-4,9-DIAZATETRACI- CLO[5.3.1.0 ²⁶ .0 ⁸¹⁰]UNDECANO-3,5-DIONA.....	57
3.5.8 SÍNTESE DA 9-(4'-BROMOFENILSULFONIL)-4-(4''-BROMOFENIL)-4,9-DIAZATE- TRACICLO[5.3.1.0 ²⁶ .0 ⁸¹⁰]UNDECANO-3,5-DIONA.....	59
3.6 ENSAIOS FARMACOLÓGICOS	61
3.6.1 TESTE DE NATAÇÃO FORÇADA.....	61
3.6.2 ANIMAIS.....	62
3.6.3 DROGAS E SOLUÇÕES.....	62

3.6.4 TRATAMENTO COM AS DROGAS.....	62
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	63
4.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	63
4.1.1 N-FENILMALEIMIDAS.....	63
4.1.2 SUCCINIMIDAS.....	68
4.1.3 SULFONILAZIDAS.....	75
4.1.4 AZIRIDINAS.....	75
4.2 RESULTADOS DOS ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	101
4.3 RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA.....	105
5 CONCLUSÕES.....	107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	108

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Abertura do anel aziridínico por HCl.....	1
Esquema 2 – Reação de aziridinas com álcoois.....	1
Esquema 3 – Reação de aziridinas com HONO.	2
Esquema 4 – Síntese de Wenker.....	2
Esquema 5 – Síntese de aziridinas.....	3
Esquema 6 – Síntese das aziridinas sintetizadas neste trabalho.....	4
Esquema 7 – Mecanismo proposto para a reação das aziridinas.	5
Esquema 8 – Rota de síntese das N-fenilmaleimidas.....	29
Esquema 9 – Rota de síntese das succinimidas.....	34
Esquema 10 – Rota de síntese das sulfonilazidas.....	42
Esquema 11 – Rota de síntese das aziridinas.....	44
Esquema 12 – Estado de transição <i>endo</i> para a reação do ciclopentadieno e uma N-fenilmaleimida.	70

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 – Estado de transição para uma reação de cicloadição [4 + 2].</i>	<i>7</i>
<i>Figura 2 – Interações secundárias entre os orbitais do ciclopentadieno e do anidrido maleico.</i>	<i>9</i>
<i>Figura 3 – Espectro de ${}^1\text{H}$ correspondente a 1-(4'-metoxifenil)-pirrol-2,5-diona.</i>	<i>66</i>
<i>Figura 4 – Espectro de ${}^{13}\text{C}$ correspondente a 1-(4'-metoxifenil)-pirrol-2,5-diona.</i>	<i>67</i>
<i>Figura 5 – Espectro de ${}^1\text{H}$ correspondente a 4-(4'-metoxifenil)-4-aza-triciclo-[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39e).</i>	<i>71</i>
<i>Figura 6 – Espectro de ${}^{13}\text{C}$ correspondente a 4-(4'-metoxifenil)-4-aza-triciclo-[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39e).</i>	<i>72</i>
<i>Figura 7 – Espectro de ${}^1\text{H}$ do composto exo-endo aziridina (1b).</i>	<i>84</i>
<i>Figura 8 – Espectro de ${}^{13}\text{C}$ do composto exo-endo aziridina (1b).</i>	<i>86</i>
<i>Figura 9 – Espectro de ${}^1\text{H}$ do composto endo-endo aziridina (2b).</i>	<i>89</i>
<i>Figura 10 – Espectro de ${}^{13}\text{C}$ do composto endo-endo aziridina (2b).</i>	<i>91</i>
<i>Figura 11 – Espectro de ${}^1\text{H}$ em duas dimensões do composto exo-endo aziridina (1b).</i>	<i>93</i>
<i>Figura 12 – Espectro de ${}^1\text{H}$ em duas dimensões do composto endo-endo aziridina (2b).</i>	<i>94</i>
<i>Figura 13 – Espectro de ${}^{13}\text{C}$ do composto exo-endo aziridina (1a).</i>	<i>96</i>
<i>Figura 14 – Espectro de ${}^{13}\text{C}$ (DEPT 90°) do composto exo-endo aziridina (1a).</i>	<i>97</i>
<i>Figura 15 – Espectro de ${}^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) do composto exo-endo aziridina (1a).</i>	<i>98</i>
<i>Figura 16 – Efeito da administração intraperitoneal (i.p.) de imipramina em camundongos suíços machos no tempo de imobilização no TNF.</i>	<i>101</i>
<i>Figura 17 – Efeito da administração i.p. das aziridinas 1a (A) e 2a (B) em camundongos suíços machos no tempo de imobilização no TNF.</i>	<i>102</i>
<i>Figura 18 – Efeito da administração i.p. de aziridinas (2,3 ± 0,14 [dp] μMol/kg) em camundongos suíços machos no tempo de imobilização no TNF.</i>	<i>103</i>

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ORDEM DE POTÊNCIA PARA VÁRIAS DEPENDÊNCIAS PARAMÉTRICAS	15
TABELA 2 – NOVA SELEÇÃO DE SUBSTITUINTES	16
TABELA 3 – ÁCIDOS N-FENILMALEÂMICOS E N-FENILMALEIMIDAS SINTETIZADAS	29
TABELA 4 – SUCCINIMIDAS SINTETIZADAS	34
TABELA 5 – AZIRIDINAS SINTETIZADAS	44
TABELA 6 – RENDIMENTO E PONTO DE FUSÃO DOS ÁCIDOS N-FENIL-MALEÂMICOS	63
TABELA 7 – RENDIMENTO E PONTO DE FUSÃO DAS N-FENIL- MALEIMIDAS	64
TABELA 8 – RENDIMENTO E PONTO DE FUSÃO DAS SUCCINIMIDAS	69
TABELA 9 – RENDIMENTO E PONTO DE FUSÃO DAS AZIRIDINAS	76
TABELA 10 – RAZÃO ENTRE OS ISÔMEROS FORMADOS	99
TABELA 11 – ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA DE AZIRIDINAS	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADT	ANTIDEPRESSIVO TRICÍCLICO
CCD	CROMATOGRAFIA DE CAMADA DELGADA
CHN	ANÁLISE ELEMENTAR DE CARBONO, HIDROGÊNIO E NITROGÊNIO
COSY	RMN DE HIDROGÊNIO EM DUAS DIMENSÕES
d	DUBLETE
dd	DUPLO DUBLETE
DEPT	ACOPLAMENTO DISTORCIDO POR TRANSFERÊNCIA DE POLARIZAÇÃO
dt	DUPLO TRIPLETE
EPM	ERRO PADRÃO MÉDIO
IMAO	INIBIDOR DA MONOAMINOXIDASE
i.p.	INTRAPERITONIAL
ISRN	INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO NOREPINEFRINA
ISRS	INIBIDOR DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA
LABSEAT	LABORATÓRIO DE SÍNTESE E ESTRUTURA-ATIVIDADE
m	MULTIPLETE
MAO	MONOAMINOXIDASE
MAO-A	MONOAMINOXIDASE A
MAO-B	MONOAMINOXIDASE B
NaSSA	ANTIDEPRESSIVO NORADRENÉRGICO E SEROTONÉRGICO ESPECÍFICOS
P.A.	PUREZA ANALÍTICA
P.F.	PONTO DE FUSÃO
<i>r.f.</i>	MOBILIDADE RELATIVA DO COMPOSTO EM RELAÇÃO AO SOLVENTE
RIMA	INIBIDOR REVERSÍVEL DA MONOAMINOXIDASE
rmn ¹³ C	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13
rmn ¹ H	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDROGÊNIO
s	SINGLETE
SNC	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
t	TRIPLETE
TMS	TETRAMETILSILANO
TNF	TESTE DE NATAÇÃO FORÇADA

RESUMO

Os derivados imídicos são conhecidos há várias décadas e têm sido amplamente utilizados como agentes medicinais no tratamento de muitas enfermidades, entre elas: artrite, tuberculose, ansiedade, esquizofrenia, eplepsia, bem como no tratamento de várias infecções.¹⁻³ Na busca de análogos estruturais de imidas cíclicas de interesse terapêutico o presente trabalho teve por objetivo a síntese e caracterização dos isômeros *exo-endo* e *endo-endo* de uma série de sulfonilaziridinas, ainda não descritas na literatura, obtidas a partir da modificação molecular da succinimida. As sulfonilaziridinas foram obtidas através de uma reação, do tipo 1,3-dipolar, entre sulfonilazidas e diferentes succinimidas. As quais foram preparadas previamente através da reação de Diels-Alder entre N-fenilmaleimidas substituídas e ciclopentadieno. Os substituintes utilizados foram H, 4-Cl, 3,4-diCl, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-Br e 4-NO₂. Através do teste de natação forçada (TNF), um modelo utilizado para o estudo da depressão endógena, realizado com camundongos suíços machos, testou-se uma série de sulfonilaziridinas com estereoquímica *endo-endo* e com os substituintes H, 4-Cl, 3,4-diCl, 4-CH₃ e 4-OCH₃ no anel benzênico. Constatou-se que os compostos com substituinte H e 4-Cl apresentaram atividade antidepressiva estatisticamente significativa. Realizou-se ainda neste trabalho, um estudo de correlação estrutura-atividade seguindo o método manual de Topliss,⁴ através do qual, a partir dos resultados da atividade biológica da série inicial com os cinco compostos, citada acima, pôde-se prever uma nova série a ser sintetizada com o objetivo de aumentar a potência da atividade farmacológica.

ABSTRACT

For several decades, imides compounds have been used as medicinal agents in the treatment of several diseases such as arthritis, tuberculosis, anxiety, schizophrenia, epilepsy and various infections.¹⁻³ In the search for structural cyclic imide analogues of therapeutic interest, the syntheses, separation and characterization of exo-endo and endo-endo of a sulphonilaziridines, not found in the literature, were described in this work. The sulphonilaziridines were synthesized through the of 1,3-dipolar reaction type of sulphonilazides and different succinimides, which had been previously prepared by Diels-Alder reaction between substituted N-phenilmaleimides and cyclopentadiene. The substituents were H, 4-Cl, 3,4-diCl, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-Br and 4-NO₂. The study of endogenous depression through the forced swimming test was accomplished with Swiss male mice submitted to intraperitoneal injections of substituted sulphonylaziridene solution in corn oil. These compounds were substituted in the benzene ring with H, 4-Cl, 3,4-diCl, 4-CH₃ and 4-OCH₃. Statistically significant antidepressant was observed only for sulphonylaziridines substituted with H and 4-Cl. A study of structure biological activity correlation was carried out following the manual method of Topliss,⁴ based on the experimental results of biological activity tests. The study suggested that more potent analogues of sulphonylaziridene compounds should be synthesized in the near future.

1 INTRODUÇÃO

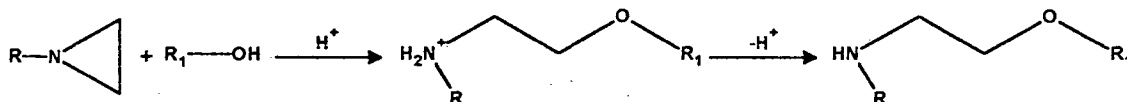
1.1 AZIRIDINAS

Compostos heterocíclicos de três membros, como etilenoimina (aziridina), óxido e sulfeto de etileno são muito reativos. Esta é a propriedade química mais importante destes compostos. No anel de três membros, as ligações são tensionadas, pois a interação entre os orbitais não é totalmente frontal. A reatividade química deve-se ao alívio que ocorre nessa tensão quando uma das ligações é rompida. As aziridinas podem sofrer abertura do anel por ácidos como, por exemplo, ácido clorídrico (Esquema 1).⁵



Esquema 1 – Abertura do anel aziridínico por HCl.

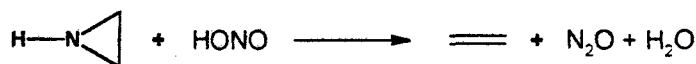
As aziridinas podem reagir com álcoois para formar β-amino éteres. A reação pode ocorrer via mecanismo S_N1 ou S_N2 catalizada por ácido ou base (Esquema 2).⁶



Esquema 2 – Reação de aziridinas com álcoois.

Olefinas podem ser produzidas a partir de aziridinas não substituídas no átomo de nitrogênio, através da reação com ácido nitroso. A

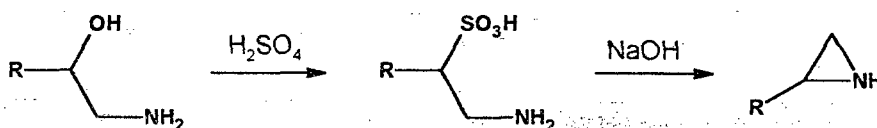
reação é estereoespecífica, onde *cis*-aziridinas produzem *cis*-olefinas e *trans*-aziridinas produzem *trans*-olefinas. (Esquema 3).⁶



Esquema 3 – Reação de aziridinas com HONO.

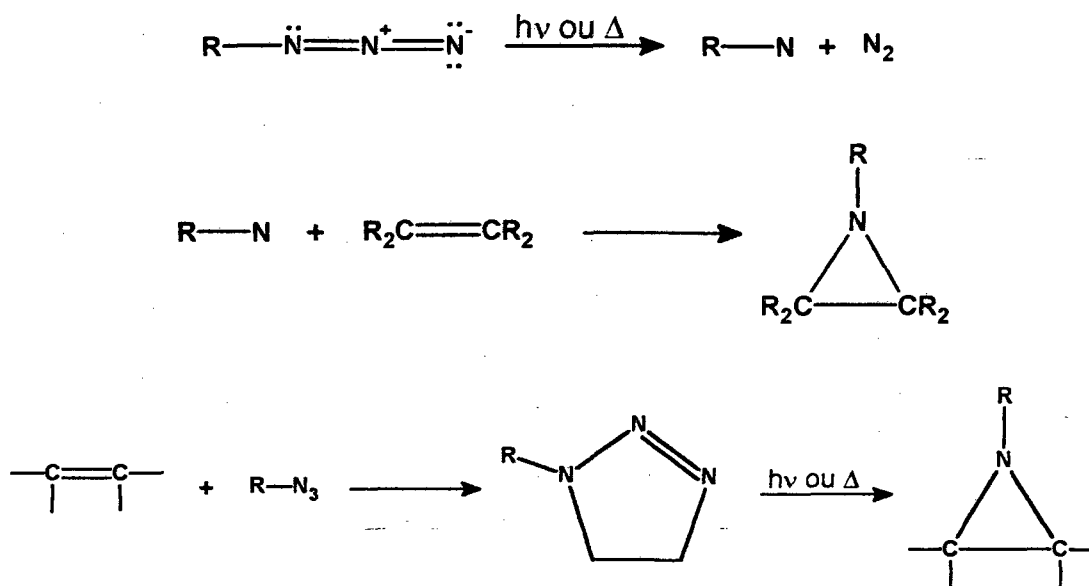
Aziridinas N-alkil substituídas podem ser convertidas em olefinas por tratamento com iodeto ferroso ou com ácido *m*-cloroperbenzóico.⁶

Quanto à preparação, as aziridinas ou azaciclopropanos como também são conhecidas, são preparadas geralmente através de reações de ciclização. A síntese de Wenker é um dos métodos clássicos que consiste na conversão de um β-amino álcool em um β-amino sulfato de hidrogênio, o qual é ciclizado pela reação com uma base forte (Esquema 4).⁵



Esquema 4 – Síntese de Wenker.

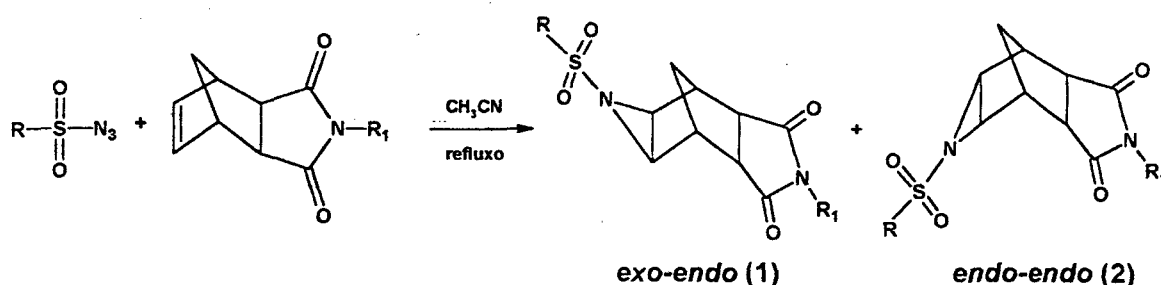
Outro método utilizado para a síntese é a reação, por fotólise ou termólise, de uma olefina com uma azida. A reação pode ocorrer de duas maneiras: numa delas, a azida é convertida para um nitreno, o qual é adicionado à dupla ligação de uma maneira análoga à adição de carbenos. Na outra, ocorre uma adição 1,3 dipolar formando uma triazolina, seguida pela perda de nitrogênio (Esquema 5).⁶



Esquema 5 – Síntese de aziridinas.

No presente trabalho optou-se pela síntese de uma série de sulfonilaziridinas através do método adaptado por Nunes,⁷ a partir de um método descrito por Zalkow.⁸ O qual descreveu a reação de fenil azidas com alcenos tensionados tal como dicitopentadieno, biciclo[2.2.1]-2-hepteno, e anidrido *endo*- e *exo*-biciclo[2.2.1]-2-hepteno-5,6-dicarboxílico fornecendo produtos correspondente à adição de um mol de azida para um mol do alceno, seguido pela perda de um mol de nitrogênio.⁸

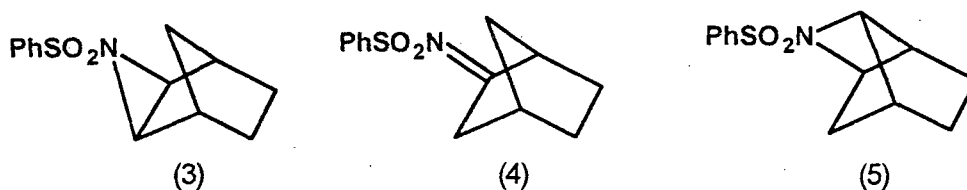
O Esquema 6 mostra a estrutura geral das sulfonilaziridinas sintetizadas neste trabalho, as quais são semelhantes aos compostos sintetizados por Zalkow.⁸



Esquema 6 – Síntese das aziridinas sintetizadas neste trabalho

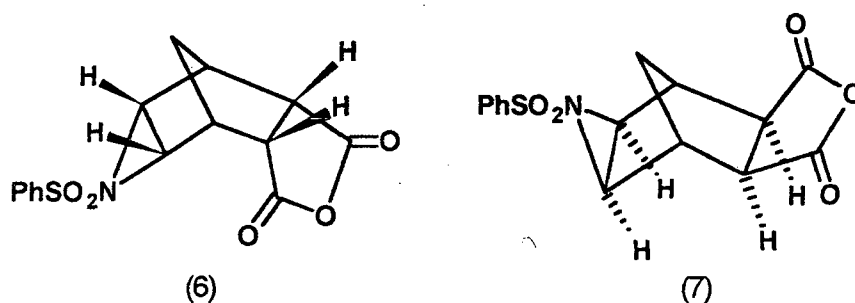
A reação de uma fenil azida com um alceno tensionado ocorre espontaneamente e pode ser usada como um teste para diagnosticar a tensão angular de uma dupla ligação.⁸

Nessa mesma publicação o autor descreveu a reação de benzenossulfonilazida com biciclo [2.2.1]-2-hepteno, em éter de petróleo ou benzeno, à temperatura ambiente. A reação ocorreu exotermicamente, com evolução de nitrogênio, e o produto foi isolado com rendimento quantitativo. Com base na análise de espectros, de infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ($\text{rnm } ^1\text{H}$), foram propostas três estruturas.⁸

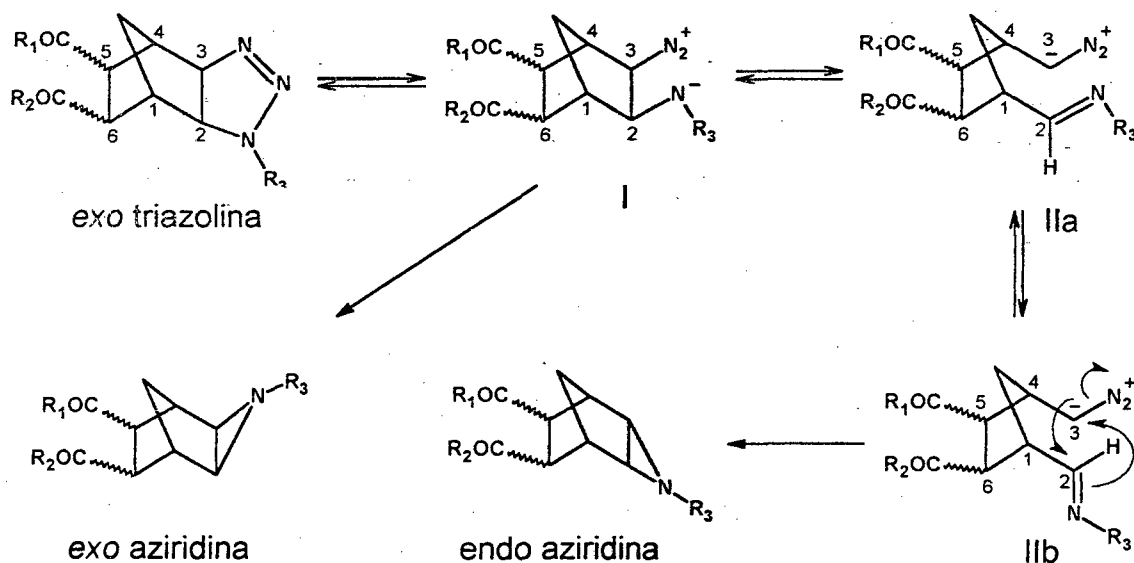


Numa publicação posterior, o mesmo autor descreveu um trabalho sobre a reação da benzenossulfonilazida com o anidrido 2,3-*endo-cis*-dicarboxibiciclo[2.2.1]-5-hepteno, onde ao contrário da reação anterior, a mesma ocorreu lentamente, sob refluxo em tetracloreto de carbono, fornecendo

a *endo* aziridina (6). Descreve-se também a reação com o anidrido 2,3-*exo-cis*-dicarboxibiciclo[2.2.1]-5-hepteno, fornecendo a *exo* aziridina (7).⁹



Na reação de benzenossulfonilazidas, com *cis-endo* ou *cis-exo* anidrido norborneno-5,6-dicarboxílico, os autores obtiveram uma maior proporção de aziridinas *endo* em relação a *exo* e propuseram o seguinte mecanismo para explicar esta preferência:^{10,11}



Esquema 7 – Mecanismo proposto para a reação das aziridinas.

O mecanismo (Esquema 7) propõe que inicialmente ocorre a reação da benzenossulfonilazida com o *cis-endo* ou *cis-exo* anidrido

norborneno-5,6-dicarboxílico formando o intermediário instável *exo* triazolina, onde $R_1 = R_2 = O$ (Oxigênio) e $R_3 = SO_2Ph$. A triazolina gera a *exo* aziridina passando pelo intermediário (I) á temperatura ambiente. No entanto sob condições termicamente favoráveis o equilíbrio é deslocado entre os intermediários (I), (IIa) e (IIb) para a formação da *endo* aziridina, numa maior proporção, independente do reagente de partida utilizado, ter sido *cis-endo* ou *cis-exo* anidrido norborneno-5,6-dicarboxílico.

A presença de grupos retiradores de elétrons, no caso os grupos carboxílicos do anidrido, vizinhos aos carbonos 5 e 6 estabilizam a carga negativa no carbono 3 no intermediário (IIa), favorecendo assim a sua formação. Este, por sua vez, é mais instável que o intermediário (IIb), devido aos grupos ligados aos carbonos 2 e 3 se encontrarem eclipsados. Desta forma ocorre conseqüentemente a formação do isômero *endo* aziridina. Observaram ainda, que na reação com *cis-exo* dimetil éster norborneno-5,6-dicarboxílico, $R_1 = R_2 = OCH_3$, ocorreu a formação predominantemente do isômero *endo* aziridina e para a reação com o *cis-endo* dimetil éster, o produto em maior proporção foi o isômero *exo* aziridina. Neste caso o impedimento estérico provocado pelo grupo *endo* éster diminui a população do confôrmero (IIb), diminuindo assim a formação do isômero *endo* aziridina.

1.2 REAÇÕES DE DIELS-ALDER

Neste trabalho foram sintetizados diversos precursores das aziridinas, as N-fenilsuccinimidas, através da reação de Diels-Alder.

A reação de Diels-Alder é útil, não só por causa da formação de compostos com um anel de seis membros, mas pela grande variedade de compostos que pode gerar. É uma reação pertencente à classe de reações de cicloadição [4 + 2], que envolve um sistema de 6 elétrons π , sendo 4 do dieno e 2 do dienófilo. Duas moléculas insaturadas se combinam para formar um composto cíclico formando duas novas ligações σ a partir de elétrons π . A formação dessas duas novas ligações σ acontece por sobreposição dos orbitais π moleculares. (Figura 1).^{5,6,12}

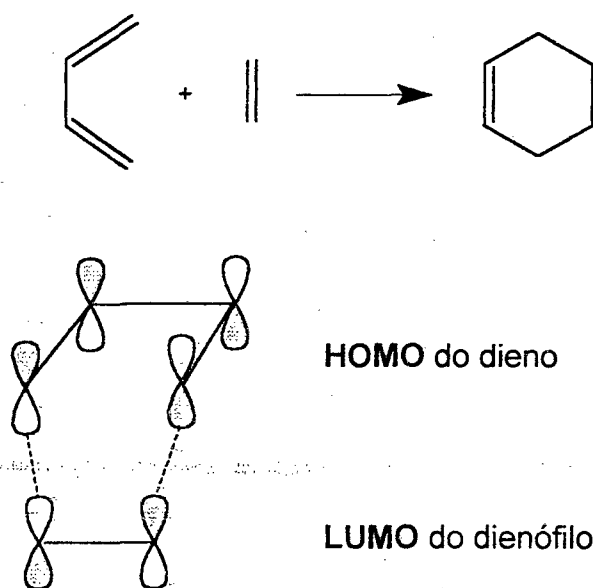


Figura 1 – Estado de transição para uma reação de cicloadição [4 + 2].

A reação de Diels-Alder se produz provavelmente por um mecanismo concertado, onde ambas as novas ligações se formam parcialmente no mesmo estado de transição, embora não necessariamente na mesma extensão.^{12,13}

A grande utilidade do uso da reação de Diels-Alder reside no fato não só da sua versatilidade, mas também por ser estereoespecífica. Sobre os aspectos da estereoquímica da reação de Diels-Alder devemos levar em consideração que, em primeiro lugar, o dieno se encontra na conformação *s-cis*, o que permite aos carbonos terminais do sistema conjugado atingir os carbonos da ligação dupla no dienófilo. Em segundo que a adição é sinestérea, um dos indícios de que a reação é concertada, e finalmente que esta reação se produz no sentido *endo* preferencialmente ao sentido *exo*.^{6,12,14}

Aparentemente uma série de fatores, como polaridade do solvente, temperatura, pressão e grupos substituintes, podem atuar no estado de transição determinando em maior ou menor grau a composição estérica do produto.¹³

A preferência pela adição *endo* tem sido atribuída à tendência dos substituintes do dienófilo a orientarem-se de tal maneira a favorecer o estado de transição *endo* posicionando-se sobre a insaturação residual do dieno; ou por razões de sobreposição espacial dos orbitais ou por razões de acomodação estérica.¹³

Para o produto da reação formado a partir do furano e do anidrido maleico, observa-se a predominância do isômero *exo*, violando aparentemente a regra de que o isômero *endo* predomina. Neste caso, o produto cinético *endo* formado se converte a temperaturas mais elevadas ao isômero *exo*, termodinamicamente mais estável.^{13,15,16}

O dieno e o dienófilo se alinham de modo que os substituintes insaturados do dienófilo sobrepõem o sistema π do dieno. Na reação do ciclopentadieno com o anidrido maleico, por exemplo, a interação secundária dos orbitais (linhas pontilhadas na Figura 2) diminui a energia do estado de transição *endo* em relação ao estado de transição *exo*, onde estas interações são ausentes. Conseqüentemente, o produto *endo* é obtido sob condições cineticamente controladas.¹³

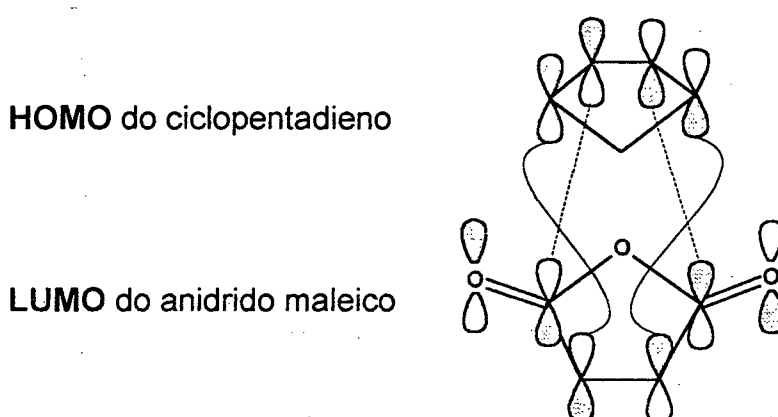


Figura 2 – Interações secundárias entre os orbitais do ciclopentadieno e do anidrido maleico.

Em geral, a reação de Diels-Alder é favorecida pela presença de substituintes aceptores de elétrons no dienófilo e substituintes doadores de elétrons no dieno.^{5,6}

Os substituintes ativantes mais comumente encontrados para a reação de Diels-Alder são CO, CO₂R, CN e NO₂. Dienófilos, os quais contêm um ou mais desses grupos em conjugação com a dupla ou tripla ligação, reagem prontamente com dienos. Compostos carbonílicos α,β -insaturados são

dienófilos reativos e provavelmente são os mais amplamente utilizados em síntese.^{13,17}

O anidrido maleico, um dos precursores utilizados no presente trabalho, é um potente dienófilo, os grupos carboxílicos são aceptores de elétrons e são estabilizados por ressonância.⁶ Por semelhança, a N-fenilmaleimida, utilizada como precursor neste trabalho, também é um bom dienófilo.

1.3 QUÍMICA MEDICINAL

Como mencionado anteriormente, neste trabalho procurou-se sintetizar análogos estruturais de imidas cíclicas contendo o grupo azaciclopropil, para a investigação de suas potencialidades para uso medicinal.

A evolução de medicamentos vem ocorrendo desde o século passado através de avanços sistemáticos que podem ser divididos em 4 fases distintas:¹⁸

- Acumulação de conhecimentos e uso de medicamentos tradicionais, muito dos quais derivados de plantas;
- Obtenção de produtos naturais isolados a partir de plantas e animais, cuja importância atinge um estado de arte imprescindível na busca de novos medicamentos;
- Modificação molecular de compostos biologicamente ativos, muitos dos quais derivados de plantas, com o objetivo de melhorar o seu desempenho e ao mesmo tempo diminuir seus efeitos colaterais;

- Gênese planejada de fármacos que deve conter a programação da pesquisa que compreende os planejamentos químicos e biológicos.

1.3.1 MODIFICAÇÃO MOLECULAR

→ Este método é o mais usado e até agora o mais recompensador. Constitui um desenvolvimento natural da química orgânica. Considera uma determinada substância química de ação biológica conhecida, como modelo para sintetizar e testar novos compostos que sejam estruturalmente análogos.¹⁹

O método possui diversas vantagens como:

- Maior probabilidade dos análogos apresentarem propriedades farmacológicas semelhantes ao do modelo;
- Possibilidade da obtenção de produtos farmacologicamente superiores;
- Síntese semelhante à do protótipo, com economia de tempo e dinheiro;
- Emprego dos mesmos métodos de ensaios biológicos utilizados para o modelo;
- Uma vez sintetizados uma série de compostos com estruturas análogas, e conhecidas as suas atividades biológicas, pode-se proceder o estudo de correlação entre estrutura e atividade.

1.3.2 RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE

→ O desenvolvimento de drogas foi alcançado por esforços repetitivos de sínteses químicas e avaliações, melhorando a atividade

farmacológica de um composto chave por modificação sistemática das estruturas. O desenvolvimento de novas metodologias em síntese orgânica proporcionou um avanço no desenvolvimento de um grande número de compostos biologicamente ativos. O desenvolvimento da maioria destes compostos não ocorreu de maneira racional. Muitos deles foram descobertos por seleção de produtos naturais ou compostos sintéticos por ensaios *in vitro* ou *in vivo*. Por muito tempo desejou-se um princípio que permitisse o desenvolvimento lógico de compostos ativos, pela falta de confiança na sorte e no método da tentativa erro.²⁰

→ Nos últimos anos, um progresso notável foi alcançado no campo relacionado a macromoléculas biológicas. Este progresso é devido, dentre outros fatores, ao melhor conhecimento dos mecanismos fisiológicos, aliados aos avanços na área de metodologia sintética, instrumentação para análise estrutural e na área computacional, proporcionando uma grande possibilidade para o desenvolvimento racional de drogas. Este conhecimento pode ser usado para a análise da relação estrutura-atividade e para o desenvolvimento de novas estruturas com a atividade melhorada.²⁰

Recentemente, vários autores vêm tentando correlacionar matematicamente a estrutura química com a resposta biológica por meio de equações matemáticas, principalmente com o objetivo de planejar fármacos biologicamente mais específicos e mais potentes. Nessas equações entram determinados parâmetros como solubilidade, efeitos eletrônicos, parâmetros determinados por métodos empíricos e semi-empíricos e efeitos estéricos, que

representam as propriedades físico-químicas dos fármacos em sua correlação com a atividade biológica.¹⁹

Baseados nesses parâmetros utilizam-se atualmente cinco métodos básicos para estudar as relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica:¹⁹

a) Método *de novo* – É um método empírico, baseado num modelo matemático, em que se presume que um substituinte, numa determinada posição, contribui para a atividade biológica de uma molécula numa série de compostos quimicamente relacionados;

b) Método de Hansch – Baseado em parâmetros físico-químicos, utiliza *relações lineares de energia livre*; leva em consideração, principalmente, efeitos eletrônicos, estéricos e hidrofóbicos dos grupos substituintes. É um método mais aperfeiçoado do que o anterior e provavelmente o mais utilizado;

c) Reconhecimento de padrão – Consiste em técnicas de inteligência artificial, mediante as quais, a partir de informações acumuladas, se reconhecem padrões entre as propriedades físico-químicas das moléculas e sua atividade biológica correspondente;

e) Análise de grupo – É um refinamento do método de Hansch e pode ser empregado em conexão com ele;

f) Modelos de química quântica – São baseados nas soluções da equação de Schrödinger e utilizam cálculos de orbital molecular, efetuados por computadores, devido a uma grande quantidade de parâmetros considerados nesses cálculos.

Todos eles utilizam técnicas de análise de regressão múltipla para deduzir equações que correlacionam dados biológicos com constantes físicas, com o objetivo de descobrir de que modo as propriedades moleculares influem sobre um dado efeito biológico e relacionar os conceitos assim obtidos a um modelo matemático, físico, químico ou físico-químico.¹⁹

Dos métodos acima citados, o de Hansch é provavelmente o modelo de relação quantitativa estrutura-atividade mais amplamente usado. Hansch estudou dois processos muito complexos: o movimento do fármaco desde o ponto de aplicação ao sistema biológico até os locais de ação e a ocorrência de uma reação física ou química limitante da velocidade nos sítios receptores. Hansch parte de uma substância química de ação biológica conhecida e compara a sua atividade com a de compostos de estrutura análoga, dela diferindo apenas os grupos substituintes.¹⁹

→ Um dos problemas mais comuns no desenvolvimento de drogas é encontrar o melhor substituinte no anel benzênico ou na porção benzenóide da estrutura de um fármaco a fim de explorar os efeitos eletrônicos, hidrofóbicos ou hidrofílicos e estéricos com o objetivo de obter um composto mais potente. Com o desenvolvimento do método de Hansch, para correlação estrutura-atividade, uma maneira mais racional para a resolução deste problema tornou-se possível. Subseqüentemente vários autores adotaram este método como o procedimento estratégico mais vantajoso para a seleção do substituinte.⁴

Topliss desenvolveu, a partir do método de Hansch, um procedimento que não envolve metodologia estatística. Este procedimento pode ser encarado como um método manual para a aplicação do método de

Hansch para o desenvolvimento de novas drogas. Através do método manual de Topliss, um grupo de análogos contendo diferentes substituintes num anel benzênico pode ser prontamente selecionado e sintetizado.⁴

O grupo inicial de análogos selecionados para as sínteses consiste de cinco compostos com os seguintes substituintes: H, 4-Cl, 3,4-diCl, 4-CH₃ e 4-OCH₃, os quais compõe a seção principal do Esquema operacional para a substituição aromática.⁴

As dependências paramétricas apresentadas na Tabela 1 compreendem as mais comumente encontradas nas relações utilizadas por Hansch, como π (constante de hidrofobicidade), σ (parâmetro σ de Hammett), e várias combinações de $\pi \pm \sigma$, representando diferentes pesos que cada um possa exercer no efeito, como também o parâmetro E_4 (efeito estérico na posição 4), onde este exerça uma influência dominante.

TABELA 1 – ORDEM DE POTÊNCIA PARA VÁRIAS DEPENDÊNCIAS PARAMÉTRICAS

Substituintes	Parâmetros									
	π	$2\pi - \pi^2$	σ	$-\sigma$	$\pi + \sigma$	$2\pi - \sigma$	$\pi - \sigma$	$\pi - 2\sigma$	$\pi - 3\sigma$	E_4^a
3,4-Cl ₂	1	1-2	1	5	1	1	1-2	3-4	5	2-5
4-Cl	2	1-2	2	4	2	2-3	3	3-4	3-4	2-5
4-CH ₃	3	3	4	2	3	2-3	1-2	1	1	2-5
4-OCH ₃	4-5	4-5	5	1	5	4	4	2	2	2-5
H	4-5	4-5	3	3	4	5	5	5	3-4	1

Fonte: TOPLISS J. G. *J. Med. Chem.* v. 20, n. 4, p. 464, 1977.

^a Efeito estérico desfavorável para substituinte na posição 4.

A comparação da ordem de potência (variando de 1 a 5) dos cinco compostos do grupo inicial, obtida experimentalmente, com uma ordem projetada por várias dependências paramétricas, conforme a Tabela 1, permite

uma possível dedução a respeito dos parâmetros de probabilidade operativa, os quais tornam a fornecer as bases para uma nova seleção de substituintes com o objetivo de sintetizar compostos cada vez mais potentes numa série, de acordo com a Tabela 2.⁴

TABELA 2 – NOVA SELEÇÃO DE SUBSTITUINTES

Prováveis parâmetros operativos	Nova seleção de substituinte
$\pi, \pi + \sigma, \sigma$	3-CF ₃ , 4-Cl; 3-CF ₃ , 4-NO ₂ ; 4-CF ₃ ; 2,4-Cl ₂ ; 4-c-C ₅ H ₉ ; 4-c-C ₆ H ₁₁
$\pi, 2\pi - \sigma, \pi - \sigma$	4-CH(CH ₃) ₂ ; 4-C(CH ₃) ₃ ; 3,4-(CH ₃) ₂ ; 4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ ; 4-OCH ₂ Ph; 4-N(C ₂ H ₅) ₂
$\pi - 2\sigma, \pi - 3\sigma, -\sigma$	4-N(C ₂ H ₅) ₂ ; 4-N(CH ₃) ₂ ; 4-NH ₂ ; 4-NHC ₄ H ₉ ; 4-OH; 4-OCH(CH ₃) ₂ ; 3-CH ₃ , 4-OCH ₃
$2\pi - \pi^2$	4-Br; 3-CF ₃ ; 3,4-(CH ₃) ₂ ; 4-C ₂ H ₅ ; 4-O(CH ₂) ₂ CH ₃ ; 3-CH ₃ , 4-Cl
E ₄	3-Cl; 3-CH ₃ ; 3-OCH ₃ ; 3-N(CH ₃) ₂ ; 3-CF ₃ ; 3,5-Cl ₂
Efeito orto	2-Cl; 2-CH ₃ ; 2-OCH ₃ ; 2-F
Outros	4-F; 4-NHCOCH ₃ ; 4-NHSO ₂ CH ₃ ; 4-NO ₂ ; 4-COCH ₃ ; 4-SO ₂ CH ₃ ; 4-CONH ₂ ; 4-SO ₂ NH ₂

Fonte: TOPLISS J. G. *J. Med. Chem.* v. 20, n. 4, p. 464, 1977.

A literatura mostra que em torno de 40 % de todos os compostos publicados apresentam um anel benzênico não fundido, e mais de 50 % das patentes de fármacos possuem benzenos substituídos em suas estruturas, daí a importância do método de Hansch e Topliss.^{21,22}

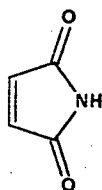
Atualmente existem muitos métodos computacionais para o estudo de correlação estrutura-atividade, porém, na impossibilidade de sua utilização, o método manual de Topliss pode ser útil no desenvolvimento de novos fármacos, pois depende de uma pequena quantidade de compostos a serem sintetizados. No entanto, como outros métodos, este também possui suas limitações. Dependendo da complexidade da estrutura, o substituinte no

anel benzênico pode não influenciar de uma maneira significativa as suas propriedades, tais como reatividade, coeficiente de solubilidade e até mesmo a interação droga-receptor.

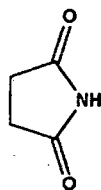
1.4 IMIDAS BIOLOGICAMENTE ATIVAS

→ As imidas são bastante conhecidas pela diversidade de suas aplicações. Biologicamente são utilizadas como reguladores fisiológicos, fungicidas, bactericidas e inseticidas. Farmacologicamente são usadas como sedativos, hipnóticos, anticonvulsivantes, agentes anti-hipertensivos, diuréticos, agentes na quimioterapia da tuberculose e câncer, antagonistas de barbituratos e agentes antimetabólicos, além de várias outras aplicações. Industrialmente possuem várias aplicações, dentre elas, na produção de polímeros sintéticos, agentes vulcanizadores e aditivos de lubrificantes.¹

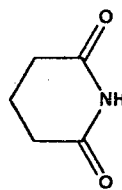
As imidas e seus derivados, especialmente os da maleimida (8), succinimida (9) e glutarimida (10), são amplamente utilizados como agentes medicinais no tratamento de várias enfermidades, entre elas, artrite, tuberculose, esquizofrenia, ansiedade e epilepsia, bem como no tratamento de vários tipos de infecções.^{1,23}



(8)

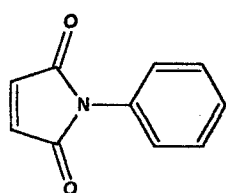


(9)

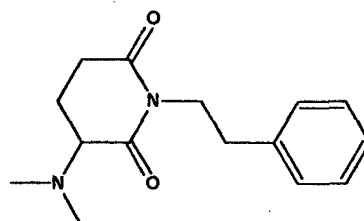


(10)

→ A N-fenilmaleimida (11a) e alguns de seus análogos são utilizados como fungicidas de solo.¹ N-arilalquilmaleimidas e succinimidas análogas a filantimida (12) foram sintetizadas e testadas, apresentando atividade analgésica e antiespasmódica.²⁴

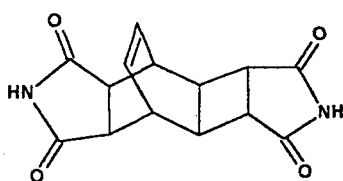


(11a)

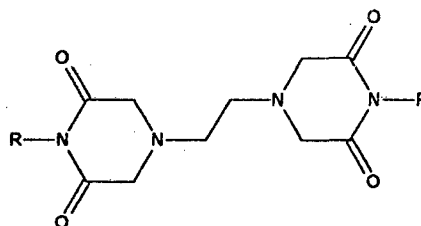


(12)

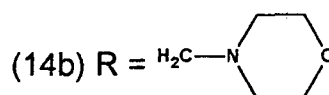
A literatura cita ainda diimidas que apresentam atividade antitumoral, como é o caso da mitindomida (13). Este composto mostrou-se bastante promissor nos testes iniciais, merecendo encaminhamento para triagem clínica e com grandes possibilidades de vir a se tornar um fármaco. Os compostos (14a) e (14b) apresentam atividade antimetastática e antitumoral respectivamente.²⁵



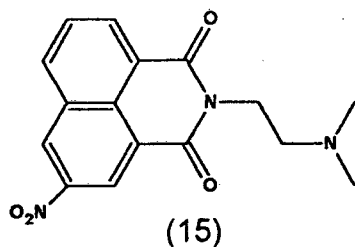
(13)



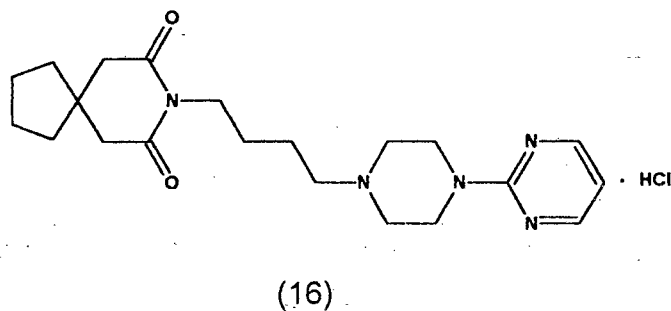
(14a) R = H

(14b) R = H₂C-N

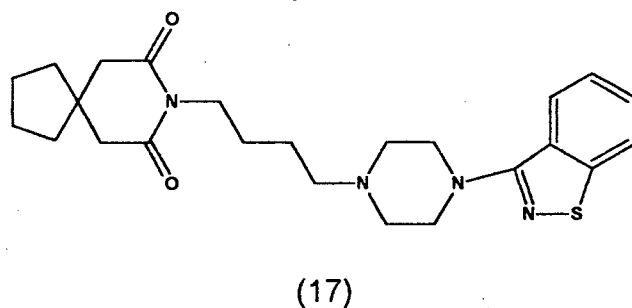
Outro exemplo é a imida mitonafida (15), a qual apresentou atividade antitumoral contra vários tipos de tumores, e já está sendo utilizada na terapêutica.²⁶



Estudos clínicos mostraram que imidas N-substituídas, como no caso da buspirona (16) são eficazes no tratamento da ansiedade provocando sedação relativamente mínima e com pequeno risco de provocar dependência ou tolerância. Análogos da buspirona estão sendo avaliados como possíveis agentes ansiolíticos, antidepressivos ou antipsicóticos.^{27,28,29}

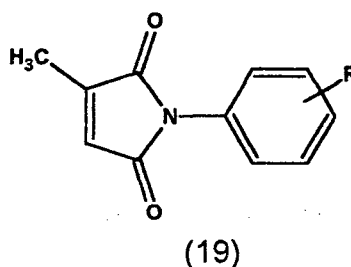
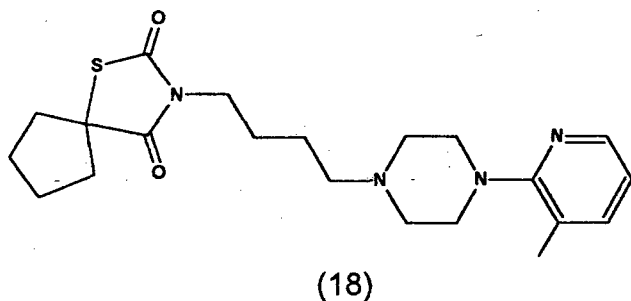


As propriedades antipsicóticas de várias imidas substituídas, derivadas da glutarimida, estão sendo estudadas.³⁰



A tiospirona (17) é um exemplo desta classe de compostos, pois quando utilizada clinicamente, demonstrou reduzidos efeitos colaterais. Vários

derivados da tiosuccinimida (18), substituída na posição 3 do anel imídico por grupos alquílicos, demonstraram potente atividade antipsicótica.²⁹ Estudos demonstraram que derivados da succinimida apresentam atividade anticonvulsivante.³⁰



Diversos derivados imídicos apresentam atividade semelhante a de drogas que atuam no sistema nervoso central (SNC), mostrando que muitas imidas cíclicas também possuem essa atividade.^{27,28,29,30}

Na busca de análogos estruturais de imidas cíclicas de interesse terapêutico, procurou-se neste trabalho caracterizar possíveis atividades de aziridinas no SNC de camundongos.

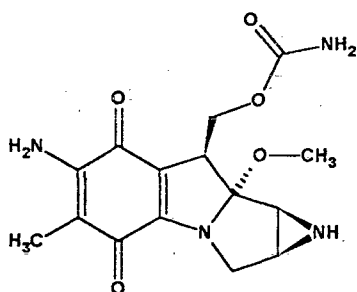
→ Diversos compostos derivados de imidas, sintetizados em nossos laboratórios, foram testados e apresentaram atividade farmacológica. N-aril e N-alkililimaleimidias apresentaram atividade analgésica, enquanto algumas dicloromaleimidias e seus derivados apresentaram importante atividade antibacteriana.² Maleimidias, succinimidias, citraconimidias e seus derivados apresentaram atividade antibacteriana, antifúngica e analgésica³.

Outros trabalhos estão sendo realizados em nossos laboratórios, onde derivados da citraconimida (19) foram sintetizados e testados, apresentando atividade analgésica central.³¹

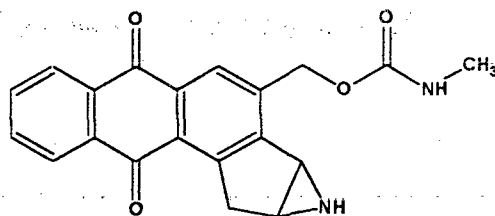
1.5 AZIRIDINAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS

As aziridinas, assim como as imidas, também são conhecidas pelas suas aplicações farmacológicas. Diversos compostos contendo anéis aziridínicos têm sido sintetizados, muitos dos quais apresentaram significativa atividade antitumoral. Um exemplo disto é o poderoso antibiótico Mitomicina C (20), o qual está sendo utilizado no combate ao câncer de estômago e pulmão, entre outros.^{19,27,32,33}

Outros análogos da Mitomicina C (20), como o composto (21), foram sintetizados e testados recentemente, e apresentaram atividade inibitória contra várias linhas de células de tumores sólidos e leucêmicos.³⁴



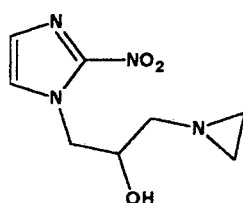
(20)



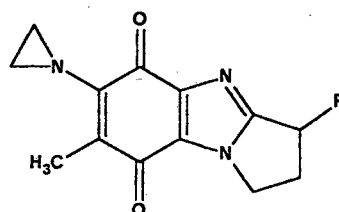
(21)

Análogos do composto (22) demonstraram ser potentes radiosensibilizadores, porém não passaram da fase 1 de testes clínicos, por apresentarem importantes efeitos colaterais. Modificações estruturais mantendo a função aziridina resultaram em compostos com atividade significativa, os quais são candidatos a posteriores avaliações *in vivo*.³⁵

Skibo e Schulz estudaram a atividade de uma série de aziridinil quinonas (23) contra 60 linhagens de células cancerígenas, que apresentou um espectro de citotoxicidade diferente de qualquer agente antitumoral utilizado na clínica (são inativos contra leucemia, porém ativos contra câncer de cólon, do SNC, de ovário, renal e melanoma). Os autores atribuem a citotoxicidade à alquilação do DNA pela porção aziridínica das estruturas.³⁶



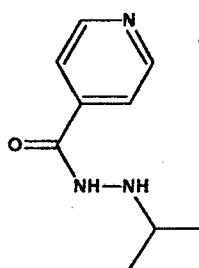
(22)



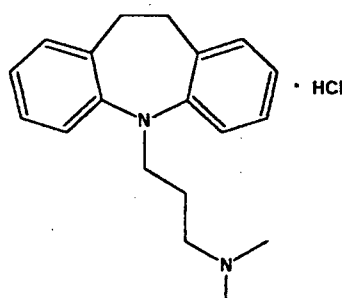
(23)

1.6 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

Os fármacos que atuam no SNC podem deprimir, modificar ou estimular as suas funções. A era moderna do tratamento da depressão com drogas começou na década de 50, quando foi observado que a iproniazida (24), um inibidor da monoaminoxidase (MAO) usado para tratamento da tuberculose, melhorava o humor desses pacientes. Infelizmente, episódios de necrose hepática severa foram relatadas com iproniazida (24), e isto levou ao seu afastamento do uso clínico.^{19,27,37}



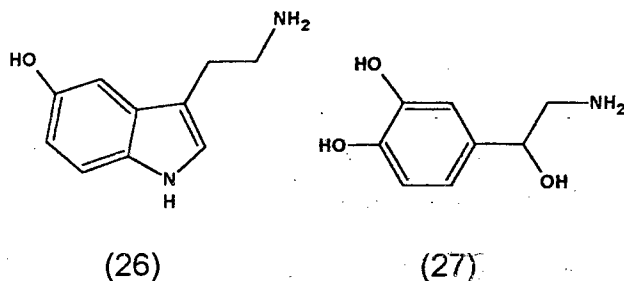
(24)



(25)

A imipramina (25), o primeiro dos antidepressivos tricíclicos (ADTs), foi desenvolvida com a esperança de que a droga fosse mais efetiva como agente antipsicótico. Embora a imipramina (25) não exiba uma eficácia antipsicótica, ela se revelou efetiva no tratamento da depressão.^{19,27,37,38,39}

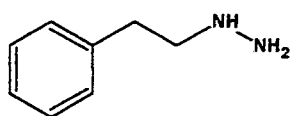
Desde então, muitos antidepressivos foram desenvolvidos. Entre estes estão outros derivados da família dos ADTs, fármacos com estruturas relacionadas, como por exemplo, os tetracíclicos, os IMAOs, os fármacos inibidores reversíveis da monoaminooxidase (RIMAs), os antidepressivos atípicos e, mais recentemente, os inibidores da recaptção de serotonina (26) (ISRSs) e norepinefrina (27) (ISRNs) e os antidepressivos noradrenérgico e serotoninérgico específicos (NaSSA).^{19,27,37,40}



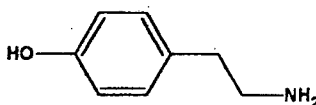
Embora os ADTs tenham se mostrado eficazes na prática clínica, provavelmente devido à sua atuação não seletiva nos sistemas neurotransmissores noradrenérgicos (NA) e serotoninérgicos (5-HT), sua atuação em outros sistemas como, colinérgico e histaminérgico, produz efeitos colaterais indesejáveis clinicamente relevantes.^{27,37}

Dentre os fármacos antidepressivos, encontram-se os ISRSs e os IMAOs. Estes compostos não possuem propriedades anticolinérgicas, α 1-adrenolítica e anti-histaminérgicas, não demonstrando efeitos colaterais típicos

daqueles encontrados nos clássicos ADTs. Porém efeitos colaterais centrais e periféricos clinicamente relevantes foram observados em mais de 40% dos pacientes. A verificação de que IMAOs mais antigos, como fenelzina (28), estariam ligados com a precipitação da hipertensão arterial sistêmica (e possivelmente acidente vascular cerebral) em pacientes que consumiam alimentos com alta concentração de tiramina (29), contribuiu para a realização de pesquisas, afim de encontrar um IMAO mais seguro.^{27,37}

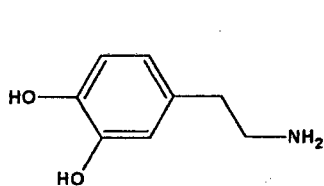


(28)

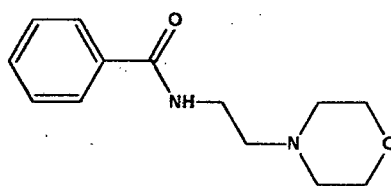


(29)

Dessa forma, o desenvolvimento dos inibidores seletivos da MAO-A (afinidade para serotonina (26) e norepinefrina (27)) e MAO-B (afinidade para dopamina (30)) resultou na restituição dos IMAOs para o tratamento da depressão maior.^{37,41,42}



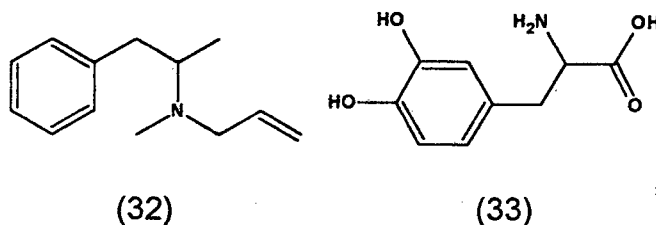
(30)



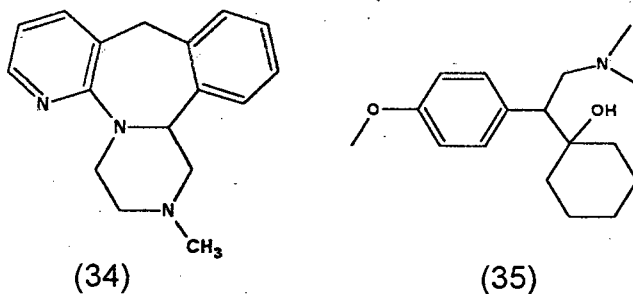
(31)

A vantagem de tais drogas é a segurança demonstrada naqueles pacientes que ingerem alimentos ricos em tiramina (29). Como exemplos de IMAOs seletivos, incluímos a moclobemida (31),^{37,43,44} um inibidor reversível da MAO-A (RIMA), e a selegilina (32),^{37,45} um inibidor seletivo da MAO-B, o qual é

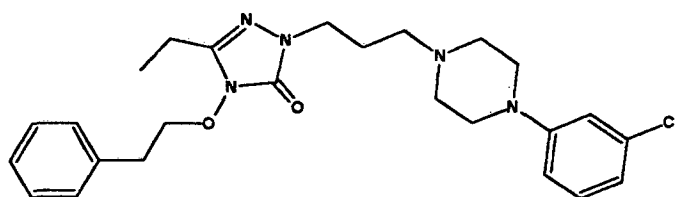
usado juntamente com a L-dopa (33) no tratamento da doença de Parkinson.^{37,44}



Há um aumento no número de evidências sugerindo a importância das alterações simultâneas nos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos para a eficácia do tratamento com antidepressivos. Os últimos antidepressivos (antidepressivos atípicos) são descritos como tendo seus benefícios terapêuticos através de uma ação simultânea sobre mais de um sistema neurotransmissor. Estes agentes incluem a mirtazapina (34), a venlafaxina (35) e a nefazodona (36).^{35,44}



Apesar das grandes diferenças estruturais, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a maioria dos antidepressivos usualmente utilizados apresentam a mesma potência clínica dos tricíclicos.³⁷



(36)

Devido a um número relativamente pequeno de drogas existentes no mercado que são utilizadas no tratamento da depressão, e devido aos seus diversos efeitos colaterais importantes, existe a necessidade do estudo de modificação estrutural, na tentativa de desenvolver ou descobrir uma nova classe de medicamentos, que possam vir a manter ou aumentar a potência da atividade desejada, e ao mesmo tempo diminuir os efeitos tóxicos.

2 OBJETIVOS

1. Síntese e caracterização de uma série de compostos aziridínicos isoméricos ainda não descritos na literatura;
2. Realização de ensaios farmacológicos preliminares, para detectar o tipo de atividade biológica apresentada pelos compostos sintetizados.
3. Realização de ensaios farmacológicos específicos que permitam a avaliação das propriedades farmacológicas detectadas.
4. Aplicação parcial do método manual de Topliss a partir da ordem de potência obtida com o resultado dos ensaios farmacológicos;
5. Estudo qualitativo de correlação estrutura-atividade, para prever as novas modificações moleculares, a fim de obter novos compostos farmacologicamente mais potentes em uma série.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 REAGENTES E INSTRUMENTAÇÃO

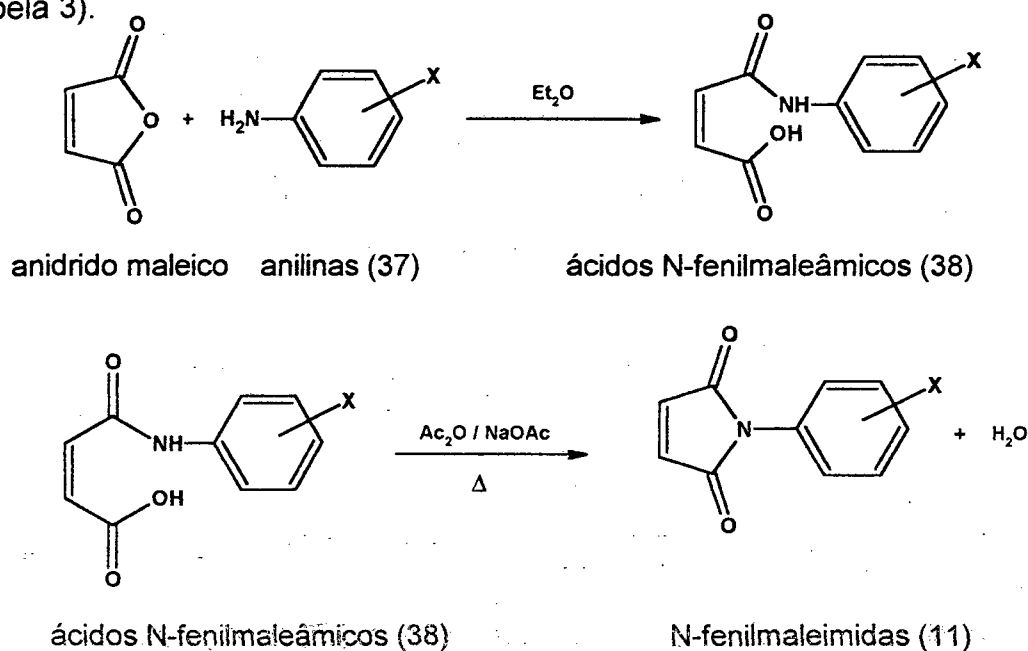
Foram utilizados reagentes e solventes de grau P.A. e purificados segundo métodos citados na literatura.⁴⁷ Na cromatografia de camada delgada (CCD), utilizaram-se placas de alumínio com sílica gel 60 F-254 com 0,2 mm de espessura.

Na cromatografia de coluna utilizou-se sílica gel, Merck 9385, 230-400 mesh, 60 Å.

Para a determinação do ponto de fusão (P.F.) utilizou-se um aparelho Microquímica modelo MQRPF-301. Para análise de CHN utilizou-se um analisador elementar CHN PERKIN ELMER 2400. As análises de RMN ¹H e ¹³C foram realizadas em um equipamento Bruker modelo AC-200F usando TMS como padrão interno e CDCl₃ como solvente. Todas as análises foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química –UFSC.

3.2 SÍNTESE DAS N-FENILMALEIMIDAS

As N-fenilmaleimidas foram sintetizadas, através de uma reação de acilação da anilina com o anidrido maleico. Formaram-se inicialmente os ácidos N-fenilmaleâmicos que foram tratados com anidrido acético na presença de acetato de sódio anidro, resultando nas N-fenilmaleimidas. (Esquema 8 e Tabela 3).



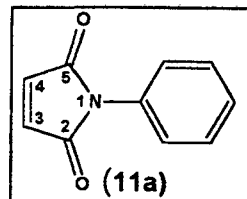
Esquema 8 – Rota de síntese das N-fenilmaleimidas

TABELA 3 – ÁCIDOS N-FENILMALEÂMICOS E N-FENILMALEIMIDAS SINTETIZADAS

ESTRUTURA		SUBSTITUINTE X
Ácido	Maleimida	
38a	11a	H
38b	11b	4-Cl
38c	11c	3,4-diCl
38d	11d	4-CH ₃
38e	11e	4-OCH ₃
38f	11f	4-Br
38g	11g	4-NO ₂

3.2.1 SÍNTESE DA 1-FENIL-PIRROL-2,5-DIONA

A uma solução de 8,07 g (0,0824 mol) de anidrido maleico em 50 mL de éter etílico adicionou-se, sob agitação, 5,11 g (0,0549 mol) de anilina. O precipitado



formado (ácido N-fenilmaleâmico) foi filtrado a vácuo, lavado com éter etílico e em seguida 9,450 g (0,0494 mol) deste ácido foi tratado com 60 mL de anidrido acético e 2,40 g de acetato de sódio anidro, aquecendo-se o sistema em banho-maria sob agitação durante 30 minutos. À solução resultante foi adicionada água destilada, e a mistura foi resfriada em banho de gelo. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água e em seguida com éter de petróleo. Após secagem, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 35 : 65 %). Rendimento: 83 %. P.F. 88,8 – 89,1 °C (Literatura:^{48,49} 88 – 89 °C).

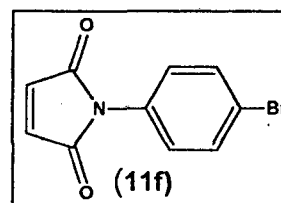
3.2.1.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ¹H (CDCl₃, 200 MHz, TMS) δ: 6,85 (s, 2H, -CH=CH-) e 7,32 – 7,44 (m, 5H, Ar-H).

rmn ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, TMS) δ: 126,77; 128,66; 129,84 e 132 (C anel aromático), 134,89 (-CH=CH-) e 170,21 (-C=O).

3.2.2 SÍNTESE DA 1-(4'-BROMOFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA

A uma solução de 2,84 g (0,0290 mol) de anidrido maleico em 40 mL de éter etílico adicionou-se, sob agitação, 5,00 g (0,0290 mol) de *p*-bromoanilina e a



metodologia foi a mesma descrita para a síntese da 1-fenil-pirrol-2,5-diona (11a). Rendimento: 80 %. P.F. 129,2 – 130,1 °C.

3.2.2.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{10}H_6BrNO_2$ requer C 47,65 %, H 2,40 %, N 5,56 %, O 12,69 % e Br 31,70 %. Obtido: C 47,99 %, H 2,22 % e N 5,40 %.

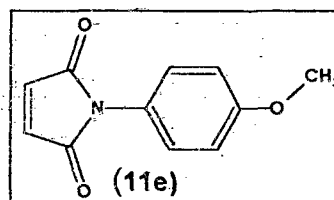
3.2.2.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 6,85 (s, 2H, $-CH=CH-$) e 7,23 - 7,61 (d, 4H, Ar-H, $J = 8,7$ Hz).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 122,24; 128,01; 130,95; 132,95 (C anel aromático), 134,96 ($-CH=CH-$) e 169,73 ($-C=O$).

3.2.3 SÍNTESE DA 1-(4'-METOXIFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA

A uma solução de 5,57 g (0,0570 mol) de anidrido maleico em 40 mL de éter etílico adicionou-se, sob agitação, 5,00 g (0,0392 mol) de *p*-



metoxianilina e procedeu-se conforme descrito na síntese da 1-fenil-pirrol-2,5-diona (11a). Rendimento: 85 %. P.F. 151,9 – 153,7 °C (Literatura:⁴⁹ 148,5 °C).

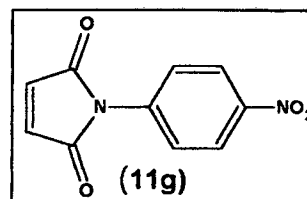
3.2.3.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 3,83 (s, 3H, $-O-CH_3$), 6,83 (s, 2H, $-CH=CH-$), 6,95 – 7,25 (d, 4H, Ar-H, $J = 10$ Hz).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 55,59 (-O-CH₃), 114,59; 123,83; 127,69 e 159,26 (C anel aromático), 134,24 (-HC=CH-) e 169,93 (C=O).

3.2.4 SÍNTESE DA 1-(4'-NITROFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA

A uma solução de 5,32 g (0,0543 mol) de anidrido maleico em 40 mL de éter etílico adicionou-se, sob agitação, 5,00 g (0,0362 mol) de *p*-nitroanilina e 4



mL de clorofórmio e procedeu-se conforme descrito na síntese da 1-fenil-pirrol-2,5-diona (11a). Rendimento: 96 %. P.F. 167,3 – 167,5 °C.

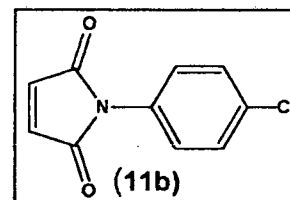
3.2.4.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS) δ : 6,93 (s, 2H, -CH=CH-), 7,65 – 8,35 (d, 4H, Ar-H, J = 8,6 Hz).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 124,43; 125,45; 137,06 e 146,14 (C anel aromático), 134,58 (-HC=CH-) e 168,47 (C=O).

3.2.5 SÍNTESE DA 1-(4'-CLOROFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA

A uma solução de 3,87 g (0,0392 mol) de anidrido maleico em 40 mL de éter etílico adicionou-se, sob agitação, 5,00 g (0,0392 mol) de *p*-cloroanilina e



procedeu-se conforme descrito na síntese da 1-fenil-pirrol-2,5-diona (11a).

Rendimento: 88 %. P.F. 115,0 – 116,6 °C.

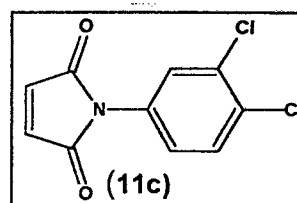
3.2.5.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS) δ : 6,86 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$) e 7,29 – 7,46 (d, 4H, Ar-H, $J = 8,5$ Hz).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 127,03; 127,48; 129,25 e 129,69 (C anel aromático), 134,22 ($-\text{CH}=\text{CH}-$) e 169,08 ($-\text{C}=\text{O}$).

3.2.6 SÍNTESE DA 1-(3',4'-DICLOROFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA

A uma solução de 3,94 g (0,0402 mol) de anidrido maleico em 30 mL de éter etílico adicionou-se, sob agitação, 4,35 g (0,0268 mol) de 3,4-dicloroanilina e



procedeu-se conforme descrito na síntese da 1-fenil-pirrol-2,5-diona (11a).

Rendimento: 89 %. P.F. 167,9 – 168,8 °C.

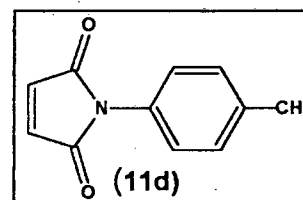
3.2.6.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS) δ : 6,88 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$) e 7,25 – 7,55 (m, 3H, Ar-H).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 125,54; 128,18; 131,40; 132,61 e 133,73 (C anel aromático), 135,08 ($-\text{CH}=\text{CH}-$) e 169,41 ($-\text{C}=\text{O}$).

3.2.7 SÍNTESE DA 1-(4'-METILFENIL)-PIRROL-2,5-DIONA

A uma solução de 4,45 g (0,0454 mol) de anidrido maleico em 30 mL de éter etílico adicionou-se, sob agitação, 3,25 g (0,0302 mol) de *p*-toluidina e



procedeu-se conforme descrito na síntese da 1-fenil-pirrol-2,5-diona (11a).

Rendimento: 97 %. P.F. 152,0 – 152,6 °C.

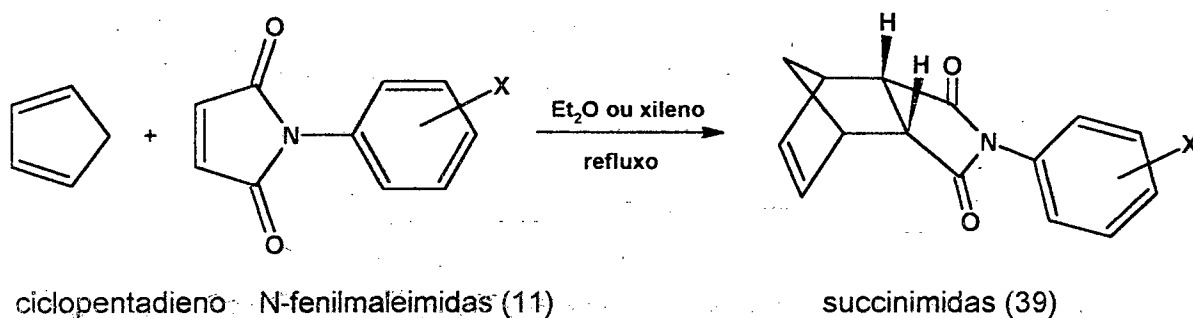
3.2.7.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS) δ : 2,38 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 6,83 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$) e 7,18 – 7,29 (m, 4H, Ar-H).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 21,11 ($-\text{CH}_3$), 125,99; 128,45; 129,76 e 138,03 (C anel aromático), 134,13 ($-\text{CH}=\text{CH}-$) e 169,65 ($-\text{C}=\text{O}$).

3.3 SÍNTESE DAS SUCCINIMIDAS

As succinimidas foram sintetizadas através da reação de Diels-Alder entre uma N-fenilmaleimida e o ciclopentadieno, conforme Esquema 9 e Tabela 4 mostrados abaixo:



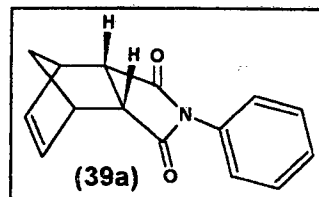
Esquema 9 – Rota de síntese das succinimidas

TABELA 4 – SUCCINIMIDAS SINTETIZADAS

ESTRUTURA	SUBSTITUINTE X
39a	H
39b	4-Cl
39c	3,4-diCl
39d	4- CH_3
39e	4- OCH_3
39f	4-Br
39g	4- NO_2

3.3.1 SÍNTESE DA 4-FENIL-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0^{2,6-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA

A uma solução de 2,0 mL (0,0162 mol) de dicitopentadieno em 10 mL de xileno adicionou-se 2,50 g (0,0144 mol) de 1-fenil-pirrol-2,5-diona (11a) e o



sistema foi submetido a um refluxo durante 4 horas. O progresso da reação foi acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 30 : 70 %) e adicionou-se mais 2,0 mL de dicitopentadieno e o sistema foi submetido a um refluxo por mais 4 horas. À solução resultante, adicionaram-se 0,050 g de carvão ativo e 10 mL de tolueno, e a mesma foi aquecida e filtrada por gravidade à quente. Depois de resfriada à temperatura ambiente, foi adicionado 10 mL de éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com éter de petróleo. Após recristalização com acetato de etila e éter de petróleo, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD. Rendimento: 51 %. P.F. 141,8 – 142,8 °C (Literatura:^{50,51} 144 °C).

Posteriormente esta síntese foi repetida com 6,27 g (0,0362 mol) de 1-fenil-pirrol-2,5-diona (11a), seguindo procedimento semelhante ao descrito na síntese da 4-(3',4'-diclorofenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39c). Rendimento: 71 %. P.F. 143,9 – 144,9 °C.

3.3.1.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

C₁₅ H₁₃ N O₂ requer C 75,29 %, H 5,49 %, N 5,86 % e O 13,36 %.

Obtido: C 74,94 %, H 4,96 % e N 5,95 %.

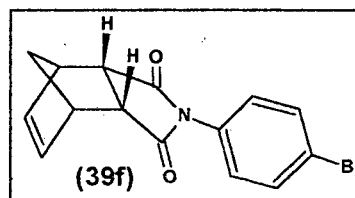
3.3.1.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS) δ : 1,63 e 1,77 (2d, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 8,8$ Hz), 3,43 – 3,45 (2d, 4H, $-\text{CH}-$ e $-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$, $J = 1,5$ Hz), 6,27 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$) e 7,12 - 7,44 (m, 5H, Ar-H).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 45,42 e 45,71 ($-\text{CH}-$ e $-\text{CH}_2-$), 52,16 ($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 126,58; 128,50; 128,99 e 131,78 (C anel aromático), 134,53 ($-\text{HC}=\text{CH}-$) e 176,74 ($-\text{C}=\text{O}$).

3.3.2 SÍNTESE DA 4-(4'-BROMOFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0^{2,6-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA

A uma solução de 2,0 mL (0,0162 mol) de dicitopentadieno em 20 mL de xileno adicionou-se 3,40 g (0,0135 mol) de 1-(4'-bromofenil)-pirrol-2,5-



diona (11f) e a mistura foi submetida a um refluxo durante 6 horas. O progresso da reação foi acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 40 : 60 %). Acrescentaram-se mais 2,0 mL de dicitopentadieno a essa mistura e a mesma foi submetida a um refluxo por mais 3 horas. À solução resultante, adicionaram-se 0,100 g de carvão ativo e 15 mL de tolueno, e a mesma foi aquecida e filtrada por gravidade à quente. Depois de resfriado à temperatura ambiente, adicionou-se 15 mL de éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com éter de petróleo. Após recristalização, com acetato de etila e éter de petróleo, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD. Rendimento: 62 %. P.F. 149,4 – 151,6 °C.

3.3.2.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{15}H_{12}BrNO_2$ requer C 56,62 %, H 3,87 %, N 4,40 % e O 10,05 % e Br 25,12 %. Obtido: C 57,23 %, H 3,30 % e N 4,26 %.

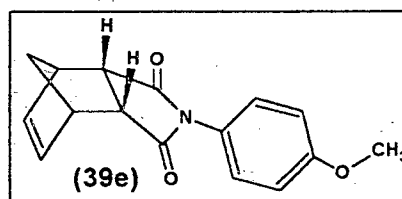
3.3.2.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,60 e 1,77 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 7,5 Hz), 3,41 – 3,52 (m, 4H, $-CH-$ e $-CH-C=O$), 6,25 (m, 2H, $-CH=CH-$) e 7,02 - 7,57 (dd, 4H, Ar-H, J = 6,7 e 2,1 Hz).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 45,48 e 45,76 ($-CH-$ e $-CH_2-$), 52,25 ($-CH-C=O$), 122,33; 127,83; 128,13 e 132,19 (C anel aromático), 134,58 ($-HC=CH-$) e 176,42 ($-C=O$).

3.3.3 SÍNTESE DA 4-(4'-METOXIFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0^{2,6-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA

A uma solução de 4,5 mL (0,0370 mol) de dicitlopentadieno em 30 mL de xileno adicionou-se 5,00 g (0,0246 mol) de 1-(4'-



metoxifenil)-pirrol-2,5-diona (11e) e o sistema foi submetido a um refluxo durante 4 horas. O progresso da reação foi acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 50 : 50 %). Acrescentaram-se mais 2,0 mL de dicitlopentadieno e o sistema foi submetido a um refluxo por mais 5 horas. À solução resultante, adicionaram-se 0,100 g de carvão ativo e 15 mL de tolueno, e a mesma foi aquecida e filtrada por gravidade à quente. Depois de resfriado à temperatura ambiente, adicionou-se 20 mL de éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com éter de petróleo. Após recristalização,

com acetato de etila e éter de petróleo, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD. Rendimento: 75 %. P.F. 171,6 – 173,0 °C (Literatura:^{50,51} 169 – 170 °C).

3.3.3.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{16}H_{15}NO_3$ requer C 71,36 %, H 5,63 %, N 5,20 % e O 17,81 %.

Obtido: C 71,23 %, H 5,72 % e N 5,11 %.

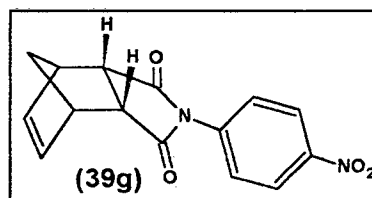
3.3.3.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,63 e 1,80 (2d, 2H, $-CH_2-$, $J = 8,0$ Hz), 3,41 e 3,49 (2d, 4H, $-CH-$, $-CH-C=O$, $J = 1,5$ Hz), 3,80 (s, 3H, $-O-CH_3$), 6,26 (d, 2H, $-CH=CH-$, $J = 1,5$ Hz) e 6,91 - 7,27 (d, 4H, Ar-H, $J = 8,9$ Hz).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 45,34 e 45,61 ($-CH-$ e $-CH_2-$), 52,12 ($-CH-C=O$), 55,37 ($-O-CH_3$), 114,32; 124,39; 127,76 e 159,38 (C anel aromático), 134,48 ($-HC=CH-$) e 177,04 ($-C=O$).

3.3.4 SÍNTESE DA 4-(4'-NITROFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0^{2,6-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA

A uma solução de 4,5 mL (0,0366 mol) de dicitopentadieno em 30 mL de xileno adicionou-se 4,00 g (0,0183 mol) de N-*p*-nitro-



fenilmaleimida e o sistema foi submetido a um refluxo durante 5 horas. O progresso da reação foi acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 60 : 40 %). Acrescentaram-se mais 2,0 mL de dicitopentadieno e o sistema foi submetido a um refluxo por mais 5 horas. À solução resultante,

adicionaram-se 0,100 g de carvão ativo e 15 mL de tolueno, e a mesma foi aquecida e filtrada por gravidade à quente. Depois de resfriado à temperatura ambiente, adicionou-se 20 mL de éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com éter de petróleo. Após recristalização, com acetato de etila e éter de petróleo, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD. Rendimento: 70 %. P.F. 184,9 – 185,2 °C (Literatura.^{50,51} 190 – 191 °C).

3.3.4.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{15}H_{12}N_2O_4$ requer C 63,38 %, H 4,26 %, N 9,86 % e O 22,50 %.

Obtido: C 63,28 %, H 4,91 % e N 9,43 %.

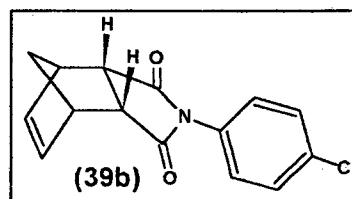
3.3.4.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,66 e 1,80 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 8,0 Hz), 3,50 e 3,52 (s, 4H, $-CH-$ e $-CH-C=O$), 6,27 (s, 2H, $-CH=CH-$) e 7,40 – 8,31 (d, 4H, Ar-H, J = 8,9 Hz).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 45,64 e 45,88 ($-CH-$ e $-CH_2-$), 52,34 ($-CH-C=O$), 124,24; 127,04; 137,24 e 146,85 (C anel aromático), 134,67 ($-HC=CH-$) e 175,94 ($-C=O$).

3.3.5 SÍNTESE DA 4-(4'-CLOROFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0^{2,6-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA

A uma solução de 3,6 mL (0,0289 mol) de dicitopentadieno em 25 mL de xileno adicionou-se 3,00 g (0,0145 mol) de 1-(4'-clorofenil)-pirrol-2,5-



diona (11b) e o sistema foi submetido a um refluxo durante 4 horas. O progresso da reação foi acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 50 : 50 %). Acrescentaram-se mais 1,5 mL de dicitopentadieno e o sistema foi submetido a um refluxo por mais 4 horas. À solução resultante, adicionaram-se 0,100 g de carvão ativo e 25 mL de tolueno, e a mesma foi aquecida e filtrada por gravidade à quente. Depois de resfriado à temperatura ambiente, adicionou-se 30 mL de éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com éter de petróleo. Após recristalização, com acetato de etila e éter de petróleo, o produto apresentou apenas uma mancha na CCD. Rendimento: 63 %. P.F. 141,4 – 142,9 °C.

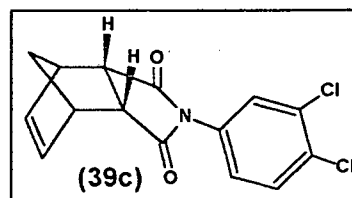
3.3.5.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS) δ : 1,60 e 1,79 (2d, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 7,2$ Hz), 3,43 - 3,50 (m, 4H, $-\text{CH}-$ e $-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 6,24 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$) e 7,07 - 7,43 (m, 4H, Ar-H).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 45,44 e 45,72 ($-\text{CH}-$ e $-\text{CH}_2-$), 52,21 ($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 127,49; 127,79; 129,40 e 134,55 (C anel aromático), 134,25 ($-\text{HC}=\text{CH}-$) e 176,46 ($-\text{C}=\text{O}$).

3.3.6 SÍNTESE DA 4-(3',4'-DICLOROFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0^{2,6}-ENDO]DEC-8-ENO-3,5-DIONA

A uma solução de 4,50 g (0,0186 mol) de 1-(3',4'-diclorofenil)-pirrol-2,5-diona (11c) em 15 mL de éter etílico (a temperatura ambiente),



adicionou-se 1,2 mL (0,019 mol) de ciclopentadieno dissolvido em 3,5 mL de

éter etílico, mantido à temperatura abaixo de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. (O ciclopentadieno foi obtido pela prévia destilação do dicitlopentadieno e mantido a baixas temperaturas). Após aquecer até a temperatura ambiente, o sistema foi submetido a um refluxo brando durante 2 horas. O produto formado foi filtrado à vácuo e lavado com o próprio éter etílico. Depois da devida secagem o composto apresentou apenas uma mancha na CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 35 : 65 %). Rendimento: 67 %. P.F. 163,8 – 164,6 $^{\circ}\text{C}$.

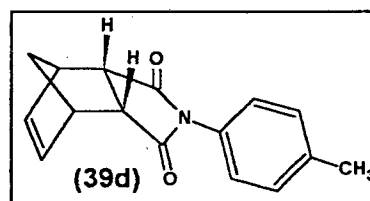
3.3.6.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS) δ : 1,60 e 1,78 (2d, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 6,5\text{ Hz}$), 3,45 e 3,50 (s, 4H, $-\text{CH}-$ e $-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 6,25 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$) e 7,06 – 7,51 (d, 3H, Ar-H, $J = 8,5\text{ Hz}$).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 46,30 e 46,54 ($-\text{CH}-$ e $-\text{CH}_2-$), 53,04 ($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 126,58; 129,18; 131,37; 131,73; 133,44 e 133,66 (C anel aromático), 135,38 ($-\text{HC}=\text{CH}-$) e 176,88 ($-\text{C}=\text{O}$).

3.3.7 SÍNTESE DA 4-(4'-METILFENIL)-4-AZA-TRICICLO[5.2.1.0^{2,6-ENDO}]DEC-8-ENO-3,5-DIONA

Procedeu-se conforme descrito para a síntese da 4-(3',4'-diclorofenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39c) utilizando-se 1,4 mL (0,023 mol) de ciclopentadieno e 4,15 g (0,0222 mol) de 1-(4'-metilfenil)-pirrol-2,5-diona (11d). Rendimento: 73 %. P.F. 158,2 – 158,6 $^{\circ}\text{C}$ (Literatura:^{50,51} 157 - 158 $^{\circ}\text{C}$).



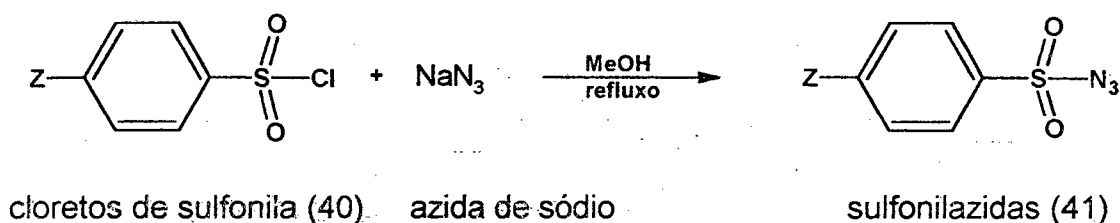
3.3.7.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS) δ : 1,58 - 1,79 (2d, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 9,0$ Hz), 2,35 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3,41 e 3,49 (s, 4H, $-\text{CH}-$ e $-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 6,25 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$) e 6,98 - 7,24 (d, 4H, Ar-H, $J = 8,1$ Hz).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 21,21 ($-\text{CH}_3$), 45,47 e 45,77 ($-\text{CH}-$ e $-\text{CH}_2-$), 52,22 ($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 126,47; 129,20; 129,75 e 138,67 (C anel aromático), 134,59 ($-\text{HC}=\text{CH}-$) e 177,00 ($-\text{C}=\text{O}$).

3.4 SÍNTESE DAS SULFONILAZIDAS

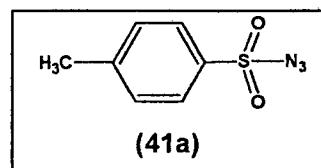
Foram preparadas duas sulfonilazidas onde: $Z = \text{CH}_3$ (41a) e $Z = \text{Br}$ (41b).



Esquema 10 – Rota de síntese das sulfonilazidas

3.4.1 SÍNTESE DA *p*-TOLUENOSSULFONILAZIDA

A uma solução de 4,80 g (0,0303 mol) de cloreto de *p*-toluenosulfonila em 20 mL de metanol adicionou-se 4,00 g (0,0615 mol) de azida de sódio e o



sistema foi submetido a um refluxo durante 3 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, adicionou-se 40 mL de água e extraiu-se o composto com 4 porções de 25 mL de clorofórmio. Retirou-se então o solvente em um

evaporador rotatório obtendo-se o composto puro (líquido oleoso à temperatura ambiente). Rendimento: 90 %.

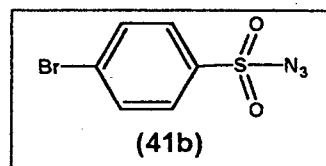
3.4.1.1 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS:

rmn ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS) δ : 2,48 (s, 3H, $-\text{CH}_3\text{-Ph}$) e 7,38-7,85 (d, 4H, Ar-H, $J = 8,2$ Hz).

rmn ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, TMS) δ : 22,22 ($-\text{CH}_3\text{-}$) e 128.01, 130.84, 135.97 e 146.86 (C anel aromático).

3.4.2 SÍNTESE DA *p*-BROMOFENILSSULFONILAZIDA

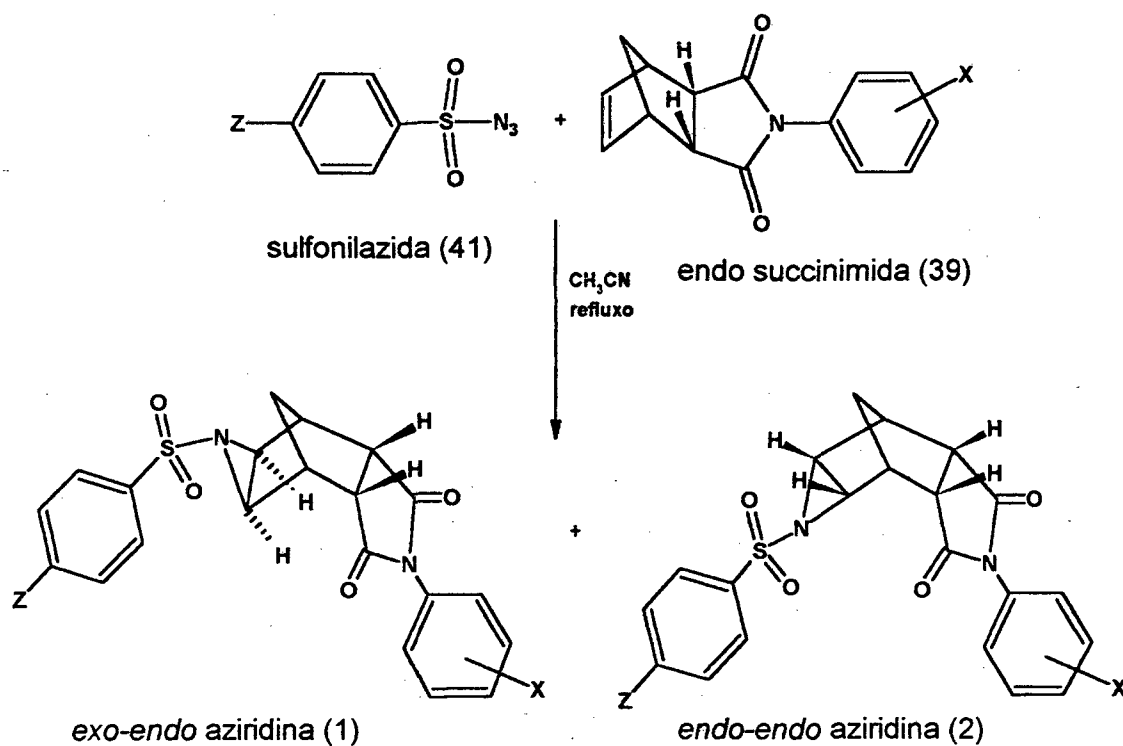
A uma solução de 3,00 g (0,0117 mol) de cloreto de *p*-bromosulfonila em 20 mL de metanol adicionou-se 1,70 g (0,0260 mol) de azida de sódio e



procedeu-se semelhantemente ao descrito para a síntese da *p*-toluenossulfonilazida. Rendimento: 60 %. P. F. 53,5 – 53,8 °C.

3.5 SÍNTESE DAS AZIRIDINAS

Foram sintetizados oito pares de isômeros através de uma reação do tipo 1,3-dipolar entre uma sulfonilazida e uma succinimida, conforme Esquema 11 e Tabela 5 mostrados abaixo:

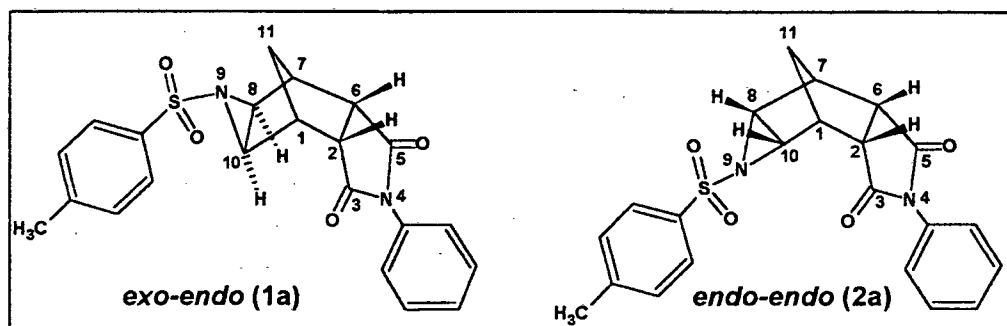


Esquema 11 – Rota de síntese das aziridinas

TABELA 5 – AZIRIDINAS SINTETIZADAS

SUBSTITUINTE		ESTRUTURA	
X	Z	exo-endo	endo-endo
H	CH_3	1a	2a
4-Cl	CH_3	1b	2b
3,4-diCl	CH_3	1c	2c
4- CH_3	CH_3	1d	2d
4- OCH_3	CH_3	1e	2e
4-Br	CH_3	1f	2f
4- NO_2	CH_3	1g	2g
4-Br	Br	1h	2h

3.5.1 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-FENIL-(2R,6S,8S,10R)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA E DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-FENIL-(2R,6S,8R,10S)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA



A uma solução de 4,14 g (0,0210 mol) de *p*-toluenossulfonilazida em 20 mL de acetonitrila, previamente destilada, adicionou-se 4,00 g (0,0167 mol) de 4-fenil-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39a) e o sistema foi submetido a um refluxo brando durante 15 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila / acetona / hexano 30 : 15 : 55 %) até que ocorresse a formação dos dois produtos. O isômero *endo-endo* precipitou no meio reacional e foi filtrado e lavado com clorofórmio. A mistura restante foi separada da *p*-toluenossulfonilazida, através de uma recristalização com clorofórmio e metanol. Posteriormente o isômero *exo-endo* foi separado através de uma coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila / acetona / hexano 30 : 15 : 55 %). Rendimento de 15 % com P.F. 250,1 – 251,3 °C para o isômero *exo-endo* e de 47 % com P.F. 253,0 – 254,9 °C para o isômero *endo-endo*.

3.5.1.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{22}H_{20}N_2O_4S$ requer C 64,69%, H 4,94%, N 6,86%, O 15,66 %, e S 7,85 %. Obtido: C 63,85%, H 4,98% e N 6,72% para o composto *exo-endo* e C 64,59%, H 4,97% e N 6,92% para o composto *endo-endo*.

3.5.1.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO *EXO-ENDO* (1a)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,22 e 1,85 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 10,5 Hz), 2,46 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,06 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,12 (s, 2H, $-CH-$), 3,32 (m, 2H, $-CH-C=O$) e 7,15 - 7,80 (m, 9H, Ar-H).

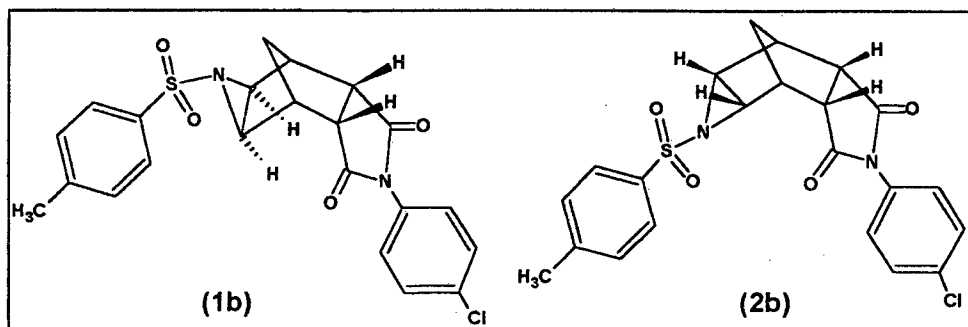
rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 22,39 ($-CH_3-Ph$), 32,31 ($-CH_2-$), 38,05 ($-CH-$), 39,49 ($-CH-N-$), 47,89 ($-CH-C=O$), 127,41; 128,73; 129,84; 130,13; 130,54; 135,06 e 145,62 (C anéis aromáticos) e 175,98 ($-C=O$).

3.5.1.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO *ENDO-ENDO* (2a)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 2,01 e 2,41 (m, 2H, $-CH_2-$), 2,32 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,11 (s, 2H, $-CH-$), 3,24 (t, 2H, $-CH-N-$, J = 2,5 Hz), 3,59 (t, 2H, $-CH-C=O$, J = 2,0 Hz) e 7,00 - 7,56 (m, 9H, Ar-H).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 22,30 ($-CH_3-Ph$), 40,74 ($-CH_2-$), 48,76 ($-CH-$), 50,36 ($-CH-N-$), 55,98 ($-CH-C=O$), 126,70; 127,68; 128,04; 128,34; 129,14; 129,35; 129,88 e 130,09 (C anéis aromáticos) e 175,76 ($-C=O$).

3.5.2 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-CLOROFENIL)-(2R,6S,8S,10R)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA E DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-CLOROFENIL)-(2R,6S,8R,10S)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA



A uma solução de 2,92 g (0,0148 mol) de *p*-toluenossulfonilazida em 25 mL de acetonitrila, previamente destilada, adicionou-se 2,0 g (0,00731 mol) de 4-(4'-clorofenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39b) e o sistema foi submetido a um refluxo brando durante 18 horas. Acompanhou-se o progresso da reação por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 60 : 40 %) até que o reagente limitante fosse consumido e ocorresse a formação dos dois produtos isômeros, *exo-endo* e *endo-endo*. Adicionou-se então éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado, à vácuo, e lavado com acetato de etila. Neste procedimento, uma fração do composto *endo-endo* foi separada. Da solução restante, evaporou-se o solvente em um evaporador rotatório e o sólido foi tratado com éter etílico e da mesma forma que o anterior o composto *exo-endo*, pouco solúvel neste solvente, foi separado. Rendimento de 18 % com P.F. 230,3 – 231,8 °C para o isômero *exo-endo* e de 29 % com P.F. 249,7 – 251,3 °C para o isômero *endo-endo*.

3.5.2.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{22}H_{19}ClN_2O_4S$ requer C 59,66 %, H 4,33 %, N 6,33 %, O 14,44 %, S 7,24 % e Cl 8,00 %. Obtido: C 59,76 %, H 4,40 % e N 6,05 % para o composto *exo-endo* e C 59,88 %, H 4,72 % e N 6,16 % para o composto *endo-endo*.

3.5.2.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO EXO-ENDO (1b)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,19 e 1,86 (2d, 2H, $-CH_2-$, $J = 10,6$ Hz), 2,46 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,03 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,11 (s, 2H, $-CH-$), 3,31 (m, 2H, $-CH-C=O$); 7,11 e 7,46 (d, 4H, Ar- H , $J = 8,6$) e 7,35 e 7,77 (d, 4H, Ar- H , $J = 8,2$ Hz).

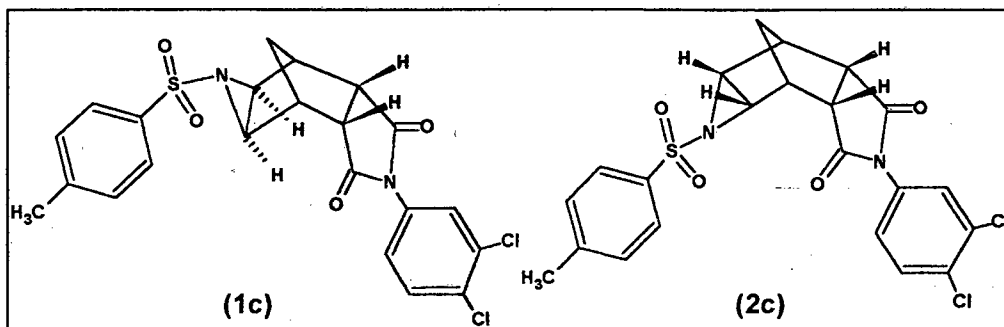
rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,64 ($-CH_3-Ph$), 31,51 ($-CH_2-$), 37,25 ($-CH-$), 38,75 ($-CH-N-$), 47,12 ($-CH-C=O$), 127,93; 129,58; 129,81; 134,28; 134,92 e 144,95 (C anéis aromáticos) e 174,99 ($-C=O$).

3.5.2.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO ENDO-ENDO (2b)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,93 e 2,32 (2d, 2H, $-CH_2-$, $J = 10,0$ Hz), 2,34 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,10 (s, 2H, $-CH-$), 3,22 (m, 2H, $-CH-N-$), 3,56 (s, 2H, $-CH-C=O$) e 7,04 – 7,54 (m, 8H, Ar- H).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,58 ($-CH_3-Ph$), 40,03 ($-CH_2-$), 47,98 ($-CH-$), 49,63 ($-CH-N-$), 55,17 ($-CH-C=O$), 127,22; 128,26; 128,72; 129,43; 131,10; 132,52; 133,12 e 145,08 (C anéis aromáticos) e 174,86 ($-C=O$).

3.5.3 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(3'',4''-DICLOROFENIL)-(2R,6S,8S,10R)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA E DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(3'',4''-DICLOROFENIL)-(2R,6S,8R,10S)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA



A uma solução de 2,0 g (0,0101 mol) de *p*-toluenossulfonilazida em 25 mL de acetonitrila, previamente destilada, adicionou-se 2,50 g (0,00811 mol) de 4-(3',4'-diclorofenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39c) e o sistema foi submetido a um refluxo brando durante 18 horas. Acompanhou-se o progresso da reação por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 65 : 35 %) até que o reagente limitante fosse consumido e ocorresse a formação dos dois produtos isômeros, *exo-endo* e *endo-endo*. Adicionou-se éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado, à vácuo, e lavado com acetato de etila. Uma fração do composto *endo-endo* puro, foi separada, lavando-se o precipitado com uma mistura de diclorometano e éter de petróleo. O composto *exo-endo* foi separado através de uma coluna cromatográfica (eluente: diclorometano / éter de petróleo 20 : 80 %). Rendimento de 26 % com P.F. 203,5 – 204,9 °C para o isômero *exo-endo* e de 49 % com P.F. 206,9 – 207,5 °C para o isômero *endo-endo*.

3.5.3.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{22}H_{18}Cl_2N_2O_4S$ requer C 55,35 %, H 3,81 %, N 5,87 %, O 13,40 %, S 6,72 % e Cl 14,85 %. Obtido: C 55,05 %, H 3,77 % e N 6,02 % para o composto *endo-endo*.

3.5.3.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO EXO-ENDO (1c)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,22 e 1,83 (m, 2H, $-CH_2-$), 2,45 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,01 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,11 (s, 2H, $-CH-$), 3,31 (m, 2H, $-CH-C=O$) e 7,04 – 7,79 (m, 7H, Ar-*H*).

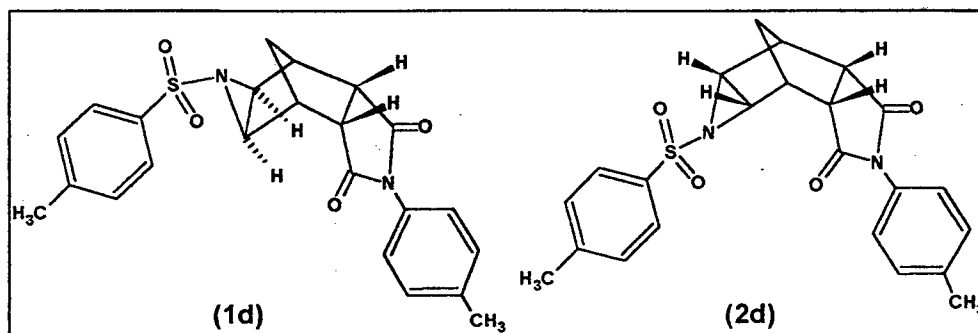
rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,95 ($-CH_3-Ph$), 32,30 ($-CH_2-$), 38,08 ($-CH-$), 39,47 ($-CH-N-$), 47,87 ($-CH-C=O$), 127,19; 128,72; 130,53; 130,79; 135,09 e 139,99 (C anéis aromáticos) e 176,12 ($-C=O$).

3.5.3.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO ENDO-ENDO (2c)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,97 e 2,35 (m, 2H, $-CH_2-$), 2,35 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,13 (s, 2H, $-CH-$), 3,24 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,60 (m, 2H, $-CH-C=O$) e 7,08 – 7,65 (m, 7H, Ar-*H*).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,60 ($-CH_3-Ph$), 40,16 ($-CH_2-$), 47,98 ($-CH-$), 49,67 ($-CH-N-$), 55,13 ($-CH-C=O$), 125,11; 127,60; 128,05; 129,46; 130,13; 131,36; 131,89; 132,66 e 145,14 (C anéis aromáticos) e 174,59 ($-C=O$).

3.5.4 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-METILFENIL)-
(2R,6S,8S,10R)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-
DIONA E DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-METILFENIL)-
(2R,6S,8R,10S)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-
DIONA



A uma solução de 4,32 g (0,0219 mol) de *p*-toluenossulfonilazida em 40 mL de acetonitrila, previamente destilada, adicionou-se 3,70 g (0,0146 mol) de 4-(4'-metilfenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39d) e o sistema foi submetido a um refluxo brando durante 20 horas. Acompanhou-se o progresso da reação por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 65 : 35 %) até que o reagente limitante fosse consumido e ocorresse a formação dos dois produtos isômeros, *exo-endo* e *endo-endo*. Adicionou-se éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado, à vácuo, e lavado com acetato de etila. Uma fração do composto *exo-endo* puro, foi separada, lavando-se o precipitado com uma mistura de diclorometano e éter de petróleo. O composto *endo-endo* foi separado através de uma coluna cromatográfica (eluente: diclorometano / acetato de etila 10 : 90 %). Rendimento de 18 % com P.F. 230,7 – 231,2 °C para o isômero *exo-endo* e de 17 % com P.F. 244,9 – 246,4 °C para o isômero *endo-endo*.

3.5.4.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{23}H_{22}N_2O_4S$ requer C 65,37 %, H 5,26 %, N 6,63 %, O 15,15 % e S 7,59 %. Obtido: C 64,79 %, H 5,17 % e N 6,69 % para o composto *exo-endo* e C 64,80 %, H 5,19 % e N 6,70 % para o composto *endo-endo*.

3.5.4.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO *EXO-ENDO* (1d)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,20 e 1,82 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 10,0 Hz), 2,39 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 2,45 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,03 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,09 (s, 2H, $-CH-$), 3,28 (m, 2H, $-CH-C=O$); 7,00 e 7,27 (d, 4H, Ar-H, J = 8,1) e 7,34 e 7,77 (d, 4H, Ar-H, J = 8,1 Hz).

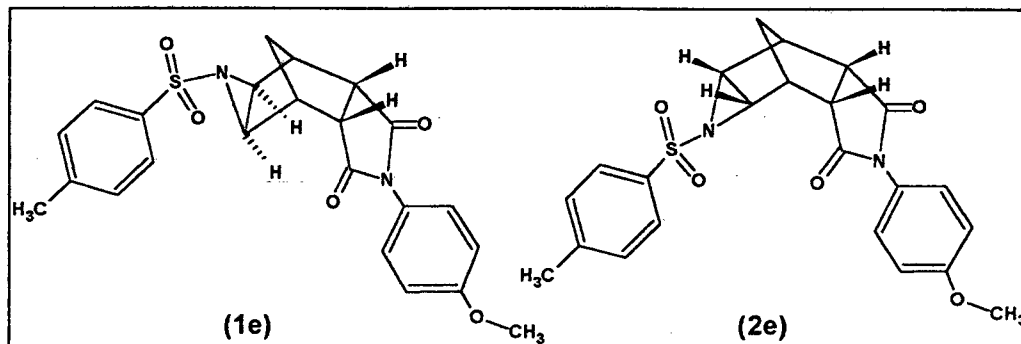
rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,19 ($-CH_3-Ph$), 21,61 ($-CH_3-Ph$), 31,49 ($-CH_2-$), 37,33 ($-CH-$), 38,67 ($-CH-N-$), 47,08 ($-CH-C=O$), 126,44; 127,95; 128,69; 129,78; 130,00; 134,24; 139,19 e 144,85 (C anéis aromáticos) e 175,40 ($-C=O$).

3.5.4.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO *ENDO-ENDO* (2d)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,93 e 2,33 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 9,9 Hz), 2,33 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 2,41 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,08 (s, 2H, $-CH-$), 3,22 (m, 2H, $-CH-N-$), 3,55 (m, 2H, $-CH-C=O$) e 7,03 – 7,47 (m, 8H, Ar-H).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,90 ($-CH_3-Ph$), 22,29 ($-CH_3-Ph$), 40,66 ($-CH_2-$), 48,73 ($-CH-$), 50,36 ($-CH-N-$), 55,96 ($-CH-C=O$), 126,55; 129,15; 129,94; 130,09; 130,72; 133,34; 138,21 e 145,61 (C anéis aromáticos) e 175,89 ($-C=O$).

3.5.5 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-METOXIFENIL)-(2R,6S,8S,10R)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA E DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-METOXIFENIL)-(2R,6S,8R,10S)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA



A uma solução de 4,00 g (0,0203 mol) de *p*-toluenossulfonilazida em 30 mL de acetonitrila, previamente destilada, adicionou-se 3,27 g (0,0121 mol) de 4-(4'-metoxifenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39e) e o sistema foi submetido a um refluxo brando durante 9 horas. Acompanhou-se o progresso da reação por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 50 : 50 %) até que o reagente limitante fosse consumido e ocorresse a formação dos dois produtos isômeros, *exo-endo* e *endo-endo*. Adicionou-se éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado, à vácuo, e lavado com acetato de etila. Posteriormente os produtos da reação foram separados do reagente de partida utilizado em excesso, através de uma recristalização com éter de petróleo e acetato de etila. Os isômeros foram separados através de uma coluna cromatográfica (eluente: éter de petróleo / acetato de etila 50 : 50 %). Rendimento de 20 % com P.F. 232,3 – 233,6 °C para o isômero *exo-endo* e de 28 % com P.F. 224,6 – 225,3 °C para o isômero *endo-endo*.

3.5.5.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{23}H_{22}N_2O_5S$ requer C 63,00 %, H 5,07 %, N 6,39 %, O 18,23 %, S 7,31 % Obtido: C 63,50 %, H 4,97 % e N 6,57 % para o composto *exo-endo* e C 62,90 %, H 5,21 % e N 6,76 % para o composto *endo-endo*.

3.5.5.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO EXO-ENDO (1e)

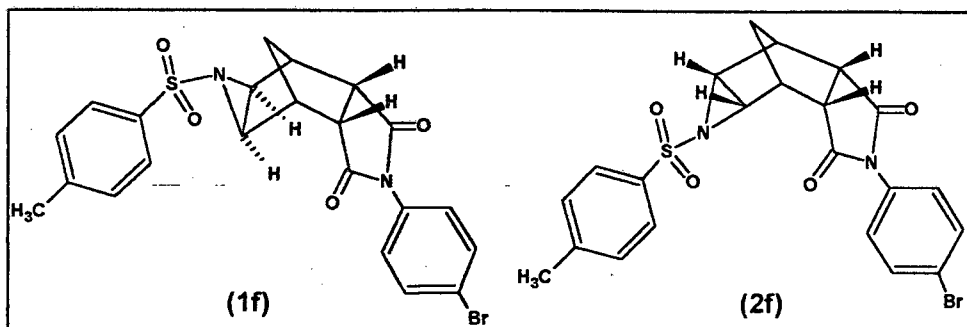
rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,26 e 1,61 (m, 2H, $-CH_2-$), 2,46 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,04 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,10 (s, 2H, $-CH-$), 3,29 (m, 2H, $-CH-C=O$), 3,83 (s, 3H, $-O-CH_3$); 7,00 - 7,03 (m, 4H, *Ar-H*) e 7,33 - 7,80 (d, 4H, *Ar-H*, $J = 7,8$).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,66 ($-CH_3-Ph$), 31,56 ($-CH_2-$), 37,38 ($-CH-$), 38,74 ($-CH-N-$), 47,10 ($-CH-C=O$), 55,49 ($-O-CH_3$), 114,75; 128,00; 129,82 e 144,88 (C anéis aromáticos) e 175,59 ($-C=O$).

3.5.5.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO ENDO-ENDO (2e)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,95 e 2,30 (2d, 2H, $-CH_2-$, $J = 10,0$ Hz), 2,33 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,10 (s, 2H, $-CH-$), 3,22 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,54 (s, 2H, $-CH-C=O$), 3,85 (s, 3H, $-O-CH_3$); 7,00 e 7,50 (d, 4H, *Ar-H*, $J = 8,4$) e 7,08 e 7,42 (d, 4H, *Ar-H*, $J = 8,0$ Hz).

3.5.6 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-BROMOFENIL)-(2R,6S,8S,10R)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA E DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-BROMOFENIL)-(2R,6S,8R,10S)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA



A uma solução de 0,750 g (0,00380 mol) de *p*-toluenossulfonilazida em 10 mL de acetonitrila, previamente destilada, adicionou-se 0,950 g (0,00300 mol) de 4-(4'-bromofenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6}-*endo*]dec-8-eno-3,5-diona (39f) e o sistema foi submetido a um refluxo brando durante 14 horas. Acompanhou-se o progresso da reação por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 40 : 60 %) até que o reagente limitante fosse consumido e ocorresse a formação dos dois produtos isômeros, *exo-endo* e *endo-endo*. Adicionou-se éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado, à vácuo, e lavado com o próprio éter de petróleo. Os produtos foram separados, do reagente de partida utilizado em excesso, através de uma recristalização com clorofórmio e metanol. Os isômeros foram separados através de uma coluna cromatográfica (eluente: éter de petróleo / acetato de etila 50 : 50 %). Rendimento de 8 % com P.F. 217,2 – 218,1 °C para o isômero *exo-endo* e de 7 % com P.F. 219,2 – 220,0 °C para o isômero *endo-endo*.

3.5.6.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{22}H_{19}BrN_2O_4S$ requer C 54,22 %, H 3,94 %, N 5,75 %, O 13,12 %, S 6,58 % e Br 6,39 %. Obtido: C 54,42 %, H 4,21 % e N 6,02 % para o composto *exo-endo* e C 54,55 %, H 3,98 % e N 5,64 % para o composto *endo-endo*.

3.5.6.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO EXO-ENDO (1f)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,20 e 1,88 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 10,7 Hz), 2,46 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,02 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,11 (s, 2H, $-CH-$), 3,30 (m, 2H, $-CH-C=O$); 7,05 e 7,61 (d, 4H, Ar-H, J = 8,6) e 7,34 e 7,77 (d, 4H, Ar-H, J = 8,2 Hz).

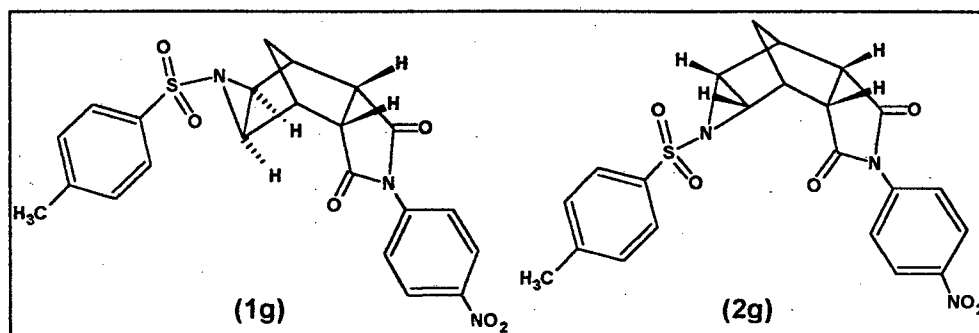
rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,66 ($-CH_3-Ph$), 31,55 ($-CH_2-$), 37,24 ($-CH-$), 38,79 ($-CH-N-$), 47,16 ($-CH-C=O$), 123,00; 127,99; 128,19; 129,83; 130,00; 132,61; 134,33; e 144,96 (C anéis aromáticos) e 174,94 ($-C=O$).

3.5.6.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO ENDO-ENDO (2f)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,95 e 2,35 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 9,0 Hz), 2,35 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,10 (s, 2H, $-CH-$), 3,23 (m, 2H, $-CH-N-$), 3,57 (m, 2H, $-CH-C=O$); 7,07 e 7,36 (d, 4H, Ar-H, J = 8,0) e 7,45 e 7,59 (d, 4H, Ar-H, J = 8,7 Hz).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,62 ($-CH_3-Ph$), 40,06 ($-CH_2-$), 48,00 ($-CH-$), 49,65 ($-CH-N-$), 55,19 ($-CH-C=O$), 121,20; 127,50; 128,26; 129,45; 131,73; 132,54 e 145,09 (C anéis aromáticos) e 174,80 ($-C=O$).

3.5.7 SÍNTESE DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-NITROFENIL)-(2R,6S,8S,10R)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA E DA 9-(4'-METILFENILSULFONIL)-4-(4"-NITROFENIL)-(2R,6S,8R,10S)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-DIONA



A uma solução de 1,63 g (0,00824 mol) de *p*-toluenossulfonilazida em 20 mL de acetonitrila, previamente destilada, adicionou-se 1,02 g (0,00360 mol) de 4-(4'-nitrofenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona e o sistema foi submetido a um refluxo brando durante 28 horas. Acompanhou-se o progresso da reação por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 60 : 40 %) até que o reagente limitante fosse consumido e ocorresse a formação dos dois produtos isômeros, *exo-endo* e *endo-endo*. Adicionou-se éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado, à vácuo, e lavado com éter de petróleo. O reagente de partida utilizado em excesso, e os produtos reacionais foram separados através de uma recristalização com éter de petróleo e acetato de etila. Os isômeros foram separados através de uma coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 60 : 40 %). Rendimento de 8 % com P.F. 266,7 – 266,9 °C para o isômero *exo-endo* e de 10 % com P.F. 216,9 – 217,1 °C para o isômero *endo-endo*.

3.5.7.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{22}H_{19}N_3O_6S$ requer C 58,27 %, H 4,23 %, N 9,27 %, O 21,16 %, S 7,07 % Obtido: C 58,81 %, H 4,58 % e N 7,54 % para o composto *exo-endo* e C 58,11 %, H 4,69 % e N 6,66 % para o composto *endo-endo*.

3.5.7.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO EXO-ENDO (1g)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,25 e 1,90 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 10,0 Hz), 2,46 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,04 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,14 (s, 2H, $-CH-$), 3,37 (m, 2H, $-CH-C=O$); 7,26 – 7,48 (d, 4H, Ar-H, J = 8,6) e 7,76 – 8,37 (d, 4H, Ar-H, J = 8,6 Hz).

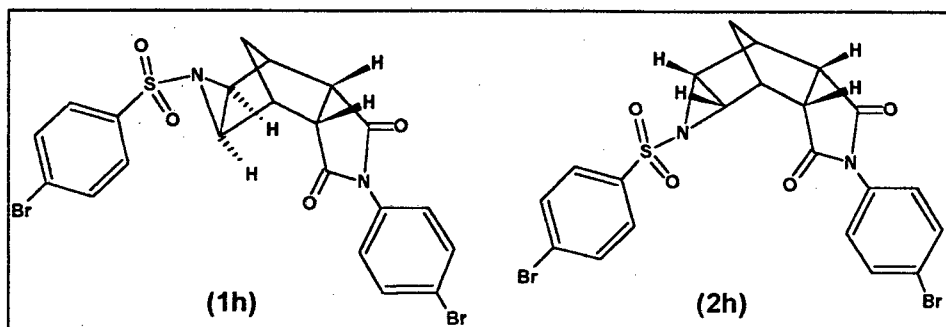
rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,65 ($-CH_3-Ph$), 31,55 ($-CH_2-$), 37,13 ($-CH-$), 38,91 ($-CH-N-$), 47,23 ($-CH-C=O$), 124,55; 127,27; 127,92; 129,84; 134,34; 136,75; 145,05 e 147,31 (C anéis aromáticos) e 174,47 ($-C=O$).

3.5.7.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO ENDO-ENDO (2g)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 2,0 e 2,33 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 10,0 Hz), 2,32 (s, 3H, $-CH_3-Ph$), 3,14 (s, 2H, $-CH-$), 3,29 (m, 2H, $-CH-N-$), 3,59 (m, 2H, $-CH-C=O$); 7,02 – 7,34 (d, 4H, Ar-H, J = 8,3) e 7,77 – 8,35 (d, 4H, Ar-H, J = 9,1 Hz).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 21,56 ($-CH_3-Ph$), 40,22 ($-CH_2-$), 48,05 ($-CH-$), 49,63 ($-CH-N-$), 55,09 ($-CH-C=O$), 123,87; 126,25; 128,12; 129,47; 132,34; 138,20; 145,24 e 146,08 (C anéis aromáticos) e 174,50 ($-C=O$).

3.5.8 SÍNTESE DA 9-(4'-BROMOFENILSULFONIL)-4-(4"-BROMOFENIL)-
(2R,6S,8S,10S)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-
DIONA E DA 9-(4'-BROMOFENILSULFONIL)-4-(4"-BROMOFENIL)-
(2R,6S,8R,10S)-4,9-DIAZATETRACICLO[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]UNDECANO-3,5-
DIONA



A uma solução de 1,51 g (0,00576 mol) de *p*-bromofenilsulfonilazida em 20 mL de acetonitrila, previamente destilada, adicionou-se 0,810 g (0,00255 mol) de 4-(4'-bromofenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6}-*endo*]dec-8-eno-3,5-diona (39f) e o sistema foi submetido a um refluxo brando durante 13 horas. Acompanhou-se o progresso da reação por CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 50 : 50 %) até que o reagente limitante fosse consumido e ocorresse a formação dos dois produtos isômeros, *exo-endo* e *endo-endo*. Adicionou-se éter de petróleo e o precipitado formado foi filtrado, à vácuo, e lavado com o próprio éter de petróleo. Os produtos reacionais foram separados do reagente de partida utilizado em excesso, através de uma recristalização com acetato de etila e éter de petróleo. Os isômeros foram separados através de uma coluna cromatográfica (eluente: éter de petróleo / acetato de etila 50 : 50 %). Rendimento de 27 % com P.F. 270,1 – 271,4 °C

para o isômero *exo-endo* e de 10 % com P.F. 237,7 – 238,2 °C para o isômero *endo-endo*.

3.5.8.1 ANÁLISE ELEMENTAR CHN:

$C_{21} H_{16} Br_2 N_2 O_4 S$ requer C 45,67 %, H 2,93 %, N 5,07 %, O 11,58 %, S 5,81 % e Br 28,94 %. Obtido: C 45,57 %, H 2,99 % e N 5,09 % para o composto *exo-endo* e C 46,38 %, H 3,25 % e N 2,70 % para o composto *endo-endo*.

3.5.8.2 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO *EXO-ENDO* (1h)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,21 e 1,83 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 10,8 Hz), 3,07 (s, 2H, $-CH-N-$), 3,12 (s, 2H, $-CH-$), 3,32 (m, 2H, $-CH-C=O$); 7,04 - 7,64 (d, 4H, Ar-H, J = 8,6 Hz) 7,67 – 7,79 (m, 8H, Ar-H).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 31,48 ($-CH_2-$), 37,64 ($-CH-$), 38,77 ($-CH-N-$), 47,10 ($-CH-C=O$), 123,10; 128,13; 129,42; 130,26; 132,59; 132,65 e 136,43 (C anéis aromáticos) e 174,94 ($-C=O$).

3.5.8.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DO COMPOSTO *ENDO-ENDO* (2h)

rmn 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS) δ : 1,95 e 2,35 (2d, 2H, $-CH_2-$, J = 10,1 Hz), 3,13 (s, 2H, $-CH-$), 3,25 (m, 2H, $-CH-N-$), 3,62 (m, 2H, $-CH-C=O$) e 7,26 - 7,63 (m, 8H, Ar-H).

rmn ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS) δ : 40,11 ($-CH_2-$), 47,94 ($-CH-$), 50,02 ($-CH-N-$), 55,22 ($-CH-C=O$), 121,29; 127,22; 129,65; 131,57; 131,81; 132,17 e 134,63 (C anéis aromáticos) e 174,74 ($-C=O$).

3.6 ENSAIOS FARMACOLÓGICOS

3.6.1 TESTE DE NATAÇÃO FORÇADA

O teste da natação forçada é usado para o estudo da depressão endógena e consiste em forçar a natação do animal num espaço confinado com água. Após um período inicial de vigorosa atividade, o animal permanece imóvel no pré-teste (24h). Numa imersão subsequente (teste), a pré-disponibilidade para a imobilidade é mais rápida. Acredita-se que a exposição prévia produz um "estado depressivo" no animal.⁵² Há evidências contrárias a essa hipótese, porém, a maioria dos antidepressivos reduz o tempo de imobilidade durante o teste, validando assim o modelo da natação forçada para o estudo de antidepressivos.⁵³

O registro da imobilidade foi feito da seguinte maneira: cada animal foi colocado, individualmente, em recipientes plásticos (com 25 cm de altura e 15 cm de diâmetro) contendo 14 cm de coluna de água mantida à temperatura de 22 ± 1 °C. Após 15 min, os animais foram removidos e secos à temperatura ambiente em suas gaiolas (pré-teste).

Vinte e quatro horas depois, os animais foram novamente colocados no recipiente (teste), nas mesmas condições do dia anterior, por um período de 5 min, quando, então, mensurou-se o tempo de imobilização com o auxílio de um cronômetro Casio Quartz Timer TMR-60. O animal foi considerado imóvel quando permaneceu flutuando, fazendo somente movimentos necessários para manter a cabeça fora da água. Entre um animal e outro, os recipientes foram lavados com uma solução aquosa de etanol 10%.

A população testada variou entre 6 e 8 animais para o controle e para cada substância. Todos os experimentos foram conduzidos entre 13:00 e 17:00 h.

3.6.2 ANIMAIS

Foram utilizados camundongos suíços machos (3 meses de idade), pesando entre 25 e 35 g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), mantidos em condições controladas de temperatura (21 ± 2 °C) e iluminação (ciclo claro/escuro de 12 h) com livre acesso à água e ração.

Os animais permaneceram no laboratório setorial por um período de 72 h antes da realização do protocolo experimental.

3.6.3 DROGAS E SOLUÇÕES

- Imipramina (24) (Sigma-RBI) (inibidor da recaptção de monoaminas);
- Aziridinas 1a, 2a, 2b, 2c, 2d e 2e;
- Óleo de girassol (utilizado como veículo);

3.6.4 TRATAMENTO COM AS DROGAS

As aziridinas foram diluídas em óleo de girassol (veículo) e submetidas ao ultra-som por um período de 60 min, antes de serem administradas aos camundongos. Os animais receberam aziridinas (grupo teste) ou veículo (grupo controle) 24, 6 e 1 h antes do teste, sendo a primeira injeção administrada 60 min após o término do pré-teste. Todas as drogas foram administradas intraperitonealmente num volume de 0,1 mL/10 g de peso do animal.

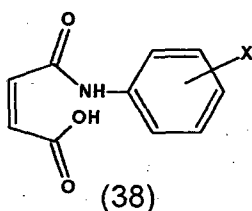
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

4.1.1 N-FENILMALEIMIDAS

Inicialmente, foram preparados os ácidos N-fenilmaleâmicos resultantes da acilação de uma anilina substituída com o anidrido maleico, (Esquema 8, Item 3.2) reação esta já bastante conhecida e estudada,¹ o que possibilitou a obtenção do produto com rendimento acima de 90 % conforme mostrado na Tabela 6.

TABELA 6 – RENDIMENTO E PONTO DE FUSÃO DOS ÁCIDOS N-FENIL-MALEÂMICOS



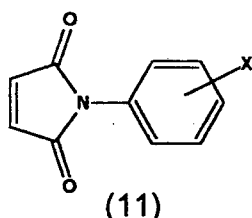
ESTRUTURA	X	R ^a (%)	P.F. (°C)
38a	H	90	191,0 – 192,8
38b	4-Cl	95	193,8 – 194,0
38c	3,4-diCl	90	200,7 – 202,3
38d	4-CH ₃	94	205,3 – 205,8
38e	4-OCH ₃	96	139,3 – 141,8
38f	4-Br	96	198,7 – 199,2
38g	4-NO ₂	91	185,7 – 187,1

^a Rendimento após purificação em relação ao reagente limitante (anilina).

Os ácidos foram posteriormente submetidos a uma reação de ciclização, seguida de eliminação de água, utilizando-se como agente

desidratante anidrido acético na presença de acetato de sódio anidro, resultando nas N-fenilmaleimidias também com excelentes rendimentos (Tabela 7).

TABELA 7 – RENDIMENTO E PONTO DE FUSÃO DAS N-FENILMALEIMIDAS



ESTRUTURA	X	R ^a (%)	P.F. (°C)	
			EXPERIMENTAL	LITERATURA ^{48,49}
11a	H	83	88,8 – 89,1	88 – 89
11b	4-Cl	88	115,0 – 116,6	-
11c	3,4-diCl	89	167,9 – 168,8	-
11d	4-CH ₃	97	152,0 – 152,6	-
11e	4-OCH ₃	85	151,9 – 153,7	148,5
11f	4-Br	80	129,2 – 130,1	-
11g	4-NO ₂	96	167,3 – 167,5	-

^a Rendimento após purificação em relação ao reagente limitante (ácido N-fenilmaleâmico).

A confirmação estrutural das N-fenilmaleimidias foi realizada através de análises espectroscópicas de $\text{rmn } ^1\text{H}$, $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ e ainda, para algumas delas, análise elementar CHN, conforme descrito na parte experimental. Descreve-se aqui como exemplo, uma vez que para as outras N-fenilmaleimidias os resultados foram semelhantes, os espectros de $\text{rmn } ^1\text{H}$ e ^{13}C da 1-(4'-metoxifenil)-pirrol-2,5-diona (11e) (Figura 3 e 4).

O espectro de $\text{rmn } ^1\text{H}$ apresenta um singlete em δ 3,83 ppm, correspondente aos hidrogênios do grupo metóxi; um singlete em δ 6,83 ppm, correspondente aos hidrogênios olefínicos **3** e **4**; dois dubletes em δ 6,95 e

7,25 ppm característicos de anel benzênico *p*-substituído com uma constante de acoplamento $J = 10$ Hz. Os hidrogênios que se encontram na posição *orto* em relação ao nitrogênio são quimicamente equivalentes entre si, devido a simetria da molécula, e acoplam com os hidrogênios que estão na posição *meta*, os quais são também equivalentes entre si, o que resulta nos dois dubletes observados, caracterizando um sistema AA'XX'.

O espectro de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ apresenta os seguintes sinais: em δ 55,59 ppm correspondente ao carbono do grupo metóxi; em δ 114,59 ppm correspondente aos carbonos na posição *meta*, do anel aromático em relação ao nitrogênio, os quais são quimicamente equivalentes devido a simetria da molécula; em δ 123,83 ppm correspondente ao carbono *ipso* na posição 1 do anel; em δ 127,69 ppm correspondente aos carbonos na posição *orto* do anel em relação ao nitrogênio, também equivalentes entre si; em δ 159,26 ppm correspondente ao carbono *ipso* na posição 4 do anel; em δ 134,24 ppm correspondente aos carbonos 3 e 4 da olefina, também equivalentes entre si; e por último em δ 169,93 correspondente as carbonilas 2 e 5, também equivalentes. A atribuição dos sinais, nos espectros de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$, foi baseada em cálculos a partir de tabelas constantes na literatura.⁵⁴

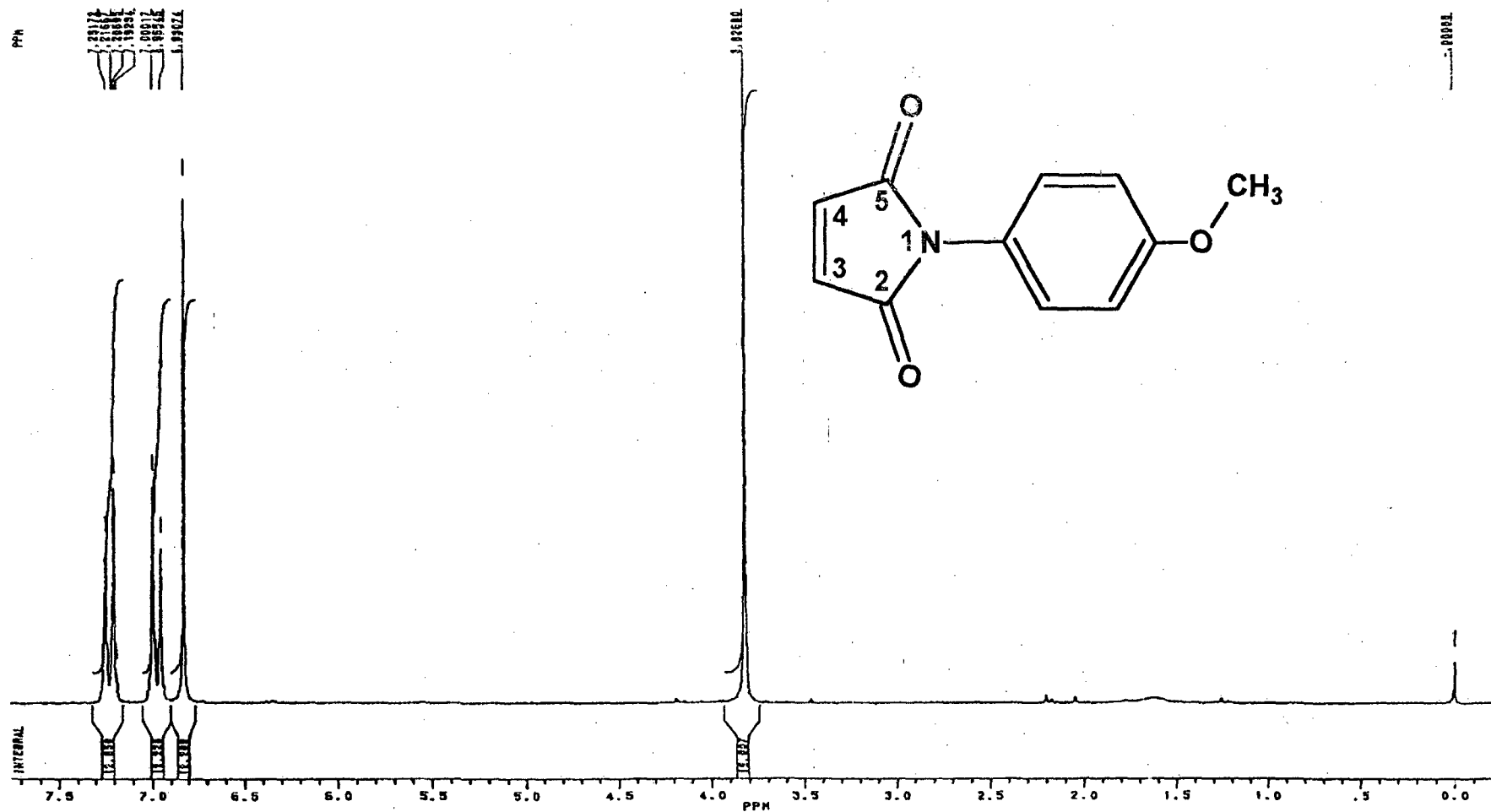


Figura 3 – Espectro de $\text{rnm } ^1\text{H}$ correspondente a 1-(4'-metoxifenil)-pirrol-2,5-diona (11e).

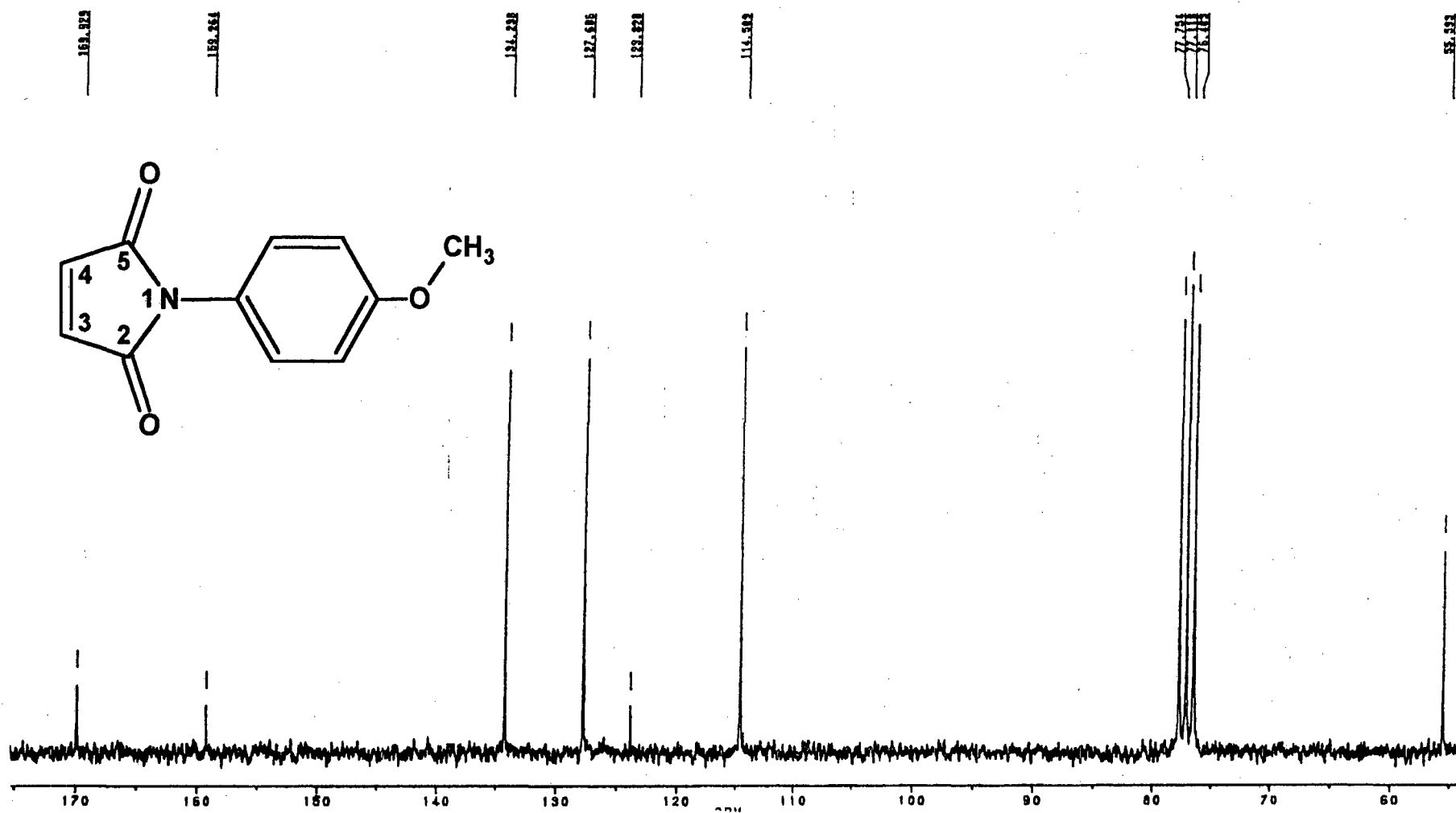


Figura 4 – Espectro de rnm^{13}C correspondente a 1-(4'-metoxifenil)-pirrol-2,5-diona (11e).

4.1.2 SUCCINIMIDAS

As succinimidas com substituinte X = 4-Cl (39b), 4-OCH₃ (39e), 4-Br (39f) e 4-NO₂ (39g), conforme descrito na parte experimental, foram obtidas através da reação de Diels-Alder, das respectivas N-fenilmaleimidas com o ciclopentadieno (38) gerado *in situ* pelo dicitlopentadieno.

Através deste método,⁵⁵ houve necessidade de acompanhar a reação por CCD até que as N-fenilmaleimidas fossem totalmente consumidas, utilizando ciclopentadieno em excesso, pelo fato das mesmas também serem insolúveis no sistema de solventes utilizados para precipitar os produtos - as succinimidas.

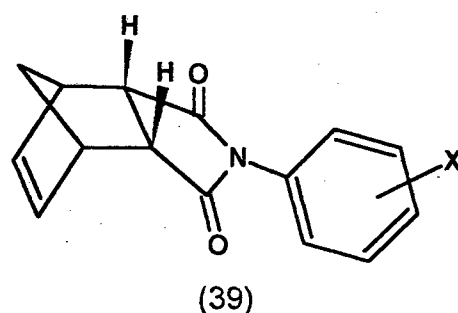
Devido ao grande período de tempo gasto no refluxo, procurou-se um método alternativo, sendo que, para a síntese das succinimidas com X = H (39a), 3,4-diCl (39c), e 4-CH₃ (39d) utilizou-se o método descrito por Chenier,¹⁷ no qual se utiliza éter etílico como solvente e ciclopentadieno, oriundo do dicitlopentadieno previamente destilado, e mantido à temperatura de - 10 °C.

Através da utilização deste método, foi possível reduzir o tempo de refluxo, para cerca de 2 horas e, além disso, não houve necessidade de conduzir as reações até as N-fenilmaleimidas serem totalmente consumidas, pelo fato das mesmas serem totalmente solúveis em éter etílico. Foram utilizadas quantidades equimolares dos reagentes de partida e após o período de refluxo, os respectivos produtos precipitados foram filtrados à vácuo e lavados com o próprio éter etílico, resultando nas correspondentes succinimidas puras sem a necessidade de recristalizações.

As mesmas apresentaram apenas uma mancha na CCD e suas estruturas foram confirmadas através de análises espectroscópicas de $\text{rmn } ^1\text{H}$, $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ e para algumas, análise elementar CHN, conforme descrito na parte experimental.

Conforme mostrado na Tabela 8, os rendimentos, para ambos os métodos utilizados, foram em torno de 70 %.

TABELA 8 – RENDIMENTO E PONTO DE FUSÃO DAS SUCCINIMIDAS



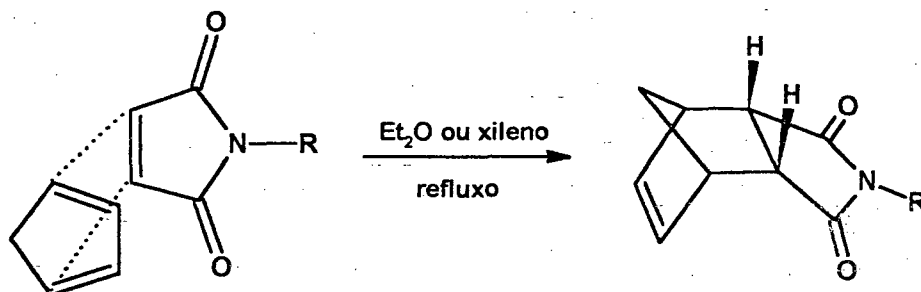
ESTRUTURA	X	R ^a (%)	P.F. (°C)	
			EXPERIMENTAL	LITERATURA ^{50,51}
39a	H	71	143,9 – 144,9	144
39b	4-Cl	63	141,4 – 142,9	-
39c	3,4-diCl	67	163,8 – 164,6	-
39d	4-CH ₃	73	158,2 – 158,6	157 – 158
39e	4-OCH ₃	75	171,6 – 173,0	169 – 170
39f	4-Br	62	149,4 – 151,6	-
39g	4-NO ₂	70	184,9 – 185,2	190 – 191

^a Rendimento após purificação em relação ao reagente limitante (N-fenilmaleimida).

Os pontos de fusão das succinimidas, sintetizadas neste trabalho, estão condizentes com os pontos de fusão, das succinimidas, encontrados na literatura.^{50,51}

Em ambas as metodologias utilizadas para a síntese das succinimidas não foram observadas, em nenhum momento, a formação da *exo*-succinimida. Durante o acompanhamento das reações, através da CCD, observou-se sempre, apenas uma mancha correspondente a um único produto. Em todas as reações formou-se exclusivamente a *endo* succinimida, o que foi confirmado pelo espectro de $\text{rmn } ^1\text{H}$ do produto bruto. De acordo com a literatura,^{5,6,12,13} o produto de adição *endo* é o mais favorecido.

No caso da síntese das succinimidas, descritas neste trabalho, o estado de transição *endo* é mais favorecido em relação ao estado de transição *exo*, devido a interação do sistema π do ciclopentadieno com o sistema π das carbonilas das *N*-fenilmaleimidas (Esquema 12).



Esquema 12 – Estado de transição *endo* para a reação do ciclopentadieno e uma *N*-fenilmaleimida.

Conforme comentadas anteriormente as estruturas das succinimidas foram confirmadas através de análises espectroscópicas. Descreve-se aqui o resultado dos espectros de $\text{rmn } ^1\text{H}$ e ^{13}C correspondente à 4-(4'-metoxifenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39e) (Figura 5 e 6) como exemplo, uma vez que para as outras succinimidas os resultados foram semelhantes.

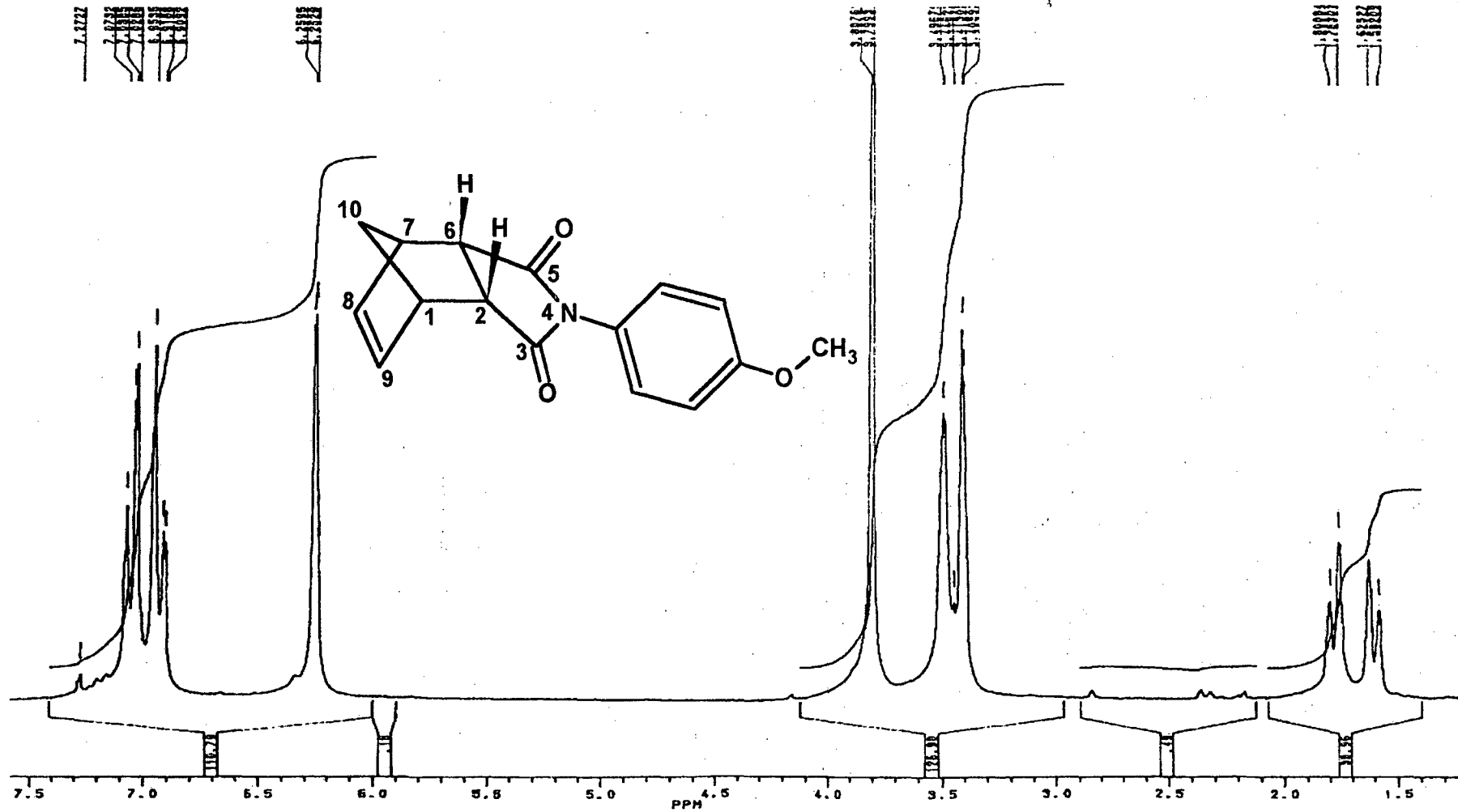


Figura 5 – Espectro de $\text{rnm } ^1\text{H}$ correspondente a 4-(4'-metoxifenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39e).

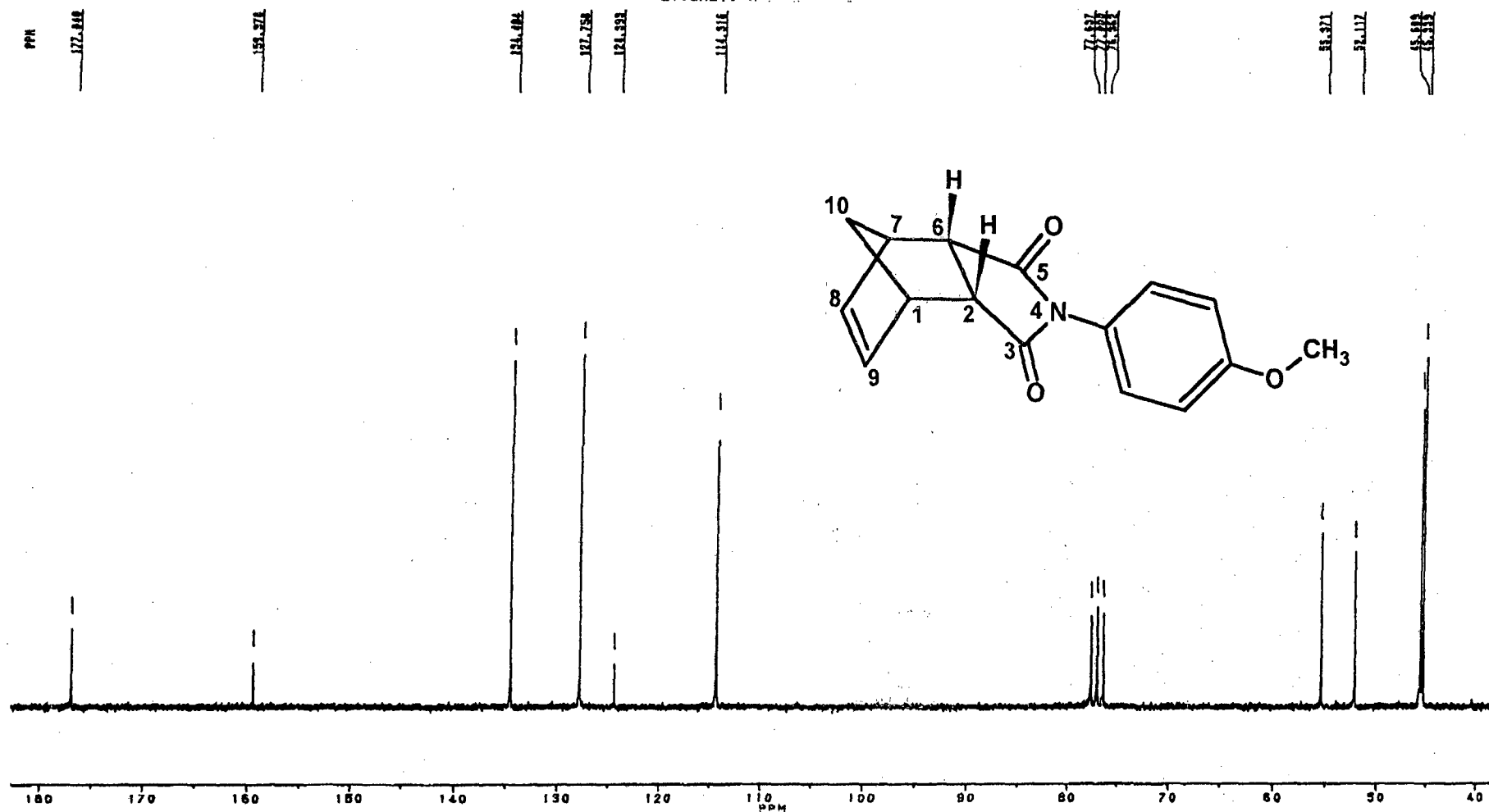


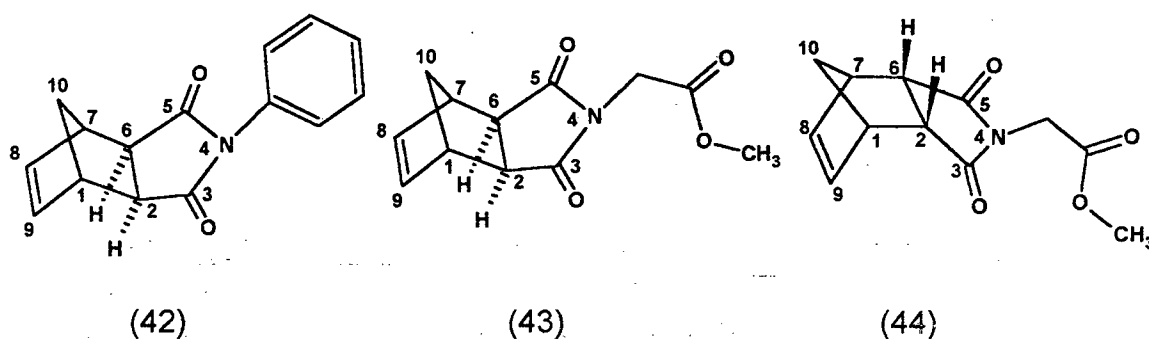
Figura 6 – Espectro de ^{13}C correspondente a 4-(4'-metoxifenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39e).

Observa-se no espectro de $\text{rmn } ^1\text{H}$ (Figura 5) dois dubletes em δ 1,63 e 1,80 ppm, correspondente aos hidrogênios ligados ao carbono **10** (CH_2 da ponte), com uma constante de acoplamento geminal $J = 8,00$ Hz aproximadamente; dois dubletes em δ 3,41 e 3,49 ppm, correspondente aos hidrogênios dos carbonos **1** e **7** e aos hidrogênios dos carbonos **2** e **6**, com uma constante de acoplamento $J = 1,50$ Hz aproximadamente; um singlete em δ 3,80 ppm, correspondentes aos hidrogênios do grupo metóxi ligado ao anel aromático; um dublete em δ 6,25 ppm, correspondente aos hidrogênios olefínicos dos carbonos **8** e **9** com uma constante de acoplamento $J = 1,50$ Hz aproximadamente; e por último dois dubletes, entre δ 6,91 e 7,07 ppm, característicos de anéis benzênicos *p*-substituídos, com uma constante de acoplamento $J = 8,90$ Hz. Um sistema $\text{AA}'\text{XX}'$, idêntico ao caso da 1-(4'-metoxifenil)-pirrol-2,5-diona (**11e**) (item 4.1.1).

O espectro de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ (Figura 6) apresenta os seguintes sinais: em δ 45,34 e 45,61 ppm correspondentes ao carbono **10** e aos carbonos **1** e **7** os quais são equivalentes entre si devido a simetria da molécula; em δ 52,12 ppm correspondente aos carbonos **2** e **6** também equivalentes; em δ 55,37 ppm correspondente ao carbono do grupo metóxi; em δ 114,32 ppm correspondente aos carbonos na posição *meta*, do anel aromático em relação ao nitrogênio, os quais são quimicamente equivalentes; em δ 124,39 ppm correspondente ao carbono *ipso* na posição **1** do anel; em δ 127,76 ppm correspondente aos carbonos na posição *orto* do anel em relação ao nitrogênio, também equivalentes entre si; em δ 159,38 ppm correspondente ao

carbono *ipso* na posição 4 do anel; em δ 134,48 ppm correspondente aos carbonos 3 e 4 da olefina, também equivalentes entre si; e por último em δ 177,04 correspondente as carbonilas 3 e 5, também equivalentes. Neste caso a atribuição dos sinais, nos espectros de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$, também foi baseada em cálculos à partir de tabelas constantes na Literatura.⁵⁴

A configuração da 4-(4'-metoxifenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6}-*endo*]dec-8-eno-3,5-diona (39e) e das outras succinimidas foi determinada por comparação de seus espectros de $\text{rmn } ^1\text{H}$ com aqueles das *exo*- (42) e (43) e *endo*-succinimidas (39a) e (44) existentes na literatura.^{7,56,57}



Para as succinimidas, *exo* (43) e *endo* (44),⁵⁶ o deslocamento químico dos hidrogênios 2 e 6 encontra-se em torno de δ 2,70 e δ 3,35 respectivamente, enquanto que para os hidrogênios 1 e 7 são muito similares (δ 3,30 – 3,40 para ambos os isômeros). No caso dos compostos *exo* (42) e *endo* (39a), o deslocamento químico dos hidrogênios 2 e 6 são δ 2,87 e δ 3,51 respectivamente, enquanto que para os hidrogênios 1 e 7 são muito similares (δ 3,42 e δ 3,45 respectivamente).^{7,57}

O sinal, em forma de dublete, exibido pelos hidrogênios 2 e 6 das succinimidas sintetizadas neste trabalho (39), indica que existe um acoplamento com os hidrogênios 1 e 7, fato este não observado no caso do composto *exo* (42), citado na literatura,⁷ devido ao ângulo diédrico ser aproximadamente 90°.

Os hidrogênios ligados ao carbono 10 (CH₂ da ponte), encontram-se em ambientes químicos diferentes e conseqüentemente apresentam deslocamentos diferentes (δ 1,63 e 1,80 ppm). Acredita-se que a dupla ligação, dos carbonos 8 e 9, produz um efeito de campo desblindando o hidrogênio cujo sinal conseqüentemente se encontra em campo mais baixo.

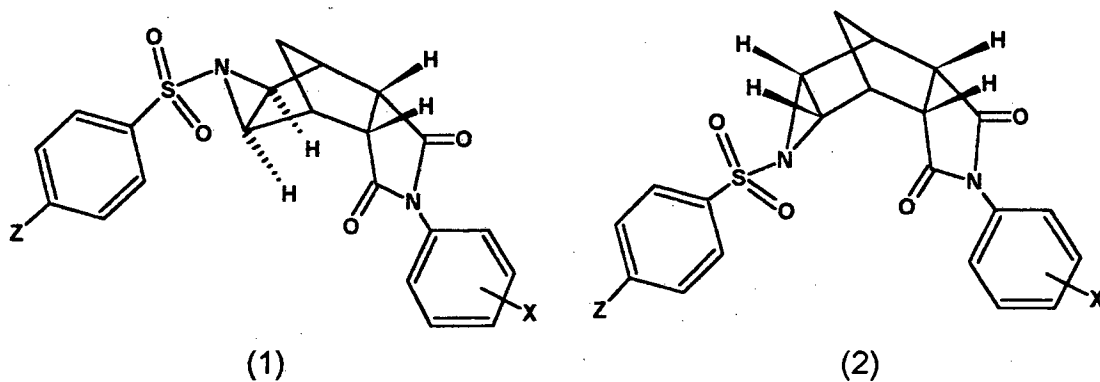
4.1.3 SULFONILAZIDAS

As sulfonilazidas foram preparadas através de um processo relativamente simples (item 3.4), pois após refluxo em metanol, dos reagentes, adicionou-se água ao meio reacional e extraiu-se o produto com clorofórmio. Após a evaporação do solvente, as sulfonilazidas foram obtidas praticamente puras, o que permitiu a utilização destas sem a necessidade de purificações adicionais.

4.1.4 AZIRIDINAS

Os resultados das sínteses das aziridinas, como pontos de fusão e rendimentos, encontram-se resumidos na Tabela 9. As análises espectroscópicas e a análise elementar foram descritas na parte experimental (item 3.5) e serão discutidas neste item.

TABELA 9 – RENDIMENTO E PONTO DE FUSÃO DAS AZIRIDINAS



SUBST.		EXO-ENDO			ENDO-ENDO		
X	Z	EST. ^a	R ^b (%)	P.F. (°C)	EST. ^a	R ^b (%)	P.F. (°C)
H	CH ₃	1a	15	250,1 – 251,3	2a	47	253,0 – 254,9
4-Cl	CH ₃	1b	18	230,3 – 231,8	2b	29	249,7 – 251,3
3,4-diCl	CH ₃	1c	26	203,5 – 204,9	2c	49	206,9 – 207,5
4-CH ₃	CH ₃	1d	18	230,7 – 231,2	2d	17	244,9 – 246,4
4-OCH ₃	CH ₃	1e	20	232,3 – 233,6	2e	28	224,6 – 225,3
4-Br	CH ₃	1f	08	217,2 – 218,1	2f	07	219,2 – 220,0
4-NO ₂	CH ₃	1g	08	266,7 – 266,9	2g	10	216,9 – 217,1
4-Br	Br	1h	27	270,1 – 271,4	2h	10	237,7 – 238,2

^a Numeração correspondente à cada estrutura;

^b Rendimento após purificação em relação ao reagente limitante (succinimida).

Na síntese das aziridinas (1a) e (2a), a reação foi efetuada partindo-se da 4-fenil-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39a) (0,00405 mol) e *p*-toluenossulfonilazida (0,00558 mol) submetendo-se a 15 h de refluxo em acetonitrila, conforme Esquema 11 (item 3.5).

A reação foi acompanhada por CCD até que o reagente limitante, a succinimida, fosse totalmente consumido. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com éter de petróleo, resultando num rendimento bruto de 91 %.

Através da CCD observou-se o aparecimento de três manchas sendo uma delas correspondente a *p*-toluenossulfonilazida, a qual foi utilizada em excesso, e as outras duas correspondentes aos compostos (1a) e (2a).

Numa tentativa de separar a *p*-toluenossulfonilazida por solubilidade, a mistura sólida dos três compostos foi lavada com clorofórmio. Ao contrário do que se esperava, observou-se que no funil ficou retido um sólido branco que apresentou apenas uma mancha na CCD. Submetendo-se a uma análise de $\text{rmn } ^1\text{H}$ constatou-se tratar do isômero *endo-endo* (2a).

A solução de clorofórmio resultante da filtração continuou apresentando três manchas na CCD indicando que parte do isômero *endo-endo* solubilizou juntamente com a *p*-toluenossulfonilazida e o isômero *exo-endo* (1a). Evaporando-se o solvente e tratando-se novamente com clorofórmio foi possível isolar mais uma pequena quantidade do isômero *endo-endo*. Com este procedimento isolou-se o isômero *endo-endo* com um rendimento de 47 % em relação ao reagente limitante succinimida.

A mistura restante, ainda contendo os três produtos, depois de evaporação do solvente, foi submetida à recristalização numa mistura de clorofórmio / metanol. Desta maneira conseguiu-se após a filtração, eliminar a *p*-toluenossulfonilazida. Agora a mistura, dos dois isômeros, foi submetida à

cromatografia de coluna (eluente: acetato de etila / acetona / hexano 30 : 15 : 55 %) conseguindo-se isolar somente o produto *exo-endo* (1a) na forma pura, com rendimento de 15 % em relação ao reagente de partida limitante succinimida.

A outra fração da coluna indicou a presença da mistura *endo-endo* e *exo-endo*, não se conseguindo, portanto separar o isômero *endo-endo* por coluna.

O rendimento relativamente baixo do isômero *exo-endo* deve-se em parte à perda na forma de mistura, e principalmente à perda por retenção na coluna.

A síntese dos compostos, (1b) e (2b) X = 4-Cl e Z = CH₃, foi realizada com 18 h de refluxo. A CCD mostrou neste caso, três manchas na placa além da mancha correspondente a *p*-toluenossulfonilazida (a succinimida havia sido totalmente consumida).

Uma fração do composto *endo-endo* (2b) foi separada, da mesma forma que o (2a) descrito anteriormente, só que desta vez, lavando-a com acetato de etila devido a sua baixa solubilidade neste solvente. Com este procedimento obteve-se o isômero *endo-endo* puro com rendimento de 29 % em relação ao reagente de partida limitante succinimida.

A mistura restante continuou apresentando quatro manchas na placa de CCD, sendo uma delas correspondente a *p*-toluenossulfonilazida, outras duas correspondente aos isômeros (2b) remanescente e (1b) e a outra correspondente à um composto desconhecido.

Esta mistura sólida foi colocada num funil sinterizado e lavada com éter etílico. Através deste procedimento obteve-se uma fração do isômero *exo-endo* (1b) puro e com rendimento de 18 % em relação ao reagente de partida limitante succinimida, e o filtrado foi desprezado.

Para os compostos (1c) e (2c) $X = 3,4\text{-diCl}$ e $Z = \text{CH}_3$, também foram necessárias 18 h de refluxo para que toda a succinimida fosse consumida. Neste caso a CCD apresentou três manchas, sendo uma delas correspondente a *p*-toluenossulfonilazida e as outras duas correspondentes aos isômeros. Uma fração do composto (2c), isômero *endo-endo*, foi separado por diferença de solubilidade, lavando-se a mistura sucessivas vezes com uma mistura de diclorometano e éter de petróleo (20 : 80 %).

O sólido restante, resultante deste processo, foi submetido a uma coluna cromatográfica (eluente: diclorometano / éter de petróleo 20 : 80 %), onde foi possível separar uma fração do composto *exo-endo* (1c) com 26 % de rendimento. Devido à pequena quantidade do isômero *endo-endo* (2c), presente nesta última mistura, não foi possível separar, por coluna, nenhuma fração do mesmo.

Na síntese dos compostos (1d) e (2d) $X = Z = \text{CH}_3$, foram necessárias 20 h de refluxo. Inicialmente a mistura dos isômeros foi submetida à sucessivas recristalizações com diclorometano e éter de petróleo. Conseguiu-se assim eliminar a *p*-toluenossulfonilazida. A CCD apresentou apenas duas manchas correspondentes aos isômeros *exo-endo* e *endo-endo*.

Devido a este procedimento inicial houve provavelmente perda dos compostos isoméricos.

A mistura dos dois isômeros foi lavada, em um funil sinterizado com uma mistura de diclorometano e éter de petróleo, e desta forma obteve-se uma fração, desta vez, do composto *exo-endo* (1d) puro com rendimento de 18 %. Provavelmente, se este procedimento fosse efetuado antes das tentativas de recristalizações, o rendimento teria sido maior. O outro isômero (2d) foi separado por meio de uma coluna cromatográfica (eluente: diclorometano / acetato de etila 10 : 90 %), com 17 % de rendimento.

Os compostos (1e) e (2e) foram sintetizados com apenas 9 h de refluxo e após uma recristalização com acetato de etila e éter de petróleo foi possível obtê-los sem a *p*-toluenossulfonilazida com um rendimento bruto de 65 %. Estes compostos apresentaram solubilidade semelhante e relativamente maior do que os outros em solventes como clorofórmio, diclorometano e acetato de etila, não sendo possível a separação por diferença de solubilidade. Através de uma coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 50 : 50 %), obteve-se uma fração de cada um dos isômeros puros e com rendimentos de 20 e 28 % para (1e) e (2e) respectivamente.

Na síntese dos compostos (1f) e (2f) X = 4-Br e Z = CH₃, após 14 h de refluxo toda a succinimida foi consumida, mas ao contrário das outras reações, os produtos não precipitaram no meio reacional (acetonitrila). Foi necessário adicionar éter de petróleo para que isto ocorresse. O precipitado foi filtrado e lavado com o próprio éter de petróleo. As tentativas de separação por diferença de solubilidade também não tiveram sucesso neste caso. Após

sucessivas recristalizações, com clorofórmio e metanol, separou-se a *p*-toluenossulfonilazida da mistura contendo os isômeros.

Os isômeros foram separados, um do outro, através de uma coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 50 : 50 %) e cada um deles foi ainda recristalizado em acetato de etila e éter de petróleo, sendo que somente desta forma foi possível obter os compostos puros. Os rendimentos foram de 8 e 7 % para (1f) e (2f) respectivamente.

Nesta reação, assim como em todas as outras, foi escolhido um sistema de solventes, para a realização da coluna cromatográfica, com a melhor resolução possível, testadas em placas de CCD anteriormente. Mesmo assim os *r.f.* para os isômeros sempre foram muito próximos, dificultando a separação dos mesmos na coluna. O rendimento desta reação poderia ser melhorado desde que os compostos fossem submetidos a uma coluna logo após serem retirados do meio reacional, porém também neste caso o *r.f.* da *p*-toluenossulfonilazida era em geral próximo ao *r.f.* de um dos isômeros.

A síntese dos compostos (1g) e (2g) X = 4-NO₂ e Z = CH₃, foi relativamente mais difícil do que as outras, depois de 28 h de refluxo, a succinimida ainda não havia sido totalmente consumida. A CCD (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 60 : 40 %) mostrou que haviam três manchas, além das correspondentes aos reagentes de partida. Uma separação por coluna nesta etapa seria inviável, uma vez que os *r.f.* da succinimida e dos isômeros não apresentavam uma boa resolução e, além disso, havia uma outra mancha correspondente a uma substância não identificada.

Depois de sucessivas recristalizações em acetato de etila e éter de petróleo, foi possível eliminar os reagentes de partida. Como consequência, o rendimento bruto da mistura restante em relação ao reagente de partida limitante diminuiu sensivelmente (46 %). A mistura então foi submetida a uma coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 60 : 40 %) e obteve-se uma fração de cada um dos isômeros puros com rendimentos de 8 e 10 % para (1g) e (2g) respectivamente. Não foi possível isolar a substância responsável pela outra mancha na CCD, devido a sua baixa concentração, não sendo possível também identificá-la. Sendo assim, não foi descoberto se a mesma tratava-se de um subproduto da reação ou apenas um contaminante.

Os compostos (1h) e (2h) X = Z = 4-Br, foram sintetizados, a partir da reação da 4-(4'-bromofenil)-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-eno-3,5-diona (39f), só que desta vez, com a *p*-bromofenilsulfonilazida. Neste caso também foi relativamente difícil separar a *p*-bromofenilsulfonilazida da mistura contendo os isômeros, bem como separar um isômero do outro.

Obteve-se a mistura com apenas os dois isômeros, somente após sucessivas recristalizações em acetato de etila e éter de petróleo. Realizou-se então uma coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila / éter de petróleo 50 : 50 %). Obteve-se o composto (1h) puro, somente após recristalização em acetato de etila e éter de petróleo, com rendimento de 27 %. O composto (2h) foi obtido puro, depois de recristalizado em acetona e hexano, com rendimento de apenas 10 %.

A formação de isômeros foi detectada, inicialmente, por CCD em todas as reações das aziridinas e, posteriormente, confirmada através de análises espectroscópicas de $\text{rmn } ^1\text{H}$, $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ e análise elementar CHN.

Devido a semelhança dos espectros, será descrito aqui apenas o resultado de $\text{rmn } ^1\text{H}$ e ^{13}C correspondente aos compostos *exo-endo* (1b) e *endo-endo* (2b) aziridinas.

A Figura 7 mostra o espectro de $\text{rmn } ^1\text{H}$ para o composto *exo-endo* (1b) X = 4-Cl, onde se pode observar:

a) dois dubletes em δ 1,19 e 1,86 ppm, correspondente aos hidrogênios ligados ao carbono **11** (CH_2 da ponte), os quais acoplam entre si, com uma constante de acoplamento $J = 10,6$ Hz, e com os hidrogênios ligados aos carbonos **1** e **7**, cuja constante não foi possível calcular devido a baixa resolução do espectro;

b) um singlete em δ 2,46 ppm, correspondente aos hidrogênios do grupo CH_3 ligado ao anel aromático;

c) um singlete em δ 3,03 ppm, correspondente aos hidrogênios dos carbonos **8** e **10**, os quais não acoplam com os hidrogênios dos carbonos **1** e **7** devido ao ângulo diédrico entre eles ser aproximadamente 90° ;

d) um singlete alargado em δ 3,11 ppm, correspondente aos hidrogênios ligados aos carbonos **1** e **7**, os quais acoplam com os hidrogênios ligados aos carbonos **11**, **2** e **6**, cujas constantes de acoplamento não foram calculadas devido a baixa resolução do espectro;

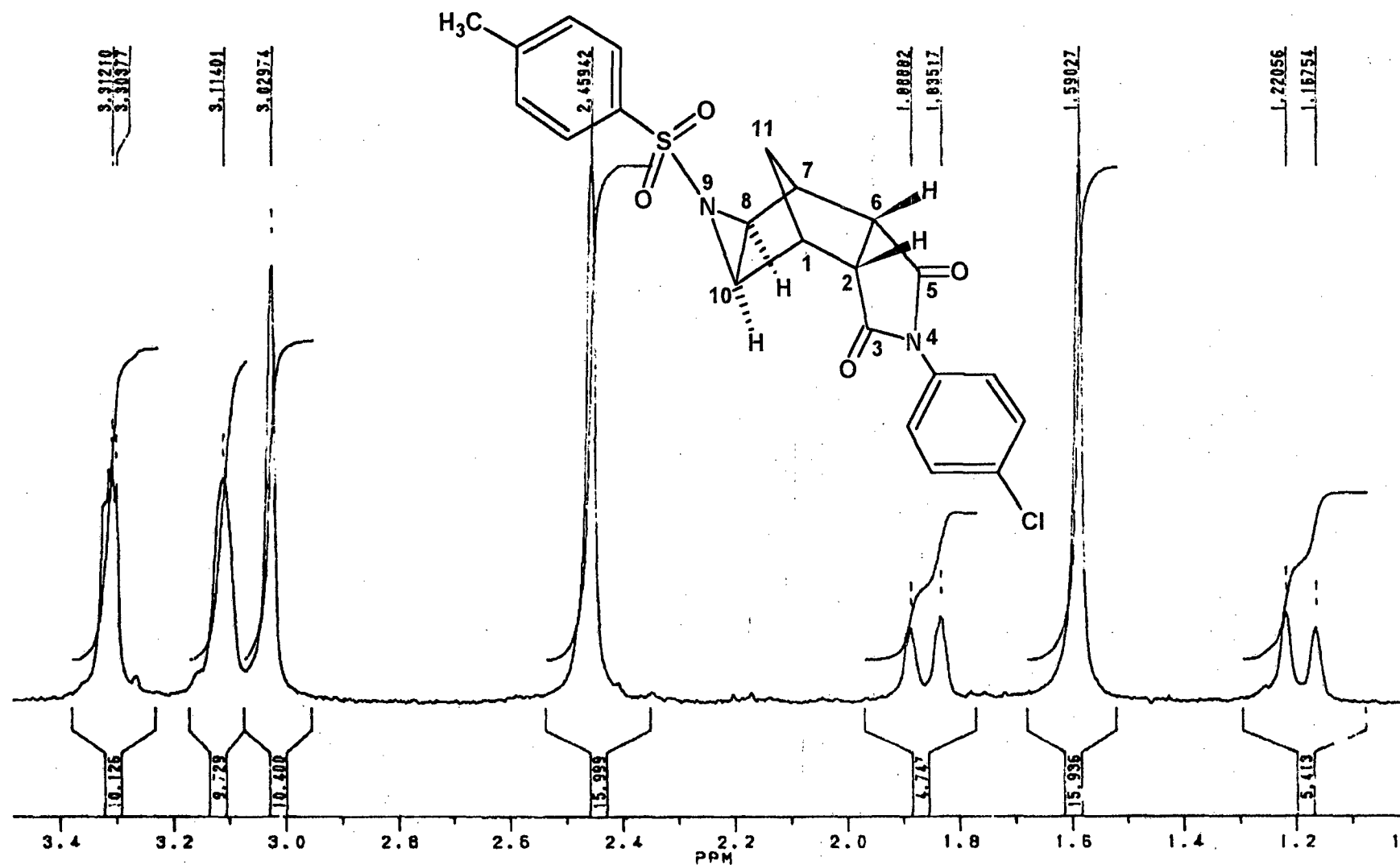


Figura 7 – Espectro de rnm^1H do composto exo, endo aziridina (1b) X = 4-Cl e Z = CH_3 .

e) um multiplete em δ 3,31 ppm, correspondente aos hidrogênios dos carbonos **2** e **6**, que acoplam com os hidrogênios dos carbonos **1** e **7**.

f) Por último dois dubletes, em δ 7,11 e 7,46 ppm, com uma constante de acoplamento $J = 8,60$ Hz e outros dois em 7,35 e 7,77 ppm, com uma constante de acoplamento $J = 8,20$ Hz, correspondentes aos dois anéis benzênicos *p*-substituídos. Um sistema AA'XX', idêntico ao caso da 1-(4'-metoxifenil)-pirrol-2,5-diona (11e) (item 4.1.1). Este último grupo de sinais não aparece na Figura 7, pois este espectro traz somente uma parte expandida entre $\delta = 1$ e $\delta = 4$ ppm, para melhor observação.

g) O sinal na forma de singlete em δ 1,59 ppm, corresponde à água presente no solvente deuterado (CDCl_3) utilizado.

A Figura 8 mostra o espectro de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ para o composto exo-endo (1b) X = 4-Cl, onde se pode observar os seguintes sinais:

a) em δ 21,64 ppm correspondente ao carbono do grupo metil ligado ao anel aromático;

b) em δ 31,51 ppm correspondente ao carbono **11**, CH_2 da ponte;

c) em δ 37,25 ppm correspondente aos carbonos **1** e **7** os quais são equivalentes entre si devido a simetria da molécula;

d) em δ 38,75 ppm correspondente aos carbonos **8** e **10** também equivalentes entre si;

e) em δ 47,12 ppm correspondente aos carbonos **2** e **6** também equivalentes;

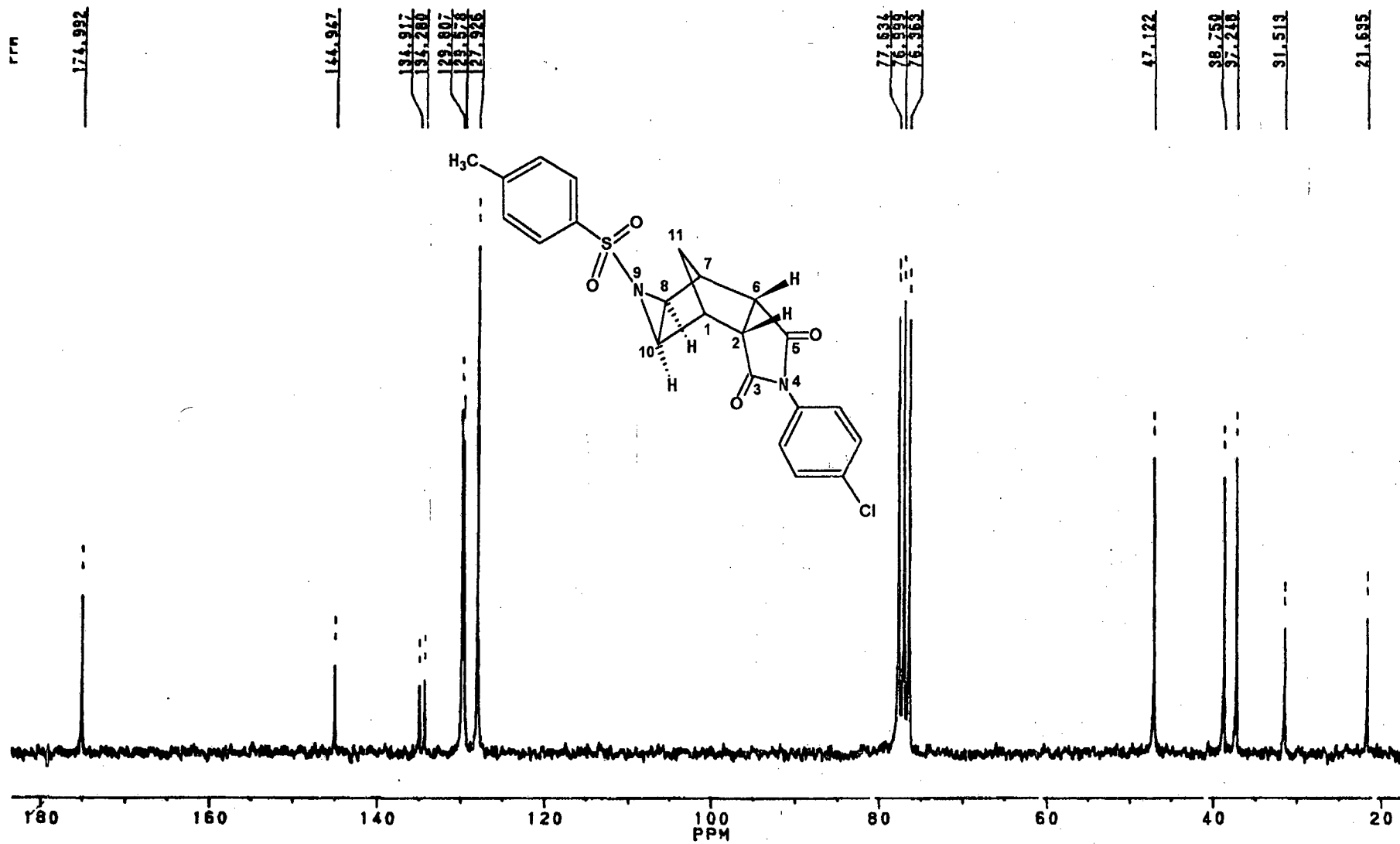


Figura 8 – Espectro de rmn^{13}C do composto *exo, endo* aziridina (1b) X = 4-Cl e Z = CH_3 .

f) em δ 127,93; 129,58; 129,81; 134,28; 134,92 e 144,95 correspondente aos carbonos dos anéis aromáticos.

g) em δ 174,99 ppm correspondente as carbonilas **3** e **5**, também equivalentes.

A Figura 9 mostra, o espectro de $\text{rmn } ^1\text{H}$ para a aziridina *endo-endo* (**2b**) X = 4-Cl, onde se pode observar:

a) dois dubletes em δ 1,93 e 2,32 ppm, correspondente aos hidrogênios ligados ao carbono **11** (CH_2 da ponte), os quais acoplam entre si com uma constante de acoplamento $J = 10,0$ Hz, e com os hidrogênios ligados aos carbonos **1** e **7** cuja constante não foi possível calcular devido a baixa resolução do espectro. É importante notar que um dos dubletes encontra-se em δ 1,93 ppm, um valor muito próximo de um dos dubletes do composto *exo-endo* (δ 1,86 ppm). Acredita-se que estes dubletes em ambos os compostos correspondam aos hidrogênios voltados para a parte do anel imídico da molécula. Já os outros dois dubletes encontram-se em regiões bastante distintas do espectro (1,19 para o composto *exo-endo* e 2,32 para o composto *endo-endo*). Neste caso acredita-se que o hidrogênio no composto *exo-endo* esteja sofrendo um efeito de campo proporcionado pelo grupo sulfonila, efeito este de blindagem e que o hidrogênio do composto *endo-endo* não está sujeito devido à conformação da molécula;

b) um singlete em δ 2,34 ppm, correspondente aos hidrogênios do grupo CH_3 ligado ao anel aromático;

c) um singlete alargado em δ 3,10 ppm, correspondente aos hidrogênios ligados aos carbonos 1 e 7, os quais acoplam com os hidrogênios ligados aos carbonos 11, 2 e 6 e neste caso também com os hidrogênios dos carbonos 8 e 10, o que difere do isômero anteriormente descrito;

d) um multiplete em δ 3,22 ppm, correspondente aos hidrogênios dos carbonos 8 e 10, os quais acoplam com os hidrogênios dos carbonos 1 e 7 e em menor extensão com os hidrogênios dos carbonos 2 e 6, devido a estes se encontrarem em forma de W. Este sinal corresponde a uma das principais diferenças entre os isômeros, pois é observado em campo relativamente mais baixo, aparecendo após o sinal correspondente aos hidrogênios dos carbonos 1 e 7. Além disso, apresenta um acoplamento significativo com os hidrogênios dos carbonos 1 e 7, devido ao ângulo diédrico, neste caso, estar mais próximo de 0 do que 90°;

e) um singlete alargado em δ 3,56 ppm, correspondente aos hidrogênios dos carbonos 2 e 6, os quais, conseqüentemente acoplam com os hidrogênios dos carbonos 1, 7, 8 e 10. Estes hidrogênios encontram-se relativamente mais desblindados devido ao efeito anisotrópico proporcionado pelas carbonilas. Para outros compostos da série, este singlete alargado aparece como um multiplete.

f) Observa-se ainda um grupo de picos entre δ 7,04 e 7,54 ppm, correspondentes aos hidrogênios dos anéis benzênicos, os quais não aparecem na Figura 9.

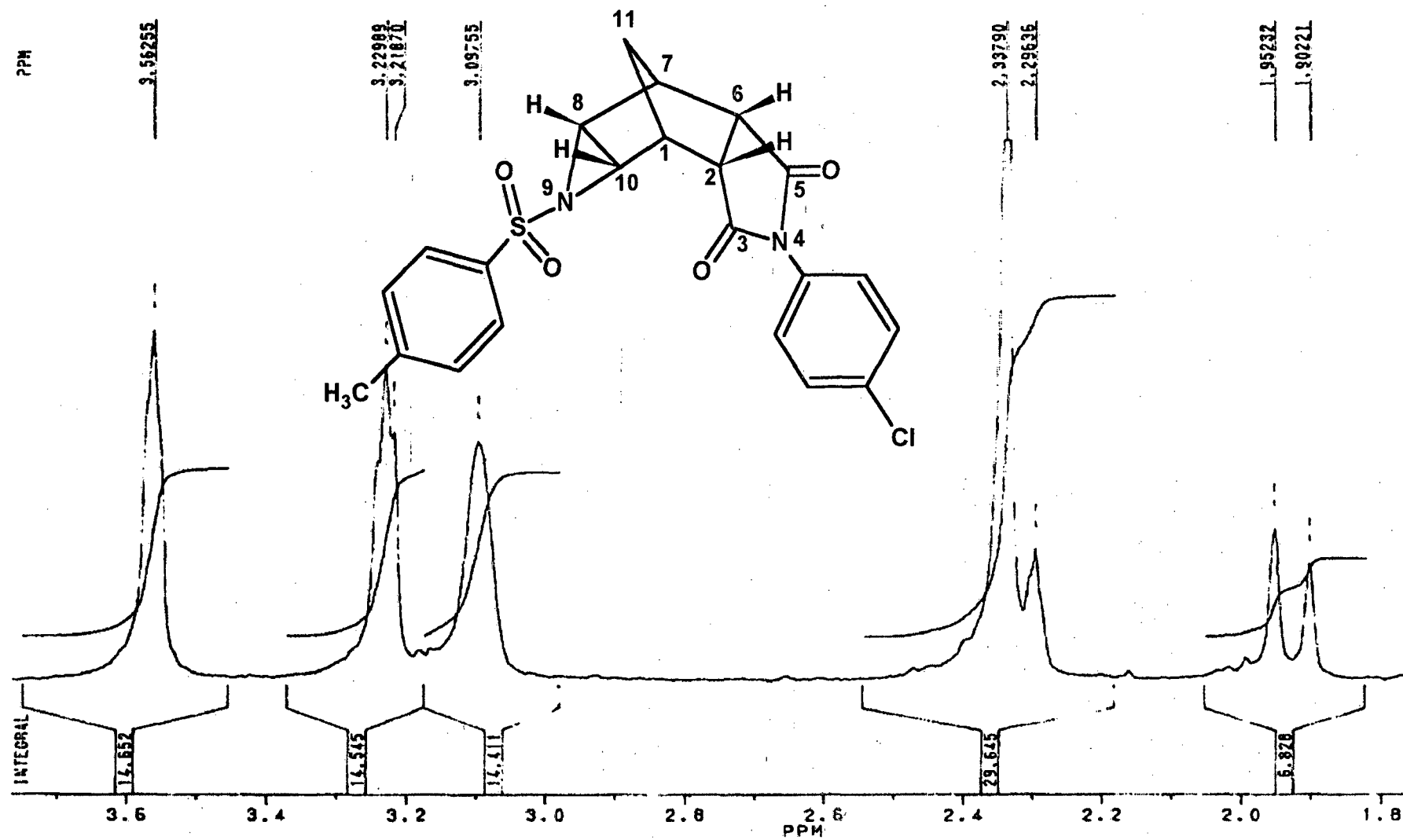


Figura 9 – Espectro de rnm^1H do composto endo, endo aziridina (2b) X = 4-Cl e Z = CH₃.

A Figura 10 mostra o espectro de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ para o composto *endo*-endo (2b) X = 4-Cl, onde se pode observar os seguintes sinais:

a) em δ 21,58 ppm correspondente ao carbono do grupo metil ligado ao anel aromático;

b) em δ 40,03 ppm correspondente ao carbono **11**, CH_2 da ponte;

c) em δ 47,98 ppm correspondente aos carbonos **1** e **7** os quais são equivalentes entre si devido a simetria da molécula;

d) em δ 49,63 ppm correspondente aos carbonos **8** e **10** também equivalentes entre si;

e) em δ 55,17 ppm correspondente aos carbonos **2** e **6** também equivalentes;

f) em δ 127,22; 128,26; 128,72; 129,43; 131,10; 132,52; 133,12 e 145,08 correspondente aos carbonos dos anéis aromáticos.

g) em δ 174,86 ppm correspondente as carbonilas **3** e **5**, também equivalentes.

Realizou-se uma análise espectroscópica de $\text{rmn } ^1\text{H}$ em duas dimensões (COSY) para os compostos acima descritos, a qual contribuiu para a caracterização das estruturas e a confirmação dos acoplamentos.

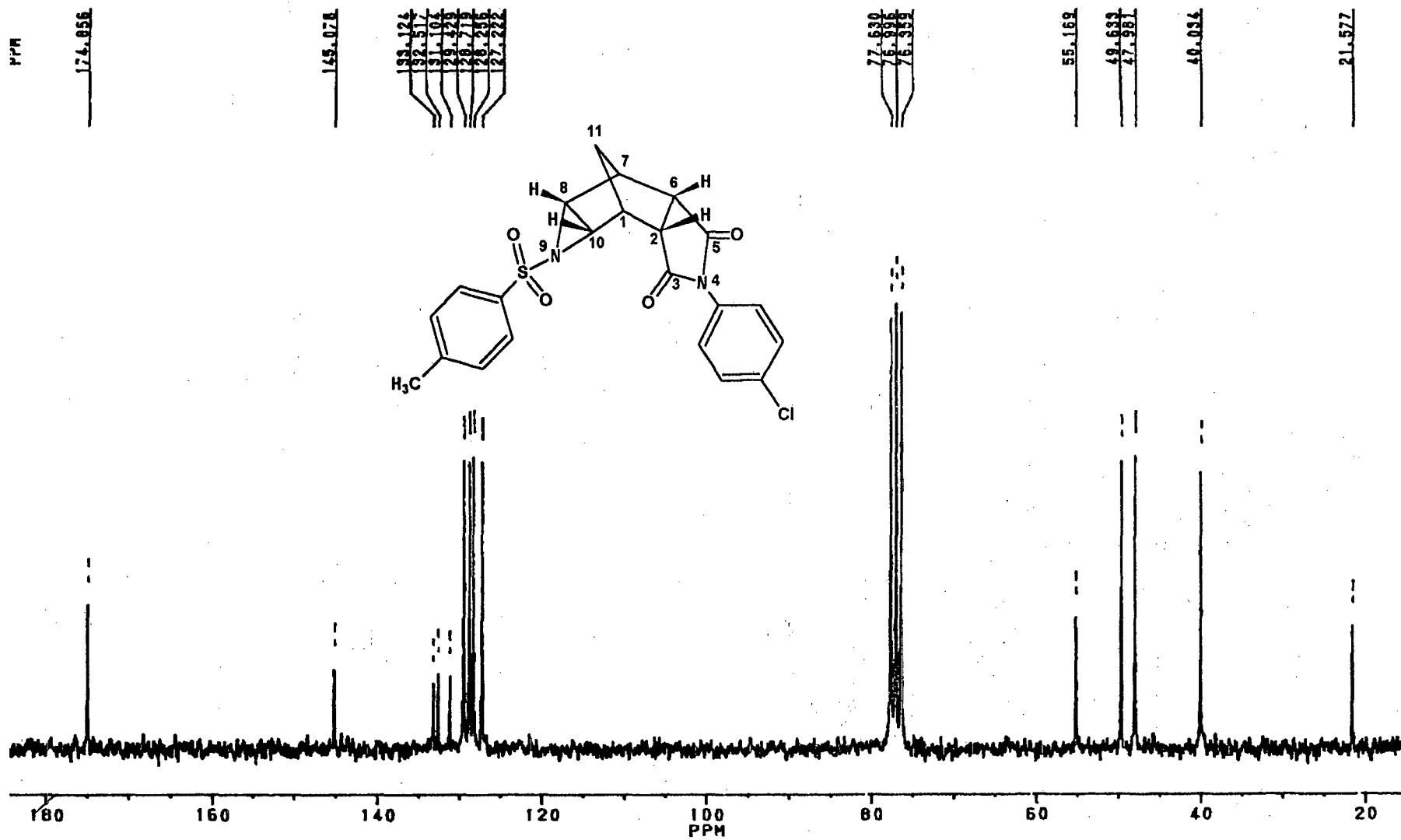


Figura 10 – Espectro de $mn^{13}C$ do composto endo, endo aziridina (2b) X = 4-Cl e Z = CH₃.

A Figura 11 mostra o espectro (COSY) da aziridina *exo-endo* (1b) X = 4-Cl, onde se observa que dentre o grupo de três sinais entre δ 2,5 e 3,5 ppm, o primeiro, da direita para a esquerda, mostra que os hidrogênios correspondentes a ele não apresentam nenhum acoplamento e sendo assim o mesmo foi atribuído aos hidrogênios dos carbonos **8** e **10**. O segundo sinal mostra que seus hidrogênios acoplam com os hidrogênios responsáveis pelo terceiro sinal e com os hidrogênios do carbono **11** (os dois dubletes em δ 1,2 e 1,9 ppm), e por isso este sinal foi atribuído aos hidrogênios dos carbonos **1** e **7**.

Por último, os hidrogênios, responsáveis pelo terceiro sinal, conseqüentemente acoplam com os hidrogênios responsáveis pelo segundo e pelo fato desse sinal se encontrar em campo relativamente mais baixo do que os outros em ambos os espectros, este foi atribuído aos hidrogênios dos carbonos **2** e **6**. Acredita-se que estes hidrogênios estejam sendo desblindados pelo efeito anisotrópico proporcionado pelas carbonilas.

A Figura 12 mostra o espectro (COSY) da aziridina *endo-endo* (2b) X = 4-Cl, onde se observa que dentre o grupo de três sinais entre δ 3,0 e 4,0 ppm, neste caso, diferente do anteriormente descrito, os hidrogênios responsáveis pelo primeiro sinal (da direita para esquerda) acoplam com os hidrogênios responsáveis pelos outros dois sinais nesta região e também com os hidrogênios do carbono **11** (os dois dubletes em δ 1,93 e 2,32 ppm). Sendo assim este sinal foi atribuído aos hidrogênios dos carbonos **1** e **7**. Os hidrogênios responsáveis pelo segundo sinal acoplam conseqüentemente com os do primeiro e em menor extensão com os do terceiro e por isso ele foi atribuído aos hidrogênios dos carbonos **8** e **10**.

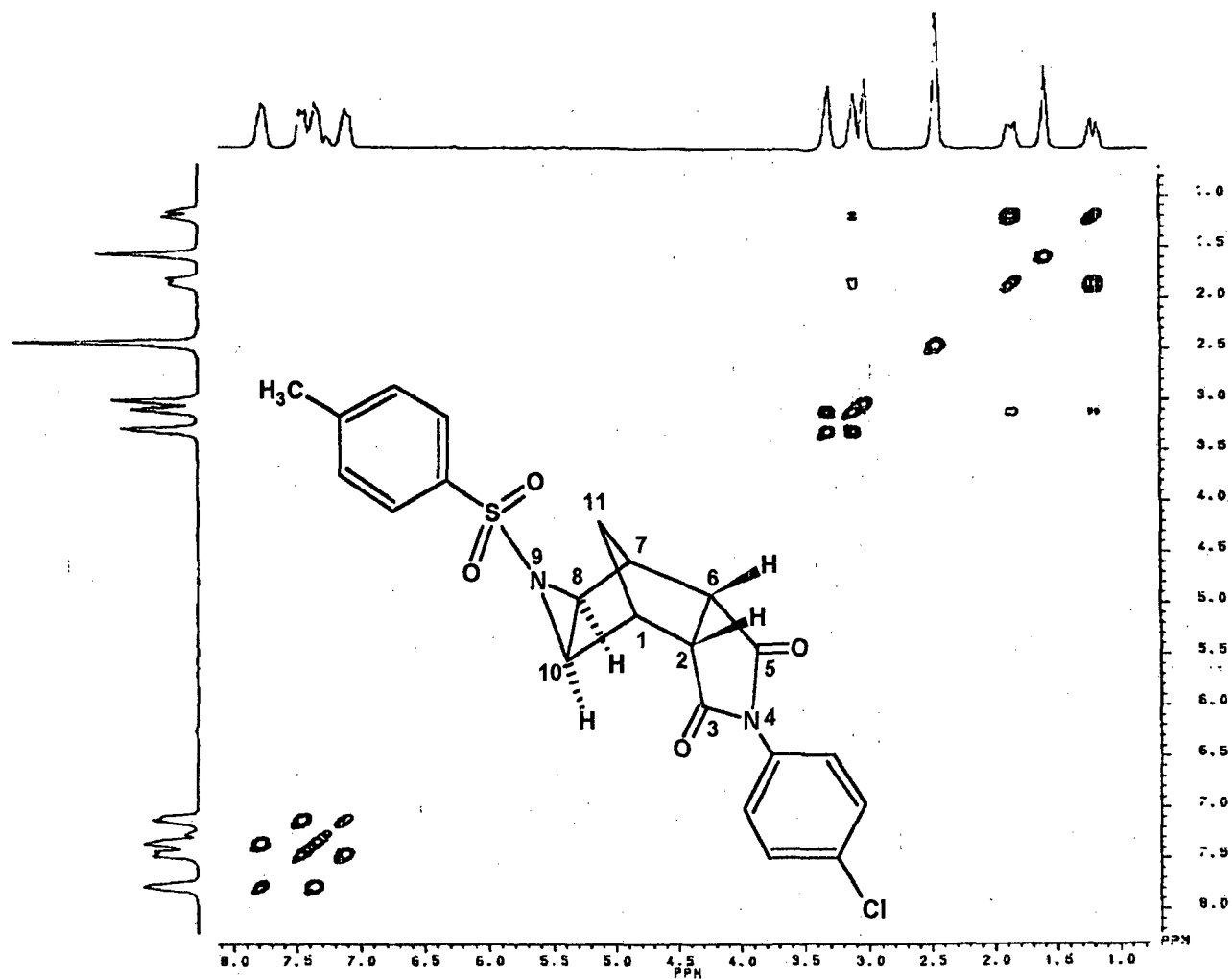


Figura 11 – Espectro de rmn^1H em duas dimensões (COSY) do composto *exo, endo* aziridina (1b) $X = 4\text{-Cl}$ e $Z = \text{CH}_3$.

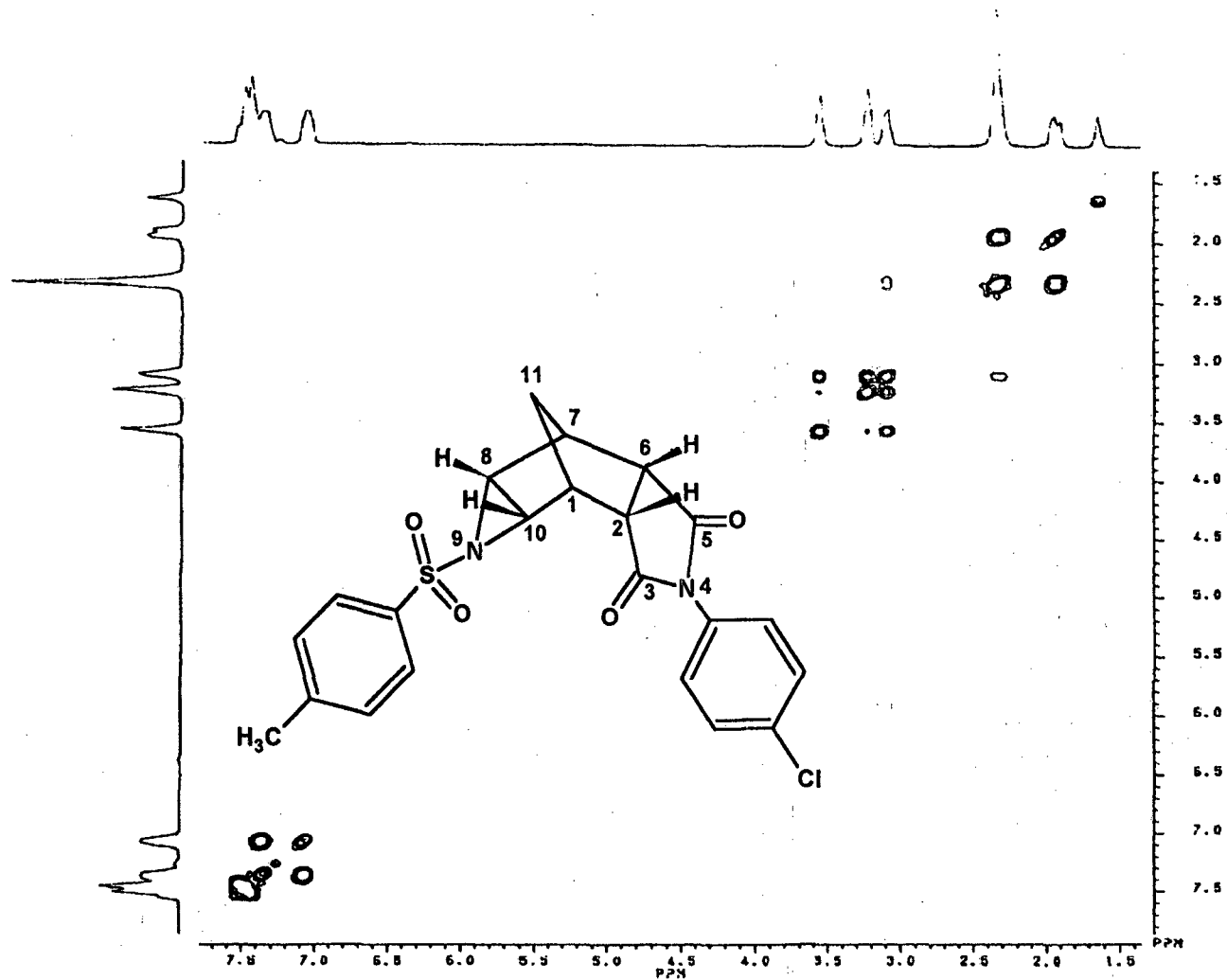


Figura 12 – Espectro de $\text{rmn } ^1\text{H}$ em duas dimensões (COSY) do composto endo, endo aziridina (2b) X = 4-Cl e Z = CH_3 .

Por último os hidrogênios responsáveis pelo terceiro sinal conseqüentemente acoplam com os hidrogênios responsáveis pelo segundo sinal e mais fortemente com os hidrogênios do primeiro. Neste caso também se acredita que este sinal corresponde aos hidrogênios dos carbonos 2 e 6 devido ao efeito anisotrópico das carbonilas.

Realizou-se para o composto *exo-endo* aziridina (1a), X = H, uma análise de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ DEPT (Acoplamento distorcido por transferência de polarização) 90 e 135 ° com o objetivo de atribuir os sinais de forma correta.

A Figura 13 mostra o espectro de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ normal para o composto. A Figura 14 mostra o espectro de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ – DEPT 90°, no qual aparecem somente os carbonos terciários. Sendo assim os sinais que se encontram em δ 37,98; 39,39 e 47,78 ppm correspondem aos carbonos 1, 2, 6, 7, 8 e 10. A atribuição de qual sinal corresponde a qual carbono foi efetuada baseando-se em tabelas constantes na literatura.⁵⁴

A Figura 15 mostra o espectro de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ – DEPT 135°, no qual os carbonos secundários aparecem voltados para a parte de baixo do espectro. Desta forma, conclui-se que, o sinal em δ 32,25 ppm corresponde ao carbono 11 (grupo CH_2 da ponte). Por eliminação e pelo valor do deslocamento químico, deduz-se que o sinal em δ 22,35 ppm corresponde ao grupo metil ligado ao anel benzênico.

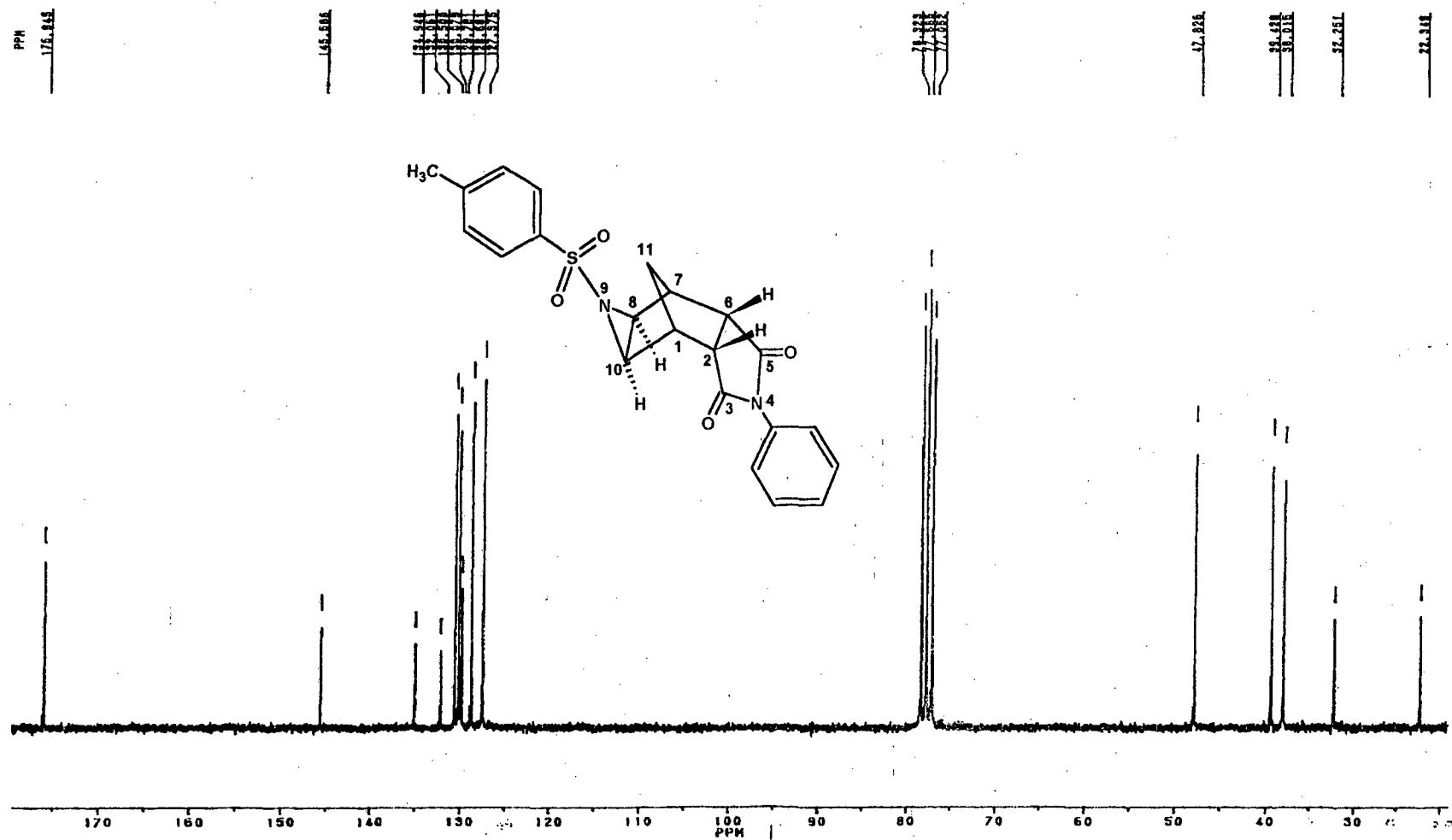


Figura 13 – Espectro de $mn^{13}\text{C}$ do composto exo-endo aziridina (1a) $X = \text{H}$ e $Z = \text{CH}_3$.

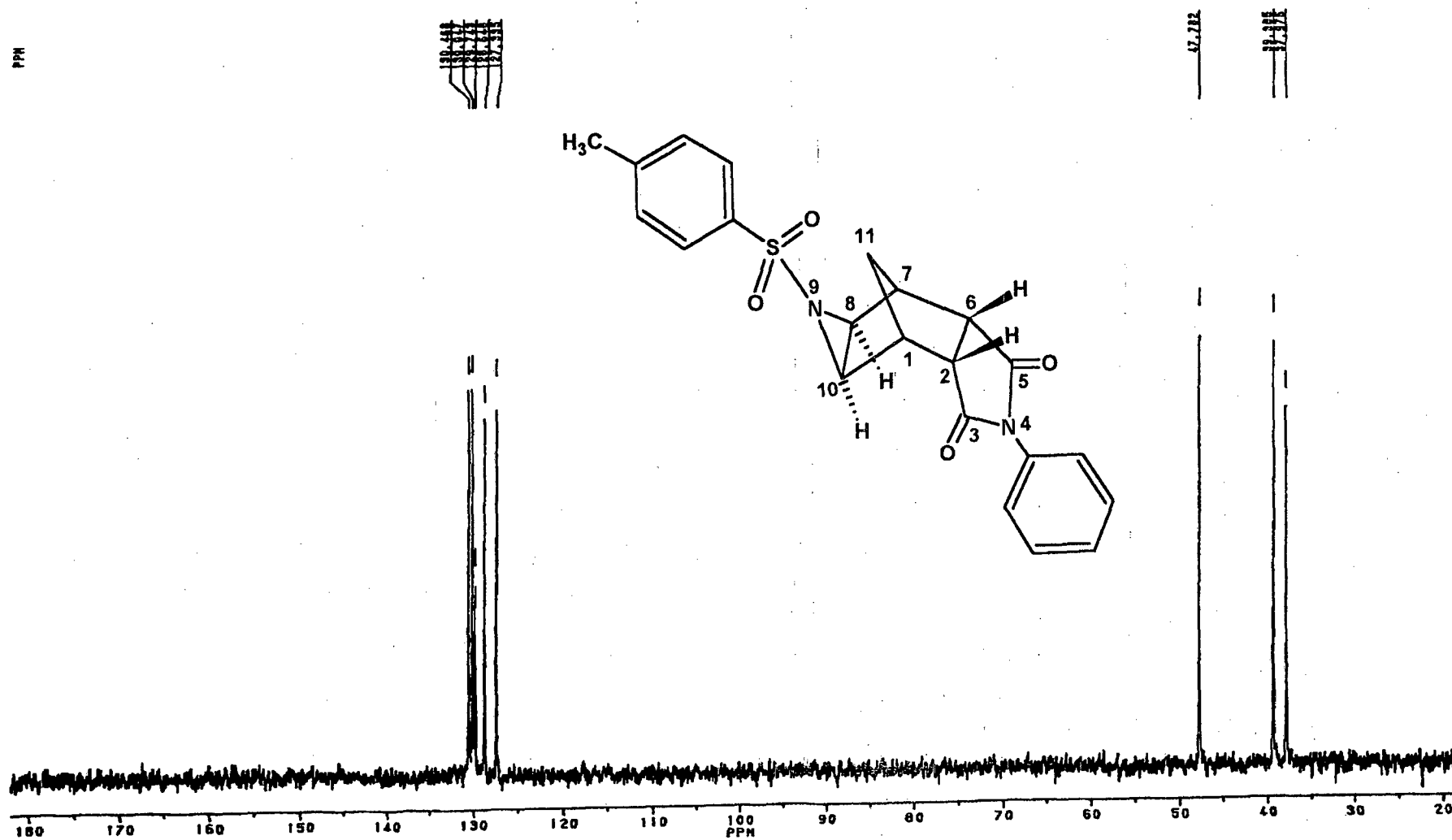


Figura 14 – Espectro de rnm^{13}C (DEPT 90°) do composto *exo, endo* aziridina (1a) X = H e Z = CH₃.

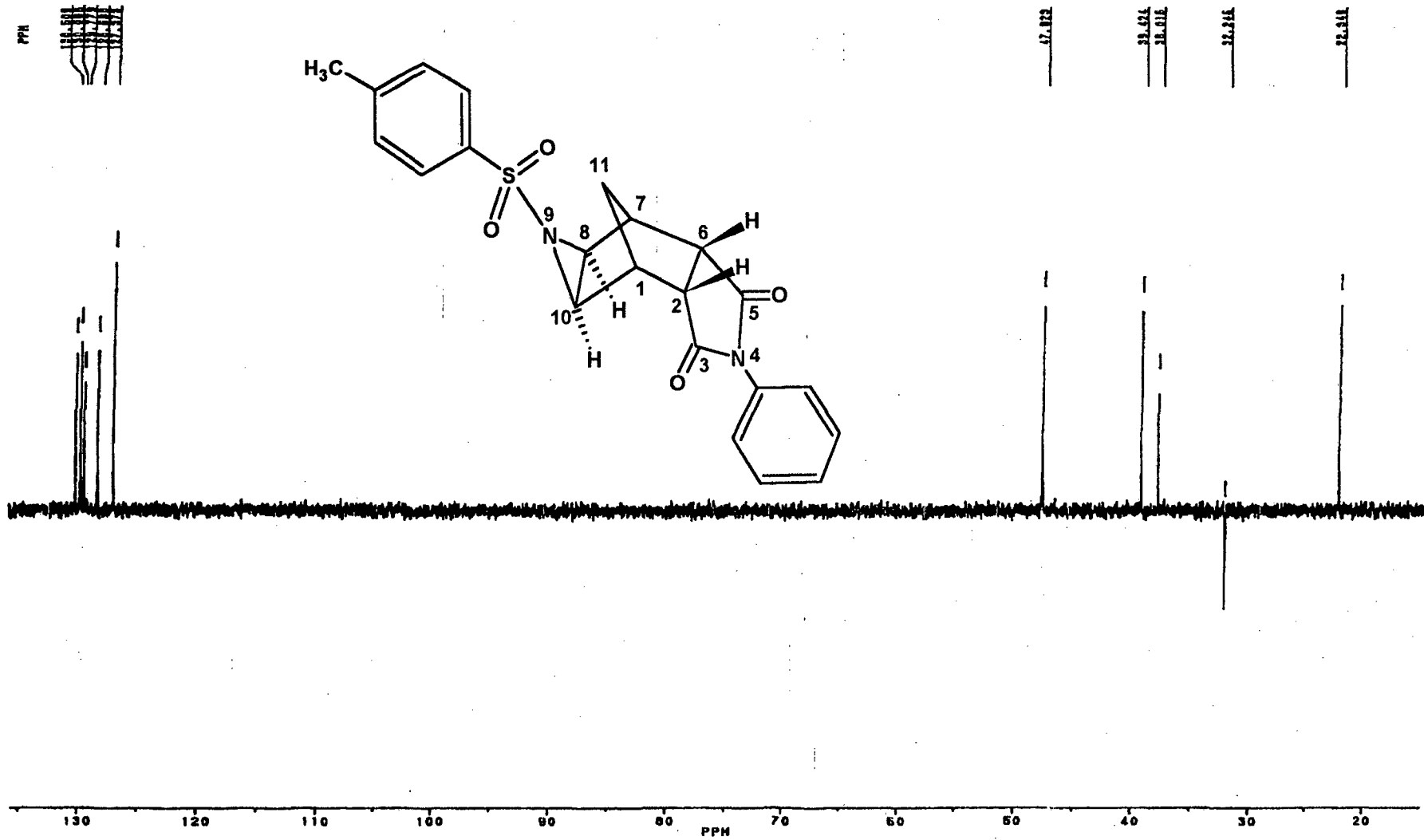


Figura 15 – Espectro de $mn^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) do composto *exo,endo* aziridina (1a) $X = \text{H}$ e $Z = \text{CH}_3$.

Realizou-se uma análise de $\text{rmn } ^1\text{H}$ do produto bruto para as aziridinas *exo-endo* e *endo-endo* 9-(4'-metilfenilsulfonil)-4-fenil-4,9-diazatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecano-3,5-diona (1a e 2a), 9-(4'-metilfenilsulfonil)-4-(4"-metilfenil)-4,9-diazatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecano-3,5-diona (1d e 2d) e 9-(4'-metilfenilsulfonil)-4-(4"-metoxifenil)-4,9-diazatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecano-3,5-diona (1e e 2e) com o objetivo de quantificar a razão entre os isômeros.

Calculou-se a porcentagem de cada isômero pela integração relativa dos sinais correspondentes aos hidrogênios 2 e 6 (Em torno de δ 3,29 ppm para os isômeros *exo-endo* e δ 3,56 ppm para os isômeros *endo-endo*) e também para os sinais correspondentes aos hidrogênios 8 e 10 (Em torno de δ 3,05 ppm para os isômeros *exo-endo* e δ 3,24 ppm para os isômeros *endo-endo*). O resultado destes cálculos encontra-se resumido na Tabela 10.

TABELA 10 – RAZÃO ENTRE OS ISÔMEROS FORMADOS

Substituinte X	Hidrogênios 2 e 6		Hidrogênios 8 e 10	
	<i>exo-endo</i> (%)	<i>endo-endo</i> (%)	<i>exo-endo</i> (%)	<i>endo-endo</i> (%)
H	65 (1a)	35 (2a)	72 (1a)	28 (2a)
4-CH ₃	58 (1d)	42 (2d)	60 (1d)	40 (2d)
4-OCH ₃	70 (1e)	30 (2e)	71 (1e)	29 (2e)

Conforme descrito anteriormente (Item 1.1), para os compostos (4 e 5) relacionados encontrados na literatura.^{10,11} Os autores obtiveram *exo* e *endo* aziridinas, sendo que o isômero *endo* foi obtido em maior proporção (aproximadamente na proporção de 70 : 30 %).

Segundo o mecanismo proposto pelos autores (Esquema 7, Item 1.1), ocorreu a formação do isômero *exo* em maior quantidade, somente no caso em que o *cis*-endo dimetil éster foi utilizado, devido ao impedimento estérico provocado pelo grupo éster.

No presente trabalho, partindo-se somente do *cis*-endo norborneno 5,6-dicarboximida (succinimidas (39)), obteve-se uma maior proporção de aziridinas *exo* em relação a *endo*. Acredita-se que o mecanismo seja semelhante ao proposto pelos referidos autores e que neste caso o impedimento estérico é causado pelo grupo dicarboximida.

Quando da realização dos testes preliminares de atividade biológica dos compostos sintetizados neste trabalho, verificou-se potencial atividade antidepressiva, entre outras. Como o anel aziridínico não está presente nos fármacos antidepressivos conhecidos, elegeu-se o estudo da atividade antidepressiva, através do TNF, postergando para um trabalho futuro, os outros tipos de atividade que possam vir a ser comprovadas.

Resultados de testes preliminares (ainda não publicados), realizados em conjunto com a Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, demonstraram que os compostos (2a) e (2b), apresentaram importante atividade citotóxica no bioensaio de toxicidade geral frente a *Artemia salina*. Posteriormente serão realizados ensaios mais específicos para detectar possíveis atividades antitumorais.

4.2 RESULTADOS DOS ENSAIOS BIOLÓGICOS

Os resultados dos testes de natação forçada com camundongos, encontram-se resumidos nas Figuras 16 (para Imipramina), 17 (A e B para as aziridinas 1a e 2a) e 19 (para o conjunto dos compostos com estereoquímica *endo-endo* (série 2)).

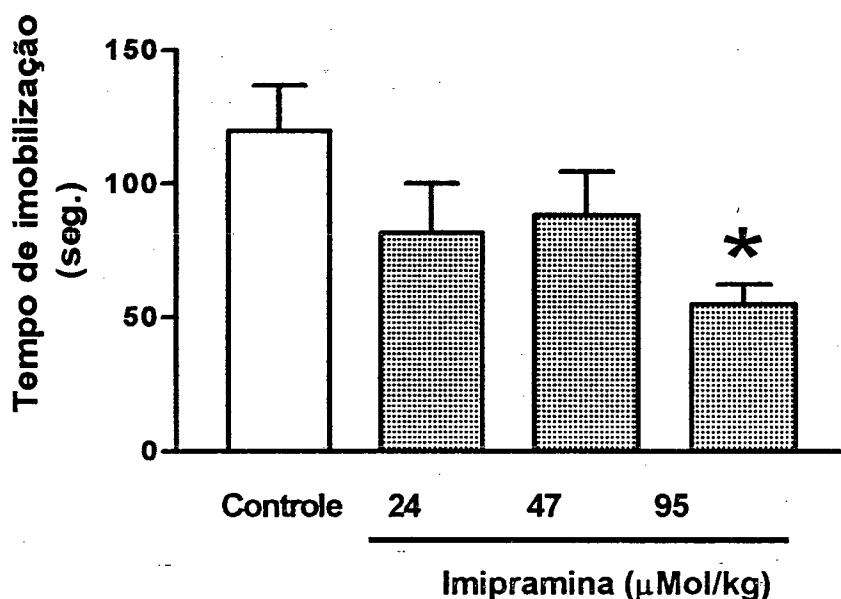


Figura 16 – Efeito da administração intraperitoneal (i.p.) de imipramina em camundongos suíços machos no tempo de imobilização no TNF.

Na Figura 16 cada coluna representa a média dos resultados obtidos e as barras verticais indicam o erro padrão médio (EPM). Neste teste utilizou-se um número de animais (n) igual a 8 para o controle, 8 para a dose de 24 $\mu\text{Mol/kg}$, 8 para 47 $\mu\text{Mol/kg}$ e 7 para 95 $\mu\text{Mol/kg}$. Para o tratamento estatístico dos dados foi utilizado o teste "t" student, através do qual verificou-se que somente na dose de 95 $\mu\text{Mol/kg}$, a imipramina apresentou atividade antidepressiva significativa com uma confiabilidade de 95 % (* = $p < 0.05$).

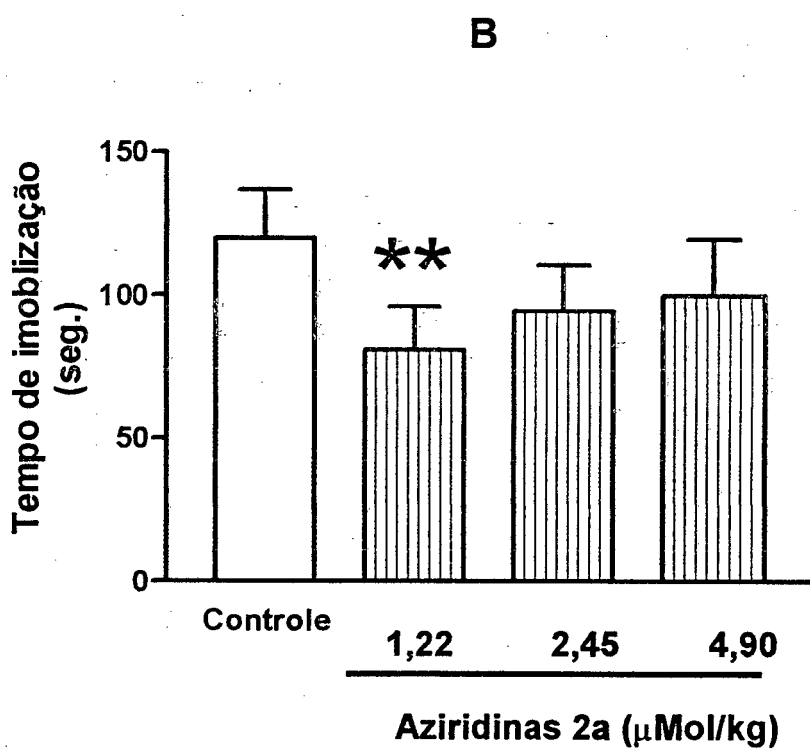
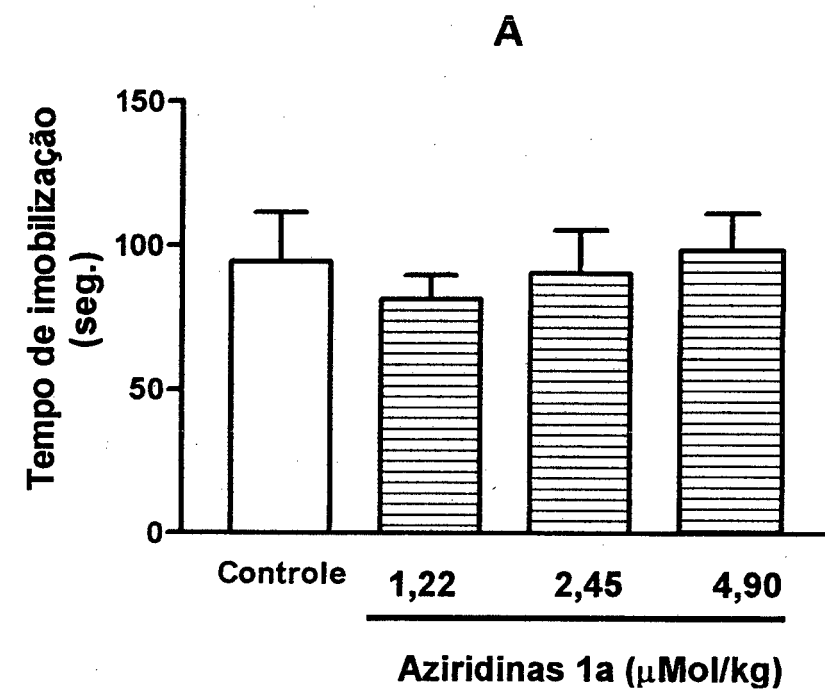


Figura 17 – Efeito da administração i.p. das aziridinas 1a (A) e 2a (B) em camundongos suíços machos no tempo de imobilização no TNF.

Na Figura 17 cada coluna representa a média dos resultados obtidos e as barras verticais indicam o EPM. No teste da aziridina (1a) (Figura 17A) utilizou-se n igual a 8 animais para o controle, 8 para a dose de 1,22 $\mu\text{Mol/kg}$, 7 para 2,45 $\mu\text{Mol/kg}$ e 7 para 4,90 $\mu\text{Mol/kg}$. No teste da aziridina (2a) (Figura 17B) utilizou-se n igual a 6 animais para o controle, 6 para a dose de 1,22 $\mu\text{Mol/kg}$, 7 para 2,45 $\mu\text{Mol/kg}$ e 7 para 4,90 $\mu\text{Mol/kg}$. Para o tratamento estatístico dos dados foi utilizado o teste "t" student, através do qual verificou-se que somente a aziridina *endo-endo* (2a) na dose de 1,22 $\mu\text{Mol/kg}$, apresentou atividade antidepressiva significativa com uma confiabilidade de 90 % (** = $p < 0.10$).

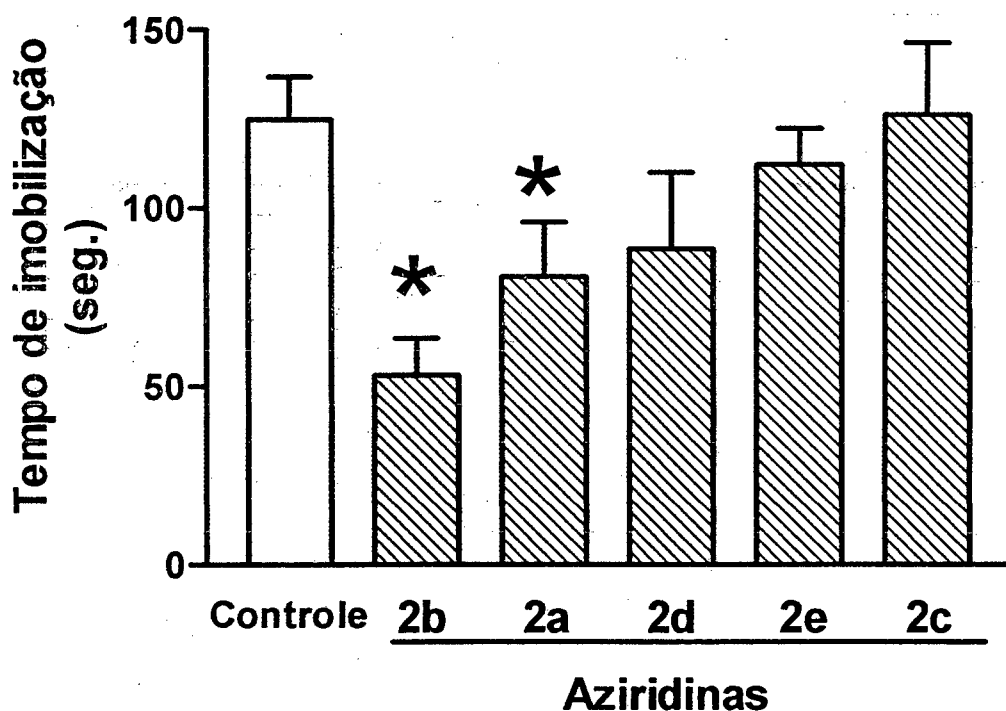


Figura 18 – Efeito da administração *i.p.* de aziridinas ($2,3 \pm 0,14$ [dp] $\mu\text{Mol/kg}$) em camundongos suíços machos no tempo de imobilização no TNF.

Na Figura 18 cada coluna representa a média dos resultados obtidos e as barras verticais indicam o erro padrão médio (EPM). Neste teste utilizou-se n igual a 7 animais para o controle, 6 para o composto (2b), 6 para (2a), 7 para (2d), 8 para (2e) e 8 para (2c). Para o tratamento estatístico dos dados foi utilizado o teste "t" student, através do qual verificou-se que somente os compostos (2b) e (2a) apresentaram atividade antidepressiva significativa com uma confiabilidade de 95 % (* = $p < 0.05$).

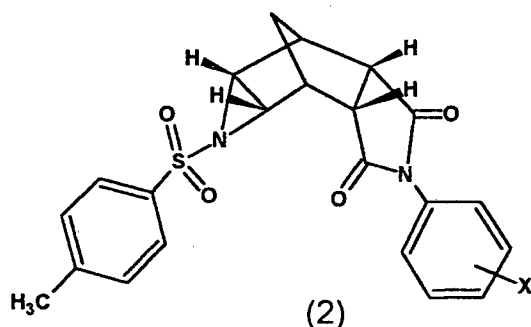
Os efeitos da administração das aziridinas *exo-endo* (1a) (X = H) e *endo-endo* (2a) (X = H) no tempo de imobilização no TNF demonstraram a ausência de atividade para o composto (1a), assinalando, porém, a atividade do composto (2a). Com base nestes resultados, realizaram-se os ensaios nos compostos da série (2) (somente com a estereoquímica *endo-endo*), onde dois compostos (2a) (X = H) e (2b) (X = 4-Cl) apresentaram efeito estatisticamente significativo.

A imipramina (24) foi utilizada para efeito de validação do método, apresentando atividade, numericamente semelhante à aziridina (2b), numa dose em torno de 40 vezes maior. Os compostos (2d) e (2e), embora tenham apresentado valores numéricos diferentes do controle, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

4.3 RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA

Uma vez que somente os compostos aziridínicos (2a) e (2b) apresentaram atividade antidepressiva significativa, porém não diferindo entre si, eles foram classificados em primeiro e segundo composto mais potente (Tabela 11), para efeito de comparação com a ordem de potência para várias dependências paramétricas, conforme mostra a Tabela 1 (Item 1.3.2). As outras aziridinas foram classificadas de terceira a quinta colocação.

TABELA 11 – ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA DE AZIRIDINAS



Compostos	X	T. I. TNF ^b (s)	Ordem de efeito	
			Observada	Calculada para E ₄ ^a
2c	3,4-diCl	126,25	3-5	2-5
2b	4-Cl	53,00	1-2	2-5
2d	4-CH ₃	88.57	3-5	2-5
2e	4-OCH ₃	112.25	3-5	2-5
2a	H	80.83	1-2	1

^a Efeito estérico desfavorável para substituinte na posição 4

^b Tempo (s) de imobilização no teste de natação forçada (TNF)

Embora a ordem de efeito demonstrada pelo grupo inicial de compostos não corresponda exatamente a nenhuma ordem calculada para qualquer parâmetro dado na Tabela 1 (Item 1.3.2), há indícios da presença de

algum efeito estérico desfavorável na posição 4, tendo em vista que o composto (2a) X = H, apresenta-se entre os dois mais ativos.

Levando estes dados à Tabela 2 (Item 1.3.2) obtém-se a sugestão de uma nova série de compostos a ser sintetizada, possivelmente mais potente que a série sintética inicial, cujos substituintes são 3-Cl; 3-CH₃; 3-OCH₃; 3-N(CH₃)₂; 3-CF₃ e 3,5-Cl₂ e levam em consideração o efeito de impedimento estérico provocado pela substituição do anel na posição 4 (E₄).

Situação semelhante encontra-se descrita por Blank e colaboradores no estudo da atividade hipoglicemiante de fenaciltrifenilfosforanos,⁵⁸ onde dentre quatro dos substituintes utilizados no que seria a segunda série de compostos, um apresentou atividade semelhante ao substituído com H e os outros três apresentaram incremento de potência.

O presente trabalho aponta para a necessidade de futuras investigações com a finalidade de comprovar a adaptação do método para este modelo de estrutura perante o efeito ora testado, realizando a síntese da nova série sugerida pelo método manual de Topliss.

Uma outra possibilidade é que os compostos com substituintes retiradores de elétrons sejam os mais ativos, só que, no caso do composto (2c) X = 3,4-diCl, o cloro na posição 3 do anel, é que esteja causando um impedimento estérico ou exercendo um outro efeito, desativando a molécula frente a atividade biológica. Diante disso há necessidade também de sintetizar e testar outros compostos com substituintes retiradores de elétrons, como por exemplo, 4-F, 4-Br e 4-NO₂ entre outros.

5 CONCLUSÕES

- Foram sintetizados isômeros *exo-endo* e *endo-endo* de uma série de sulfonilaziridinas, compostos (1a), (2a), (1b), (2b), (1c), (2c), (1d), (2d), (1e), (2e), (1f), (2f), (1g), (2g), (1h) e (2h), ainda não descritos na literatura;

- Inicialmente as aziridinas *exo-endo* (1a) e *endo-endo* (2a), foram testadas e somente a aziridina *endo-endo* (2a) apresentou atividade antidepressiva significativa no TNF, utilizando-se camundongos. Conseqüentemente a série das aziridinas *endo-endo* (2a) (2b), (2c), (2d) e (2e), foi testada sendo que os compostos (2a) e (2b) apresentaram atividade antidepressiva significativa.

- Pelo método manual de Topliss, sugere-se que as próximas aziridinas a serem sintetizadas serão aquelas com substituintes no anel aromático: 3-Cl; 3-CH₃; 3-OCH₃; 3-N(CH₃)₂; 3-CF₃ e 3,5-diCl;...

- Nos testes preliminares os compostos (2a) e (2b) apresentaram importante atividade citotóxica frente ao microcrustáceo *Artemia salina*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 HARGREAVES, M. K., PRITCHARD, J. G., DAVE, H. R. Cyclic Carboxylic Monoimides. *Chem. Rev.* v. 70, n. 4, p. 439 – 469, Aug, 1970.
- 2 ANDRICOPULO, A. D. *Síntese de Compostos N-Aril e N-Alquilarilimídicos Cíclicos. Correlação Estrutura Química - Atividade Biológica.* Departamento de Química-UFSC, 1996. 75 p. (Dissertação, Mestrado em Química Orgânica).
- 3 CORRÊA, R. *Síntese de Compostos Imídicos Cíclicos de Interesse Biológico.* Departamento de Química-UFSC, 1997. 166 p. (Dissertação, Mestrado em Química Orgânica).
- 4 TOPLISS J. G. A Manual Method for Applying the Hansch Approach to Drug Design. *J. Med. Chem.* v. 20, n. 4, p. 463-469, 1977.
- 5 STREITWIESER Jr, A., HEATHCOCK, C. H. *Introduction to Organic Chemistry.* 2 ed. New York: Macmillan Publishing. 1981. 1258 p.
- 6 MARCH, J. . *Advanced Organic Chemistry – Reactions, Mechanisms, and Structure.* 3. ed. New York: John Wiley & Sons. 1985. 1346 p.
- 7 NUNES, R. J. *The Chemistry and Biological Activity of Cyclic Imidobenzenesulphonyl Derivatives.* Hatfield: Hatfield Polytechnic, 1986. 212 p. (PhD Thesis in Organic Chemistry).

- 8 ZALKOW, L. H., OEHLISCHLAGER, A. C. The Reaction of Benzenesulfonyl Azide with Bicyclo [2.2.1]-2-heptene. *J. Org. Chem.* v. 28, p. 3303 – 3309, 1963.
- 9 ZALKOW, L. H., KENNEDY, C. D. The Reaction of Benzenesulfonyl Azide with 2,3-*endo-cis*-Dicarboxybicyclo [2.2.1]-2-heptene Anhydride. *J. Org. Chem.* v. 28, p. 3309-3312, 1963.
- 10 HALE, R. L., ZALKOW, L. H. The Reaction of Benzenesulfonyl Azide with *cis-endo* and *cis-exo* Norbornene-5,6-dicarboxylic Acid Anhydrides and Methyl Esters. The Formation of *endo* Aziridines from *exo* Triazolines. *Tetrahedron.* v. 25, p. 1393 – 1405, 1969.
- 11 OEHLISCHLAGER, A. C., ZALKOW, L. H. Evidence for the Formation of *exo* and *endo* Aziridines in the reaction of *cis-endo* and *cis-exo*-Bicyclo[2.2.1]-5-heptene-2,3-dicarboxylic Anhydride and Benzenosulfonyl Azide. *Can. J. Chem.* v. 47, n. 3, p. 461 – 465, 1969.
- 12 CAREY, F. A., SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry – Part A.* 3. ed. New York: Plenum Press. 1990. 802 p.
- 13 CARRUTHERS, W. *Some modern methods of organic synthesis.* 3. ed. Cambridge: Cambridge University, 1993. 526 p.
- 14 AULT, A. *Techniques and Experiments for Organic Chemistry.* 5. ed. New York: Waveland. 1994. 541 p.

- 15 BERSON, J. A., REYNOLDS, R. D., JONES, W. M. The Stereochemistry and Mechanism of the Diels-Alder reaction. An "Internal" Mechanism for the Interconversion of *endo-exo* Isomers. *J. Amer. Chem. Soc.* v. 78, n. 5, p. 6049 – 6053, Dec, 1956.
- 16 LEE, M. W., HERNDON, W. C. Stereochemistry of the Furan-Maleic Anhydride Cycloaddition. *J. Org. Chem.* v. 43, n. 3, 518, 1978.
- 17 CHENIER, P. J., BAUER, M. J., HODGE, C. L. Synthesis and Chemistry of Some Tricyclic Cyclopropenes. 3. Tricyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-2(4)-ene. *J. Org. Chem.* v. 57, n. 22, p. 5959 – 5962, 1992.
- 18 MONTANARI, C. A. Química Medicinal: Contribuição e Perspectiva no Desenvolvimento da Farmacoterapia. *Química Nova.* v. 18, n. 1, p. 56 – 62, 1995.
- 19 KOROLKOVAS, A., BURCKHALTER, J. H. *Química Farmacêutica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 783 p.
- 20 WERMUTH, C. G. *Medicinal Chemistry for the 21st Century.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. p. 191.
- 21 GRANITO, C. E., BECKER, G. T., ROBERTS, S., et. al. *J. Chem. Doc.* v. 11, n. 2, p 106, 1971. apud TOPLISS J. G. A Manual Method for Applying the Hansch Approach to Drug Design. *J. Med. Chem.* v. 20, n. 4, p. 463-469, 1977.

- 22 GOODFORD, P. J. *Adv. Pharmacol. Chemother.* v. 11, p. 51, 1973. apud TOPLISS J. G. A Manual Method for Applying the Hansch Approach to Drug Design. *J. Med. Chem.* v. 20, n. 4, p. 463-469, 1977.
- 23 KALGUTKAR, A. S., CREWS, B. C., MARNETT, L. J. Design, Synthesis, and Biochemical Evaluation of N-Substituted Maleimides as Inhibitors of Prostaglandin Endoperoxide Synthases. *J. Med. Chem.* v. 39, n. 8, p. 1692 – 1703, 1996.
- 24 CECHINEL FILHO, V. Obtenção de compostos Farmacologicamente Ativos a Partir de Produtos Naturais. Correlação Estrutura Química – Atividade Biológica. Departamento de Química-UFSC, 1995. p. 73 – 85 (Tese de Doutorado em Química Orgânica).
- 25 DEUTSCH, H. M., GELBAUM, L. T., McLAUGHLIN, M., et al. Synthesis of Congeners and Prodrugs of the Benzene Maleimide Photoadduct Mitindomide as Potential Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* v. 29, n. 11, p. 2164 – 2170, 1986.
- 26 BRAÑA, M. F., CASTELLANO, J. M., PERRON, D., et al. Chromophore-modified bis-naphthalimides: Synthesis and Antitumor Activity of bis-dibenz[de,h]isoquinoline-1,3-diones. *J. Med. Chem.* v. 40, n. 4, p. 449 – 454, 1997.
- 27 GOODMAN, L. S., GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 1232 p.

- 28 CIPOLLINA, J. A., RUEDIGER, E. H., NEW, J. S., et al. Synthesis and Biological-Activity of the Putative Metabolites of the Atypical Antipsychotic Agent Tiospirone. *J. Med. Chem.* v. 34, n. 11, p. 3316 – 3328, 1991.
- 29 NEW, J. S., YEVICH, J. P., EISON, M. S. et al. Buspirone Analogues. 2. Structure-Activity Relationships of Aromatic Imide Derivatives. *J. Med. Chem.* v. 29, n. 8, p. 1476 – 1482, 1986.
- 30 STRATFORD, E. S., CURLEY Jr., R. W. Synthesis of Aminomethyl-Substituted Cyclic Imide Derivatives for Evaluation as Anticonvulsants. *J. Med. Chem.* v. 26, n. 10, p. 1463 – 1469, 1983.
- 31 QUINT, M. L., NUNES, R. J., TONUSSI, C. R., CORRÊA, R. *Síntese e Atividade Antinociceptiva de Arilcitraconimidaz.* In: Encontro de Química da Região Sul, VI., 1998, Maringá: SBQ, 4 a 6 Nov. p. QO-25.
- 32 PRATT, W. B., et al. *The Anticancer Drugs.* New York: Oxford University Press. 1994. p. 127.
- 33 KUMAR, G. S., MUSSER, S. M., CUMMINGS, J., et al. 2,7-Diaminomitosenone, a Monofunctional Mitomycin C Derivative, Alkylates DNA in the Major Groove. Structure and Base-Sequence Specificity of the DNA Adduct and Mechanism of the Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* v. 118, n. 39, p. 9209 – 9217, Oct, 1996.

- 34 KIM, J. Y., SU, T. L., CHOU, T. C., et al. Cyclopent[a]anthraquinones as DNA-Intercalating Agents with Covalent Bond Formation Potential: Synthesis and Biological Activity. *J. Med. Chem.* v. 39, n. 14, p. 2812 – 2818, 1996.
- 35 SUTO, M. J., STIER, M. A., WERBEL, S. L. M., et al. A New Class of Analogues of the Bifunctional Radiosensitizer α -(1-Aziridinylmethyl)-2-nitro-1H-imidazole-1-ethanol (RSU 1069): The Cycloalkylaziridines. *J. Med. Chem.* v. 34, n. 8, p. 2484 – 2488, 1991.
- 36 SKIBO, E. B., SCHULZ, W. G. Pyrrol[1,2- α]benzimidazole-Based Aziridinyl Quinones. A New Class of DNA Cleaving Agent Exhibiting G and A Base Specificity. *J. Med. Chem.* v. 36, n. 21, p. 3050 – 3055, 1993.
- 37 DEITOS, F., COPETTE, F. R., PASQUALOTTO, A. C. et al. *Revisão: Antidepressivos e seus efeitos colaterais, quais são e como reconhecê-los.* Capturado em 14 Set. On-line. Disponível na Internet, <http://www.moreirajr.com.br/clinica/mar99/rctantideprer.htm>.
- 38 EBERLEIN, W. G., TRUMMLITZ, G., ENGEL, W. W., et al. Tricyclic Compounds as Selective Antimuscarinics. Structural Requirements for Selectivity Toward the Muscarinic Acetylcholine-Receptor in a Series of Pirenzepine and Imipramine Analogs. *J. Med. Chem.* v. 30, n. 8, p. 1378 – 1382, Aug. 1987. Obtida via base de dados WEBOFSCIENCE. Capturado em 9 de Nov. 1999. On-line. Disponível na Internet <http://webofscience.fapesp.br>

- 39 MARTIN, A. R., PARADKAR, V. M., PENG, G. W., et al. Conformationally Restricted Tricyclic AntiDepressants. Octahydrodibenzazepinonaphthyridines as Rigid Imipramine Analogs. *J. Med. Chem.* v. 23, n. 8, p. 865 – 873, 1980. Obtida via base de dados WEBOFSCIENCE. Capturado em 9 de Nov. 1999. On-line. Disponível na Internet <http://webofscience.fapesp.br>
- 40 KELLEY, J. L., MUSSO, D. L., BOSWELL, G. E., et al. (2S,3S,5R)-2-(3,5-difluorophenyl)-3,5-dimethyl-2-morpholinol: A Novel Antidepressant Agent and Selective Inhibitor of Norepinephrine Uptake. *J. Med. Chem.* v. 39, n. 2, p. 347 – 349 Jan, 1996.
- 41 HARFENIST, M., JOYNER, C. T., MIZE, P. D. et. Al. Seletive Inhibitors of Monoamine Oxidase. 2. Arylamide SAR. *J. Med. Chem.* v. 37, n. 13, p. 2085 – 2089, Jan. 1994.
- 42 HARFENIST, M., MCGEE, D. P. C., REEVES, M.D., et al. Selective Inhibitors of Monoamine Oxidase (MAO). 1-Substituted Phenoxathiin Inhibitors Containing no Nitrogen that Inhibit MAO a by Binding it to a Hydrophobic Site. *J. Med. Chem.* v. 41, n. 12, 2118 – 2125 Jun, 1998.
- 43 KORN, A., EICHLER, H. G., FISCHBACH, R., et al. Moclobemide, a New Reversible MAO Inhibitor Interaction with Tyramine and Tricyclic Antidepressants in Healthy-Volunteers and Depressive Patients. *Psychopharmacology.* v. 88, n. 2, 153 – 157, 1986.

- 44 HAEFELY, W., BURKARD, W. P., CESURA, A. M., et al. Biochemistry and Pharmacology of Moclobemide, a Prototype Rima. *Psychopharmacology*. v. 106, S6-S14, Suppl. S, Feb, 1992.
- 45 PRASAD, A., GLOVER, V., GOODWIN, B. L., et al. Enhanced Pressor Sensitivity to Oral Tyramine Challenge Following High-Dose Selegiline Treatment. *Psychopharmacology*. v. 95, n. 4, 540 – 543, 1988.
- 46 BITSIOS, P., SZABADI, E., BRADSHAW, C. M. Comparison of the Effects of Venlafaxine, Paroxetine and Desipramine on the Pupillary Light Reflex in Man. *Psychopharmacology*. v. 143, n. 3, p. 286 – 292, Apr. 1999. Obtido via base de dados WEBOFSCIENCE. Capturado em 9 de Nov. 1999. Online. Disponível na Internet <http://webofscience.fapesp.br>
- 47 PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3. ed. São Paulo: Pergamon Press, 1988. 392 p.
- 48 CAVA, M.P., DEANA, A. A., MUTH, K. et al. N-phenylmaleimide. In: BAUMGARTEN, H. E. *Organic Syntheses Collective*. New York: Jhon Wiley and Sons, 1973. v. V, p. 944 – 946.
- 49 BEILSTEIN, PRAGER, TACOBSON, RICHTER, *Beilstein Handbuch der Organischen Chemie Vierte Auflage*, v. 21, p. 400
- 50 MORGAN, M. S., TIPSON, R. S., LOWY, A., BALDWIN, W. E. Some Derivatives of *cis*-3,6-Endomethylene- Δ^4 -tetrahydrophthalic Acid. *J. Amer. Chem. Soc.* v. 66, p. 404 – 406, Mar, 1944.

- 51 KONOVALOV, A. I., KISELEV, V. D., VIGDOROVICH, O. A. The Diene Synthesis and Charge – Transfer Complexes II. The Reactivity and Complex – Forming Ability of Dienophiles. *J. Org. Chem. USSR*. v. 3, p. 2034 – 2037, 1967.
- 52 PORSOLT, R. D., BERTIN, A., JALFRE, M. "Behavioural Despair" in Rats and Mice: Strain Differences and the Effects of Imipramine. *Eur. J. Pharmacol.* v. 51, 291 – 294, 1978.
- 53 BORSINI, F., LECCI, A., SESSAREGO, A. et. al. Discovery of Antidepressant Activity by Forced Swimming Test May Depend on Pre-exposure of Rats to a Stressful Situation. *Psychopharmacology*. v. 97, p. 183 – 188, 1989.
- 54 PRETSCH, E., CLERC, T., SEIBL, J., SIMON, W. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*. 2. ed. New York: Springer-Verlag, 1989. p. C120, C125, H255 e H256.
- 55 SAMPLE Jr, T. E., HATCH, L. F. *J. Chem. Educ.* v. 45, p. 55, 1968. apud AULT, A. *Techniques and Experiments for Organic Chemistry*. 5. ed. New York: Waveland. 1994. p. 438
- 56 BIAGINI, S. C. G., BUSH, S. M., GIBSON, V. C., et. al. The Synthesis of N-Norbornenyl-Amino Acids and Esters: Monomers for the Preparation of Well Defined Polymers. *Tetrahedron*. v. 51, n. 26, p. 7247 – 7262, 1997.

- 57 BALDWIN, J. E., PINSCHMIDT Jr, R. K., ANDRIST, A. H.
Bicyclo[2.1.0]pent-2-ene. Tests for the Retro-ene Mechanism of
Thermal Isomerization. *J. Amer. Chem. Soc.* v. 92, n. 17, p. 5249 –
5251, Aug, 1970.
- 58 BLANK, B., DI TULLIO, N. W., DEVINEY, L. et al. Synthesis and
Hypoglycemic Activity of Phenacyltriphenylphosphoranes and
Phosponium Salts. *J. Med. Chem.* v. 18, n. 9, p. 952 – 954, 1975.